



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΚΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ HODGKIN ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΟΣΕΩΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΑΧΤΣΙΔΟΥ**

ΑΜ:16106

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:
ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΞΕΝΗ ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑ**

ΑΜ:16040

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ

ΜΥΡΣΙΝΗ

ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΡΙΑ

ΕΠΙΚ.ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΔΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION Radiology and Radiation Therapy

Hodgkin's Lymphomas comparative study of doses in Radiation therapy

**STUDEN NAME:
Konstantina Tachtsidou**

**Candidate Number:
16106**

**STUDENT NAME:
NIKOLETTA XENI
KONTOPYRGIA**

**Candidate Number:
16040**

**SUPERVISOR:
MPALAFOUTA MYRSINI**

**TITLE: ONCOLOGIST
RADIOTHERAPIST**

**AUXILIARY PROFESSOR AT
UNIWA**

ATHENS 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μυρσίνη-Έρση Μπαλαφούτα :

Περικλής Παπαβασιλείου:

Periklis

Papavasileiou

Digitally signed by Periklis
Papavasileiou

Date: 2021.04.02 16:37:32
+03'00'

Ευάγγελος Παππάς :

Evangelos

Pappas

Digitally signed by
Evangelos Pappas

Date: 2021.04.01 21:42:22
+03'00'

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Νικολέττα Ξένη Κοντοπούργια Του Αντωνίου Κοντοπούργια,
με αριθμό μητρώου 16040 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η

Δηλούσα

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κωνσταντίνα Ταχτσίδου του Μιχαήλ, με αριθμό μητρώου 16106 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



Ευχαριστίες : Η παρούσα πτυχιακή εργασία με θέμα «Λεμφώματα Hodgkin και συγκριτική μελέτη δόσεων ακτινοθεραπείας» πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της πτυχιακής εργασίας του τμήματος Ακτινολογίας και Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής το έτος 2020. Έτσι θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε πρώτα απ' όλα, την επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μας εργασίας για τη συνεχή καθοδήγηση, την υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς και την συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μας παρείχε σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Επίσης η μία συμφοιτήτρια την άλλη για την καλή συνεργασία μας.

Κοντοπούργια Νικολέττα Ξένη
Ταχτσίδου Κωνσταντίνα
Αθήνα 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την τελευταία δεκαετία οι εξελίξεις στην διάγνωση και θεραπεία των λεμφωμάτων Hodgkin και non Hodgkin είναι ραγδαίες. Τα λεμφώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όπου κακοήγη νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα συσσωρεύονται στους λεμφαδένες δίνοντας κλινικά χαρακτηριστικά λεμφαδενοπάθειας. Η διάκριση των Hodgkin και Non Hodgkin γίνεται από τη παρουσία των RS κακοηθών κυττάρων ή όχι αντίστοιχα. Το ανθρώπινο λεμφικό σύστημα επηρεάζει άμεσα το ανοσοποιητικό. Η λέμφος κυκλοφορεί σε άνω κάτω άκρα, τη θωρακική, κοιλιακή, βουβωνική χώρα και το τράχηλο. Η ταξινόμηση τους ιστολογικά είναι κατά REAL/WHO, Ann ARBOR, Cotswold και τροποποίηση Lugano. Η διάγνωση γίνεται με ιστορικό, ψηλάφηση, εργαστηριακές απεικονιστικές εξετάσεις και βιοψία. Κύριος προγνωστικός παράγοντας είναι το στάδιο, η ηλικία και το φύλο. Τα ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα την έκταση και τύπο της νόσου. Στόχος είναι καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες. Τα πεδία ΑΚΘ ποικίλλουν και στοχεύουν στην ομοιογενή κατανομή της δόσης. Τα κύρια πεδία θεραπείας, είναι το εκτεταμένο όπου περιλαμβάνει το μανδύα, το ανεστραμμένο Υ και την ολική ακτινοβολήση (μανδύας+ Υ), και το περιορισμένο πεδίο. Στη συνδυαστική θεραπεία πρώτη δίνεται η χημειοθεραπεία που θεωρείται η πιο συχνή μέθοδος. Συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές ΑΚΘ είναι IMRT, IGRT, και 3DCRT. Οι παρενέργειες έχουν ελαττωθεί αρκετά, οι πιο συχνές είναι οι άμεσες, παροδικές και όψιμες. Μετά το πέρας της θεραπείας απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς για τουλάχιστον 5 χρόνια. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται με Αξονική και PET/CT. Σήμερα τείνουν τα πεδία να είναι μόνο οι πάσχουσες περιοχές IFRT και οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες INRT. Στη νόσο Hodgkin η δόση είναι 20-36 Gy και στο Non Hodgkin είναι 34-46 Gy. Το

εκτεταμένο πεδίο προκαλεί αυξημένη τοξικότητα .Το πεδίο μανδύα αφορά το τράχηλο, τη μασχάλη και το στήθος. Το ανεστραμμένο Υ αφορά τις υποδιαφραγματικές εκδηλώσεις, και τα δύο δίνονται σπανίως. Στο περιορισμένο πεδίο κυριαρχεί η τεχνική ISRT, με μικρότερη τοξικότητα και υψηλή ανταπόκριση.

SUMMARY

Developments in the diagnosis and treatment of lymphomas Hodgkin and Non Hodgkin, over the last decade have been rapid. Lymphomas are a heterogeneous group of diseases in which malignant neoplastic lymphocytes accumulate in the lymph nodes and give clinical features of lymphadenopathy. The distinction between Hodgkin and Non Hodgkin is made by the presence of RS malignant cells or not respectively. The human lymphatic system directly affects the immune system. The lymph circulates in the upper and lower extremities, the thoracic, inguinal space and the neck. Their histological classification is according to REAL / WHO, Ann Arbor and Lugano modification. The diagnosis is made by record, palpation, laboratory, imaging examinations and biopsy. The main prognostic factors are stage, age, and gender. The findings vary depending on the extent and type of disease. The goal is to destroy the cancer cells with as few side effects as possible. Radiation therapy fields vary and aim at homogeneous dose allocation. The main fields of treatment are the extensive one which includes the mantle, the unveiled Y and the total radiation (mantle + Y), and the limited field.

In combined-modality therapy first is given the chemotherapy which is considered the most common method. Commonly used radiotherapy techniques are IMRT, IGRT, and 3DCRT. Side effects have been greatly reduced, the most common being immediate, transient and delayed. After the end of the treatment, the patient needs to be closely monitored for at least 5 years. The result is evaluated with CT and PET / CT. Today the fields tend to be only the affected IFRT areas and the affected lymph nodes INRT. In Hodgkin's disease the dose is 20-36 Gy and in Non Hodgkin it is 34-46 Gy. The extended field causes increased toxicity. The mantle field concerns the neck, armpit and chest. The inverted Y refers to the subdiaphragmatic manifestations, both of them are rarely given. The limited field is dominated by the ISRT technique, with less toxicity and high response rates.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ – ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ.....	I
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	I
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	III
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	IV
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.	
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	3
1.2 ΟΜΑΔΕΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ.....	5
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ.....	11
1.4 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	16
1.5 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	18
1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	23
1.7 ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.	
2.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΕΙΔΗ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ.....	35
2.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	51
2.3 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ FOLLOW UP.....	53
2.4 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	57
2.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	59
2.6 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	61
2.7 ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΠΕΔΙΟΥ-EFRT.....	63

2.7.1	ΠΕΔΙΟ ΜΑΝΔΥΑΣ.....	64
2.7.2	ΑΝΕΣΤΡΑΜΜΕΝΟ Υ.....	75
2.8	ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΠΕΔΙΟΥ IFRT,INRT,ISRT.....	78
2.9	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	86
3.0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	89

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ :

Την τελευταία δεκαετία οι εξελίξεις στα λεμφώματα Hodgkin και Non Hodgkin είναι ραγδαίες. Έχουν εφαρμοστεί πολλές νέες απεικονιστικές και διαγνωστικές εξετάσεις . Πέραν της γενικής αίματος, μυελόγραμμα , η ανοσοφαινοτυπική μελέτη ,βιοψία και ιστολογική μελέτη (λεμφαδένα, μυελού, σπλήνα κλπ.) Συμπληρωματικά γίνεται και βιοχημικός έλεγχος. Ο ακτινολογικός έλεγχος κρίνεται απαραίτητος και περιλαμβάνει την ακτινογραφία ,μαγνητική τομογραφία και υπολογιστική τομογραφία. Επίσης πραγματοποιούνται κυτταρογενετικές , μοριακές μέθοδοι και η οσφυονωτιαία παρακέντηση, ενδοφλέβια πνευμογραφία και λεμφαγγειογραφία. Τέλος χρησιμοποιείται το σπινθηρογράφημα ήπατος, οστών κι η ερευνητική λαπαροτομία.

Η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία θεωρούνται ως η κύρια μέθοδος αντιμετώπισης των λεμφωμάτων . Η κατάλληλη αντιμετώπιση εξαρτάται από τους προγνωστικούς παράγοντες και την εξέλιξη της νόσου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Συγκεκριμένα ,πλέον έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος σχετικά με τη βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας της νόσου, τη βελτιστοποίηση του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, την εφαρμογή αποτελεσματικότερων αλλά και τοξικότερων χημικοθεραπευτικών συνδυασμών, την ανεύρεση νέων προγνωστικών παραγόντων, την υιοθέτηση της λειτουργικής απεικόνισης με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-Scan) και την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σκοπός της εργασίας η βαθύτερη κατανόηση των λεμφωμάτων Hodgkin και Non Hodgkin, με επικέντρωση στην θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών και η διεξαγωγή μελέτης των δόσεων που χορηγούνται στην ακτινοθεραπεία. Οι δόσεις ποικίλουν ανάλογα τον εντοπισμό και την έκταση της νόσου. Στόχος αυτών είναι η ηπιότερη και μόνιμη ίαση των ασθενών.

Ιστορική ανασκόπηση

Η ιστορία του λεμφώματος ξεκινάει από το 1600.Πρώτα περιγράφεται από τον Ιταλό ιατρό Marcello Malpighi ως «μια ασθένεια των λεμφαδένων και της σπλήνας που ήταν ομοιόμορφα θανατηφόρα», η ονομασία Hodgkin προέκυψε από τον

Άγγλο Βρετανό ιατρό Thomas Hodgkin, ο οποίος για πρώτη φορά περιέγραψε το ομώνυμο λέμφωμα σε άρθρο του με τίτλο "On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen" το έτος 1832. Οι Theodor Langhans και WS Greenfield πρώτοι περιέγραψαν τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά του λεμφώματος του Hodgkin το 1872 και 1878, αντίστοιχα. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί την πρώτη μέθοδο θεραπείας η οποία χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση των λεμφωμάτων Hodgkin. Η πρώτη εφαρμογή της έγινε, λίγο μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X, στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα να δημοσιεύονται το 1935 και 1950. Η ανακάλυψη αυτή έγινε από τον Wilhelm Röntgen ο οποίος στις 22 Δεκεμβρίου 1895 πήρε την πρώτη ακτινογραφία, συγκεκριμένα απεικόνισε το χέρι της γυναίκας του, την οποία δημοσίευσε το 1896. Αρχικά ο σκοπός της χρήσης της ακτινοβολίας περιοριζόταν στην ανακούφιση του ασθενούς αλλά αυτό άλλαξε μέσα από πρωτοποριακές έρευνες, εκ των οποίων δύο ερευνητές ήταν ο Rene Gilbert και Vera Peters, οι οποίοι αποδείκνυαν την αποτελεσματικότητα χρήσης υψηλότερων δόσεων και ευρύτερων πεδίων στην ίαση ασθενών, κυρίως αυτών με περιορισμένη νόσο. Το 1962 ο Kaplan δημοσίευσε δεδομένα για την χρήση εκτεταμένων πεδίων EFRT, σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, στα οποία η πενταετής επιβίωση ανερχόταν σε ποσοστό περίπου 70%. Για δεκαετίες γινόταν η χρήση EFRT, όμως μετά την παρατήρηση των αυξημένων παρενεργειών που προκαλούσε, όπως προβλήματα στην καρδιά, καρκίνο και ενδοκρινικές δυσλειτουργίες, αυτό άρχισε να αλλάζει. (Εικ.1). Όπως προαναφέρθηκε πλέον κυρίαρχη είναι χρήση περιορισμένων πεδίων σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μειώνοντας τη δόση και τις μετέπειτα παρενέργειες.

RT Fields	Years	Dose (Gy)	Technique	Planning Methods	Machines
EFRT	1960-1990	40-44	2D RT	2D planning	Cobalt Units; first LINACS
IFRT	1995-2005	30-36	3D-CRT	3D Planning	
			Static-IMRT	Forward/Inverse planning	LINAC with Multileaf Collimator
ISRT/INRT	2005-present	20-30	Static IMRT	Inverse Planning	LINAC with Multileaf Collimator
			Arc-therapy	Biologic Optimization	LINAC with Dinamic MLC and Image-Guidance
			Tomotherapy	Multimodality Imaging	Volumetric Modulated Arc Therapy
				Dose Painting	Helical Tomotherapy
				Image-Guided Radiotherapy	

Εικόνα 1. Η εξέλιξη της ακτινοθεραπείας σε αρχικά στάδια λεμφώματος Hodgkin

Ανατομία και Φυσιολογία Λεμφικού Συστήματος

Το λεμφικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος αποτελεί σημαντικό τμήμα του ανοσοποιητικού συστήματος και παροχετεύει την περίσσεια υγρού από τους εξωκυττάριους χώρους προς την κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον λειτουργίες του λεμφικού είναι η απορρόφηση και μεταφορά του λίπους των τροφών. Ειδικά λεμφικά τριχοειδή, που χαρακτηρίζονται ως γαλακτοφόρα προσλαμβάνουν όλα τα λιπίδια και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες που απορροφώνται από το έντερο και αυτά τα σπλαχνικά λεμφαγγεία μεταφέρουν το γαλακτώδες υγρό στον μείζονα θωρακικό και από εκεί στο φλεβικό σύστημα. Συγκεκριμένα το λεμφικό σύστημα απαρτίζεται από τα λεμφικά πλέγματα, τα λεμφαγγεία, τη λέμφο, τους λεμφαδένες τα λεμφοκύτταρα και τα λεμφικά όργανα.

Τα λεμφικά πλέγματα είναι δίκτυα λεμφικών τριχοειδών που ξεκινούν μέσα από τους εξωκυττάριους χώρους των ιστών. Καθώς σχηματίζονται από ένα επιθήλιο που δεν έχει βασική μεμβράνη, μπορούν να εισέλθουν σε αυτά ως και ολόκληρα λεμφοκύτταρα. Αυτά είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού τα οποία αντιδρούν στην είσοδο ξένων υλικών.

Τα λεμφαγγεία έχουν λεπτά τοιχώματα και άφθονες λεμφικές βαλβίδες. Αυτά διακρίνονται με κριτήριο το μέγεθος τους σε λεμφικά τριχοειδή, προσυλλέκτες, συλλέκτες και λεμφικούς κορμούς. Τα λεμφαγγεία περιβάλλονται από ένα συγκρότημα μαλακών μυών, των οποίων ο ρυθμός σύσπασης προσομοιάζει με

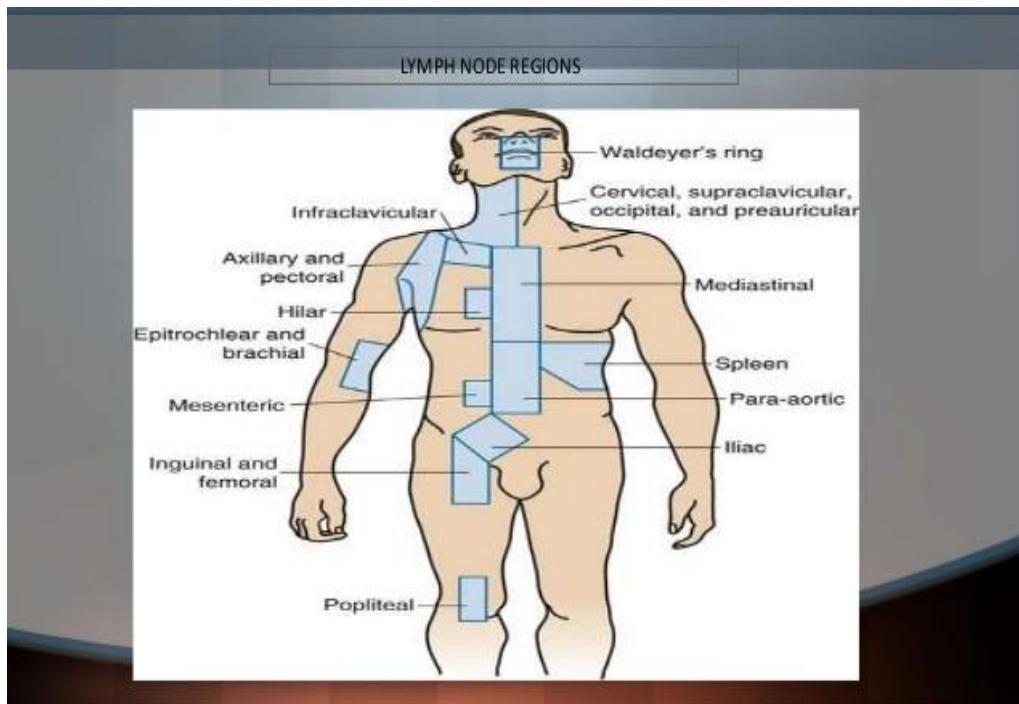
αυτόν της καρδιάς. Μέσω των συσπάσεων αυτών η λέμφος ωθείτε από το ένα λεμφαγγείο στο άλλο. Το μεγαλύτερο λεμφικό αγγείο του σώματος είναι ο μείζων θωρακικός πόρος.(Εικ.5 και 6)

Τα επιπολής λεμφαγγεία είναι περισσότερα από τις φλέβες στον υποδόριο ιστό συγκλίνουν προς και ακολουθούν την φλεβική παροχέτευση. Στο τέλος παροχετεύονται μέσα στα εν τω βάθει λεμφαγγεία τα οποία συνοδεύουν τις αρτηρίες και δέχονται την παροχέτευση των εσωτερικών οργάνων. Τα επιπολής και τα εν τω βάθει διέρχονται μέσω λεμφαδένων, πορευόμενα προς την εγγύτητα του σώματος ,γίνονται μεγαλύτερα και εισέρχονται στα λεμφικά στελέχη ,τα οποία σχηματίζουν είτε τον ελάσσονα είτε τον μείζονα θωρακικό πόρο. Ο μείζων θωρακικός βρίσκεται στο οπίσθιο μεσοπνευμόνιο πάνω στην επιφάνεια των σωμάτων των 7 θωρακικών σπονδύλων. Το αγγείο αυτό μεταφέρει το μεγαλύτερο τμήμα της λέμφου του σώματος στο φλεβικό σύστημα. Τα λεμφικά στελέχη που παροχετεύουν την υπόλοιπη λέμφο ενώνονται στην κοιλιά και πολλές φορές σχηματίζουν την χυλοφόρο δεξαμενή. Από τη χυλοφόρο δεξαμενή στην κοιλιά ξεκινάει ο μείζων θωρακικός και ανέρχεται διαμέσου του αορτικού στομίου του διαφράγματος. Συγκεκριμένα μέσω του θώρακος εισέρχεται στην αριστερή φλεβώδη γωνία. Ο ελάσσων θωρακικός πόρος παροχετεύει τη λέμφο από το δεξιό άνω τεταρτημόριο του σώματος δηλαδή δεξιά πλευρά κεφαλής, λαιμού, θώρακα και δεξιού άνω άκρου. Στη ρίζα του λαιμού εισέρχεται στην δεξιά φλεβώδη γωνία.

Η λέμφος είναι το μεσοκυττάριο υγρό το οποίο εισέρχεται στα λεμφικά τριχοειδή και παροχετεύεται ,όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μέσω των λεμφαγγείων. Η σύσταση της είναι παρόμοια με το πλάσμα του αίματος και συγκεκριμένα αποτελείται από 95% νερό, πρωτεΐνες, γλυκόζη, άλατα, λευκοκύτταρα με επικρατέστερα τα λεμφοκύτταρα. Συνήθως το υγρό αυτό είναι διαυγές, υδαρές είτε ελαφρώς κίτρινο.

Οι λεμφαδένες είναι μικρές μάζες λεμφικού ιστού με σφαιροειδές ή νεφροειδές σχήμα, μέσω των οποίων διηθείται η λέμφος κατά την διαδρομή της προς το φλεβικό σύστημα. Η διάμετρος τους είναι 2-30 χιλ.(Εικ. 4)

Τα λεμφικά όργανα όπως ο θύμος, ο ερυθρός μυελός των οστών, ο σπλήνας και οι αμυγδαλές παράγουν και διαφοροποιούν τα λεμφοκύτταρα. Επίσης υπάρχουν και μονήρη συσσωρευμένα λεμφοζίδια στα τοιχώματα του πεπτικού σωλήνα και της σκωληκοειδούς απόφυσης. Τα λεμφοζίδια είναι μικρά ωοειδή ή υποστρόγγυλα σωμάτια με διάμετρο 0,6-3 χιλ. και αποτελούν εστίες παραγωγής λεμφοκυττάρων.



Εικόνα 2. Περιοχές λεμφαδένων.

Ομάδες Λεμφαδένων

Καθώς προαναφέρθηκε το λεμφικό σύστημα παραβρίσκεται σε ολόκληρο το σώμα. Έτσι λοιπόν λεμφαδένες υπάρχουν σε όλο το σώμα άνω και κάτω άκρα, βουβωνική χώρα, κοιλία ,θώρακα και τράχηλο. Ωστόσο δεν υπάρχουν λεμφαδένες στο τριχωτό της κεφαλής και στο πρόσωπο εκτός από την παρωτιδική/βυκανητική περιοχή. Υπάρχουν οι ινιακοί λεμφαδένες ,οι παρωτιδικοί λεμφαδένες οι οποίοι βρίσκονται εντός της παρωτίδας ως επιπολής και εν τω βάθει. Οι υπογνάθιοι.Οι τραχηλικοί όπου χωρίζονται σε επιπολής και εν τω βάθει.

Οι μασχालιαίοι λεμφαδένες διακρίνονται στις εξής ομάδες :

Έξω ή βραχιόνια ή μασχालιαίας φλέβας ,ο αριθμός τους είναι τέσσερις ως έξι και βρίσκονται πίσω και έσω της μασχालιαίας φλέβας (η πιο πλάγια ομάδα). Έσω ή θωρακική ομάδα και ο αριθμός των λεμφαδένων αυτών κυμαίνεται από πέντε ως έξι και είναι στο κατώτερο όριο του έλασσον θωρακικού μυός λαμβάνοντας τη μεγαλύτερη απορροή του μαστού. Στο δεύτερο -πέμπτο μεσοπλεύριο διάστημα

βρίσκεται το λεμφογάγγλιο του Sorigius. Η κεντρική ομάδα αποτελείται από τρεις ως τέσσερις λεμφαδένες στο λίκπος της μασχαλιαίας κοιλότητας. Η κεντρική είναι η πιο επιφανειακή και ψηλαφητή ομάδα.

Η διαθωρακική ή Rotter αποτελείται από ένα ως τέσσερις λεμφαδένες και βρίσκονται μεταξύ του μείζον και έλασσον θωρακικού μυός.

Η κορυφαία ή υποκλειδία απαρτίζεται από έξι ως δώδεκα λεμφαδένες και βρίσκεται εντός και πίσω από τον ελάσσων θωρακικό μυ, το υποκλειδίο τρίγωνο και τη κορακο-κλειδική ταινία .

Οι ομάδες των λεμφαδένων του θωρακικού τοιχώματος είναι:

Οι επιπολείς οι οποίοι ξεκινάνε και καταλήγουν μέχρι τα μασχαλιαία λεμφογάγγλια από το μαστό , το θωρακικό τοίχωμα. Αναστομώνονται με του αντίθετου μαστού και τα έσω μαστικά.

Οι εν τω βάθει λεμφαδένες διακρίνονται σε έσω μαστικοί ή στερνικοί οι οποίοι αριθμούνται από τέσσερις ως πέντε κι βρίσκονται δεξιά και αριστερά , κοντά στο πλάγιο χείλος του στέρνου κι κατά μήκος των έσω μαστικών αγγείων.

Οι μεσοπλεύριοι λεμφαδένες εντοπίζονται στη μέση και οπίσθια μοίρα των μεσοπλεύριων διαστημάτων, κοντά στις κεφαλές των πλευρών.

Ενώ της θωρακικής κοιλότητας είναι:

Οι ανώνυμοι λεμφαδένες που βρίσκονται στην άνω μοίρα του πρόσθιου μεσοθωρακίου , μπροστά από τις ανώνυμες φλέβες και τους κλάδους του αορτικού τόξου.

Οι μεσοπνευμόνιοι λεμφαδένες διακρίνονται σε πρόσθιους και τους οπίσθιους αορτής.

Τέλος οι τραχειοβρογχικοί κατατάσσονται σε παρατραχειακούς δεξιά και αριστερά της τραχείας.

Οι ομάδες λεμφαδένων της κοιλίας είναι 7 και συγκεκριμένα είναι:

Οι γαστρικοί οι οποίοι διακρίνονται σε άνω, κάτω ή γαστροεπιπλοϊκοί και πυλωρικοί.

Η δεύτερη ομάδα είναι οι ηπατικοί λεμφαδένες.

Οι παγκρεατο-σπληνικοί είναι 8-10 στον αριθμό και συνοδεύουν την σπληνική αρτηρία κατά μήκος του άνω χείλους του παγκρεατικού σώματος στη σπληνική

πύλη μέσα στον γαστρο-σπληνικό σύνδεσμο.

Οι μεσεντέριοι οι οποίοι σε αριθμό είναι 130-150, βρίσκονται ανάμεσα στα δύο πέταλα του μεσεντερίου και χωρίζονται σε κάτω, μέσο και άνω.

Οι λεμφαδένες παχέος εντέρου χωρίζονται σε τέσσερις υποομάδες παρακοιλιακοί, μεσο-κοιλιακοί, αιμορροϊδικοί και ειλεο-κοιλικοί.

Τέλος οι αορτικοί λεμφαδένες οι οποίοι διακρίνονται σε προ-αορτικοί, παρα-αορτικοί και οπισθο-αορτικοί.

Οι ομάδες λεμφαδένων πυέλου χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες τοιχωματικοί και σπλαχνικοί. Αναλυτικά:

Οι τοιχωματικοί χωρίζονται με την σειρά τους σε ιερούς, έσω λαγόνιους (υπογάστριους), έξω και κοινούς λαγόνιους. Οι ιεροί βρίσκονται μπροστά από το ιερό οστόν, παράλληλα προς τα οπίσθια και πλάγια ιερά αγγεία. Οι έσω λαγόνιοι εντοπίζονται γύρω από τους κλάδους της υπογάστριας αρτηρίας. Οι έξω λαγόνιοι 8-10 σε αριθμό βρίσκονται κατά μήκος των έξω λαγονίων αγγείων με διάταξη σε έσω και έξω στοίχο. Οι κοινοί λαγόνιοι είναι 4-6, εντοπίζονται γύρω από την κοινή λαγόνια αρτηρία. Αξίζει να αναφερθεί ένας ή δύο κοινοί λεμφαδένες μπορεί να βρίσκονται και κάτω από τον αορτικό διχασμό μπροστά από τον πέμπτο οσφυϊκό σπόνδυλο.

Οι σπλαχνικοί λεμφαδένες χωρίζονται σε ευθυ-πρωτικούς, κυστικούς, αιμορροϊδικούς και μητρο-κολεϊκούς. Οι ευθυ-πρωκτικοί λεμφαδένες εντοπίζονται στο κάτω μέρος της ενδοπυελικής μοίρας του ορθού και στις αποσχίσεις της αιμορροϊδικής αρτηρίας. Οι κυστικοί βρίσκονται πρόσθια, στο προκυστικό χώρο, και πλάγια κατά μήκος των πλάγιων ομφαλοκυστικών συνδέσμων. Οι αιμορροϊδικοί μπορεί να βρεθούν άνω και κάτω στις αποσχίσεις της άνω και μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας. Οι μητρο-κολεϊκοί εντοπίζονται μέσα στον πλατύ σύνδεσμο, δίπλα στον τράχηλο της μήτρας και στην πρόσφυση του κολεού.

Οι ομάδες λεμφαδένων άνω άκρου:

Είναι οι υποκλείδιοι και αγκωνιαίοι. Οι πρώτοι, 1-2, εντοπίζονται στον υποκλείδιο βόθρο ενώ οι δεύτεροι ίσοι σε αριθμό με τους υποκλείδιους πάνω από την υπερτροχίλιο απόφυση κατά μήκος των μεγάλων αγγείων.

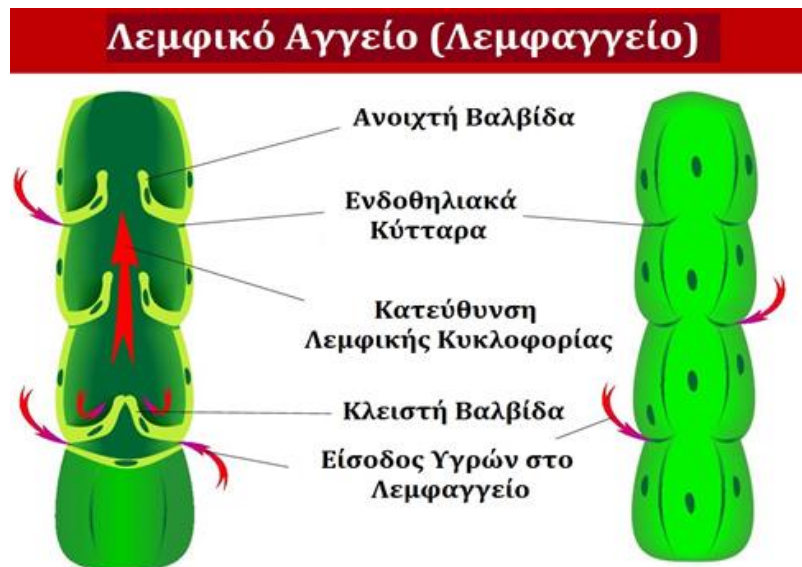
Οι ομάδες λεμφαδένων του κάτω άκρου διακρίνονται σε βουβωνικούς και ιγνυακούς. Πιο συγκεκριμένα :

Οι βουβωνικοί επιπολείς, 9-10, εντοπίζονται στην υποβουβωνική χώρα μέσα στο

υποδόριο λίπος. Διακρίνονται και σε στοίχους λοξό με διάταξη προς τα κάτω και παράλληλη στο βουβωνικό σύνδεσμο και κάθετο στοίχο με διάταξη κατά μήκος της μείζονος σαφηνούς, κάθετα με τον λοξό. Οι εν τω βάθει λεμφαδένες, 1-3, εντοπίζονται κάτω από τη μηριαία περιτονία κεντρικότερα από τη μηριαία φλέβα.

Οι ιγνυακοί διακρίνονται σε επιπολής, έσω και εν τω βάθει. Οι πρώτοι, 1-2 σε αριθμό, βρίσκονται κάτω της περιτονίας κοντά στην ελάσσων σαφηνή.

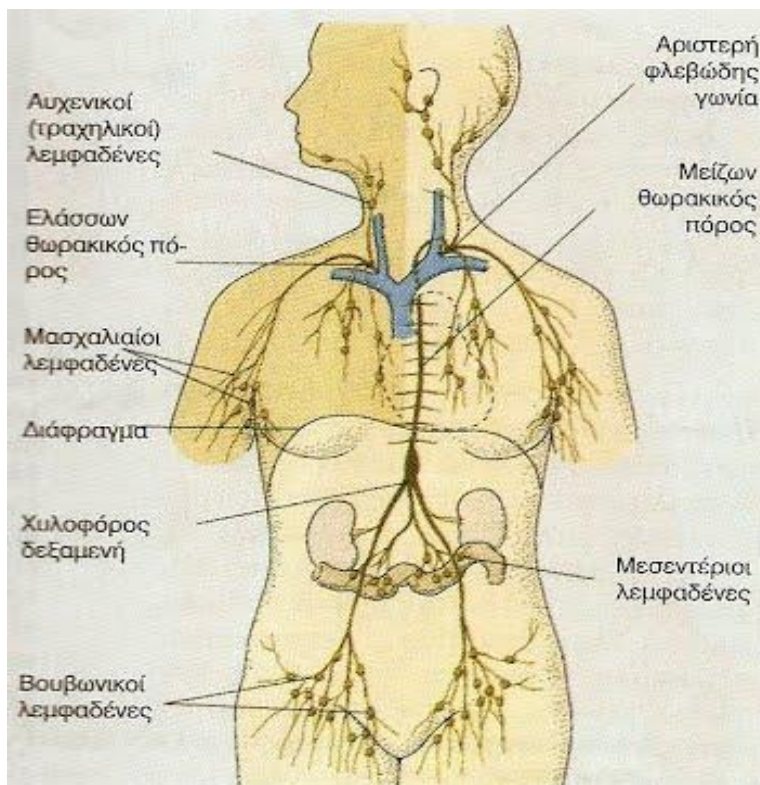
Οι έσω, 2-4, βρίσκονται κατά μήκος των ιγνυακών αγγείων.



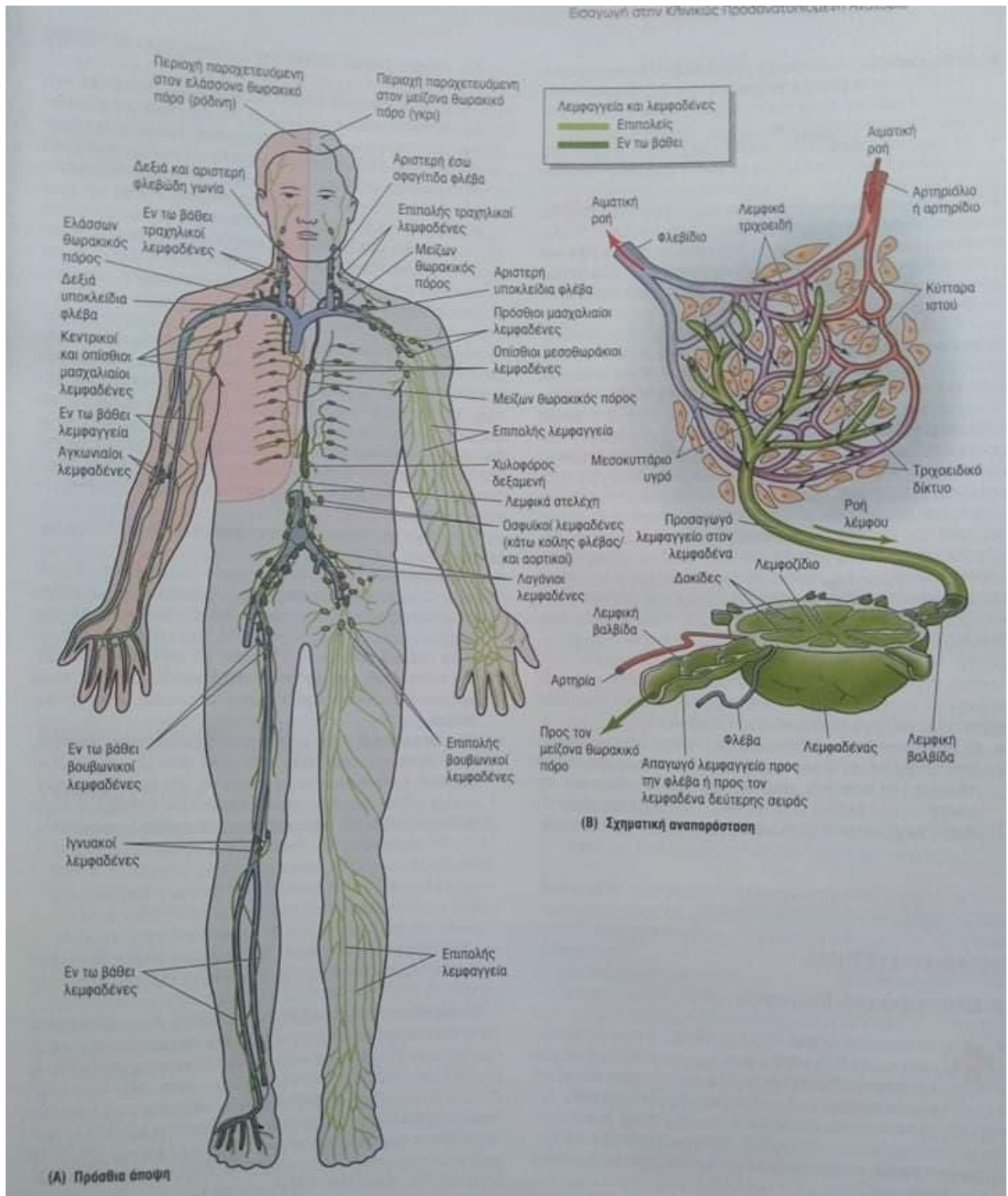
Εικόνα 3. Δομή λεμφικού αγγείου.

