

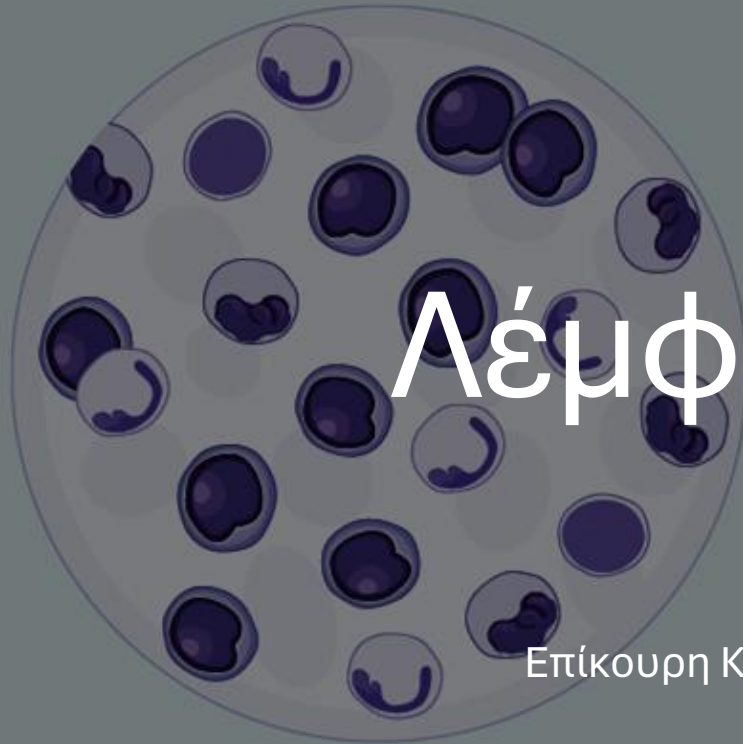
Hodgkin Lymphoma

Λέμφωμα Hodgkin

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Αιματολογίας



Normal cell



Reed Sternberg cells

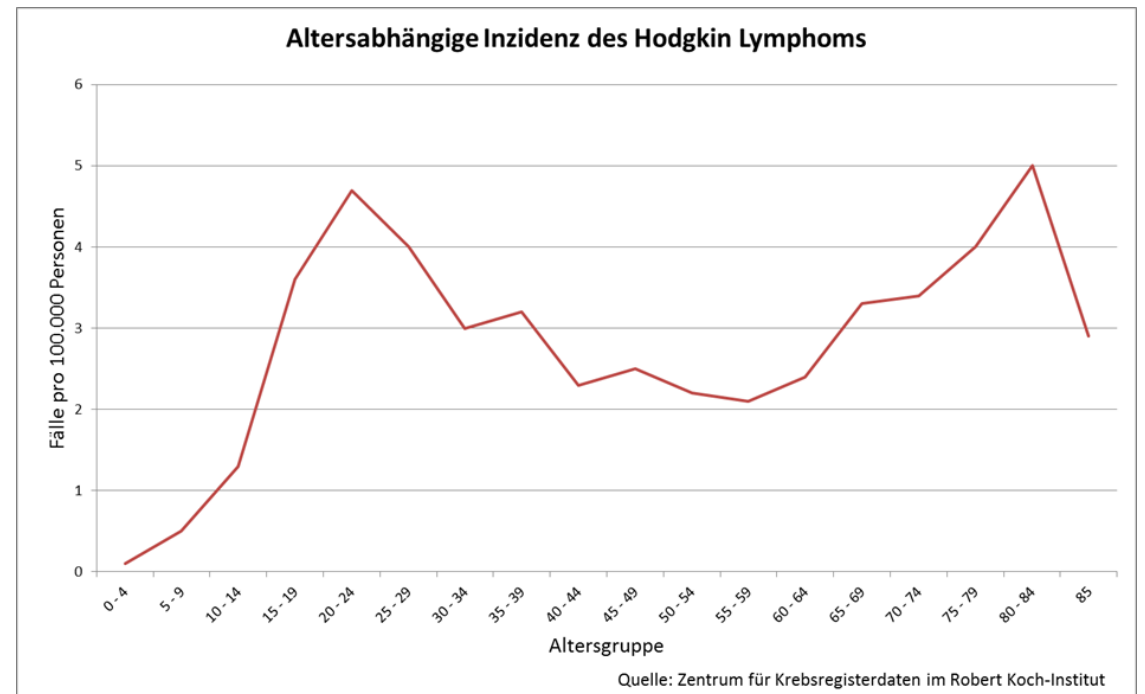
Λέμφωμα Hodgkin- επιδημιολογικά δεδομένα

