

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας Non Hodgkin's λεμφώματα

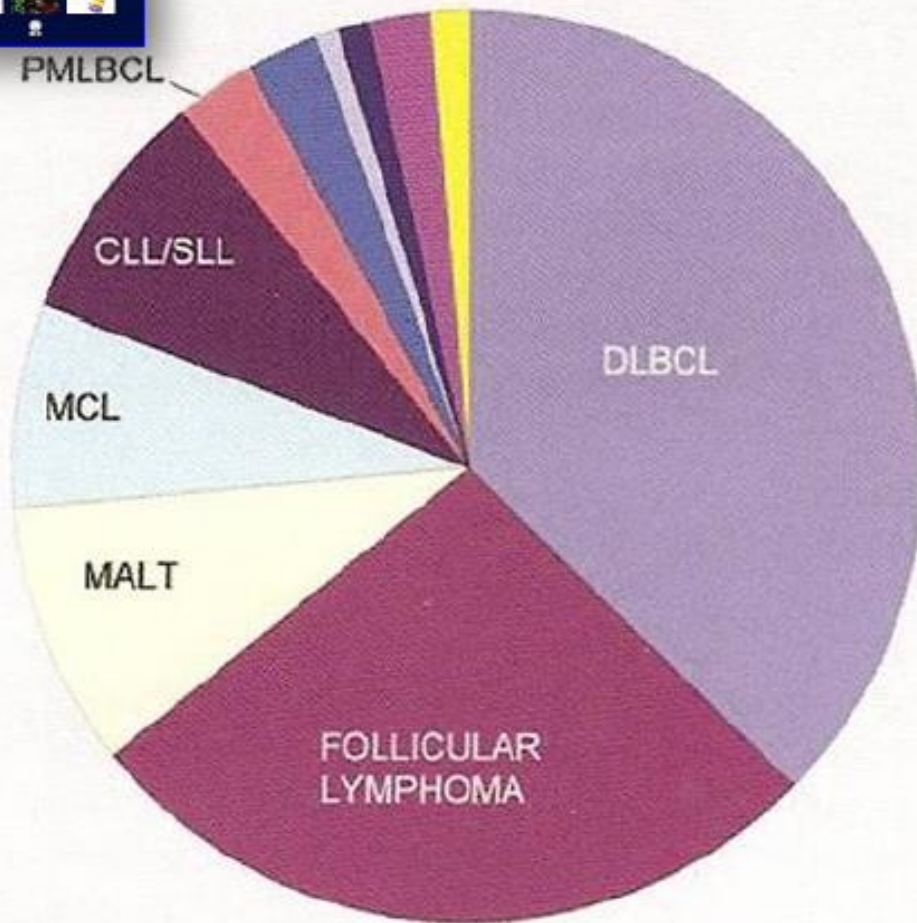
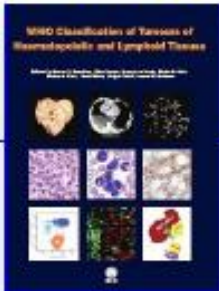
*Βασιλική Λαμπροπούλου
Αιματολόγος Επιμ. Α'ΕΣΥ,
Αιματολογικό Τμήμα ΠΓΝ Πατρών*

➤ Ο διαχωρισμός των λεμφωμάτων σε χαμηλής και υψηλής κακοήθειας προτάθηκε αρχικά στην ταξινόμηση του Κίελο (**Kiel classification, 1974**). Οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα ιστολογικά ευρήματα των βιοπτικών υλικών και με βάση το **μέγεθος των παρατηρούμενων κυττάρων [μικρά (-cytes) σε χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα έναντι μεγάλων (-blasts) σε υψηλής]**.

➤ Το 1982 προτάθηκε η ταξινόμηση κατά **Working Formulation (WF)**, σύμφωνα με την οποία τα λεμφώματα ταξινομούνταν ανάλογα με το αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα με βάση την επιβίωση ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας. Η ταξινόμηση αυτή συνδύαζε κοινά **παθολογοανατομικά ευρήματα και κλινικά χαρακτηριστικά** μεταξύ των ασθενών, με σκοπό την ανάπτυξη θεραπευτικών αλγορίθμων.

- Τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα (BNHL) συνιστούν το **35% των λεμφωμάτων**. Στην τελευταία ταξινόμηση του World Health Organization (WHO) τονίζεται πάντως ότι σε κάθε κλινική οντότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας μπορεί να παρατηρηθεί **μεγάλο εύρος κλινικής συμπεριφοράς και ιστολογική ή κλινική εξέλιξη**.
- Έτσι, οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού δεν ταξινομούνται πλέον με όρους επιθετικής ή ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς και τα θεωρούμενα στο παρελθόν ως B-NHL χαμηλού βαθμού κακοήθειας είναι (με σειρά συχνότητας) το **οζώδες λέμφωμα**, η **χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα**, το **λέμφωμα οριακής ζώνης**, η **λευχαιμία εκτριχωτών κυττάρων** και το **λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα** με ταυτόχρονη παραγωγή μονοκλωνικής πρωτεΐνης IgM (μακροσφαιριναιμία του Waldenström).

ΩΡΙΜΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

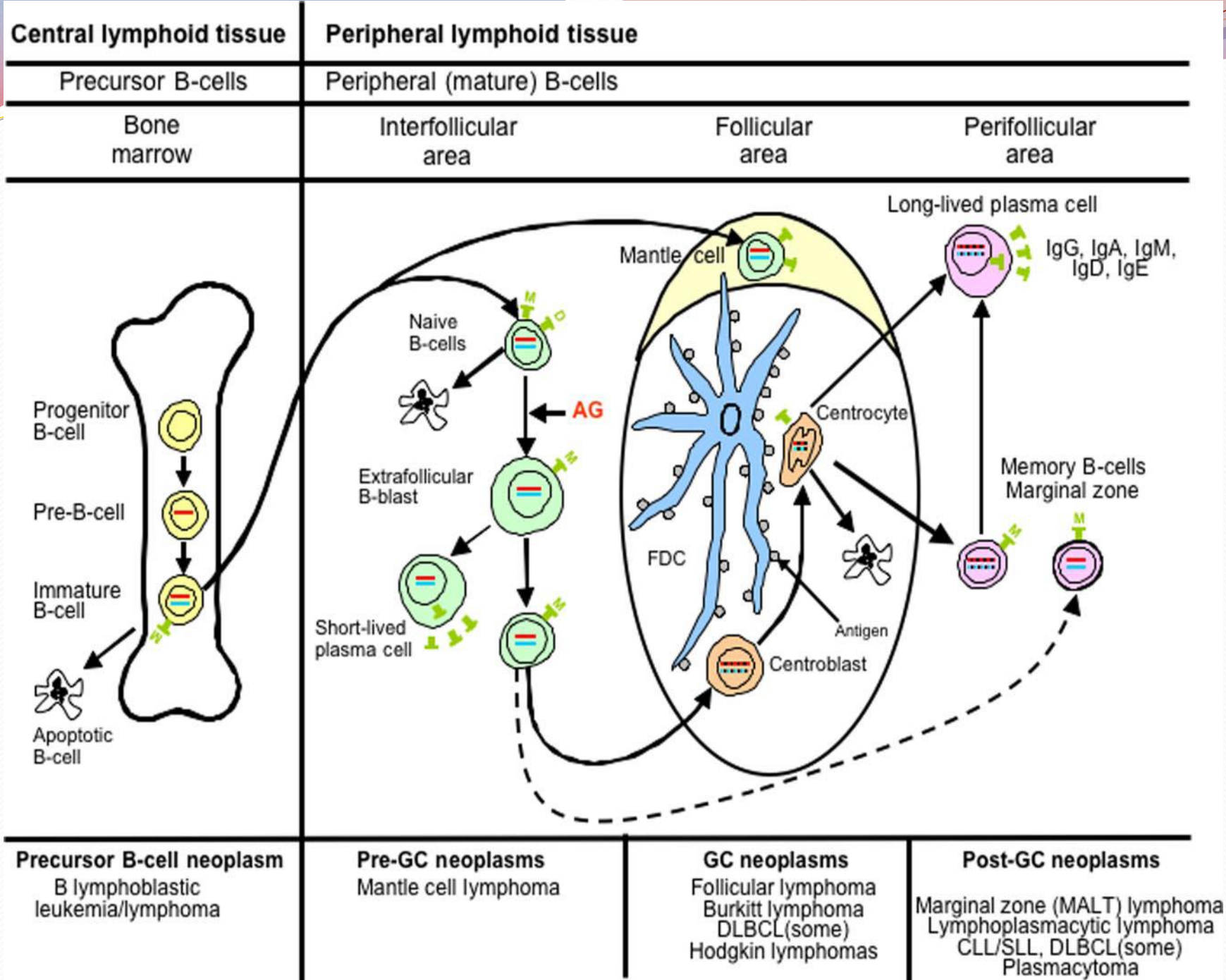


- Diffuse large B-cell 37%
- Follicular 29%
- MALT lymphoma 9%
- Mantle cell lymphoma 7%
- CLL/SLL 12%
- Primary med large B-cell 3%
- High Grade B, NOS 2.5%
- Burkitt 0.8%
- Splenic marginal zone 0.9%
- Nodal marginal zone 2%
- Lymphoplasmacytic 1.4%⁷

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας Non Hodgkin's λεμφώματα

Κοινά χαρακτηριστικά

- Μακρά επιβίωση
- Μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης : 50-70 έτη
- Εμφάνιση συνήθως σε προχωρημένα στάδια III,IV
- Δεν υπάρχει ριζική θεραπεία, με τα σημερινά δεδομένα
- Πιθανότητα εξέλιξης σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα, λευχαιμία



Επίπτωση και επιδημιολογία ΧΛΛ

- Η ΧΛΛ είναι η **πιο κοινή λευχαιμία** στις Δυτικές Κοινωνίες με ετήσια επίπτωση 4.2:100 000.
- Η επίπτωση αυξάνεται σε >30:100 000/έτος μετά την ηλικία των 80 ετών. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι μεταξύ **67-72 έτη**. Προσβάλλονται συχνότερα οι άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (1.7:1)
- 10% των ασθενών με ΧΛΛ είναι <55 ετών.
- Υπάρχει κληρονομική γενετική προδιάθεση με 6-9 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΛΛ στα μέλη μιας οικογένειας με ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο.

Διάγνωση ΧΛΛ

Η διάγνωση της ΧΛΛ βασίζεται στα ακόλουθα κριτήρια:

- **παρουσία στο περιφερικό αίμα ≥ 5000 μονοκλωνικών Β λεμφοκυττάρων/ μL για διάστημα >3 μηνών.** Η κλωνικότητα των κυκλοφορούντων Β λεμφοκυττάρων τεκμηριώνεται με την κυτταρομετρία ροής.
- τα λευχαιμικά κύτταρα που αναγνωρίζονται στο περιφερικό αίμα είναι χαρακτηριστικά μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα με μια λεπτή ζώνη κυτταροπλάσματος και ένα πυκνοχρωματικό πυρήνα με μερικώς συσσωρευμένη χρωματίνη που στερείται ευδιάκριτου πυρηνίου. **Μεγαλύτερα, άτυπα λεμφοκύτταρα ή προλεμφοκύτταρα μπορεί να αναγνωριστούν σε ποσοστό $<55\%$.**

Table 1. Diagnosis of CLL

Clonal expansion of abnormal B lymphocytes in PB

At least 5×10^9 B lymphocytes/L (5000/ μL)

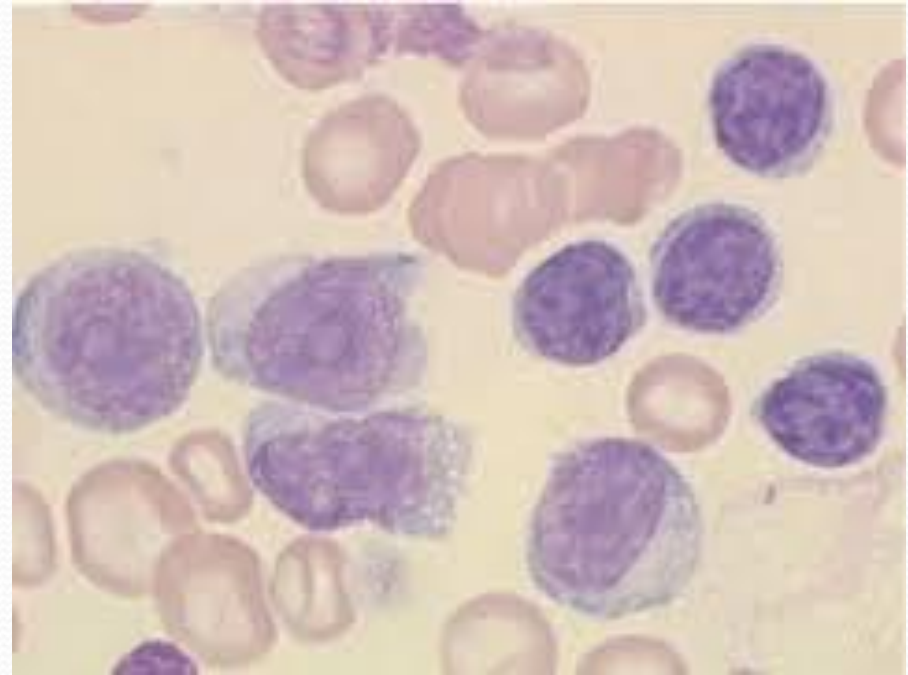
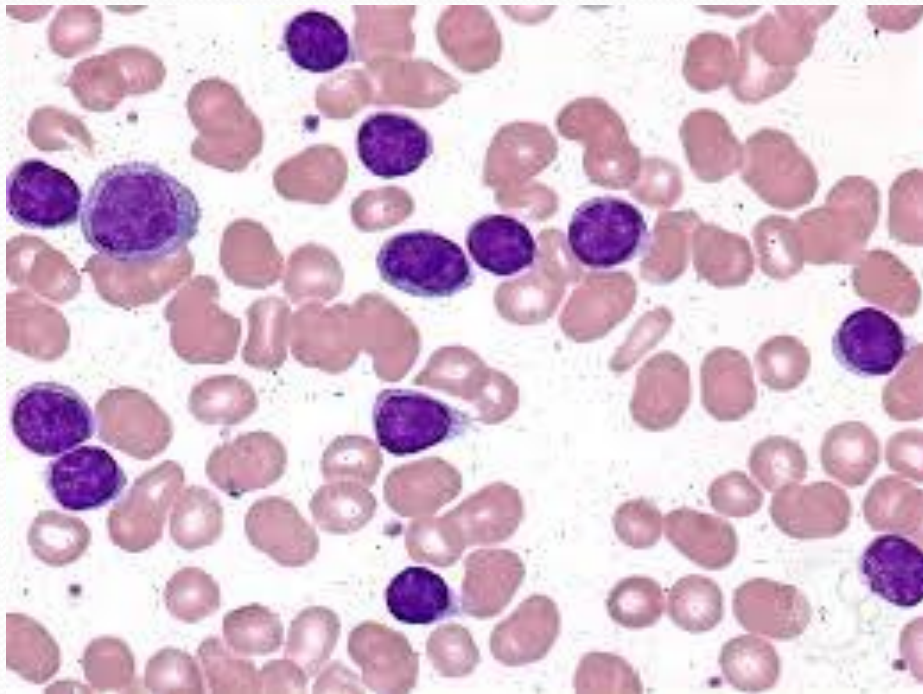
Lymphoid cells $\leq 55\%$ atypical/immature

