

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN



Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου
Απαρτιωμένη διδασκαλία 20/3/2018

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Επιδημιολογία - Αιτιοπαθογένεια

- ❖ Δικόρυφη καμπύλη εμφάνισης κορυφές: **15-40 έτη**, >60 έτη
- ❖ 2-3/100.000 ετησίως
- ❖ ♂ : ♀ = Μικρή υπεροχή (1.5-2.0/1)

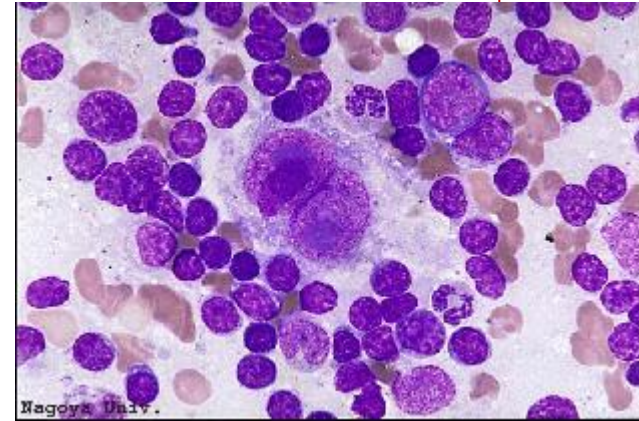
30% όλων των λεμφωμάτων

Κύτταρα Reed – Sternberg: Β-κυτταρική προέλευση

Φαινότυπος: CD15+, **CD30+**, CD45-

Ρόλος **γονιδιώματος EBV** στην μεταμόρφωση – δημιουργία μονοκλωνικού κυτταρικού πληθυσμού. Η πρωτεΐνη LMP-1 του ιού εκφράζεται στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί, τα οδηγεί σε εξαλλαγή και εμποδίζει την απόπτωσή τους.

Ετερογενής νόσος



Παθογένεια

Κλωνικότητα των Reed-Sternberg κυττάρων

- ❖ Τα R-S κύτταρα **διαφεύγουν από την ανοσοεπαγρύπνηση** και την επίθεση των Τ-κυτταροτοξικών γιατί δεν εκφράζουν το HLA-1 και MHC-I αντιγόνο στην μεμβράνη.
- ❖ Παράγουν **μεγάλο αριθμό κυτταροκινών**
(IL-1, **IL-5**, IL-6 ,IL-8, IL-4)
- ❖ Η **IL-5** προκαλεί αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρίνης IgE → **αφυλακτικές αντιδράσεις**

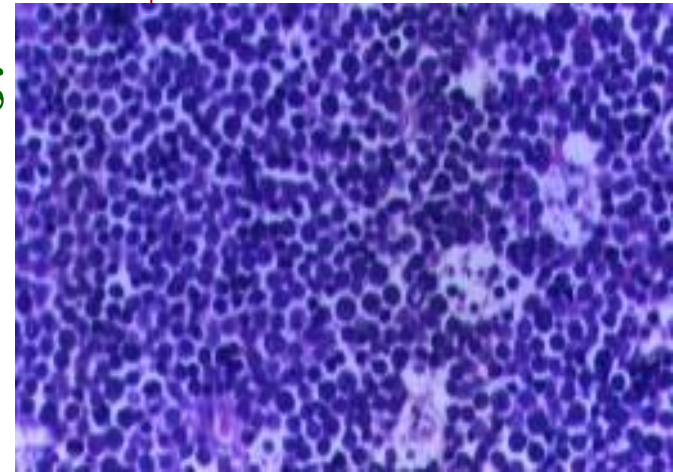
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Διάγνωση – Ιστολογικοί τύποι

Βιοψία λεμφαδένα απαραίτητη

Ιστολογικοί τύποι

- Τύπος λεμφοκυτταρικής επικράτησης (5%)
- Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin's (95%)
 - ❖ Οζώδης σκλήρυνση (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 ήπιων συμπτωμάτων

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



ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Συμπτωματολογία

20-30% B-συμπτώματα: πυρετός (κυματοειδής), απώλεια βάρους (>10% του βάρους σώματος), εφιδρώσεις.