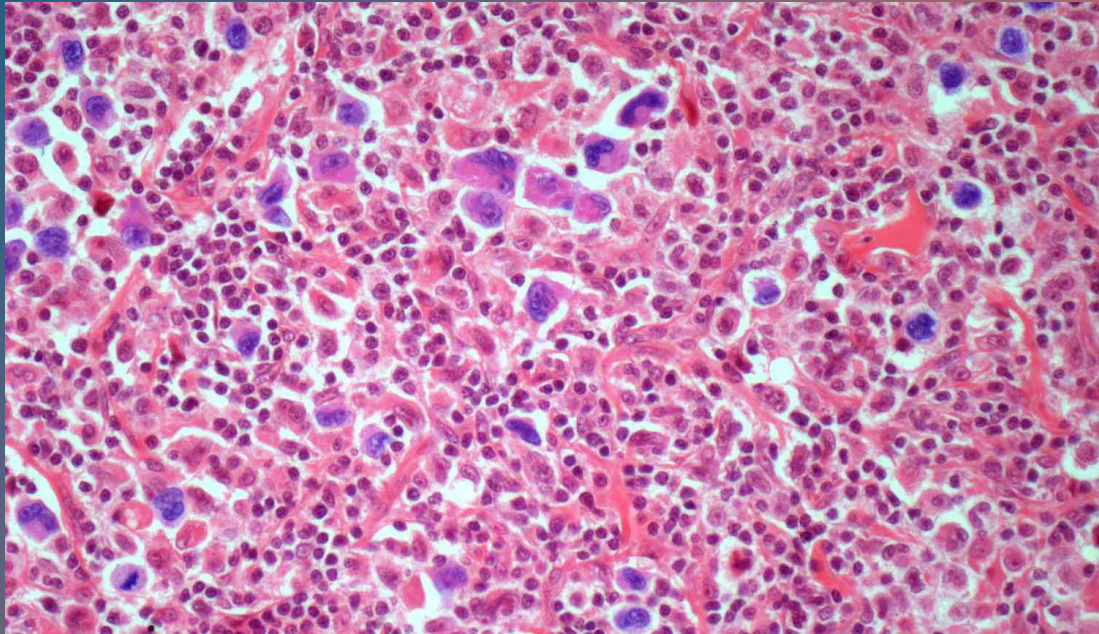
Επίπτωση ~3/100.000 κατ' έτος

Διάμεση ηλικία 30 έτη

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

Υπεροχή αρρένων 1.3:1

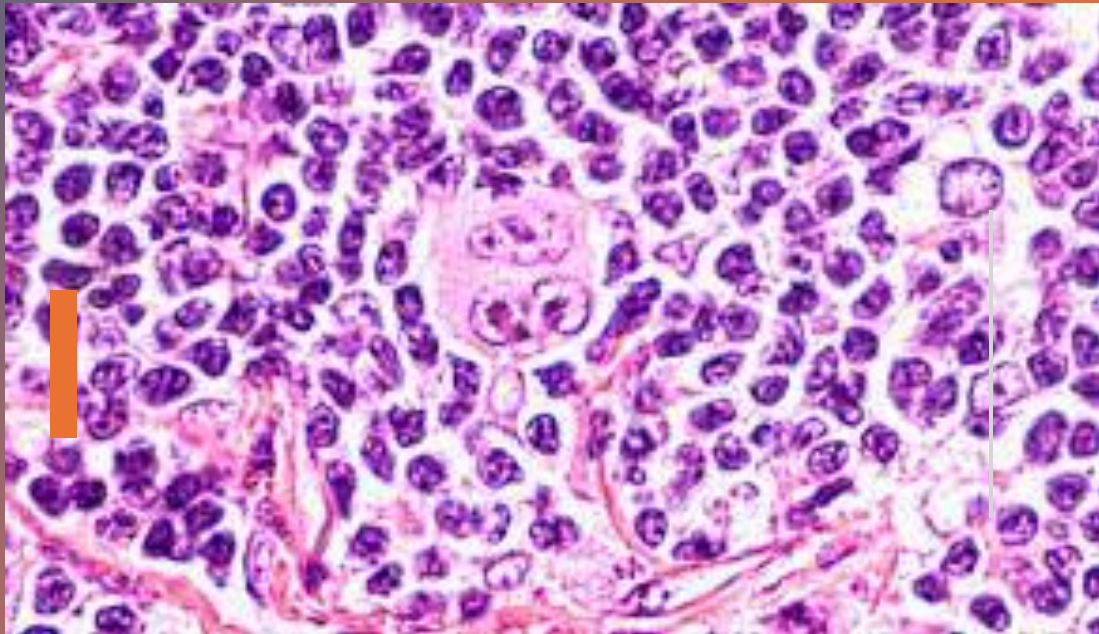




Λέμφωμα Hodgkin- κύτταρο προέλευσης

Νεοπλασματικό κύτταρο: **Διπύρηνο Reed-Sternberg** ή **μονοπύρηνο 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.

- **Πολύμορφος αντιδραστικός κυτταρικός πληθυσμός**

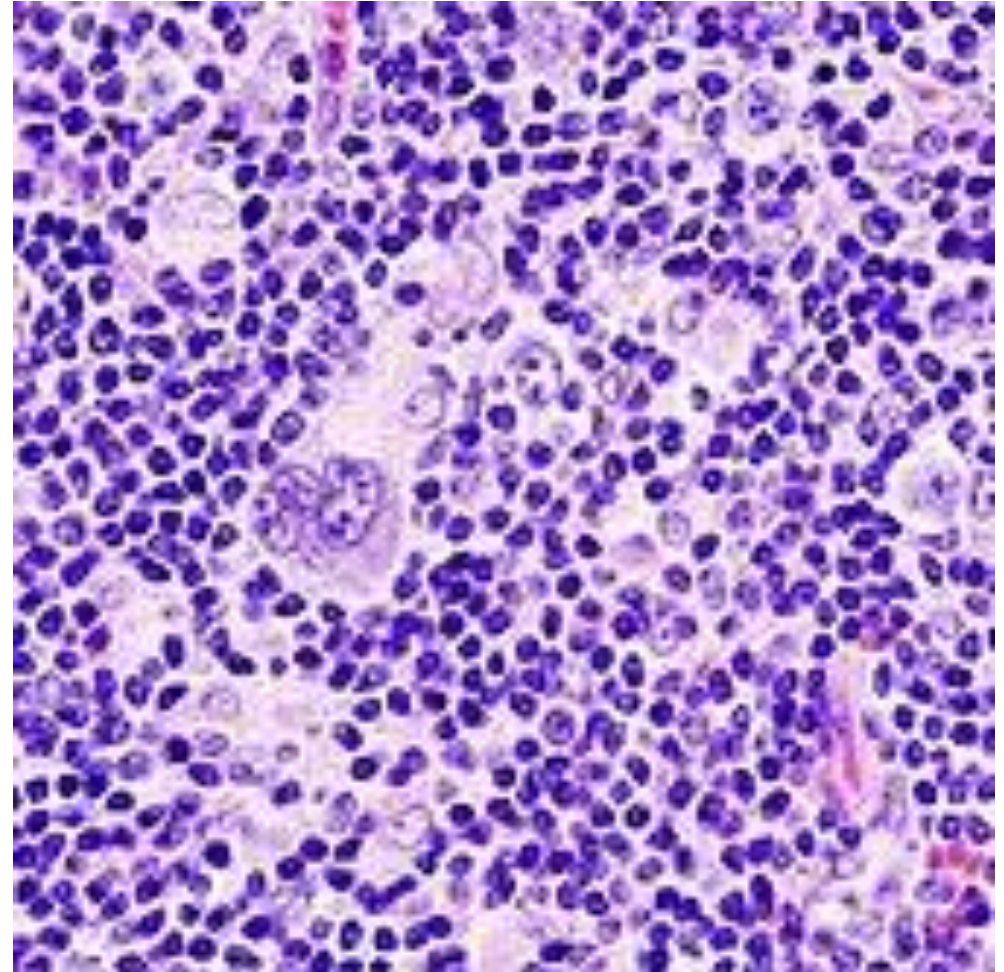
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Διάγνωση – Ιστολογικοί τύποι

Απαραίτητη βιοψία λεμφαδένα

Ιστολογικοί τύποι

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



Λέμφωμα Hodgkin- Ανοσοϊστοχημικά Ευρήματα

Δείκτης	Κλασικό 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), εφιδρώσεις

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

- **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)
- **παρανεοπλασματικές 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