Low density of surface Ig (IgM or IgD) with κ or λ light chains

B-cell surface antigens (CD19, CD20^{dim}, CD23)

CD5 surface antigen

Εικόνες λεμφοκυττάρων και προλεμφοκυττάρων



Διάγνωση ΧΛΛ

- Τα κύτταρα ΧΛΛ συνεκφράζουν το **CD5 αντιγόνο** και αντιγόνα επιφανείας των Β-λεμφοκυττάρων **CD19, CD20 και CD23**. Τα επίπεδα των **ανοσοσφαιρινών επιφανείας, CD20 και CD79b έχουν χαρακτηριστικά χαμηλή έκφραση** συγκρινόμενα με των φυσιολογικών Β λεμφοκυττάρων. Ο κάθε κλώνος λευχαιμικών κυττάρων εκφράζει **αποκλειστικά κ ή λ ελαφρές αλυσούς** ανοσοσφαιρινών. Η διαφορική διάγνωση της ΧΛΛ περιλαμβάνει το λέμφωμα οριακής ζώνης, το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα, το οζώδες λέμφωμα και το λέμφωμα μανδύα.

Table 2. Immunophenotypic and genetic features of other B-cell lymphomas that may be confused with CLL

Neoplasm	Slg	cIg	CD5	CD10	CD23	CD43	Cyclin D1	Bcl-6 protein*	Genetic abnormality (%)	IgVH genes
CLL	+	-/+	+	-	+	+	-	-	del13q (50); del 11q (20); trisomy 12 (20); del 17p (10)	50% unmutated
LPL	+	+	-	-	-	-/+	-	-	t(9;14)-PAX5R	Mutated
MCL	+	-	+	-	-	+	+	-	t(11;14)-BCL1R	Unmutated (rarely mutated)
FL	+	-	-	+	-/+	-	-	+	t(14;18)-BCL2R	Mutated, ongoing
Extranodal and nodal MZL	+	-/+	-	-	-/+	-/+	-	-	trisomy 3; t(11;18)-API2/MLT; t(1;14)-BCL10R	Mutated, ongoing
Splenic MZL	+	-/+	-	-	-	-	-	-	del 7q21-32 (40)	50% mutated

LPL indicates lymphoplasmacytic lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; FL, follicle center lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; +, more than 90% positive; -/+, less than 50% positive; and -, less than 10% positive.

*Residual GC may be + in MZL, MCL.

Διάγνωση ΧΛΛ/SLL

- Με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), το **μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (small lymphocytic lymphoma, SLL)** και η ΧΛΛ αποτελούν την ίδια νοσολογική οντότητα.
- Η διάγνωση του **SLL απαιτεί την παρουσία λεμφαδενοπάθειας και/ή σπληνομεγαλίας με παρουσία Β λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα <5000/μl**. Το SLL έχει τον ίδιο ανοσοφαινότυπο με τη ΧΛΛ και η διάγνωση απαιτεί την ιστοπαθολογική εκτίμηση του προσβεβλημένου λεμφαδένα.
- Η παρουσία **<5000 μονοκλωνικών Β λεμφοκυττάρων/μl χωρίς λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, κυτταροπενίες και κλινικά συμπτώματα χαρακτηρίζεται ως «μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση» (MBL)** και 1-2% των περιπτώσεων εξελίσσεται σε ΧΛΛ ανά έτος.

Table 2. Staging systems for chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

Stage	Definition	Median survival
Binet system		
Binet A	Hb \geq 10.0 g/dl, thrombocytes $\geq 100 \times 10^9/l$, <3 lymph node regions	>10 years
Binet B	Hb \geq 10.0 g/dl, thrombocytes $\geq 100 \times 10^9/l$, \geq 3 lymph node regions	>8 years
Binet C	Hb < 10.0 g/dl, thrombocytes < $100 \times 10^9/l$	6.5 years
Rai system		
Low risk		
Rai 0	Lymphocytosis > $15 \times 10^9/l$	>10 years
Intermediate risk		
Rai I	Lymphocytosis and lymphadenopathy	>8 years
Rai II	Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without lymphadenopathy	
High risk		
Rai III	Lymphocytosis and Hb < 11.0 g/dl with/without lymphadenopathy/organomegaly	6.5 years
Rai IV	Lymphocytosis and thrombocytes < $100 \times 10^9/l$ with/without lymphadenopathy/organomegaly	

The overall survival times included in this table were adapted and have changed during the past 30 years [7].

Binet's lymphoid areas consist in: lymphadenopathy either uni- or bilateral in (1) cervical, (2) axillary, (3) inguinal areas, (4) spleen, (5) liver. Hb, haemoglobin.

Β Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (B-CLL/SLL)

Κύτταρο προέλευσης:

- 40-50% των περιπτώσεων **δεν εμφανίζουν υπερμεταλλάξεις των γονιδίων IGHV**, προέρχονται από το παρθένο progerminal B-κύτταρο που κυκλοφορεί στο αίμα, αποικίζει το πρωτογενές λεμφοζίδιο ή τη ζώνη του μανδύα (recirculating CD5+, CD23+, "naive" B-cells)
- 50% των περιπτώσεων **εμφανίζουν υπερμεταλλάξεις των γονιδίων IGHV**, δηλαδή έχουν υποστεί αντιγονική διέγερση (peripheral blood CD5+ IgM+ B-cells that appear to be "memory" B-cells, post germinal center B cells)

Θεραπεία :

Παρακολούθηση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς

Χημειοθεραπεία σε συμπτωματικούς ασθενείς,

στάδιο III-IV, ταχέως πολλαπλασιαζόμενα λεμφοκύτταρα
(χρόνος διπλασιασμού < 1 έτος)

εκτροπή σε Β από μεγάλα κύτταρα λέμφωμα

Κριτήρια για έναρξη θεραπείας (ενεργός νόσος)

τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

1. Στάδιο III ή IV κατά Rai ή C κατά Binet
 2. Προοδευτική **μυελική ανεπάρκεια** (εγκατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναιμίας ή θρομβοπενίας)
 3. Εκσεσημασμένη ή προοδευτική ή συμπτωματική **σπληνομεγαλία** (>6 εκ.)
 4. Εκσεσημασμένη ή προοδευτική ή συμπτωματική **διόγκωση λεμφαδένων** (>10 εκ.)
 5. Προοδευτική **λεμφοκυττάρωση με αύξηση >50% σε 2 μήνες** ή υπολογιζόμενος **χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (LDT) <6 μήνες**. Όταν ο αρχικός αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι <30.000 το LDT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικός δείκτης ενεργού νόσου.
 6. **Αυτοάνοση αναιμία ή/και θρομβοπενία, μη ανταποκρινόμενη** σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ή άλλη καθιερωμένη θεραπεία
 7. Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω **B-συμπτώματα**:
 - **Απώλεια βάρους >10%** τους τελευταίους 6 μήνες
 - **Μεγάλη καταβολή δυνάμεων** (κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2)
 - **Πυρετός >38°C** για 2 εβδομάδες χωρίς παρουσία λοίμωξης
 - **Νυχτερινές εφιδρώσεις** για διάστημα >1 μήνα, χωρίς παρουσία λοίμωξης.
- Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει την μοναδική ένδειξη θεραπείας.**

