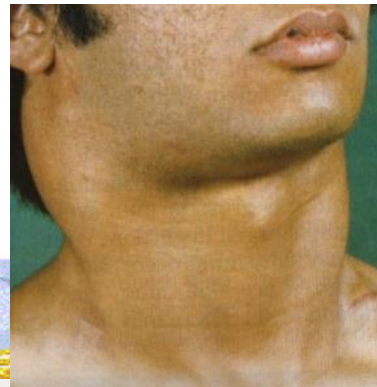
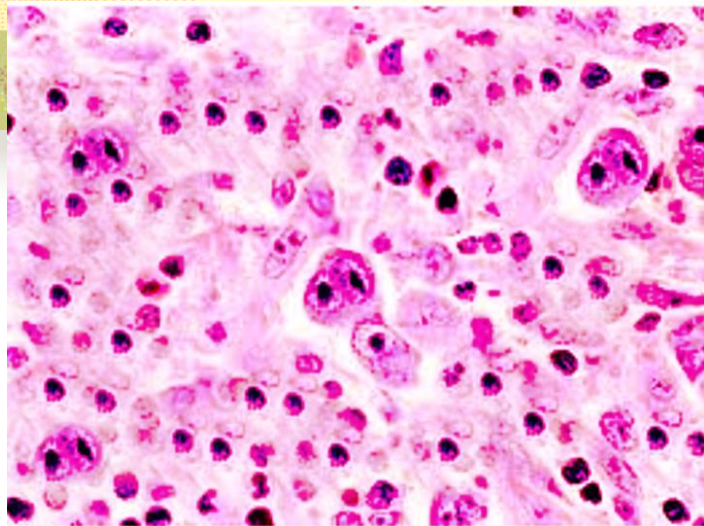
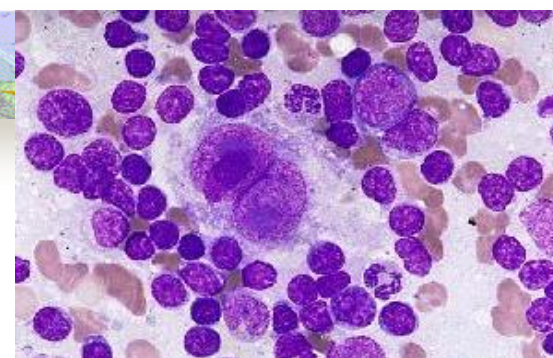


ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN



ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Επιδημιολογία - Αιτιοπαθογένεια



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

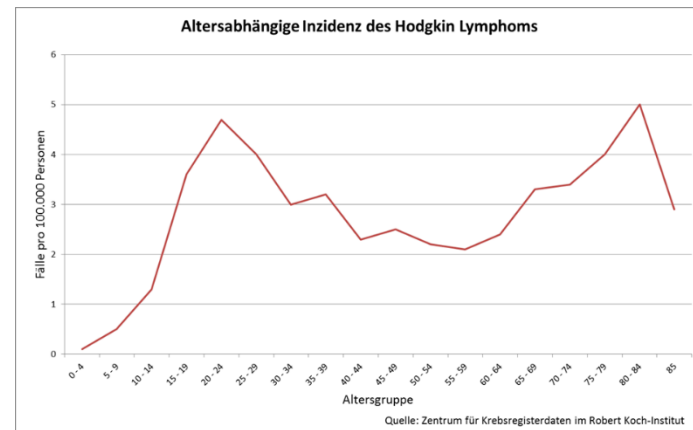
❖ ♂ : ♀ = Μικρή υπεροχή (1.6 : 1)

❖ 25-30% όλων των λεμφωμάτων

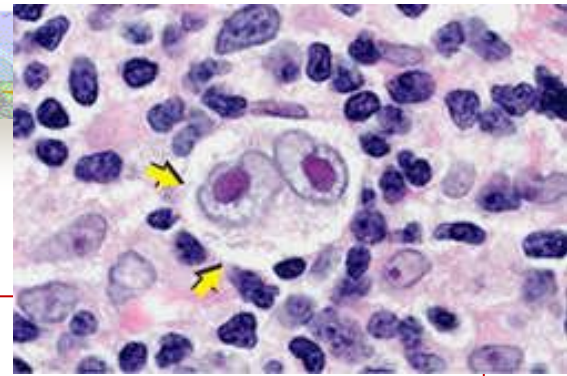
Κύτταρα Reed – Sternberg: B-κυτταρ. προέλευση

