

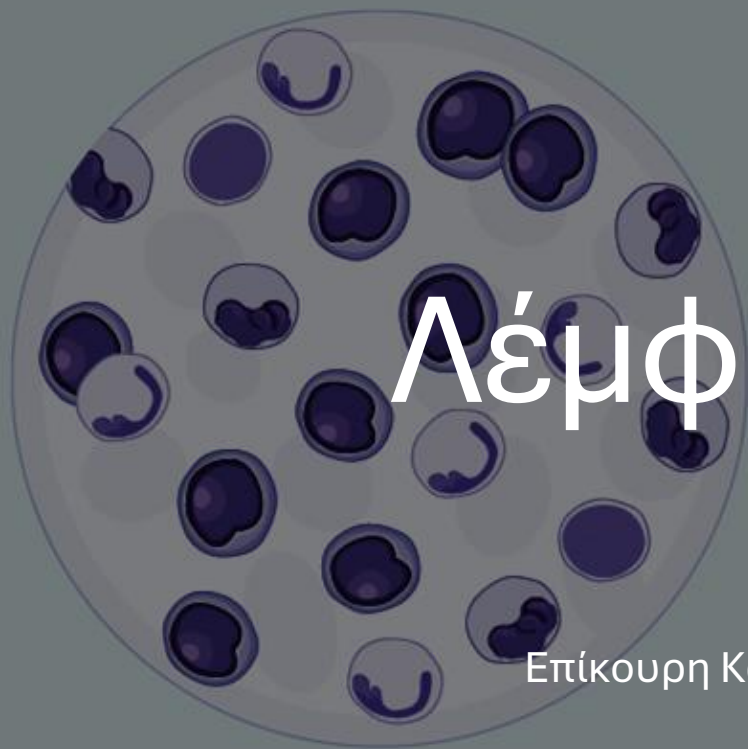
Hodgkin Lymphoma

Λέμφωμα Hodgkin

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Αιματολογίας



Normal cell



Reed Sternberg cells

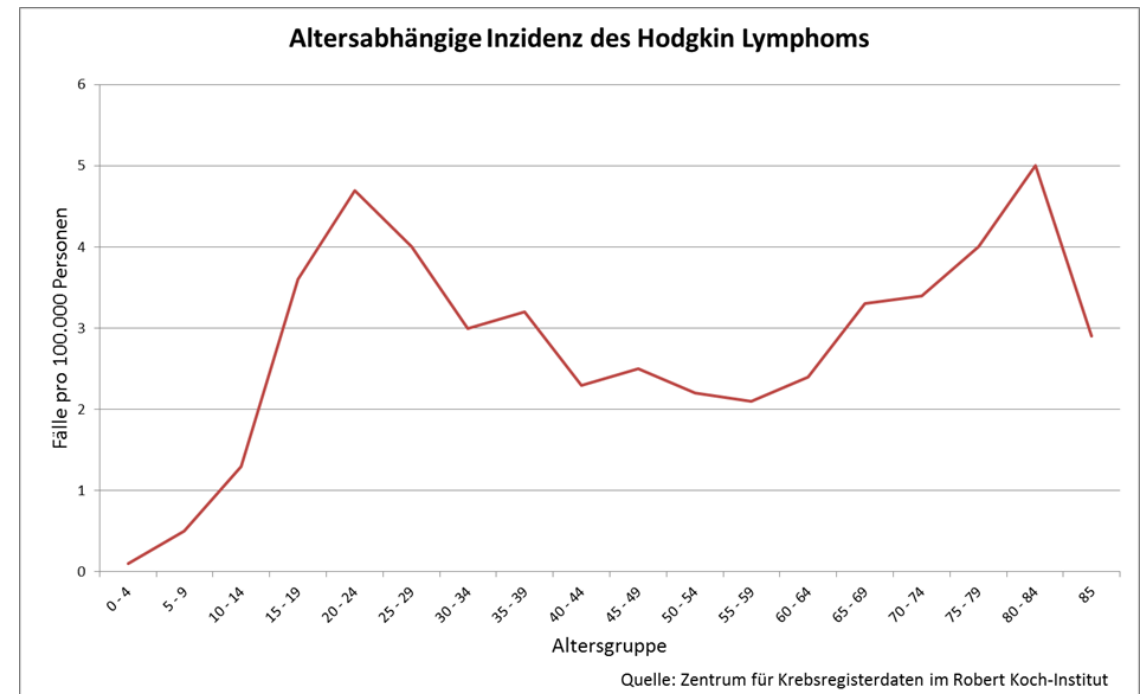
Λέμφωμα Hodgkin- επιδημιολογικά δεδομένα

Επίπτωση ~3/100.000 κατ' έτος

Διάμεση ηλικία 30 έτη

Κατανομή ηλικίας **δικόρυφη**
(20-30 ετών και >60 ετών)