Οζώδες λέμφωμα

- Το Οζώδες Λέμφωμα (**FL**) αποτελεί το συχνότερο τύπο Β λεμφώματος χαμηλού βαθμού κακοήθειας στο Δυτικό Κόσμο. Προσβάλλει κυρίως ενήλικους, με **διάμεση ηλικία διάγνωσης τα 59 έτη**, συχνότερα τις **γυναίκες**.
- Η νεοπλασματική αυτή υπερπλασία των Β λεμφοκυττάρων του **βλαστικού κέντρου** χαρακτηρίζεται από οζώδη αρχιτεκτονική και κυτταρολογική ετερογένεια, με το νεοπλασματικό κυτταρικό πληθυσμό να αποτελείται από **ένα μίγμα μικρών (κεντροκύτταρα) και μεγάλων κυττάρων (κεντροβλάστες)**.
- Βάσει του αριθμού των κεντοβλαστών διακρίνονται τρεις τύποι ιστολογικής διαβάθμισης (Grade 1-3), ενώ η ύπαρξη σημαντικής έκτασης **διάχυτου στοιχείου** φαίνεται να σχετίζεται με **πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά** του νοσήματος.

Οζώδες λέμφωμα: τύποι

- Διαβάθμιση με βάση το ποσοστό των μεγάλων κυττάρων - Grading:

grade 1 : < από 5 κεντροβλάστες / ΜΟΠ (μεγάλο οπτικό πεδίο)

grade 2: κεντροβλάστες 6 - 15 / ΜΟΠ

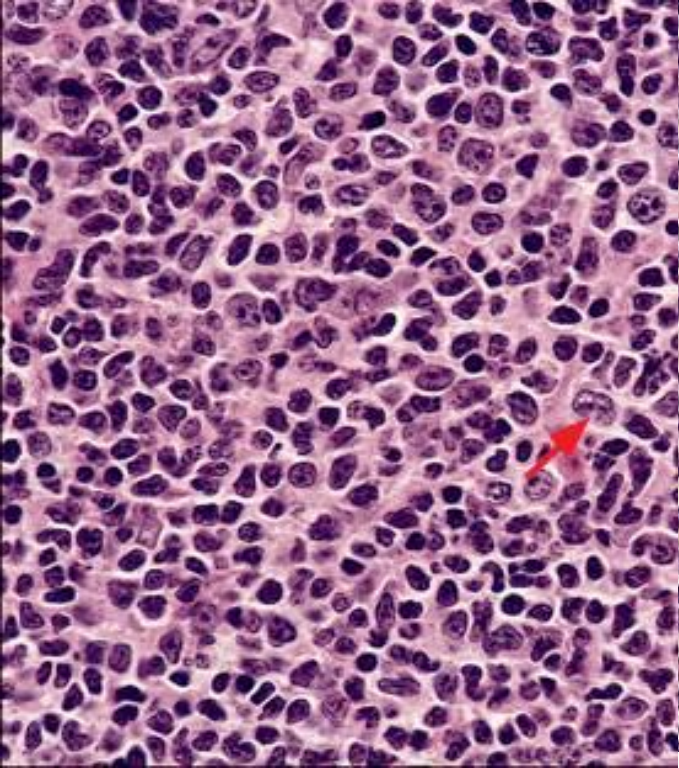
grade 3: >15 κεντροβλάστες / ΜΟΠ

3A με παρουσία κεντροκυττάρων

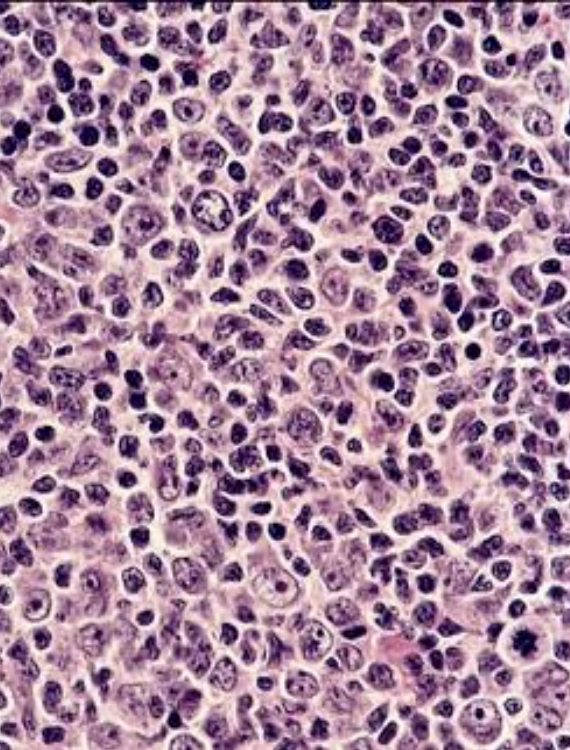
3B αποτελούμενο πλήρως ή κυρίως από κεντροβλάστες (= DLBCL)

- Διάκριση με βάση την αρχιτεκτονική - ποσοστό οζώδους ανάπτυξης

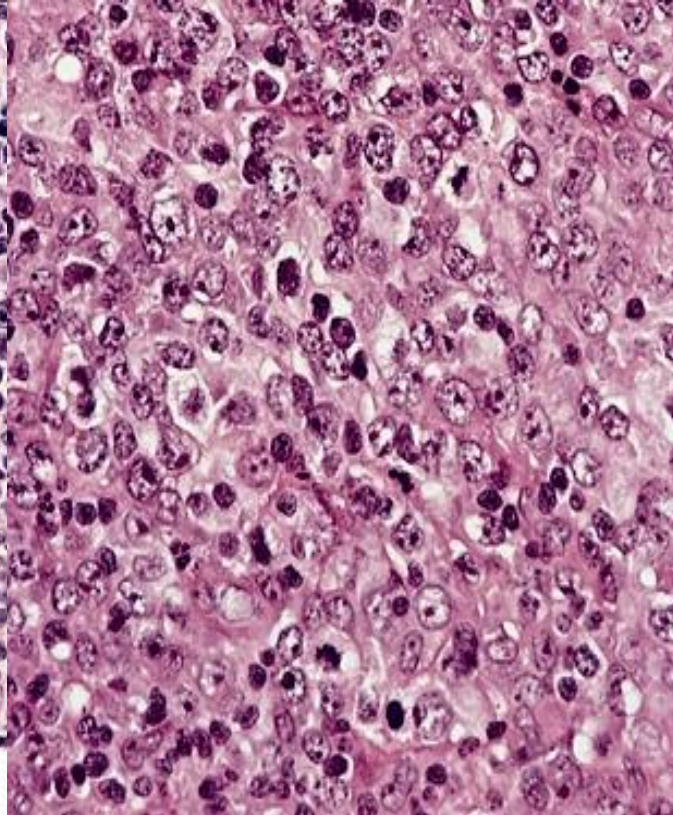
οζώδες	> 75%
οζώδες και διάχυτο	25-75%
εστιακά οζώδες	< 25%
διάχυτο	0%