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

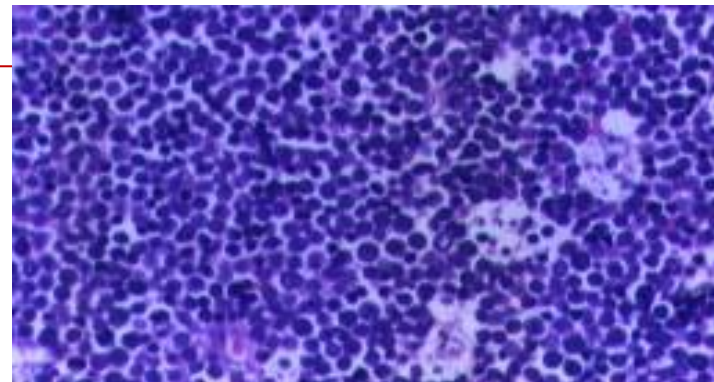
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

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

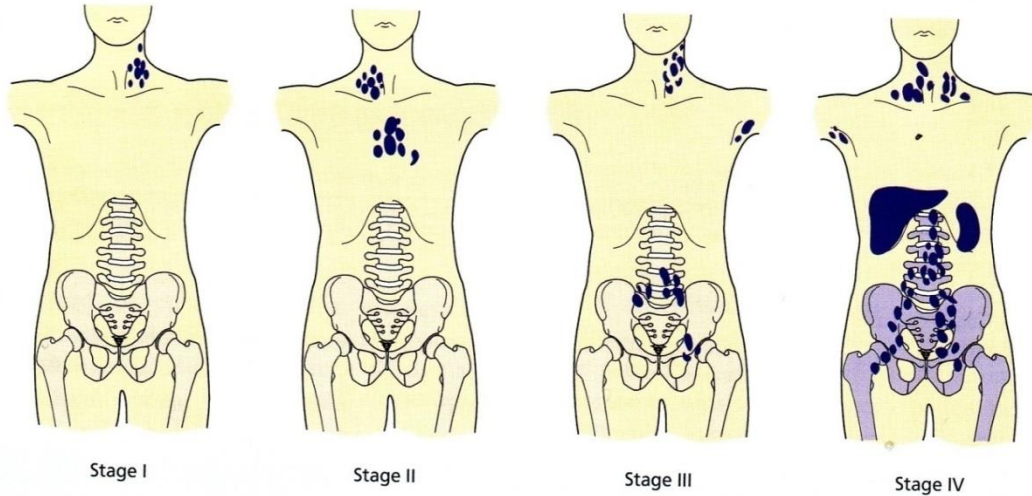
- ❖ **Ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια**
 - 60-80% τραχηλική εντόπιση
 - Μασχαλιαίοι- 10-15%, Βουβωνικοί 6-12%
- ❖ 15-20% συμμετοχή μεσοθωρακίου
- ❖ Πιθανή ηπατομεγαλία
- ❖ 50% σπληνομεγαλία
- ❖ Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις-ασυνήθεις (πνεύμονες, δέρμα, οστά, ΚΝΣ)



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: ≥ 2 περιοχές στην ίδια περιοχή του διαφράγματος