Σύστημα Ann-Arbor- Κλινική Σταδιοποίηση

B-συμπτώματα

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

Λέμφωμα Hodgkin- Σταδιοποίηση

Ιστορικό

Φυσική Εξέταση

A/a θώρακος

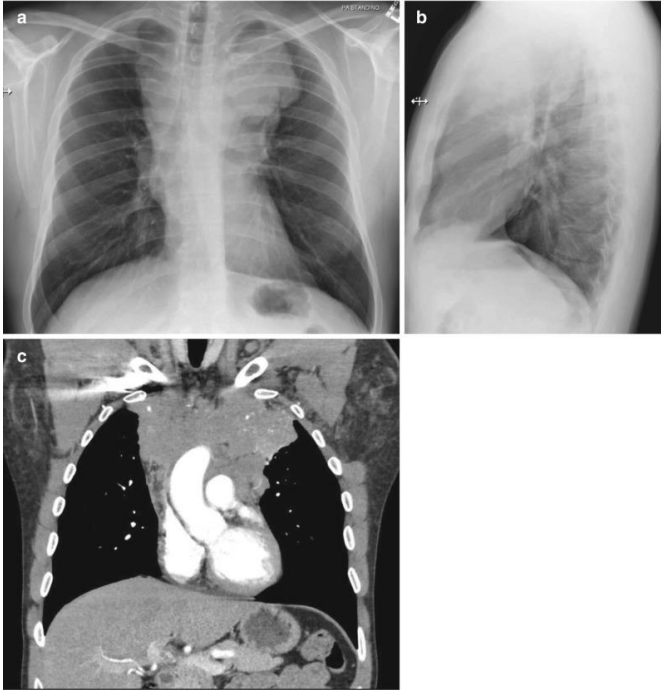
Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου

Οστεομυελική βιοψία (δεν συστήνεται αν διενεργείται PET/CT)

PET / CT

Αναλόγως των κλινικών συμπτωμάτων και των απεικονιστικών ευρημάτων

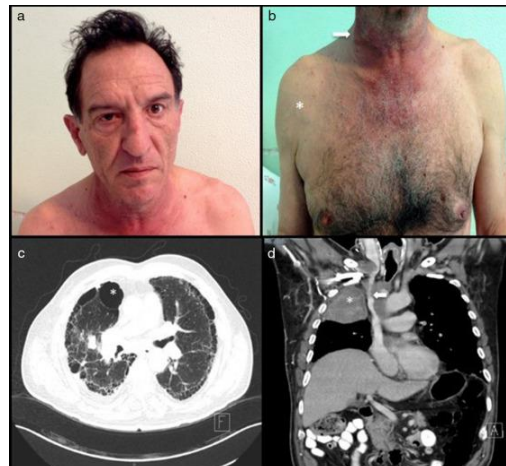
- Σπινθηρογράφημα οστών
- Ακτινογραφίες
- MRI οστών, ήπατος
- Βιοψία ήπατος



