



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΒΙΟΛΑΚΗ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Ηράκλειο, Ιούνιος 2021

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή
1. Χαράλαμπος Ποντίκογλου
2. Ελένη Παπαδάκη
3. Ευτυχία Στειακάκη

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΒΙΟΛΑΚΗ
ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Το αφιερώνω στην οικογένειά μου, που τόσα χρόνια με στηρίζει αδιαμαρτύρητα. Επίσης το αφιερώνω στο Δημήτρη και στην Μαρία-Νικολαΐς.

Ευχαριστώ πολύ την κ. Στειακάκη που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετέχω στο ΜΠΧ.

Ευχαριστώ πολύ τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Ποντίκογλου που με την πολύτιμη βοήθειά του, βοήθησε ώστε να ολοκληρωθεί αυτή η ΜΠΧ εργασία.

Εύχομαι σε όλους τους καθηγητές του ΜΠΧ να έχουν υγεία να συνεχίσουν το πολύτιμο έργο τους και τους ευχαριστώ για την εκπαίδευση που μας πρόσφεραν στα πλαίσια των μαθημάτων του ΜΠΧ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	1
Abstract	3
Συνομογραφίες	4
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	
1.1.	5
1.2.	
1.x. Ανοσοθεραπεία	15
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	
2.1.	17
2.2.	
2.3.	
2.4.	
2.x.	
3. Αποτελέσματα	
3.1.	18
3.2.	
3.3.	
4 Συζήτηση	
4.1.	19
4.2.	
4.x. Περιορισμοί μελέτης	
4.x. Προοπτικές στο ερευνητικό αυτό πεδίο	
4.x. Σημαντικότερα ευρήματα – Συμπεράσματα	26
5. Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων	
6. Βιβλιογραφία	27
7. Πίνακες και Εικόνες	34

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Στοχευμένες Θεραπείες στο Λέμφωμα Hodgkin

Του/της: Βασιλικής Βιολάκη

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Χαράλαμπος Ποντίκογλου

2. Ελένη Παπαδάκη

3. Ευτυχία Στειακάκη

Ημερομηνία: 25 Ιουνίου 2021

Το Λέμφωμα Hodgkin αποτελεί το 30% περίπου όλων των λεμφωμάτων και είναι ιάσιμο στο 85% των ασθενών, με ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά ίασης στα πρώιμα στάδια. Η χημειοθεραπεία με το συνδυασμό ABVD θεωρείται θεραπεία εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις καθώς προσφέρει εξαιρετική αποτελεσματικότητα, με μειωμένη τοξικότητα. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι το εναλλακτικό σχήμα BEACOPP esc. μπορεί να προσφέρει αυξημένη επιβίωση χωρίς νόσο (PFS) σε ασθενείς προχωρημένων σταδίων, με αμφίβολη επίδραση στην ολική επιβίωση (OS), λόγω αυξημένης τοξικότητας. Το 20% των ασθενών αρχικού σταδίου και το 35% προχωρημένου σταδίου, υποτροπιάζει μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Αν και οι υποτροπιάζοντες /ανθεκτικοί ασθενείς μπορούν να θεραπευθούν με χημειοθεραπεία διάσωσης και αυτόλογη μεταμόσχευση, αυτή είναι επιτυχής στο 50% των περιπτώσεων, ενώ η υποτροπή μετά την αυτόλογη είναι δύσκολα διαχειρίσιμη και συνοδεύεται από ολική επιβίωση 20%-30% στα 5 έτη. Επιπλέον οι ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση, λόγω ηλικίας και κατάστασης ικανότητας έχουν λιγιστές θεραπευτικές επιλογές και φτωχή πρόγνωση. Η πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου ώθησε την ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών, όπως είναι η ένταξη του antiCD30, Brentuximab vedotin (Adcetris) και των αναστολέων PD-1 (Nivolumab /Pembrolizumab) στη θεραπεία του Λεμφώματος Hodgkin και αποτέλεσε μεγάλο βήμα προόδου. Έχουν δείξει αξιοσημείωτη δραστηριότητα στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο και δοκιμάζονται σε πρωιμότερες θέσεις της θεραπείας, ιδίως στην πρώτη και δεύτερη γραμμή.

Λέξεις κλειδιά: Λέμφωμα Hodgkin, Στοχευμένες θεραπείες, Ανοσοθεραπεία.

Abstract

Title: Target therapy for Hodgkin Lymphoma

By: Vasiliki Violaki

Three Member Evaluating Committee

1. Charalampos Pontikoglou

2. Eleni Papadaki

3. Eftihia Steiakaki

Date: 25/06/2021

Hodgkin's lymphoma is one of the first cancers to be rendered curable by combination chemotherapy. Adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) is considered as the standard of care for most patients as it offers an excellent balance of efficacy and toxicity. However, though the majority of patients can be cured with ABVD or alternative regimens (BEACOPP esc.) even in advanced stages, recurrent, and refractory disease remains a significant problem. Additionally, long term toxicity is becoming a major issue, as survivors cured of Hodgkin's lymphoma outnumber the patients with active disease. Advances in our understanding of the pathobiology of the disease culminated in the development of novel targeted therapies, many of which have demonstrated remarkable activity in the relapsed/refractory setting and are currently investigated as frontline treatment. The major advance in the therapy of Hodgkin's lymphoma is the development of anti-CD30, Brentuximab vedotin and PD-1 inhibitors, Nivolumab/Pembrolizumab for the treatment of relapse/refractory HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, Target therapy, Immunotherapy.

Συντομογραφίες

ABVD: Συνδυασμός αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης

ADC: Αντίσωμα συνδεδεμένο με φάρμακο

autoMAK: αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

BEACOPP: Συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης σε κλιμακούμενες δόσεις

Bv: Brentuximab Vedotin

cHL: Κλασικό Λέμφωμα Hodgkin

CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

ECOG/PS: Eastern Cooperative Oncology Group

FDA: Food and Drug Administration

GVHD: Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή

G-CSF: Αυξητικός παράγοντας λευκών αιμοσφαιρίων

HAT: Ακετυλοτρανσφεράσες

HDAS: Απακετυλάσες των ιστονών

HL: Λέμφωμα Hodgkin

HRS: Hodgkin Reed Sternberg κύτταρα

Interim PET-scan: Ενδιάμεση τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

LP: Κύτταρα τύπου pop corn/του λεμφοεπικρατούντος τύπου

MHC: Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας

MMAE: Methyl auristatin E

mTOR: Mammalian target of rapamycin

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NF-κB: Πυρηνικός παράγοντας κB

NLP-HL: Οζώδη λεμφοεπικρατούντα τύπο- HL

ORR: Συνολική ανταπόκριση

PD-1: Προγραμματισμένου θανάτου-1

PD-L1: Συνδέτης προγραμματισμένου θανάτου-1

PD-L2: Συνδέτης προγραμματισμένου θανάτου-2

TGF beta: Αυξητικός παράγοντας βήτα

VEGF: Αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων

WHO: Παγκόσμια οργάνωση υγείας

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Εισαγωγή: Τα λεμφώματα αποτελούν νεοπλάσματα των κυττάρων της λεμφικής σειράς και ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του λεμφώματος, μπορεί να εμφανιστούν με **i**.λεμφαδενικές διογκώσεις, **ii**.λευχαιμική εικόνα στο περιφερικό αίμα και **iii**. διήθηση οργάνων. Διακρίνονται σε λεμφώματα Hodgkin (HL) και non Hodgkin (NHL), η διάκριση αυτή βασίζεται στην παρουσία κυττάρων Reed-Sternberg(RS) στο λέμφωμα Hodgkin.¹ Η νόσος περιγράφηκε το 1832 από τον Thomas Hodgkin επιμελητή του νοσοκομείου Guy 's στο Λονδίνο. Η Dorothy Reed και ο Carl Sternberg περιέγραψαν τα ανώμαλα κύτταρα που ξεχωρίζουν αυτό το λέμφωμα από τα άλλα λεμφώματα το 1898. Το HL σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες: το κλασικό HL και τον οζώδη λεμφοεπικρατούντα τύπο (NLP-HL)². Το κλασικό HL αφορά το 95% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από την παρουσία των γιγάντιων μονοπύρηνων κυττάρων, κύτταρα Hodgkin, ή των τυπικών διπύρηνων ή πολυπύρηνων κυττάρων Reed-Sternberg (RS) και διακρίνεται περαιτέρω σε 4 υπότυπους α) οζώδη σκλήρυνση β) μικτή κυτταροβρίθεια γ) πλούσιο σε λεμφοκύτταρα και δ) λεμφοπενικό². Η διάκριση βασίζεται σε διαφορές της μορφολογίας των νεοπλασματικών κυττάρων και της σύνθεσης του αντιδραστικού κυτταρικού περιβάλλοντος. Ο NLP τύπος αφορά το 5% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από την παρουσία διάσπαρτων μεγάλων νεοπλασματικών κυττάρων τύπου pop corn γνωστών και ως κύτταρα του λεμφοεπικρατούντος τύπου (LP cells).

Τα κυριότερα μοναδικά χαρακτηριστικά του HL συνίστανται στα εξής: α) τα νεοπλασματικά κύτταρα Hodgkin και Reed Sternberg στο κλασικό HL και τα LP κύτταρα στον NLP τύπο ανευρίσκονται εξαιρετικά σπάνια και συνήθως αφορούν ποσοστό <1% του συνόλου των κυττάρων των προσβεβλημένων ιστών.**Εικόνα1,2.** Η πλειονότητα των κυττάρων που διηθούν τους προσβεβλημένους λεμφαδένες είναι φλεγμονώδη κύτταρα, T και B λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ιστιοκύτταρα και μαστοκύτταρα τα οποία δημιουργούν μια μοναδική ιστοπαθολογική εικόνα β) τα HRS κύτταρα στο κλασικό HL παρουσιάζουν έναν εξαιρετικά σύνθετο ανοσοφαινότυπο, με έκφραση αντιγόνων που φυσιολογικά χαρακτηρίζουν εντελώς διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς¹. Τα κύτταρα HRS μπορούν να εκφράζουν δείκτες B-λεμφοκυτταρικής διαφοροποίησης (PAX-5) ή ενεργοποίησης (CD30), δείκτες διαφοροποίησης κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων

(CD15), πλασματοκυττάρων (MUM1, CD138), αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (MHC-II), δενδριτικών κυττάρων ή ακόμα κυτταροτοξικών T-κυττάρων (perforin, granzyme-B) σε ένα ποσοστό περιπτώσεων γ) η απορρύθμιση βασικών μοριακών μονοπατιών διαβίβασης του σήματος είναι σημαντική, προσλαμβάνοντας ιδιαίτερη σημασία για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Με την εφαρμογή μοριακών τεχνικών σε μεμονωμένα κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα HRS και LP εμφανίζουν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κλωνικό ανασυνδυασμό των γονιδίων των βαριών και ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών, ο οποίος αποτελεί μοριακό δείκτη B κυτταρικής προέλευσης.³ Η ανίχνευση σωματικών υπερμεταλλάξεων στα γονίδια της ανασυνδυασμένης υπερμεταβλητής περιοχής των ανοσοσφαιρινών συνηγορεί υπέρ της προέλευσης των HRS και LP από ένα ώριμο B λεμφοκύτταρο του βλαστικού κέντρου που έχει διεγερθεί από το αντιγόνο.⁴ Τα κύτταρα HRS στο κλασικό HL έχουν απωλέσει το πρόγραμμα έκφρασης του B-κυτταρικού φαινοτύπου, ενώ διατηρούν δείκτες που χαρακτηρίζουν άλλες σειρές, σε αντίθεση με τα κύτταρα LP που έχουν ανοσοφαινότυπο ώριμου B λεμφοκυττάρου με έκφραση μεταγραφικών παραγόντων και δεικτών διαφοροποίησης B-σειράς (PAX5, Oct-2, Bob1, bcl-6, CD20, CD19, CD79a).^{5,6} **Πίνακας 1.**

Το (HL) προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας και εκδηλώνεται με διόγκωση των λεμφαδένων κατά κανόνα εντοπισμένων άνωθεν του διαφράγματος. Η ετήσια επίπτωση του HL είναι 3 συμβάματα ανά 100.000 πληθυσμού, με ελαφρά υπεροχή του άρρενος φύλου. Η νόσος εμφανίζει υψηλή συχνότητα μεταξύ 15 έως 35 ετών και υπάρχει επίσης αύξηση των περιστατικών στις ηλικίες άνω των 50 ετών. Η νόσος αναπτύσσεται με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με ιστορικό λοιμώδους μονοπυρήνωσης καθώς και σε έδαφος συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας⁷. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η νόσος ανακαλύπτεται τυχαία από τον ίδιο τον ασθενή λόγω ανεύρεσης ψηλαφητής διόγκωσης στις τραχηλικές, τις υπερκλείδιες ή τις μασχαλιαίες χώρες, ενώ σπανίως η λεμφαδενική διόγκωση αφορά τις μηροβουβωνικές περιοχές^{8,9}. Οι λεμφαδένες είναι κατά κανόνα ανώδυνοι, σκληροί και καθηλωμένοι, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις όπου σχηματίζουν μεγάλη μάζα (μπλοκ) κυρίως στο ανώτερο, πρόσθιο μεσοθωράκιο. Ενίοτε η νόσος ανευρίσκεται τυχαία σε εργαστηριακό έλεγχο με

ακτινογραφία θώρακος που πραγματοποιείται για άλλη αιτία, οπότε διαπιστώνεται διεύρυνση του μεσοθωρακίου. Η προσβολή του σπληνός συμβαίνει στο 20% περίπου των ασθενών. Μεταξύ των εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων της νόσου οι συχνότερες αφορούν στον πνεύμονα, στο μυελό των οστών και στο ήπαρ.