Στάδιο III: πάνω και κάτω από το διάφραγμα

Στάδιο IV: προσβολή και εξωλεμφαδενικού οργάνου

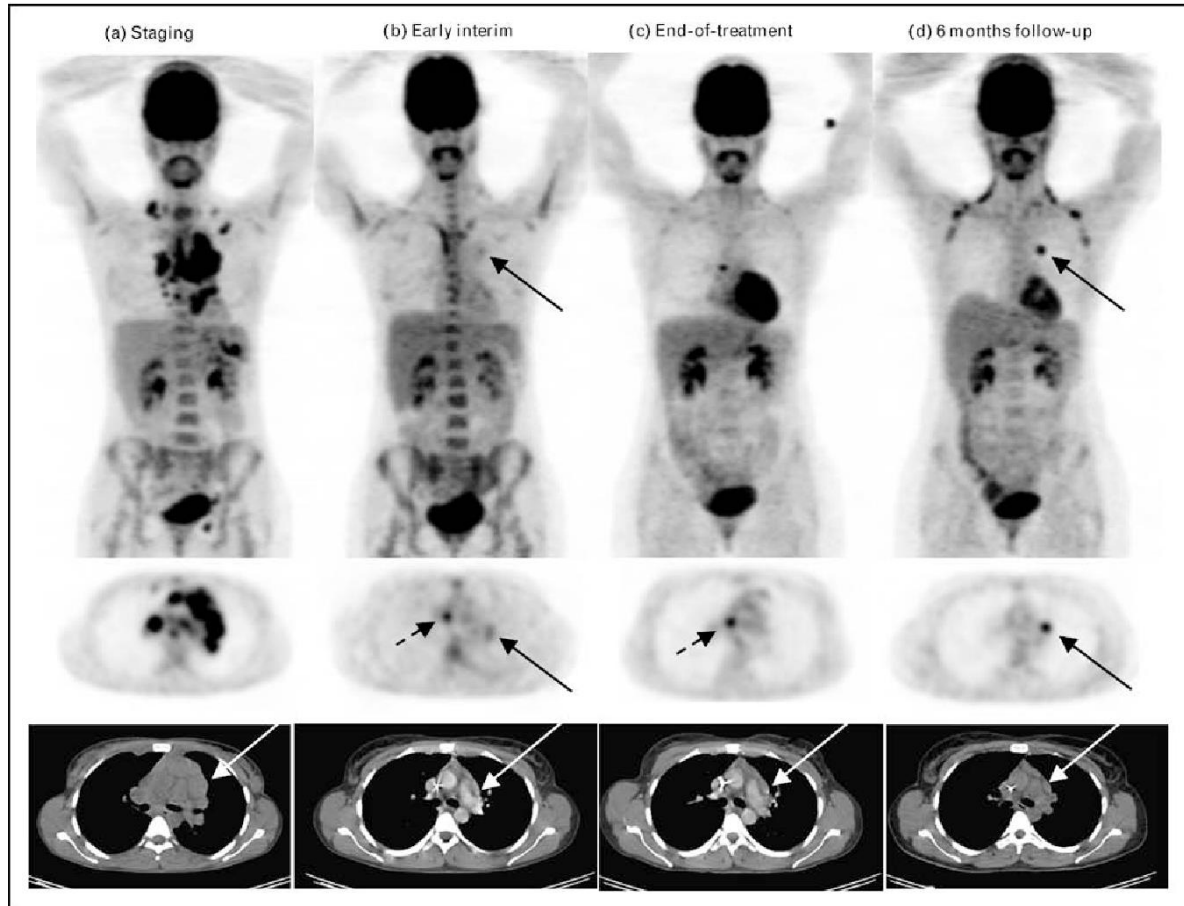
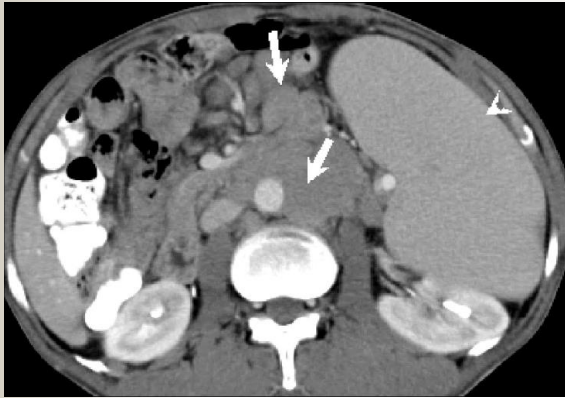
E: εξωλεμφαδενική νόσος