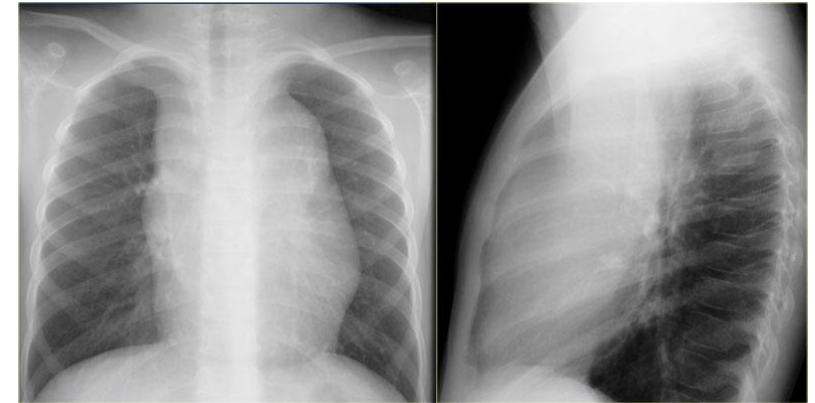
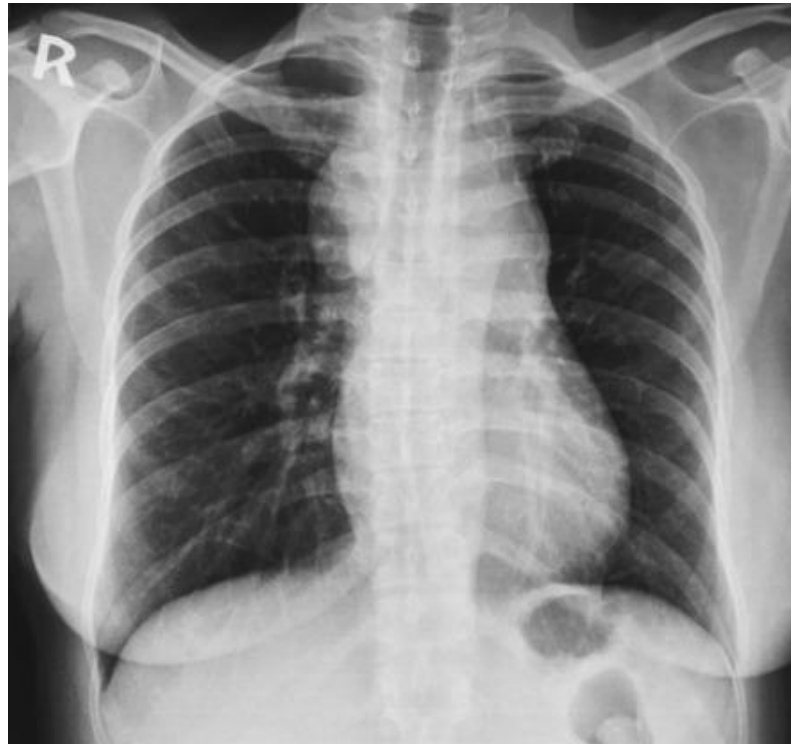
Σύνδρομο άνω κοίλης

Pemberton's maneuver

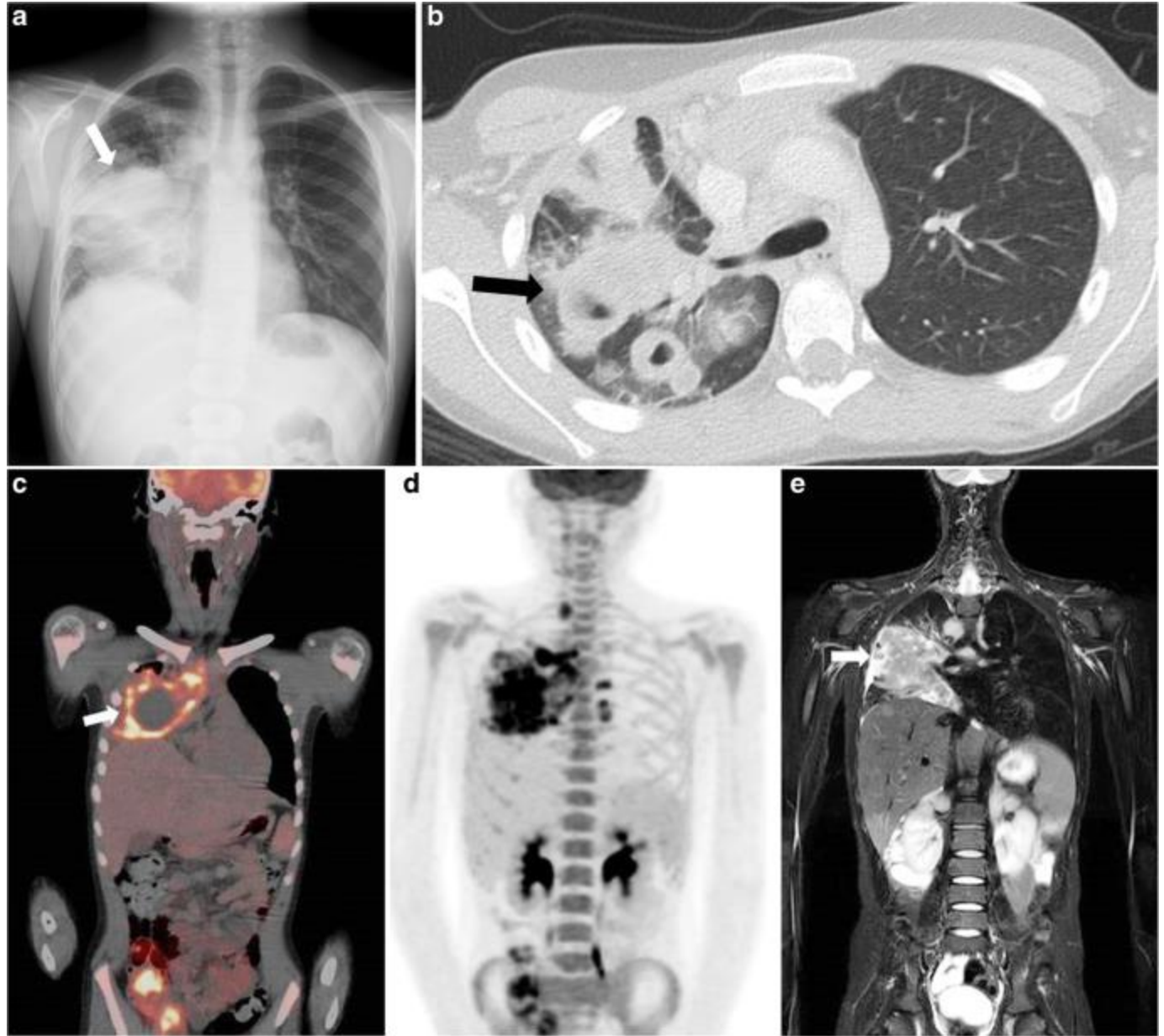
- During the test, the patient raises both arms above their head for **one minute**
- If this maneuver leads to facial **flushing**, **bluish** skin discoloration, or **difficulty breathing**, it may indicate obstruction of the superior vena cava