Τα εργαστηριακά ευρήματα (αιματολογικά και βιοχημικά) ακόμα και στις περιπτώσεις που είναι παθολογικά είναι μη ειδικά. Στα αρχικά στάδια της νόσου είναι συνήθως φυσιολογικά. Στα προχωρημένα στάδια παρατηρείται αναιμία με υψηλή ΤΚΕ, λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία, λεμφοπενία και θρομβοκυττάρωση. Σε αρκετούς ασθενείς υπάρχει αύξηση της LDH, της β2-μικροσφαιρίνης, των α2-σφαιρινών και των πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως CRP, φερριτίνη, ινωδογόνο^{10,11}. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η διάγνωση τίθεται με δυσκολία, ειδικά επί απουσίας ψηλαφητών περιφερικών λεμφαδένων και επί ύπαρξης Β-συμπτωμάτων, όπως πυρετός, κνησμός, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλειας βάρους¹². Παρατηρούνται στο 30-40% των ασθενών, συχνότερα συνοδεύουν το προχωρημένο στάδιο της νόσου. Η κλασική πυρετική καμπύλη στο HL είναι κυματοειδής πυρετός και ονομάζεται Pel-Ebstein, πρόκειται περί διαστημάτων πυρετού >38C, εναλλασσόμενων με διαστήματα απυρεξίας. Μπορεί να είναι πολύ υψηλός τις νυκτερινές ώρες και μειώνεται μέχρι απυρεξίας τις πρωινές ώρες. Οι νυκτερινές εφιδρώσεις θεωρούνται Β-σύμπτωμα όταν είναι έντονες και υποχρεώνουν τον ασθενή να αλλάξει ρούχα. Η απώλεια βάρους είναι αξιοσημείωτη όταν φτάνει ή ξεπερνά το 10% του σωματικού βάρους στο τελευταίο εξάμηνο. Επί ογκώδους νόσου στο μεσοθωράκιο μπορεί να παρατηρηθεί ξηρός βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια καθώς και σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.

Ο προσδιορισμός της έκτασης της νόσου είναι απαραίτητος προ έναρξης της θεραπείας και γίνεται με την κλινική εξέταση και με απεικονιστικές μεθόδους, όπως C/T και PET/CT και με τη λήψη οστεομυελικής βιοψίας (OMB). Η συχνότητα προσβολής του μυελού των οστών ανέρχεται στο 6% των ασθενών, ενώ αν η OMB είναι αμφοτερόπλευρη τότε το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 8%¹³. Στα ιστολογικά παρασκευάσματα της OMB, η νόσος αναγνωρίζεται ως εστιακό κοκκίωμα με ίνωση, εντός του οποίου ανευρίσκονται κύτταρα Reed-Stenberg, μονοπύρηννα κύτταρα Hodgkin, ή κύτταρα που εκφράζουν το CD30. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) συμβάλλει στην ανεύρεση εστιών νόσου μη ανιχνεύσιμων με τη συμβατική απεικόνιση καθώς και στην αξιολόγηση υπολειμματικών μαζών¹⁴. Είναι σύγχρονη

λειτουργική, απεικονιστική μέθοδος που βασίζεται στην αυξημένη πρόσληψη της φθοριωμένης δεσοξυγλυκόζης (18FDG) από τα κύτταρα της νόσου τα οποία εμφανίζουν αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα¹⁵. Σήμερα ισχύει η κλινική σταδιοποίηση κατά Ann-Arbor. Η σταδιοποίηση του HL προβλέπει την κατάταξη των ασθενών σε τέσσερα στάδια (I,II,III,IV), με επιπλέον συμβολισμούς, όπως εξηγείται στον **πίνακα 2**. Η κλινική σταδιοποίηση καθορίζει και την επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Το HL είναι ιάσιμο στην πλειονότητα των ασθενών. Προγνωστικά διακρίνεται σε αρχικά, ενδιάμεσα και προχωρημένα στάδια με βάση την κλινική σταδιοποίηση Ann-Arbor και την παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου (ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου, ΤΚΕ, Β-συμπτώματα, αριθμός λεμφαδενικών ομάδων, εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου, ηλικία)¹⁶. Τα αρχικά στάδια I/II χωρίς παράγοντες κινδύνου αντιμετωπίζονται με 2-4 κύκλους χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) με το συνδυασμό ABVD και ακτινοβολία προσβεβλημένου πεδίου σε δόση 20-30 Gy¹⁷, ενώ στα ενδιάμεσα στάδια I/II με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου απαιτούνται 4-6 κύκλοι ABVD και ακτινοβολία προσβεβλημένου πεδίου σε δόση 30 Gy. Στα προχωρημένα στάδια III/IV ή IIB με ογκώδες μεσοθωράκιο ή εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου ο συνδυασμός του ΧΜΘ σχήματος με το BEACOPP escalated υπερτερεί του ABVD σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών¹⁸, τα ενδεχόμενα αυτά οφέλη δε μεταφράζονται σε αύξηση της ολικής επιβίωσης γιατί υπάρχει το κόστος της σημαντικής τοξικότητας και της δεύτερης κακοήθειας^{19,20}.

Η πρώιμη αξιολόγηση της ανταπόκρισης στο ABVD με τη χρήση του PET μετά το δεύτερο κύκλο ABVD μπορεί να διευκολύνει τη χρήση του BEACOPP στην υποομάδα ασθενών προχωρημένων σταδίων που πραγματικά το χρειάζεται²¹. Η χρήση του PET μετά την ολοκλήρωση της προβλεπόμενης ΧΜΘ έχει περιορίσει την ανάγκη ακτινοβολίας και έχει ενταχθεί σε όλα τα στάδια του HL για τον έλεγχο της υπολειμματικής νόσου. Η έκβαση των ασθενών με HL έχει βελτιωθεί σημαντικά, και αποδίδεται μεγάλη σημασία στις μακροχρόνιες επιπλοκές της θεραπείας, όπως είναι οι δεύτερες κακοήθειες, η καρδιοτοξικότητα, η πνευμονική τοξικότητα και η υπογονιμότητα. Ο συνδυασμός της ΧΜΘ και της ΑΚΘ αποτελεί τη χρυσή τομή για τη θεραπεία. Προς την κατεύθυνση αυτή συμβάλει η ενσωμάτωση προγνωστικών συστημάτων καθώς και η χρήση του interim PET που επιτρέπουν την έγκαιρη

τροποποίηση της θεραπείας, ώστε να αποφεύγεται η υπερθεραπεία στα αρχικά στάδια ή καλής πρόγνωσης εκτεταμένα στάδια και να αντιμετωπίζονται πιο επιθετικά οι ασθενείς που έχουν δυσμενή πρόγνωση²².

Βιολογική βάση νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο Λέμφωμα Hodgkin

Η εφαρμογή συνδυασμένης χημειοθεραπείας με στόχο την πλήρη ίαση έφερε το HL στην πρωτοπορία της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου. Η θεραπευτική πρόοδος έχει οδηγήσει πάνω από 80% των ασθενών με HL σε ύφεση και ίαση. Ωστόσο αν και η πλειονότητα των ασθενών θεραπεύεται με το ABVD, ή εναλλακτικά σχήματα ακόμη και στα προχωρημένα στάδια, η υποτροπιάζουσα και η ανθεκτική νόσος παραμένει σημαντικό πρόβλημα. Η απόδειξη της B λεμφικής προέλευσης των νεοπλασματικών κυττάρων στο HL, η ανακάλυψη του εν μέρει αδρανοποιημένου προγράμματος B-κυτταρικής διαφοροποίησης που χαρακτηρίζει τα τελευταία στην πλειοψηφία τους, των μηχανισμών επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού και της αλληλεπίδρασης με τον περιβάλλοντα αντιδραστικό ιστό αποτέλεσαν κομβικά γεγονότα στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου^{23,24}.

Η νέα γνώση που έχει αποκτηθεί για τους βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια του HL αποτελεί την αφετηρία για την ανάπτυξη καινοτόμων και πιο στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων με σκοπό τη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος για τους ασθενείς με χημειοανθεκτική νόσο, για τις περιπτώσεις υποτροπής μετά από συμβατική χημειοθεραπεία καθώς και υποτροπή μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αυτοΜΑΚ)^{25,26}. Η κατανόηση της σημασίας της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB και της ογκογόνου οδού κυτταρικής σηματοδότησης PI3K-AKT-mTOR, του ρόλου του υποδοχέα CD30 για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων HRS, οι PD-1 και PD-L1 υποδοχείς στα T-λεμφοκύτταρα και στα HRS κύτταρα αντίστοιχα έχουν αναδείξει καινούργιους θεραπευτικούς στόχους για τη νόσο του Hodgkin²⁷.

Γενετικές διαταραχές και **ενεργοποίηση του NF-κB** στο λέμφωμα Hodgkin. **Πίνακας 3.** Δεν έχει ταυτοποιηθεί στα νεοπλασματικά κύτταρα HRS κάποια χαρακτηριστική γενετική ανωμαλία που να συνδέεται άμεσα με την παθογένεια του νοσήματος αν και τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν πολύπλοκους ανώμαλους

πολυπλοειδικούς καρυότυπους με έντονη αστάθεια του γενετικού υλικού.²⁸ Η διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών έγινε προς την κατεύθυνση των αντι-αποπτωτικών μηχανισμών, τα κύτταρα HRS που εμφάνιζαν μη-λειτουργικές μεταλλάξεις και σε φυσιολογικές συνθήκες θα έπρεπε να οδηγηθούν σε απόπτωση, 'προστατεύονται' και κατορθώνουν να επιβιώσουν. Ο μηχανισμός αντι-απόπτωσης του κυττάρου μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κB φαίνεται ιδιαίτερα να λειτουργεί και να προσδίδει στα HRS ισχυρές ιδιότητες επιβίωσης²⁹.

Ενεργοποίηση του NF-κB στα κύτταρα HRS φαίνεται ότι γίνεται μέσω πολλών μηχανισμών: **Εικόνα 3 I.** μέσω έκφρασης επιφανειακών υποδοχέων που είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τον NF-κB, όπως τα μόρια CD30 και CD40. Τα κύτταρα HRS βρίσκονται συχνά σε άμεση επαφή με T λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα του αντιδραστικού περιβάλλοντος που εκφράζουν στην επιφάνειά τους, τους συνδέτες των CD30 και CD40 (CD30L, CD40L) με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους και τελικά την ενεργοποίηση του NF-κB³⁰. **ii.** μέσω της ογκοπρωτεΐνης LMP-1 του EBV μπορεί να ενεργοποιήσει το μηχανισμό κυτταρικής επιβίωσης και πολλαπλασιασμού μέσω NF-κB μιμούμενη τη δράση του υποδοχέα CD40, προάγοντας την επιβίωση των κυττάρων HRS, **iii** μέσω γενετικών διαταραχών στα κύτταρα HRS. Τέτοιες διαταραχές περιλαμβάνουν ενισχύσεις (genomic gains) του γονιδίου Rel, (μέλος της οικογένειας του NF-κB) και του γονιδίου της NF-κB ενεργοποιητικής κινάσης NIK στο 40% και 20% των περιπτώσεων αντίστοιχα, και μεταλλάξεις που οδηγούν σε αδρανοποίηση των γονιδίων NF-KBIA (κωδικοποιεί τον IκBa, βασικό αναστολέα του NF-κB στην κανονική οδό ενεργοποίησής του) και NF-KBIE³¹ (κωδικοποιεί τον αναστολέα IκBe) στο 10-20% περίπου των περιπτώσεων. Ανεξάρτητα του μηχανισμού ενεργοποίησης, ο NF-κB επάγει την έκφραση σημαντικών αντι-αποπτωτικών γονιδίων, τα πρωτεϊνικά προϊόντα των οποίων ρυθμίζουν τόσο την εξωγενή όσο και την ενδογενή (μιτοχονδριακή) αποπτωτική οδό, τον κυτταρικό κύκλο, αλλά και την παραγωγή αυτοκρινών ή παρακρινών παραγόντων ανάπτυξης.

Στο NLP-HL μελέτες γονιδιακής έκφρασης δείχνουν ότι τα κύτταρα LP εμφανίζουν συνεχή ενεργοποίηση του NF-κB³². Ωστόσο φαίνεται ότι ο μηχανισμός ενεργοποίησης του είναι διαφορετικός και εν μέρη άγνωστος αφού οι μηχανισμοί που προαναφέρθηκαν δε φαίνεται να εμπλέκονται στην περίπτωση του NLPHL. Η

σημαντική ανακάλυψη του ρόλου του NF-κΒ στο HL παρείχε τη βιολογική βάση για τη θεραπευτική δοκιμή με τους αναστολείς του πρωτεασώματος όπως το Bortezomib^{33,34}. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά για το HL σε αντίθεση με άλλες αιματολογικές κακοήθειες όπως το Πολλαπλούν Μυέλωμα όπου το Bortezomib αποτελεί φάρμακο εκλογής.

Ενεργοποίηση οδών αγωγής σήματος. Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι στο HL πολλοί από τους βασικούς κυτταρικούς μηχανισμούς αγωγής σήματος είναι ενεργοποιημένοι με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης και τελικά την ανάπτυξη του νεοπλασματικού φαινοτύπου. Η οδός JAK-STAT είναι σημαντική για την ανάπτυξη του αιμοποιητικού συστήματος και την ανοσολογική απάντηση. Συνεχής ενεργοποίηση της οδού αυτής έχει βρεθεί σε αρκετές αιματολογικές κακοήθειες. Στα κύτταρα HRS έχει διαπιστωθεί συνεχής ενεργοποίηση διαφόρων μελών της **ομάδας JAK-STAT** όπως η STAT3, STAT5, STAT6 οι οποίες προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης της οδού JAK-STAT παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση των περισσοτέρων μελών της οικογένειας STAT σε κυτταρικές σειρές HL και οδηγούν σε αναστολή του πολλαπλασιασμού και αύξηση της απόπτωσης³⁵. Ο ρόλος της ενεργοποίησης της οδού JAK-STAT στην παθογένεια του HL ενισχύεται από τα ευρήματα ότι στο 1/3 των περιπτώσεων υπάρχει ενίσχυση του γενετικού τόπου 9p24 που περιλαμβάνει το γονίδιο JAK, ενώ σε σημαντικό ποσοστό τα κύτταρα HRS φέρουν σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες SOCS, τους κυριότερους αναστολείς της οδού JAK-STAT^{36,37}.

Το σύστημα σηματοδότησης **PI3K/AKT/mTOR**. Η οδός PI3K/AKT αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους μηχανισμούς επιβίωσης του κυττάρου και έχει συνδεθεί άμεσα με την λεμφωματογένεση. Η κινάση mTOR αποτελεί ένα από τους κύριους στόχους της οδού PI3K/AKT, μπορεί να ενεργοποιηθεί εναλλακτικά από την οδό σηματοδότησης ERK³⁸. Η σημασία της μεταγωγής σήματος μέσω της κινάσης mTOR βρίσκεται στο γεγονός ότι τελικός αποδέκτης είναι ο έλεγχος της πρωτεϊνοσύνθεσης, της σύνθεσης ογκοπρωτεϊνών και μορίων ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου (κυκλίνες) και της απόπτωσης. Εξαιτίας του ρόλου της, η οδός

PI3K/AKT/mTOR θεωρείται σήμερα ως βασικός θεραπευτικός στόχος σε πολλές νεοπλασίες συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών κακοηθειών³⁹.