S: συμμετοχή σπληνός

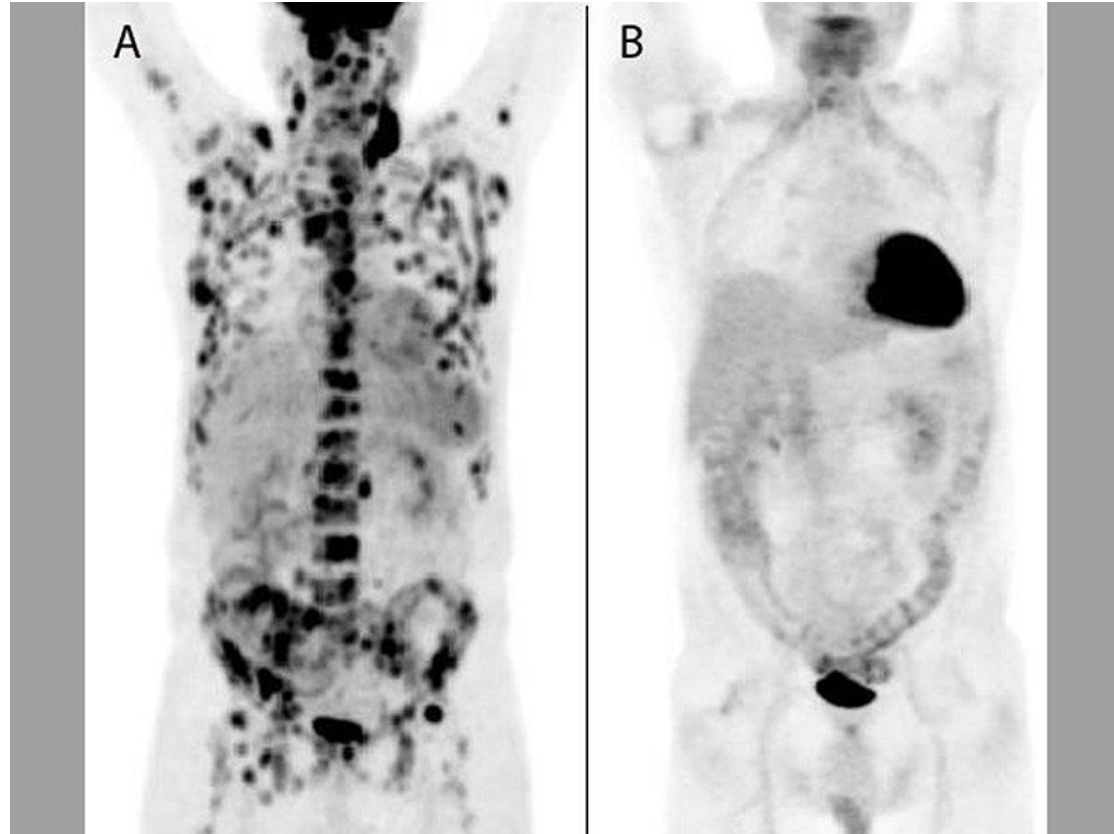
A: Χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις

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 (ενίοτε)
- ◆ 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
(Αντικαθίσταται από το PET-CT)
- ✓ Βιοψία ήπατος (Επί ενδείξεων)

Σπινθηρογραφική απεικόνιση εστιών νόσου

- ✓ 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 g/dl
- ⇒ Αλβουμίνη ορού < 4 g/dl
- ⇒ λευκοκυττάρωση (> 15000/mm³ =1)
- ⇒ λεμφοπενία (<600/mm³ 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**