Φυσιολογικό Μέγεθος Λεμφαδένων σε Ενήλικα (CT)		
<i>Εντόπιση</i>	<i>Λεμφαδένες</i>	<i>Εγκάρσια διάμετρος (χιλ)</i>
Κεφαλή & Τραχήλος	Γωνίας κάτω γνάθου	< 15
	Τραχηλικοί (εκτός επιπέδου II)	< 10
	Τραχηλικοί επιπέδου II	< 11
	Οπισθοφαρυγγικοί	< 8
Θώρακας	Όπισθεν διαφραγματικών σκελών	< 6
	Παρακαρδιακοί	< 8
	Μεσοθωρακίου	< 10
	Υποτροπιδικοί	< 15
Κοιλία	Γάστρο-ηπατικού συνδέσμου	< 8
	Άνω παρα-αορτικοί	< 9
	Πυλαίοι-Κάτω κοίλης	< 10
	Πύλη ήπατος	< 7
	Κάτω παρα-αορτικοί	< 11

Εικόνα 4. Φυσιολογικό μέγεθος λεμφαδένων-μετρήσεις από αξονική τομογραφία.



Εικόνα 5. Ομάδες λεμφαδένων.



Εικόνα 6. Λεμφαδένες και η κατανομή τους στο σώμα.

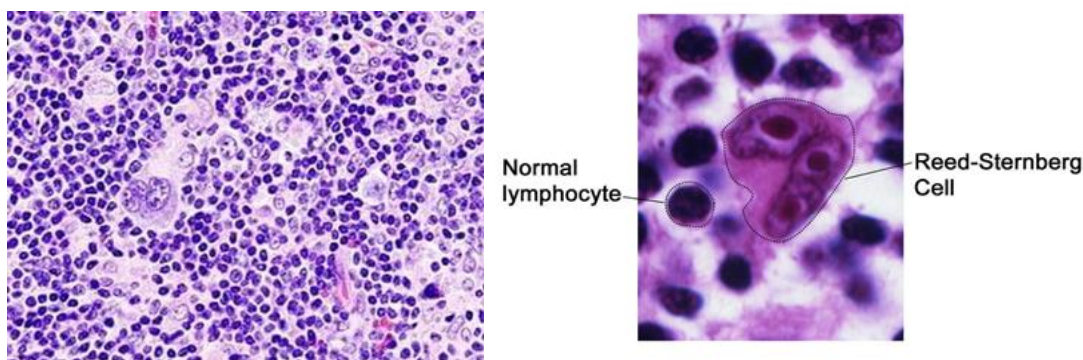
Παθοφυσιολογία Λεμφωμάτων

Ορισμοί Hodgkin και Non Hodgkin

Τα λεμφώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων, που οφείλονται στη παρουσία κακοηθών νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων, που συνήθως συσσωρεύονται στους λεμφαδένες και δίνουν κλινικά χαρακτηριστικά λεμφαδενοπάθειας. Μερικά από αυτά είναι η προοδευτική διόγκωση λεμφαδένων και η ιστολογικός κατάλυση της αρχιτεκτονικής τους δομής. Η διάγνωση των λεμφωμάτων είναι κυρίως ιστοπαθολογική και στηρίζεται στη βιοψία των ιστών. Ορισμένες φορές τα κακοήγη λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται στο αίμα (λευχαιμική φάση) ή διηθούν όργανα εκτός λεμφικού ιστού. Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες : Λέμφωμα Hodgkin's (HL)/(ΛΗΜ) και Λέμφωμα Non Hodgkin's (NHL) /ΜΗΛ) ανάλογα την ιστολογική παρουσία ή μη των Reed-Sternberg (RS) κυττάρων(άτυπα πολύβολα, κακοήγη κύτταρα στα ιστολογικά παρασκευάσματα) αντίστοιχα.(Εικ.7)

Για την νόσο **Hodgkin** μεγαλύτερο ποσοστό από το 80% των ασθενών έχουν προσβολή των τραχηλικών λεμφαδένων ενώ πάνω από το 50% των ασθενών έχουν νόσο στο μεσοθωράκιο. Όταν εμφανίζεται διήθηση στο ήπαρ ή το μυελού των οστών σχεδόν πάντα υπάρχει εκτεταμένη προσβολή του σπληνός. Σπανίως υπάρχει συμμετοχή του δέρματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος.

Για την νόσο **Non Hodgkin** ισχύει πως το κυρίαρχο κυτταρικό συστατικό του είναι το λεμφοκύτταρο. Όγκοι μπορεί να αναπτυχθούν σε οποιαδήποτε περιοχή όπου αθροίζονται λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 7. Τυπικό κύτταρο Sternberg-Reed.N.Hodgkin,τύπος μικτής κυτταροβρίθειας.

Σταδιοποίηση Λεμφωμάτων

Η κάθε κατηγορία λεμφώματος διακρίνεται και σε κάποιες μορφές και υπόκειται σε ιστολογική ταξινόμηση κατά REAL/WHO, Ann Arbor, Costwold (τροποποίηση της κατάταξης κατά Ann Arbor), τροποποίηση Lugano και τέλος κατά Lukes-Rye.

Έτσι το **λέμφωμα Hodgkin** το νεοπλασματικό κύτταρο του είναι το Reed-Sternberg. Η κλασική νόσος Hodgkin έχει 4 υποτύπους : την οζώδη σκλήρυνση, τον λεμφοκυτταρικό τύπο/ λεμφοεπικρατικό, τον τύπο μικτής κυτταροβρίθειας και τον λεμφοπενικό τύπο. Ιστολογικά κατατάσσεται κατά REAL/WHO σε [11]:

- Οζώδες λεμφοεπικρατικό (Nodular Lymphocyte predominant), στο οποίο απουσιάζουν τα RS κύτταρα και αντ' αυτών υπάρχουν ειδικού τύπου νεοπλασματικά L και H ή popcorn. Πιο συχνός στους νέους ανθρώπους με νόσο πρώιμου σταδίου όπου η πρόγνωση είναι πάρα πολύ καλή. Είναι ο ιστολογικός τύπος που σχετίζεται με την καλύτερη πρόγνωση.
- Κλασικό ΛΗΜ (λέμφωμα Hodgkin)/Οζώδης σκλήρυνση ,υπάρχουν ταινίες κολλαγονικής ινικής. Είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος και συνήθως διηθεί το μεσοθωράκιο καθώς οι ασθενείς έχουν Β συμπτώματα.
- Μικτής κυτταροβρίθειας (Mixed cellularity),όπου υπάρχουν διάσπαρτα H και RS κύτταρα. Σχετίζεται με προχωρημένη νόσο και δυσμενή πρόγνωση.
- Λεμφοπενικός Τύπος (Lymphocyte depleted), με διάχυτης μορφής κύτταρα H και RS. Συνήθως εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς και σχετίζεται με προχωρημένη νόσο που συνοδεύεται από Β συμπτώματα. Έχει την χειρότερη πρόγνωση.
- Πλούσιος σε λεμφοκύτταρα : οζώδης ή διάχυτος τύπος με RS και πολλά μικρά λεμφοκύτταρα.

Κατάταξη και σταδιοποίηση κατά Ann Arbor και Costwold για τη ν.Hodgkin (Εικ. 8):

Στάδιο I Διήθηση μιας περιοχής λεμφαδένων (I) ή λεμφικής δομής (I_ε)

Στάδιο II Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών πάνω ή κάτω από το διάφραγμα .Καθώς και εξωλεμφαδενικό όργανο με διήθηση επιχώριας λεμφαδενικής ομάδας στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (II_ε)

Στάδιο III Λεμφαδενικές περιοχές πέριξ του διαφράγματος με πιθανή διήθηση του σπληνός. III₁ διηθημένοι ή όχι λεμφαδένες σπληνός, πύλης και κοιλιακών III₂ διηθημένοι λεμφαδένες παραορτικοί, μεσεντέριοι και λαγόνιοι.

Στάδιο IV ένα ή περισσότερα εξωλεμφαδενικά όργανα έχουν διηθηθεί διάχυτα ή γενικευμένα ή ιστοί με παράλληλη λεμφαδενική διήθηση(πολυεστιακά).

Τα τέσσερα στάδια χαρακτηρίζονται ως **A** όταν δεν συνοδεύονται από γενικά συμπτώματα(μόνο σε στάδιο I, και II HL) και ως **B** όταν η νόσος συνοδεύεται από πυρετό, νυχτερινούς ιδρώτες και απώλεια βάρους >10% εντός εξαμήνου πριν τη διάγνωση(μόνο σε στάδιο I και II). Περίπου το 1/3 των ασθενών παρουσιάζουν B συμπτώματα.

Προστίθενται ακόμη και τα σύμβολα (E) και (S) τα οποία σημαίνουν εντοπισμένη εξωλεμφική προσβολή στα στάδια I,II και III και προσβολή σπληνός αντίστοιχα. (X) χαρακτηρίζεται ως ογκώδης νόσος (Bulky disease) όταν η μάζα είναι μεγαλύτερη από το 1/3 του μεγέθους του μεσοθωρακίου ή όταν έχει διάμετρο μεγαλύτερα από 10cm.[9]

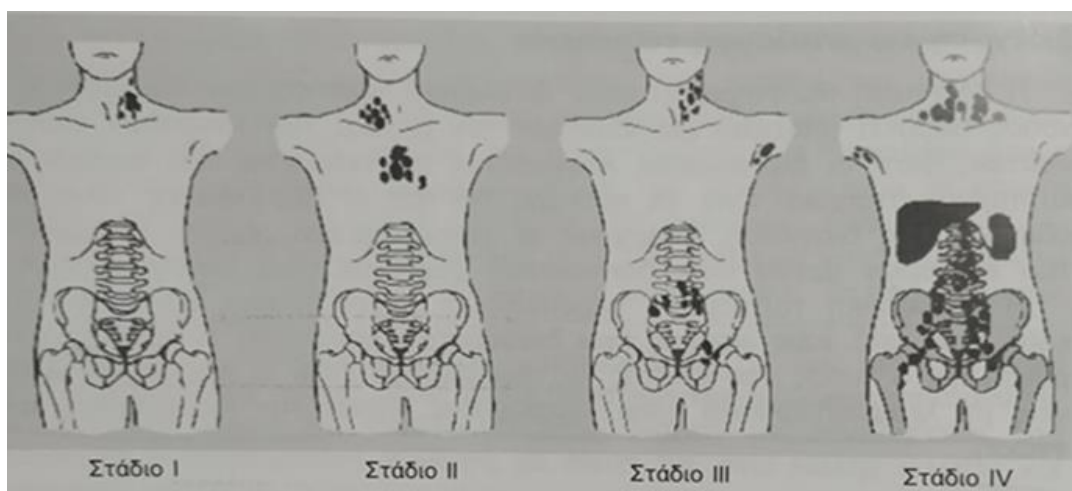
Τροποποίηση Lugano (2015)[32]:

Στάδιο I Προσβολή μίας λεμφαδενικής ομάδας, λεμφικού οργάνου, ή εξωλεμφαδενικής περιοχής.

Στάδιο II Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων, ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος, ή ογκώδης νόσος (bulky).

Στάδιο III Προσβολή λεμφαδένων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος ή λεμφαδένων πάνω από το διάφραγμα με συμμετοχή του σπληνός.

Στάδιο IV Εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων.



Εικόνα 8. Σταδιοποίηση Hodgkin κατά Ann Arbor

Το **Non-Hodgkin** σύμφωνα με τη διεθνή σταδιοποίηση εκτιμάται ως λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας, ενδιάμεσης και υψηλής.

Τα **λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας** αποτελούν το 30-35% των non Hodgkin's λεμφωμάτων. Διακρίνονται σε 4 στάδια. Το πιο συχνό είναι το οζιδιακό σε μικρά κύτταρα. Γενικά χαρακτηρίζονται από αργή εξέλιξη 7-15 χρόνια και η κλινική εικόνα εμφανίζει πολυαδενοπάθεια χωρίς να επηρεάζει την γενική κατάσταση. Στο στάδιο I και II υπάρχουν σπάνιες εντοπισμένες μορφές. Ενώ στα στάδια III και IV τα οποία εμφανίζονται σε ηλικίες >70 ετών με εκτεταμένες μορφές.

Τα **λεμφώματα ενδιάμεσης κακοήθειας** είναι συχνά διάχυτα με μεγάλα κύτταρα και αντιστοιχούν στο 30-40%. Εξελίσσονται ταχέως και εκδηλώνονται με λεμφαδενοπάθεια με εντόπιση: τράχηλο, μασχάλη, λιγότερο συχνά στο μεσοθωράκιο ή υποδιαφραγματικά. Οι εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις είναι στο 25% των σταδίων I και II και στο 75% των III και IV.

Τα **λεμφώματα υψηλής κακοήθειας** είναι το μικρότερο ποσοστό του συνόλου 10-15% και εμφανίζονται σε νέες ηλικίες. Λόγω του ότι είναι διάχυτα χρήζουν και επιθετικής αντιμετώπισης.

Στα προαναφερθέντα διάταξης λεμφώματα περιλαμβάνονται και δύο ειδικές κατηγορίες όπως:

τα λεμφώματα Β -κυτταρικής αρχής

- Λεμφοκυτταρικό λέμφωμα ανήκει στα Β-λεμφώματα, συχνά διηθείται ο μυελός και το περιφερικό αίμα. Απαντάται σε μεγάλες ηλικίες και ανήκει στο 10% των ΜΗΛ.

- Λεμφοπλασματοκυτταροειδές ανήκει και αυτό στα Β-λεμφώματα και προσβάλλει επίσης μεγάλης ηλικίας άτομα. Είτε είναι χωρίς συμπτώματα είτε με αναιμία ή σύνδρομο υπεργλοιοτήτας.
- Οζώδες είναι το συχνότερο από τα χαμηλής κακοήθειας και ανήκει στο 35% των λεμφωμάτων. Απαντάται σε μέσης και μεγάλης ηλικίας. Η μέση επιβίωση είναι μεγαλύτερη των 8-10 χρόνων.
- Λέμφωμα οριακής ζώνης λεμφαδενικού τύπου. Είναι μονοκυτταροειδές χαρακτηρίζεται ως χαμηλής κακοήθειας και προσβάλλει τη μέση ηλικία. Η 5ετής επιβίωση είναι στο 56% .
- Λέμφωμα Burkitt με μικρά αδιαφοροποίητα Β-κύτταρα. Έχει τον ενδημικό - Αφρικανικό τύπο λόγω χρόνιας έκθεσης στην ελονοσία. Ο σποραδικός τύπος απ' όλο τον κόσμο με προσβολή λεμφαδένων και εντόπιση ενδοκοιλιακά. Χαρακτηρίζεται από υψηλή επιθετικότητα και προσβάλλει τα παιδιά.
- Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Ανήκουν στα υψηλής κακοήθειας ,και με εντόπιση λεμφαδενική και εξωλεμφαδενική. Κυρίως στα οστά, το δέρμα, θυρεοειδή πνεύμονες και ΓΕΣ.

Και τα λεμφώματα Τ-κυτταρικής αρχής:

- Αγγειοανοσοβλαστικό προσβάλλει ηλικίες >55 ετών
- Σπογγώδης μυκητίαση και καταλαμβάνει το 60% των δερματικών λεμφωμάτων. Το σύνδρομο Sezary είναι μία ερυθροδερμική μορφή της.
- Αγγειοκεντρικό με εντόπιση στους ρινικούς κόλπους.
- Αναπλαστικό με μεγάλα κύτταρα με συχνή εμφάνιση στα παιδιά.

Σύμφωνα με την συχνότητα εμφάνισης ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι το διάχυτο Β-λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων (DLBCL) που απαρτίζει το 25% όλων των λεμφωμάτων και ο δεύτερος πιο συχνός τύπος είναι το θυλακιώδες λέμφωμα που απαρτίζει το 20%.

Με φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφανίζονται οι παρακάτω τύποι : λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL), λέμφωμα τύπου μανδύα (MCL), λέμφωμα Τ κυτταρικού περιφερικού

τύπου (PTCL), λέμφωμα Β κυτταρικού τύπου εκ μικρών λεμφοκυττάρων/χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL). [11]

Ακόμη ένα σύστημα σταδιοποίησης της νόσου είναι αυτό κατά Ann Arbor το οποίο περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 1 Σύστημα σταδιοποίησης Ann Arbor για το Non Hodgkin.[11]

Στάδιο	Θέση του όγκου
I	Διήθηση ενός λεμφαδένα ή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου (IE)
II	Διήθηση δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή οριοθετημένη διήθηση ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου (IIE) και μίας ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος
III	Διήθηση λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος που μπορεί να συνοδεύονται με οριοθετημένη διήθηση εξωλεμφαδενικού οργάνου (IIIE) ή σπληνός (IIIS) ή και των δύο (IIISE).
IV	Διάχυτη διήθηση ενός ή περισσότερων απομακρυσμένων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς διήθηση επιχώριων λεμφαδένων.

Επιπολασμός

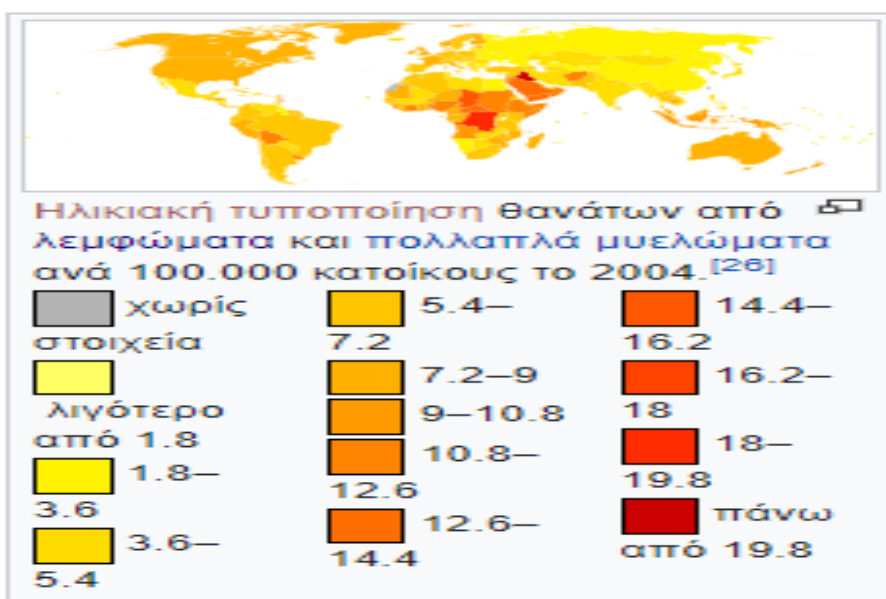
Η συχνότητα της νόσου **Hodgkin** είναι 20-30 νέες περιπτώσεις το χρόνο ανά 1.000.000 κατοίκους. Συγκεκριμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχουν ετησίως 8.500 νέα περιστατικά και το λέμφωμα αυτό αποτελεί το 10.2% όλων των λεμφωμάτων σε εμφάνιση. Συναντάται μεταξύ 3ης και 8ης ηλικίας με επικράτηση στις ηλικίες 20-34. Στις αναπτυγμένες χώρες το πρώτο peak (κορυφή συχνότητας) είναι στα 20 έτη και το 2ο στα 50. Στις αναπτυσσόμενες χώρες το 1ο peak γίνεται κατά την παιδική ηλικία. Μεταξύ 20-40 ετών η εμφάνιση της είναι ίση και στα δύο φύλα, ενώ σε μεγαλύτερη ηλικία σημαντική προδιάθεση υπάρχει στους άνδρες(2 προς 1) A/Γ 1,4/1 (δικόρυφη εμφάνιση). Αξίζει να αναφερθεί ότι ο δείκτης θνησιμότητας, λόγω της νόσου, έχει μειωθεί από 1.3 περιπτώσεις στους 100.000

ασθενείς το 1975 σε 0.3 στον αντίστοιχο αριθμό πληθυσμού το 2014. Για το ίδιο αυτό χρονικό διάστημα, σε όλα τα στάδια της νόσου, τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης έχουν βελτιωθεί. Σύμφωνα με το πρόγραμμα έρευνας παρακολούθησης (SRP) στο τμήμα Επιστημών Ελέγχου και Πληθυσμού Καρκίνου (Division of Cancer Control and Population Sciences -DCCPS) του NCI, κατά τη διάρκεια της ζωής: Περίπου 0,2 % των ανδρών και των γυναικών θα διαγνωστεί με λέμφωμα Hodgkin κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους, βάσει των δεδομένων 2015-2017.

Επικράτηση αυτού του καρκίνου : Το 2017, υπήρχαν περίπου 215.531 άτομα που ζούσαν με λέμφωμα Hodgkin στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Τα **Non Hodgkin** είναι σπάνια, απαντώνται όμως συχνότερα από τα Hodgkin. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται σε 200 νέα περιστατικά ανά 1.000.000 πληθυσμό. Στις Ηνωμένες πολιτείες έχουν 55.000 με 60.000 νέα κρούσματα ανά έτος. Η ηλικία εμφάνισης συνήθως είναι μεγαλύτερη από τα 60 έτη και πιο συχνή στο ανδρικό φύλο. Με βάση την έρευνα SRP κατά τη διάρκεια της ζωής: Περίπου το 2,1% των ανδρών και των γυναικών θα διαγνωστεί με λέμφωμα non-Hodgkin κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με βάση τα δεδομένα 2015-2017.

Επικράτηση αυτού του καρκίνου: Το 2017, υπήρχαν περίπου 719.831 άτομα που ζούσαν με λέμφωμα Non Hodgkin στις Ηνωμένες Πολιτείες.



Εικόνα 9.

Ηλικιακή τυποποίηση θανάτων από λεμφώματα και πολλαπλά μυελώματα.

Αιτιοπαθογένεια

Τα ακριβή αίτια τα οποία προκαλούν τις νόσους HL και NHL παραμένουν, παρά τις συνεχείς έρευνες, άγνωστα. Ωστόσο υπάρχουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την εμφάνιση τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σύνδεση αυτή δεν ισχύει πάντα και η σχέση των παραγόντων αυτών με τις νόσους δεν είναι άρρηκτη.

Συγκεκριμένα:

- Ο ιός HTVL-1 για τη T-λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα και ασθενείς με ιστορικό λοιμώδους μονοπυρήνωσης εξαιτίας του ιού Epstein-Barr (EBV) με το αφρικανικό Burkitt λέμφωμα σε περιοχές πληγμένες από την ελονοσία.
- Οι διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος όπως άτομα με AIDS ,αυτές οι διαταραχές προδιαθέτουν για ανάπτυξη B-κυτταρικής προέλευσης λεμφωμάτων.
- Λήψη φαρμάκων για την καταστολή του ανοσοποιητικού μετά από μεταμόσχευση.
- Ύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων.
- Η εντεροπάθεια εκ γλουτένης προδιαθέτει για αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα. Καθώς και το ελικοβακτηρίδιο του Pylori σχετίζεται με την ανάπτυξη του MALT(mucosa-associate-lymphoid-tissue)λεμφώματος του στομάχου.
- Η ηπατίτιδα C έχει κατηγορηθεί για μη Hodgkin λεμφώματα.
- Η ηλικία ατόμων 60 ετών και άνω (για νόσο Non-Hodgkin).
- Χημικά και ακτινοβολία - ορισμένες χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη γεωργία όπως για παράδειγμα κάποια εντομοκτόνα έχουν συνδεθεί με την

εμφάνιση του Non-Hodgkin λεμφώματος.

- Το να είναι πολύ υπέρβαροι (παχύσαρκοι)- αυτό μπορεί να είναι περισσότερο επικίνδυνο στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.

Το λέμφωμα δεν είναι μεταδοτικό. Αν και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος εάν ένας συγγενής πρώτου βαθμού (γονέας, αδελφός ή παιδί) νοσούσε από λέμφωμα, δεν είναι σαφές εάν αυτό οφείλεται σε κληρονομικό γενετικό σφάλμα ή παράγοντες τρόπου ζωής.

Συμπτώματα

Ένα από τα αρχικά συμπτώματα είναι η συνήθως ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων κατάσταση που αντιμετωπίζουν τα 2/3 των ασθενών με NHL . Συγκεκριμένα η διόγκωση αυτή είναι πιο συχνή και αισθητή:

- στο λαιμό (τράχηλο)(Εικ. 10 και 11)
- στη μασχάλη (Εικ.12)
- και τη βουβωνική χώρα. (Εικ.13)

Η πιο συχνή εξωλεμφαδενική εντόπιση είναι στον δακτύλιο Waldeyer και μπορεί να προκαλέσει άλγος στο λαιμό ή δυσκολία στην κατάποση. Συχνή είναι και η διόγκωση ενδοκοιλιακών αδένων και του σπλήνα. Στα πρώτα στάδια του λεμφώματος Hodgkin οι περισσότεροι ασθενείς είναι συμπτωματικοί. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να αντιμετωπίζουν τα άτομα με λέμφωμα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Εφίδρωση σε μεγάλο βαθμό, ιδιαίτερα τη νύχτα
- Πυρετός, συνεχής ή άτυπος, συνήθως είναι περιοδικός εμφανίζεται δηλαδή για λίγες μέρες, έπειτα υποχωρεί για κάποιο χρονικό διάστημα μέχρι την επανεμφάνιση του. Η μορφή του εμπύρετου του Λεμφώματος Hodgkin είναι τέτοια που μπορεί να φτάσει μέχρι και 40-41 °C, τις νυχτερινές ώρες, ενώ ύστερα μειώνεται μέχρι απυρεξίας ή και υποθερμίας, τις πρώτες πρωινές ώρες
- Ξαφνική απώλεια βάρους χωρίς προφανή εξήγηση. Αξιολογείται όταν υπερβαίνει το 10% του συνολικού σωματικού βάρους μέσα σε ένα εξάμηνο.

- Κνησμός, συχνά στην περιοχή του αδένου που αρχίζει να διηθείται, μπορεί να είναι εντονότερος μετά την κατανάλωση αλκοόλ
- Βήχας ή δύσπνοια
- Κοιλιακό άλγος ή έμετος μετά την κατανάλωση αλκοόλ
- Απώλεια της όρεξης
- Άλλα συμπτώματα :μη ανοχή στο αλκοόλ, αναπνευστικά προβλήματα καθώς και απώλεια ενέργειας.

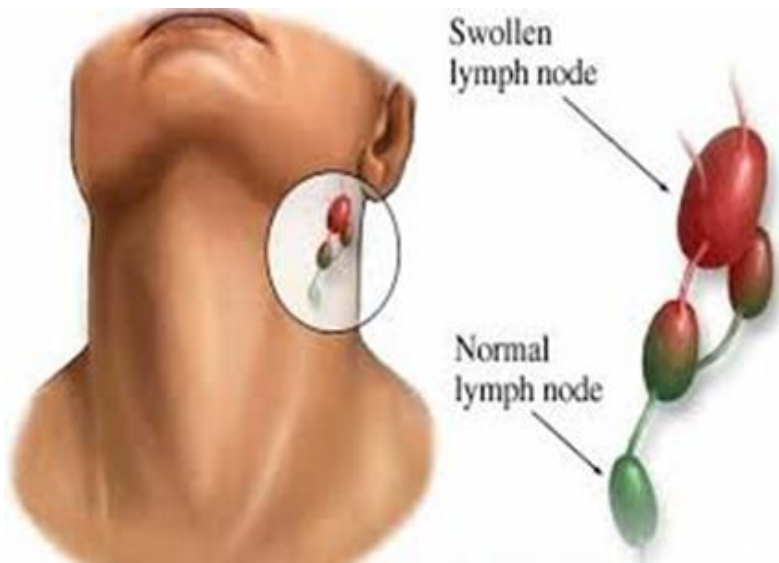
2. Σημεία και συμπτώματα του Hodgkin.[11]

Σημεία/συμπτώματα	Περιγραφή
Η πιο συνηθισμένη κλινική εικόνα	Ασυμπτωματική διόγκωση λεμφαδένων στις υπεραδιαφραγματικές περιοχές, τυπικά στον τράχηλο
Στάδιο κατά τη διάγνωση	Περίπου το 70% των ασθενών έχουν νόσο σταδίου I ή II
Θέση της πρωτοπαθούς νόσου	Η συμμετοχή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου είναι συνηθισμένη, συνήθως στο 80% των περιπτώσεων και όταν η νόσος είναι ογκώδης μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα (πόνος στο θώρακα, βήχα και δύσπνοια)
	Περίπου το 5% των ασθενών σταδίου I-II εμφανίζουν νόσο σε υποδιαφραγματικές περιοχές (π.χ. βουβωνικοί, πυελικοί ή οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες)
Γενικά συμπτώματα	Περίπου το 30% των ασθενών αναφέρουν Β συμπτώματα (νυχτερινές εφιδρώσεις, πυρετό, απώλεια βάρους)

	Άλλα λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι ο κνησμός και ο πόνος που εμφανίζεται με τη χρήση αλκοόλ, στους διηθημένους λεμφαδένες
--	---

Πίνακας 3. Συνηθισμένα σημεία και συμπτώματα στα NHL.[11]

Σημεία/ συμπτώματα	Περιγραφή
Ιστορικό του ασθενούς	<ul style="list-style-type: none"> • Ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια • Β συμπτώματα (νυχτερινές εφιδρώσεις, πυρετός >38°C, απώλεια βάρους >10% του σωματικού βάρους μέσα σε 6 μήνες) • Συμπτώματα απόφραξης από μία λεμφαδενική μάζα στο θώρακα ή στη κοιλιά • Η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου μπορεί να προκαλέσει βήχα, δυσφορία, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας • Λεμφώματα του γαστρεντερικού μπορεί να προκαλέσουν ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετο, πόνο, πρώιμο κορεσμό, αιμορραγία ή διάτρηση • Διήθηση του Κ.Ν.Σ. μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις
Παθολογικά ευρήματα σε συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοπενία, λευκοπενία και αναιμία είναι μη αξιόπιστες ενδείξεις διήθησης του μυελού των οστών. • Η αυξημένη ουρία και κρεατινίνη μπορεί να υποδεικνύουν απόφραξη ουρητήρων και σπανίως διήθηση των νεφρών • Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα μπορεί να υποδεικνύουν διήθηση του ήπατος • Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση από μόνη της μπορεί να υποδεικνύει διήθηση του σκελετού • Υπερασβεστιαϊμία μπορεί να συμβεί στα επιθετικά λεμφώματα



Εικόνα 10. Διογκωμένος λεμφαδένας και φυσιολογικός λεμφαδένας.



Εικόνα 11.
Διογκωμένος λεμφαδένας στην περιοχή του τραχήλου



Εικόνα 12.
Διογκωμένος λεμφαδένας στην περιοχή της μασχάλης



Εικ.13 Διογκωμένος λεμφαδένας στην βουβωνική περιοχή.

Διάγνωση

Η ολοκληρωμένη διάγνωση των λεμφωμάτων απαιτεί μια σειρά από κλινικές εξετάσεις λόγω της μεγάλης ετερογένειας που εμφανίζουν τα λεμφώματα αυτά. Αρχικά ελέγχεται μέσω ψηλάφησης η ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων μιας και αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα όπως προαναφέρθηκε. Απαραίτητη είναι η αιματολογική εξέταση για τον έλεγχο της γενικής κατάστασης του οργανισμού και συγκεκριμένα γίνεται μέτρηση της ΤΚΕ (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών) και LDH(γαλακτική αφυδρογονάση). Δίνονται έτσι πληροφορίες για τα επίπεδα των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων, τα αιμοπετάλια και η λειτουργικότητα των νεφρών και του ήπατος. Ο εξεταζόμενος μπορεί να υποβληθεί σε διάφορες απεικονιστικές εξετάσεις με σκοπό την εντόπιση των λεμφωμάτων Hodgkin και Non-Hodgkin.

Πίνακας 4. Διάγνωση και τη σταδιοποίηση του Hodgkin.[11]

Ιστορικό	<u>Γενικά Β συμπτώματα</u> όπως ανεξήγητος πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους >10% του σωματικού βάρους τους τελευταίους 6 μήνες
	<u>Άλλα συμπτώματα:</u> Κνησμός, μη ανοχή του αλκοόλ, αναπνευστικά προβλήματα, απώλεια ενέργειας

Φυσική εξέταση	Ψηλαφητοί λεμφαδένες (αριθμός, μέγεθος, θέση, σχήμα, κινητικότητα)
	Ψηλαφητά σπλάχνα (ήπαρ, σπλήνας)
Εργαστηριακές εξετάσεις	Γενική εξέταση αίματος
	Αριθμός αιμοπεταλίων
	Έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
	Βιοχημικές εξετάσεις
	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
	Χαλκός ορού
	β_2 – μικροσφαιρίνη
Ακτινολογικές εξετάσεις	Ακτινογραφία θώρακος (F/P)
	Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλιάς και πυέλου
	Αξονική τομογραφία τραχήλου
	PET-CT scan
Ειδικές εξετάσεις	Κυτταρολογική εξέταση της πλευριτικής ή ασκίτικης συλλογής εάν υπάρχει
	Οστεομυελική βιοψία
	ΛΗΨΗ ΒΙΟΨΙΑΣ ΑΠΟ ΨΗΛΑΦΗΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ

Πίνακας 5. Διαγνωστικές εξετάσεις του NHL.[11]

Είδος	Περιγραφή
Εργαστηριακές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Γενική αίματος • LDH, β2-μικροσφαιρίνη • Ουρία, κρεατινίνη, αλβουμίνη, SGOT, ολική χοληρυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, ασβέστιο, ουρικό οξύ • Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού • Ιολογικός έλεγχος : ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, HIV, HTVL-1
Ακτινολογικές ή ειδικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Οστεομυελική βιοψία • Ακτινογραφία θώρακα (F/P) • CT θώρακος, κοιλίας και πυέλου • PET • Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη διενεργούνται : MRI, εξέταση ωτός-ρινός και λάρυγγα, βυθοσκόπηση, υπερηχογράφημα όρχεων, εκτίμηση του γαστρεντερικού, εξέταση του σκελετού, CT ή MRI τραχήλου, οσφυονωτιαία παρακέντηση και εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μαστογραφία, υπερηχογράφημα καρδιάς/καρδιογράφημα

Καθώς και:

- Εξέταση Μαγνητικής τομογραφίας σε ειδικές περιπτώσεις κυρίως για τον έλεγχο εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης.
- Σπινθηρογράφημα με Γάλλιο(δεν εφαρμόζεται στις μέρες μας)
- Σπινθηρογράφημα οστών(σπανιότερα για εντόπιση οστικής μετάστασης νόσου Hodgkin)
- Υπερηχογράφημα για τον έλεγχο συνήθως των οργάνων στην κοιλιακή χώρα.