Η ενεργοποίηση της οδού PI3K/AKT/mTOR όσο και της ERK στα νεοπλασματικά κύτταρα HRS μπορεί να οφείλεται στην δράση των υποδοχέων CD30, CD40. Οι πρωτεΐνες -σαπερόνια, όπως η HSP90, υπερεκφράζονται στα κύτταρα HRS και συμβάλουν στην ενεργοποίηση πρωτεϊνών-υποστρωμάτων τους, όπως η κινάση AKT⁴⁰. Η οδός PI3K/AKT/m TOR είναι ενεργοποιημένη στα Λεμφώματα και αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Μελέτες σε κλασικό HL όσο και λειτουργικές μελέτες σε κυτταρικές σειρές έδειξαν ότι η οδός PI3K/AKT/m TOR είναι ενεργοποιημένη και συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων HRS⁴¹.

Η καταστολή της κινάσης mTOR με ραπαμυκίνη ή ανάλογά της έχει αντινεοπλασματική δράση κατά των κυττάρων HRS. Η αντινεοπλασματική δράση της ραπαμυκίνης γνωστής από προηγούμενες δεκαετίες οδήγησε στην παρασκευή διαφόρων ανάλογων μορίων με ίδια δράση, λιγότερες παρενέργειες και καλύτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως τα CCI-779 Temsirolimus, RAD001 Everolimus⁴². Η αναστολή του mTOR ως αντινεοπλασματική θεραπεία σε κλινικό πεδίο είναι δραστικό στο Λέμφωμα Μανδύα, B-NHL/MCL.

Αντίθετα με τα B-NHL που επικρατούν μελέτες με το temsirolimus, στο Hodgkin δοκιμάστηκε το συγγενές ανάλογο της ραπαμυκίνης, everolimus . Η δράση του everolimus συνοδεύεται από ελάττωση της ενεργοποίησης του NF-κB, λόγω της σταθεροποίησης του αναστολέα του IκBα⁴³. Σε μελέτη φάσης II το everolimus χορηγήθηκε μονοθεραπεία σε δόση 10mg/ημέρα, κύκλος 28ημερών, σε 19 πολυθεραπευμένους ασθενείς, (το 84% είχε υποβληθεί σε αυτόλογη ΜΑΚ)⁴⁴. Η ολική ανταπόκριση (ORR) ήταν στο 47%, 1 πλήρη ύφεση, 8 μερική ύφεση, ενώ 8/19 ασθενείς διατήρησαν σταθερή νόσο. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 7,2 μήνες, ενώ η διάμεση συνολική επιβίωση έφτασε τους 25 μήνες. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μυελοτοξικότητα και η πνευμονική τοξικότητα, που εκδηλώθηκε ως πνευμονίτιδα. Συνεπώς παρά την πολύ καλή συνολική ανταπόκριση, η τοξικότητα του φαρμάκου προβληματίζει και στην κλινική πράξη δε χρήζει ευρείας χορήγησης.

Ο υποδοχέας CD30 ως θεραπευτικός στόχος. **Εικόνα 4.** Λόγω της καθολικής και

ισχυρής έκφρασης του υποδοχέα CD30 στα κύτταρα HRS του κλασσικού HL ήταν πρόκληση η θεραπευτική στόχευσή του με antiCD30 αντισώματα που έχουν δοκιμαστεί την τελευταία δεκαετία. Το CD30 βάζει τη σφραγίδα για το cHL και για το ALCL ενώ δεν εκφράζεται στο NLP-HL. Το CD30 προσφέρει στοχευμένη θεραπεία λόγω περιορισμένης έκφρασης στα φυσιολογικά κύτταρα, κυρίως στα ενεργοποιημένα Β-λεφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Η εφαρμογή του ADC (Antibody-Drug Conjugate) brentuximab vedotin (SGN-35) που στοχεύει την πρωτεΐνη CD30 με ένα συνδεδεμένο με φάρμακο αντι CD30 αντίσωμα έδωσε σημαντικά κλινικά αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης που κυμαίνονται από 74-85%^{45,46}.

Ο μηχανισμός δράσης του κλινικά επιτυχημένου αυτού νέου θεραπευτικού μέσου είναι ο εξής: Το SGN-35 είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 το οποίο είναι χημικώς συνδεδεμένο με σουλφυδρυλικές ομάδες κυστεΐνης με τον αναστολέα του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων monomethylauristatin E (MMAE) με τη βοήθεια κατάλληλου συνδέτη (linker). Μετά την ειδική σύνδεση του SGN-35 με τον υποδοχέα CD30, το πρώτο εισχωρεί στο κυτταρόπλασμα μέσω ενδοκύττωσης με τη βοήθεια σχηματισμού κυτταροπλασματικών κυστιδίων που καλύπτονται από κλαθρίνη. Τα τελευταία ενώνονται με λυσοσώματα του κυτταροπλάσματος μετά την αποδέσμευση της κλαθρίνης, η οποία επανέρχεται στην επιφάνεια του κυττάρου. Εντός των λυσοσωμάτων η καθεψίνη διασπά τα διπεπτίδια κιτροουλίνης-βαλίνης του ειδικού συνδέτη (linker) απελευθερώνοντας με τον τρόπο αυτό τη δραστική ουσία MMAE, η οποία ασκεί τη θεραπευτική της δράση συνδεδεμένη με τους μικροσωληνίσκους στη φάση της μίτωσης εμποδίζοντας το διπλασιασμό του νεοπλασματικού κυττάρου. Επιπλέον ελεύθερη MMAE διαχέεται στο μικροπεριβάλλον του νεοπλασματικού κυττάρου HRS επεκτείνοντας την κυτταροτοξικότητα στα φλεγμονώδη κύτταρα από το μικροπεριβάλλον⁴⁷.

Ο ρόλος της **απακετυλάσης των ιστονών**. Οι επιγενετικές λειτουργίες του κυττάρου ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων χωρίς να χρειάζεται να μεταβάλλουν την αλληλουχία του DNA και περιλαμβάνουν την τροποποίηση του DNA και της χρωματίνης με μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση, ουμπικουτινοποίηση. Ένζυμα όπως οι ακετυλοτρανσφεράσες (HAT) ή οι απακετυλάσες των ιστονών (HDAS) ρυθμίζουν την ακετυλίωση και την έκφραση μιας σειράς γονιδίων που

εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση του κυττάρου. Λόγω της ιδιαίτερης βιολογικής σημασίας τους οι HDAS αποτελούν θεραπευτικό στόχο. Έχουν αναπτυχθεί μια σειρά αναστολέων διαφόρων τύπων του ενζύμου οι οποίοι έχουν δοκιμαστεί σε πολυάριθμες μελέτες. Σε σειρές κλασσικού Hodgkin οι αναστολείς HDAS έχουν δείξει σημαντικά αποτελέσματα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και απόπτωση καθώς και συνεργικές δράσεις με άλλες στοχευμένες θεραπείες, όπως οι αναστολείς mTOR⁴⁸.

Διάφοροι HDACi αξιολογήθηκαν πρόσφατα στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού Hodgkin με καλά αποτελέσματα. Το **Panobinostat** (LBH-589) είναι μη εκλεκτικός αναστολέας των HDAC. Χορηγείται σε δόση 40mg τρις ανά εβδομάδα σε κύκλο 21 ημερών και σε μελέτη φάσης I/II πέτυχε μερική ύφεση της νόσου στο 60% περίπου (7/12) των ασθενών με υποτροπιάζον /ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin⁴⁹. Επιπλέον υπάρχει μεγάλη μελέτη φάσεως II με 129 ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει ή ήταν πρωτοπαθώς ανθεκτικοί στην αυτοΜΑΚ⁵⁰. Η συνολική συχνότητα ανταπόκρισης ήταν 27%, η ΠΥ 5% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 7 μήνες. Η χορήγηση του panobinostat συνοδεύτηκε από σημαντική μυελοτοξικότητα, κυρίως θρομβοπενία βαθμού 3/4 σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, περιορίζοντας έτσι τη συγχορήγησή του με άλλους μυελοτοξικούς παράγοντες. Συνεπώς λόγω της τοξικότητάς του και της μικρής δραστηριότητάς του απαιτείται σωστή επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από το φάρμακο, για την αποφυγή της άσκοπης χορήγησής του.

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα με τη χορήγηση της Λεναλιδομίδης στο HL. Αποτελεί πολυδοκιμασμένο και δραστικό φάρμακο στη θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος και στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, ειδικά στο del15q^{51,52}. Υπάρχουν δύο μελέτες με χορήγηση της λεναλιδομίδης στο υποτροπιάζον /ανθεκτικό HL. Μία μικρή μελέτη φάσεως II, 15 ασθενών υπό λεναλιδομίδη όπου μόλις οι 2/15, ανταποκρίθηκαν με μερική ύφεση⁵³. Σε μεγαλύτερη μελέτη φάσεως II, 36 ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό HL, υπό μονοθεραπεία με Λεναλιδομίδη 25mgr για 21ημέρες, κύκλος 28 ημερών, η συνολική συχνότητα ανταπόκρισης ήταν 20%, επιπλέον 14% είχαν σταθερή νόσο για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών⁵⁴.

Η θεραπεία με Λεναλιδομίδη δεν έχει εγκριθεί από τον FDA για το HL, ωστόσο η χορήγηση της ως μονοθεραπεία προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN για το ανθεκτικό HL⁵⁵. Συμπερασματικά η Λεναλιδομίδη έχει περιορισμένη δραστηριότητα ως μονοθεραπεία σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με HL, μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και τροποποίηση της δόσης όταν απαιτείται. Συγχορήγησή της με αναστολείς απακετυλάσης των ιστονών, panobinostat, δε βελτίωσε τα ποσοστά ανταπόκρισης⁵⁶.

Ανοσοθεραπεία. Ο προστατευτικός ρόλος του ανοσιακού συστήματος. Διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από την ανοσοεπιτήρηση.

Η ανοσοθεραπεία αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση νοσημάτων τα οποία έχουν σχέση με την επαγωγή, την ενίσχυση ή την καταστολή της ανοσιακής απόκρισης. Είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα συμβιώνουν με τα υγιή επειδή το ανοσιακό σύστημα τα εμποδίζει να αναπτύξουν όγκους με την κινητοποίηση των μηχανισμών της μη ειδικής και ειδικής ανοσιακής απόκρισης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ανοσοεπιτήρηση και υπάρχουν συγκεκριμένοι λόγοι που ενισχύουν τον ρόλο αυτό του ανοσιακού συστήματος⁵⁷. Τα ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα δεν καταστρέφουν άμεσα τον όγκο, αλλά βοηθούν το ανοσιακό σύστημα να παίξει αυτό το ρόλο. Αυτό επιτυγχάνεται με την άμεση κινητοποίηση του ανοσιακού συστήματος έναντι του όγκου.

Τα καρκινικά αντιγόνα δεν αναγνωρίζονται από το ανοσιακό σύστημα είτε λόγω της μείωσης της ανοσορυθμιστικής τους ικανότητας δια του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC), απολύτως απαραίτητου για την έναρξη της ειδικής ανοσιακής απόκρισης, είτε με την παραγωγή καρκινικών αντιγόνων. Σημειώνεται ότι τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν μόρια τα οποία μειώνουν την ανοσιακή απόκριση. Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον μόριο είναι το B7-H1 που ανακαλύφθηκε το 1998 στη Mayo Clinic, το οποίο αργότερα μετονομάστηκε σε PD-1. Όταν τα ενεργοποιημένα T κύτταρα που εκφράζουν το PD-1 έρχονται σε επαφή με τους PD-L1 υποδοχείς που εκφράζονται από τα περισσότερα κύτταρα των συμπαγών όγκων και του Λεμφώματος Hodgkin, τότε το μόριο PD-1 μεταφέρει ειδικά σήματα σε αυτά τα T κύτταρα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα αυτά να χάνουν την ανοσιακή τους ικανότητα⁵⁸. Έτσι η αύξηση της έκφρασης των PD-L1 μορίων προδικάζει τη μικρή

βιωσιμότητα ασθενών με καρκίνο. Χρησιμοποιώντας αντισώματα τα οποία εμποδίζουν την επαφή των παραπάνω μορίων, βοηθούν στην αντικαρκινική δράση του ανοσιακού συστήματος. Τελευταία το FDA αδειοδότησε δύο φαρμακευτικά προϊόντα αντι-PD-1 και αντι-PD-L1 για την αντιμετώπιση διαφόρων όγκων⁵⁹.

Ένα άλλο μόριο ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης είναι η πρωτεΐνη 4 των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, η CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, μπορεί να αναστείλει την ενεργοποίησή τους με τη χρήση των αντι-CTLA-4 αντισωμάτων. Για τον λόγο αυτόν το CTLA-4 μόριο ήταν και ο πρώτος αναστολέας της ανοσιακής απόκρισης checkpoint inhibitor που χρησιμοποιήθηκε στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου⁶⁰.

Μεγάλη προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση όλων των αναστολέων CTLA-4, PD-1/PD-L1 που δρουν στα σημεία ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης, για να αποφευχθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανοσιακής απόκρισης του τύπου της αυτοανοσίας.⁶¹ (self-toxic effect). Τα καρκινικά κύτταρα πολλές φορές χρησιμοποιούν και άλλες κατηγορίες κυττάρων όπως τα κατασταλτικά κύτταρα της μυελικής σειράς (MDSCs) ή τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (regulatory T cells, Tregs), τα οποία έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την αντικαρκινική δράση των κυττάρων που αντιδρούν στον όγκο. Επίσης τα ίδια κύτταρα εκκρίνουν διαλυτά μόρια, όπως τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF), ή κυτταροκίνες όπως TGFbeta, IL-10 ή ένζυμα τα οποία διαφοροποιούν τις συνθήκες του περιβάλλοντος και θα καταστρέψουν τελικά τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος.