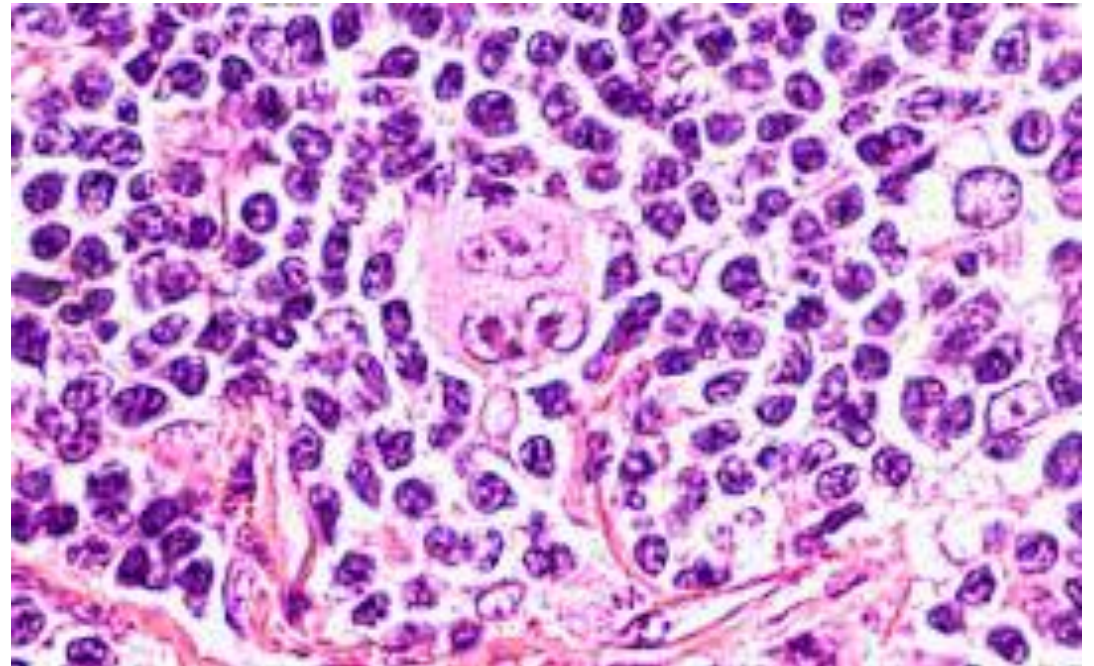
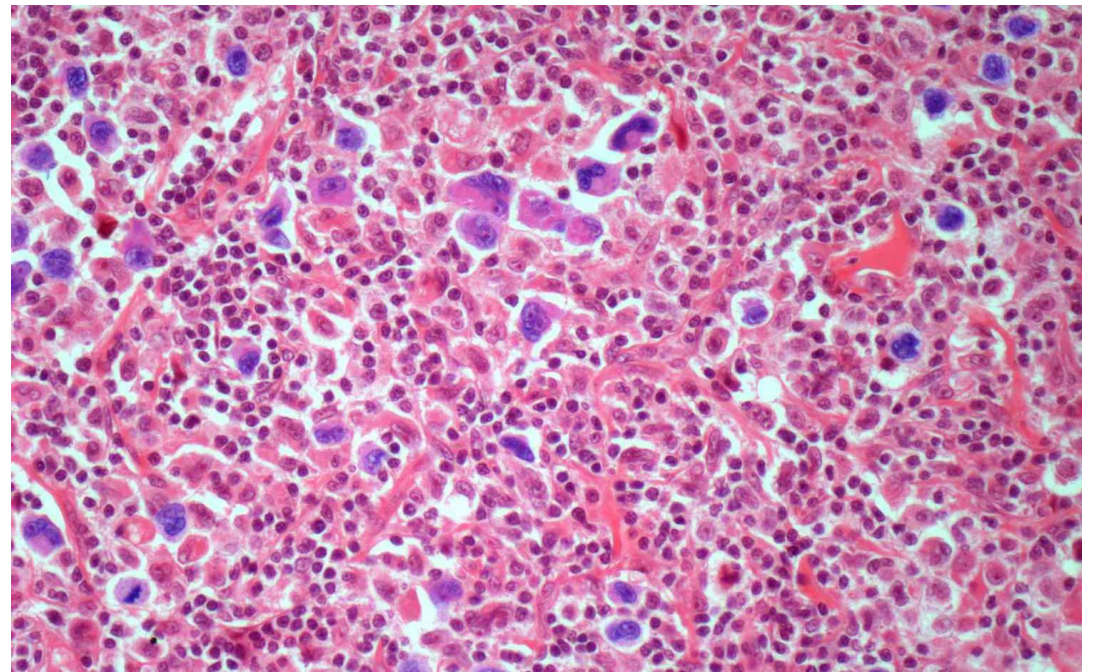
Υπεροχή αρρένων 1.3:1



Λέμφωμα Hodgkin- κύτταρο προέλευσης

Νεοπλασματικό κύτταρο:

- **Διπύρηνιο Reed-Sternberg ή μονοπύρηνιο Hodgkin**
- **B-κυτταρική προέλευση**
- **Φαινότυπος στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin: CD15+, CD20-, CD30+, CD45-**
- **Ρόλος γονιδιώματος EBV στην κακοήθη εξαλλαγή.**
- **Η ιική πρωτεΐνη LMP1 εκφράζεται στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί, τα οδηγεί σε εξαλλαγή και εμποδίζει την απόπτωσή τους.**
- **Στην ιστολογική εξέταση αναγνωρίζεται πολύμορφος αντιδραστικός λεμφοκυτταρικός πληθυσμός ενδεικτικός του λεμφώματος Hodgkin**



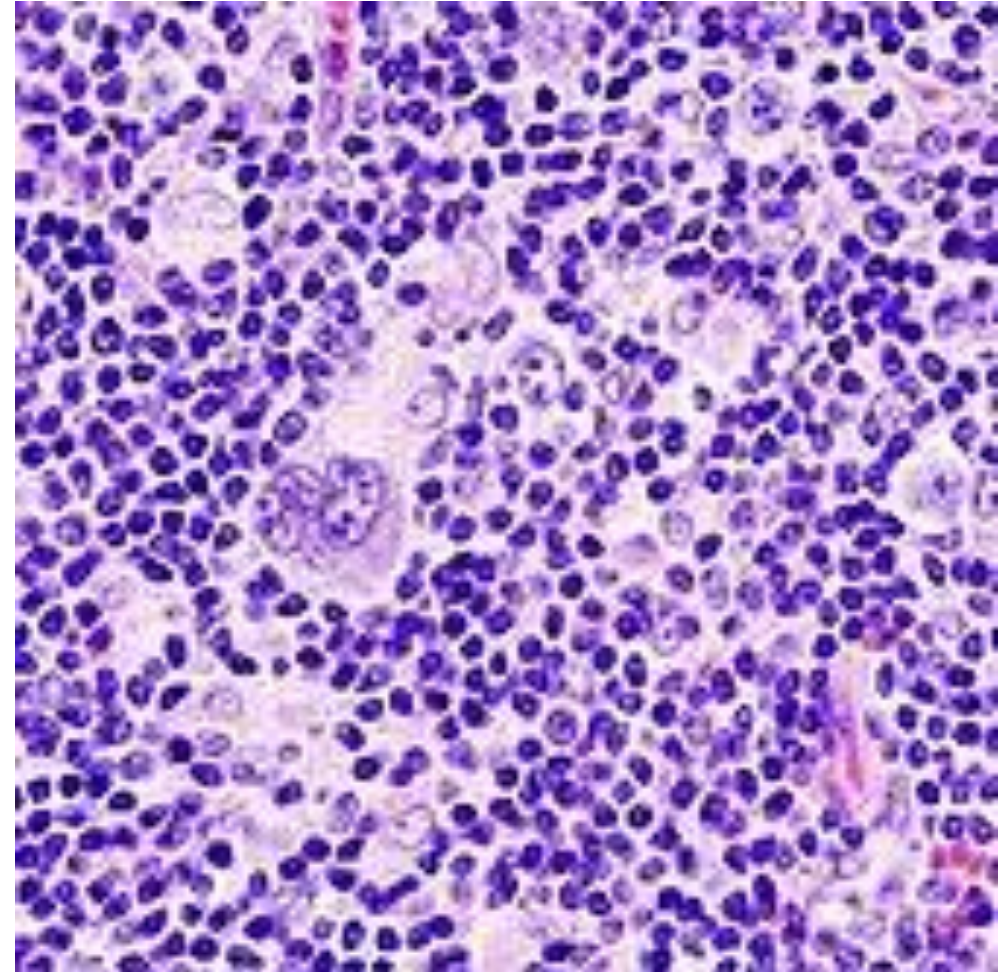
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Διάγνωση – Ιστολογικοί τύποι

Απαραίτητη βιοψία λεμφαδένων

Ιστολογικοί τύποι

- ❑ Τύπος οζώδους λεμφοκυτταρικής επικράτησης (5%)
- ❑ Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin's (95%)
 - Οζώδης σκλήρυνση (65-70%, εφηβεία, συμμετοχή μεσοθωρακίου)
 - Μικτής κυτταροβρίθειας (20-25%, προεφηβική ηλικία, εκτεταμένη νόσος)
 - Λεμφοκυτταρικής υπεροχής (5%) (περιορισμένο στάδιο)
 - Λεμφοκυτταρικής αποστέρησης (1%)



Λέμφωμα Hodgkin- Ανοσοϊστοχημικά Ευρήματα

Δείκτης	Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin	Οζώδης λεμφοκυτταρική επικράτηση
CD30	+	-
CD15	+/-	-
CD45 (LCA)	-	+
CD20	-/+	+
EBV	-/+	-

Λέμφωμα Hodgkin- κλινικές εκδηλώσεις

- Ασυμπτωματική ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια
- Διόγκωση λεμφαδένων με **B-συμπτώματα**
- **Κνησμός** κατά τη διάγνωση
- **Παρατεινόμενο εμπύρετο ή άλλα B-συμπτώματα**