Ακόμη εξίσου σημαντική είναι και η βιοψία λεμφαδένων και μυελού των οστών. Για τη βιοψία επιλέγεται κατά κανόνα ο αδένας που έχει εμφανισθεί πρώτος. Η παρακέντηση του αδένος δεν δίνει τις απαιτούμενες πληροφορίες και, εκτός εξαιρέσεων, δεν έχει λόγο να γίνει. Η βιοψία με λεπτή βελόνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διογκώσεις κοιλιακών ή θωρακικών λεμφαδένων, αφού αποκλεισθεί προσεκτικά η παρουσία περιφερικών λεμφαδένων, και με προϋπόθεση ότι μπορεί να ληφθεί υλικό που θα επιτρέψει ιστολογική (και όχι

μόνο κυτταρολογική) διάγνωση. Το υλικό της βιοψίας υπόκειται σε ειδική επεξεργασία, κυτταρογενετική, κυτταρομετρία ροής, PCR, FISH, για την άντληση των απαιτούμενων πληροφοριών. [20]

Σε λεμφαδένες με βαθύτερη εντόπιση και μη ψηλαφητούς στην τραχηλική, μασχαλιαία, βουβωνική χώρα ή κοντά σε αγγεία η παρακέντηση γίνεται με βοήθεια υπερήχου.

Η μεγάλη συμβολή της βιοψίας του μυελού έγκειται στην εξακρίβωση ή όχι πιθανής διήθησης του από το λέμφωμα (στο Hodgkin). Το δείγμα για την εξέταση λαμβάνεται από την οπίσθια άνω λαγόνιο ακρολοφία της λεκάνης, με τοπική αναισθησία. Η επινέμηση του μυελού των οστών σε ασθενείς με HL είναι κατά κανόνα εστιακή. Ως εκ τούτου, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του λαμβανομένου οστικού κυλίνδρου, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα ανεύρεσης νόσου. Η συχνότητα προσβολής του μυελού των οστών ανέρχεται στο 6% περίπου του συνόλου των ασθενών, ενώ εάν η βιοψία είναι αμφοτερόπλευρη, δηλαδή έχει γίνει λήψη και από τις δυο οπίσθιες λαγόνιες άκανθες, τότε το ποσοστό επινέμησης από την νόσο ανέρχεται στο 7-8%. Στα ιστολογικά παρασκευάσματα της βιοψίας αυτής, η επινέμηση της νόσου, αναγνωρίζεται ως εστιακό κοκκίωμα με ίνωση, εντός του οποίου ανευρίσκονται κύτταρα Reed-Sternberg, μονοπύρνα κύτταρα Hodgkin, ή κύτταρα που εκφράζουν το αντιγόνο CD30. Επίσης, παρατηρούνται μόνον περιοχές εστιακής ίνωσης. Η διάγνωση του HL από την οστεομυελική βιοψία είναι δυσχερής έως αδύνατη, δίχως την ήδη προϋπάρχουσα διάγνωση από βιοψία λεμφαδένος. [23]

Το FDG-PET χρησιμοποιείται πλέον ως εξέταση ρουτίνας στην αρχική σταδιοποίηση της νόσου Hodgkin. Η ανοσοϊστοχημεία είναι απαραίτητη έτσι ώστε να γίνει με ακρίβεια η διάγνωση της νόσου.

Προγνωστικοί παράγοντες

Η πρόγνωση για τη νόσο **Hodgkin**. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι η σταδιοποίηση της νόσου κατά τη διάγνωσή της. Έτσι σε προχωρημένα στάδια της ν.Hodgkin :

- το φύλο , οι άνδρες είναι πιο επιρρεπείς
- η ηλικία, συγκεκριμένα η μεγάλη ηλικία είναι επιβαρυντική ενώ αυτή κάτω των 40 ετών θεωρείται ευνοϊκή
- τα συμπτώματα και το στάδιο της νόσου IV , όσο μικρότερο το στάδιο τόσο καλύτερα
- η παρουσία αδеноπάθειας μεσοθωρακίου
- Αλβουμίνη ορού <4 g/dL
- τα δείγματα υποτροπής ως επί το πλείστον οι υποτροπές στο 80% των ασθενών εμφανίζονται τα πρώτα 5 χρόνια, ενώ η μέση διάρκεια 18 μήνες.
- Αιμοσφαιρίνη < 10.5 g/dl
- Λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων > 15000/mm³)
- Λεμφοκυτταροπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων <8% του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και/ή αριθμός λεμφοκυττάρων <600/mm³)

Η ογκώδης (X) νόσος, κυρίως στο μεσοθωράκιο, συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετά από θεραπεία.

Για τη νόσο **non Hodgkin** σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι

- η έκταση της βλάβης
- το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση
- η ηλικία
- LDL του ορού
- γένος
- η κλινική κατάσταση του ασθενούς
- η φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Άλλοι είναι ο ιστολογικός τύπος ,το φορτίο της νόσου, ο φαινότυπος καθώς και τα επίπεδα αλβουμίνης.

A. Προγνωστικοί δείκτες στα NH-λεμφώματα

(α) Διεθνής προγνωστικός δείκτης (International Prognostic Index, IPI)

Η ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού ασθενών με ΝΗ-λέμφωμα, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν θεραπευθεί με το σχήμα CHOP, έδειξε συσχέτιση της επιβίωσης με τους ακόλουθους παράγοντες:

- Ηλικία >60 έτη 1 βαθμός
- Στάδιο III ή IV 1 βαθμός
- Αύξηση της LDH 1 βαθμός
- Ικανότητα (performance status) 2 έως 4 1 βαθμός
- Αριθμός προσβεβλημένων αδένων >1 1 βαθμός

Το σύνολο των βαθμών ορίζει 4 κατηγορίες κινδύνου (risk).

- 0 ή 1 βαθμοί Χαμηλός κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 73%
- 2 βαθμοί Χαμηλός ενδιάμεσος κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 51%
- 3 βαθμοί Υψηλός ενδιάμεσος κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 43%
- 4 ή 5 βαθμοί Υψηλός κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 26%

(β) Ο προσαρμοσμένος στην ηλικία δείκτης IPI (Age adjusted IPI) λαμβάνεται υπόψη όταν μελετώνται ασθενείς μίας ηλικιακής ομάδας (πχ. 60 ετών και πάνω) και περιλαμβάνει μόνο τρεις από τους παράγοντες που έχουν προαναφερθεί. Συγκεκριμένα το στάδιο, την αύξηση της LDH και την ικανότητα (Performance status). Ωστόσο ο δείκτης αυτός είχε αναπτυχθεί πριν την χρήση Rituximab στη χημειοθεραπεία και έκτοτε υπάρχει καλύτερη πρόγνωση στην πλειοψηφία των Non Hodgkin λεμφωμάτων.

Το σύνολο των βαθμών ορίζει 4 κατηγορίες κινδύνου (risk).

- 0 βαθμοί Χαμηλός κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 83%
- 1 βαθμός Χαμηλός ενδιάμεσος κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 69%
- 2 βαθμοί Υψηλός ενδιάμεσος κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 46%
- 3 βαθμοί Υψηλός κίνδυνος πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης 32%

Πίνακας 6. Προγνωστικοί παράγοντες για τη v.Non Hodgkin.[11]

Παράγοντας	Περιγραφή
Κλινικός	<ul style="list-style-type: none">• Ιστολογικός υπότυπος• Μέγεθος του όγκου• B συμπτώματα• Συγκέντρωση της β2-μικροσφαιρίνης• Αριθμός των λεμφαδενικών θέσεων• Διήθηση του μυελού των οστών
Σχετιζόμενος με τη θεραπεία	<ul style="list-style-type: none">• Ο χρόνος μέχρι την πλήρη ανταπόκριση• Η απεικόνιση του PET στο μέσον της θεραπείας
Υποτροπιάζουσα νόσος	<ul style="list-style-type: none">• Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής• Η διάρκεια της ύφεσης• Πρωτογενής ανθεκτική νόσος σε σύγκριση με την υποτροπιάζουσα νόσο

Ευρήματα Κλινικά και Εργαστηριακά

Τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο και την έκταση του λεμφώματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και παθολογικά αυτά τα ευρήματα είναι μη ειδικά της νόσου. Σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, στα αρχικά στάδια της νόσου, ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος είναι συνήθως φυσιολογικός.

Μερικά από τα παθολογικά ευρήματα είναι:

- Αναιμία όταν γίνει διήθηση μυελού και χρόνιας νόσου
- Λευκοπενία και θρομβοπενία

Συγκεκριμένα μόνο για το λέμφωμα Hodgkin:

- Λευκοκυττάρωση-Ηωσινοφιλία (παραγωγή IL-5 από τα R-S κύτταρα)
- Λευκοερυθροβλαστική εικόνα, όταν η διήθηση του μυελού εξωθεί άωρες μορφές (μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα) στην περιφέρεια.
- Αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).
- Αυξημένη ALP ορού
- Ενδείξεις έκπτωσης του συνολικού ανοσολογικού μηχανισμού όπως η απόλυτη λεμφοπενία, σημαντική ένδειξη του λεμφώματος Hodgkin.
- Για λέμφωμα Non-Hodgkin δυνατή αν και σπάνια είναι η παραπρωτεϊναιμία, λόγω ανάπτυξης παθολογικών κλώνων πλασματοκυττάρων.

Τα κλινικά ευρήματα και συγκεκριμένα τα ακτινολογικά για τη νόσο Hodgkin είναι:

- Σε ακτινογραφία ευρήματα βρίσκονται σε 65-75% των ασθενών στον αρχικό έλεγχο. Το 90% των ασθενών με παθολογικά ευρήματα εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη λεμφαδενοπάθεια. Σε 15% συνοδός πλευριτική συλλογή.
- Σε υπολογιστική τομογραφία εύρημα αποτελεί η παρουσία πολλαπλών σφαιρικών μαζών στο μεσοθωράκιο ή ευμεγέθους πολυλοβωτή μάζα μαλακών μορίων. Ήπιος εμπλουτισμός μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Σπάνια νέκρωση, αιμορραγία ή κυστική εκφύλιση των λεμφαδένων. Διηθητική μάζα στην περιοχή του θύμου αδένος. Παρεκτόπιση πίεσης ή διήθησης των δομών του μεσοθωρακίου και του θωρακικού τοιχώματος.
- Στην μαγνητική τομογραφία τα ευρήματα είναι η παρουσία μάζας ή μαζών μαλακών μορίων στο μεσοθωράκιο χαμηλού σήματος στις T1 και σχετικά υψηλού σήματος T2 ακολουθίες. Μετά τη θεραπεία οι λεμφαδένες μπορεί να απεικονιστούν με χαμηλό σήμα T2 ακολουθίες.

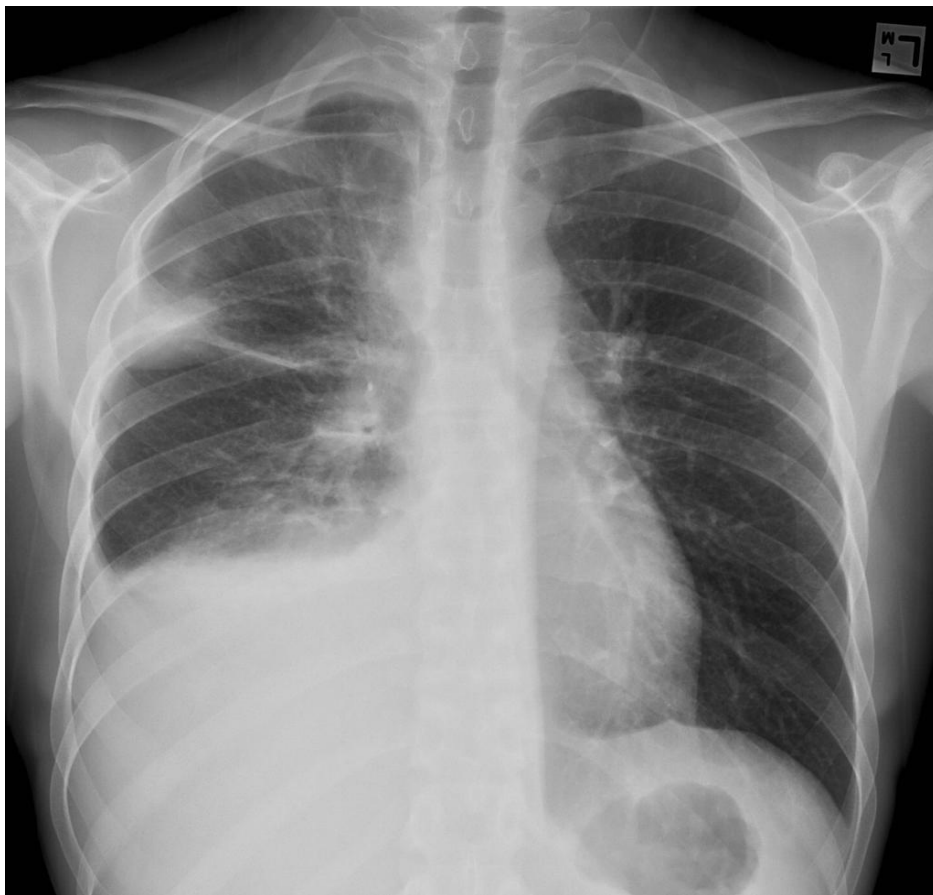
Τα κλινικά ευρήματα για τη νόσο Non-Hodgkin είναι[5]:

- Στην ακτινογραφία εντοπίζεται αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια. Μονήρη ή πολλαπλά πνευμονικά οζίδια, με λιγότερο σαφή όρια τα οποία δυνατόν να εμφανίσουν κοιλότητα(10-20%). Διάχυτες δικτυοζώδεις βλάβες(λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία). Ατελεκτασία λόγω πίεσης των βρόγχων από τους λεμφαδένες και πλευριτική συλλογή(10%-λεμφική ή φλεβική απόφραξη). Συνοδός λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου. Περικαρδική συλλογή όταν οι λεμφαδένες είναι σε επαφή με το περικάρδιο.
- Στην υπολογιστική τομογραφία εντοπίζονται διακριτοί διογκωμένοι λεμφαδένες ή μεγάλες λεμφαδενικές μάζες με ήπιο έως μέτριο εμπλουτισμό μετά την iv χορήγηση σκιαγραφικού. Συνήθως περιβάλλουν παρά διηθούν τις δομές του μεσοθωρακίου.
- Στην μαγνητική τομογραφία υπάρχει ομοιογενές χαμηλό σήμα στις T1 ακολουθίες. Στις T2 μπορούν να απεικονιστούν με ομοιογενές υψηλό σήμα (περιοχές με κυστικούς χαρακτήρες λόγω εκφύλισης ή νέκρωσης), ή με

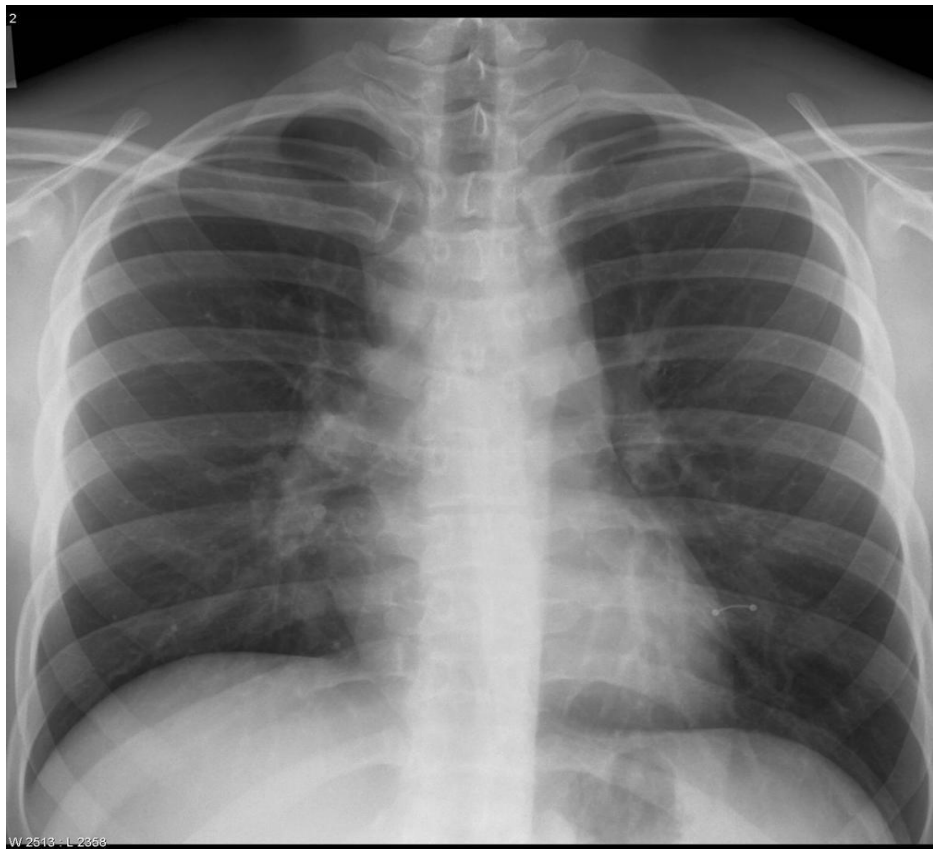
περιοχές χαμηλού σήματος λόγω ίνωσης.

Πίνακας 7. Σύγκριση κλινικής εικόνας και εντόπισης.[24]

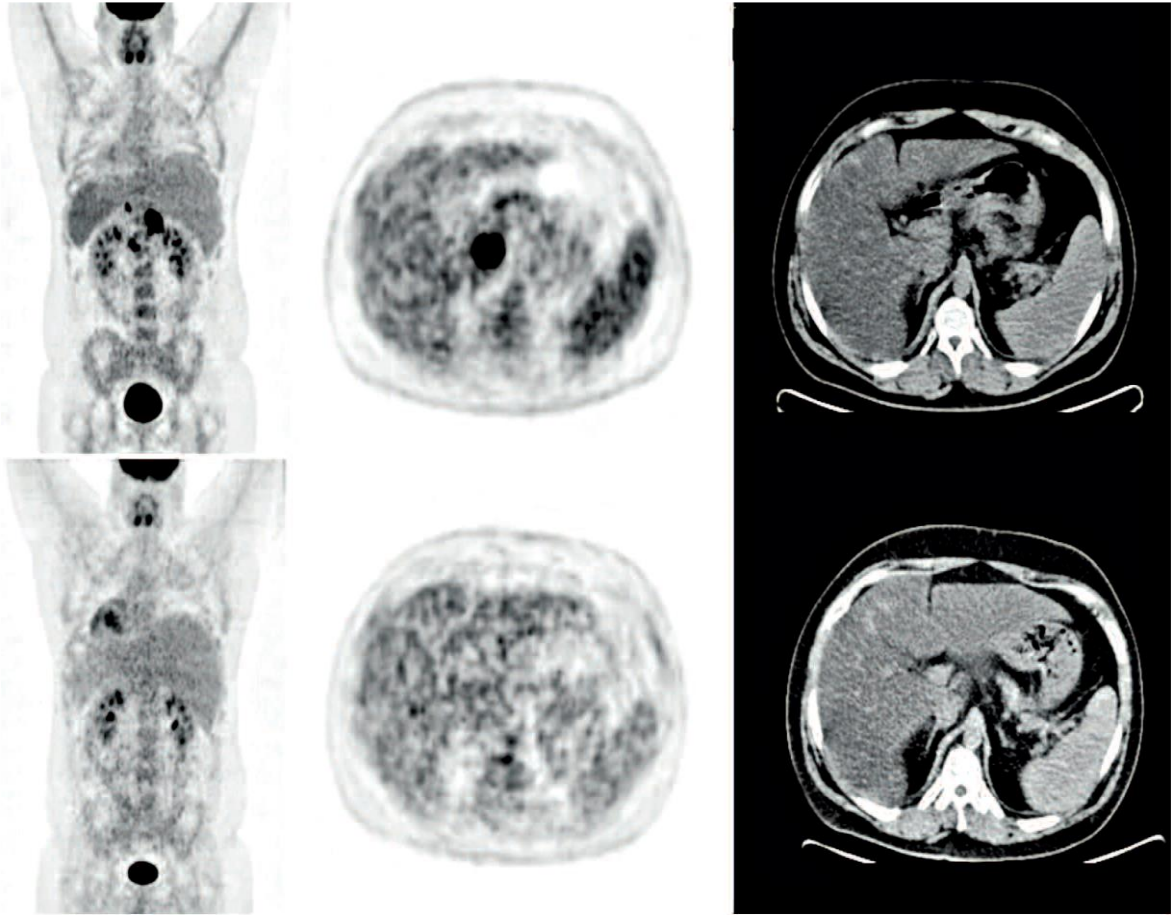
Λέμφωμα Hodgkin	Μη-Hodgkin Λεμφώματα
Συχνότερη η προσβολή λεμφαδένων κατά το μήκος κεντρικού άξονα σώματος(τραχηλικοί/υπερκλειδίοι>80% Μεσοθωράκιο ≈50%,Κοιλιακοί-Παραορτικοί ≈40%, Βουβωνικοί-Μηριαίοι: σπάνια)	Οποιαδήποτε λεμφαδενική εντόπιση είναι πιθανή
Οι μεσεντέριοι λεμφαδένες προσβάλλονται σπανίως	Οι μεσεντέριοι προσβάλλονται συχνά στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα
Ο δακτύλιος του Waldeyer, οι πρόσθιοι ωτιαίοι, οι υπινιακοί και οι επιπροχίλιοι προσβάλλονται σπανίως	Ο δακτύλιος του Waldeyer, οι πρόσθιοι ωτιαίοι,οι υπινιακοί και οι επιπροχίλιοι λεμφαδένες προσβάλλονται συχνότερα
Προσβολή Σπλήνα 20-30%	Προσβολή σπληνός πολύ συχνή στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα
Το ήπαρ προσβάλλεται μόνον όταν υπάρχει προσβολή του σπληνός	Στα μη-Hodgkin λεμφώματα το ήπαρ προσβάλλεται ανεξαρτήτως της προσβολής ή μη του σπληνός
Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις πέραν του πνεύμονος, μυελού των οστών και ήπατος, εξαιρετικά σπάνιες	Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις είναι συχνές κατά σειρά δε συχνότητας (εκτός του μυελού των οστών): αφορούν τον πεπτικό σωλήνα,το δέρμα, τον πνεύμονα, το ΚΝΣ κ.λπ.



Εικόνα 14. Α/α θώρακος σε ασθενή με Λέμφωμα Non-Hodgkin με εντόπιση στους πνεύμονες.



Εικόνα 15. Α/α θώρακος σε ασθενή 20 ετών, άντρα με Λέμφωμα Hodgkin.



Εικόνα 16.

Υποτροπιάζον HL σε πνυλαιοκοιλιακό block λεμφαδένων και σπλήνα (πρώτη σειρά εικόνων). Πλήρης ύφεση της νόσου μετά από μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού (δεύτερη σειρά εικόνων). Ιατροβιολογικό Τμήμα της Ακαδημίας Αθηνών, Μονάδα PET/CT.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως κάθε ασθενής αποτελεί μία εξατομικευμένη περίπτωση και αντίστοιχα η θεραπεία του πρέπει να είναι μοναδική. Η εξέλιξη στη θεραπεία της νόσου είναι αρκετά επιτυχής, καθώς επιτεύχθηκαν μακρά διαστήματα ελευθέρου νόσου, και μακρά επιβίωση. Στατιστικά οι περισσότεροι ασθενείς θα ιαθούν, ωστόσο σκοπός είναι η επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος με όσο τον δυνατόν λιγότερες παρενέργειες. Γενικά σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι η καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων χωρίς την πρόκληση βλάβης ασύμβατη προς τη ζωή εις τους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς, οι οποίοι ακτινοβολούνται παράλληλα. Πιο συγκεκριμένα στη νόσο Hodgkin η πλήρης ίαση έχει ξεπεράσει το 75%, ενώ η πενταετής επιβίωση ξεπερνά κάποιες φορές και το 90%. Η θεραπευτική προσέγγιση με ακτινοβολία, χημειοθεραπεία είτε και με συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας εξαρτάται από προαναφερθέντες προγνωστικούς παράγοντες. Στα αρχικά στάδια της νόσου **Hodgkin** με καλή πρόγνωση μετά από 2-3 κύκλους ΧΜΘ δίδεται ΑΚΘ περιορισμένων πεδίων (IFRT: involved field radiation therapy) με δόση 20-30 Gy. Στη συνδυαστική θεραπεία η ΧΜΘ δίδεται πάντα πρώτη λόγω της δράσης της σε όλες τις πάσχουσες περιοχές, κυρίως για τα στάδια III και IV. Επίσης μειώνει το μέγεθος της ογκώδους νόσου με αποτέλεσμα να περιορίζεται η ακτινοβολητέα περιοχή με άμεση επίδραση στην ελαχιστοποίηση ακτινοβόλησης των φυσιολογικών ιστών (ιδιαίτερα στο μεσοθωράκιο). Συμπληρωματική στην ΑΚΘ θεωρείται η υπερθερμία καθώς αν προστεθεί και αυτή η κατάσταση βελτιώνεται πολύ. Ρόλο στη θεραπεία των λεμφωμάτων έχει και η Πυρηνική Ιατρική χρησιμοποιώντας τα μονοκλωνικά αντισώματα σημασμένα με ραδιοφάρμακα. Τέλος σε ασθενείς που υποτροπιάζουν και έχουν χημειοευαίσθητη νόσο, εφαρμόζεται μεγαθεραπεία / θεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από διάσωση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε περιπτώσεις αποτυχίας και υποτροπής της αυτόλογους μεταμόσχευσης, έχει δοκιμασθεί και η αλλογενής μεταμόσχευση στην οποία λαμβάνονται κύτταρα από άλλα συγγενικά ή μη άτομα. Όποια και να είναι μέθοδος μεταμόσχευσης ο ασθενής παραμένει σε ειδικό

νοσοκομείο για 2-4 εβδομάδες ,όσο χρειάζεται να αναπυχθεί και ο νέος μυελός. Η λαπαροτομία χρησίμευσε στο παρελθόν στην ερμηνεία της φυσικής ιστορίας της νόσου. Με τη χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται παράλληλα και λήψη βιοψίας καθώς και αφαίρεση οργάνων (σπλήνα, ήπαρ) με ταυτόχρονη τοποθέτηση μεταλλικών συνδετήρων (clips) στη θέση των μαζών. Σήμερα η λαπαροτομία δεν έχει σκοπιμότητα καθώς υπάρχουν άλλοι μέθοδοι και οι κίνδυνοι από το χειρουργείο αυτό, οι οποίοι δεν είναι ασήμαντοι (λοίμωξη, εγχειρητικές επιπλοκές). Η παρηγορική αντιμετώπιση πραγματοποιείται σε περιπτώσεις όπου, η γενική κατάσταση του ασθενούς είναι επιβαρυνμένη είτε γιατί η νόσος έχει επεκταθεί είτε λόγω της εντόπισης της νόσου. Συνεπώς σε τέτοιες περιπτώσεις η ριζική θεραπεία θα ήταν αναποτελεσματική.

Πίνακας 8. Ενδείξεις παρηγορικής ακτινοθεραπείας σε προχωρημένο στάδιο μη επιθετικού NHL. [11]

Ενδείξεις
Τοπική νόσος ανθεκτική στη χημειοθεραπεία
Παρεμπόδιση ή θεραπεία της συμπτωματικής διήθησης του νωτιαίου μυελού ή νευρικής ρίζας
Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας ή αποφρακτική πνευμονία
Μείωση κινδύνου κατάγματος σε διηθημένο οστό
Απόφραξη φλέβας από μεγάλη πτυελική μάζα
Τοπική ανακούφιση συμπτωμάτων (π.χ. οφθαλμός, στομάχι)
Νόσος που προκαλεί δυσμορφία

Όσον αφορά την **υπερθερμία** κρίνεται ως ο κυριότερος ακτινοευαίσθητοποιός παράγοντας, στη θεραπεία διότι βελτιώνει την οξυγόνωση του όγκου. Η υπερθερμία έχει ανεξάρτητη καρκινοκτόνο δράση καθώς ενεργοποιεί τον μηχανισμό της κυτταρικής απόπτωσης, ο οποίος είναι μην ενεργός στον καρκίνο. Με τη μέθοδο της υπερθερμίας καταστρέφονται τα καρκινικά κύτταρα μέσω της αύξησης της θερμοκρασίας. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί είτε τοπικά και να

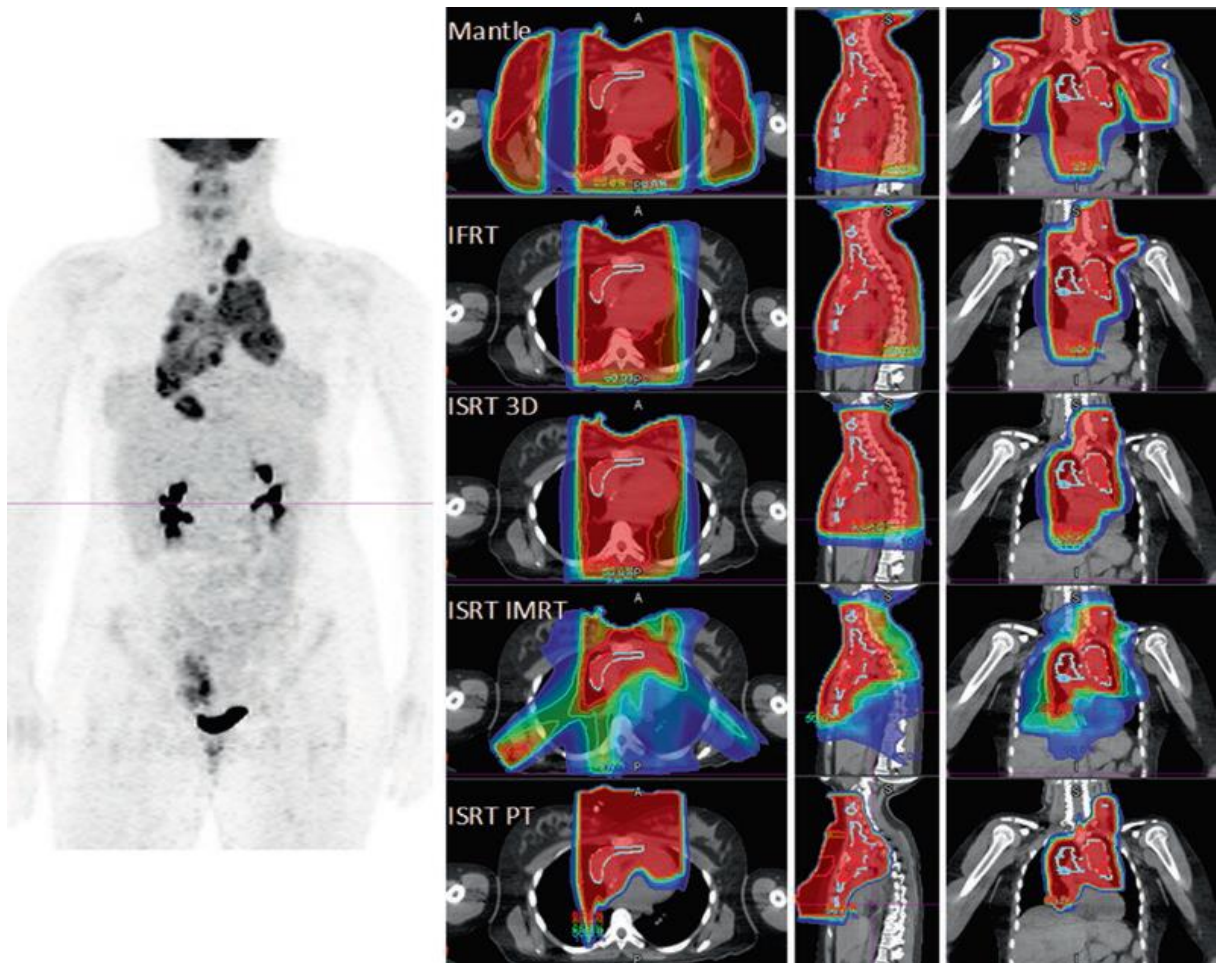
καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται σε μία περιοχή είτε ολοσωματικά και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα που είναι διάσπαρτα σε όλο το σώμα. Η περιοχική ή τοπικά εφαρμοζόμενη υπερθερμία γίνεται κάθε 72 ώρες και βασίζεται στην αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος μέχρι στους 42 έως 45 °C ενώ η ολοσωματική υπερθερμία, γίνεται μια φορά κάθε 30 ημέρες για τρεις συνεχόμενους μήνες και βασίζεται στην αύξηση της θερμοκρασίας στους 39⁰ C, για τρεις-τέσσερις ώρες ή στους 41⁰ C και υψηλότερα για πάνω από 60 λεπτά.

Η χρήση της Πυρηνικής ιατρικής συνίσταται στη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζοντα χαμηλής διαφοροποίησης θυλακιώδη λεμφώματα Non Hodgkin. Αποτελεί μία μέθοδο ραδιοανοσοθεραπείας (RIT). Βασίζεται στη τεχνική προφόρτωσης, με ψυχρό μονοκλωνικό αντίσωμα antiMobAb. Κατ'αυτό το τρόπο δίνεται η δυνατότητα μεγαλύτερης παραμονής του ραδιοσημασμένου αντισώματος στο αίμα και κατά συνέπεια τη συνεχή αγγείωση του όγκο-στόχου. Η πιο επιτυχής εφαρμογή για ανοσοθεραπεία ΜΗΛ, είναι η σύνδεση του αντι-CD20 αντισώματος με 90YIbritumomab (ZEVALIN) ή 131I tositumomab (BEXXAR) εκπέμποντας β ακτινοβολία. Η ακτινική επιβάρυνση των εμπλεκόμενων οργάνων είναι <200 cGy και για τον ερυθρό μυελό <300 cGy. Η κυτταροτοξική δράση των αντισωμάτων αυτών, αφορά μόνο τα κύτταρα του στόχου και όχι τα υγιή. Αυτό είναι και από τα κυριότερα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπείας.

Μια αρκετά σύγχρονη και εφαρμοσμένη τεχνική, τα τελευταία 11 χρόνια, είναι η θεραπεία με πρωτόνια για την αντιμετώπιση των λεμφωμάτων. Τα πρωτόνια, ως γνωστών, εναποθέτουν το μεγαλύτερο ποσοστό ενέργειας τους σε συγκεκριμένο βάθος (peak καμπύλης Bragg), ανάλογα με τις ενέργειες τους. Χάρης αυτή την ιδιότητα των σωματιδίων το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της θεραπείας αυτής είναι η μικρότερη επιβάρυνση των υγιών ιστών. Αποτέλεσμα αυτού αποτελεί η μείωση εμφάνισης επιπλοκών, άμεσων ή μακροπρόθεσμων, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εξαιτίας του γεγονότος ότι πολλά λεμφώματα εμφανίζονται συχνά στο στήθος κοντά σε κρίσιμες δομές όπως η καρδιά, οι πνεύμονες ή οισοφάγος χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην απόδοση της ακτινοβολίας προκειμένου να μην υποστούν βλάβη. Με τη θεραπεία πρωτονίων, δημιουργείται ένα σχέδιο θεραπείας που στοχεύει με ακρίβεια ακόμη και τους πιο δύσκολους όγκους λεμφώματος ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τη ζημιά σε υγιείς ιστούς και ζωτικά όργανα.