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια του ανοσιακού συστήματος που δρουν στους σταθμούς ελέγχου της ανοσιακής απόκρισης (immune check point blockade) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή ανοχή του ίδιου και γενικά στην ομοιόσταση⁶². Πολλά είδη καρκίνου χρησιμοποιούν τα μονοπάτια αυτά για να εμποδίσουν το ανοσιακό σύστημα να δράσει έναντι του όγκου. Ικανοποιητικός αριθμός αυτών των αναστολέων που δρουν στους σταθμούς ελέγχου της ειδικής ανοσιακής απόκρισης θεωρείται ότι έχουν θεραπευτική επίδραση.

Ένας ανασταλτικός υποδοχέας είναι ο PD-1, προγραμματισμένος για τον κυτταρικό θάνατο και ο οποίος έχει τη δυνατότητα να αναιρέσει τη δραστηριότητα των T λεμφοκυττάρων σε διάφορα στάδια ενεργοποίησης. Το PD-1 μόριο έχει υψηλά επίπεδα έκφρασης στο Λέμφωμα Hodgkin και σε αρκετούς καρκίνους στους οποίους

καταστέλλει τη δράση των T λεμφοκυττάρων και με τον τρόπο αυτό εμποδίζει την έναντι του όγκου ανοσία.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα Nivolumab, Pembrolizumab, που στοχεύουν τους PD-1 υποδοχείς έχουν άδεια από τον FDA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ανθεκτικού/υποτροπιάζοντος Λεμφώματος Hodgkin⁵⁹. Αν και τα ανοσορρυθμιστικά μονοκλωνικά αντισώματα επάγουν αρκετά την έναντι του όγκου ανοσία προκαλούν ανεπιθύμητα συμβάντα στους φυσιολογικούς ιστούς με σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες⁶¹.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Αναδρομική μελέτη ασθενών με cHL που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με anti-CD30, (Adcetris) και αναστολείς PD-1, (Nivolumab και Pembrolizumab). Τα στοιχεία προκύπτουν από την Αιματολογική κλινική του ΠΑΓΝΗ και του Γ.Ν.Χανίων. Συμπεριλήφθησαν 11 ασθενείς οι οποίοι είχαν ηλικία άνω των 18 ετών, με διάγνωση κλασσικού Λεμφώματος Hodgkin από βιοψία λεμφαδένα, και υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο μετά από συμβατική ΧΜΘ, μετά από αστοχία του anti-CD30, και μετά την αυτο(MAK). Η επιβεβαίωση της υποτροπής ή της ανθεκτικής νόσου έγινε με κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, βασισμένα σε αξονική τομογραφία και στην πλειονότητα των περιπτώσεων βασισμένα και σε PET/CT. [Το Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score (PS)], η κατάσταση ικανότητας των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ήταν 0-1, σε μία κλίμακα βαθμολόγησης από 0-5, με το 0 να χαρακτηρίζει τον ασυμπτωματικό ασθενή, ενώ με την υψηλότερη βαθμολογία αυξάνουν οι περιορισμοί των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ιστορικό άλλης κακοήθειας, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, σύγχρονη δεύτερη κακοήθεια, διενέργεια αυτοΜΑΚ σε διάστημα των προηγούμενων 100 ημερών ή αλλογενήΜΑΚ.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε anti-CD30, Brentuximab Vedotin (Bv), Adcetris σε δόση 1,8mg/kgr μονοθεραπεία ανά 3 εβδομάδες, μέγιστος αριθμός χορηγούμενων κύκλων 16, μετά την αστοχία της συμβατικής ΧΜΘ, τουλάχιστον 2 προηγηθείσες γραμμές σε ακατάλληλους για αυτόλογηΜΑΚ⁶³⁻⁶⁵, ως γέφυρα μέχρι την αυτοΜΑΚ, και ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά την αυτοΜΑΚ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Στους ασθενείς της μελέτης χορηγήθηκε εν συνέχεια ανοσοθεραπεία με PD-1 αναστολέα, Nivolumab (Opdivo), η δόση για το cHL είναι 3mg/kg, διαφορετικά σταθερή δόση 240mg ανά 2 εβδομάδες έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το Nivolumab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό cHL, μετά από αυτοΜΑΚ και θεραπεία με Βν.

Πρωταρχικός στόχος η καταγραφή της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας στο cHL όπως προκύπτει από τη χορήγηση του Βν και του αναστολέα PD-1 (Nivolumab), και συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Δευτερεύον στόχος είναι η αναγνώριση, η καταγραφή και η αντιμετώπιση των παρενεργειών των σχετιζόμενων με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας.

Αποτελέσματα Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 11 ασθενείς με cHL που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με anti-CD30 (Adcetris) και anti-PD1 αναστολέα (Nivolumab). Ηλικία ≥ 18 ετών και PS 0-1. Διάμεση ηλικία διάγνωσης τα 28 έτη (20-59). Όλοι διεγνωσμένοι με υποτροπιάζον/ανθεκτικό c HL, πολυθεραπευμένοι ≥ 2 γραμμές θεραπειών. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών στη διάγνωση αποτυπώνονται στον **πίνακα 4**. Τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας στην ομάδα μελέτης είναι τα εξής: 1/11 ασθενής κατέληξε από σηπτική καταπληξία σε έδαφος ανθεκτικού cHL και στο Nivolumab (χορηγήθηκε συνολικά για 5 έτη). Αρχική μεταβολική ανταπόκριση, κατόπιν σταθερή νόσος για διάστημα 3 ετών και τον τελευταίο χρόνο ανθεκτική νόσος. 10/11 είναι εν ζωή και λαμβάνουν αγωγή. 1/10 σταμάτησε τη θεραπεία μετά την ολοκλήρωση του Adcetris (σύνολο 16 κύκλοι), δεν επιθυμεί άλλη αγωγή και βρίσκεται σε παρακολούθηση με σταθερή νόσο (SD), από εξαμήνου.

Από τους υπόλοιπους 9/10: Οι 2/9 είναι σε πλήρη μεταβολική ύφεση μετά την ολοκλήρωση του Adcetris (επιβεβαιωμένο με PET/CT) και βρίσκονται σε παρακολούθηση, ένας θα προχωρήσει σε αυτοΜΑΚ λόγω ανθεκτικής νόσου στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής, ο δεύτερος είναι σε πλήρη ύφεση +10 μήνες μετά την ολοκλήρωση του Adcetris που χορηγήθηκε σταθεροποίηση μετά την αυτοΜΑΚ. Οι υπόλοιποι 7/9 λαμβάνουν Nivolumab, 2/7 είναι σε πλήρη μεταβολική ύφεση και συνεχίζεται η χορήγηση, οι υπόλοιποι 5/7 είναι με σταθερή νόσο υποβάλλονται σε θεραπεία με Nivolumab (2-5,3 έτη).

Κατά τη διάρκεια των θεραπειών σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Adcetris σχετίζεται με περιφερική νευροπάθεια, στην ομάδα μελέτης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 60%. Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 1,2mg/kg ΣΒ, παρατηρήθηκε υποχώρηση των συμπτωμάτων και κλινική βελτίωση (85%) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και οριστική διακοπή του φαρμάκου. Η περιφερική νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητικού τύπου και οφείλεται στο κυτταροτοξικό φάρμακο MMAE. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το Adcetris είναι ουδετεροπενία που χρειάζεται υποστήριξη από G-CSF, ναυτία, αδυναμία και καταβολή.

Το Nivolumab είναι σχετικά καλά ανεκτό, σε 3/8 ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που αντιμετωπίστηκαν με προσωρινή διακοπή και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ένας ασθενής επιπλάκει με πνευμονίτιδα, ένας με γενικευμένο δερματικό πεμφυγοειδές εξάνθημα και ο τρίτος με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα.

Συζήτηση: Η πλειονότητα των ασθενών με cHL μπορούν να ιαθούν με τη χορήγηση συνδυαστικής χημειοθεραπείας με ή χωρίς συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Για τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών που είναι χημειοανθεκτικοί ή υποτροπιάζουν μετά από την αρχική θεραπεία, η μεγαθεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη ΜΑΚ αποτελεί θεραπεία εκλογής. Η στρατηγική αυτή μπορεί να προσφέρει μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου στο 40-60% των ασθενών. Ο στόχος της θεραπείας διάσωσης που χορηγείται προ της αυτοΜΑΚ είναι η μείωση του φορτίου της νόσου, η καλύτερη δυνατή μεταβολική ανταπόκριση του νοσήματος και η συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αίματος.⁶⁶ Στη διάσωση χρησιμοποιούνται συνδυασμοί που περιέχουν πλατίνα, ιφωσφαμίδη, κυταραβίνη ή γεμισιταμίνη. Η χορήγηση του Adcetris ενσωματώνεται με τη χημειοθεραπεία διάσωσης για μείωση του φορτίου της νόσου πριν την αυτοΜΑΚ^{67,68}.

Η διάρκεια της πρώτης ύφεσης, η χημειοευαισθησία στη θεραπεία διάσωσης⁶⁹, η ύπαρξη εξωλεμφαδενικής νόσου και το κλινικό στάδιο στην υποτροπή αποτελούν τους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες για την επιτυχή έκβαση της αυτοΜΑΚ. Ασθενείς χωρίς δυσμενείς παράγοντες μπορούν να ιαθούν σε μεγάλο ποσοστό > 80%. Οι χημειοανθεκτικοί ασθενείς έχουν σημαντικά δυσμενέστερη έκβαση, ωστόσο 15-30% αυτών μπορούν να ιαθούν με την αυτοΜΑΚ. Στην πράξη οι ασθενείς αυτοί

ειδικά οι νέοι, δεν πρέπει να αποκλείονται από τη μεγαθεραπεία-αυτοΜΑΚ, καθώς είναι η μόνη τους ευκαιρία για μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου.

Οι ασθενείς με ανθεκτική/εξελισσόμενη νόσο, που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση στα σχήματα διάσωσης, και οι ασθενείς που υποτροπίασαν μετά την αυτόλογηΜΑΚ, ή αυτοί που δεν είναι εκλέξιμοι για μεγαθεραπεία-αυτοΜΑΚ λόγω μη επιτυχούς συλλογής μοσχεύματος, είτε λόγω κακής κατάστασης ικανότητας, μη έχοντας άλλη θεραπευτική επιλογή στο παρελθόν, σήμερα ωφελούνται από την ένταξη της ανοσοθεραπείας στο cHL. Σε επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη υποτροπή μπορεί να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία διάσωσης. Νεότερες προηγμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας εξασφαλίζουν την ακριβέστερη χορήγηση της και περιορίζουν ακόμα περισσότερο τις απώτερες επιπλοκές, κάτι πολύ σημαντικό στην περίπτωση του cHL, διότι αφορά στην πλειοψηφία του, νέους ασθενείς με υψηλό ποσοστό ίασης και μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης.

Τα τελευταία χρόνια η ανοσοθεραπεία έχει προσφέρει νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής αυτών των ασθενών⁷⁰. Το cHL ανταποκρίνεται αρκετά καλά στην ανοσοθεραπεία, καθώς μόνο το 1-2% των κυττάρων του όγκου αποτελούν τα HRS κύτταρα, ενώ η πλειονότητα των κυττάρων που διηθούν τους προσβεβλημένους λεμφαδένες είναι φλεγμονώδη κύτταρα όπως Β και Τ λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ιστιοκύτταρα και μαστοκύτταρα τα οποία δημιουργούν μια μοναδική ιστοπαθολογική εικόνα.

Η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος και του μικροπεριβάλλοντος οδήγησε στην ανάπτυξη στοχευμένων νέων φαρμάκων που έχουν δείξει αξιοσημείωτη δραστηριότητα στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο.

Οι ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία του cHL υπάγονται σε δύο κατηγορίες: στα αντισώματα συζευμένα με φάρμακα (ADSS) και στους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (CPI). **Εικόνα 5.**

Στην πρώτη κατηγορία εντάσσεται το brentuximab vedotin (Adcetris). Η εγκριτική μελέτη του σε ανθεκτικό/υποτροπιάζον c HL δημοσιεύθηκε από τον **Younes et al**⁷¹, 2012. Για τους ασθενείς με cHL που υποτροπιάζει ή εξελίσσεται τον πρώτο χρόνο μετά την αυτοΜΑΚ η πρόγνωση είναι εξαιρετικά άσχημη. Ο μέσος χρόνος

επιβίωσης είναι 1,2 έτη για αυτούς, συνεπώς η ανάγκη εύρεσης κατάλληλης θεραπείας κρίθηκε επιτακτική. Ως αποτέλεσμα πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική μονοσκελή κλινική μελέτη για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του Adcetris στο cHL μετά την αποτυχία της αυτοΜΑΚ ή μετά από αποτυχία τουλάχιστον δύο προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Το δοσολογικό σχήμα ήταν 1,8 mg/kg iv, κάθε τρεις εβδομάδες, μέγιστο χρονικό διάστημα 16 κύκλοι. Συμμετείχαν 102 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 31 έτη, και ο μέσος αριθμός προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων ήταν 3,5. Η ολική ανταπόκριση (ORR) ήταν της τάξης του 75%, ενώ αντίστοιχα τα ποσοστά της πλήρους ύφεσης (CR) και της μερικής ύφεσης (PR) έφτασαν το 34% και το 40%. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) έφτασε τους 5,6 μήνες, ενώ η 12μηνη ολική επιβίωση (OS) ήταν 88%. Συνεπώς προκύπτει ότι η θεραπεία με Brentuximab Vedotin έχει πολύ καλά ποσοστά ανταπόκρισης και ένα διαχειρίσιμο προφίλ τοξικότητας. Η περιφερική νευροπάθεια, κυρίως αισθητικού τύπου είναι η πιο σημαντική παρενέργεια με επίπτωση σε ποσοστό 50% περίπου, όμως βαθμού 3 και 4 ανευρέθηκε σε ποσοστό 8%. Κλινικά σημαντική παρενέργεια είναι και η ουδετεροπενία η οποία μπορεί να αναστραφεί με την κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή (G-CSF). **Το PFS απεικονίζεται στην εικόνα 6.**

Έχουμε τα αποτελέσματα της 5ετούς παρακολούθησης αυτών των ασθενών που δημοσιεύθηκαν από τον Chen et al⁷² 2016. Στα 5 έτη η ολική επιβίωση (OS) ήταν 41% και η επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) ήταν 22%. Το 10% των ασθενών θα παραμείνει σε πλήρη ύφεση στην 5ετία, χωρίς να χρειαστεί περαιτέρω θεραπεία σταθεροποίησης με αλλοΜΑΚ. **Η OS και το PFS απεικονίζεται στην εικόνα 7.**