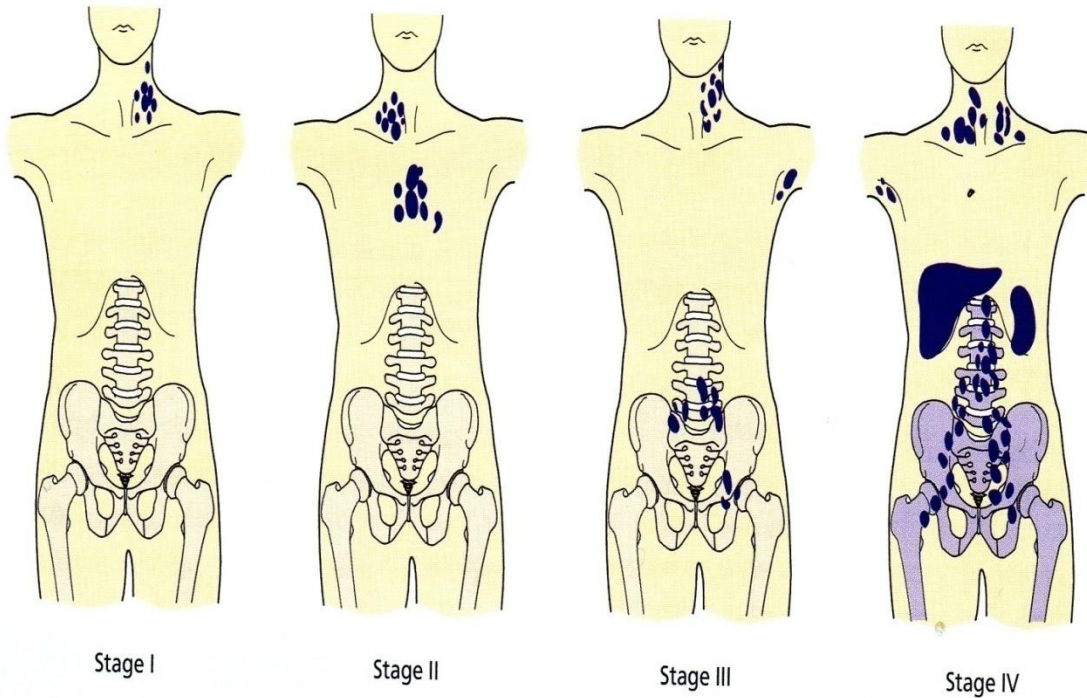
Άλλα συμπτώματα, όπως κνησμός, ανορεξία, αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, άλγος λεμφαδένων μετά κατανάλωση αλκοόλ.

Ανοσοανεπάρκεια – αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

Η ανοσολογική διαταραχή υπάρχει στα πρώιμα στάδια της νόσου και παραμένει και στους μακροβιούντες μετά 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 η B), (s-e)



Στάδιο I (1 περιοχή)

Στάδιο II (≥ 2 περιοχές
στην ίδια περιοχή του
διαφράγματος)

Στάδιο III (πάνω και
κάτω από το διάφραγμα)

Στάδιο IV (προσβολή και
εξωλεμφαδενικού
οργάνου)

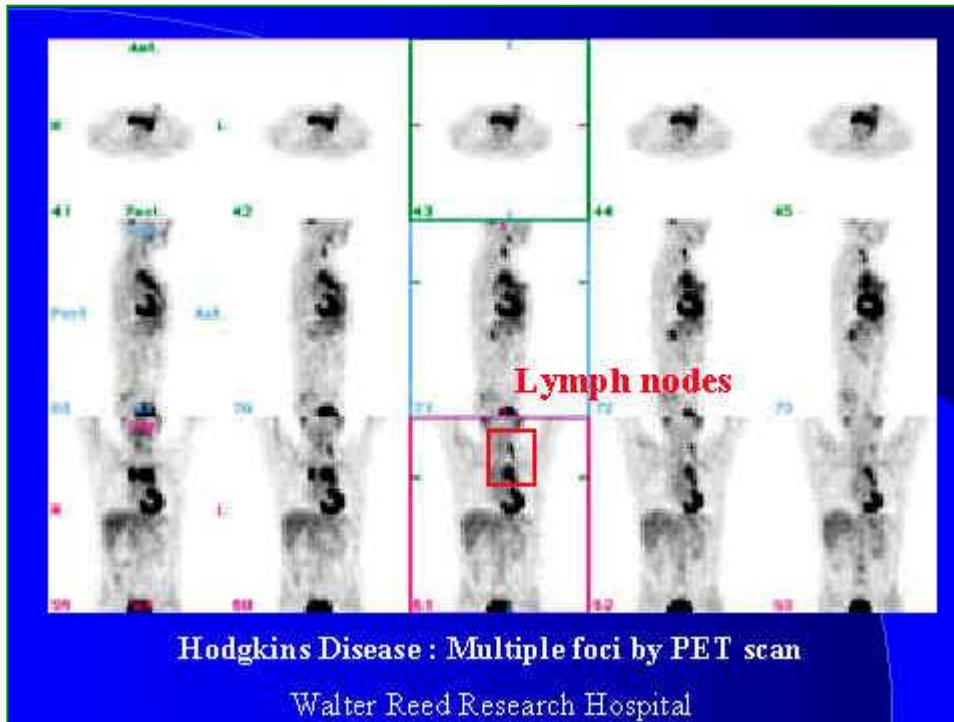
e: εξωλεμφαδενική νόσος

s: συμμετοχή σπληνός

A: Χωρίς συστηματικές
εκδηλώσεις

B: Με B -συμπτώματα

ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ – ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ



POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET-SCAN)



ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Εργαστηριακά ευρήματα

- ◆ **Λευκοκυττάρωση – Ηωσινοφιλία
(παραγωγή IL-5 από τα R-S κύτταρα)**
- ◆ **Απόλυτη λεμφοπενία (απώλεια ανοσολογικής ρύθμισης)**
- ◆ **Ορθόχρωμη –ορθοκυτταρική αναιμία**
- ◆ **Αυξημένη ΤΚΕ, CRP και LDH ορού**
- ◆ **Αυξημένη ALP 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}F 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%
- ⇒ Αλβουμίνη ορού < 4gr/dl
- ⇒ λευκοκυττάρωση (> 15000/mm³ =1)
- ⇒ λεμφοπενία (<600/mm³ ή < 8% =1)

Score 0-3: 5ετής συνολική επιβίωση 83%

Score ≥ 4: >> >> 59%

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN - Θεραπεία

Χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμός

- ❖ Σχήμα **MOPP** => Στείρωση 90% στους άνδρες ↑ κίνδυνος δευτεροπαθούς λευχαιμίας (πολύ σπάνια χρησιμοποιείται πλέον)
- ❖ Σχήμα **ABVD** => Πνευμονική τοξικότητα, καρδιοτοξικότητα
2-ετής επιβίωση χωρίς νόσο: > 85-90%

Σχήμα Γερμανικής ομάδας:

- ❖ **BEACOPP** βασικό και εντατικοποιημένο (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη, αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη, πρεδνιζολόνη)
Εισήχθη το 1991- Π.Υ.> 90%
- ❖ Άλλα σχήματα
- ❖ Ακτινοθεραπεία: 10-15% των ασθενών
- ❖ Συνδυασμός ΧΜΘ + Α/Θ προσβεβλημένου πεδίου

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Θεραπεία υποτροπής-ανθεκτικής νόσου

Μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD-30 (Brentuximab Vedotin-ADCETRIS)

Nivolumab (PD1 αναστολέας)

(αναστέλλει την αλληλεπίδραση του Programmed Cell Death 1 των T των και B λεμφοκυττάρων με τον PDL-L1 των κυττάρων του όγκου, ενισχύοντας την αντινεοπλασματική δράση του ανοσοποιητικού)

Σε εξέλιξη και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και check-point inhibitors

Χημειοθεραπεία με άλλα σχήματα, με επακόλουθη αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Σε ογκώδη νόσο μεσοθωρακίου : ακτινοθεραπεία

ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ★ Διαταραχές ανάπτυξης:
σημαντικές μετά από A/θ ~ 35Gy
- ★ Τοξικότητα γονάδων-στείρωση
- ★ Υποθυρεοειδισμός
- ★ Καρδιοπνευμονικές επιπλοκές
(καρδιοτοξικότητα)
- ★ Δευτεροπαθείς κακοήθειες
- ★ Ψυχοκοινωνικά προβλήματα



ΝΟΣΟΣ HODGKIN

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- **Μαστού**
- **Θυρεοειδούς**
- **Γαστρεντερικού**
- **Πνεύμονος**
- **Δέρματος**
- **Ουροποιογεννητικού**
- **Εγκεφάλου**

- **Λευχαιμίες – ΜΔΣ – ΝΗ. Λεμφώματα**



ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN- ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ **Σημαντικότερη παράμετρος: το στάδιο**
- ❖ **Ίαση επιτυγχάνεται σε ποσοστό > 90% σταδίου I και II**
- ❖ **Στάδιο IV : ίαση σε ποσοστό 50%**
- ❖ **Χειρότερη πρόγνωση: ηλικιωμένοι ασθενείς και ο ιστολογικός τύπος της λεμφοκυτταρικής αποστέρησης**

Συνοπτικά:

- Το λέμφωμα Hodgkin εμφανίζεται συχνότερα σε **εφήβους και νεαρούς ενήλικες**
- Διακρίνεται ιστολογικά σε **κλασσικό και τύπο λεμφοκυτταρικής επικράτησης**
- 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**