Η θεραπεία με πρωτόνια είναι πολύ σημαντική για ασθενείς με λέμφωμα των οποίων οι όγκοι βρίσκονται στο στήθος ή περιλαμβάνουν το πρόσθιο μεσοθωράκιο, καθώς και εκείνους των οποίων οι όγκοι που έχουν αποδειχθεί ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία. Για ασθενείς με ανθεκτική στη χημειοθεραπεία νόσο που απαιτεί στοχευμένες υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, η θεραπεία με πρωτόνια μπορεί να είναι η μόνη λύση για αποτελεσματική θεραπεία.

Οι θεραπείες συνήθως διαρκούν περίπου 15 έως 30 λεπτά κάθε μέρα και δίνονται πέντε ημέρες την εβδομάδα για περίπου τέσσερις έως επτά εβδομάδες. Η πορεία της θεραπείας και το χρονικό διάστημα ανά θεραπεία καθημερινά ποικίλλει ανάλογα με την περίπτωση του κάθε ασθενούς. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέχονται τις θεραπείες πολύ καλά και είναι σε θέση να συνεχίσουν να εργάζονται και να ασκούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ασθενείς με λέμφωμα γενικά θα υποβληθούν πρώτα σε χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από θεραπεία πρωτονίων. Σύμφωνα με έρευνα, με ευρεία βάση δεδομένων και μεγάλο χρονικό παρακολούθησης μετά το πέρας της θεραπείας, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με HL, με την ελάχιστη δυνατή δόση στις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες, δεξιά και αριστερά, παρατηρήθηκε μειωμένη εμφάνιση αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων. Μέσα από άλλη έρευνα που διεξήχθη ¹³⁷I με 138 ασθενείς με HL, το ποσοστό με τρία χρόνια χωρίς καμία υποτροπή ανέρχεται στο 92% για όλους και συγκεκριμένα ηλικιακά στο 96% για τους ενήλικες ενώ στο 87% για παιδιατρικούς ασθενείς. Καταληκτικά μελέτες κατέδειξαν μείωση κατά 50% των δευτερογενών καρκίνων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πρωτονίων. Τέλος για την πλήρως αποδεδειγμένη αξία της θεραπείας και υπεροχής της, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, έναντι αυτής με φωτόνια είναι αναγκαία η συχνότερη εφαρμογή της και πολλές ακόμη έρευνες με μεγάλη παρακολούθηση μετά το πέρας των θεραπειών στα επόμενα χρόνια.

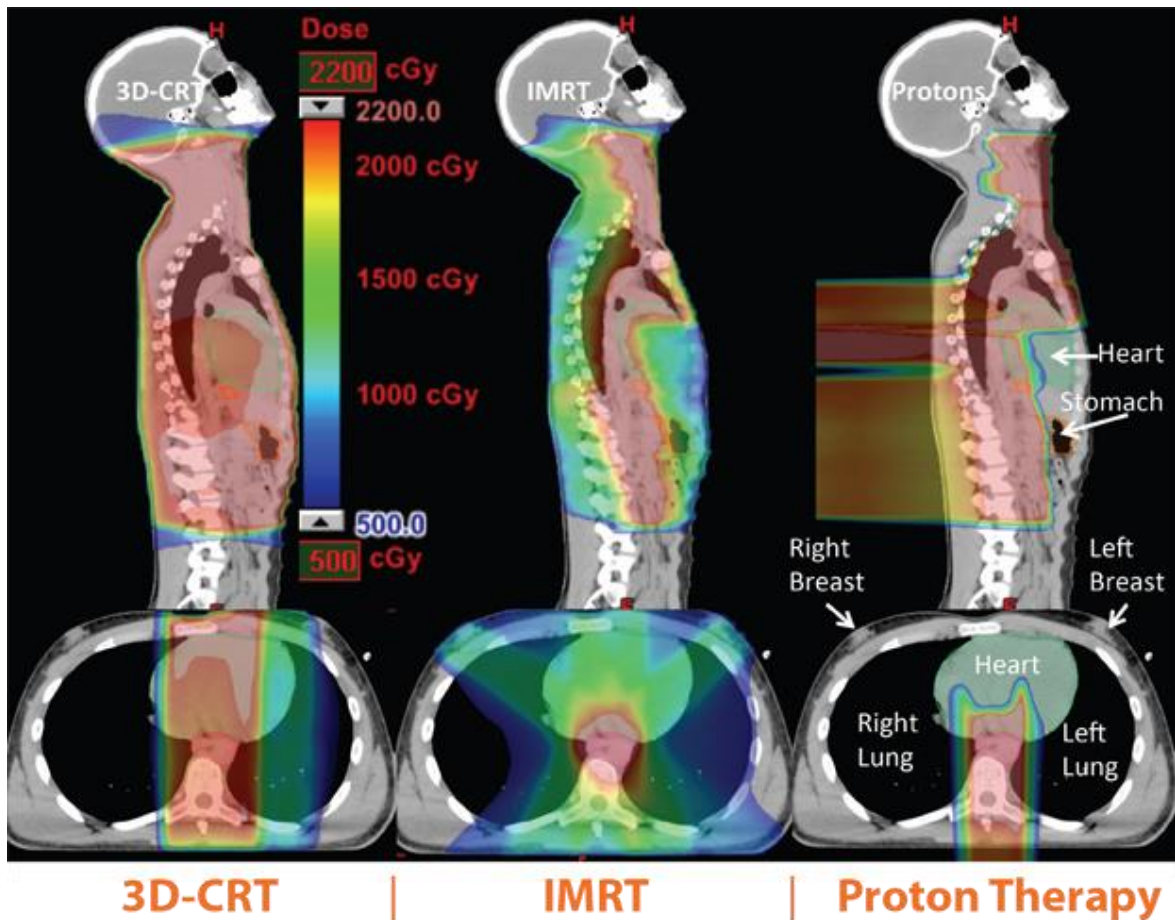


Εικόνα 17.

Απεικόνιση περιστατικού γυναίκας ηλικίας 18 ετών με στάδιο II HL κατά τη διάγνωση, παρουσιάζονται στην εικόνα το πεδίο μανδύα, IFRT, ISRT 3D, IFRT MRT, ISRT PT (πρωτόνια)

Παρακάτω είναι μερικές εικόνες CT που απεικονίζουν την έκθεση σε ακτινοβολία για τον ίδιο ασθενή με σχέδιο ακτινογραφίας 3D Conformal Radiation Therapy (CRT) (αριστερά), σχέδιο ακτινοθεραπείας με ακτινογραφία (IMRT) (κέντρο) και θεραπεία πρωτονίων σχέδιο (δεξιά). Οι κορυφαίες εικόνες είναι οριζόντια τομή (πλάγια όψη), ενώ το κάτω μέρος είναι εγκάρσιες εικόνες (εγκάρσια όψη). Η έγχρωμη εικόνα αντιπροσωπεύει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε κόκκινο, μεσαίες δόσεις σε κίτρινο και πράσινο και χαμηλές δόσεις σε μπλε. Το σχέδιο πρωτονίων μειώνει ουσιαστικά τη δόση ακτινοβολίας στον πνεύμονα (τη μαύρη περιοχή στο στήθος), την καρδιά (πράσινο), το στήθος και το στομάχι (πορτοκαλί). Για αυτόν τον ασθενή, η θεραπεία με πρωτόνια αναμένεται να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου

του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, καρκίνου του στομάχου και καρδιακών προβλημάτων.



Εικόνα 18. Κατανομή δόσεων σε διαφορετικές μεθόδους ακτινοθεραπείας

Οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της **νόσου Hodgkin** :

- Στο πρώιμο στάδιο πραγματοποιείται συνδυαστική θεραπεία .Αρχικά λίγα σχήματα ΧΜΘ και ακολούθως ΑΚΘ με μικρές δόσεις.
- Σε NLPHL (Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin) πραγματοποιείται συνήθως μόνο ΑΚΘ.
- Σε προχωρημένο στάδιο σχεδόν πάντα δίνονται κύκλοι ΧΜΘ ,ενώ η ΑΚΘ έχει ελάχιστη χρήση.
- Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για τη ν.Hodgkin είναι : ABVD, Stanford V και BEACOPP.

Για τη νόσο Non Hodgkin η πρόγνωση είναι χειρότερη και εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα ή μη στην ΧΜΘ, η επίπτωση του κυμαίνεται 11/100.000 άτομα. Συμπληρωματικά δίνονται ΑΚΘ, χειρουργείο ,ή ανοσοθεραπεία.

Οι τεχνικές ΑΚΘ που χρησιμοποιούνται στη νόσο Hodgkin είναι η IMRT ακτινοθεραπεία με δέσμη διαμορφούμενης έντασης (IMRT = Intensity-modulated radiation therapy), η τεχνική ελέγχου της αναπνοής (respiratory gating/breathhold), η IGRT (Image-guided RT) απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία, είναι η χρήση συστημάτων απεικόνισης με δυνατότητα χρήσης τόσο πριν την ακτινοθεραπεία όσο και κατά τη διάρκεια αυτής. Η τεχνική IGRT μπορεί να εφαρμοστεί πέρα από τη χρήση ιοντίζουσων ακτινοβολιών, με μη ιοντίζουσες όπως στη Μαγνητική Τομογραφία .Τα απεικονιστικά αυτά δεδομένα είναι είτε 2D είτε 3D. Με αυτή την τεχνική παρέχονται δεδομένα σε πραγματικό χρόνο με αποτέλεσμα την βελτίωση της ακρίβειας της θεραπείας. Ανήκει στις απεικονιστικές μεθόδους που ακολουθούνται για τον καθορισμό και προσδιορισμό του όγκου στόχου, για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία καθώς και την επιβεβαίωση της θέσης θεραπείας. Αυτό συμβαίνει διότι εντοπίζονται έτσι τυχόν λάθη στην τοποθέτηση του ασθενούς και αλλαγές τόσο στη θέση του όγκου στόχου όσο και στο σχήμα και μέγεθος αυτού. Συγκεκριμένα τα συστήματα παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης χρησιμοποιούνται για την καταστροφή όγκων σε κινητές περιοχές του σώματος. Η Respiratory gating/Breathhold τεχνική ελέγχου της αναπνοής ,χρησιμοποιεί ένα προηγμένο λογισμικό για τη καθοδήγηση της παροχής της ακτινοβολίας καθώς αναπνέει ο ασθενής. Προορίζεται για ακούσιες κινήσεις του ασθενούς σε περιοχές όπως ο θώρακας, πνεύμονας και κοιλία. Η 3DCRT τεχνική επιτυγχάνει να προσαρμόσει την περιοχή υψηλής δόσης στο PTV χρησιμοποιώντας πολλαπλά πεδία ομοιόμορφης έντασης, πολλές φορές είναι δύσκολο να μειώσει την ακτινοβολήση των OARs με παράλληλη κάλυψη του PTV.

Η IMRT τεχνική ,ακτινοθεραπεία με δέσμη διαμορφούμενης έντασης, συγκριτικά με τη 3DCRT έχει το πλεονέκτημα της προστασίας των OARs ,καθώς διαμορφώνει την κατανομή της δόσης στον όγκο χωρίς την ακτινοβολήση των γύρω υγιών ιστών.Σκοπός όλων των τεχνικών αυτών είναι το ρητό του Ιπποκράτη “ωφελείν ή μη βλάπτειν”. Δηλαδή εκτός της καταστροφής των καρκινικών κυττάρων να προστατευθούν και οι παρακείμενοι φυσιολογικοί ιστοί (καρδιά,

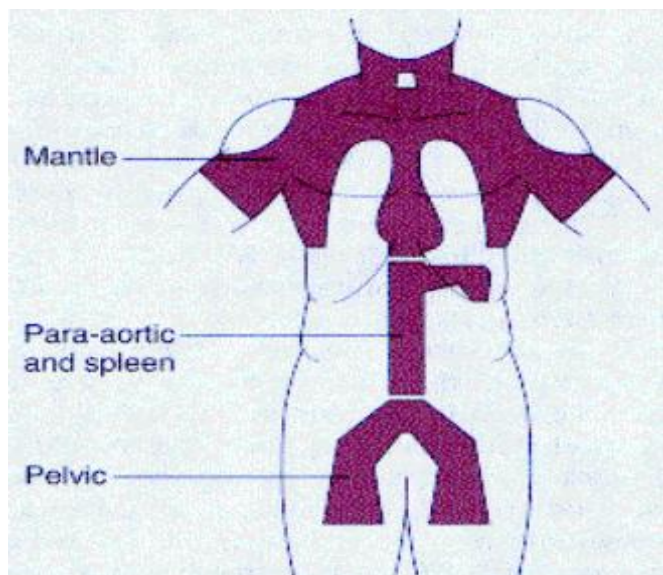
πνεύμονες, νεφρά, νωτιαίος μυελός, οισοφάγος, καρωτίδα, μυελός των οστών, μαστοί, στομάχι, σιελογόννοι αδένες), ειδικά σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου. Οι σύγχρονες μονάδες ακτινοθεραπείας είναι εφοδιασμένες με προηγμένα συστήματα απεικόνισης (Cone Beam Computed Tomography - CBCT) επιτρέποντας τον έλεγχο πριν από κάθε συνεδρία της θέσης των ακτινοβολητέων όγκων και των οργάνων που ευρίσκονται σε κίνδυνο. Τα απεικονιστικά δεδομένα της ειδικής αυτής αξονικής τομογραφίας που προκύπτουν με τον ασθενή σε θέση θεραπείας επί του γραμμικού επιταχυντή, κατόπιν επεξεργασίας συγκρίνονται με τα αντίστοιχα της αρχικής αξονικής του σχεδιασμού θεραπείας, γίνονται οι τυχόν απαραίτητες διορθώσεις μικρομετακινήσεις σε τρεις άξονες και έτσι εξασφαλίζεται η ακόμα ακριβέστερη ακτινοβολήση. Η επεξεργασία των σχετικών δεδομένων της κίνησης των ακτινοβολητέων όγκων και η εκπόνηση πλάνου θεραπείας γίνεται σε ακριβώς καθορισμένη φάση της αναπνοής κατά την οποία η νόσος περικλείεται εντός ενός μικρού πεδίου θεραπείας. Έτσι περιορίζεται σημαντικά η άσκοπη ακτινοβολήση του υγιούς πνευμονικού παρεγχύματος. Στην αντιμετώπιση της νόσου Hodgkin μπορεί να χρησιμοποιηθούν φωτόνια ή ηλεκτρόνια. Μεγάλη πρόκληση τέλος, για όλο το φάσμα της ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης ασθενών, αποτελούν οι σωματιδιακές ακτινοβολίες, όπως τα πρωτόνια. Εκμεταλλεόμενοι ειδικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων, μπορούμε να εξασφαλίσουμε θεραπεία ασθενών με παραμέτρους διαφορετικές από την κλασική θεραπεία με τα φωτόνια των γραμμικών επιταχυντών.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις (4D-CT, CT, MRI, PET) σκοπεύουν την ακριβέστερη οριοθέτηση της ακτινοβολητέας περιοχής έτσι ώστε η θεραπεία να δίδεται με ακρίβεια. Ο παρακάτω πίνακας αναφέρεται στις δόσεις που δίδονται ανάλογα με το στάδιο της νόσου όταν εφαρμόζεται ISRT (involved-site radiation therapy) - ΑΚΘ προσβεβλημένου πεδίου. Στην συγκεκριμένη τεχνική διακρίνονται τα εξής είδη:

Πίνακας 9. Δόσεις ακτινοθεραπείας. [11]

ΕΙΔΟΣ ΑΚΘ	ΔΟΣΗ (Gy)
Παρηγορική	4-30

Μόνο ΑΚΘ (κυρίως στο NLRPL)	Διηθημένες περιοχές:30-36 Μη διηθημένες:25-30
Συνδυαστική	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ογκώδης νόσος:20-30 • Ογκώδης νόσος 30-36 • Θέσεις μερικής ανταπόκρισης στη ΧΜΘ:36-45



Εικόνα 19.

Πεδία ακτινοθεραπείας

Τα πεδία ακτινοθεραπείας ποικίλλουν από παράλληλα αντίθετα πεδία σε τεχνικές με 3 ή 4 πεδία που έχουν σκοπό την ομοιογενή κατανομή της δόσης στον "όγκο-στόχο". Η δόση ποικίλλει και εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο και το φορτίο της νόσου.

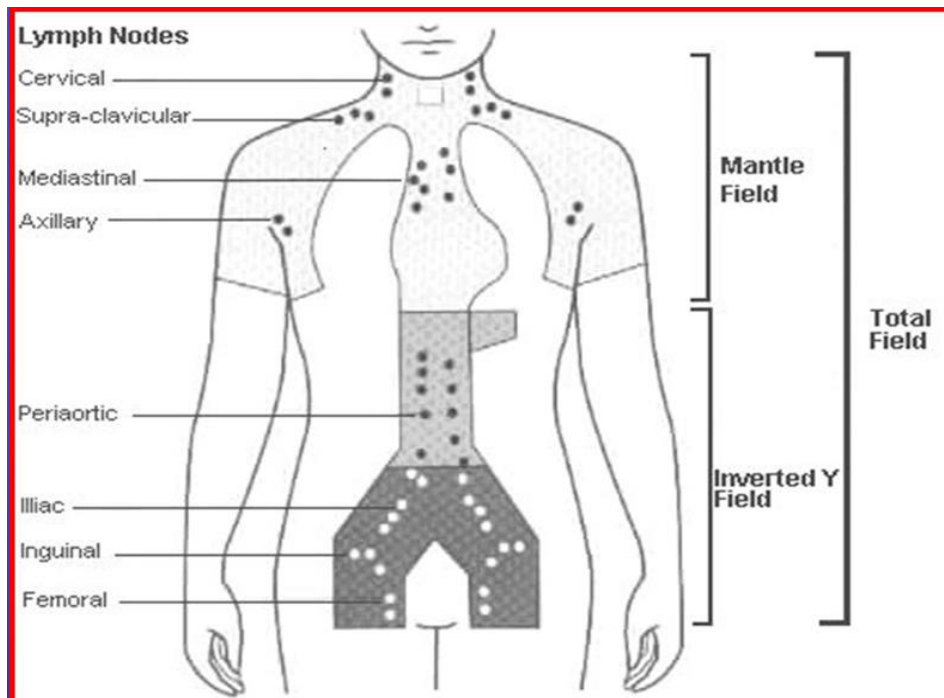
Υπάρχουν διάφορες τεχνικές/πεδία ακτινοθεραπείας που εφαρμόζονται και αυτές είναι:

- Εκτεταμένο πεδίο (EFRT) όπου αφορά πολλαπλές περιοχές προσβεβλημένων και μη λεμφαδένων.
- Ολική ΑΚΘ λεμφαδένων (TLI) με όλες τις λεμφαδενικές ομάδες αμφίπλευρα του διαφράγματος.

- Υφολική ακτινοβόληση των λεμφαδένων (STLI) αφορά όλους τους λεμφαδένες αμφότερα του διαφράγματος εκτός των πνευλικών λεμφαδένων(λαγόνιοι, βουβωνικοί, μηριαίοι).
- Μανδύας/Mantle όπου καλύπτει τους λεμφαδένες πάνω από το διάφραγμα: τραχηλικοί/υπερκλειδίοι, υποκλειδίοι, υπογνάθιοι, μασχالياίοι, μεσοθωρακίου και άμφω πυλαίοι. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα ενός πεδίου μανδύα είναι η εξατομίκευση της θεραπείας για κάθε ασθενή. Καθώς υπάρχουν ειδικά προστατευτικά μπλοκ για τους πνεύμονες που κατασκευάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να αντιστοιχούν στο καθένα ξεχωριστά. Στόχος αυτού είναι η προφύλαξη του πνευμονικού παρεγχύματος από τις υψηλές δόσεις. Τα υλικά κατασκευής είναι μόλυβδος, Cerrobend, ή άλλα υλικά που αποτρέπουν τη διέλευση της ακτινοβολίας. Το πάχος τους καθορίζεται ανάλογα με την ενέργεια της δέσμης. Οι διαστάσεις του πεδίου είναι από 30-40 εκατοστά και η απόσταση πηγής και δέρματος είναι μεταξύ 110-140 εκατοστά. Η δόση δεν ξεπερνά τα 150 cGy ημερησίως όταν στο πεδίο είναι η καρδιά ή οι πνεύμονες. Συνολικά η χορηγούμενη δόση στο πεδίο μανδύα 30-36 Gy και 36-44 Gy σε μεγάλο φορτίο της νόσου.[31]
- Ανεστραμμένο Υ με στόχο τους λεμφαδένες κάτω του διαφράγματος: παραορτικοί, άμφω λαγόνιοι/βουβωνικοί/μηριαίοι συμπεριλαμβανομένου του σπληνός ή όχι.

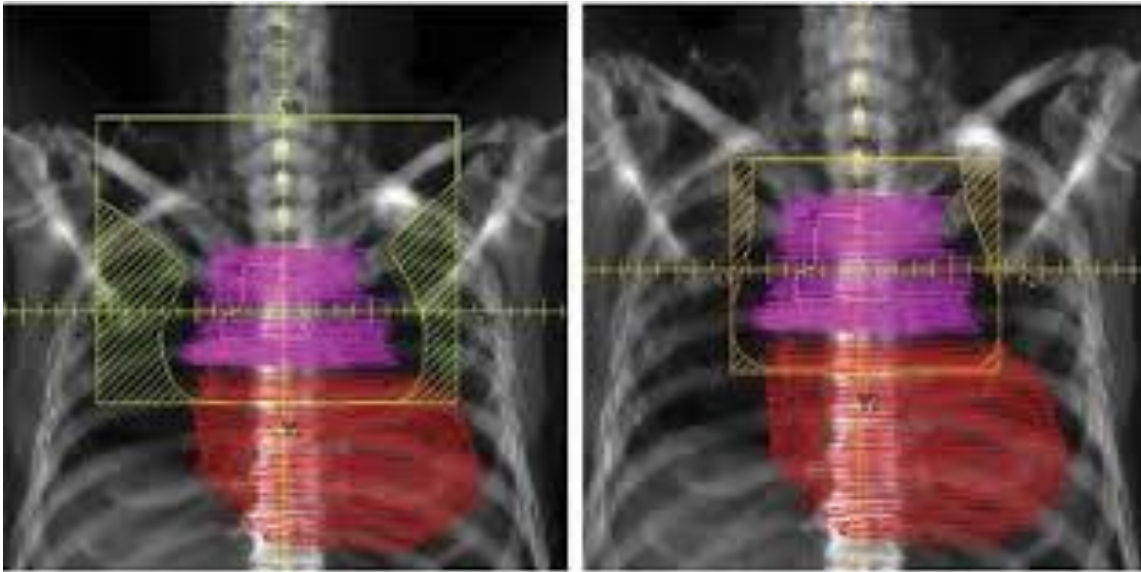
Στη συνηθισμένη πρακτική της ακτινοβόλησης των λεμφαδένων άνω και κάτω του διαφράγματος το πεδίο μανδύας και το υποδιαφραγματικό ανεστραμμένο Υ είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να συμπίπτουν σε ένα σημείο, συνήθως στο ύψος του διαφράγματος αντίστοιχα με το 10^ο θωρακικό σπόνδυλο.
- Τοπικοπεριοχικό πεδίο με στόχο ακτινοβόλησης την προσβεβλημένη περιοχή λεμφαδένων και την παρακείμενη ΜΗ διηθημένη περιοχή αυτών. Αν αφορά εξωλεμφαδενική περιοχή τότε ακτινοβολείται το προσβεβλημένο όργανο και η παρακείμενη ΜΗ διηθημένη περιοχή.
- Το πεδίο “διηθημένοι λεμφαδένες” (INRT) όπου ακτινοβολούνται οι διηθημένοι λεμφαδένες πριν την ΧΜΘ

- Τέλος το πιο συχνό πεδίο είναι αυτό των διηθημένων λεμφαδένων (IFRT) με λεμφαδένες πριν τη ΧΜΘ και ολόκληρη τη λεμφαδενική ομάδα. [11]



Εικόνα 20. Λεμφαδένες και πεδία ακτινοθεραπείας

Με την εισαγωγή νεότερων τεχνολογιών και την ευρεία καθιέρωση της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3 Dimensional Conformal Radiation Therapy 3DCRT), ήδη από τα τέλη της προηγούμενης δεκαετίας υπήρχε εικόνα για την αποτελεσματικότητα της IFRT και πλήθος ερευνητών συνέκριναν την ακτινοθεραπεία εκτεταμένων πεδίων με την ακτινοβολήση προσβεβλημένου πεδίου για ασθενείς με HL αρχικών σταδίων τόσο ευνοϊκής όσο και δυσμενούς πρόγνωσης.



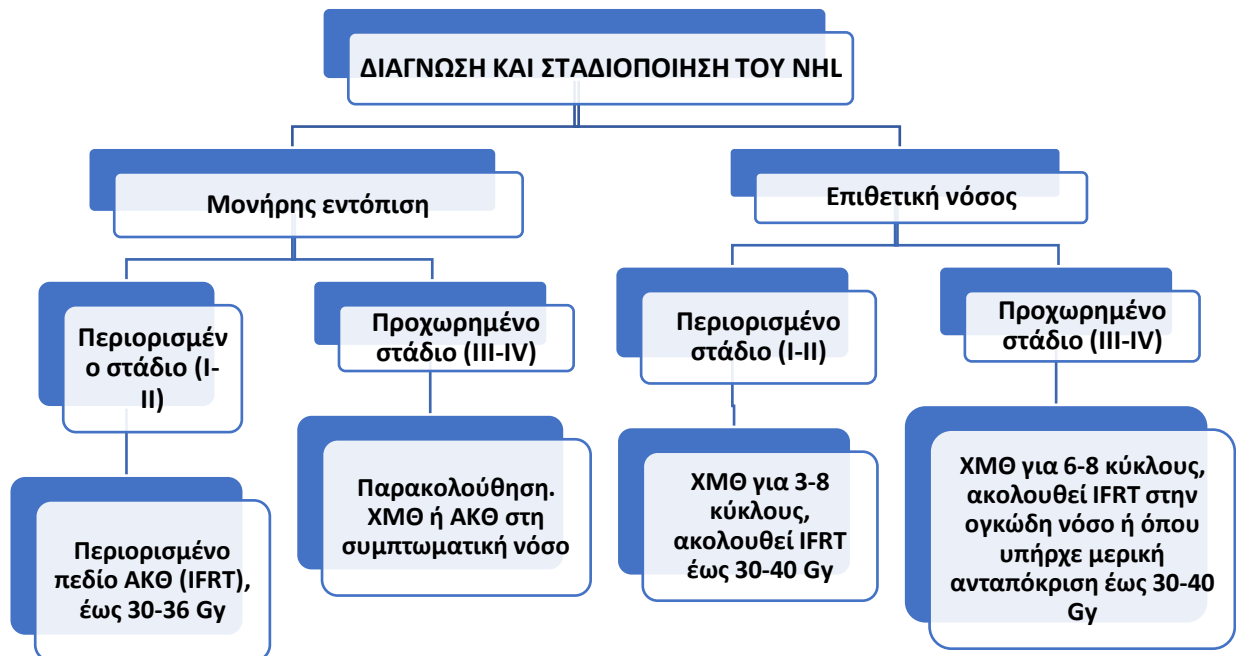
Εικόνα 21. Ακτινοθεραπεία προσβεβλημένης περιοχής (IFRT) και Ακτινοθεραπεία προσβεβλημένων λεμφαδένων -Involved LN(INRT) .Ψηφιακές εικόνες ανασύνθεσης συστήματος σχεδιασμού ακτινοθεραπείας για την ίδια περίπτωση ασθενούς. Στα αριστερά, θεραπεία προσβεβλημένης περιοχής με κάλυψη και υπερκλειδίων– υποκλειδίων λεμφαδένων. Στα δεξιά, ακτινοθεραπεία μόνο προσβεβλημένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων.

Στη τεχνική IFRT ανάλογα την ακτινοβοληθείσα περιοχή οι περιοχές ακτινοβολήσης είναι [11]:

Πίνακας 10.

Όργανο	Πεδίο κάλυψης
Υπερκλείδιο	Μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη τραχηλική/υπερκλείδια περιοχή
Μεσοθωράκιο	Πυλαίοι και υπερκλείδιοι λεμφαδένες άμφω
Μασχάλη	Υπερ και υπο-κλείδιοι
Σπλήνας	Σπλήνας

Παραορτικοί λεμφαδένες	Παραορτικοί
Πύελος	Βουβωνικοί/μηριαίοι/έξω λαγόνιοι

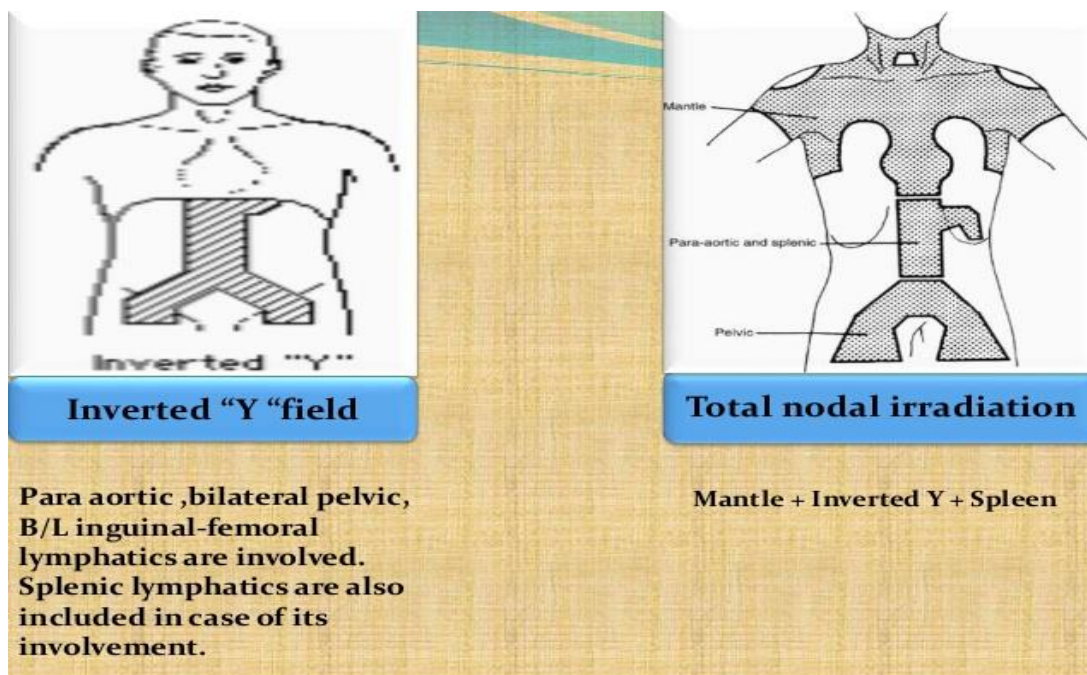


Σχήμα 1. Συγκεντρωτικά ο θεραπευτικός αλγόριθμος για τα Non Hodgkin λεμφώματα [11]

Εκτεταμένα πεδία ακτινοβόλησης που εφαρμόζονται στα NHL

- Πεδίο μανδύας : (έχει αναλυθεί παραπάνω)
- Τροποποιημένος μανδύας : παρόμοιος με τον πεδίο “μανδύας” αλλά χωρίς τους άνω τραχηλικούς και /ή τους μασχαλιαίους λεμφαδένες
- Παραορτικό: Παραορτικοί λεμφαδένες
- Ανεστραμμένο Υ : άμφω λαγόνιοι/πυελικοί ,μηροβουβωνικοί και παραορτικοί λεμφαδένες με ή χωρίς ακτινοβόληση του σπληνός.
- Ολική ακτινοβόληση λεμφαδένων(TLI): Μανδύας + αναστραμμένο Υ διαδοχικά.

- Σε σπάνιες περιπτώσεις βάσει σχετικών ενδείξεων εφαρμόζονταν ακόμα και μεγαλύτερα πεδία όπως η ολική ή υπολική (Total ή SubTotal Lymph Node Irradiation – TLI ή STLI). Για τον σχεδιασμό των παραπάνω πεδίων χρησιμοποιούνταν ως οδηγιά σημεία οστέινες δομές, ενώ συμβατικά blocks (π.χ. λάρυγγα, νωτιαίου μυελού, πνεύμονα) στόχευαν στον περιορισμό της δόσης ακτινοβολίας σε υγιείς ιστούς και κυρίως σε ευαίσθητες δομές ή ευγενή όργανα.



Εικόνα 22. Πεδίο με ανεστραμμένο Y και πεδίο με ολική ακτινοβολήση

Στα Non Hodgkin λεμφώματα **χαμηλής κακοήθειας** συνήθως χορηγείται μονοχημειοθεραπεία (κυκλοφωσφαμίδη) ή χαμηλής επιθετικότητας πολυχημειοθεραπεία. Επιθετική προσέγγιση ενδείκνυται :σε νεαρούς ασθενείς με σκοπό την εκρίζωση της νόσου με βαριά χημειοθεραπεία συνδυασμένη κάποιες φορές και με ακτινοθεραπεία. Και σε περιπτώσεις υποτροπής σε μεγάλο λέμφωμα με μεγάλα κύτταρα.

Στα Non Hodgkin **ενδιάμεσης** κακοήθειας .Σε στάδια I και II η ακτινοθεραπεία είναι χρήσιμη είτε μονή είτε σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία κυρίως στις γυναίκες

με καλή πρόγνωση :λεμφαδενική μορφή στάδιο I , μικρή μάζα του όγκου και LDH σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα πρωτόκολλα είναι έτσι σχεδιασμένα που κάθε φορά γίνονται πιο επιθετικά αλλά με μικρότερη διάρκεια. Πλέον στοχεύεται η μείωση της ακτινοθεραπείας του εγκεφάλου καθώς η χημειοθεραπεία γίνεται περισσότερα εντεταμένα. Επίσης εφαρμόζεται η ενδοραχιαία έγχυση φαρμάκων (μεθοτρεξάτη-αραβινοσίδη).

Τα λεμφώματα Non Hodgkin **υψηλής** κακοήθειας ,η θεραπεία τους βασίζεται στη χημειοθεραπεία. Εξίσου αναγκαία κρίνεται η προφυλακτική θεραπεία των μηνίγγων. Τέλος γίνονται έρευνες για τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης μυελού.

Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα B-Κύτταρα

Τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα B-κύτταρα (DLBCL-Diffuse large B-cell lymphoma) αποτελούν το συχνότερο υπότυπο non-Hodgkin λεμφώματος. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στα DLBCL, ιδίως στην εποχή του rituximab και του PET, στηρίζεται κατά βάση σε εμπειρικά συμπεράσματα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Το δίλημμα της ακτινοθεραπείας τίθεται επί παρουσίας ογκώδους νόσου ή/ και υπολειμματικών βλαβών με τη συμβατική απεικόνιση, καθώς ο ρόλος του PET γίνεται όλο και σημαντικότερος .Υπάρχουν πλέον ισχυρές ενδείξεις ότι η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ανοσοχημειοθεραπεία αλλά παραμένουν PET- θετικοί. Παρά την εκτεταμένη εφαρμογή του PET/CT για την τελική αξιολόγηση της ανταπόκρισης των DLBCL στην ανοσοχημειοθεραπεία, τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι μάλλον περιορισμένα. Η τελική αξιολόγηση της ανταπόκρισης γίνεται πλέον με τα κριτήρια του Lugano, υιοθετώντας δηλαδή την 5-βάθμιο κλίμακα Deauville 122. (Προσλήψεις σε υπολειμματικές βλάβες που δεν ξεπερνούν την πρόσληψη της αγγειακής δεξαμενής του μεσοθωρακίου είναι πάντοτε «αρνητικές» ανεξαρτήτως του μεγέθους της υπολειμματικής μάζας, ενώ η τρέχουσα τάση είναι να θεωρούνται «αρνητικές» και υψηλότερες προσλήψεις, εφόσον δεν υπερβαίνουν την πρόσληψη του ήπατος (Deauville score 3). Μετά από ένα αρνητικό PET/CT, η πιθανότητα υποτροπής δεν είναι αμελητέα καθώς κινείται στα επίπεδα του 20-30%. Το ακριβές ποσοστό εξαρτάται από την πιθανότητα υποτροπής, όπως

προκύπτει από τον IPI108,126 καθώς και από το βαθμό της συμβατικής ανταπόκρισης (CR έναντι CRu έναντι PR) και το μέγεθος της υπολειμματικής μάζας. Τέλος, θα πρέπει να καταστεί σαφές, ότι οποιαδήποτε δήλωση για τη σημασία του θετικού PET θα πρέπει να αφορά τους ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση στο R-CHOP με βάση τις συμβατικές ακτινολογικές μεθόδους. Ασθενείς με σταθερή και κυρίως επιδεινούμενη νόσο έχουν προφανώς δυσμενέστατη πρόγνωση και ουσιαστικά δε θεωρούνται υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία.[60]

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά την κλινική εξέταση του ασθενούς λαμβάνοντας υπόψη και το ιστορικό του, στη συνέχεια τη προετοιμασία σχεδιασμού της ΑΚΘ. Κατ' αυτή ακολουθούνται α) τοποθέτηση του ασθενή στον προσομοιωτή, σε θέση θεραπείας για να τοποθετηθούν τα 'markers' στα σωστά ανατομικά σημεία β) λήψη υπολογιστικής τομογραφίας (Υ.Τ) εξομοίωση με τον ασθενή σε θέση θεραπείας γ) στην περίπτωση ακτινοβόλησης με πολλαπλά πεδία είναι απαραίτητη η αποστολή των εικόνων Υ.Τ. στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας για τρισδιάστατο υπολογισμό της κατανομής της δόσης. Αναφορικά με την διαδικασία της προσομοίωσης ο CT simulator είναι ένας αξονικός τομογράφος ο οποίος έχει την ίδια γεωμετρία με το μηχάνημα ακτινοθεραπείας είναι έτσι σχεδιασμένος δηλαδή ώστε να προσομοιάζει τον γραμμικό επιταχυντή και επομένως την πραγματική θέση στην οποία θα γίνεται η θεραπεία. Το άνοιγμα του gantry σε σχέση με το διαγνωστικό CT είναι μεγαλύτερο, 60-70 και 48-50 εκατοστά αντίστοιχα, έτσι ώστε να χωράνε και τα διάφορα συστήματα ακινητοποίησης που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση. Τα συστήματα αυτά είναι αναγκαία διότι καθιστούν επαναλήψιμη την θέση ακτινοθεραπείας βοηθώντας στην σωστή τοποθέτηση κάθε φορά, μείωση του χρόνου που απαιτείται για αυτό, με έμμεσο αποτέλεσμα την ακτινοβόληση των περιοχών βάση του πλάνου θεραπείας και αποφυγής παρεκτροπής από αυτό λόγω λαθών στην τοποθέτηση. Οι τομές από την αξονική τομογραφία μεταφέρονται στο σύστημα σχεδιασμού. Όπου ο υπεύθυνος ιατρός σχεδιάζει 5 περιοχές οι οποίες αναλύονται παρακάτω, ο οποίος σχεδιασμός πρέπει να γίνεται με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο ICRU 50 και 62. Ο σχεδιασμός της θεραπείας εκτελείται στο τμήμα της ιατρικής φυσικής σε

συνεργασία με τον υπεύθυνο ακτινοφυσικό, ο οποίος εφαρμόζει τις δέσμες ακτινοβολίας και παράγει το πλάνο θεραπείας και τις ισοδοσιακές καμπύλες, η συνεργασία με τον υπεύθυνο ακτινοθεραπευτή ογκολόγο είναι συνεχής.

Λαμβάνονται υπόψη τα σωματομετρικά στοιχεία του κάθε ασθενούς και οι διάφοροι ιστοί που θα παρεμβληθούν στη δέσμη, δεδομένα τα οποία περιέχονται στις τοπογραφικές εικόνες. Το εγκεκριμένο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα αποστέλλεται στον γραμμικό επιταχυντή .

Σχεδιασμός GTV,CTV,ITV και PTV.

Σχεδιασμός GTV (Gross Tumor Volume) - Μακροσκοπικός όγκος στόχου.

Ορίζεται δηλαδή η περιοχή με τον κακοήγη όγκο-όγκους και βασίζεται σε πληροφορίες από τον συνδυασμό απεικονιστικών μεθόδων, διαγνωστικών μεθόδων και κλινικής εξέτασης. Πριν την χημειοθεραπεία ή την χειρουργική αφαίρεση οποιαδήποτε ανωμαλία προκύψει από τις μεθόδους απεικόνισης πρέπει να σημειώνεται-σχεδιάζεται το περίγραμμα της κατά την προσομοίωση. Μετά την χημειοθεραπεία το υπολειμματικό GTV σχεδιάζεται ή και χωρίς την ύπαρξη χημειοθεραπείας το πρωταρχικό το οποίο προκύπτει με τις μεθόδους απεικόνισης.

Σχεδιασμός CTV (Clinical Target Volume)- Κλινικός όγκος στόχου.

Ορίζεται δηλαδή ως η προηγούμενη περιοχή GTV με αυξημένο όριο ασφαλείας, περιλαμβάνοντας τις γύρω πιθανές επεκτάσεις της κακοήθειας-υπό κλινική μακροσκοπική κακοήγη νόσο ($CTV=GTV+margin$). Στον καθορισμό των ορίων αυτών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως τυχόν αλλαγές στον όγκο μετά την απεικόνιση, συνήθεις επεκτάσεις της κακοήθειας, πιθανή ασυμπτωματική επέκταση και τα γειτονικά ακτινοευσίσθητα όργανα ,αν υπάρχουν .

Σχεδιασμός ITV (Internal Target Volume)

Ορίζεται ως η περιοχή του CTV με ένα εσωτερικό περιθώριο με το οποίο λαμβάνεται υπόψη τυχόν μεταβολή στο μέγεθος, το σχήμα και τη θέση του CTV,σε σχέση με την εικόνα αναφοράς του ασθενούς όπως για παράδειγμα διακυμάνσεις οφειλόμενες σε κινήσεις οργάνων.

Σχεδιασμός PTV (Planning Target Volume) - Όγκος στόχου για Σχεδιασμό Ακτινοθεραπείας

Ορίζεται ως η προηγούμενη περιοχή με αυξημένο όριο ασφαλείας το οποίο

περιέχει πιθανές γεωμετρικές παραλλαγές όπως για παράδειγμα setup-errors ($PTV=CTV+margin$).

Σχεδιασμός περιοχής OAR(Organs At Risk)- υγείων ακτινοευαίσθητων οργάνων. Ορίζεται ως περιοχή με σκοπό την μεγαλύτερη δυνατή προστασία των οργάνων αυτών. Η παρουσία τους και η ανοχή τους στην ακτινοβολία μπορεί να επιβάλλει αλλαγή στη ρύθμιση της δέσμης ή αλλαγή στη δόση.

Ισοδοσιακές καμπύλες

Με σκοπό την περιγραφή της κατανομής της απορροφούμενης δόσης στους διάφορους όγκους και ιστούς δημιουργούνται και χρησιμοποιούνται οι ισοδοσιακές καμπύλες. Οι ισοδοσιακές καμπύλες είναι γραμμές, που ενώνουν τα σημεία, που προσλαμβάνουν την ίδια δόση. Προσφέρουν μια επίπεδη αναπαράσταση της κατανομής της δόσης και περιγράφουν τη συμπεριφορά μιας δέσμης ή του συνδυασμού διάφορων δεσμών ακτινοβολίας. Είναι σύνηθες να αποδίδονται κανονικοποιημένες στο 100 % σε ένα σταθερό σημείο, δύο από αυτά είναι στον κεντρικό άξονα του πεδίου και σε βάθος, όπου η απόδοση της δόσης είναι μέγιστη, καθώς και στο ισόκεντρο. Ένα σύνολο ισοδοσιακών καμπυλών ισχύει για ένα δεδομένο μηχάνημα θεραπείας, μία ενέργεια δέσμης, μία SSD (source to surface distance) και το μέγεθος του πεδίου. Χάρης αυτές, μπορούν να αξιολογηθούν τα πλάνα θεραπείας και να προσαρμοστούν-διορθωθούν εκ νέου κάποιες παράμετροι. Συγκεκριμένα η ισοδοσιακή, που καλύπτει την περιφέρεια του στόχου συγκρίνεται με την ισοδοσιακή στο ισόκεντρο. Αν η αναλογία είναι μέσα σε ένα επιθυμητό εύρος (π.χ. 95-100%), τότε το πλάνο μπορεί να είναι αποδεκτό, υπό την προϋπόθεση ότι η δόση των οργάνων σε κίνδυνο δεν έχει υπερβεί τα όρια.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η αδιάκοπη εξέλιξη της τεχνολογίας και επομένως αύξηση των δυνατοτήτων της ακτινοθεραπείας, όπως η δυνατότητα δημιουργίας πλάνων με όσο το δυνατό μικρότερα και ακριβέστερα πεδία με καλύτερη κατανομή της δόσης στο όργανο στόχο και την μικρότερη δυνατή ακτινοβολήση των υγείων ιστών, οδήγησε στη μείωση εμφάνισης των παρενεργειών. Σημαντικές είναι οι διαφορές αυτές με παλαιότερα έτη και σημαντικές θα είναι στο μέλλον σε σχέση με τα ποσοστά που

ισχύουν τώρα. Υπάρχουν δύο κατηγορίες παρενεργειών οι οποίες οφείλονται την ακτινοθεραπεία οι άμεσες και οι όψιμες. Οι άμεσες παρενέργειες εμφανίζονται μετά ακόμη και την πρώτη συνεδρία και συνήθως είναι παροδικές πλην μιας κάποιας δυσανεξίας και ενίοτε δυσκολίας να συνεχίσουν τη θεραπεία. Ενώ οι όψιμες πέραν της πιθανής εμφάνισης τους ακόμη και χρόνια μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας δεν μπορούν να προβλεφθούν και είναι πιο σοβαρές για την υγεία του ασθενούς, είναι οι σημαντικότερες και για την ύφεσή τους απαιτείται χρονοβόρα θεραπεία.

Ανάλογα με την περιοχή ακτινοβόλησης και την συνολική δόση που θα δεχθούν τα OAR (Organs At Risk) καθορίζεται και το είδος των πιθανών μη επιθυμητών αντιδράσεων. Ως άμεση παρενέργεια θα μπορούσε να θεωρηθεί το αίσθημα κοπώσεως μετά την συνεδρία το οποίο ωστόσο είναι παροδικό. Πιθανή είναι η δημιουργία ερεθισμού κοκκινίσματος ή ξηρότητας στην περιοχή του δέρματος συνήθως μία με δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Μερικά ακόμη παραδείγματα με βάση την περιοχή ενδιαφέροντος είναι: α) όταν ακτινοβολείται η περιοχή της κοιλίας μπορεί να παρατηρηθεί ναυτία, εμετός ή διάρροια β) όταν ακτινοβολείται η περιοχή της κεφαλής πιθανή είναι η αλωπεκία γ) όταν ακτινοβολείται η περιοχή του προσώπου και λαιμού πιθανή είναι η εμφάνιση ερεθισμού εσωτερικά, ενοχλήσεις κατά την κατάποση, ξηροστομία, μειωμένη αίσθηση της γεύσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι για κάθε περίπτωση υπάρχουν ειδικές οδηγίες από το υπεύθυνο ιατρικό προσωπικό για την ομαλότερη αντιμετώπιση και εν τέλη εξάλειψη των συμπτωμάτων αυτών.

Όσο αφορά τις όψιμες παρενέργειες ,αν και σπάνια, είναι πιθανή η ανάπτυξη δευτεροπαθούς καρκινώματος. Ο καρκίνος του πνεύμονα, μαστού , θυρεοειδούς και γαστρεντερικού συστήματος αποτελούν τους συχνότερα εμφανιζόμενους συμπαγείς όγκους ,σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin ,με εμφάνιση τουλάχιστον δέκα έτη από το τέλος της θεραπείας. Όψιμη παρενέργεια αποτελούν και οι αιματολογικές κακοήθειες όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης είκοσι φορές μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό. Πιθανή είναι και η αύξηση εμφάνισης καρδιακών ασθενειών και πνευμονικής τοξικότητας όταν η περιοχή ακτινοβόλησης είναι το μεσοθωράκιο.

Οι πρωτεύουσες παρενέργειες οφείλονται στη καταστροφή των κυττάρων και εξαρτώνται από το ρυθμό αναπαραγωγής των επιζώντων κυττάρων.

Οι δευτερεύουσες οφείλονται σε διαταραχή της λειτουργίας παρακείμενων του

όγκου, ιστών που ακτινοβολούνται όπως η ξηροστομία, το οίδημα στο λάρυγγα, νεφρική ανεπάρκεια, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία καθώς και εντερίτιδα.

Συγκεκριμένα για τη νόσο **Hodgkin**:

Η ακτινική πνευμονίτιδα παρουσιάζεται σε ποσοστό λιγότερο του 5% των ασθενών εντός 6-12 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ τύπου μανδύα. Ο κίνδυνος εμφάνισής της σχετίζεται με το μέγεθος του πνευμονικού παρεγχύματος που ακτινοβολήθηκε, τη συνολική αλλά και ημερήσια δόση. Ένα μικρό τμήμα ασθενών θα χρειαστεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η ακτινική περικαρδίτιδα παρουσιάζεται σε ποσοστό < 5% των ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ τύπου «μανδύα». Οι συγκεκριμένες παρενέργειες έχουν περιοριστεί σημαντικά αφού και η τεχνική «μανδύας» έχει πλέον μειωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Επίσης ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται περίπου στο 50 % των ασθενών (αύξηση της TSH με φυσιολογική T4). Έρπηζ ζωστήρας παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός των πρώτων 2 ετών από την ολοκλήρωση της περίπου στο 10-15% των ασθενών. Διαταραχές γονιμότητας (αζωοσπερμία, δυσλειτουργία ωοθηκών, στείρωση) ίσως εμφανιστούν εξαιτίας χημειοθεραπείας ή ακτινοβολήσης της πυέλου. Οι πιο σημαντικές απώτερες παρενέργειες των θεραπειών είναι οι δευτερογενείς κακοήθειες (λευχαιμία, λέμφωμα και συμπαγείς όγκοι) και η καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, περικαρδίτιδα, πανκαρδίτιδα, βαλβιδοπάθεια).

Πιο συγκεντρωμένα :

Πίνακας 11. Οι συχνότερες οξείες, υποξείες και απώτερες τοξικότητες της ακτινοθεραπείας στη νόσο **Hodgkin**.^[11]

Κατηγορία παρενέργειας	Εκδήλωση
Οξείες	<ul style="list-style-type: none">• Κόπωση, ναυτία, δερματική αντίδραση, οισοφαγίτιδα, λαρυγγίτιδα και πιθανή μυελοκαταστολή• Ήπια συμπτώματα και συνήθως αναστρέψιμα

Υποξείες	<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Lhermitte (αίσθηση ηλεκτρικής εκκένωσης από τον τράχηλο που αντανακλά στη σπονδυλική στήλη ή στα άνω άκρα), συνήθως ξεκινά 2-4 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 6-8 μήνες. • Παρατεταμένη κόπωση • Η ακτινική πνευμονίτιδα δεν είναι συνηθισμένη εκτός και εάν έχει ακτινοβοληθεί μεγάλος όγκος πνευμονικού παρεγχύματος
Απώτερη	<ul style="list-style-type: none"> • Η πιο συνηθισμένη απώτερη τοξικότητα είναι ο υποθυρεοειδισμός. • Καρδιακή νόσος, δευτερογενή πρωτοπαθή νεοπλασμάτα ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς με περιορισμένη νόσο που έλαβαν θεραπεία με σκοπό την ίαση • Συνήθως νεοπλασμάτα μαστού, πνεύμονα και ορθού.

Οι συμπαγείς όγκοι είναι οι πιο συχνοί δευτερογενείς καρκίνοι και παρουσιάζονται συνήθως μετά τη 10ετία από την λήξη της θεραπείας. Επικρατούν οι όγκοι του πνεύμονα και του μαστού.

Follow-up μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς μετά το πέρας της θεραπείας πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση για τυχόν ενδείξεις υποτροπής της νόσου. Συνήθως προτείνεται η πρώτη παρακολούθηση να γίνει έξι εβδομάδες μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας με αιματολογικές εξετάσεις, βιοχημικά τεστ, μέτρηση των επιπέδων TSH και T4 (σε περίπτωση ακτινοβόληση της περιοχής του λαιμού) για τυχόν ανάπτυξη υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και μέτρηση χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων. Μέσα στο πλαίσιο της παρακολούθησης απαραίτητη είναι η λεπτομερής λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση και πιθανή ψηλάφηση για τυχόν ανίχνευση διογκωμένων λεμφαδένων. Απεικονιστικές εξετάσεις προτείνονται μετά τους τρεις μήνες από την λήξη της θεραπείας. Ένας γενικός κανόνας ορίζει ότι οι εξετάσεις που αρχικά διέγνωσαν παθολογικά ευρήματα οι ίδιες πρέπει να επαναλαμβάνονται ώστε να στοιχειοθετείται η ανταπόκριση της νόσου. Γυναίκες οι οποίες έλαβαν ΑΚΘ στο θώρακα ή στη μασχάλη χρειάζεται ύστερα από 8-10 χρόνια από την λήξη της θεραπείας ή αφού φτάσουν στην ηλικία των 40 ετών, αν αυτό γίνει νωρίτερα, να υποβάλλονται σε ετήσιο έλεγχο μαστού με μαστογραφία και MRI. Η παρακολούθηση τόσο για τα λεμφώματα Hodgkin όσο και για τα Non

Hodgkin γίνεται ανά καθορισμένο αριθμό μηνών για τουλάχιστον 5 χρόνια.

Συγκεκριμένα για τα λεμφώματα Hodgkin γίνεται παρακολούθηση:

- ανά 2 με 4 μήνες κατά το 1ο με 2ο έτος
- ανά 3 με 6 μήνες κατά το 3ο με 5ο έτος
- τουλάχιστον 1 φορά τον χρόνο μετά τα 5 χρόνια από την λήξη της θεραπείας

Για το λέμφωμα Non Hodgkin η παρακολούθηση:

- Για επιθετικά λεμφώματα γίνεται συχνά τα πρώτα τρία χρόνια και λιγότερα συχνά στα επόμενα. Μετά το πέρας των 5 ετών είναι λίγες οι πιθανότητες επανεμφάνισης για αυτό δεν απαιτείται τόσο διαρκής παρακολούθηση.
- Για λεμφώματα που αναπτύσσονται αργά, γίνεται συνήθως συχνά για το υπόλοιπο της ζωής του ατόμου.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία θεωρείται από τις πιο συχνές μεθόδους θεραπείας των λεμφωμάτων μαζί με την ακτινοθεραπεία. Η ακτινοβολία ωστόσο δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη χημειοθεραπεία στον έλεγχο της νόσου και στον περιορισμό των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σκοπός της ΧΜΘ είναι η παρεμπόδιση των καρκινικών κυττάρων από το να πολλαπλασιαστούν, να διηθήσουν παρακείμενα όργανα καθώς και να δώσουν μεταστάσεις που θα σκοτώσουν τον ασθενή. Το σύνηθες σχήμα που δίνεται είναι το R-CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone). Τα φάρμακα της χημειοθεραπείας μπορούν να διακριθούν σε διάφορες κατηγορίες, ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, τη χημική δομή τους και τη σχέση τους με άλλα φάρμακα. Η γνώση του τρόπου δράσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι σημαντική για την πρόληψη πιθανών παρενεργειών, αλλά και για να γνωρίζουν οι ογκολόγοι ποια φάρμακα είναι πιθανότερο να έχουν το καλύτερο συνδυασμό και δράση. Επιπλέον, η πληροφορία αυτή, τους βοηθά να καθορίσουν με ποια σειρά και πόσο συχνά θα πρέπει να χορηγείται κάθε φάρμακο του χημειοθεραπευτικού σχήματος που τυχόν επιλέξουν. Τα σχήματα αυτά εφαρμόζονται συνήθως στα στάδια III και IV καθώς και στους ασθενείς σταδίου I και II με ογκώδη νόσο, B συμπτώματα ή σε ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή μετά από ακτινοβολία. Εξίσου ο συνδυασμός ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vincristine και Dacarbazine), είναι ο πιο

διαδεδομένος. Ένα ακόμη σχήμα είναι το BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone) και χρησιμοποιείται συνήθως σε αρχικά στάδιο της νόσου. Το MOPP (Mustine MUSTARD, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone) δινόταν ένα σχήμα κάθε μήνα επί εξάμηνο, ωστόσο έχει κατηγορηθεί για λευχαιμογένεση. Αντί του MOPP εφαρμόζεται χλωραμβουκίλη και ακτινοθεραπεία καθώς και το CHOP. Σε προχωρημένα στάδια δίνεται το υβριδικό σχήμα MOPP/ABV. Οι κύκλοι που δίνονται συνήθως είναι 6 ή 4 μετά την πλήρη ύφεση. Στο λέμφωμα Hodgkin πολλές φορές η θεραπεία είναι μονοήμερη, διαρκεί μερικές ώρες και χορηγείται στη μονάδα ημερήσιας νοσηλείας.

Γενικά στη συνδυασμένη θεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία το βέλτιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με δόσεις της τάξης 30-35 Gy με κλάσματα των 1,75-3 Gy.

Στο λέμφωμα NHL υψηλής κακοήθειας η χορήγηση χημειοθεραπείας γίνεται ενδοφλέβια ενώ στα χαμηλής κακοήθειας η θεραπεία μπορεί να γίνει και με τη λήψη χαπιών. Πολλές φορές γίνεται χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων ο αριθμός αυτών, οι δόσεις και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της ασθένειας. Τα πιο συνηθισμένα είναι οι αλκυλιούντες παράγοντες όπως το cyclophosphamide, chlorambucil και τα ανάλογα πουργινών όπως fludarabine και pentostatin. Υπάρχουν επίσης τα κορτικοστεροειδή όπως η dexamethasone, prednisone, οι ανθρακυκλίνες όπως doxorubicin (Adriamycin), liposomal doxorubicin (Caelyx) οι αντιμεταβολίτες όπως gemcitabine, methotrexate και τα φάρμακα πλατίνας όπως cisplatin και carboplatin. Σε ασθενείς με λέμφωμα το οποίο είτε έχει, είτε μπορεί να αναπτυχθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα προστίθεται η ενδοραχιαία χορήγηση φαρμάκων με συνηθέστερα τα methotrexate and cytarabine.

Παρενέργειες ΧΜΘ

- Αιματολογική τοξικότητα (μυελοκαταστολή). Η τοξικότητα των φαρμάκων της χημειοθεραπείας (κυτταροστατικά) μπορεί να προκαλέσει προσωρινή μείωση της παραγωγής των αιμοσφαιρίων. Εμφανίζεται με αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία.
- Ναυτία-Εμετοί

- Κόπωση
- Στοματίτιδα
- Εξαγγείωση (ιατρογενής)
- Αλωπεκία
- Διάρροια-Δυσκοιλιότητα
- Ηπατοτοξικότητα λόγω της αύξησης των ενζύμων ,όπου μπορεί να εξελιχθεί ως και κίρρωση, νέκρωση
- Νεφροτοξικότητα η οποία αφορά βλάβη των σωληνάρων
- Πνευμονίτιδα (Ίνωση, αναπνευστική ανεπάρκεια, αποφρακτική βροχολίτιδα κ.α)
- Δερματικές βλάβες όπως υπέρχρωση δερμάτος, επιδερμόλυση στις φτέρνες και τις παλάμες ,βλάβες των νυχιών καθώς και πολύμορφο ερύθημα.
- Καρδιοτοξικότητα :οξεία ,υποξεία και χρόνια
- Τέλος βλεννογονίτιδα κυρίως στο στόμα η οποία εμφανίζεται με οίδημα, ουλήτιδες και ουλοραγίες.

Χειρουργικές Τεχνικές

Η συνήθης χρήση χειρουργικών τεχνικών γίνεται για βιοψίες ενώ η επιλογή του χειρουργείου σαν μέθοδο θεραπείας της νόσου Hodgkin και Non Hodgkin είναι σπάνια. Όταν επιλέγεται όμως είναι για την αφαίρεση όγκου ή την αφαίρεση σπλήνα, (σπληνεκτομή) σε NHL κυρίως για ανακούφιση των συμπτωμάτων σπληνομεγαλίας. Σε εντερικά NHL δυνατή είναι και η ανάγκη έκτακτου χειρουργείου λόγω επιπλοκών στη θεραπεία όπως η εντερική αιμορραγία.

Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην θεραπεία

Η πρόγνωση της νόσου είναι συνυφασμένη, πέραν των παραγόντων που έχουν προαναφερθεί ,με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η αξιολόγηση αυτή γίνεται με αντικειμενική-φυσική εξέταση, αξονική τομογραφία και PET/CT. Μπορεί

να γίνει μετά το πέρας δύο ή τριών κύκλων χημειοθεραπείας (πρώιμη ενδιάμεση) και μετά την ολοκλήρωση της εφαρμογής του θεραπευτικού σχήματος. Η παρακολούθηση της εξέλιξης και ανταπόκρισης του μπορεί, αν χρειαστεί, να οδηγήσει σε πρώιμη τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής καταλληλότερη για τον ασθενή.

Τα κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία για τη νόσο NHL που χρησιμοποιούνται διεθνώς από το 1999 από τα αποτελέσματα της IWG International Working Group, μιας ομάδας ανθρώπων με διαφορετικές ειδικότητες, είναι [45]:

- Πλήρη εξαφάνιση όλης της νόσου, κλινικά και ακτινολογικά, όπως και πλήρη υποχώρηση των τυχόν συμπτωμάτων που υπήρχαν πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Απαιτείται επίσης πλήρης επάνοδος σε φυσιολογικά επίπεδα κάθε βιοχημικής διαταραχής σχετιζόμενης με το NHL
- Όλοι οι λεμφαδένες και οι λεμφαδενικές μάζες πρέπει να έχουν επανέλθει σε φυσιολογικό μέγεθος ($\leq 1,5\text{cm}$ η μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρο για αδένες $>1,5\text{cm}$ πριν την έναρξη της θεραπείας). Οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες με μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρο 1,1 έως 1,5 cm πρέπει να έχουν μετά τη θεραπεία μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρο $\leq 1\text{cm}$ ή να έχει γίνει μείωση $\geq 75\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων των προσβεβλημένων λεμφαδένων.
- Ο σπλήνας εφ' όσον ήταν αυξημένων διαστάσεων επί τη βάση των ευρημάτων του ελέγχου με υπολογιστική τομογραφία πρέπει να έχει μειωθεί σε μέγεθος και να μην είναι ψηλαφητός κατά την αντικειμενική εξέταση.
- Σε διήθηση του μυελού των οστών απαιτείται πλήρης εξαφάνιση της διήθησης σε επαναληπτική βιοψία από το ίδιο σημείο.

Η PET/CT στηρίζεται στην μεταβολική δραστηριότητα της νόσου σε αντίθεση με την υπολογιστική τομογραφία η οποία στηρίζεται στις μεταβολές μορφολογίας και διαστάσεων. Σύμφωνα με τα κριτήρια Deauville five-point scale (Deauville 5PS) καθορίζονται τα σημεία παρακολούθησης στην εξέταση FDG PET/CT με βάση την πρόσληψη FDG. Τα δύο όργανα αναφοράς είναι το μεσοθωράκιο και το συκώτι. Το εύρος της κλίμακας είναι 1 έως 5 με το 1 να είναι το καλύτερο σημείο και το 5 το χειρότερο. Αναλυτικότερα:

- Απώλεια πρόσληψης ή υπολείμματος πρόσληψης (όταν γίνεται πρώιμη αξιολόγηση ανταπόκρισης).
- Μερική πρόσληψη ίση ή μικρότερη με την πρόσληψη στο μεσοθωράκιο.
- Πρόσληψη μεγαλύτερη από αυτή στο μεσοθωράκιο αλλά μικρότερη ή ίση με αυτή στο συκώτι.
- Μερική ή σε μέτριο βαθμό υψηλότερη πρόσληψη από το συκώτι.
- Αισθητά αυξημένη πρόσληψη ή ύπαρξη νέων εστιών.

Όσο αφορά το Non Hodgkin λέμφωμα ασθενείς οι οποίοι έχουν θετικό PET μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας έχουν πτωχή πρόγνωση η οποία σχετίζεται με πρώιμη υποτροπή. Αντιθέτως, ασθενείς οι οποίοι έχουν μόνον μη φυσιολογικά ευρήματα στην CT αλλά με αρνητικό PET γενικώς έχουν την ίδια πρόγνωση με εκείνους που έχουν φυσιολογική CT και PET.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στο παρελθόν χορηγούταν μόνο θεραπεία με εκτεταμένα πεδία ακτινοβολήσης (πεδίο μανδύα, ανεστραμμένου «Υ», ολική ακτινοβολήση λεμφαδένων, υφολική ακτινοβολήση λεμφαδένων, τροποποιημένος και mini μανδύας), βαθμιαία διαμορφώνεται η τάση τα πεδία ακτινοθεραπείας να περιλαμβάνουν μόνο τις περιοχές που πάσχουν (involved field radiotherapy-IFRT), ή και μόνο τους προσβεβλημένους λεμφαδένες (involved node radiotherapy-INRT), όταν συνδυάζονται με χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στα αρχικά και ενδιάμεσα στάδια της νόσου, έχει μειώσει τη συνολική δόση ακτινοθεραπείας, που απαιτείται για την εκρίζωση του νοσήματος. Έτσι, ενώ ως μονοθεραπεία η δόση ακτινοθεραπείας που χορηγείτο για ριζική θεραπεία ήταν 36-45 Gy, με την προσθήκη της χημειοθεραπείας έχει μειωθεί στα 30 Gy. Με την εισαγωγή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας ως βασική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, μειώθηκαν τα περιστατικά που φτάνουν σε ακτινοθεραπεία όπως τα στάδια I και II που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση στην συστηματική θεραπεία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε περιορίσει τα απώτερα αποτελέσματα των μεγάλων πεδίων ΑΚΘ π.χ. μανδύα, όπως ο καρκίνος του μαστού κυρίως σε νέες ασθενείς και η περικαρδίτιδα ως απότοκα του

συνδυασμού των δύο θεραπειών. Η εφαρμογή εξ' άλλου της εξέτασης PET-CT έχει βελτιώσει τον σχεδιασμό της ακτινοβολητέας περιοχής στο πλάνο ακτινοθεραπείας δεδομένου ότι διακρίνεται σαφώς η περιοχή της νόσου από την ατελεκτασία, ιδίως σε θωρακική εντόπιση.

Οι δόσεις ΑΚΘ στις δύο μεγάλες ομάδες λεμφωμάτων δεν είναι ίδιες. Στα Hodgkin's λεμφώματα οι δόσεις κυμαίνονται από 2000 cGy έως 3600 cGy ανάλογα με την ηλικία, την έκταση και την ανταπόκριση της νόσου στην ΧΜΘ.

Στα non-Hodgkin's λεμφώματα αλλάζει τόσο η χημειοθεραπευτική, όσο και η ακτινοθεραπευτική προσέγγιση, αφού και η βιολογία της νόσου είναι διαφορετική. Οι συνολικές δόσεις ΑΚΘ ξεκινούν από 3400 cGy έως 4600 cGy ανάλογα με την ανταπόκριση στην ΧΜΘ και την ηλικία των ασθενών. Στη μελέτη EORTC (European Organization For Research Treatment Of Cancer) – GELA H8F, 542 ασθενείς με ευνοϊκή πρόγνωση και σταδίου I – II HL κατατάχθηκαν τυχαία σε STLI ή χημειοθεραπεία (MOPP – ABV x3) παράλληλα με IFRT. Ύστερα από διάστημα παρακολούθησης 92 μηνών, τόσο το ελεύθερο διάστημα (event free survival – EFS) όσο και η συνολική επιβίωση ήταν σαφώς πιο επιτυχής ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με IFRT. Στην περίπτωση ασθενών με δυσμενή πρόγνωση HL αρχικών σταδίων, η μελέτη GHSG HD8 σύγκρινε ακτινοθεραπεία εκτεταμένων πεδίων, με ίδιας δόσης IFRT μαζί με χημειοθεραπεία. Μετά από πολύκαιρη μεταθεραπευτική μελέτη, δεν φάνηκε διαφορά στο EFS ούτε στη συνολική 5ετή επιβίωση, ενώ το σχήμα IFRT υπερείχε όσον αφορά στη λιγότερη συχνότητα εμφάνισης οξείας τοξικότητας της θεραπείας. Η μελέτη EORTC-GELA H8U σύγκρινε 4 ή 6 κύκλους χημειοθεραπείας με το συνδυασμό MOPP/ABV ακολουθούμενη από STLI ή IFRT σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο δυσμενούς πρόγνωσης. Μετά από 5έτη μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ακτινοθεραπευτικών σχημάτων όσον αφορά το EFS ή τη συνολική επιβίωση. Υπάρχουν πολλές ακόμα έρευνες στη διεθνή βιβλιογραφία όπου τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της IFRT ακτινοθεραπείας, καθιστώντας τη παράλληλα με ΧΜΘ την ενδεδειγμένη θεραπεία σε ασθενείς με αρχικών σταδίων Hodgkin Λέμφωμα. Με βάση τον ορισμό της ASTRO 2002, το IFRT αφορά σε ακτινοθεραπεία περιοχής λεμφαδενικών ομάδων και όχι σε θεραπεία συγκεκριμένων μεμονωμένων λεμφαδένων. Τα κυριότερα πεδία, που καθορίζονται ανάλογα με την αρχική εντόπιση της νόσου είναι: α) τράχηλος, που περιλαμβάνει

τον ομόπλευρο τράχηλο και την υπερκλείδια χώρα, β) μεσοθωράκιο κατά το οποίο γίνεται θεραπεία στους μεσοθωρακικούς και πυλαίους λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα με ή χωρίς τους υπερκλείδιους, γ) μασχαλιαίο πεδίο που συμπεριλαμβάνει και την ομόπλευρη υπερκλείδια και υποκλείδια χώρα, δ) βουβωνικό πεδίο.

Κλασματοποίηση

Η τυπική κλασμάτωση και η συνολική δόση για θεραπευτική αγωγή δίδονται παρακάτω. Αυτές είναι επίσης οδηγίες για την παρηγορητική θεραπεία:

- Για το στάδιο λεμφώματος Hodgkin I-IIA χωρίς παράγοντες κινδύνου: 2 Gy x 10
- Γενικά για το λέμφωμα του Hodgkin: 1,75 Gy x 17
- Για θεραπευτική αγωγή του μη καλά ανταποκρινόμενου non - Hodgkin λεμφώματος: 2 Gy x 15
- Για επιθετικό NHL: 2 Gy x 20.