Το Brentuximab vedotin αξιολογήθηκε στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής συνδυαστικά με AVD, χωρίς Μπλεομυκίνη, για το cHL κλινικό στάδιο III /IV, και συγκρίθηκε με το ABVD (ECHELON)⁷³. Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική, δύο σκελών, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 που συμπεριέλαβε ασθενείς με cHL σταδίου III/IV, στην 1^η γραμμή, εκ των οποίων 664 έλαβαν Brentuximab vedotin, και AVD (A+AVD), και 670 έλαβαν ABVD. Connors et al, 2018. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) ήταν σημαντικά πιο υψηλή στην πρώτη ομάδα (A+AVD) από τη δεύτερη (ABVD). Στα 2 έτη το PFS ήταν αντίστοιχα 82,1% και 77,2% για τις δύο ομάδες. **Εικόνα 8.** Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι η αναλογία κινδύνου (hazard ratio, A+AVD/ABVD) είναι μικρότερη του 1 στην πλειονότητα των υποομάδων. Η ομάδα A+AVD ωφελήθηκε περισσότερο συγκριτικά με την ομάδα ABVD. Επιπλέον

περιστατικά εξέλιξης της νόσου και θανάτου συνέβησαν σε 117 και 146 ασθενείς στις δύο ομάδες αντίστοιχα. Στην πρώτη ομάδα (A+AVD), λιγότεροι ασθενείς έλαβαν μεταγενέστερα επόμενες θεραπείες συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, περιφερική νευροπάθεια, πνευμονική τοξικότητα, έμετος, κόπωση και κοιλιακό άλγος. Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 19% και 8% αντίστοιχα, ωστόσο η συχνότητα της ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που ήταν ≥ 60 ετών. Οι λοιμώξεις στην ομάδα A+AVD ήταν 55% και στο ABVD ήταν 50%. Συνεπώς συστήθηκε προφυλακτική αγωγή με G-CSF. Η περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 67% στην πρώτη ομάδα με το Brentuximab vedotin και στο 43% στην ομάδα του ABVD. Η πνευμονική τοξικότητα μειώθηκε στην ομάδα μελέτης όπου η Μπλεομυκίνη αφαιρέθηκε και προστέθηκε Brentuximab vedotin.

Συμπερασματικά η θεραπεία με A+AVD σε σύγκριση με το ABVD οδήγησε σε στατιστικά και κλινικά σημαντική αύξηση του PFS. Το θεραπευτικό σχήμα A+AVD είναι λίγο πιο αποτελεσματικό ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής του cHL σταδίου III/IV, γεγονός που υποδηλώνεται από το ότι λιγότεροι ασθενείς από την πρώτη ομάδα χρειάστηκαν επόμενης γραμμής χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής στην 5ετία, δίνουν σαφή υπεροχή του PFS στο σκέλος A+AVD έναντι του ABVD. Straus D et al, 2021⁷⁴. **Εικόνα 9.**

Επίσης αξιολογήθηκε το Brentuximab vedotin σε ασθενείς με cHL με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης νόσου μετά την αυτοΜΑΚ (AETHERA)⁷⁵. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη φάσης 3 με σκοπό να αξιολογηθεί αν το Brentuximab vedotin βελτιώνει την επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) σε περιπτώσεις με cHL σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης της νόσου μετά την αυτοΜΑΚ.

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν 329. Οι 165 έλαβαν Brentuximab vedotin, ενώ οι υπόλοιποι 164 placebo. Η δόση του Brentuximab vedotin ήταν 1,8mg/kg iv έγχυση, κάθε 3 εβδομάδες, για 16 κύκλους. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- cHL ανθεκτικό στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής

- Υποτροπή του c HL μέσα στον πρώτο χρόνο από την ολοκλήρωση της θεραπείας 1^{ης} γραμμής
- Εξωλεμφαδενική νόσο στην υποτροπή, πριν τη θεραπεία διάσωσης και την αυτοΜΑΚ.

Το PFS αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε Brentuximab vedotin, ήταν αντίστοιχα 42,9 μήνες, ενώ στην ομάδα του placebo 24,1 μήνες. Στα 2 έτη το PFS ήταν αντίστοιχα 63% και 51% στις δύο ομάδες μελέτης. **Εικόνα 10.**

Το 80% των ασθενών που έλαβαν Brentuximab vedotin έζησαν τουλάχιστον 3 έτη μετά και δε χρειάστηκε να χορηγηθούν άλλες επιπλέον χημειοθεραπείες. Το 85% που έλαβαν placebo χρειάστηκε να πάρουν στη συνέχεια Brentuximab vedotin λόγω επιδείνωσης της νόσου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα του Brentuximab vedotin, και ήταν περιφερική νευροπάθεια, ουδετεροπενία και ναυτία. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 23% των ασθενών και σε τροποποίηση της δόσης στο 31% των ασθενών.

Συμπερασματικά το Brentuximab vedotin έχει ένα καλό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας ακόμα και όταν λαμβάνεται σε μικρό διάστημα από την αυτοΜΑΚ, χωρίς να εμφανίζονται σοβαρές λοιμώξεις. Προσφέρει μεγάλο κλινικό όφελος σε ασθενείς με cHL που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά την αυτοΜΑΚ⁷⁵.

Στα 5 έτη μετά, το PFS είναι 59% για την ομάδα του Brentuximab vedotin και 41% για την ομάδα του placebo. Moskowitz et al⁷⁶, 2018. **Εικόνα 11.**

Αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσιακού συστήματος (Immune checkpoint inhibitors). Ο υποδοχέας PD-1 εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων και είναι αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T λεμφοκυττάρων. Οι προσδέτες του, ο PD-L1 και ο PD-L2 εκφράζονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, αλλά και σε καρκινικά κύτταρα, στα κύτταρα HRS, και σε άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η αλληλεπίδραση PD-1/PD-L1 οδηγεί στην αναστολή της δράσης των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Πιο συγκεκριμένα η πρόσδεση στον PD-1 οδηγεί σε μειωμένο πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και επομένως σε μειωμένη κυτταροτοξικότητα και παραγωγή κυτοκινών.

Η λογική αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης, που έχει ως φαρμακολογικό στόχο τον PD-1, εξηγείται εν μέρει από την ιδιαίτερη παθοφυσιολογία του cHL. Έχει αποδειχθεί ότι ο PD-L1 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό και στα HRS κύτταρα είτε λόγω της ενίσχυσης του γενετικού τόπου 9p24,1 είτε λόγω μόλυνσης με τον ιό Epstein Barr (EBV). Πιο συγκεκριμένα το 9p24,1 περιέχει το γονίδιο της JAK, και η ενίσχυσή του οδηγεί σε ενεργοποίηση του JAK/STAT μονοπατιού με αποτέλεσμα να αυξάνεται η δραστηριότητα της JAK, που συντελεί στην αύξηση της έκφρασης του PD-L1. Επίσης η παρουσία του γονιδιώματος του EBV στα καρκινικά κύτταρα αποδεικνύει ότι η ιική μόλυνση συμβαίνει πριν την κακοήθη εξαλλαγή των B λεμφοκυττάρων.

Συμπερασματικά η αναστολή των T λεμφοκυττάρων μέσω σύνδεσης ενός μονοκλωνικού αντισώματος στους PD-1 υποδοχείς αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, καθώς αναστρέφει την κατάσταση ανεργίας των T λεμφοκυττάρων, καθιστώντας εφικτή μια αποτελεσματική αντινεοπλασματική δράση. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης του PD-L1 με το PD-1 με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, αυτά με τη σειρά τους διηθούν τον όγκο, προκαλώντας μια κυτταροτοξική T κυτταρική απάντηση.

Nivolumab: Ο πρώτος αναστολέας σημείου ελέγχου του ανοσιακού συστήματος (immune check point inhibitor) που εγκρίθηκε από τον FDA για το υποτροπιάζον ανθεκτικό cHL μετά από αυτοΜΑΚ και Brentuximab vedotin. **Πίνακας 5.** Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες PD-L1, PD-L2. Συνεπώς ενισχύει την απάντηση των T κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της αντινεοπλασματικής απάντησης μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Σε συγγενή μοντέλα ποντικών η αναστολή της δραστηριότητας της PD-1 οδήγησε σε μειωμένη ανάπτυξη του όγκου.

Χορήγηση Nivolumab σε υποτροπιάζον/ανθεκτικό cHL μετά από αποτυχία της αυτοΜΑΚ και του Brentuximab vedotin. CHECKMATE 205⁷⁷.

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη φάσης II που συμπεριέλαβε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό cHL μετά την αποτυχία της αυτοΜΑΚ. Έγινε κατάταξη των ασθενών σε τρεις ομάδες μελέτης. Η ομάδα Α

συμπεριέλαβε ασθενείς που δεν έλαβαν Brentuximab vedotin, η ομάδα Β συμπεριέλαβε ασθενείς που έλαβαν Βν μετά την αποτυχία της αυτοΜΑΚ, ενώ η ομάδα Γ συμπεριέλαβε ασθενείς που έλαβαν Βν πριν και μετά την αυτοΜΑΚ. Η δόση έγχυσης ήταν 3mg/kg iv, ανά 2 εβδομάδες, μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη ανεκτής τοξικότητας. Η ολική ανταπόκριση (ORR) ήταν 70%, η μέση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) συνολικά ήταν 16,6 μήνες, και 20,3 15,9 14,5 μήνες για τις ομάδες Α, Β, Γ αντίστοιχα. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) συνολικά ήταν 14,7 μήνες, και 18,3 14,7 11,9 μήνες στις ομάδες Α, Β, Γ αντίστοιχα. Το ποσοστό της ετήσιας επιβίωσης ήταν 92% συνολικά. **Πίνακας 6.**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο είναι η κόπωση, η διάρροια και οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (14%). Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 ήταν η αύξηση των επιπέδων της λιπάσης (5%), η αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών (3%) και η ουδετεροπενία (3%). Σοβαρές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν το 12% των ασθενών: σχετιζόμενες με την έγχυση (2%), πνευμονίτιδα (1%), πνευμονία (1%), πλευριτική συλλογή (1%) και πυρετό (1%). Οι πιο συχνές αυτοάνοσες εκδηλώσεις σχετιζόμενες με το φάρμακο-ήταν υποθυρεοειδισμός/θυρεοειδίτιδα (12%), δερματικό εξάνθημα (9%). Διάμεσος χρόνος εμφάνισης των παρενεργειών ήταν 12 εβδομάδες (0-62). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αποκαταστάθηκε, ωστόσο 14 ασθενείς (6%) χρειάστηκε να διακόψουν τη θεραπεία λόγω σοβαρών αυτοάνοσων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επομένως τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η θεραπεία με Nivolumab παρέχει ικανοποιητικές ανταποκρίσεις, με ένα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας, σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό cHL μετά από αυτοΜΑΚ^{78,79}.

Αντίστοιχα με το Nivolumab, είναι το Pembrolizumab που χορηγείται σε ασθενείς με cHL σε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο μετά το Βν με ή χωρίς αυτοΜΑΚ^{80, 81}. Το Pembrolizumab έχει εγκριθεί από τον FDA και για τα παιδιά. Ωστόσο, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν PD-1 αναστολέα, παρουσιάζεται αντίδραση μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) όταν χορηγείται σε μικρό διάστημα από μια άλλοΜΑΚ, συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη διαχείριση και επίβλεψη του ασθενούς.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της θεραπείας των ασθενών της ομάδας μελέτης συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα σε όλες τις μελέτες σύγκρισης.

Συμπεράσματα

Η θεραπεία εκλογής για το cHL πρώιμου σταδίου είναι το ABVD σε συνδυασμό ή όχι με ακτινοθεραπεία ανάλογα την περίπτωση. Η χημειοθεραπεία εκλογής για το προχωρημένο στάδιο είναι το BEACOPP escalated, το οποίο υπόσχεται μεγάλα ποσοστά ίασης, με τον κίνδυνο της εμπύρετης ουδετεροπενίας, των λοιμώξεων και μακροπρόθεσμα των δεύτερων κακοηθειών.

Το interim PET χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη, υποστηριζόμενο από τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών. Για πρώτη φορά στην ιστορία η ακτινοθεραπεία μπορεί να παραληφθεί σε εκείνη την ομάδα ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών, (νέα άτομα με νόσο στο μεσοθωράκιο) με ελάχιστες απώλειες ως προς τον έλεγχο της νόσου.

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένα μεγάλο βήμα προόδου στην αντιμετώπιση του c HL. Την τελευταία πενταετία έχει ωφελήσει και πιθανώς έχει παρατείνει την επιβίωση των ασθενών που υποτροπιάζουν μετά την αυτοΜΑΚ και δεν είχαν ουσιώδεις θεραπευτικές επιλογές. Ικανό ποσοστό ασθενών επιτυγχάνουν μακρές υφέσεις, κατά πόσο και σε ποια έκταση αυτό ισοδυναμεί και με ίαση μένει να αποδειχθεί. Ακόμη μεγαλύτερες προσδοκίες υπάρχουν από την ενδεχόμενη ενσωμάτωση της ανοσοθεραπείας σε πρωιμότερες θέσεις του θεραπευτικού αλγορίθμου ιδίως στην πρώτη και στη δεύτερη γραμμή.

