

N. Hodgkin.

**Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος
την εποχή των νέων παραγόντων.**

Κ. Σακελλαρίου

Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.

Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο.,

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

- Το λέμφωμα Hodgkin's (HL) αντιπροσωπεύει το 10% των λεμφωμάτων.
- Η ηλικία κατά τη διάγνωση εμφανίζει δικόρυφη κατανομή, με το ένα έπαρμα ανάμεσα στα 15 και 34 έτη και το άλλο μετά τα 60.
- Σε ιστολογικό επίπεδο χαρακτηρίζεται από κλωνικά κακοήθη κύτταρα Hodgkin's και Reed-Sternberg (HRS) εν μέσω ενός έντονα φλεγμονώδους και ανοσολογικά αναποτελεσματικού μικροπεριβάλλοντος όγκου.
- Διακρίνεται ανοσοφαινοτυπικά στο κλασσικό HL (cHL) και εκείνο του οζώδους λεμφοεπικρατούντος τύπου (NLPHL) που συνιστά και το περίπου 5% του συνόλου των HL.
- Στο cHL τα κύτταρα εμφανίζουν χαρακτηριστικά θετικότητα στα CD15 και CD30.
- Στο NLPHL τα λεμφωματικά κύτταρα είναι χαρακτηριστικά αρνητικά για τα CD15 και CD30 ενώ εμφανίζουν θετικότητα στο CD20.
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο τύπων HL είναι διαφορετική.

- Η κλασσική θεραπεία του HL πρώτης γραμμής είναι η χημειοθεραπεία με τα σχήματα ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) ή BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) και, επί ενδείξεως, η ακτινοθεραπεία.
- Μετά την εφαρμογή τους, ωστόσο, 10% περίπου των ασθενών με πρώιμο στάδιο και 30% με προχωρημένο, θα εμφανίσουν ή αποτυχία ανταπόκρισης ή υποτροπή.
- Από αυτούς, οι μισοί μόνο μπορούν να ιαθούν με χημειοθεραπεία διάσωσης και αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων (ASCT) μετά megaθεραπεία.

Τα τελευταία χρόνια εισήχθησαν νέες θεραπείες του HL με δύο μείζονες στόχους:

- το CD30 που εκφράζεται από τα HRS κύτταρα, και
- την πρωτεΐνη 1 του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) που είναι ο υποδοχέας των συνδετών PD-L1 και PD-L2. Αυτοί υπερεκφράζονται στα HRS κύτταρα λόγω της υπερέκφρασης του χρωμοσώματος 9p24.1.

Το σύζευγμα CD30 αντισώματος-φαρμάκου brentuximab vedotin και οι αναστολείς του PD-1 nivolumab και pembrolizumab έχουν λάβει έγκριση από τον FDA και έχουν κατ'ουσίαν τροποποιήσει το πεδίο της θεραπείας του HL.

Στην εικόνα φαίνονται οι μηχανισμοί δράσης τους.