Hodgkin mediastinal enlargement



Imaging features of
extranodal involvement in
paediatric Hodgkin
lymphoma



Προγνωστικοί παράγοντες

- Σημαντικότερη παράμετρος: το στάδιο
 - 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 αποστέρησης

Προγνωστικοί παράγοντες

Treatment group	EORTC/LYSA	GHSB
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; GHSB: 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	Early Unfavorable Stages				
A+ESR≥50 or B+ESR ≥ 30					
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

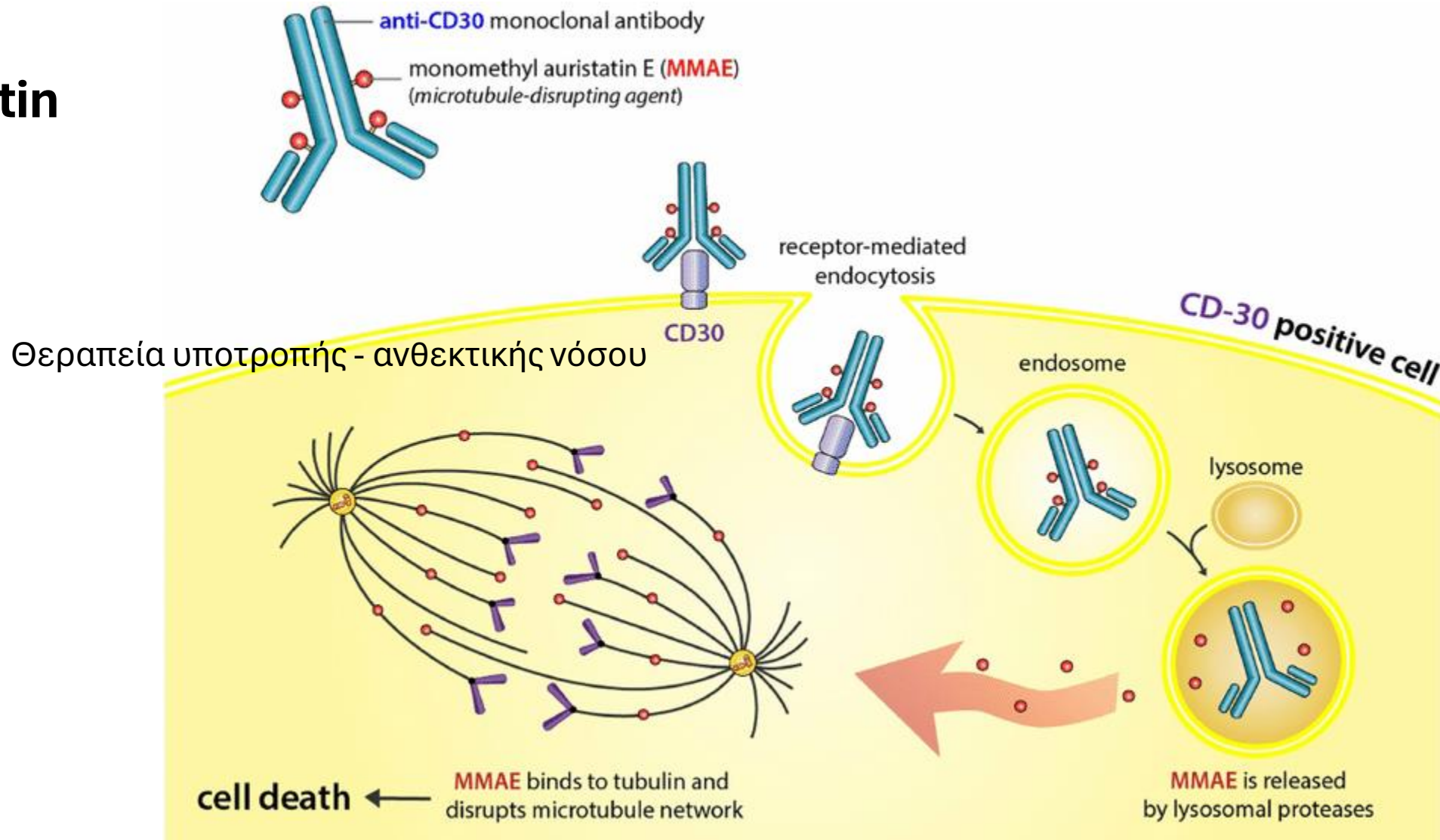
- Το Interim PET διενεργείται μετά 2 κύκλους χημειοθεραπείας (PET2)
- Είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στην αναγνώριση της πρώιμης αποτυχίας της θεραπείας στο advanced Hodgkin's lymphoma
- Η προγνωστική του αξία υπερβαίνει την σημαντικότητα των προγνωστικών παραγόντων.
- Αλλά δεν έχει προγνωστική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