Υπάρχει μια μεταβλητότητα όσον αφορά το μέγεθος και τη διάρκεια της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία, γεγονός που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το μικροπεριβάλλον του όγκου, η ετερογένεια του όγκου σε μοριακό και βιολογικό επίπεδο και διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή. Συνεπώς κρίνεται επιτακτική η ανάγκη εύρεσης βιοδεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

- 1.Kuppers R.et al. The biology of Hodgkin Lymphoma.Nature Rev.Cancer 2009;9:15
- 2.Swerdlow et al.et al. WHO classification of tumours of the Haematopoietic and lymphoid Tissues 2017 Revised Edition;127:2375-2383.
- 3.Vockerodt M, Soares M et al. Detection of clonal Hodgkin and Reed-Sternberg cells with identical somatically mutated and rearranged VH genes in different biopsies in relapsed Hodgkins disease. Blood 1998;92:2899-2907.
- 4.Re D, Kuppers R et al. Molecular pathogenesis of Hodgkin s lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6379-6386.
- 5.Schwering I, Brauninger A et al. Loss of the B-lineage specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood.2003; 101 :1505-1512.
- 6.Schtmitz R, Stanelle J et al. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol. 2009;4:151-174 .
- 7.Jarrett RF et al. Viruses and Hodgkin s Lymphoma. Ann Oncology.2002;13:23-29.
- 8.Connors JM et al. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin s lymphoma. Cancer J.2009;15:124-128.
- 9.Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin s lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. Haematologica. 2006;91:32-39.
- 10.Pappi V, Angelopoulou M et al. Baseline serum C-reactive protein levels(CRP) in Hodgkin lymphoma(HL) and alterations during ABVD chemotherapy: Correlation with clinical, laboratory features and prognostic significance. Haematologica.2010;95:887.
- 11.Βασιλακόπουλος ΘΠ, Ζωγράφος Ε και συν. Επίπεδα προκαλσιτονίνης (PCT) κατά τη διάγνωση ασθενών με λέμφωμα Hodgkin(HL) και εμπύρετο ή και αυξημένα επίπεδαC αντιδρώσης πρωτεΐνης (CRP) ορού. Περιλήψεις ελεύθερων ανακοινώσεων-πρακτικά εκπαιδευτικού προγράμματος 23^{ου} Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου.2012;3(4):125.
- 12.Barber NA, Bierman PJ et al. Recognizing unusual manifestations of Hodgkin Lymphoma.Curr Haematol Malig Rep.2012;7:186-192.

- 13.Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*.2005;105:1875-1880.
- 14.Hutchings M, Eigved AI et al. FGD-PET in the clinical management of Hodgkin Lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematology*.2004;52:19-32.
- 15.Friedberg JW, Fischman A et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leukemia Lymphoma*.2004;45:85-92.
- 16.Diefenbach CS, Connors JM et al. Hodgkins Lymphoma current status and clinical trial recommendations. *J Natl. Cancer*.2016;109(4)249.
- 17.Engert A, Raemaekers J et al. Treatment of early stage Hodgkin Lymphoma. *Seminars in Hematology*.2016;53(3):165-170.
- 18.Johnson P, McKenzie H et al. How I treat advanced classical Hodgkin Lymphoma.*Blood*.2015;125:1717-1723.
- 19.Wongso D, Fuchs M et al. Treatment-related mortality in patients with advanced stage Hodgkin Lymphoma:an analysis of the German Hodgkin study group. *J Clin Oncology*.2013;31(22):2819-2824.
- 20.Eichenauer DA, Thielen I et al. Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*.2014;123(11): 1658-1664.
- 21.Hutchings M, Mikheel NG et al.Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin Lymphoma. *Annal Oncology*.2005; 16(7):1160-1168.
- 22.Hutchings M, Loft A et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-59.
- 23.Mottok A, Steidl Ch et al. Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. *Blood*.2018;131:1654-1665.
- 24.Schwering I, Brauninger A et al. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;101(4):1505-1512.
- 25.Younes A, Ansell S et al. Novel agents in the treatment of Hodgkin lymphoma: Biological basis and clinical results. *Seminars Hematology*.2016;53:186-189.

26. Glimelius I, Diepstra A et al. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *Journal of internal medicine*.2016;281:247-260.
27. Yucai W, Grzegorz S. et al. Advances in CD30 and PD-1 targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. *Journal of Hematology and Oncology*.2018;11:57:1-14.
28. Hartmann S, Martin-Subero JI et al. Detection of genomic imbalances in microdissected Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma by array based comparative genomic hybridization. *Haematologica*. 2008;93: 1318-1326.
29. Weniger M, Kuppers R et al. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Lymphoma*.2021;35:968-981.
30. Kuppers Ralf. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology*.2009;491-496.
31. Lake A, Shieid LA et al. Mutations of NFKBIA, encoding IκappaB alpha, are a recurrent finding in classical Hodgkin lymphoma but are not a unifying feature of non-EBV-associated cases. *International Journal of Cancer*.2009;125:1334-1342.
32. Schumacher MA, Schmitz R et al. Mutations in the genes coding for the NF-κ B regulating factors IκBa and A20 are uncommon in nodular lymphocyte predominant HL. *Hematologica*. 2010;95;153-157.
33. Younes A, Pro B et al. Experience with Bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006; 107:1731-1732.
34. Fanale M, Fayad L et al. Phase I study of Bortezomib plus ICE for the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*.2011;154:284-286.
35. Neste E, Andre Marc et al. A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Hematologica*.2018; 103(5)840-848.
36. Weniger MA, Melzner I et al. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical HL are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation. *Oncogene*.2006;25:2679-2684.
37. Mottok A, Renne C et al. Somatic hypermutation of SOCS1 in lymphocyte-predominant HL is accompanied by high JAK2 expression and activation of STAT6. *Blood*.2007;110:3387-3390.
38. WendelHG, Stanchina E et al. Survival signaling by Akt and IκBε in oncogenesis and cancer therapy. *Nature* 2004;428:332-337.

39. Drakos E, Rassidakis GZ et al. Mammalian target of rapamycin (m TOR) pathway signaling in lymphomas. *Expert reviews in molecular medicine*.2008; 10:e4.
40. Zoncu R, Efeyan A et al. m TOR:from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature reviews molecular cell biology*.2011;12:21-35.
41. Laplante M, Sabatini DM et al. m TOR signaling in growth control and disease. *Cell*.2012; 149:274-293.
42. Faivre S Kroemer G. et al. Current development of m TOR inhibitors as anticancer agents. *Nature Reviews Drug Discovery*.2006;5:671-688.
43. Jundt F,Raetzl N et al. A rapamycin derivative everolimus controls proliferation through down regulation of truncated CCAAT enhancer binding protein beta and NF-k B activity in Hodgkin and ALCL. *Blood*.2005;106:1801-1807.
44. Johnston PB, Inwards DJ et al. A phase II trial of the oral m TOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *American Journal Hematology*.2010;85:320-324.
45. Younes A, Gopal AK et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Journal Clinical Oncology*. 2012;30:2183-2189.
46. Moskowitz A.J et al. Optimizing the role of brentuximab vedotin in classical Hodgkin lymphoma therapy. *ASH Hematology*. 2018; 207-220.
47. Younes A, Yasothan U et al. Brentuximab vedotin. *Nature Reviews Drug Discovery*.2012; 11:19-20.
48. Lemoine M, Derenzini E et al. The pan-deacetylase inhibitor panobinostat induces cell death and synergizes with everolimus in Hodgkin lymphoma cell lines. *Blood*.2012;119:4017-4025.
49. Dickinson M, Ritchie D et al. Preliminary evidence of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobinostat (LBH 589) in refractory Hodgkin lymphoma. *British Journal of Hematology*.2009;147:97-101.
50. Younes A, Sureda A, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkins lymphoma after autologous stem cell transplantation: results of a phase II study. *Journal Clinical Oncology*.2012;30:2197-2203.
51. Chen C, Baldassarre F, et al. Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Current Oncology*.2013; 20(2):136-149.
52. Talati C, Sallman D, et al. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del5q and beyond. *Seminar Hematology*.2017; 54(3) 159-166.

53. Kuruvilla J, Taylor D, et al. Trial of lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*.2008; 112(11):1049-1059.
54. Fehniger TA, Larson S, et al. A phase 2 multicenter study of continuous dose lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (abstract).*Blood*.2012; 120(21). Abstract 1623.
55. Hoppe RT, Advani R, et al. Hodgkin lymphoma version 1.2017. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.2017; 15(5):608-638.
56. Maly JJ, Christian BA, et al. A phase I/II trial of panobinostat in combination with lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2017;17(6):347-353.
57. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Current opinion in genetics and development*. 2008;18:11-8.
58. Yiping Yang. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *The journal of clinical investigation*. 2015; 125:3335-3337.
59. Armand Ph. Engert A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after failure of autologous Hematopoietic cell transplantation. Extended follow up of the multicohort single arm phase II checkmate 205 Trial. *Journal of clinical Oncology*. 2018;36:1428-1450.
60. Phillips G, Atkins M. et al. Therapeutic uses of anti-PD1 and anti-PD-L1 Antibodies. *International Immunology*. 2014;27:39-46.
61. Kennedy L, Salama A. et al. A review of cancer immunotherapy toxicity. *Cancer journal for Clinicians*. 2020;70:86-104.
62. Emens AL, Ascierto AP et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *European Journal of cancer*. 2017;81:116-129.
63. Pellegrini C, Broccoli A, et al. Italian real life experience with Brentuximab Vedotin: Results of a large observational study on 234 relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Oncotarget*.2017;8:91703-91710.
64. Angelopoulou M.K, Vassilakopoulos T.P. et al. Brentuximab Vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic Experience. *Hematology Oncology*.2018;36: 174-181.
65. Eyre T.A, Phillips EH, et al. Results of a Multicentre Uk-Wide retrospective study evaluating the efficacy of Brentuximab Vedotin in relapsed/refractory classical

Hodgkin lymphoma in the transplant naïve setting. *British Journal of Haematology*.2017; 179:471-479.

66. Garcia-Sanz R, Sureda A, et al. Brentuximab Vedotin and ESHAP is highly effective as second line therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Annal Oncology*.2019; 30:612-620.

67. Hagenbeek A, Zijlstra JM, et al. Combining Brentuximab Vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: The phase II Hovon/Llpc transplant brave study. *Blood*.2018;132:2923.

68. Cassaday RD, Fromm J, et al. Safety and activity of Brentuximab Vedotin plus ICE for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Initial results of a phase I/II trial. *Blood*.2016;128:1834.

69. LaCasce AS, Bociek RG, et al. Brentuximab Vedotin plus Bendamustine. A highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*.2018;132:40-48.

70. Herrera AF, Moskowitz AJ, et al. Interim results of Brentuximab Vedotin in combination with Nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*.2018;131:1183-1194.

71. Younes A, Gopal AK, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncology*. 2012;30:2183-2189.

72. Chen R, Gopal RA, et al. 5 years survival and durability of Brentuximab vedotin in patients with relapse/refractory c HL. *Blood* 2016;128:1560-1573.

73. Connors JM, Jurczak W. et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III/IV c HL. *N. England J. Med.* 2018;378:4. **ECHELON-1**

74. Straus D, Dlugosz M. et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III/IV c HL, **ECHELON-1**, 5 years update of international, open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematology*. 2021;8e,410-21.

75. Moskowitz CH, Nademanee A, et al. Brentuximab Vedotin as consolidation therapy after Autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin lymphoma at risk of relapse or progression (**AETHERA**). Phase 3 trial. *Lancet*.2015; 385: 1853-18

76. Moskowitz CH, Walewski J, et al. Five year PFS from the **AETHERA trial** of Bv for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132: 2639-2642.

77. Armand P, Engert A, et al. Nivolumab for relapsed /refractory cHL after failure of autoSCT. Extended follow up of the multicohort single arm phase **II Checkmate 205** trial. *Journal Clinic Oncology*. 2018;36:1428-1439.
78. Younes A, Santoro A, et al. Nivolumab for c HL after failure of both autoMAK and Bv. A multicenter, multicohort single arm phase 2 trial. *Lancet Oncology*.2016; 17:1283-1294.
79. Armand P, Engert A, et al. Nivolumab for relapsed or refractory c HL after autoSCT. Extended follow up of the phase 2 single arm **Checkmate 205 study**. *Blood*.2018;132:2897.
80. Chen R, Zinzani PL, et al. Phase II study of the efficacy and safety of Pembrolizumab for relapsed/refractory c HL. *Journal Clinic Oncology*.2017;35:2125-2132.
81. Zinzani PL, Chen R, et al. Two year follow up of **Keynote-087** study. Pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory c HL. *Blood*. 2018;132:2900.

Πίνακες και Εικόνες .

Comparison of LP and HRS cells

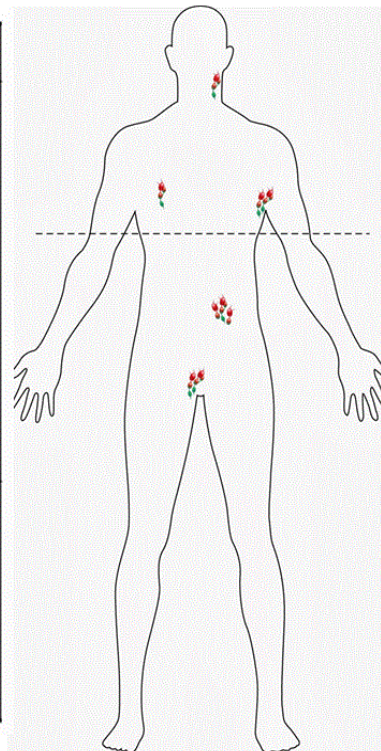
	LP cell	HRS cells
Nucleus	Polylobated with finely dispersed chromatin	Single to multilobated with peripherally condensed chromatin
Nucleoli	Small, usually basophilic	Large, often eosinophilic
Cytoplasm	Relatively sparse	Abundant
CD15	Negative	Membrane and/or Golgi positivity
CD30	Negative; rare weak positive cells	Membrane and/or Golgi positivity
CD20	Positive	Variable (30–40% cases +)
CD79a	Positive	Negative to variably weak
CD45	Positive	Negative
J-chain	Positive	Negative
OCT 2	Positive	Often negative
BOB.1	Positive	Often negative
PU.1	Positive	Negative
PAX5	Positive	Positive (weak)
EBV	Negative	Variably positive

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά HRS και LP κυττάρων

Clin Lymphoma Myeloma. 2009 June ; 9(3): 206–216. doi:10.3816/CLM.2009.n.042.

HODGKIN LYMPHOMA: AN UPDATE ON ITS BIOLOGY WITH NEWER INSIGHTS INTO CLASSIFICATION

Ann Arbor staging	
Stage I:	Single lymph node region (I) or single extranodal organ or site (IE).
Stage II:	Two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited, contiguous extralymphatic organ or tissue (II _E).
Stage III:	Lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), including one organ or area near the lymph nodes or the spleen (III _E).
Stage IV:	Dissemination to one or more extralymphatic organs or tissues, with or without involvement of nearby lymph nodes.
Modifying features:	
A:	Asymptomatic.
B:	Unexplained fever (> 38C); night sweats; loss of more than 10% body weight in 6 months.
E:	Involvement of a single, contiguous or proximal extranodal site.
X:	Bulky disease (mass >10 cm; >0.33).



Πίνακας 2.Σταδιοποίηση στο HL

Table 1 Genetic lesions in HRS and LP cells.