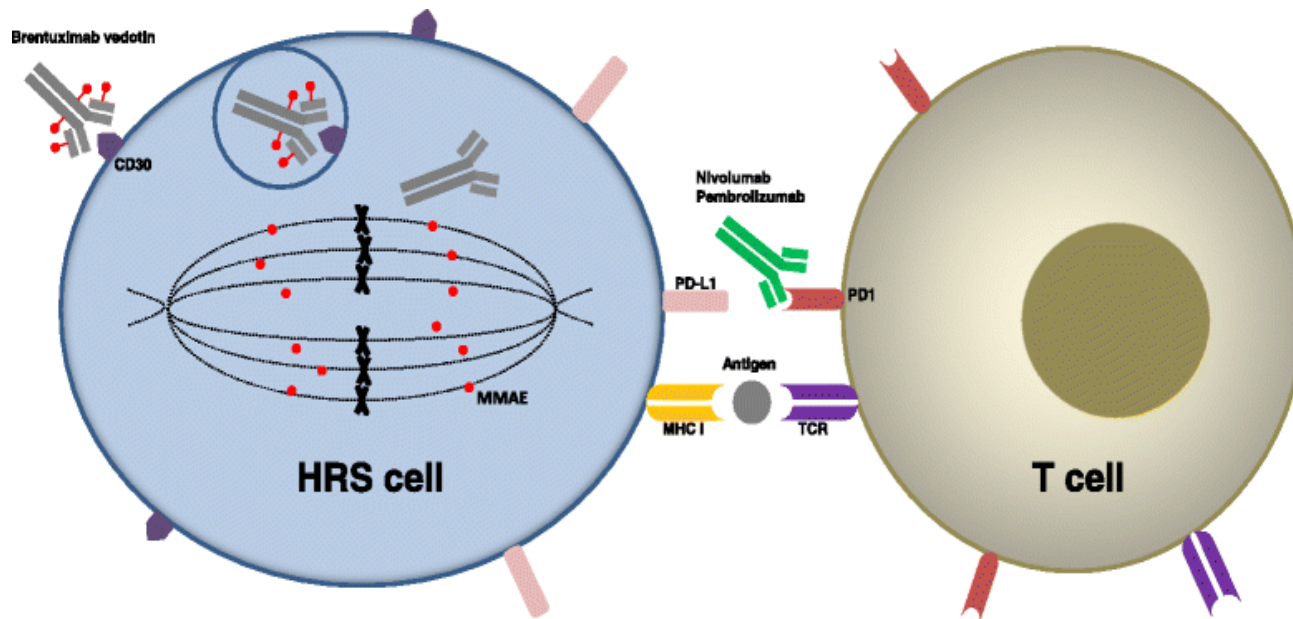
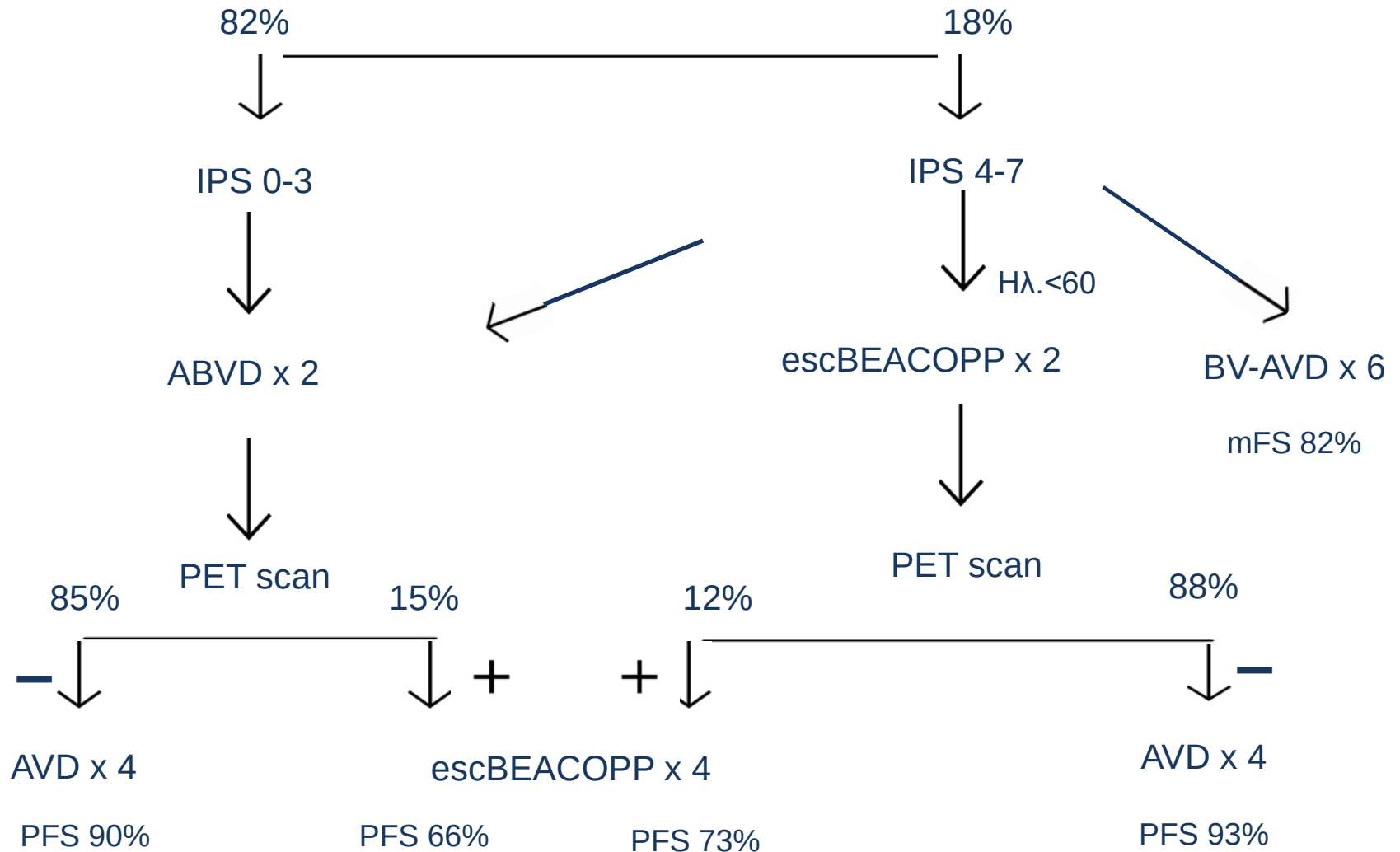


Fig. 1.