Θεραπεία ανθεκτικής- υποτροπιάζουσας νόσου

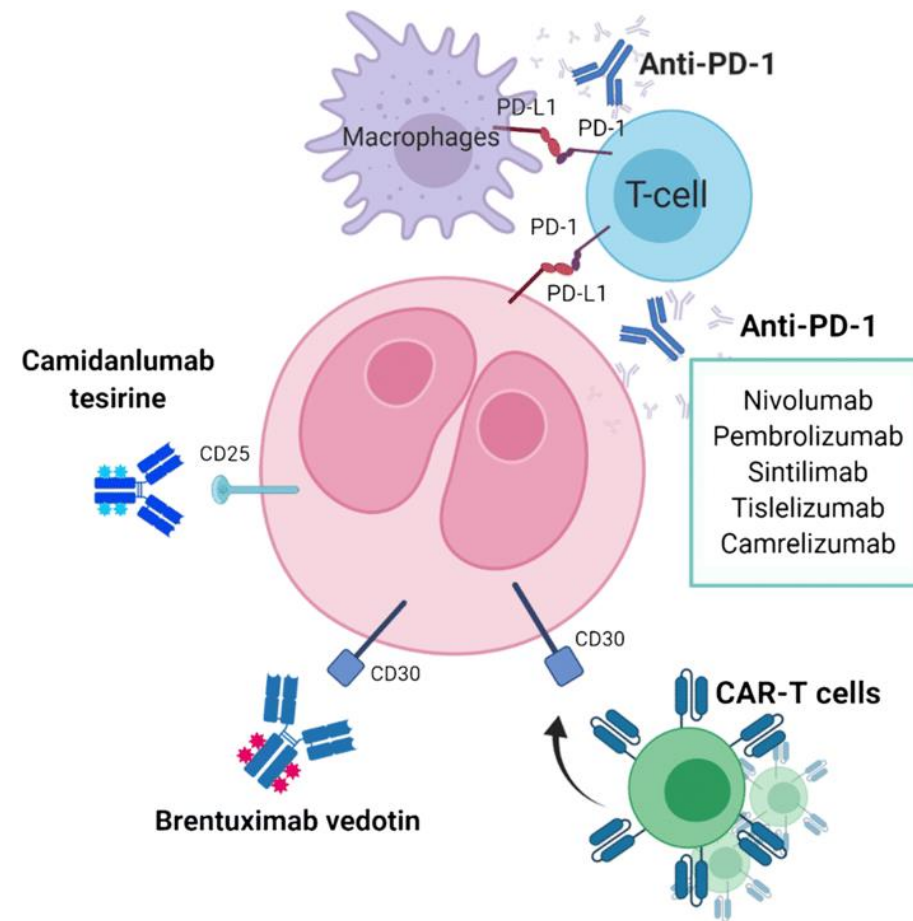
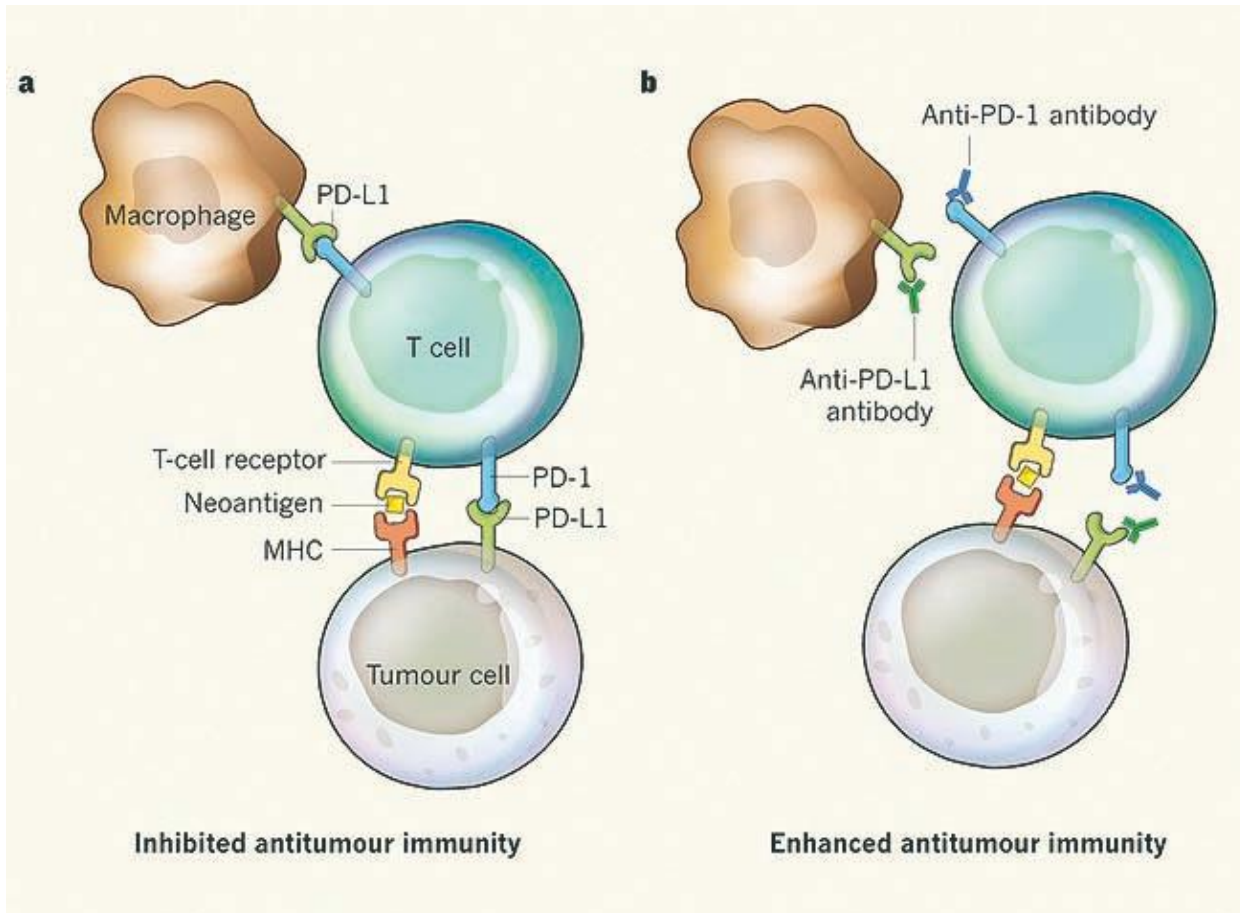
- Μονοκλ. αντίσωμα anti-CD30
Brentuximab vedotin
- Μονοκλωνικά αντισώματα
αντι-PD-1/PDL-1: Nivolumab,
Pembrolizumab
- Χημειο-ανοσοθεραπεία με ακόλουθη
αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων
αιμοποιητικών κυττάρων
- Σε ογκώδη νόσο μεσοθωρακίου:
ακτινοθεραπεία

Θεραπεία ανθεκτικής-υποτροπιάζουσας νόσου

brentuximab vedotin



Θεραπεία ανθεκτικής-υποτροπιάζουσας νόσου- Νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες



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 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