Gene	Pathway or main function	Type of genetic alteration	Approximate frequency (%)	References
HRS cells				
<i>NFKBIA</i>	NF-κB pathway	SNVs, indels	10–20	[33, 39, 45]
<i>NFKBIE</i>	NF-κB pathway	SNVs, indels	10	[32, 33, 41, 51]
<i>TNFAIP3</i>	NF-κB pathway	SNVs, indels	40	[40, 42]
<i>REL</i>	NF-κB pathway	Gains/amplifications	50	[35, 36, 38]
<i>MAP3K14</i>	NF-κB pathway	Gains/amplifications	25	[38, 43]
<i>BCL3</i>	NF-κB pathway	Gains, translocations	20	[37]
<i>JAK2^a</i>	JAK/STAT pathway	Gains/amplification	30	[48, 52]
<i>SOCS1</i>	JAK/STAT pathway	SNVs, indels	40	[31–33, 47]
<i>STAT6</i>	JAK/STAT pathway	SNVs, gains	30	[32, 50, 51]
<i>PTPN1</i>	JAK/STAT pathway	SNVs, indels	20	[32, 33, 46]
<i>CSF2RB</i>	JAK/STAT pathway	SNVs	20	[31, 33]
<i>ITPKB</i>	PI3K/AKT pathway	SNVs	15	[31, 32, 51]
<i>GNA13</i>	PI3K/AKT pathway	SNVs	20	[31–33, 51]
<i>B2M</i>	Immune evasion	SNVs, indels	30	[31–33, 51]
<i>MHC2TA</i>	Immune evasion	Translocations, SNVs	15	[51, 54]
<i>PD-L1, PD-L2^a</i>	Immune evasion	Gains/amplifications	30	[49, 52, 53]
<i>XPO1</i>	Nuclear RNA and protein export	SNVs (codon 571), gains	20	[32, 33, 56]
<i>ARID1A</i>	Chromatin remodeling	SNVs, indels	25	[33]
<i>JMJD2C^a</i>	Epigenetic regulator	Gains/amplifications	30	[49]
LP cells				
<i>BCL6</i>	Transcription factor	Translocations	35	[58]
<i>SOCS1</i>	JAK/STAT pathway	SNVs, indels	40	[61]
<i>SGK1</i>		SNVs	50	[62]
<i>JUNB</i>	Transcription factor	SNVs	50	[62]
<i>DUSP2</i>		SNVs	50	[62]
<i>REL</i>	NF-κB pathway	Gains	40	[60]

SNV single nucleotide variants, i.e., somatic point mutations.

^a*PD-L1, PD-L2, JAK2, and JMJD2C* are located close to each other and hence mostly co-gained or co-amplified.

Πίνακας 3. Γενετικές βλάβες στα HRS και στα LP κύτταρα.

Leukemia (2021) 35:968–981
<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>

REVIEW ARTICLE

Lymphoma

Molecular biology of Hodgkin lymphoma

Χαρακτηριστικά ασθενών

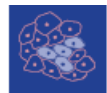
ΠΙΝΑΚΑΣ. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ
Αριθμός ασθενών	N=11
Διάμεση ηλικία διάγνωσης	28 έτη (20-59)
>60	0
Άνδρες	4/11
ECOG PS	
0	7/11
1	4/11
Στάδιο νόσου στη διάγνωση	
I	1
II	2
III	3
IV	5
B-συμπτώματα στη διάγνωση	7/11
Προηγούμενες γραμμές θεραπείας-No (%)	NAI
Διάμεση	5
1 προηγούμενη γραμμή	0
≥3	2
≥5	9
Προηγούμενες θεραπείες-No (%)	
Brentuximab vedotin	11/11 100%
Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	9/11 82%
Ακτινοθεραπεία	5/11 45,5%
Εξωλεμφαδενικό κατά-No (%)	5/11 45,5%

Πίνακας 4. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Table 1. Approved indications of brentuximab vedotin, nivolumab, and pembrolizumab according to the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA).

EMA: European Medicines Agency	FDA: US Food and Drug Administration
Brentuximab vedotin	
1. rr-cHL, CD30+ following 1.1 autoSCT or 1.2 ≥ 2 prior therapies, when autoSCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option	1. rr-cHL after failure of 1.1 autoSCT or 1.2 ≥ 2 prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not autoSCT candidates
2. CD30+ HL at increased risk of relapse or progression following autoSCT	2. cHL at high risk of relapse or progression, as post autoSCT consolidation
3. Adult patients with previously untreated stage IV, CD30+ cHL, in combination with AVD*	3. Previously untreated stage III/IV cHL, in combination with AVD*
Nivolumab	
1. As monotherapy in adult patients with rr-cHL after autoSCT and treatment with BV	1. Adult patients with cHL that have relapsed or progressed after 1.1 autoSCT and BV or 1.2 ≥ 3 lines of systemic therapy that included autoSCT
Pembrolizumab	
1. As monotherapy in adult patients with rr-cHL 1.1 who have failed autoSCT and BV, or 1.2 who are transplant-ineligible and have failed BV	1. Adult and pediatric patients with refractory cHL, or who have relapsed after ≥ 3 prior lines of therapy
HL = Hodgkin lymphoma; cHL = classical Hodgkin lymphoma; rr-cHL = relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma; autoSCT = autologous stem cell transplantation; BV = brentuximab vedotin. * AVD = combination of doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine.	

Πίνακας 5. Εγκεκριμένες ενδείξεις για το Bv, Nivolumab, Pembrolizumab για το cHL από EMA και FDA.



cancers

Review

Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies

Cancers 2019, 11, 1071

Table 8. Comparison of patients' characteristics and overall results for nivolumab, pembrolizumab,

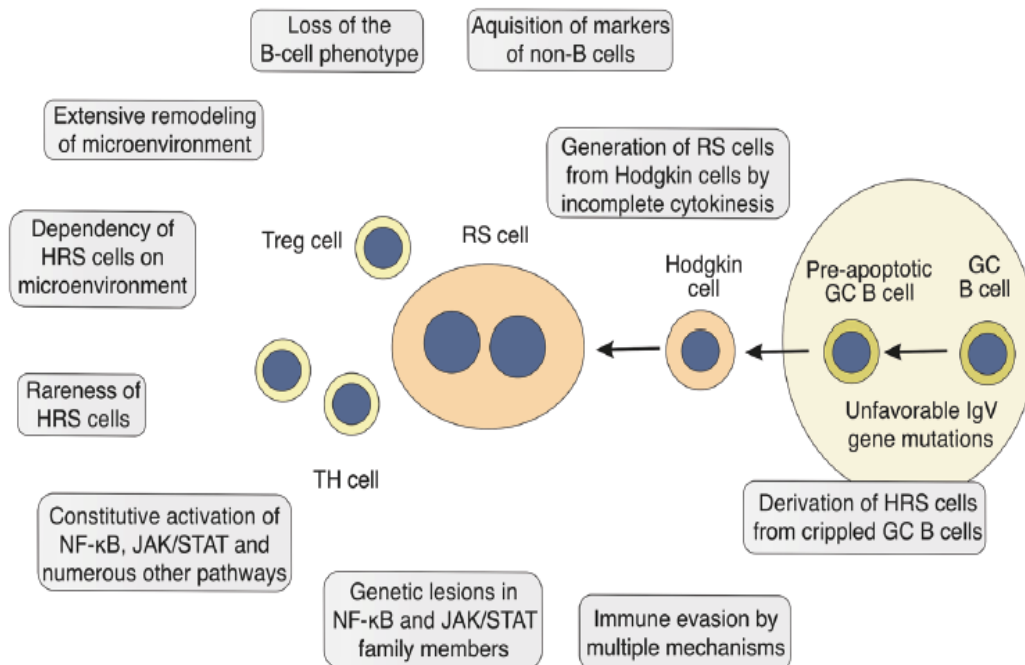
Patients' Characteristics and Key Outcome and Toxicity Measures	Nivolumab [124,127,128]	Pembrolizumab [125,126]
Trial Name/Code	Checkmate 205	KEYNOTE-087
Location	Europe, North America	Europe, North America, Israel, Australia, Japan
Dose/Schedule	3 mg/kg every 2 weeks	200 mg every 3 weeks
Duration of treatment	Until PD or unacceptable toxicity §	Until PD or unacceptable toxicity or investigator decision or max of 24 months ¶
Treatment beyond progression	Accepted per early protocol amendment (see text)	Permitted for clinically stable patients if agreed on by investigator and sponsor
Inclusion criteria	3 different clinical scenarios (arms A, B, C) always after autoSCT and after BV in Arms B and, partly, C (see Table 9)	3 different clinical scenarios (cohorts 1, 2, 3) after autoSCT (cohorts 1, 3) and after BV (cohorts 1, 2, and partly 3) (see Table 9)
Primary endpoint	ORR by IRC [55]	ORR by IRC [55] and safety
Patients (#)	243	210
Age (median (Range))	34 (26–46) †	35 (18–76)
Age ≥ 65 years (%)	6 §§	8.6
ECOG PS 0–1 (%)	100	100
Previous lines of Tx (median (range))	4 (3–5) †	4 (1–12)
≥3 lines of previous Tx (%)	85	87
Ineligible for autoSCT (%)	0	39
Previous ASCT (%)	100	61
Previous BV (%)	74	83
Median follow-up (months)	33.0	27.6
ORR per IRC (%)	71	72
CR rate per IRC (%)	21	28
Progression free survival (PFS)	15 mo (median)	13.7 mo (median)
Duration of response	18 mo (median) ††	16.5 mo (median) ††

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά ασθενών και αποτελέσματα για το Nivolumab και Pembrolizumab στο cHL. Checkmate 205, Keynote 087.



Review

Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies



Εικόνα1. Χαρακτηριστικά του HRS κυττάρου, και το μικροπεριβάλλον του HL.

Leukemia (2021) 35:968–981

<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>

REVIEW ARTICLE

Lymphoma

Molecular biology of Hodgkin lymphoma

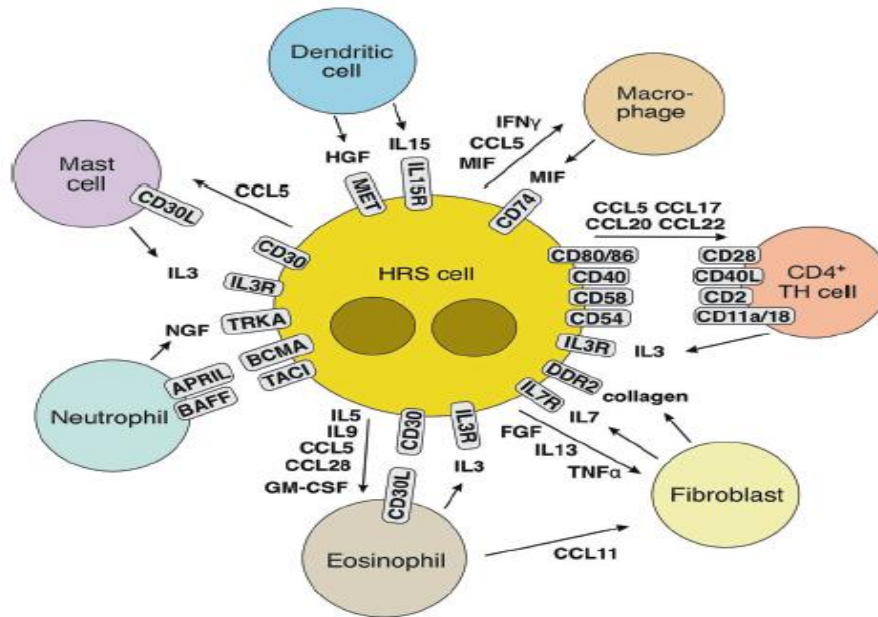


Fig. 2 Microenvironmental interactions in cHL supporting HRS-cell survival and proliferation. Shown are main cellular interactions in the cHL microenvironment that promote the survival and/or pro-

Εικόνα 2. Η αλληλεπίδραση του HRS κυττάρου, με τα κύτταρα του περιβάλλοντος.

Leukemia (2021) 35:968–981

<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>

REVIEW ARTICLE

Lymphoma

Molecular biology of Hodgkin lymphoma

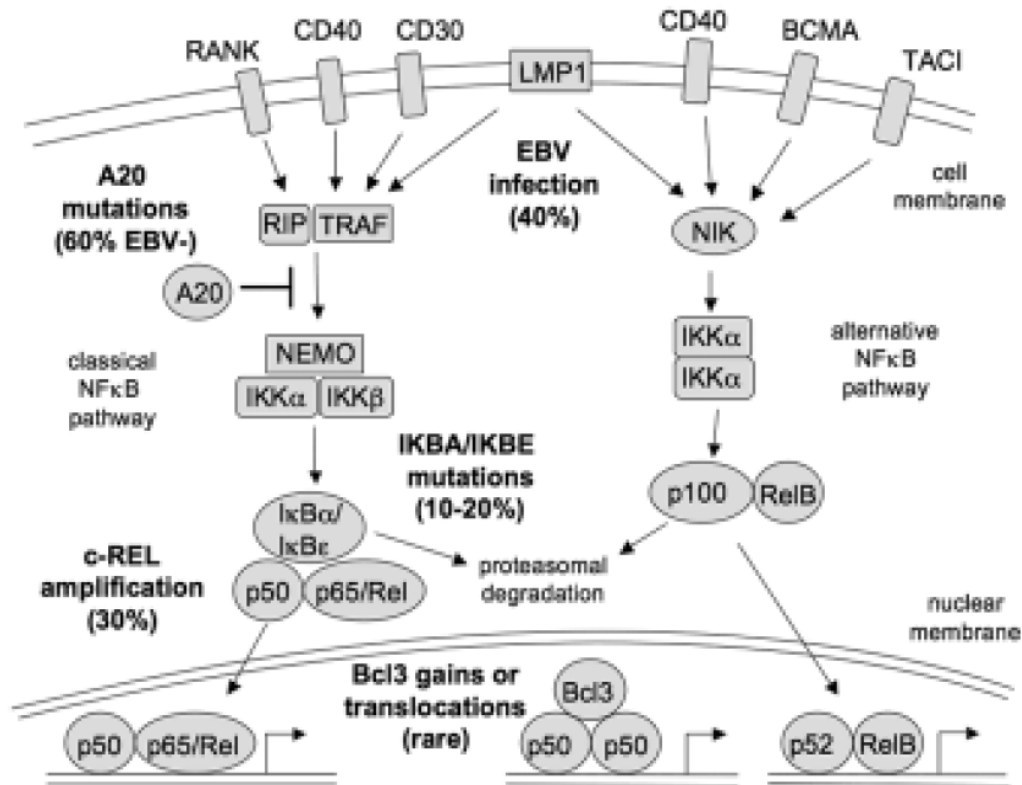


Figure 1. The NF-κB signaling pathway and its activation in HRS cells.