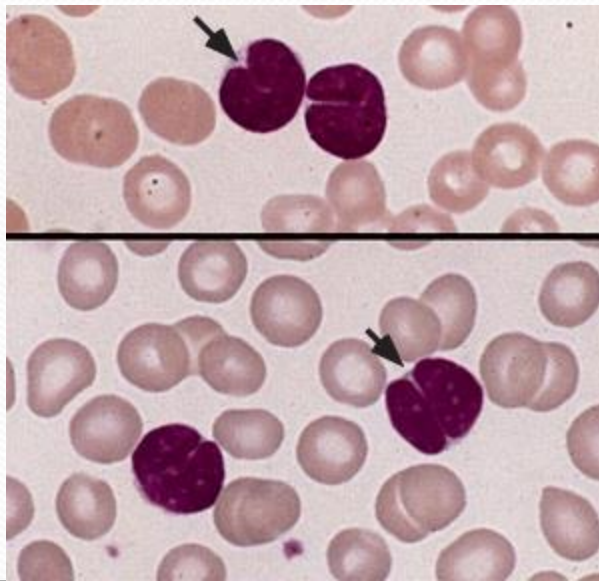
Grade I



Grade II



Grade III



Οζώδες λέμφωμα: κυτταρογενετική - ογκογονίδια

- Στο 90% των περιπτώσεων FL παρατηρείται μια χαρακτηριστική χρωμοσωμική ανωμαλία -**αμοιβαία αντιμετάθεση μεταξύ των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 14 και 18** ($t(14;18)(q23;q21)$)- που αποτελεί τη χαρακτηριστική γενετική ανωμαλία του νοσήματος. Η αντιμετάθεση $t(14;18)(q23;q21)$ οδηγεί σε στενή γειτνίαση του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IgH) στο 14q23, με την περιοχή 18q21, που κωδικοποιεί το γονίδιο **BCL-2** (B-Cell Leukaemia/Lymphoma 2), και στο οποίο έχει αποδοθεί ιδιότητα **ογκογονιδίου**. Η αντιμετάθεση του BCL-2 οδηγεί σε υπερέκφραση της BCL-2 ογκοπρωτεΐνης, η οποία προστατεύει τα κύτταρα από προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).
- Πειράματα σε διαγονιδιακά ποντίκια καθώς και το γεγονός της ανεύρεσης του ανασυνδυασμού **BCL-2/IgH σε υγιείς** στηρίζουν την υπόθεση ότι ο ανασυνδυασμός είναι **απαραίτητος, αλλά όχι και ικανός** να προκαλέσει FL και **ότι επιπρόσθετες γενετικές βλάβες** απαιτούνται για τη μετατροπή των κυττάρων με αναδιάταξη BCL-2/IgH σε κύτταρα FL.

Οζώδες λέμφωμα: κυτταρογενετική - ογκογονίδια

- Η t(14;18) αντιμετάθεση και η έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης δεν είναι ειδική για το οζώδες λέμφωμα γιατί ανευρίσκεται σε 30% των **διάχυτων λεμφωμάτων από μεγάλα Β-κύτταρα**, σε **περιφερικό αίμα υγιών δοτών** (Β κύτταρα μνήμης) και σε **αντιδραστικούς λεμφαδένες**.
- Σπάνια μετάθεση του bcl-2 γονιδίου στον γενετικό τόπο ελαφρών αλύσεων t(2;18) και t(18;22).
- **Επιπλέον βλάβες στο 90% των FL** : -1p, -6q, 10q, 17p, +1, +6p, +7, +8, 12q, +X, +18q/dup. Ο αριθμός τους αυξάνεται με την ιστολογική διαβάθμιση και στην μετατροπή.
- **Μετατροπή σε διάχυτο από μεγάλα Β κύτταρα λέμφωμα (DLBCL)**: επιπλέον βλάβες όπως απενεργοποίηση του 17p13 (γονίδιο TP53), p16 και ενεργοποίηση του MYC.

Οζώδες λέμφωμα

Ανοσοφαινότυπος

HLA-DR και πανΒ-κυτταρικά αντιγόνα (CD19, CD20, CD22, CD79a), **BCL2+**, **BCL6+**, **CD10 +(60%)**, sIg+ (IgM > IgG > IgA), CD5-, CD43- και CD11c-, παρουσία αντιγόνων δενδριτικών κυττάρων λεμφοζιδίων (CD21, CD23) και άλλων μη νεοπλασματικών κυττάρων (Τ-κυττάρων, ιστιοκυττάρων)

Ο δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki-67+** είναι < 20% στα grade 1-2, > 20% στα grade 3.

Η πρόγνωση του είναι ετερογενής και πρόσφατα προτάθηκε ένα διεθνές σύστημα προγνωστικών δεικτών (Follicular Lymphoma International Prognostic Index-FLIPI) για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με οζώδες λέμφωμα.

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

- **Ηλικία (<60 vrs > 60 έτη)**
- **Στάδιο νόσου κατά Ann Arbor (I-II vrs III-IV)**
- **Επίπεδα αιμοσφαιρίνης (>12 vrs < 12g /dl)**
- **Επίπεδα LDH (↓ vs ↑)**
- **Αριθμός λεμφαδενικών εστιών (< 4 vrs > 4)**

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Χαμηλού κινδύνου : 0-1 κακοί προγνωστικοί παράγοντες
Ενδιάμεσου κινδύνου: 2 κακοί προγνωστικοί παράγοντες
Υψηλού κινδύνου : ≥ 3 κακοί προγνωστικοί παράγοντες

ΕΠΙΒΙΩΣΗ	5ετής	10ετής
Χαμηλού κινδύνου	91%	71%
Ενδιάμεσου κινδύνου	78%	51%
Υψηλού κινδύνου	53%	36%

Οζώδες λέμφωμα -Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες:

- Μεγάλη ηλικία, ♂ > ♀
- Οζώδης και διάχυτος αρχιτεκτονική λεμφαδένα, grade III
- Επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες (del 6q, 1p, 17q, μεταλλάξεις p53)
- Υπερέκφραση γονιδίων μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων
- Στάδιο III-IV, αριθμός λεμφαδενικών μαζών, σημαντική διήθηση μυελού, παρουσία ογκώδους νόσου
- Κατάσταση ικανότητας, β-συμπτώματα
- Αναιμία, ↑LDH, ↑ b2-μικροσφαιρίνη, ↑ CA 125, υπαλβουμιναιμία
- Αυξημένος δείκτης πολλαπλασιασμού (ki 67) των κυττάρων

Οζώδες λέμφωμα - κλινική εικόνα

- Η φυσική ιστορία της νόσου περιλαμβάνει συνήθως μια περίοδο ασυμπτωματικής λεμφαδενοπάθειας πριν από την εμφάνιση Β συμπτωμάτων (πυρετού, νυχτερινών εφιδρώσεων, απώλειας βάρους), συχνά προσβολή πολλαπλών λεμφικών οργάνων συμπεριλαμβανομένου του σπλήνα, επανειλημμένες -συχνά ατελείς- υφέσεις, ή επεισόδια προόδου νόσου, τα οποία δυνατόν να είναι είτε FL ή μετατροπή σε λέμφωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας.
- Παρόλο που η νόσος απαντά επανειλημμένα στη χημειοθεραπεία (συμβατική και μεγαθεραπεία), την ακτινοθεραπεία και τις βιολογικές θεραπείες, οι περισσότεροι από τους ασθενείς καταλήγουν από τις συνέπειες επιδεινούμενης νόσου ή της θεραπείας, συχνά μετά από ιστολογική μετατροπή σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.
- Η διάμεση επιβίωση είναι μεταξύ 9 και 10 ετών.