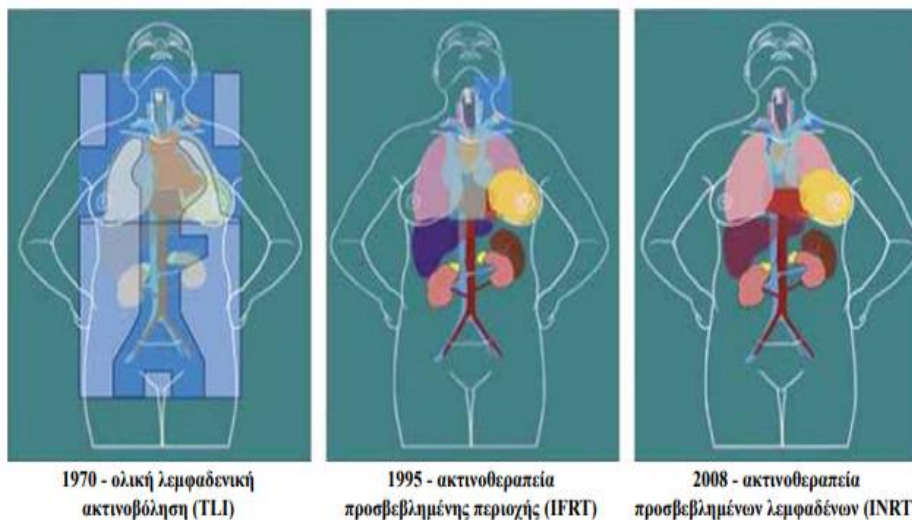
Εκτεταμένη ακτινοβολία πεδίου -EFRT (Extended Field Radiation Therapy)

Η εκτεταμένη ακτινοβολία πεδίου ήταν το πρωταρχικό πλάνο ακτινοθεραπείας και θεραπείας γενικά για τα λεμφώματα Hodgkin με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σχέση με την ίαση του ασθενούς. Το πρόβλημα ωστόσο έγκειται στην αυξημένη τοξικότητα λόγω της ακτινοβολίας σε μεγάλη-εκτεταμένη περιοχή με αποτέλεσμα, παρά το καλό ποσοστό επιβίωσης, συχνή η ανάπτυξη δευτεροπαθούς κακοήθειας ή επιπλοκών σε κριτικά όργανα. Η ακτινοβολία σε αυτό το πλάνο θεραπείας δίνεται στις κύριες περιοχές λεμφαδένων που έχουν προσβληθεί καθώς και στις γύρω φυσιολογικές περιοχές λεμφαδένων. Η εφαρμογή του γινόταν παλαιότερα που το λέμφωμα είχε εξαπλωθεί, παρόλο που οι γιατροί δεν μπορούσαν

πραγματικά να το ανιχνεύσουν σε αυτές τις περιοχές. Αυτό ονομάζεται εκτεταμένη ακτινοβολία πεδίου και σε αυτήν ανήκουν τα παρακάτω πεδία:

- Εάν το λέμφωμα εντοπίζεται στο άνω μέρος του σώματος, δίνεται ακτινοβολία στο **πεδίο του μανδύα**, το οποίο περιλαμβάνει περιοχές λεμφαδένων στο τράχηλο, το στήθος και τις μασχάλες. Μερικές φορές επεκτείνεται για να συμπεριλάβει επίσης λεμφαδένες στην άνω κοιλιακή χώρα (κοιλιά).
- Η θεραπεία με **ανεστραμμένο πεδίο Υ** περιλαμβάνει τους λεμφαδένες στην άνω κοιλιακή χώρα, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες στη πύελο.
- Όταν δοθεί ανεστραμμένη ακτινοβολία πεδίου Υ μαζί με ακτινοβολία πεδίου μανδύα, ο συνδυασμός ονομάζεται **ολική ακτινοβολήση**.

Επειδή σχεδόν όλοι οι ασθενείς με HL υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, σπάνια συνδυαστικά χρησιμοποιείται εκτεταμένη ακτινοβολία πεδίου καθώς σύμφωνα με έρευνες όπως προαναφέρθηκε τα αποτελέσματα είναι ίδια και καλύτερα όσον αφορά επιπλοκές λόγω ακτινοβολήσης, με διαφορετικά πλάνα θεραπείας όπως η ακτινοθεραπεία προσβεβλημένων περιοχής IFRT (Involved Field Radiation).



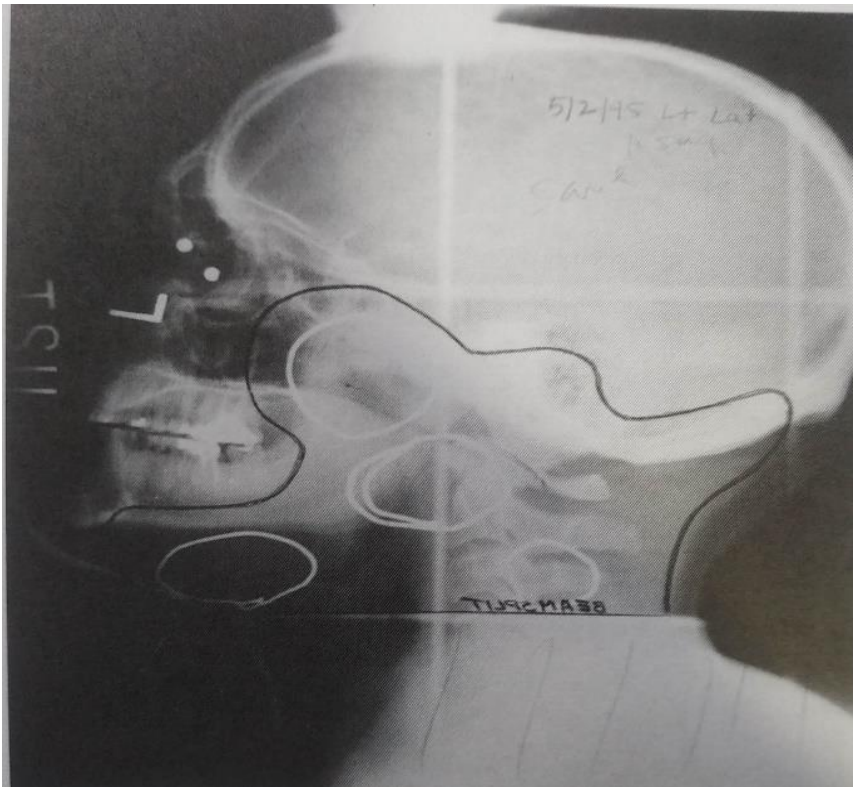
Εικόνα 1. Εξέλιξη στα πεδία ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin

Εικόνα 23. Εξέλιξη στα πεδία ακτινοθεραπείας για νόσο Hodgkin.

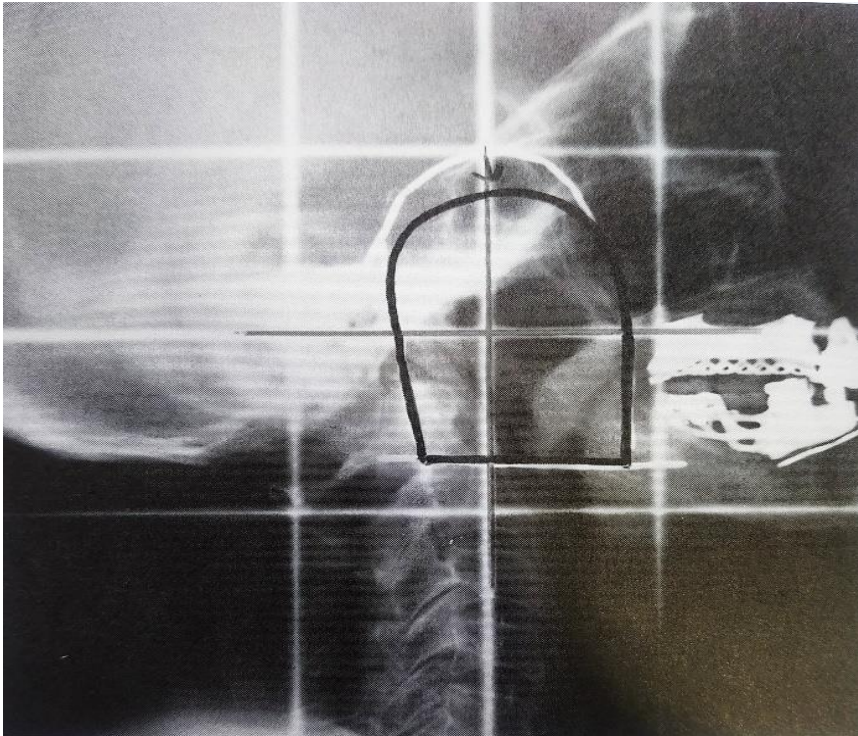
Πεδίο Μανδύας- Mantle Field

Το πεδίο μανδύα θεωρείται ως εκτεταμένη θεραπεία πεδίου της υπερδιαφραγματικής εξάπλωσης του λεμφώματος Hodgkin. Το πλάνο μανδύα (mantle) , χρησιμοποιείται σπάνια σήμερα, αλλά πολλοί μακροχρόνιοι επιζώντες του HL είναι αυτοί που έχουν λάβει αυτή τη θεραπεία. Πολλά παραδείγματα εμπλεκόμενης ακτινοθεραπείας στο διάφραγμα μπορούν να θεωρηθούν τμήμα του πεδίου μανδύα. Η ακτινοβολία πεδίου μανδύα είναι ένας τύπος θεραπείας ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται για το λέμφωμα Hodgkin, που βοήθησε στην αύξηση των ποσοστών θεραπείας στη δεκαετία του 1960. Η ακτινοβολία παραδόθηκε σε μια μεγάλη περιοχή του λαιμού, του στήθους και της μασχάλης για να καλύψει όλες τις κύριες περιοχές των λεμφαδένων στο άνω μισό του σώματος. Ένα μέρος των πνευμόνων, της καρδιάς και των ώμων ήταν προστατευμένο από τη δέσμη ακτινοβολίας για τη μείωση των παρενεργειών. Ο όρος «μανδύας» προέρχεται από το όνομα ενός ενδύματος, σαν ένα μανδύα, που χρησιμοποιείται πολλά χρόνια πριν. Το σχήμα της εκτεθειμένης περιοχής - το πεδίο ακτινοβολίας - έχει περιγράμματα που μοιάζουν με το προστατευτικό μανδύα. Αυτός ο τύπος μεγάλου πεδίου ακτινοβολίας δεν χρησιμοποιείται συνήθως σήμερα. Ωστόσο, λίγες δεκαετίες πριν, όταν δεν υπήρχε πολύ αποτελεσματική χημειοθεραπεία για τη θεραπεία λεμφώματος Hodgkin, αυτή η τεχνική χρησιμοποιήθηκε για να θεραπεύσει με επιτυχία έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με νόσο Hodgkin πρώιμου σταδίου. Με την πρόοδο της θεραπείας, τα σχήματα χημειοθεραπείας χρησιμοποιούνται τώρα σε όλους τους ασθενείς και η ακτινοβολία παραδίδεται μόνο σε μια μικρή περιοχή που είχε αρχικά διευρυμένους κόμβους - μια τεχνική που ονομάζεται εμπλεκόμενη ακτινοβολία πεδίου. Το πεδίο μανδύας περιέχει όλες τις κύριες λεμφαδενικές περιοχές πάνω από το διάφραγμα μαζί με τραχηλικούς, υπερκλειδίους, μασχαλιαίους, υποκλειδίους, μεσοθωρακικούς και πνευμονικούς λεμφαδένες. Αυτές οι περιοχές είτε έχουν προσβληθεί ή είναι πολύ πιθανό να προσβληθούν στους περισσότερους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin. Το ανώτερο όριο του πεδίου βρίσκεται στο κάτω μέρος του κλάδου της κάτω γνάθου και της μαστοειδής απόφυσης. Το κατώτερο όριο, το οποίο μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την έκταση της ενδοθωρακικής ασθένειας, είναι κοντά στην αρχή του διαφράγματος. Τα πλάγια όρια του πεδίου περιέχουν μεγάλη έκταση από τις μασχάλες και εκτείνεται πέρα από τις κεφαλές των βραχιονίων.

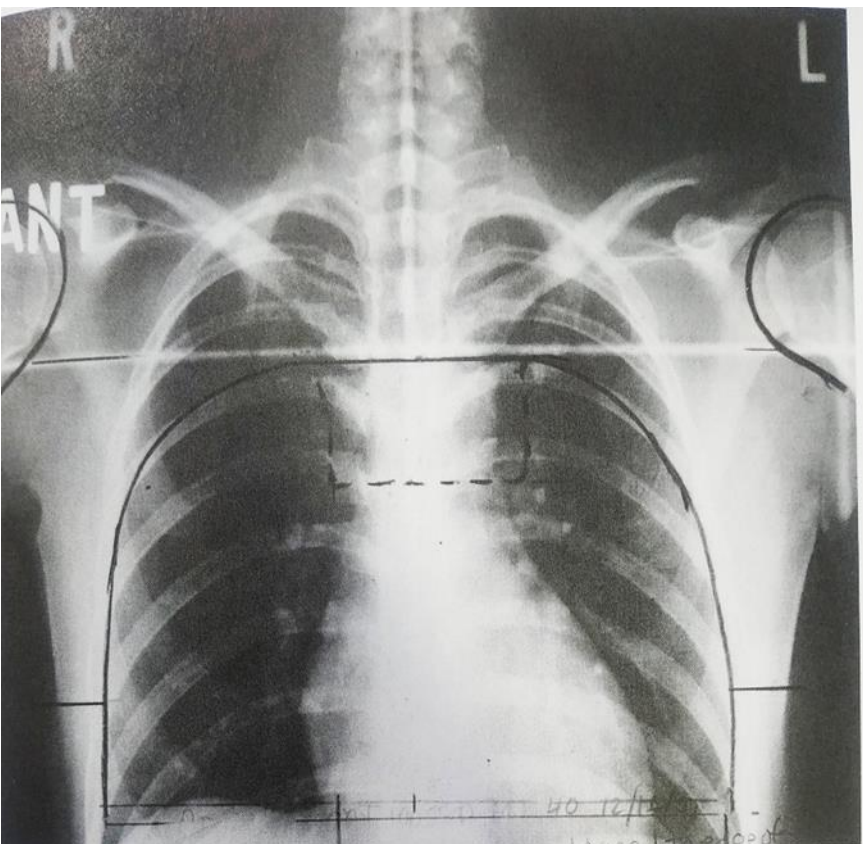
- Το πεδίο **υψηλού** μανδύα περιλαμβάνει τη θεραπεία των ανώτερων τραχηλικών λεμφαδένων και του δακτυλίου Waldeyer συμπεριλαμβανομένου του πεδίου αμυγδαλής.(Εικ24)
- Πεδίο πρόσθιου ωτιαίου-**Preauricular Field** όταν υπάρχει προσβολή των λεμφαδένων προ του ωτός ή όταν οι άνω τραχηλικοί λεμφαδένες προσβάλλονται και το θεραπευτικό πλάνο περιέχει μόνο ακτινοθεραπεία.(Εικ.25)
- **Mini-mantle-Μεσαίο** Περιλαμβάνει τους κατώτερους τραχηλικούς λεμφαδένες και το άνω μεσοθωράκιο μέχρι το διχασμό της τραχείας.(Εικ.26)



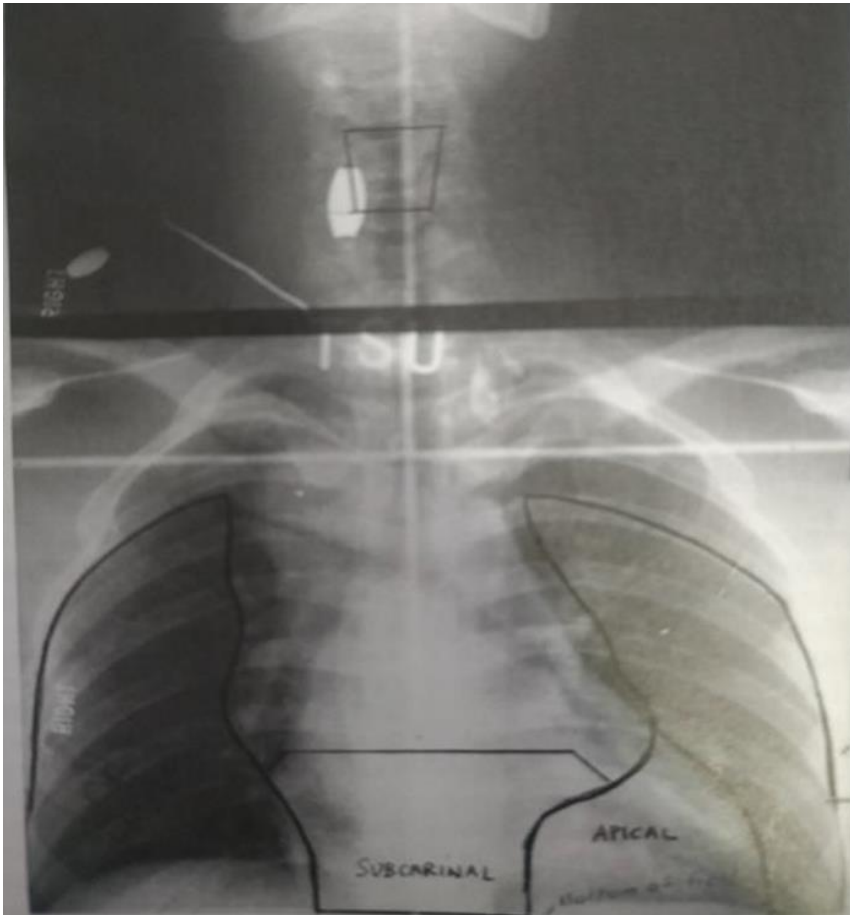
Εικόνα 24.
Πεδίο υψηλού μανδύα



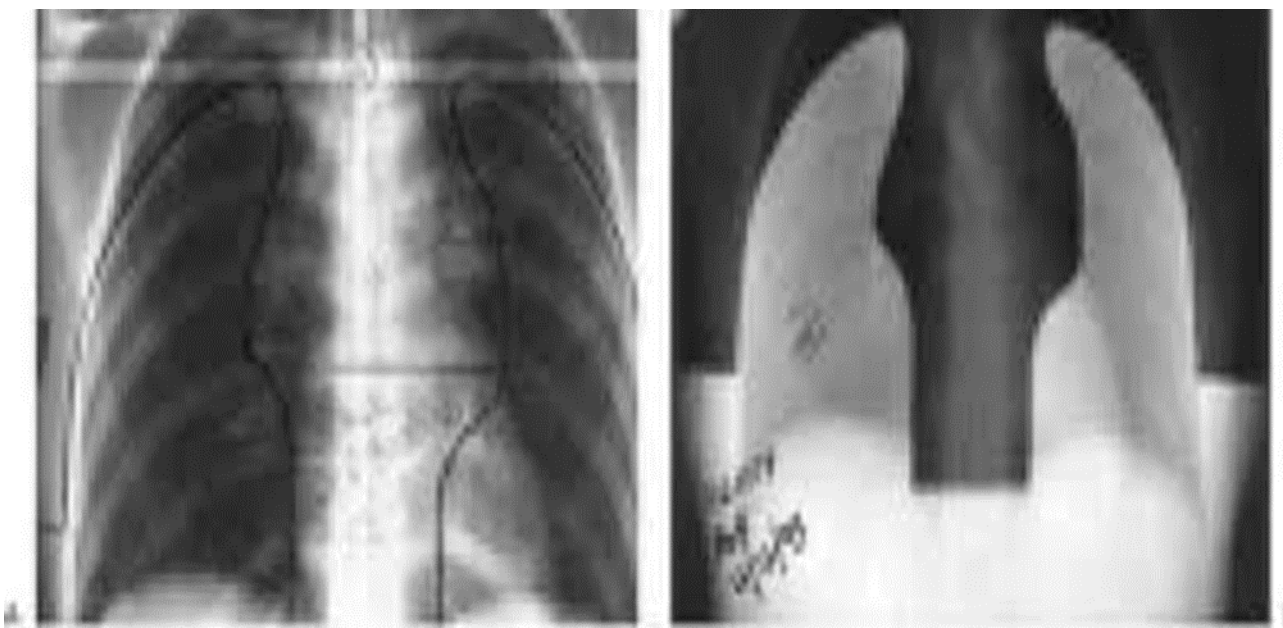
Εικόνα 25.
Preauricular Field



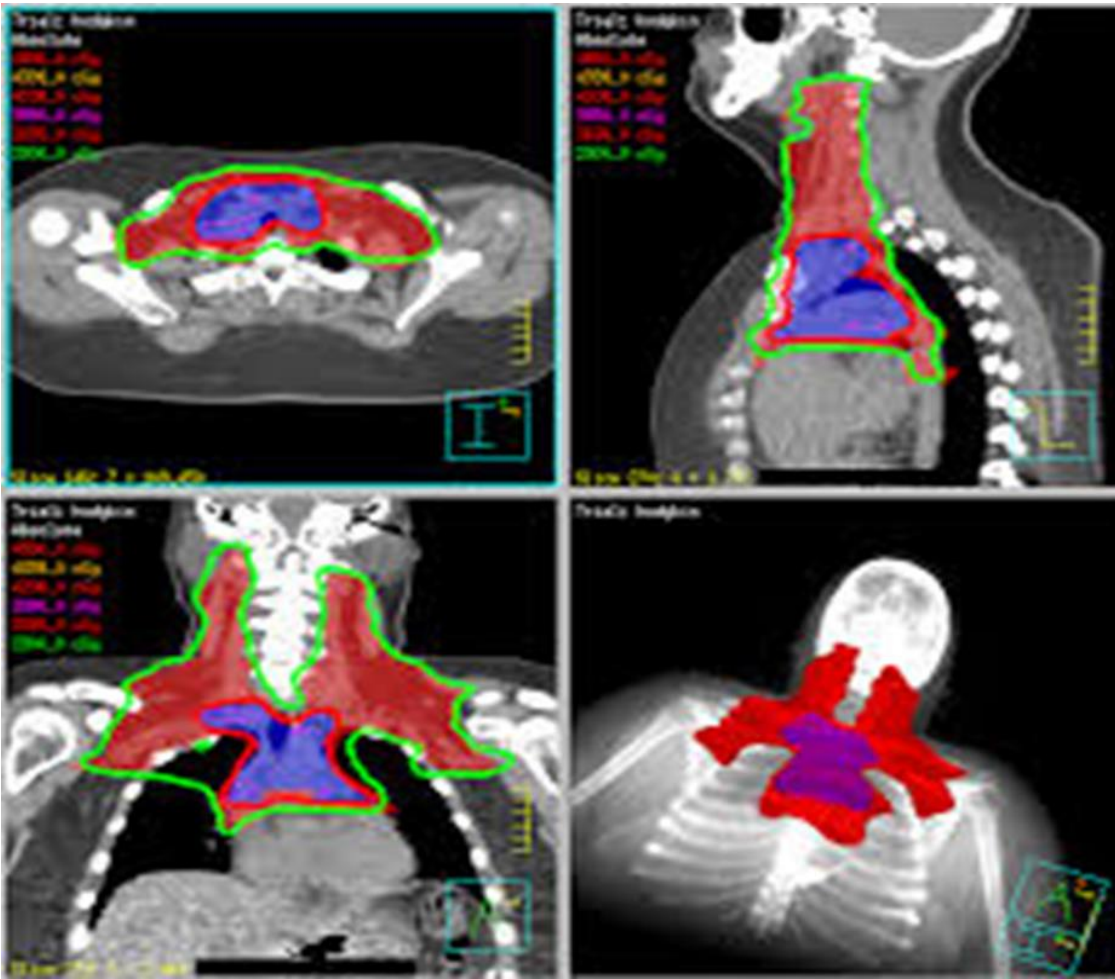
Εικόνα 26. Mini-Mantle
πεδίο



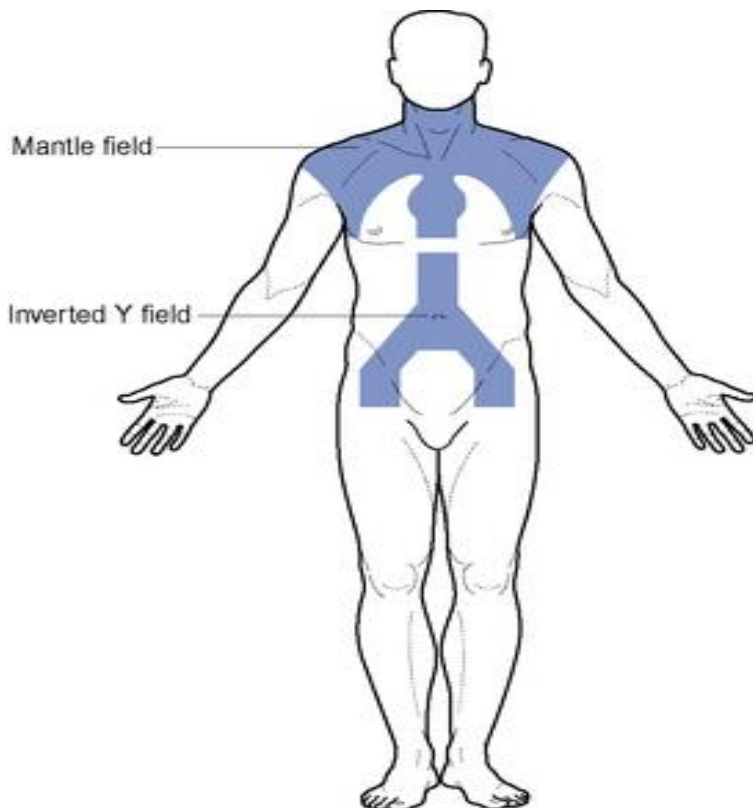
Εικόνα 27. Το πεδίο Μανδύας



Εικόνα 28. Το πεδίο Μανδύας

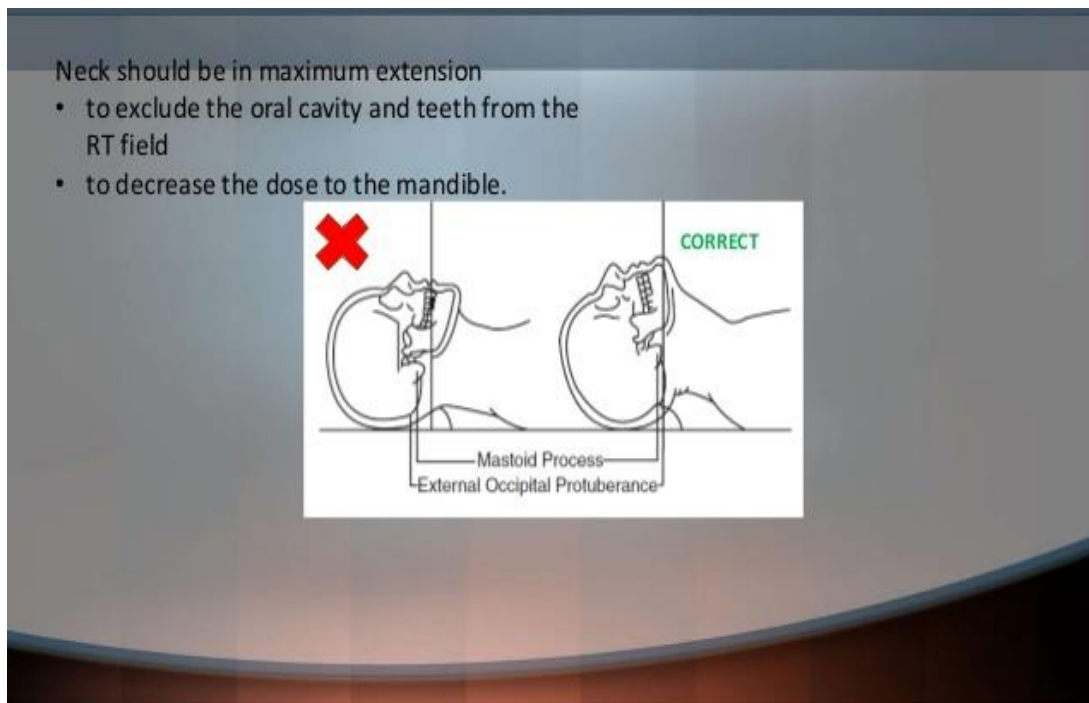


Εικόνα 29.
Το πεδίο
Μανδύας



Εικόνα 30.
Το πεδίο Μανδύα και
Ανεστραμμένου Υ.

Η τοποθέτηση του ασθενούς είναι ύπτια, με τον λαιμό σε υπερέκταση προκειμένου να μειωθεί η δόση στη κάτω γνάθο και η οδοντοστοιχία να είναι εκτός πεδίου ακτινοβολήσης. Τα χέρια τοποθετούνται στη μέση έτσι ώστε να μην δημιουργούνται πτυχές στις μασχάλες. Για την επαναληψιμότητα της θέσης της κεφαλής, τραχήλου ή ώμων μπορεί να χρησιμοποιηθεί θερμοπλαστική μάσκα. Χρησιμοποιείται τεχνική SSD(Source to surface distance) ή SAD(Source to axis distance) τεχνική. Με την τεχνική SAD τοποθετείται το κέντρο της ακτινοβολητέας περιοχής (όγκος) στο ισόκεντρο ενώ με την SSD, το ισόκεντρο βρίσκεται στην επιφάνεια του δέρματος καθώς η απόσταση πηγής και επιφάνειας ασθενούς διατηρείται σταθερή για κάθε δέσμη.



Εικόνα 31. Τοποθέτηση κεφαλής και έκταση λαιμού στο πεδίο μανδύα

Όρια πεδίου

Μετά από περιορισμένη χημειοθεραπεία για εντοπισμένα λεμφώματα, η πρωταρχικά προσβεβλημένη μακροσκοπική περιοχή χρησιμοποιείται ως βάση για τη διαμόρφωση του πεδίου. Για υπολειμματικές περιοχές μετά από πλήρη χημειοθεραπεία σε προχωρημένα στάδια, ο υπολειμματικός όγκος χρησιμοποιείται συνήθως ως βάση. Τα επαρκή περιθώρια από τον μακροσκοπικό όγκο έως το όριο πεδίου, εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες. Για αρχικά στάδια NHL και HL

χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία ή μετά από χημειοθεραπεία (3-6 θεραπείες με βάση CHOP, 2-4 ABVD), τα περιθώρια από την αρχική επέκταση έως το όριο πεδίου πρέπει να είναι 3-4 cm στην κατακόρυφη κατεύθυνση από την αρχική έκταση και 2 cm στο εγκάρσιο επίπεδο . Για υπολειμματικές περιοχές μετά από πλήρη χημειοθεραπεία για προχωρημένα NHL και HL και σχετικά μικρή εσωτερική κινητικότητα, τότε χρησιμοποιούνται 2 cm από τον υπολειπόμενο όγκο έως το όριο πεδίου. Μεγαλύτερα περιθώρια πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περιοχές με μεγάλη εσωτερική κινητικότητα (κοιλιακή χώρα, δομές κοντά στο διάφραγμα). Συνήθως, σε οζώδη νόσο, ο όγκος στόχος περιλαμβάνει ολόκληρη την περιοχή των λεμφαδένων στο εγκάρσιο επίπεδο.

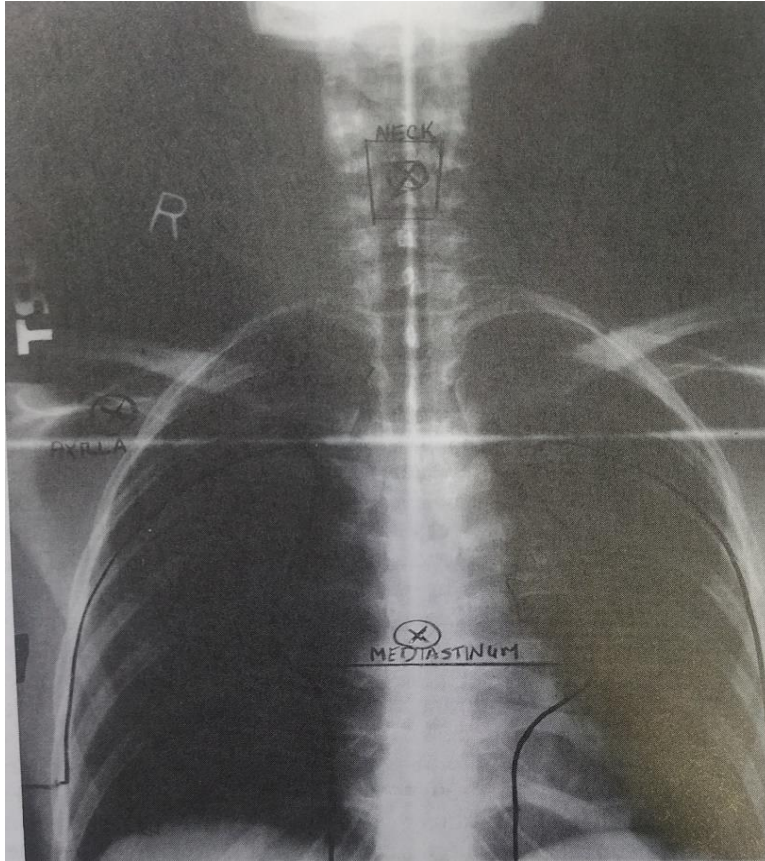
Για εξωσωματικά λεμφώματα / εκδηλώσεις οργάνων, μερικές φορές περιλαμβάνεται ολόκληρο το όργανο (θυρεοειδής αδένας, στομάχι, εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός). Η εσωτερική κινητικότητα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη εδώ, για παράδειγμα κίνηση στομάχου, κίνηση πνευμόνων κ.λπ. Για αρκετούς εντοπισμούς οργάνων, δεν είναι δυνατόν να δοθούν πλήρεις δόσεις σε ολόκληρο το όργανο λόγω της ανοχής στην ιοντίζουσα ακτινοβολία (πνεύμονες, ήπαρ, νεφρά) και τα πεδία / δόσεις πρέπει να προσαρμοστούν ανάλογα.

Μέτρηση κατανομής της δόσης

Στο treatment planning System , υπάρχουν δοσομετρικοί υπολογισμοί οι οποίοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τόσο την πρωτεύουσα ακτινοβολία όσο και την σκεδαζόμενη. Τα σταθερά σημεία για τα οποία υπολογίζεται η δόση είναι ο τραχήλος, η υπερκλείδια περιοχή, μασχάλες, μεσοθωράκιο, δόσεις στην σπονδυλική, τον κεντρικό άξονα και στα κατώτερα όρια. Συγκεκριμένα (Εικ.32):

- Η δόση στην υπερκλείδια περιοχή μετριέται στο έξω τριτημόριο της κλείδας.
- Η δόση στη μασχαλιαία περιοχή μετριέται στο παχύτερο μέρος της μασχάλης.
- Η δόση στην περιοχή του τραχήλου μετριέται στο ύψος του θυρεοειδούς χόνδρου.

- Η δόση στο μεσοθωράκιο μετριέται 5 cm πάνω από το κατώτερο όριο του πεδίου.



Εικόνα 32.

Μέτρηση κατανομής της δόσης

Organs At Risk (OAR)

Βλεννογόνος

Η οξεία τοξικότητα του βλεννογόνου όπως η βλεννογονίτιδα στο στόμα, φάρυγγα και οισοφάγο εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς και σε κάποιους από αυτούς δημιουργεί σημαντικά προβλήματα.

Δέρμα και μαλλιά

Αναστρέψιμη αλωπεκία σε ακτινοβολημένες περιοχές του οπίσθιου κρανίου και της γνάθου, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης γενιάδας. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί πόνος στο δέρμα και στην μασχαλιαία περιοχή των πτυχών του δέρματος.

Μυελός των οστών

Ανάλογα με τη λειτουργία του μυελού των οστών, μπορεί να συμβεί μείωση των μετρήσεων και θα πρέπει να μετρηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια και λίγο μετά τη θεραπεία.

Φακός, μάτια, οπτικό χίασμα, υπόφυση

Τα πεδία στους περιαρθρικούς λεμφαδένες και ο δακτύλιος του Waldeyer μπορεί να δώσουν μια μικρή δόση σε αυτά τα όργανα, η οποία συνήθως είναι κάτω από το όριο ανοχής της δόσης. Είναι σημαντικό να αποφεύγονται ακούσια σημεία πρόσβασης σε αυτά τα όργανα.

Γνάθος και στοματική κοιλότητα

Τα δόντια πρέπει να επανεξετάζονται και να υποβάλλονται σε θεραπεία πριν από την ακτινοθεραπεία για να αποφευχθεί μεταγενέστερη οστεονέκρωση. Καταληκτικά πρέπει να χρησιμοποιείται οδοντιατρική θεραπεία μετά από ακτινοβολία της περιοχής της γνάθου.