20-30% B-συμπτώματα:

πυρετός (κυματοειδής), απώλεια βάρους (>10% του βάρους σώματος), νυχτερινές εφιδρώσεις, κνησμός

Άλλα συμπτώματα όπως **ανορεξία, αδυναμία, καταβολή δυνάμεων**

- **Βήχας, δύσπνοια** στην κόπωση ή **σύνδρομο άνω κοίλης**
- **Διεύρυνση μεσοθωρακίου** σε **τυχαία ακτινογραφία** θώρακος

Σπανιότερα συμπτώματα

- **άλγος μετά τη λήψη αλκοόλ** (στο θώρακα ή την οσφύ ή τους λεμφαδένες)
- **παρaneoπλασματικές εκδηλώσεις**



Λέμφωμα Hodgkin- ανατομικές θέσεις προσβολής

- **Τραχηλικοί-υπερκλείδιοι** 80-85%
- **Μεσοθωράκιο** 50-60%
- **Μασχαλιαίοι** 25%
- Παραορτικοί 25% (30-40)
- Λαγόνιοι 20%
- Βουβωνικοί 12%
- Μεσεντέριοι 1-4%
- Επιτροχίλιοι <1%

- Σπλήνας 9%
- Πνεύμονας 7%
- Μυελός των οστών 6%
- Ήπαρ 5%
- Οστά 2%
- Δακτύλιος Waldeyer 1-2%

Λέμφωμα Hodgkin- εργαστηριακά ευρήματα

- **Λευκοκυττάρωση** – αυξημένα πολυμορφοπύρρηνα
- **Ηωσινοφιλία** (παραγωγή IL-5 από τα R-S κύτταρα)
- **Θρομβοκυττάρωση**
- **Λεμφοπενία**
- **Ορθόχρωμη** – ορθοκυτταρική αναιμία (χρόνιας νόσου)
- **Αυξημένη TKE ≥ 50 , CRP και φερριτίνη ορού**
- **Αυξημένη LDH και $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη ορού**
- **Αυξημένη ALP ορού**
- **Χαμηλή αλβουμίνη ορού**

Λέμφωμα Hodgkin- Σταδιοποίηση

Κλινική Σταδιοποίηση με το Σύστημα Ann-Arbor

B-συμπτώματα

- Πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$ χωρίς λοίμωξη
- Νυκτερινές εφιδρώσεις
- Απώλεια βάρους $>10\%$ σε 6 μήνες
- Κνησμός

Λέμφωμα Hodgkin- Σταδιοποίηση

Ιστορικό

Φυσική Εξέταση

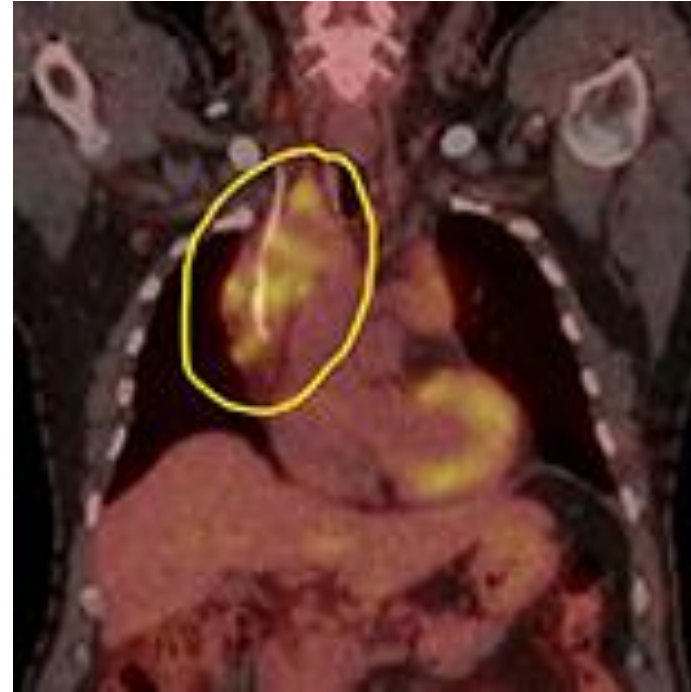
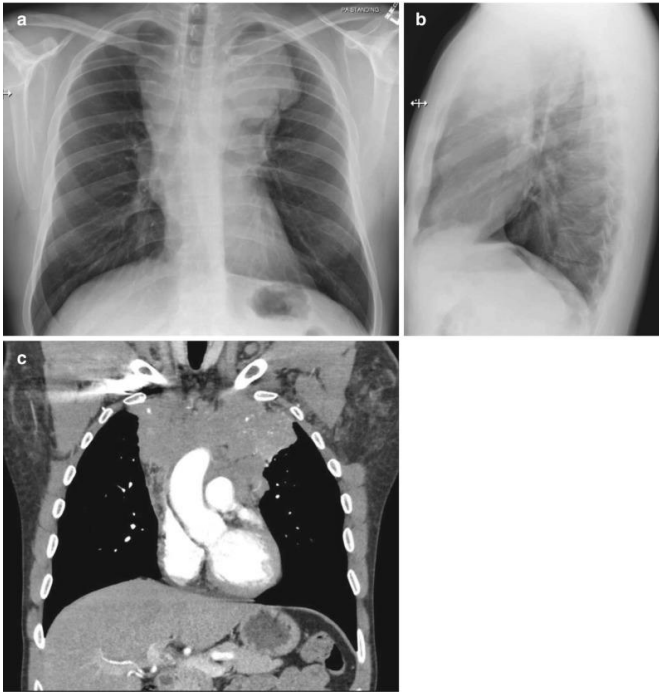
A/a θώρακος

Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος,
άνω και κάτω κοιλίας και
οπισθοπεριτοναϊκού χώρου

PET / CT

Οστεομυελική βιοψία (δεν συστήνεται αν
διενεργείται PET/CT)

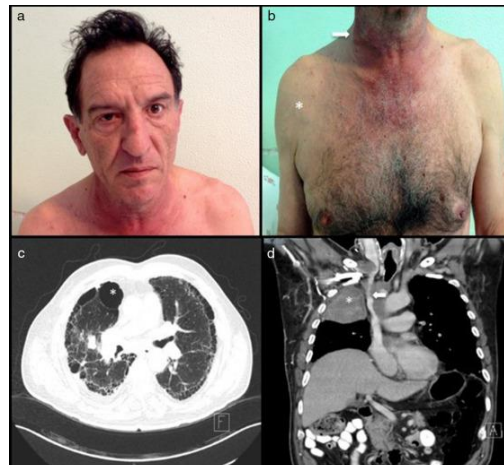
Αναλόγως των κλινικών συμπτωμάτων και
των απεικονιστικών ευρημάτων



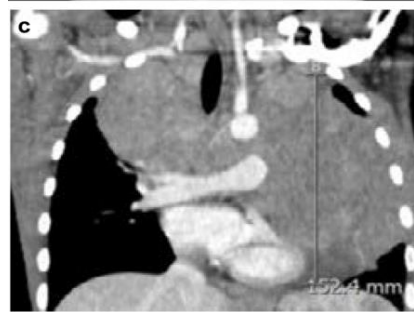
Σύνδρομο άνω κοίλης

Pemberton's maneuver

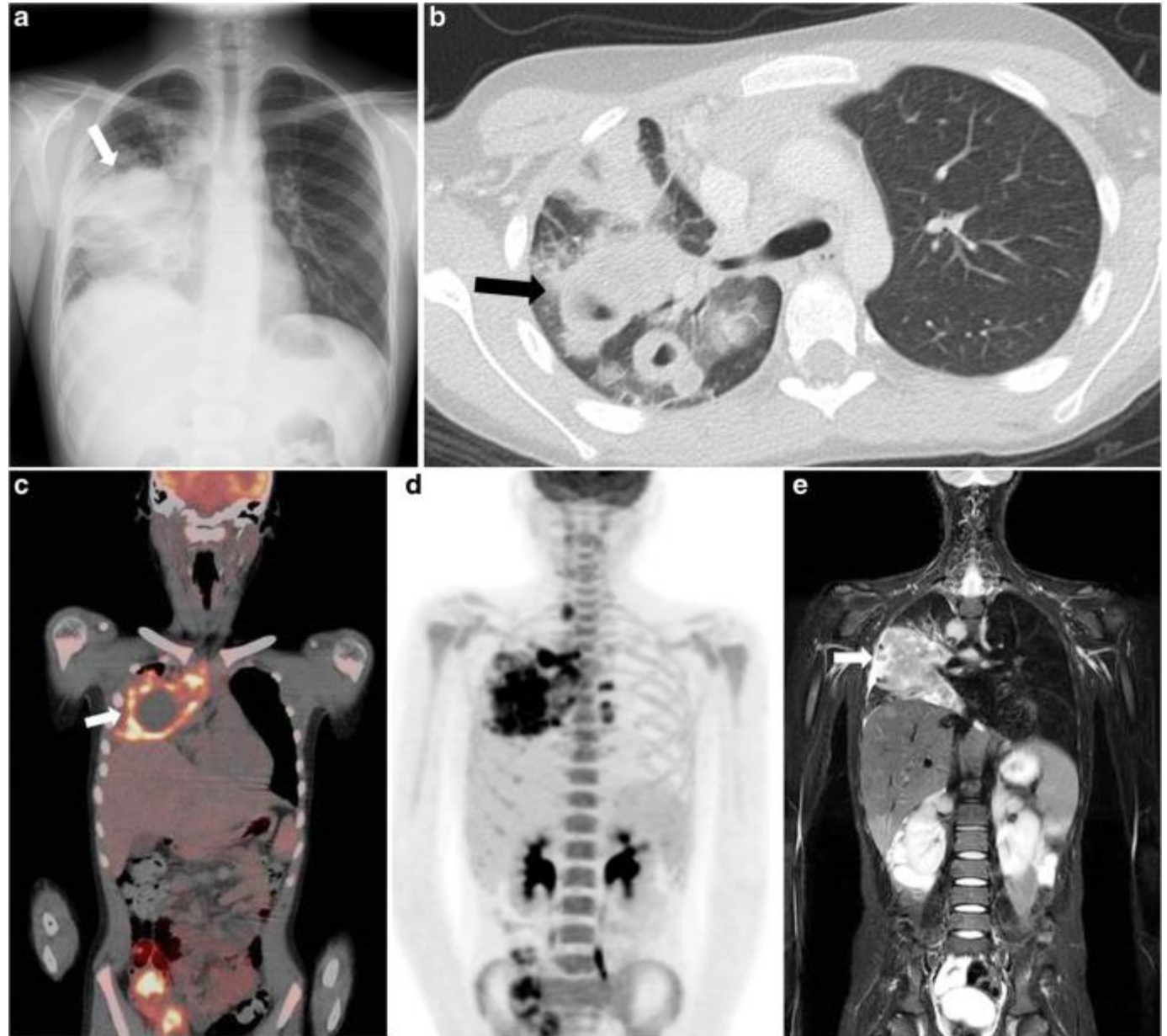
- During the test, the patient raises both arms above their head for **one minute**
- If this maneuver leads to facial **flushing**, **bluish** skin discoloration, or **difficulty breathing**, it may indicate obstruction of the superior vena cava