Οζώδες λέμφωμα - κλινική εικόνα

- Η κλινική πορεία της νόσου είναι συχνά ήπια, παρόλο που τα λεμφωματικά κύτταρα εμφανίζουν ευρεία εξάπλωση στον οργανισμό, όπως στο αίμα και το μυελό των οστών. Το FL διαγιγνώσκεται ως προχωρημένου σταδίου νόσος (στάδιο III ή IV) με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, στην πλειοψηφία των ασθενών.
- Μόνο το **10-20% των ασθενών** διαγιγνώσκονται σε **αρχικό στάδιο νόσου (I ή II)**.
- Β συμπτώματα αναφέρονται στο ένα τέταρτο των ασθενών.
- Η φυσική ιστορία της νόσου συνδέεται με **ιστολογική μετατροπή σε λέμφωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας (διάχυτο από μεγάλα κύτταρα)**. Η ιστολογική αυτή μετατροπή αποτελεί δυσμενές γεγονός και μπορεί να συμβεί νωρίς στην πορεία της νόσου, μετά από πολλαπλές υποτροπές, ή ποτέ. Η συχνότητα της ιστολογικής μετατροπής διαφέρει εντυπωσιακά ανάμεσα σε διάφορες μελέτες, κυμαινόμενη από 20% έως 70% και είναι ανεξάρτητη του χρόνου έναρξης της θεραπείας.

Σταδιοποίηση Ann Arbor (τροποποίηση 31/10/2008)

Στάδιο I

Προσβολή μίας λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικού οργάνου (σπλήν, θύμος, δακτύλιος Waldeyer) ή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου (IE)

Στάδιο II

Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και των τοπικών του λεμφαδένων (IIΕ).

Ο αριθμός λεμφαδενικών περιοχών σημειώνεται με δείκτη .

Στάδιο III

Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος που μπορεί να συνοδεύεται από εντοπισμένη προσβολή εξωλεμφαδενικού οργάνου (IIIΕ), σπληνός (III S) ή αμφότερων (IIIΕ+S)

III(1) περιορισμός στην ανώτερη κοιλιακή χώρα, πάνω από την νεφρική φλέβα

III(2) εμπλοκή πυελικών και/ ή παραορτικών λεμφαδένων

Στάδιο IV

Εκτεταμένη (πολυεστιακή) προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς συσχετιζόμενους λεμφαδένες, ή προσβολή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και απομακρυσμένων (όχι τοπικών) λεμφαδένων

A χωρίς συμπτώματα

B με συμπτώματα: απώλεια > 10% σωματικού βάρους, πυρετός, εφιδρώσεις

Οζώδες λέμφωμα - θεραπεία

- Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με FL εξαρτάται πρωτίστως από την έκταση της νόσου στη διάγνωση.
- Στο **10% έως 20%** των περιπτώσεων FL, που διαγιγνώσκονται με **περιορισμένη νόσο (στάδιο I ή II)**, **θεραπεία εκλογής είναι η τοπική ακτινοθεραπεία**, με αποτέλεσμα μακρά ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Η προσθήκη περιορισμένης διάρκειας χημειοθεραπείας στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι βελτιώνει περαιτέρω τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας.
- Συχνότερα το FL διαγιγνώσκεται σε **προχωρημένο στάδιο (III ή IV)** και δεν είναι δυνατόν να ιαθεί με συμβατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Για **ασυπωματικούς ασθενείς συνιστάται απλή παρακολούθηση μέχρι να γίνουν συπτωματικοί**. Πρόσφατα δεδομένα, όμως, δείχνουν ότι αυτοί οι ασθενείς πιθανόν να ωφελούνται από την πρώιμη έναρξη θεραπείας.

Οζωδες λέμφωμα - θεραπεία

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα με αντιλεμφωματική δράση, με κύριο εκπρόσωπο το **αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (Rituximab)**, επέφεραν **επανάσταση στη θεραπεία ασθενών με FL**. Το Rituximab δίδεται ως ψυχρό αντίσωμα μόνο του ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως θερμό αντίσωμα συνδεδεμένο με κάποιο ραδιενεργό στοιχείο (Ιώδιο-131 ή Ύτριο-90) ή συνδεδεμένο με κάποια ανοσοτοξίνη.
- Το Rituximab έχει επιφέρει μεγάλες αλλαγές στην αντιμετώπιση της νόσου καθώς ο συνδυασμός του Rituximab με χημειοθεραπεία (Rituximab-CHOP) έχει ευνοϊκή επίδραση στην ολική επιβίωση των ασθενών με FL, κάτι που δεν έχει επιτευχθεί με άλλο θεραπευτικό χειρισμό.
- Επίσης, έχει αποδειχθεί ο σημαντικός ρόλος του Rituximab στη θεραπεία συντήρησης.

Οζώδες λέμφωμα – αλγόριθμος θεραπείας

Στάδιο I-II: **τοπική ακτινοθεραπεία, παρακολούθηση**

Στάδιο III-IV:

- **Ασυμπτωματικοί ασθενείς: παρακολούθηση**

< 3 λεμφαδενικές περιοχές, max. διάμετρος <7 cm, σπλήν < 16 cm σε αξονική τομογραφία, απουσία B συμπτωμάτων, πιεστικών φαινομένων, ανεπάρκειας μυελού, προσβολής ζωτικών οργάνων

- **Συμπτωματικοί ασθενείς: χημειοθεραπεία**

μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες (cyclophosphamide, chlorambucil) με ανάλογα πουρίνης (fludarabine, cladribine), μονοκλωνικά αντισώματα: Rituximab (αντι-CD20), Campath (αντι-CD52), Zevalin (yttrium anti CD20),

συνδυασμένη ανοσοχημειοθεραπεία (R-CHOP, FCR...) +/- ακτινοθεραπεία

Συντήρηση : με Rituximab ή ραδιοανοσοθεραπεία – Zevalin, Bexxar

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων :

- αυτόλογη: σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με πρώιμη υποτροπή μετά την ΧΜΘ επιβίωση χωρίς νόσο 86% στην 10ετία
- αλλογενής: σε υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής.

Οζώδες λέμφωμα – διάγνωση - σταδιοποίηση

- Βιοψία λεμφαδένα
 - Οστεομυελική βιοψία
 - CT (τραχήλου, θώρακος, κοιλίας)
 - Σπινθηρογράφημα με Ga67 ή PET-CT
 - Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος
 - FISH : t(14;18)(q32;q21)
 - PCR: IGH (V-D-J) ανασυνδυασμούς γονιδίων
 - Gene expression profiling
- } κλωνικότητα

Οζώδες λέμφωμα-Υπότυποι

- **Λεμφαδενικό FL**
- **Εξωλεμφαδενικό FL:** στα πλαίσια εκτεταμένης-διάσπαρτης νόσου ή σαν πρωτοπαθές λεπτού εντέρου, πρωτοπαθές δέρματος, όρχεων
- **Παιδιατρικό FL:** εμφανίζεται εντοπισμένα σε κεφαλή, τράχηλο, αλλά και σε εξωλεμφαδενικούς ιστούς (όρχεις).
Είναι BCL-2 (-) και στο το 50% των περιπτώσεων αποτελείται από μεγάλα κύτταρα (grade III)- πρόγνωση καλή
- **In situ οζώδες λέμφωμα:** σε φυσιολογικό λεμφαδένα ή λεμφικό ιστό ένα ή περισσότερα οζίδια εμφανίζουν κύτταρα με υπερέκφραση BCL-2 .