Σιελογόνοι αδένες

Η ξηροστομία μπορεί να είναι αναμενόμενη συμπεριλαμβανομένων και των δύο παρωτιδικών αδένων. Με τους σύγχρονους τρόπους ΑΚΘ (IMRT Vmat τεχνική) οι παρενέργειες αυτές είναι πολύ περιορισμένες.

Θυρεοειδής αδένας

Τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς με λέμφωμα με ακτινοβολία στον αυχένα αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό μέσα στα χρόνια. Ενδείκνυται η παρακολούθηση της κατάστασης του θυρεοειδούς καθ' όλη τη διάρκεια ζωής. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς μπορεί να εμφανιστεί χρόνια μετά τη θεραπεία με ακτινοβολία.

Πνεύμονες

Υποξεία μετακινική πνευμονίτιδα κατά τους πρώτους μήνες μετά τη θεραπεία μπορεί να εμφανιστεί. Οι ακτινοβολημένες περιοχές των πνευμόνων, συχνά αναπτύσσουν ίνωση με την πάροδο του χρόνου, εάν δεν αντιμετωπιστούν θεραπευτικά.

Καρδιά

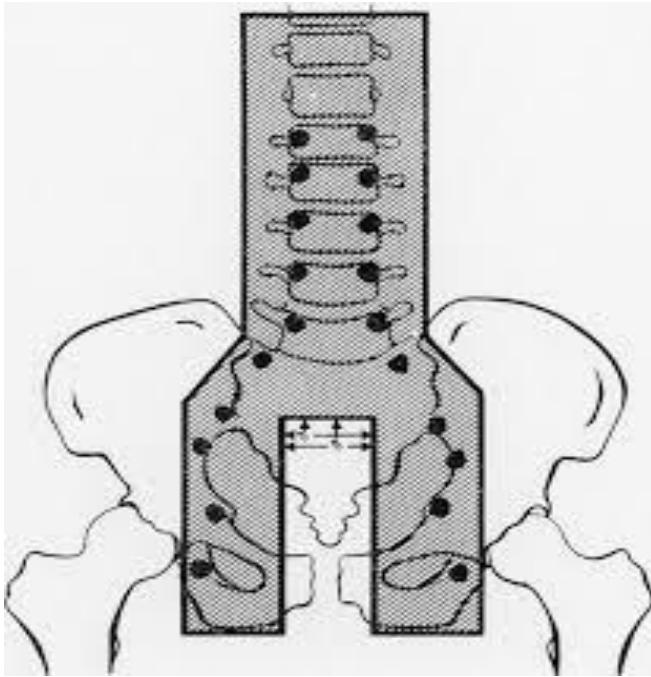
Όταν στην ακτινοβολητέα περιοχή περιλαμβάνεται τμήμα της καρδιάς, τα προβλήματα των βαλβίδων, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και η συστηματική περικαρδίτιδα είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως ακτινοβοληθεί με πεδίο μανδύα για λέμφωμα Hodgkin. Υπάρχουν και ακολουθούνται διεθνείς οδηγίες για την δόση ανοχής των υγείων ιστών ανάλογα με τον όγκο τους που ακτινοβολείται. Οι οδηγίες στη Νορβηγία προτείνουν ετήσια παρακολούθηση με έναν γενικό ιατρό, που ξεκινά 10 χρόνια μετά τη θεραπεία, η οποία εστιάζει στη μείωση άλλων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερχοληστερολαιμία, υψηλή αρτηριακή πίεση, σωματική αδράνεια) και στην έγκαιρη αξιολόγηση των συμπτωμάτων ή αλλαγών που υποδηλώνουν οι καρδιακές παθήσεις. Οι ασθενείς πρέπει να αποθαρρύνονται έντονα από το κάπνισμα.

Ανεστραμμένο Υ

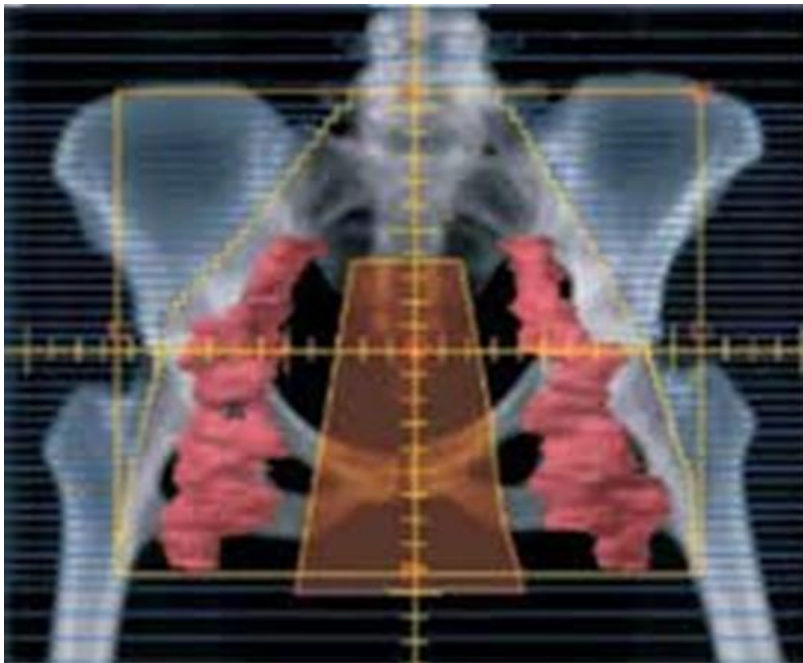
Το πεδίο ανεστραμμένου Υ προήλθε από το εκτεταμένο πεδίο για τη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin. Το τυπικό πεδίο ανεστραμμένου-Υ σπάνια χρησιμοποιείται σήμερα, ένα πλήρως ανεστραμμένο πεδίο Υ χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για υποδιαφραγματικές εκδηλώσεις όταν οι πνευμονικοί και παρααορτικοί λεμφαδένες απαιτούν θεραπεία. Το πνευμονικό πεδίο περιλαμβάνει την λαγόνια αρτηρία και βουβωνικούς λεμφαδένες. Λόγω αυτών απαιτείται προσεκτικό blocking με σκοπό την προστασία υγίων οργάνων κοντά στην περιοχή αυτή. Το κατώτερο όριο καθορίζεται με ψηλάφηση ώστε να εμπεριέχει τους βουβωνικούς λεμφαδένες, το οποίο με ακτινολογική απεικόνιση μπορεί να βρίσκεται στο κατώτερο όριο του ελάσσονα τροχαντήρα. Τα πλάγια όρια του πεδίου πρέπει να είναι τέτοια ώστε να συμπεριλαμβάνονται οι λεμφαδένες λαγόνιου όπως αυτό καθορίζεται από λεμφογραφία ή αξονική με διάστημα (margin) 0,5cm γύρω από τους λεμφαδένες αυτούς. Για να αποφευχθεί η πρόκληση αμηνόρροιας λόγω της ακτινοβολίας στις γυναίκες, καθώς οι ωοθήκες βρίσκονται μέσα στο πνευμονικό πεδίο, γίνεται λαπαροσκοπικά η μετακίνησή τους. Συγκεκριμένα τοποθετούνται όσο πιο χαμηλά γίνεται πίσω από το σώμα της μήτρας. Με τη χρήση διπλού πάχους (10 HVL) midline blocker αν οι ωοθήκες βρίσκονται τουλάχιστον 2cm από τα όρια του block αυτού η δόση μειώνεται στο 8% αυτής που δέχονται οι λαγόνιοι λεμφαδένες. Στους

άντρες η δόση στους όρχεις μπορεί να φτάσει και το 10% της δόσης που δέχονται οι βουβωνικοί λεμφαδένες. Η χρήση ειδικά κατασκευασμένου προστατευτικού για την περιοχή αυτή μπορεί να μειώσει τη δόση από 0,75 έως και 3% κατά κύριο λόγο εξαιτίας σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Το πεδίο Υ καλύπτει συνήθως και τις δύο περιοχές της βουβωνικής χώρας, αλλά πλέον, είναι πιο συνηθισμένο να καλύπτονται μόνο τμήματα αυτής της μεγάλης περιοχής μέχρι τη διακλάδωση των μεγάλων αγγείων, η παραορθική περιοχή με τη μία πλευρά της λεκάνης (πεδίο L ή πεδίο ποδιού σκύλου) ή μόνο λεμφαδένες στη βουβωνική χώρα στη μία πλευρά πιθανώς με την περιφερική λαγόνια περιοχή. Μερικές φορές ο σπλήνας περιλαμβάνεται με τον όγκο-στόχο. Το κάτω όριο του πεδίου εκτείνεται κάτω από τη βουβωνική χώρα με επαρκές περιθώριο για ψηλά ευρήματα. Εάν περιλαμβάνονται επίσης οι περιοχές του μηριαίου λεμφαδένα, το περίγραμμα του ουραίου πεδίου μπορεί να βρίσκεται στο μηρό. Το πεδίο καταλήγει πλευρικά στο μεγαλύτερο πλάτος της βουβωνικής χώρας, το οποίο είναι τυπικά το πλευρικό περίγραμμα της κοτύλης. Η εφαρμογή της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση χρησιμοποιώντας την τεχνική SAD είτε σε ύπτια ή πρηνή θέση με SSD τεχνική. Τα μπλοκ προστασίας υγιών ιστών, τοποθετούνται πάνω από το πρωτεύον πεδίο σε σχήμα ανεστραμμένου-Y. Ένα μπλοκ τοποθετείται παράλληλα με την κάτω θωρακική και οσφυϊκή σπονδυλική στήλη μέχρι το O4 για να προστατεύσει τα νεφρά, το παχύ και λεπτό έντερο. Το τυπικό πλάτος πεδίου που καλύπτει τα εγκάρσια επίπεδα διμερώς με περιθώριο 0,5-1 cm δίνει τυπικό πλάτος 8-10 cm. Από το κάτω άκρο του O4, ένα μπλοκ σύρεται διαγώνια προς τα πλευρικά όρια των κοτυλών. Από την κοτύλη, το περίγραμμα του πεδίου συνεχίζει κατακόρυφα προς τα κάτω.

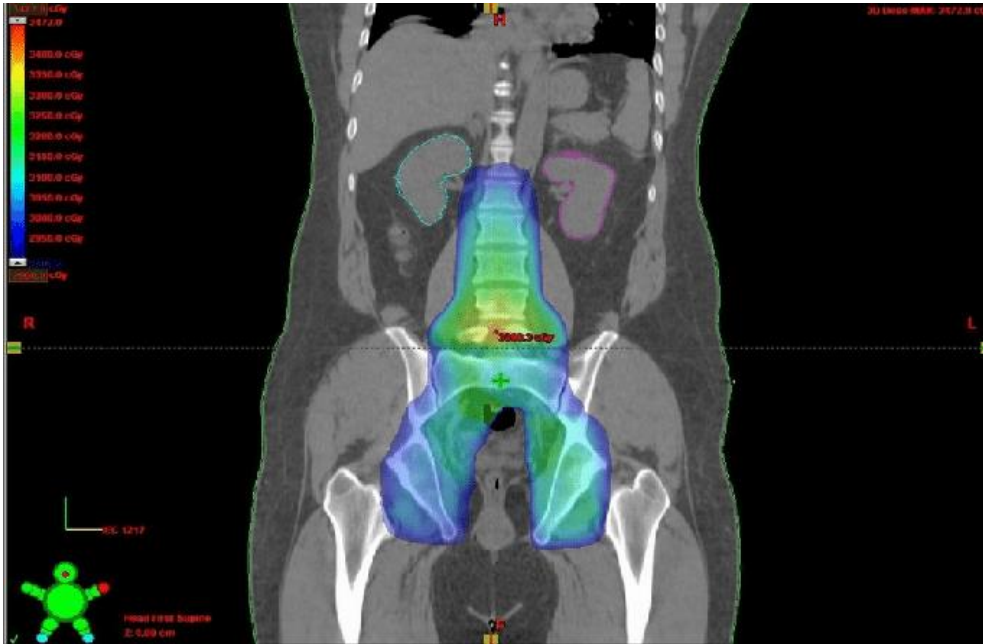
Ένα μπλοκ τοποθετείται στη μέση γραμμή της λεκάνης για να προστατεύσει την ουροδόχο κύστη, το ορθό και τα γεννητικά όργανα. Ένα πρότυπο μπλοκ χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως για αυτό, το οποίο ήταν ένα μπλοκ μόλυβδου που τοποθετήθηκε σε μια βάση φίλτρου στο κάτω μέρος του πεδίου για να προστατεύσει τους όρχεις στους άνδρες και ένα ορθογώνιο τμήμα, που μπορεί να μετατοπιστεί, θα μπορούσε να επεκταθεί κρανιακά για να μπλοκάρει την ουροδόχο κύστη για τους άνδρες και γυναίκες. Σήμερα, ένας πολυπλευρικός συναρμολογητής με πρόσθετο υλικό μπλοκ είναι μια πιο κατάλληλη εναλλακτική λύση.



Εικόνα 33. Πεδίο Ανεστραμμένου Υ



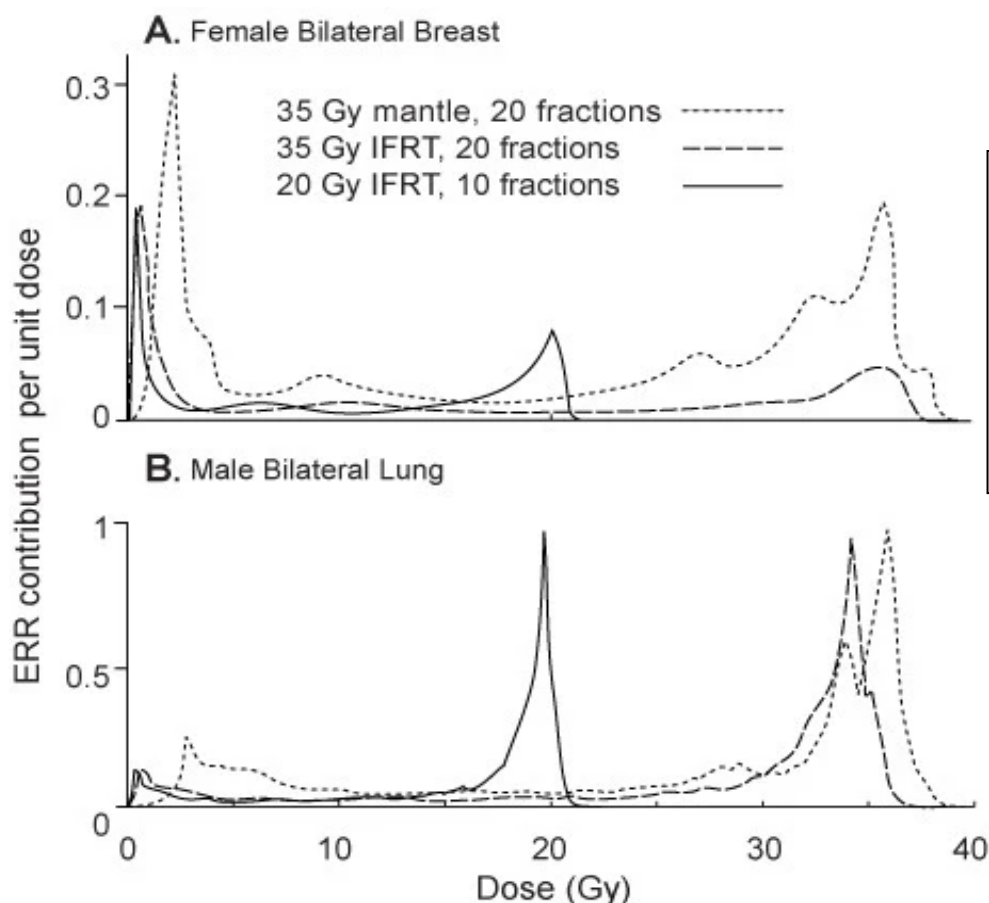
Εικόνα 34.Πεδίο ανεστραμμένου Υ-Πυελικό.



Εικόνα 35. Πεδίο Ανεστραμμένου Υ
 Στεφανιαία τομή που δείχνει την αθροιστική κατανομή της δόσης όλων των πεδίων.

Δευτερογενής καρκίνος

Όπως και για το πεδίο του μανδύα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δημιουργίας για άλλες μορφές καρκίνου, ειδικά για τα όργανα εντός του πεδίου ακτινοβολίας που λαμβάνουν πολύ υψηλή δόση καθώς βρίσκονται στην περιοχή όπου θα δεχθεί την καθορισμένη θεραπευτική δόση.



Εικόνα 36.

Εκτιμώμενη συμβολή διαφορετικών δόσεων εντός του γυναικείου μαστού και Β πνευμονικού ιστού στον σχετικό κίνδυνο δευτερογενούς καρκίνου

ΑΚΩ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΠΕΔΙΟΥ

Στην ακτινοθεραπεία περιορισμένου πεδίου ανήκουν η ακτινοβολή προσβεβλημένων περιοχών IFRT (Involved Field Radiation Therapy), INRT (Involved Node Radiation Therapy) και ISRT (Involved Site Radiation Therapy). Εφαρμόζεται στην πλειοψηφία των ασθενών. Στην IFRT το πεδίο περιλαμβάνει τους προσβεβλημένους λεμφαδένες όσο και την ευρύτερη περιοχή στην οποία βρίσκονται αυτοί. Συγκεκριμένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από 4 ή 8 κύκλους χημειοθεραπείας στα στάδια I και II στο λέμφωμα Hodgkin και σε επιθετικό Non Hodgkin. Το πεδίο ακτινοβολήσης στην ISRT περιλαμβάνει τους προσβεβλημένους λεμφαδένες και περιοχές κοντά σε αυτούς με πεδίο μικρότερο και ακριβέστερο όμως από αυτό στην IFRT. Η τεχνική ISRT διατηρεί τον αρχικό στόχο του IFRT (περιλαμβάνει όλους τους αρχικά προσβεβλημένους λεμφαδένες) ωστόσο απομειώνει τον προγραμματισμένο όγκο ακτινοβολίας. Αυτή η αλλαγή στο σχεδιασμό θεραπείας μπορεί να μειώσει την ακτινοβολή των OARs, για

παράδειγμα, στην καρδιά. Χρησιμοποιείται όταν τα αυστηρά κριτήρια απεικόνισης για INRT δεν μπορούν να τηρηθούν καθώς οι πληροφορίες και η απεικόνιση προ της χημειοθεραπείας δεν είναι βέλτιστες . Σε σύγκριση με την INRT, η οποία περιέχει μόνο τους αρχικά προσβεβλημένους λεμφαδένες πριν την χημειοθεραπεία, έχει μεγαλύτερο CTV. Στην INRT απαιτείται, όπως και στις άλλες τεχνικές, αξονική CT και FDG-PET scan στην θέση θεραπείας πριν και μετά την χημειοθεραπεία και στη συνέχεια συγχώνευση των εικόνων αυτών. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή συγχώνευση είναι οι λήψεις αυτές εκτός από το να γίνονται στη θέση θεραπείας , να γίνονται και με τις ίδιες τεχνικές αναπνοής που θα εφαρμοστούν σε αυτή. Συγκεκριμένα με την αξονική προ της χημειοθεραπείας ορίζεται ο αρχικός όγκος προσβεβλημένων λεμφαδένων GTV-CT. Με την ποζιτρονική τομογραφία PET ορίζεται ξανά ο αρχικός όγκος προσβεβλημένων λεμφαδένων GTV-PET, με την πρόσληψη FDG. Μετά στη συγχώνευση των εικόνων προ και μετά της χημειοθεραπείας εισάγονται στο CT planning images τα δύο GTV καθορίζοντας έτσι το λεγόμενο contouring. (Εικ.40,41,42). Τέλος ο περιορισμός των πεδίων ακτινοβολίας, επιτάσσει επιπρόσθετους ποιοτικούς ελέγχους και θεραπευτικούς αλγορίθμους ώστε να διασφαλίζεται ότι στα μικρά πεδία ακτινοθεραπείας συμπεριλαμβάνεται πάντα η νόσος με ικανό περιθώριο. Εκμηδενίζεται έτσι η πιθανότητα γεωγραφικής απώλειας του στόχου κατά την ακτινοβολία, δηλαδή η μη ακτινοβολία του συνόλου του όγκου-στόχου συνεπεία των περιορισμένων σε μέγεθος πεδίων και της φυσιολογικής κινητικότητας των εσωτερικών οργάνων.

Αξίζει να αναφερθεί μια έρευνα στην οποία η Περιορισμένη έκταση χαμηλής δόσης ακτινοβολία (LDLRT) (Low-Dose Limited field Radiation Therapy) εφαρμόστηκε σε ασθενείς χαμηλού βαθμού λεμφώματος Non Hodgkin (NHL). Το σκεπτικό της ανάλυσης ήταν ως εξής:

- Δεν υπάρχει ακριβής σχέση δόσης-απόκρισης για ακτινοθεραπεία (RT) σε χαμηλού βαθμού τοπικά λεμφώματα Non Hodgkin (LGNHL).
- Μακροχρόνια επιβίωση χωρίς νόσο μπορεί να επιτευχθεί σε προχωρημένο LGNHL (low-grade non-Hodgkin's lymphomas) με χαμηλή δόση 1,5 -2 Gy κλασματική ολική ακτινοβολία σώματος.

- Επίσης ,ορισμένοι από τους προηγούμενους ασθενείς στο LGNHL διέκοψαν τη συμβατική προγραμματισμένη σειρά συνεδριών ΑΚΘ για ευκολία μετά από 5 έως 7,5 Gy και παρέμειναν απαλλαγμένοι από την τοπική εξέλιξη σε ακτινοβολημένους όγκους για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα κριτήρια επιλογής ασθενούς ήταν τα ακόλουθα: (1) ασθενείς με χαμηλού βαθμού NHL (LGNHL). (2) ασθενείς που δεν έλαβαν άλλη μορφή θεραπείας ταυτόχρονα με τη θεραπεία περιορισμένου πεδίου μέχρι την αξιολόγηση της απόκρισης (3) ασθενείς που έλαβαν προγραμματισμένη δόση 4 Gy σε δύο κλάσματα και πάνω από 3 ημέρες σε περιορισμένο πεδίο.

Από τους 37 ασθενείς, 27 ασθενείς ήταν πλήρως αξιολογήσιμοι. Είκοσι δύο ασθενείς είχαν νόσο σταδίου III ή IV. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 73 μήνες. Είκοσι πέντε ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία (18 με ανθρακυκλίνες – κυτταροστατικά αντιβιοτικά).

Δεκαεννέα ασθενείς είχαν λάβει μόνο μία συνεδρία LDLRT. Οκτώ ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο πρώτο LDLRT είχαν λάβει τουλάχιστον ένα επόμενο πρόγραμμα LDLRT.

Μετά τη πρώτη συνεδρία LDLRT, παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση σε ακτινοβολημένες περιοχές σε 24 από τους 27 ασθενείς (89%). 10 και 14 ασθενείς παρουσίασαν αντίστοιχα πλήρη ανταπόκριση (CR-Complete Response) (37%) και μερική ανταπόκριση (PR-Partial-Response) (52%). Η κατάσταση ελεύθερης νόσου σε ακτινοβολημένους όγκους για αξιόλογους ασθενείς κυμάνθηκε από 4 έως 35 μήνες. Μεταξύ των οκτώ ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον δύο σειρές συνεδριών LDLRT, ακτινοβολήθηκαν συνολικά 20 διαφορετικές περιοχές και 15 περιοχές (75%) εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση. Η τοξικότητα λόγω της ΑΚΘ περιορισμένου πεδίου ήταν ελάχιστη.

Συμπερασματικά, η χαμηλή δόση ΑΚΘ περιορισμένου πεδίου είχε ως αποτέλεσμα υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης στο LGNHL. Οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτήν την ακτινοαπόκριση είναι ελάχιστα κατανοητοί. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του LDLRT θα μπορούσε να έχει αρκετές κλινικές εφαρμογές στη γενική διαχείριση-θεραπεία ασθενών με προχωρημένο LGNHL.

Παρά την ύπαρξη προοπτικών μελετών δεν έχει καθορισθεί ακόμα η καλύτερη δόση και κλασματοποίηση για τις θεραπείες αυτές. Ο RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) μελέτησε 1016 ασθενείς για 4 χρόνια ,συγκρίνοντας 5 διαφορετικά σχήματα κλασματοποίησης. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε αυτούς με μονήρη μετάσταση και σε αυτούς με πολλαπλές μεταστάσεις. Έτσι οδηγήθηκαν στα εξής συμπεράσματα:

- Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανακούφισης και στην διάρκεια, στα διάφορα σχήματα κλασματοποίησης.
- Όλα τα σχήματα ήταν εξίσου αποτελεσματικά.
- Η ανακούφιση δεν επηρεάζεται ούτε από τον ιστολογικό τύπο ούτε από την εντόπιση.
- Η αναθεώρηση της μελέτης RTOG υποδεικνύει πως τα μακροχρόνια σχήματα ΑΚΘ υψηλής συνολικής δόσης επιφέρουν μεγαλύτερη ανακούφιση απ' ότι τα βραχυχρόνια (κυρίως στην επίτευξη πλήρους ύφεσης). Η ανακούφιση διαρκεί τόσο ώστε να μην χρειάζεται κι άλλη θεραπεία για το 72% της υπόλοιπης ζωής τους.

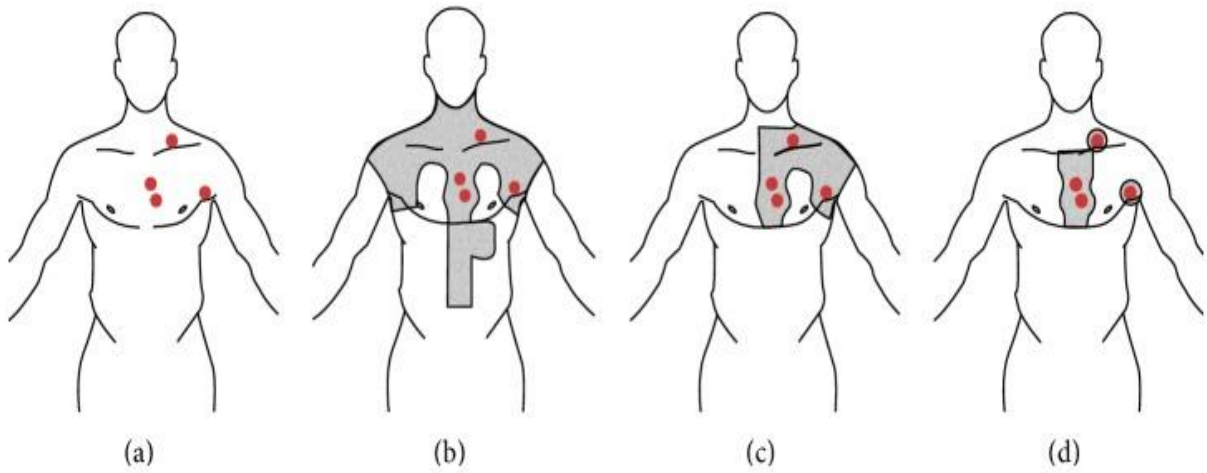
Μέση επιβίωση – 80εβδομάδες

Μέση διάρκεια ανακούφισης – 57 εβδομάδες.

Καλύτερη net pain relief- υψηλότερη συνολική δόση

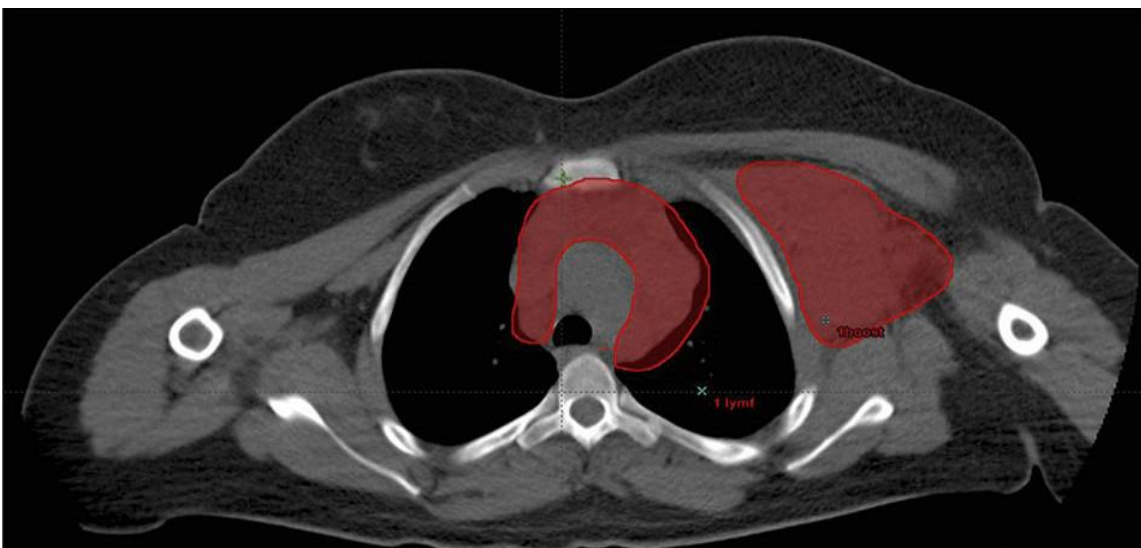
$\frac{\text{Διάρκεια ανακούφισης}}{\text{Διάρκεια επιβίωσης}} \times 100$

Διάρκεια επιβίωσης

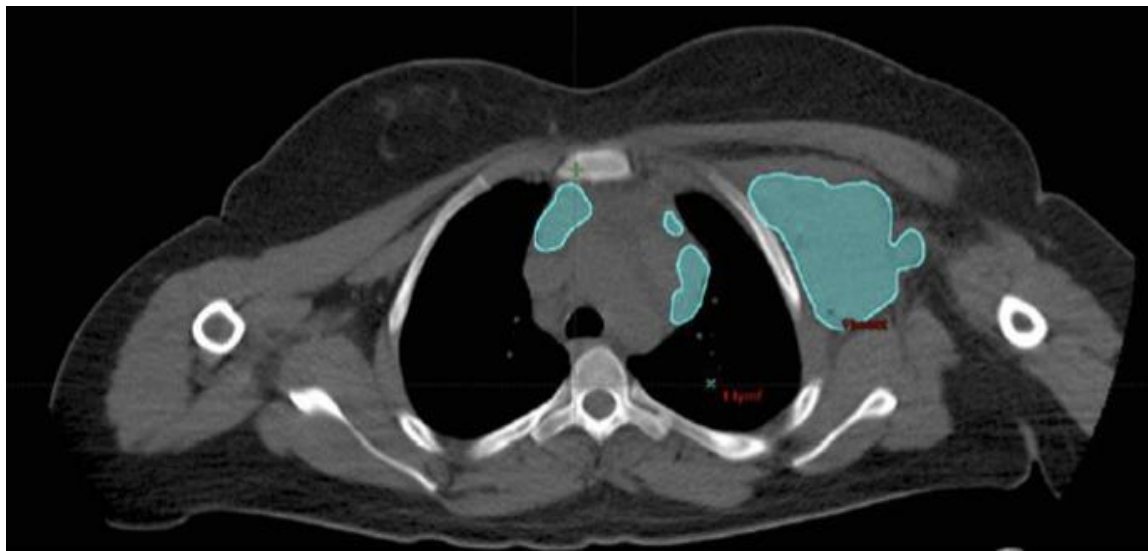


Εικόνα 37. Σύγκριση μεταξύ του πεδίου μανδύα και του περιορισμένου:

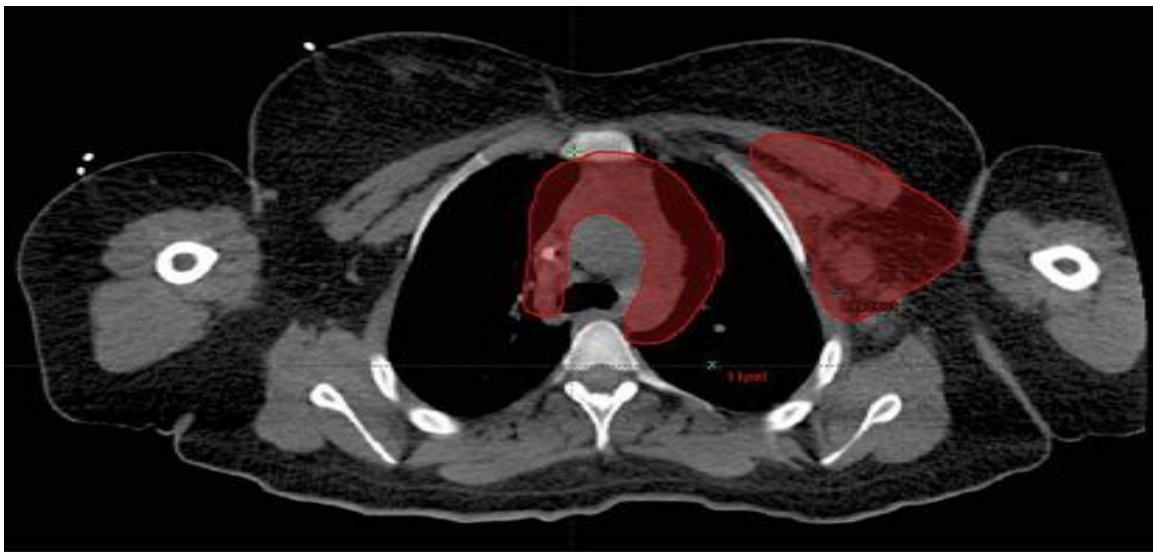
Οι εικόνες δείχνουν αλλαγές στην επιφάνεια της ακτινοθεραπείας για HL. Σε αυτήν την εικόνα οι λεμφαδένες που εμπλέκονται με νόσο HL απεικονίζονται με κόκκινο χρώμα. Σε γκρι απεικονίζεται ακτινοβολημένη περιοχή πεδίου. (α) Συμμετέχοντες λεμφαδένες, (β) μανδύα, (γ) IFRT: εμπλεκόμενη θεραπεία ακτινοβολίας πεδίου και (δ) INRT: εμπλεκόμενη θεραπεία με κομβική ακτινοβολία.



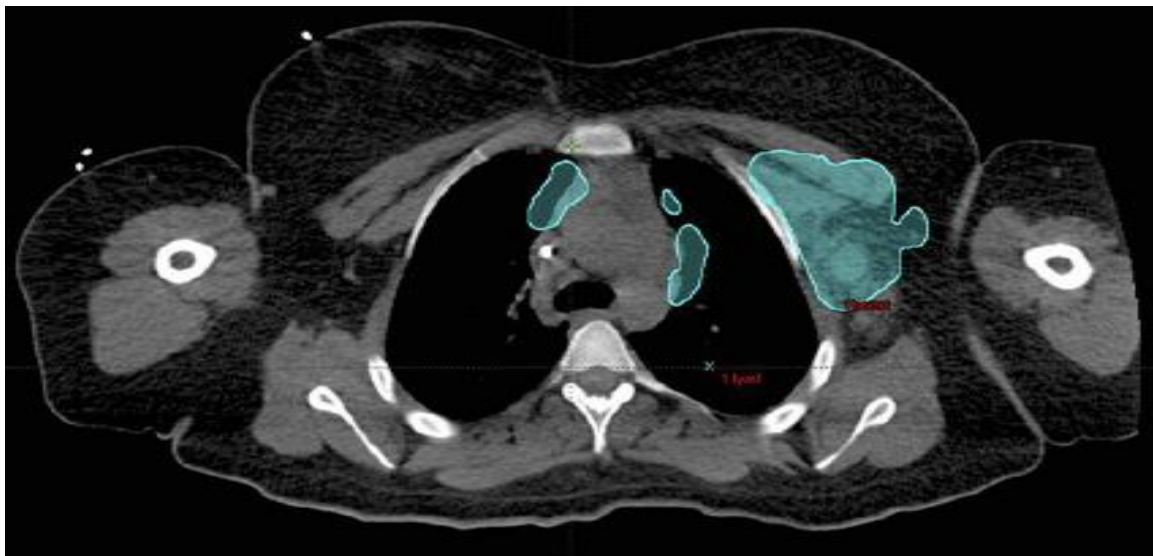
Εικόνα 38.