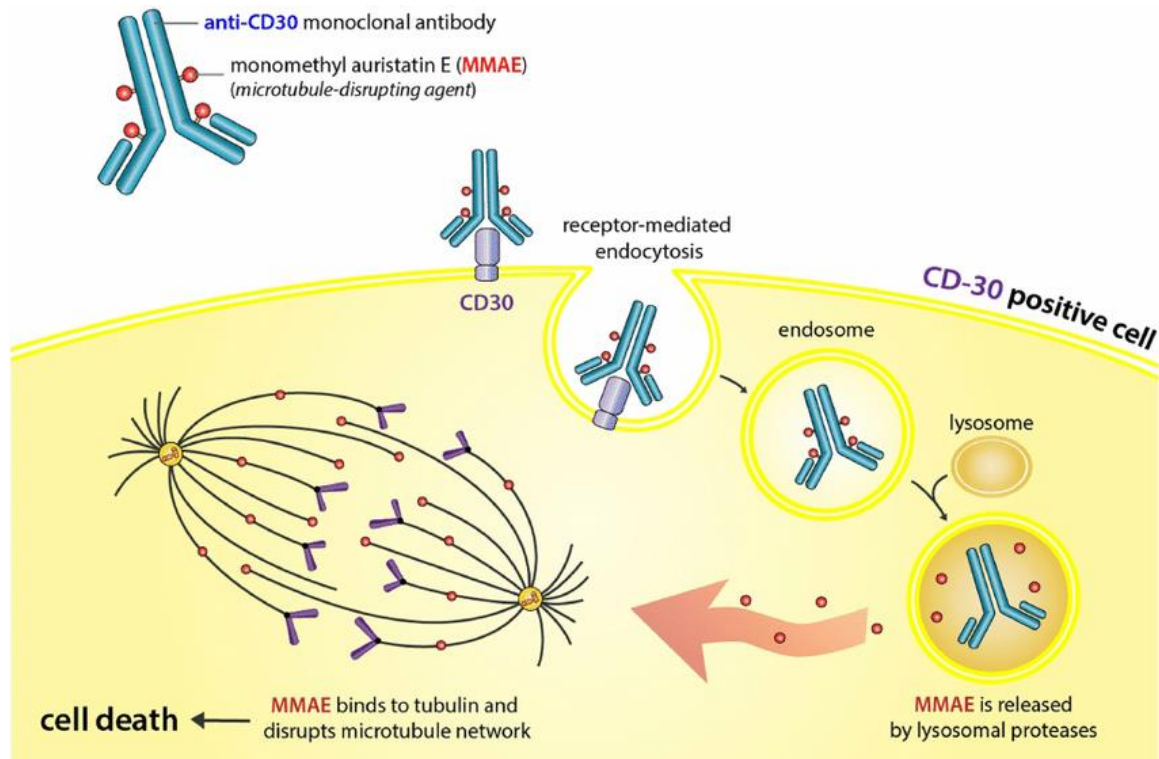
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN - Θεραπεία

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 γεμισιταμίνη, 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

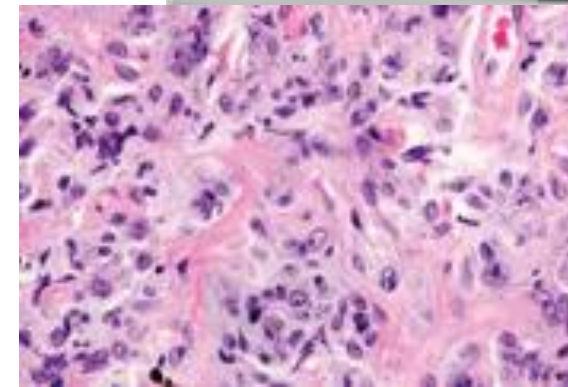
- Ca Μαστού
- Ca Θυρεοειδούς
- Ca Γαστρεντερικού (στομάχου, παχέος εντέρου, παγκρέατος)
- Ca Πνεύμονος
- Δέρματος μη μελανωτικού τύπου
- Ουροποιογεννητικού
- Εγκεφάλου
- Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο – Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία**
- Μη Hodgkin Λεμφώματα συνηθέστερα υψηλού βαθμού κακοηθείας**

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**

Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου

- Πρωτοπεριγράφηκε το 1980 (Lichtenstein)
- Προέρχεται από Β-λεμφοκύτταρα υπολειμμάτων του θυμικού ιστού. **Όχι εμπλοκή του EBV.**
- 3-5% του συνόλου των λεμφωμάτων αλλά το 15-20% των λεμφωμάτων ασθενών <40 ετών
- Συχνότερο στις γυναίκες (♀ : ♂ = 2.5 : 1)
- Μέση ηλικία εμφάνισης 28 έτη, το 75% των περιπτώσεων εμφανίζεται μέχρι το 35^ο έτος
- Ιστολογικά **διάχυτο από μεγάλα διαυγή κύτταρα** με μεγάλες περιοχές ίνωσης που δημιουργούν **ψευδοοζώδη ανάπτυξη**
- Συνήθως πολύ αυξημένη LDH
- Καλή ανταπόκριση στην θεραπεία (Π.Υ. ~80%)



Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου



Συμπτωματολογία

- Επίμονος ξηρός βήχας
- Δύσπνοια
- Θωρακικός πόνος
- Σύνδρομο άνω κοίλης
- Β-συμπτώματα 20-30%