Hodgkin mediastinal enlargement



Imaging features of extranodal involvement in paediatric Hodgkin lymphoma



Προγνωστικοί παράγοντες

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

Προγνωστικοί παράγοντες

Treatment group	EORTC/LYSA	GHSG
Limited stages	CS I–II without risk factors (supra-diaphragmatic)	CS I–II without risk factors
Intermediate stages	CS I–II with ≥ 1 risk factors (supra-diaphragmatic)	CS I, CS IIA with ≥ 1 risk factors; CS IIB with risk factors C/D, but not A/B
Advanced stages	CS III–IV	CS IIB with risk factors A/B, CS III/IV
Risk factors	(A) Large mediastinal mass (B) Age ≥ 50 years (C) Elevated ESR (D) ≥ 4 nodal areas	(A) Large mediastinal mass (B) Extranodal disease (C) Elevated ESR (D) ≥ 3 nodal areas

Elevated ESR: >50 mm/h without B symptoms, >30 mm/h with B symptoms.

Large mediastinal mass: more than one-third of the maximum horizontal chest diameter.

B symptoms: fever, night sweat, unexplained weight loss $>10\%$ over 6 months.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LYSA: Lymphoma Study Association; GHSG: German Hodgkin Study Group;

CS: clinical stage; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Risk Factors / Stage	IA/B	IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
None	Early Stages			Advanced Stages	
≥3 nodal areas	Intermediate Stages				
A+ESR≥50 or B+ESR ≥ 30					
E-disease					
Bulky mediastinal mass*					

A: German Hodgkin Study Group (GHSg) Classification Scheme

Risk Factors / Stage	IA/B	IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
None	Early Favorable Stages			Advanced Stages	
≥4 nodal areas					
A+ESR≥50 or B+ESR ≥ 30	Early Unfavorable Stages				
Age≥ 50 years					
Bulky mediastinal mass**					

B: European Organization for the research and treatment of Cancer (EORTC) Classification Scheme

Θεραπεία Hodgkin

ABVD

Drugs	Usage
Adriamycin	25 mg/m ² , intravenous injection, d1, 15
Bleomycin	10 mg/m ² , intravenous injection, d1, 15
Vinblastine	6 mg/m ² , intravenous injection, d1, 15
Dacarbazine	375 mg/m ² , intravenous injection, d1, 15

BEACOPP

Drug	Dose	Route	Day
Bleomycin	10 U/m ²	i.v.	Day 7
Etoposide	200 mg/m ²	i.v.	Days 0–2
Doxorubicin	35 mg/m ²	i.v.	Day 0
Cyclophosphamide	1200 mg/m ²	i.v.	Day 0
Vincristine	2 mg/m ²	i.v. (2 mg max)	Day 7
Procarbazine	100 mg/m ²	p.o.	Days 0–6
Prednisone	40 mg/m ²	p.o.	Days 0–13

The role of PET-CT in Hodgkin Lymphoma

- **To Interim PET διενεργείται μετά 2 κύκλους χημειοθεραπείας (PET2)**
- **Είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στην αναγνώριση της πρώιμης αποτυχίας της θεραπείας στο advanced Hodgkin's lymphoma**
- Η προγνωστική του αξία υπερβαίνει την σημαντικότητα των προγνωστικών παραγόντων.
- Αλλά δεν έχει προγνωστική αξία για τις όψιμες επιπλοκές

Θεραπεία ανθεκτικής- υποτροπιάζουσας νόσου

- Μονοκλωνικό αντίσωμα **anti-CD30**

Brentuximab vedotin

- Μονοκλωνικά αντισώματα αντι-PD-1/PDL-1:

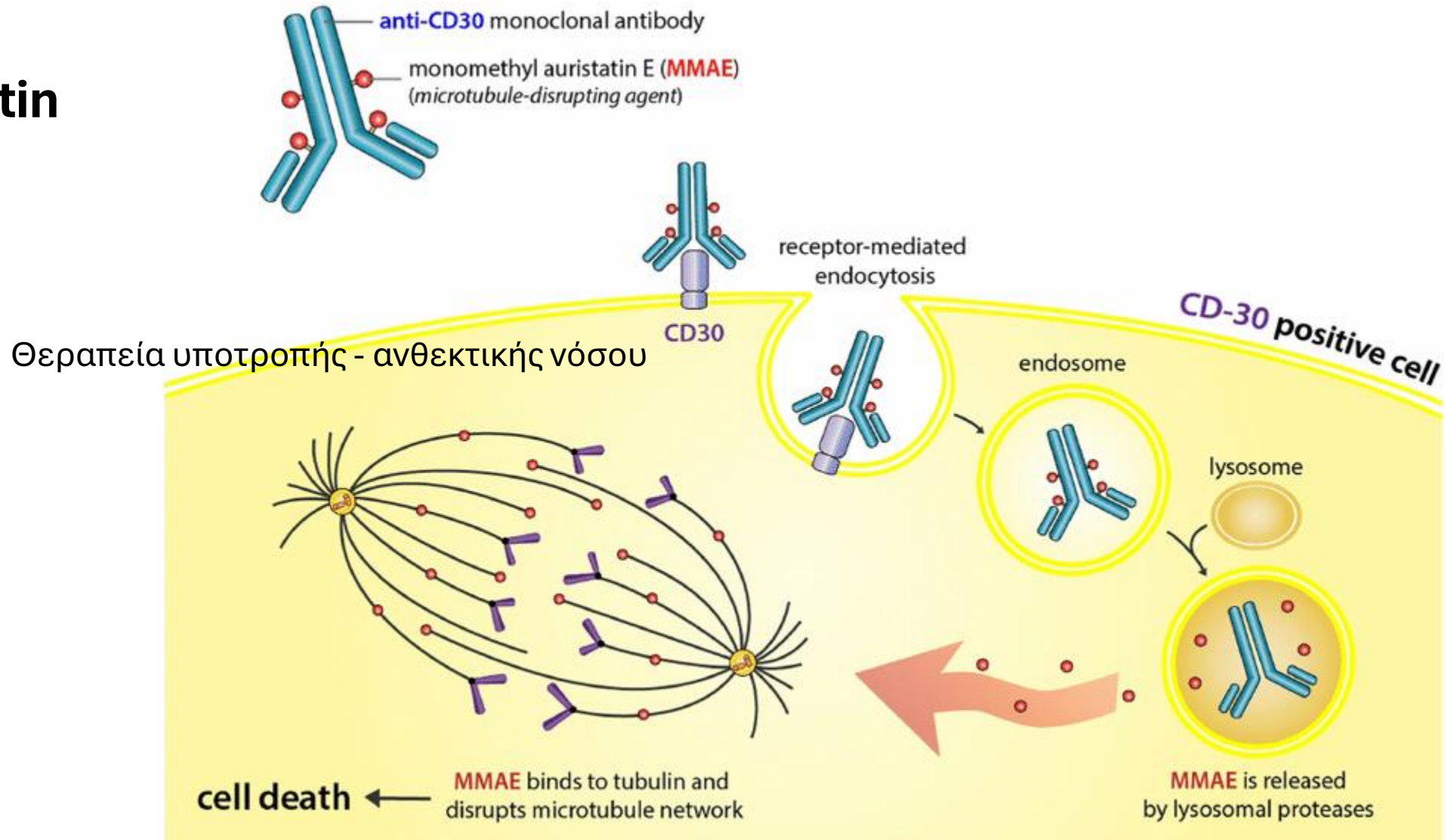
Nivolumab, Pembrolizumab

- Χημειο-ανοσοθεραπεία με ακόλουθη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