Mechanisms of action of brentuximab vedotin and anti-PD-1 antibodies. Brentuximab vedotin binds to CD30 on the HRS cell surface and gets internalized into the cell via endocytosis. The cytotoxic MMAE then gets cleaved from the anti-CD30 antibody and interrupts mitosis. The anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab bind to PD-1 on T cells and block the PD-L1/CD137-mediated immune checkpoint signalling, allowing reactivation of T cells that exert cytotoxic function against HRS cells. HRS, Hodgkin and Reed-Sternberg; MMAE, monomethyl auristatin E; MHC I, major histocompatibility complex (MHC) type I; TCR, T cell receptor.

HL προχωρημένου σταδίου



Παραδοσιακά **σχήματα διάσωσης** για ασθενείς στους οποίους απέτυχε η πρώτη γραμμή θεραπείας και εν όψει ASCT είναι σχήματα βασιζόμενα στην πλατίνα (ICE, DHAP, ESHAP) και την γεμισιταμπίνη (IGEV, GDP).

Ωστόσο, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις υπέρ ενσωμάτωσης στη δεύτερη γραμμή θεραπείας του **BV**, μόνου ή σε συνδυασμό (π.χ. με Bendamustine) εφόσον δεν έλαβαν στην πρώτη γραμμή.

Σχήμα προετοιμασίας για ASCT συνήθως: BEAM

Μετά την ASCT (σε ύφεση)

Συνιστάται η χορήγηση **BV** (1,8 mgr/kg) ανά 21 ημέρες x 1 έτος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος, εξωλεμφαδενική νόσος κατά την υποτροπή, υποτροπή εντός 12 μηνών από το πέρας της θεραπείας 1ης γραμμής)-μελέτη AETHERA.

Μετά την ASCT (ανθεκτικοί ή σε υποτροπή)

BV ως γέφυρα προς την αλλογενή M.M.O. δοθέντος ότι μέχρι τούδε αυτή είναι η μόνη θεραπεία ίασης (είναι άγνωστο το αν οι αναστολείς σηματοδοτικών μονοπατιών έχουν δυνατότητα ίασης του HL).

Αποτελέσματα ικανοποιητικά ως προς τον επαρκή έλεγχο της νόσου προ άλλο-M.M.O.

Παρενέργειες BV

Κυρίως η νευροτοξικότητα, μεταξύ των άλλων, η οποία αφορά το ~55% των ασθενών, είναι αισθητικού τύπου και σε ~10% αυτών επιμένει και πέραν της πενταετίας, δυσχεραίνοντας ακόμη και απλές καθημερινές δραστηριότητες.

Αναστολείς του PD-1

Ο τρέχων ρόλος τους είναι ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική ή σε υποτροπή νόσο μετά ASCT και BV.

Στη μελέτη με το μεγαλύτερο follow-up, 2/3 των ασθενών επέτυχαν αντικειμενική ανταπόκριση με διάμεση διάρκεια 16,6 μήνες.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι ή συνεχιζόμενη και πέραν της εξέλιξης της νόσου χορήγησή τους έχει νόημα και μπορεί να παρατείνει τον χρόνο μέχρι την έναρξη συστηματικής θεραπείας εκ νέου.

Η ανοσολογική διέγερση που προκαλείται με την χορήγηση τους είναι και η υπεύθυνη για τις παρενέργειές τους (υπερ/υπο-θυρεοειδισμός, εξάνθημα, ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα). Εδώ μπορεί να απαιτηθούν υψηλές δόσεις κορτικοειδών.

Αναστολείς του PD-1

Οι δόσεις τους είναι για μεν το nivolumab 2 mg/kg για δε το pembrolisumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Ιδιαίτερα να τονίσουμε την αυξημένη επαγρύπνηση που απαιτείται μετά άλλο M.M.O., σε ασθενείς που έλαβαν PD1 αναστολείς προ αυτής και αυτό για τον κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετων συνδρόμων και υπεροξέος GvHD.

Οφείλουν να τηρούνται οι κατευθυντήριες γραμμές.

Το ίδιο σε όσους λαμβάνουν PD1 αναστολείς μετά άλλο-M.M.O.

Κλείνοντας, η ένταξη των νεότερων παραγόντων και σε άλλες γραμμές θεραπείας είναι αντικείμενο έρευνας.

Ευχαριστώ