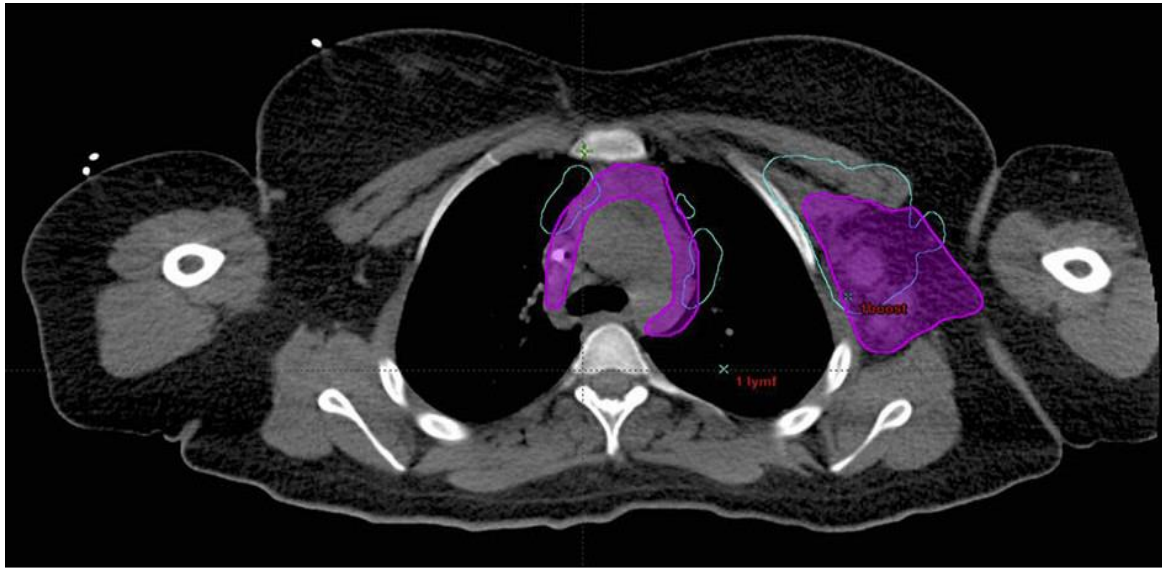
Εικόνα 39.



Εικόνα 40.



Εικόνα 41.



Εικόνα 42.

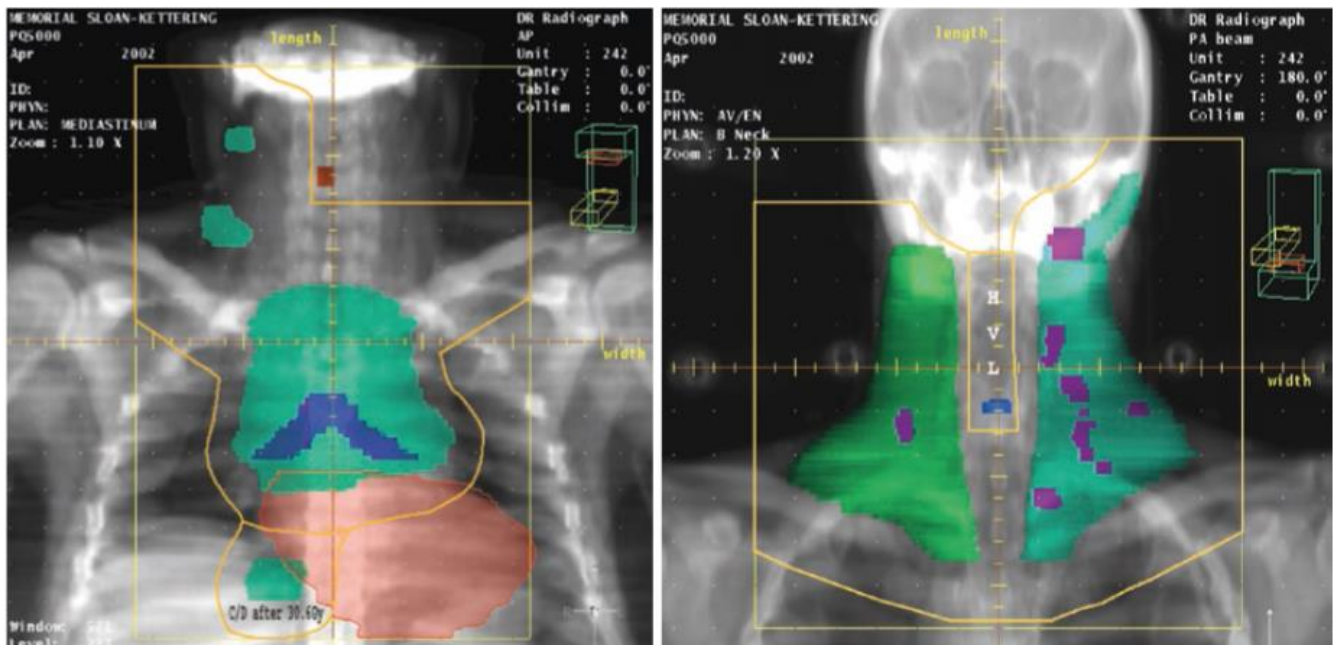
Εικόνα 38. GTV_{CT} πριν την χημειοθεραπεία σε Ct scan πριν την χημειοθεραπεία.

Εικόνα 39. GTV_{PET} πριν την χημειοθεραπεία σε Ct scan πριν την χημειοθεραπεία.

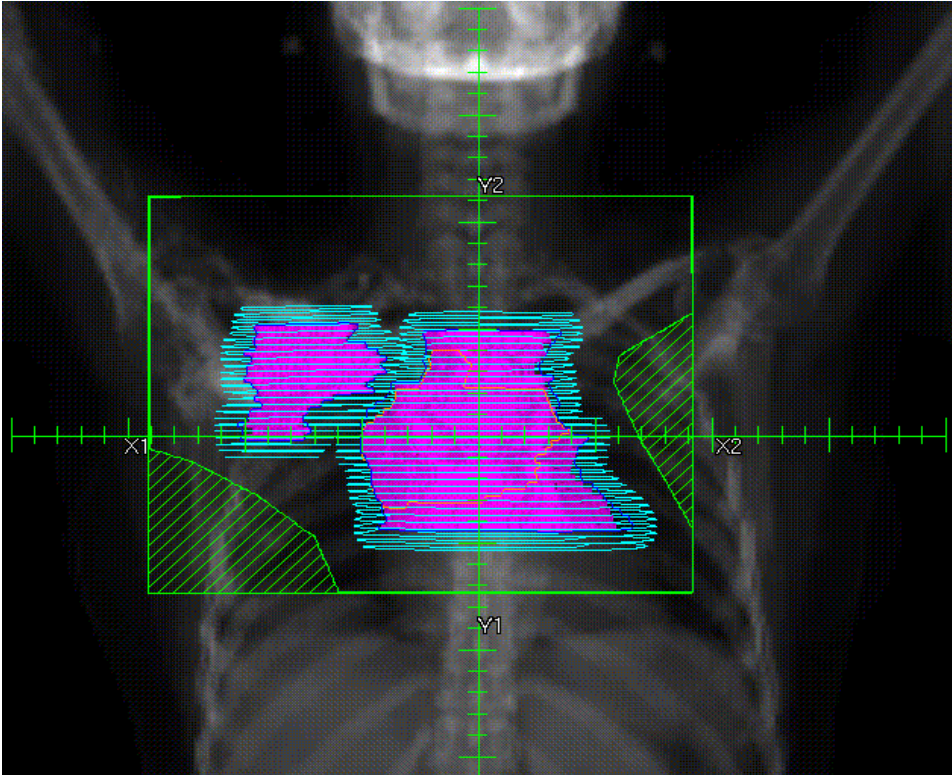
Εικόνα 40. GTV_{CT} πριν την χημειοθεραπεία σε Ct scan μετά την χημειοθεραπεία.

Εικόνα 41. GTV_{PET} πριν την χημειοθεραπεία σε Ct scan μετά την χημειοθεραπεία.

Εικόνα 42. CTV το οποίο δημιουργήθηκε τροποποιώντας το GTV_{CT} και GTV_{PET} σε Ct scan μετά την χημειοθεραπεία.

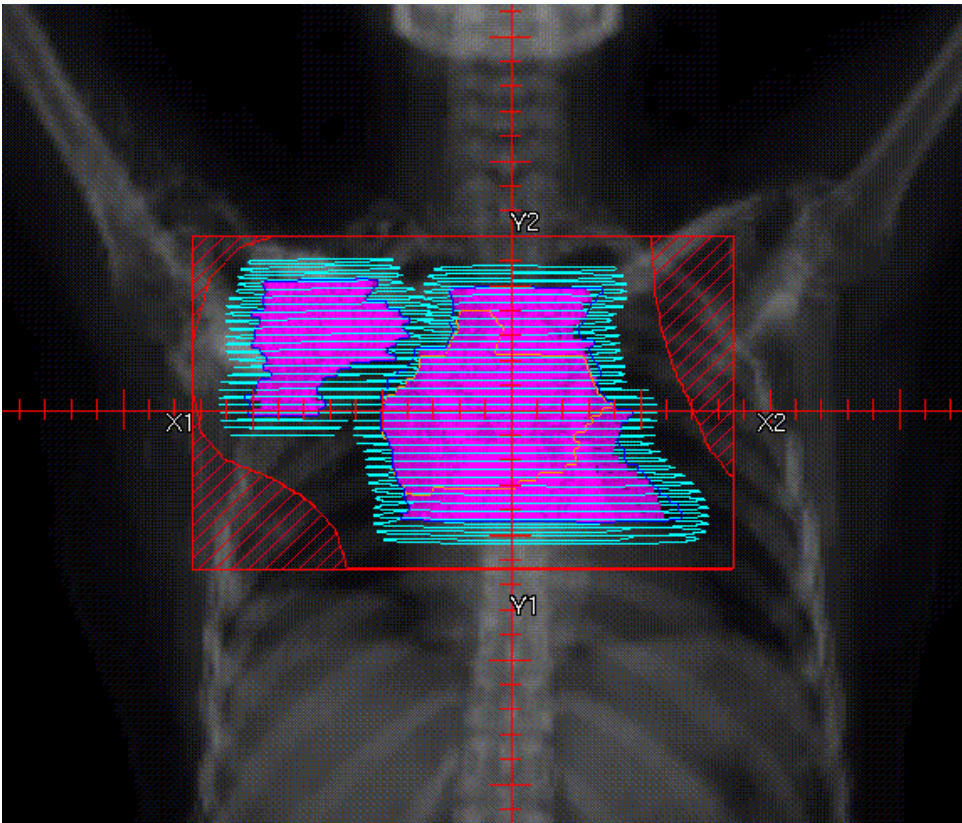


Εικόνα 43. Πεδίο INRT Λεμφαδένας στην αριστερή περιοχή προς τα κάτω του λαιμού πριν την χημειοθεραπεία (αριστερή εικόνα) και μετά την χημειοθεραπεία (δεξιά εικόνα)



Εικόνα 44.

Σύγκριση πεδίου IFRT (Εικόνα 44) με ISRT (Εικόνα 45).



Εικόνα 45.

Συμπεράσματα:

1. Οι απεικονιστικές εξετάσεις όπως CT, MRI και PET/SCAN είναι οι κύριες, οι οποίες συμβάλλουν τόσο στην διάγνωση, στον θεραπευτικό σχεδιασμό όσο και στη μετέπειτα παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς .
2. Στη νόσο Hodgkin η προσβολή λεμφαδένων αφορά το κεντρικό κορμό ενώ στο Non Hodgkin μπορεί να είναι οπουδήποτε.
3. Κρίσιμη θεωρείται η τοποθέτηση του ασθενούς για σωστή θεραπεία και έτσι ώστε η απόσταση πηγής και επιφάνειας ασθενούς να διατηρείται σταθερή για κάθε δέσμη.
4. Παρά το γεγονός ότι η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε ως η πρώτη μέθοδος θεραπείας για τα λεμφώματα Hodgkin και Non Hodgkin πλέον συνηθίζεται να συνδυάζεται με χημειοθεραπεία. Με σκοπό την μείωση της δόσης στον ασθενή και έτσι την ελάττωση πιθανοτήτων εμφάνισης δευτεροπαθούς κακοήθειας και παρενεργειών.
5. Στα πρώιμα στάδια πραγματοποιείται συνδυαστική θεραπεία .Προηγείται η ΧΜΘ και ακολούθως η ΑΚΘ με μικρές δόσεις. Ενώ σε προχωρημένο στάδιο σχεδόν πάντα δίνονται κύκλοι ΧΜΘ καθώς η ΑΚΘ έχει ελάχιστη χρήση και συνήθως είναι παρηγορητική.
6. Η χρήση του PET γίνεται όλο και περισσότερο επιτακτική.
7. Μερικά από τα συνηθέστερα σχήματα χημειοθεραπείας που δίνονται είναι R-CHOP και ABVD.
8. Η δόση ακτινοβολίας στη νόσο Hodgkin είναι μικρότερη από αυτή του Non Hodgkin.
9. Στην συνδυαστική θεραπευτική αντιμετώπιση ,το βέλτιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με δόσεις της τάξης 30-35 Gy και οι χημικοθεραπευτικοί κύκλοι 2-8.
- 10.Υπάρχουν και άλλες μέθοδοι θεραπείας όπως αυτή με δέσμη πρωτονίων, υπερθερμία, χρήση ραδιοφαρμάκων και ανοσοθεραπεία.
11. Τα πλάνα ακτινοθεραπείας μπορούν να είναι εκτεταμένου ή περιορισμένου πεδίου. Στο εκτεταμένο πεδίο περιλαμβάνεται το πεδίο Μανδύα και ανεστραμμένου Υ. Στο περιορισμένο πεδίο περιλαμβάνεται το IFRT, ISRT και το INRT πεδίο.

12. Πλέον συνηθίζεται η επιλογή πλάνων με περιορισμένο πεδίο και σπάνια με εκτεταμένο λόγω δυνατότητας μεγαλύτερης ακρίβειας κατά τον θεραπευτικό σχεδιασμό και μικρότερης ακτινικής επιβάρυνσης του εξεταζόμενου.
13. Το πεδίο ανεστραμμένου Υ περιλαμβάνει τους λεμφαδένες στην άνω κοιλιακή χώρα, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες στη πύελο. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει συνδυασμός με το πεδίο μανδύα.
14. Σε ασθενείς με ανθεκτική στη χημειοθεραπεία νόσο, η θεραπεία με πρωτόνια ίσως είναι η μόνη λύση.
15. Η ΑΚΘ και η ΧΜΘ θεωρούνται οι κυριότερες μέθοδοι θεραπείας για το λέμφωμα. Η ακτινοβολία ωστόσο δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη χημειοθεραπεία.
16. Το κύριο πλεονέκτημα ενός πεδίου μανδύα είναι η εξατομίκευση της θεραπείας για κάθε ασθενή.
17. Συνολικά η χορηγούμενη δόση στο πεδίο μανδύα 30-36 Gy και 36-44 Gy σε μεγάλο φορτίο της νόσου.
18. Στα Non Hodgkin ενδιάμεσης κακοήθειας η ακτινοθεραπεία είναι χρήσιμη είτε μονή είτε σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία ενώ στα υψηλής κακοήθειας, η θεραπεία βασίζεται στη χημειοθεραπεία.
19. Ασθενείς με δυσμενέστερη πρόγνωση δεν τους δίνεται ακτινοθεραπεία.
20. Η τεχνική «μανδύας» χρησιμοποιείται σπάνια όπως και το ανεστραμμένο Υ.
21. Οι ασθενείς μετά το πέρας της θεραπείας είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 5 έτη.
22. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με IFRT κρίνεται επιτυχής, καθιστώντας την ενδεδειγμένη θεραπεία σε ασθενείς με αρχικών σταδίων Hodgkin Λέμφωμα.
23. Η τεχνική IFRT υπερέχει όσον αφορά στη λιγότερη συχνότητα εμφάνισης οξείας τοξικότητας της θεραπείας.
24. Η τεχνική ISRT διατηρεί τον αρχικό στόχο του IFRT (περιλαμβάνει όλους τους αρχικά προσβεβλημένους λεμφαδένες και την ευρύτερη περιοχή στην οποία βρίσκονται αυτοί) ωστόσο απομειώνει τον προγραμματισμένο όγκο ακτινοβολίας. Αυτή η αλλαγή στο σχεδιασμό θεραπείας μπορεί να μειώσει την ακτινοβόληση των OARs.

25. Το πεδίο INRT περιλαμβάνει μόνο τους αρχικά προσβεβλημένους λεμφαδένες, με μικρότερο πεδίο από το IFRT και σε σύγκριση με το πεδίο ISRT έχει μικρότερο CTV.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd,2020, Περιοδικό διαθέσιμο στο:https://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/roche-in-haematology/lymphoma-subtypes.htm
2. <https://www.aps.org/publications/apsnews/200111/history.cfm>
3. Umberto Ricardi, Andrea Riccardo Filippi, Cristina Piva and Pierfrancesco Franco : The Evolving Role of Radiotherapy in Early Stage Hodgkin's Lymphoma. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2014.
4. Λέμφωμα Hodgkin- 2020 Βικιπαίδεια Διαθέσιμο στο: <https://el.wikipedia.org/wiki/>
5. Μ. Ι. Αργυροπούλου,Α. Γουλιάμος, Α. Δρεβελέγκας, Α. Κελέκης, Ν. Λ. Κελέκης, Κ. Κούσκουρας,Π. Πρασόπουλος, Δ. Σιαμπλής, Κ. Τσαμπούλας, Ι.Β Φεζουλίδης .Κλινική Ακτινολογία.Αθήνα.Κωνσταντάρας,2012;102-104
6. Anne M.Gilroy, Brian R.MacPherson, Lawrence M.Ross, Markuw Voll, Karl Wesker :Βασική Περιγραφική Αντομική IV Ελληνική έκδοση Παναγιώτης Ν. Σκανδαλάκης Αθήνα 2009;64-65,235,586-587
7. Keith .L Moore, Arthur .F Dalley,Anne M.R.Agur: Κλινική Ανατομία 6^η Αγγλική Έκδοση Broken Hill Publishers Ltd και 2^η Ελληνική Εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδης. Κύπρος 2013;80-83, 210-211,931
8. Φραγκίσκος Χανιώτης,Δημήτριος Χανιώτης: Φυσιολογία . Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.Αθήνα.2009;127
9. Πάρις Κοσμίδης, Γεώργιος Τσακίρης ,Ευθυμία Βρακίδου συγγραφέας κεφαλαίου
10. Ογκολογία Ραδιολογία Βασικές γνώσεις. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.Αθήνα.2009;307- 322
11. Μυρσίνη Μπαλαφούτα , Ανθή Μηλιάδου: Ειδικές εφαρμογές Ακτινοθεραπείας.Εκδόσεις Κωνσταντάρας. Αθήνα. 2019;451-463
12. <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/what-causes.html>

13. Αντωνία Σολωμού: Κατανοώντας το Hodgkin λέμφωμα ,2^η έκδοση, Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου,2015;6-13,15-19
14. Αντωνία Σολωμού: Κατανοώντας το Hodgkin λέμφωμα ,2^η έκδοση, Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου.2015;5-8,12-15,21-23
15. <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma/hodgkin-lymphoma>
16. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma.html>
17. <https://www.hygeia.gr/i-parakentisi-me-lepti-veloni-stis-lemfadenikes-diogkoseis/>
18. <https://ashpublications.org/blood/article/131/15/1629/36816/Introduction-to-a-review-series-on-Hodgkin>
19. Λουκόπουλος, Δ. 2015. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ NON-HODGKIN. Στο Λουκόπουλος, Δ., Μαριάννα, Π. 2015. *Μαθήματα αιματολογίας*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3092>
20. Λουκόπουλος, Δ. 2015. ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN. Στο Λουκόπουλος, Δ., Μαριάννα, Π. 2015. *Μαθήματα αιματολογίας*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 14. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3093>
21. Διευθυντής Σύνταξης: Καθηγητής Φώτης Ν. Μπερής: Αίμα-ΗΑΕΜΑ Περιοδική Έκδοση της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.2012; είδη λεμφώματος;185,223 προγνωση,232 ακθ,233 https://haema-journal.gr/PDF/2012/HAEMA_2012-231.
22. Ντίγκου Ελένη: Νοσηλευτικές διεργασίες στο λέμφωμα Hodgkin και νέα ερευνητικά δεδομένα. Πτυχιακή εργασία, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Ηπείρου.2016; 7-18
23. Γεράσιμος Α. Πάγκαλης, Μαρία Μοσχογιάννη, Ξανθή Γιακουμή, Παντελής Τσιρκινίδης, Σωτήριος Σαχανάς: Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα και σταδιοποίηση στο λέμφωμα Hodgkin.2012;.203-207
24. Γ.Α. Πάγκαλη και Συνεργατών, Αιματολογία στην Κλινική Πράξη, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα. 2008.
25. Andreas Engert, Anas Younes: Hodgkin Lymphoma A comprehensive overview, 3rd edition, Springer.2020;3-16,173-194

26. Δ., Μαριάννα, Π. :*Μαθήματα αιματολογίας*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.2015. κεφ 14 Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3093>
27. Ευτυχία Π. Μόσα Ιατρός Ακτινοθεραπεύτρια Ογκολόγος Διδακτορική Διατριβή Αθήνα.2017;23-29 ,43
<https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/2403287/theFile>
28. <https://www.nhs.uk/conditions/hodgkin-lymphoma/>
29. <https://www.semanticscholar.org/paper/Diffuse-large-B-cell-lymphoma%3A-risk-stratification-Sweetenham/910db6912e5f808721d987fcd285a61b2b6afb3>
30. Dr swarnita sahu dnb resident radiation oncology batra hospital and research centre,new delhi:hodgkins lymphoma.2018.
Διαθέσιμο στο :<https://www.slideshare.net/swarnitasahu/hodgkins-lymphoma-108249312>
31. Φραγκίσκος Χανιώτης ,Δημήτριος Χανιώτης :Νοσολογία Παθολογία Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα.2015;388-390

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

32. Γ.Τσακίρης , Θρουβάλας Νικόλαος, Κυρίγας Γεώργιος:
Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία Β' τόμος Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.Αθήνα .2006;667-680
33. Δρ Λήδα Γώγου:Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα .Β' έκδοση.Εκδόσεις Σταμούλης . Αθήνα.2019;214-222
34. Δημήτρης Γ. Παπαμιχαήλ, Νικολέττα Κ. Πιάνου, Βασιλική Χατζηπαυλίδου: Ο ρόλος της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων στη διάγνωση και θεραπεία των λεμφωμάτων, Hellenic Journal of Nuclear Medicine.2015;173-179
35. <http://yperthermia.eu/https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/2403287/theFile>
36. https://onco-hyperthermia.gr/oncothermia_kai_therapia.php
37. <http://www.agsavvas-hosp.gr/>
38. <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/respiratory-gating/>

39. Γεωργίου Ευάγγελος.: Ιατρική Φυσική. Broken Hill publishes. 2^η Έκδοση .2014;521,524-525
40. Elroy Patrick Weledji, George Enow Orock : Surgery for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology Reviews*. 2015; volume 9:274: 17-22
41. <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/care-centers-clinics/proton-therapy-center/conditions-we-treat/lymphomas.html>
42. Clement K. Ho, MD, MS, Stella Flampouri, PhD, and Bradford S. Hoppe, MD, MPH: Proton Therapy in the Management of Lymphoma. *The Cancer Journal*. 2014;387–392
43. <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/treating/by-stage.html>
44. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Oxford University Press*. 2017;4-7. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834068/>
45. Μυρσίνη Μπαλαφούτα : Ειδικές εφαρμογές Ακτινοθεραπείας. Εκδόσεις Κωνσταντάρης. Αθήνα. 2019;451-463
46. Χαράλαμπος Κουρούσης, Λεωνίδα Χέλης: Κλινική Ογκολογία. Τόμος Α'. σελ 700-713
47. Γρηγορία Χ. Τσακίρη: Πρωτόκολλα πλάνων εξωτερικής ακτινοθεραπείας με γραμμικό επιταχυντή. Πτυχιακή εργασία, Τμήμα Φυσικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. 2015;34-35
48. A.K. Bhardwaj, T.S. Kehwar, S.K. Chakarvarti, A.S. Oinam, S.C. Sharma: 3-Dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer: Dosimetric and radiobiologic analysis. *Iran. J. Radiat. Res.*, 2007; 5 (1): 1-8
49. Lena Specht , Joachim Yahalom : Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma. *Springer*. 2011; 123-148, 197-203
50. Bharti Rathore & Marshall E Kadin : Hodgkin's lymphoma therapy: past, present, and future. 2015;2891-2906
51. Anja Mottok, Christian Steidl : Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. 2018 Διαθέσιμο στο:

<https://ashpublications.org/blood/article/131/15/1654/36819/Biology-of-classical-Hodgkin-lymphoma-implications>

52. Dr. Dipalee B. Borade : Hodgkin Lymphoma Διαθέσιμο στο:
<https://www.slideshare.net/DipaleeBagal/hodgkin-lymphoma-dbpptx>
53. Lena Specht, MD, PhD, Joachim Yahalom, MD, Tim Illidge, MD, PhD, Anne Kiil Berthelsen, MD, Louis S. Constine, MD, Hans Theodor Eich, MD, PhD, Theodore Girinsky, MD, Richard T. Hoppe, MD, Peter Mauch, MD, N. George Mikhaeel, MD, and Andrea Ng, MD, MPH: Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (IL-ROG). 2014; Volume 89 -Number 4: 854-862
54. Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Emanuele Zucca, Steven T. Rosen, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Richard T. Hoppe, Martin Dreyling, Ken-sei Tobinai, Julie M. Vose, Joseph M. Connors, Massimo Federico, and Volker Diehl : Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, J Clin Oncol 25:579-586. American Society of Clinical Oncology. 2007; 579-586
55. Χ.Κουρούσης, Λ.Χέλης: Κεφάλαιο 41, Γενικές παράμετροι τελικού ελέγχου αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία; 705-707, Διαθέσιμο στο: <https://docplayer.gr/1201775-Kefalaio-41-genikes-parametroi-telikou-elegchoy-axiologisis-tis-antapokrisis-sti-therapeia.html>
56. Richard T. Hoppe : Evolution of the techniques of radiation therapy in the management of lymphoma. 2013; 359-363
57. Faiz M. Khan and Roger A. Potish : Treatment planning in Radiation Oncology, publisher Lippincott Williams and Wilkins. 1997; Chapter 17 The Lymphomas.
58. David J. Straus: Treatment of Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma, New York; S87-88
[https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(20\)30473-0/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(20)30473-0/fulltext)

59. Carol S Portlock. Involved site radiation therapy for the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults*.2015;98-101.
60. Ιωάννης Ρ. Κούβαρης. Συνοπτική ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Αθήνα.2010;66-68 Διαθέσιμο στο: <https://docplayer.gr/30530549-Synoptiki-aktinotharapeytiki-ogkologia-ioannis-r-koyvaris-kathigitis-aktinotharapeias.html>
61. Διευθυντής Σύνταξης: Καθηγητής Φώτης Ν. Μπερής. Αίμα-ΗΑΕΜΑ Περιοδική Έκδοση της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας .2017;10 https://www.eae.gr/images/magazine/HAEMA_1_2017.pdf
62. Ι. Ρ. Κούβαρης. Γενικές αρχές ακτινοθεραπείας; 516-519 <Http://www.onco.gr/documents/Kouvaris.pdf>
63. Ιωάννης Γεωργακόπουλος , Ευαγγελία Πεπόνη, Μιλτιάδης Τριχάς. Αρχές ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin. Περιοδική Έκδοση της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.2012; 231-235 https://www.eae.gr/images/magazine/AIMA_2012-3.pdf
64. Magdalena Witkowska, Agata Majchrzak, and Piotr Smolewski : The Role of Radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma: What Has Been Achieved during the Last 50 Years?.2015;1-6 Διαθέσιμο στο: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/485071/>
65. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma List of authors.Ralph M. Meyer, M.D., Mary K. Gospodarowicz, M.D., Joseph M. Connors, M.D., Robert G. Pearcey, M.D., Woodrow A. Wells, M.D., Jane N. Winter, M.D., Sandra J. Horning, M.D., A. Rashid Dar, M.D., Chaim Shustik, M.D., Douglas A. Stewart, M.D., Michael Crump, M.D.,Marina S. Djurfeldt, M.Sc., et al., for the NCIC Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group 2 February 2012
66. Stephanie Terezakis, MD : ASTRO Contouring for Lymphoma Διαθέσιμο στο: https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Educational_Resources/Webinars/Contouring%20for%20Lymphoma.pdf
67. <https://www.verywellhealth.com/mantle-field-radiation-2252157>
68. Eng-Siew Koh, Tu Huan Tran, Mostafa Heydarian, Rainer K Sachs, Richard W Tsang, David J Brenner, Melania Pintilie, Tony

- Xu, June Chung, Narinder Paul & David C Hodgson. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk.2007.
<https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-2-13>
69. Ιατρικός συντάκτης Alexander Fosså MD Ογκολόγος Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Όσλο. Radiation therapy with inverted-Y field for malignant lymphoma.http://oncolex.org/Prosedyrer/TREATMENT/RadiationTherapy/Lymphoma_InvertedY?lg=procedure
70. <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=igrt>
71. Zi Yun Ng ,Mark Bishton , David Ritchie,Robert Campbell, Michael Gilbertson ,Kate Hill ,Sumita Ratnasingam ,Anthony Schwarer ,Kate Manos ,Sophie Shorten ,Melissa Ng: A multicenter retrospective comparison of induction chemoimmunotherapy regimens on outcomes in transplant-eligible patients with previously untreated mantle cell lymphoma .2019.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2900120102>
72. Radiotherapy dose fractionation. Third edition.2019;58-60
https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfc0193_radiotherapy_dose_fractionation_third-edition-lymphoma_0.pdf

ΕΙΚΟΝΕΣ (κατά σειρά εμφάνισης)

73. Umberto Ricardi, Andrea Riccardo Filippi, Cristina Piva and Pierfrancesco Franco : The Evolving Role of Radiotherapy in Early Stage Hodgkin's Lymphoma. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2014.
74. <https://image.slidesharecdn.com/hodgkinslymphoma180801163036/95/hodgkins-lymphoma-11-638.jpg?cb=1576617152>
75. <https://www.vascularhealth.gr>
76. <https://www.radiologists-notebook.com>
77. <https://sites.google.com/site/lemfikokentroxanion/anatomia-1/lemphadenes>

78. Keith .L Moore, Arthur .F Dalley, Anne M.R. Agur: Κλινική Ανατομία ,6^η Αγγλική Έκδοση Broken Hill Publishers Ltd και 2^η Ελληνική, Εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδης.Κύπρος ,2013;81.
79. <https://en.wikipedia.org/> <https://www.vyrides.com.cy/>
80. Πάρις Κοσμίδης, Γεώργιος Τσακίρης ,Ευθυμία Βρακίδου συγγραφέας κεφαλαίου: Ογκολογία Ραδιολογία Βασικές γνώσεις. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.Αθήνα.2009;320
81. <https://el.wikipedia.org/wiki/>
82. <https://xeiourgos-athina.gr/>
83. <https://www.iatropedia.gr/ygeia/prosochi-ta-proima-simadia-sto-soma-enos-pithanou-lemfomatos/40826/>
84. <https://novosiberia.ru/el/>
85. https://www.nejm.org/na101/home/literatum/publisher/mms/journals/content/nejm/2012/nejm_2012.366.issue-16/nejmicm1111763/production/images/img_large/nejmicm1111763_f1.jpeg
86. <https://radiopaedia.org/cases/non-hodgkin-lymphoma-involving-lung-1>
87. <https://radiopaedia.org/cases/hodgkin-lymphoma>
88. Δημήτρης Γ. Παπαμιχαήλ MD, Νικολέττα Κ. Πιάνου MD, Βασιλική Χατζηπαυλίδου MD :Ο ρόλος της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων στη διάγνωση και θεραπεία των λεμφωμάτων, Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2015, 175
89. Andreas Engert, Anas Younes: Hodgkin Lymphoma A comprehensive overview, 3rd edition, Springer. 2020; 193.
90. <https://www.floridaproton.org/cancers-treated/hodgkin-lymphoma>
91. <https://lh3.googleusercontent.com/proxy/5OZukJFvbm-HIbOyMVDGKzCAcXRJik2Jvn-IFID5iFzIICYib-qJcpjduz5rs2YfC718Tla1Kfzo-dCdp1PPjse1zQ1nqYqGaPIFXAw>
92. https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcT1xVFflu-uCEzr-1q_ipFWgdouEON8hXH3YaVQ&usqp=CAU
93. https://haema-journal.gr/PDF/2012/HAEMA_2012-231.pdf
94. <https://image.slidesharecdn.com/hodgkinslymphomapresentation-151222162133/95/hodgkins-lymphoma-early-stage-management-24-638.jpg?cb=1451742504>
95. https://haema-journal.gr/PDF/2012/HAEMA_2012-231.pdf

96. 24,25,26,27,32 Faiz M.Khan and Roger A. Potish : Treatment planning in Radiation Oncology, publisher Lippincott Williams and Wilkins.1997.Chapter 17 The Lymphomas.
97. 28,33 Δέσποινα Κατσώχη, Σοφία Κοσμίδη, Κατερίνα Φωτοπούλου, Χρύσα Παρασκευοπούλου: Η ακτινοθεραπεία των λεμφωμάτων;296,298.
98. 29 <https://drstergioula.com/>
99. https://basicmedicalkey.com/wp-content/uploads/2016/06/B9780702042935000646_f51-02-9780702042935.jpg
100. <https://image.slidesharecdn.com/hodgkinslymphoma-180801163036/95/hodgkins-lymphoma-35-638.jpg?cb=1576617152>
101. https://www.researchgate.net/profile/Howard_Jacobs/publication/21895617/figure/fig1/AS:601660959256602@1520458559915/The-relationship-of-the-inverted-Y-irradiation-field-to-the-clips-denoting-the_Q320.jpg
102. https://www.researchgate.net/profile/Howard_Jacobs/publication/21895617/figure/fig1/AS:601660959256602@1520458559915/The-relationship-of-the-inverted-Y-irradiation-field-to-the-clips-denoting-the_Q320.jpg
103. https://www.researchgate.net/profile/Bidhu_Mohanti2/publication/282224543/figure/fig2/AS:613444755673116@1523268035420/Coronal-image-shows-summated-dose-distribution-of-the-AP-PA-portals-of-all-the-fields_Q320.jpg
104. https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1186%2F1748-717X-2-13/MediaObjects/13014_2006_Article_61_Fig4_HTML.jpg?as=webp
105. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/485071/>
106. Lena Specht, MD, PhD, Joachim Yahalom, MD, Tim Illidge, MD, PhD, Anne Kiil Berthelsen, MD, Louis S. Constine, MD, Hans Theodor Eich, MD, PhD, Theodore Girinsky, MD, Richard T. Hoppe, MD, Peter Mauch, MD, N. George Mikhaeel, MD, and Andrea Ng, MD, MPH: Mod-

ern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).2014;Volume 89 -Number 4:861

107. Andreas Engert, Anas Younes: Hodgkin Lymphoma A comprehensive overview, 3rd edition, Springer.2020;181

108. Stephanie Terezakis, MD : ASTRO Contouring for Lymphoma