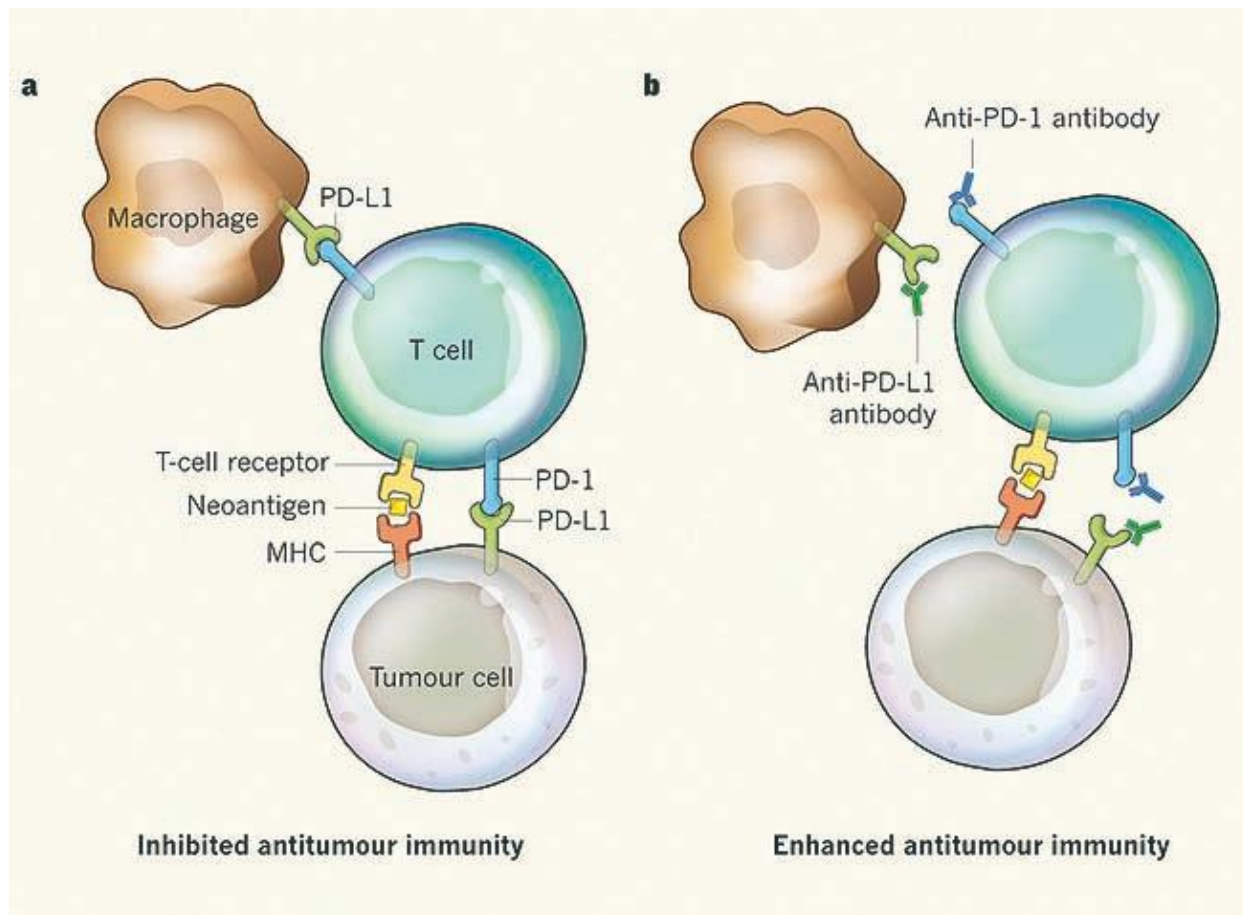
- Σε ογκώδη νόσο μεσοθωρακίου:
ακτινοθεραπεία

Θεραπεία ανθεκτικής-υποτροπιάζουσας νόσου

brentuximab vedotin



Θεραπεία ανθεκτικής-υποτροπιάζουσας νόσου- Νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες



Το anti-PD-L1/PD-1 αντίσωμα είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του “προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1)” ο οποίος βρίσκεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος (T-κύτταρα) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα. Χωρίς τη χορήγηση του anti-PD-L1/PD-1 αντισώματος οι συνδέτες PD-L1 και PD-L2 προσδένονται και ενεργοποιούν τον υποδοχέα PD-1 ο οποίος απενεργοποιεί τα T-κύτταρα, δηλαδή την άμυνα του οργανισμού μας. Με τον τρόπο αυτό τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν τη καταστροφή τους. Το anti-PD-L1/PD-1 αντίσωμα παρεμποδίζει αυτή τη σύνδεση, επανενεργοποιώντας τη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από το T-κύτταρο.

Απώτερες επιπλοκές θεραπείας

- **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)
- **Οστεονέκρωση κεφαλής μηριαίου** (αυξητικοί παράγοντες, κορτικοστεροειδή)
- **Δευτεροπαθείς κακοήθειες**
- **Ψυχοκοινωνικά προβλήματα**

Συμπερασματικά...

- 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 **κλασσικό και τύπο οζώδους λεμφοκυτταρικής υπεροχής**
- Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε **B-προέλευσης κύτταρο**
- Η **οζώδης σκλήρυνση** είναι ο **συχνότερος ιστολογικός τύπος**
- Ο ρόλος της **ακτινοθεραπείας** σταδιακά περιορίζεται
- Ο **θεραπευτικός σχεδιασμός** βασίζεται κυρίως στην σωστή **σταδιοποίηση**
- Το **Interim PET (PET2)** είναι ο πιο **σημαντικός προγνωστικός** παράγοντας στην αναγνώριση της **πρώιμης αποτυχίας της θεραπείας**



*.....σας ευχαριστώ πολύ για
την προσοχή σας...*