ΕΙΚΟΝΑ 3. Η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-κB (Nuclear factor-κB) στα κύτταρα HRS.

Hematology 2009.491-496.

HODGKIN LYMPHOMA



Molecular biology of Hodgkin lymphoma

Ralf Küppers¹

Alperovich and Younes

Page 6

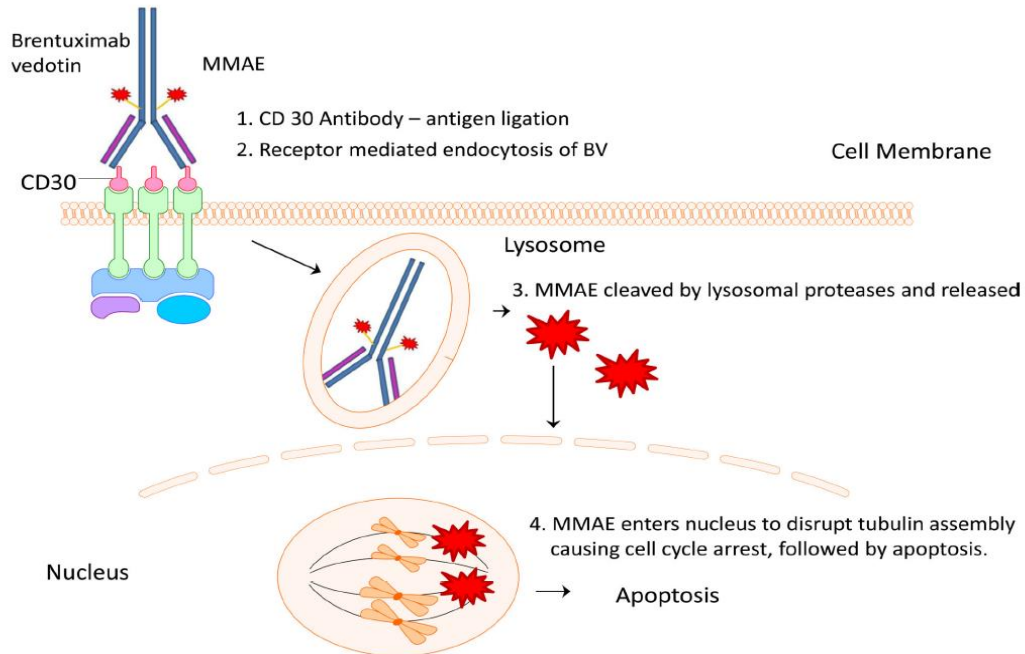
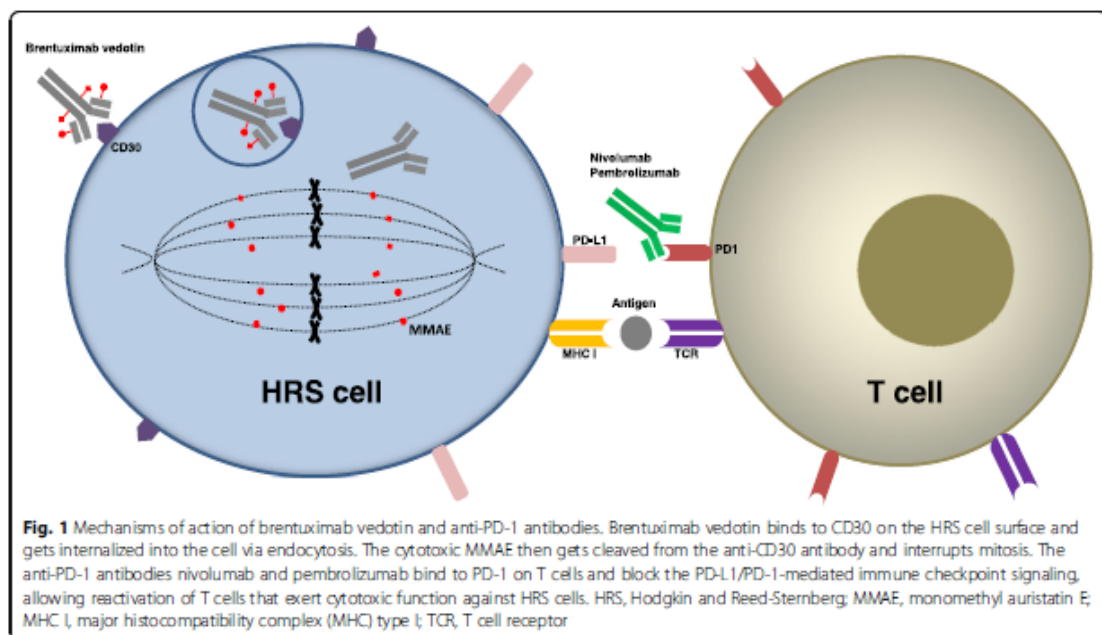


Figure 1. Brentuximab vedotin mechanism of action. As an antibody for CD30, BV then enters cell via endocytosis. In the lysosome, the cytotoxin monomethyl auristatin E gets released. When MMAE enters the nucleus, it disrupts mitosis at the microtubulin level, causing apoptosis.

Εικόνα4. Τρόπος δράσης του μονοκλωνικού αντισώματος Brentuximab Vedotin. Alperovich et al. Cancer. 2016; 22. 23-26.



Εικόνα 5. Τρόπος δράσης Bv και Nivolumab στα HRS κύτταρα.

Wang et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:57
<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0601-9>

Journal of
Hematology & Oncology

REVIEW

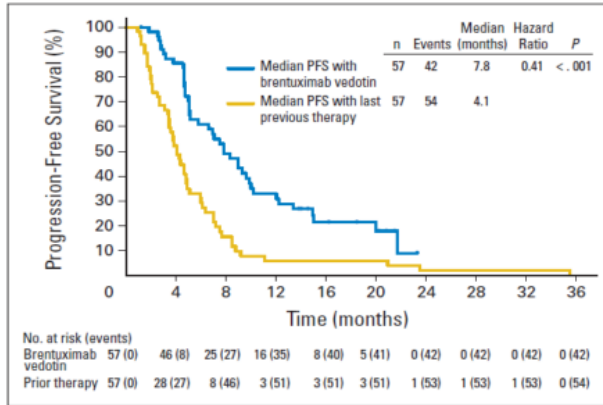
Open Access

Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma



Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

Anas Younes, Ajay K. Gopal, Scott E. Smith, Stephen M. Ansell, Joseph D. Rosenblatt, Kerry J. Savage,



ORR=75%
CR=34%

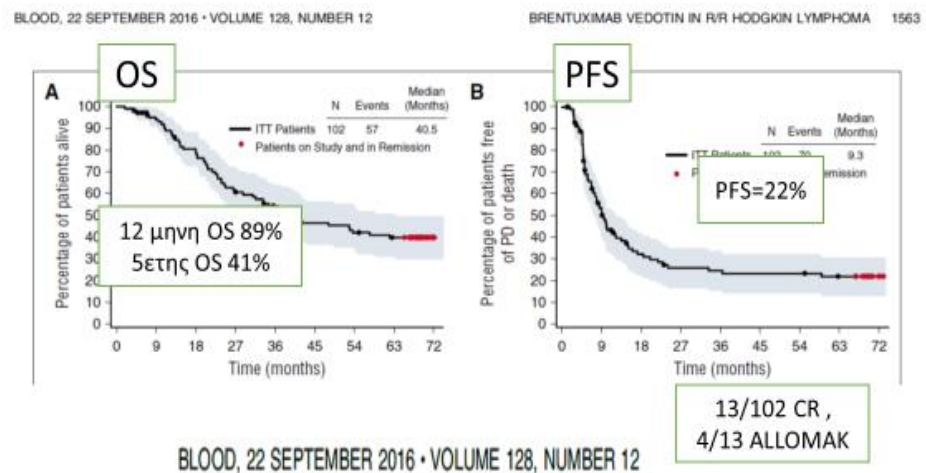
Fig 3. Progression-free survival (PFS) achieved with brentuximab vedotin compared with PFS achieved with the last prior therapy. Data shown are median PFS as assessed by investigator in the subset of patients (n = 57) who received

Younes et al. JCO 2012.30.2183-2189

ΕΙΚΟΝΑ 6. PFS με το Bv στο R/R c HL

Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

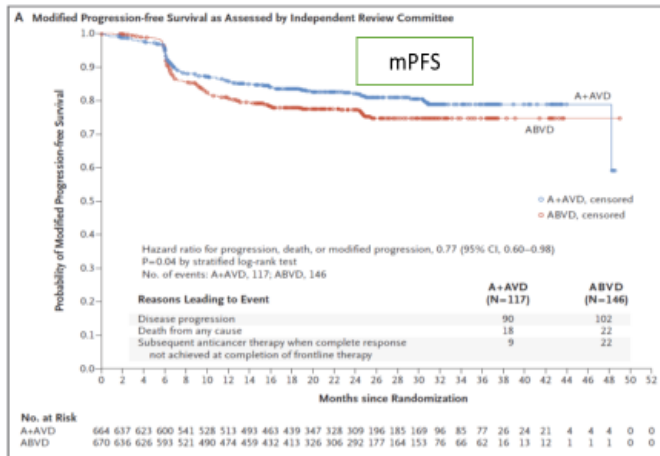
Robert Chen,^{1,*} Ajay K. Gopal,^{2,*} Scott E. Smith,³ Stephen M. Ansell,⁴ Joseph D. Rosenblatt,⁵ Kerry J. Savage,⁶



ΕΙΚΟΝΑ 7. 5years Bv στο c HL

Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma

J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus, S.M. Ansell, W.S. Kim, A. Gallamini, A. Younes, S. Alekseev, Á. Illés, M. Picardi, E. Lech-Maranda, Y. Oki, T. Feldman, P. Smolewski, K.J. Savage, N.L. Bartlett, J. Walewski, R. Chen, R. Ramchandren, P.L. Zinzani, D. Cunningham, A. Rosta, N.C. Josephson, E. Song, J. Sachs, R. Liu, H.A. Jolin, D. Huebner, and J. Radford, for the **ECHELON-1 Study Group***



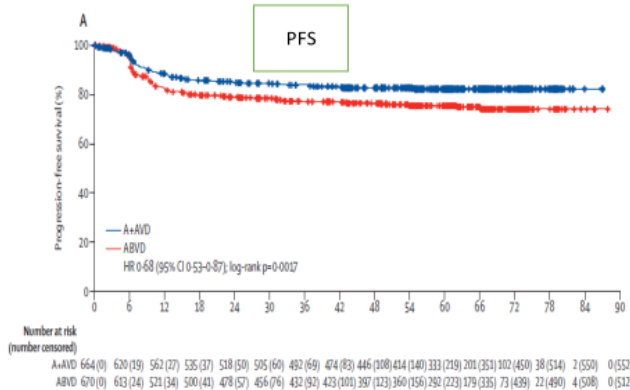
2y m PFS=82,1%vs77,2%

N ENGL J MED 378;4 NEJM.ORG JANUARY 25, 2018

EIKONA 8. 2years PFS για st.III/IV c HL με A+AVD vs ABVD

Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial

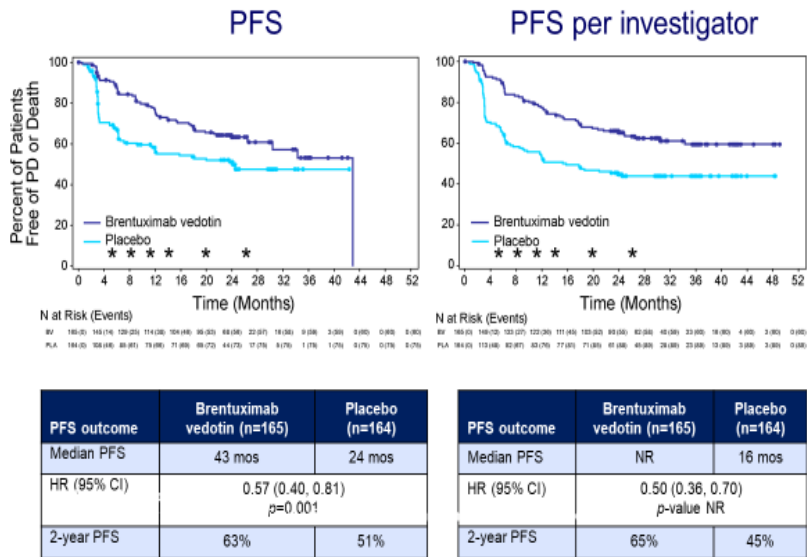
David J Straus, Monika Dlugosz-Danecka, Joseph M Connors, Sergey Alekseev, Árpád Illés, Marco Picardi, Ewa Lech-Maranda, Tatyana Feldman



Lancet Haematol 2021; 8: e410–21

EIKONA 9. 5years PFS για st.III/IV cHL με A+AVD vs ABVD.

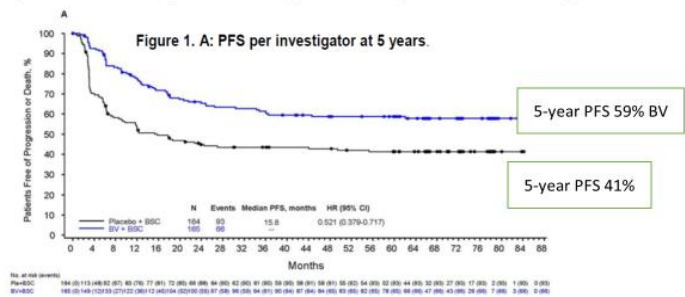
SGN35-005: AETHERA phase 3 trial of brentuximab vedotin vs placebo in relapsed or refractory HL pts at risk of relapse post ASCT: results
 ASH 2014 AND Moskowitz CH et al. Lancet. 2015; 385 (9980): 1853-1862



ΕΙΚΟΝΑ 10. PFS Bv vs placebo σε R/R c HL μετά την αυτοΜΑΚ

Five-year PFS From the AETHERA Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma at High Risk of Progression or Relapse

Craig H. Moskowitz,^{1a} Jan Walewski,² Auayporn Nademanee,³ Tamas Masszi,⁴ Edward Agura,⁵



www.bloodjournal.org by guest on October 2, 2018

ΕΙΚΟΝΑ 11. 5years PFS Bv vs placebo σε R/R c HL μετά την αυτοΜΑΚ