ΔΔ: πρώιμο στάδιο νόσου ή αποικισμός από υπάρχον λέμφωμα σε άλλο σημείο ή ιστικό ανάλογο φυσιολογικών κλωνικών B-κυττάρων που δεν έχουν άλλες γενετικές βλάβες και δεν έχουν εξελιχθεί σε λεμφωματικά.

Οζώδες λέμφωμα -συμπερασματικά

- 30% των NHL, 70% των χαμηλού βαθμού κακοηθείας NHL
- Ηλικία : ενήλικες ~ 60 έτη, σπάνια σε παιδιά, ♂ : ♀ = 1:1.7
- Εκτεταμένη νόσος (στάδια III, IV) στην διάγνωση αλλά συνήθως οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί
- Εντόπιση: λεμφαδένες, σπλήνας, μυελός (50% των ασθενών), αίμα, Waldeyer, σε εξωλεμφαδενικές εστίες (δέρμα, πεπτικό, μαλακά μόρια.....) πρωτοπαθώς ή στα πλαίσια γενικευμένης νόσου
- Μέση επιβίωση ≥ 10 έτη
- Κίνδυνος μετατροπής σε πιο επιθετική μορφή (DLBCL, Burkitt, acute BLL)
22% στα 5 έτη, 30% > από 10 έτη

Οζώδες λέμφωμα



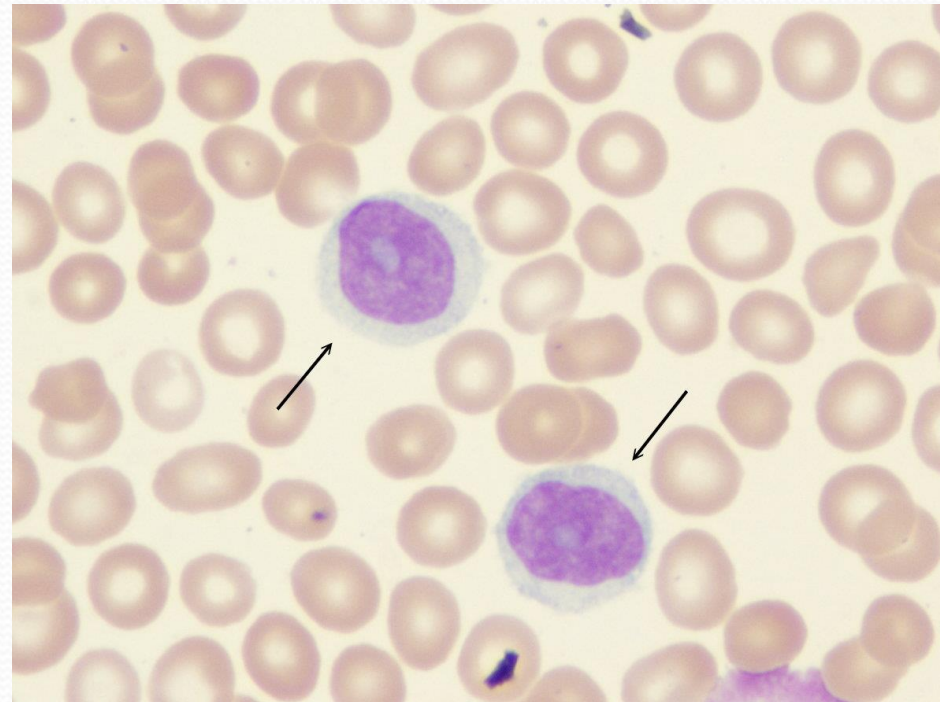
FIGURE 3: Primary cutaneous follicular center B-cell lymphoma.
Papules and nodules in the dorsal region



FCL, cervical lymphadenopathy

Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

- **Σπληνικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης (\pm λαχνωτά λεμφοκύτταρα)
<2 % των NHL
- **Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης εντοπισμένο στο βλεννογόνιο λεμφαδενικό ιστό (MALT lymphoma) και το οποίο με τη σειρά του διακρίνεται σε γαστρικό και μη γαστρικό
(λέμφωμα **MALT**)
5-8% NHL , 50% MZL
- **Λεμφαδενικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης
< 1% NHL



Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης

- Το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης αφορά σε μια κλινική οντότητα που συχνά περιλαμβάνει το σπλήνα, τους λεμφαδένες της πύλης του σπληνός, το μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα. Οι περιφερικοί λεμφαδένες δεν προσβάλλονται συνήθως. Η πλειονότητα των ασθενών έχουν μια ήπια κλινική πορεία, με μια διάμεση συνολική επιβίωση >10 ετών.
- Αρχικά, προτείνεται παρακολούθηση και χορήγηση **θεραπείας μόνο σε ύπαρξη συμπτωματικής σπληνομεγαλίας : τοπικά συμπτώματα** (π.χ. αίσθημα πληρότητας ή άλγους στο αριστερό υποχόνδριο, άλγος στον αριστερό ώμο ή εύκολος κορεσμός), **κυτταροπενίες** που οφείλονται σε εκτεταμένη διήθηση του μυελού, **αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία ή υπερσπληνισμός** ή, τέλος, **ηπατίτιδα C (HCV)**.

Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (SMZL)

Νεοπλασία από Β κύτταρα (μικρά > μεγάλα) που περιβάλλουν και αντικαθιστούν τα βλαστικά κέντρα του λευκού πολφού του σπλήνα και επεκτείνονται στον ερυθρό πολφό.

Ανοσοφαινότυπος : sIgM+, sIgD+, CD19+,CD20+,CD22+, CD79a+,
BCL2+, CD10-, CD5-,CD23-, CD43-, CD103-

♂ = ♀

Καρυότυπος: del 7q, 3q+

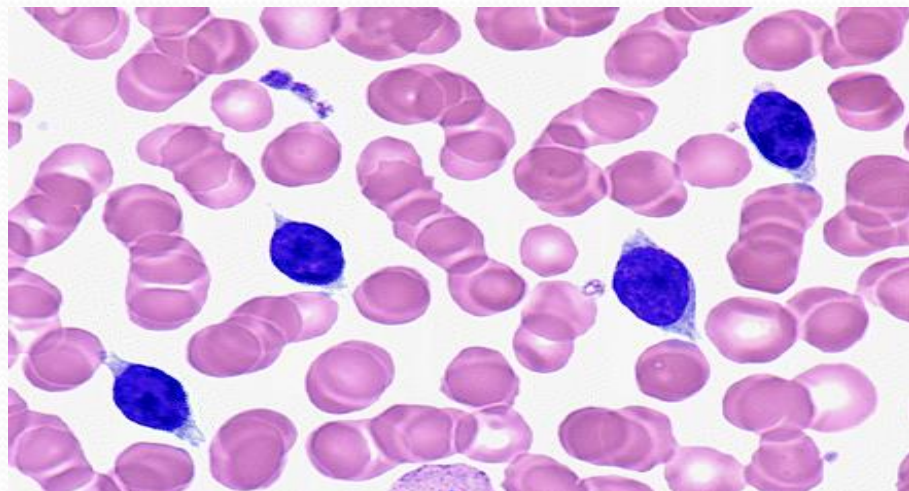
Θέσεις: σπλήν +/-επιχώριοι λεμφαδένες, διήθηση μυελού σε 95% των περιπτώσεων,
κυκλοφορούντα λαχνωτά λεμφοκύτταρα σε 15%, +/- ήπαρ

Κλινική εικόνα : σπληνομεγαλία +/- κυτταροπενίες , αυτοάνοσα φαινόμενα ,
↑ β2- μικροσφαιρίνη, LDH φυσιολογική, +/-παραπρωτεΐνη IgM

Συχνά HCV+

Πρόγνωση καλή

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες
μεταλλάξεις του p53, ογκώδης νόσος, κακή φυσική κατάσταση
del 7q, unmmutated IGHV



Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης

- Η θεραπεία του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης ταυτίζεται με τη χορήγηση **ριμπαβιρίνης και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-α για τη θεραπεία της HCV**, ενώ σε μη μόλυνση με HCV προτείνεται η σπληνεκτομή ή η χορήγηση Rituximab μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ΧΜΘ ενδοφλεβίως.
- Η **σπληνεκτομή** προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, πιεστικά φαινόμενα και περιορισμένη διήθηση μυελού.
- Ωστόσο, η σπληνεκτομή δεν οδηγεί σε κάθαρση του μυελού από τα λεμφωματικά κύτταρα.

Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης

Σπάνιο 1,8% NHL, μέση ηλικία 50-60, ♀ > ♂

Παρουσία εξωλεμφαδενικού λεμφώματος στο 1/3 των ασθενών

Μορφολογία: κύτταρα οριακής ζώνης κεντροκύτταρα, μονοκυτταροειδή, διάσπαρτοι κεντροβλάστες, διηθούν την οριακή ζώνη και την διάμεση περιοχή μεταξύ των λεμφοζιδίων των λεμφαδένων.

Θέσεις : περιφερικοί λεμφαδένες, μυελός (30%) και αίμα

Κλινική εικόνα: τοπική ή εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια, καλή φυσική κατάσταση

Τύποι : ομοιάζων με MALT NHL, ομοιάζων με σπληνικό MZL

Ανοσοφαινότυπος: όπως MALT ή σπληνικό MZL

Πρόγνωση: όπως το σπληνικό (SMZL) αλλά χειρότερη από τα MALT, σημαντικό το ποσοστό μεγάλων B κυττάρων, απαντούν στην θεραπεία αλλά έχουν υψηλό ποσοστό υποτροπών, μέση επιβίωση ~ 5έτη.

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης (σπληνικού και λεμφαδενικού)

Σπληνικό λέμφωμα :

- παρακολούθηση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς
- σπληνεκτομή σε υπερσπληνισμό ή μεγάλο όγκο
- ΧΜΘ σε όσους αντενδείκνυται η σπληνεκτομή και με κακούς προγνωστικούς παράγοντες, υποτροπή μετά από σπληνεκτομή
- ιντερφερόνη + ribavirin σε HCV+ λεμφώματα

Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης :

συνδυασμένη ΧΜΘ με μονοκλωνικό αντίσωμα (R-CHOP,...)

Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από Β-κύτταρο οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων

Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphoma

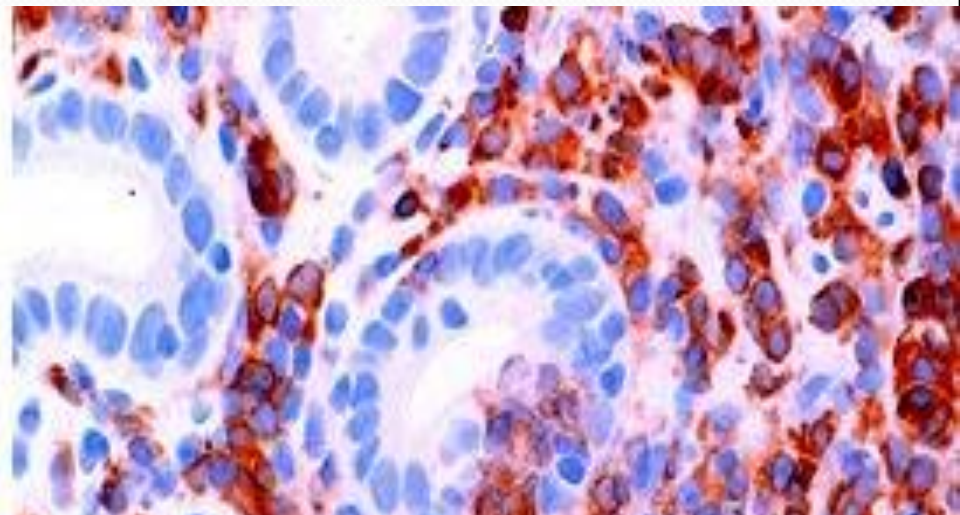
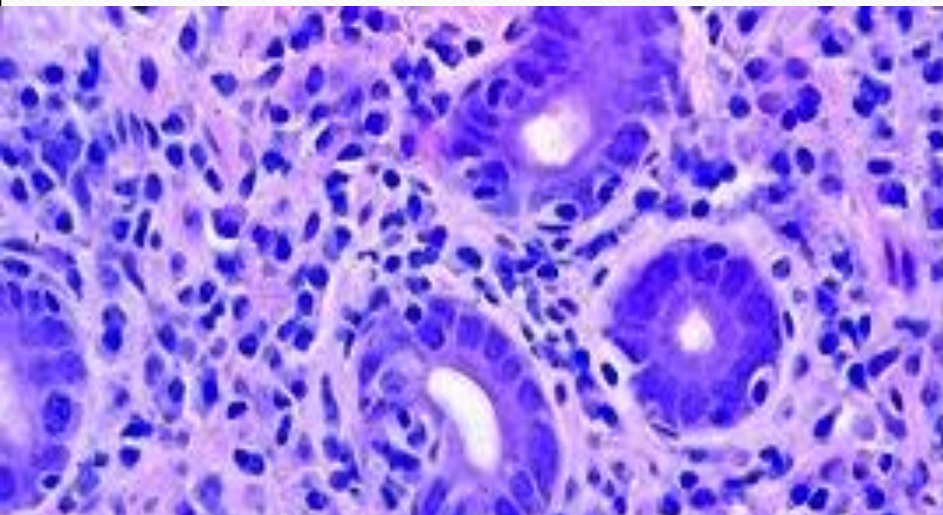
MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

φυσικός: λεμφικός ιστός βλεννογόνου στο έντερο (Peyer)

επίκτητος: αναπτύσσεται σε θέσεις φλεγμονής, σε απάντηση χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού από μικρόβια ή αυτοαντιγόνα .

- Το διήθημα αποτελείται από μορφολογικά ετερογενή **μικρά Β κύτταρα οριακής ζώνης** (centrocytic like), μονοκυτταροειδή, μικρά λεμφοκύτταρα και διάσπαρτους ανοσοβλάστες και κεντροβλάστες , +/- πλασματοκύτταρα.
- Βρίσκεται στην οριακή ζώνη των αντιδραστικών λεμφοζιδίων και επεκτείνεται στην μεσολεμφοζιδιακή περιοχή.
- Στους επιθηλιακούς ιστούς, τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν το επιθήλιο σχηματίζοντας **λεμφοεπιθηλιακές βλάβες**.

Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης - MALT λέμφωμα στομάχου



Επιδημιολογία MALT λεμφωμάτων

- **9% των B-NHL, 50% των NHL στομάχου**
- Μέση ηλικία ~ 60 χρονών, ♀ > ♂
- **Θέσεις:** πεπτικό (στόμαχος ~ 85%, λεπτό έντερο και κόλον immunoproliferative small intestine disease (IPSID)/(a heavy chain disease), πνεύμονες, οφθαλμικά εξαρτήματα, δέρμα, θυρεοειδής, μαστός, σιαλογόνοι αδένες
- **συχνή εμφάνιση σε αυτοάνοσα νοσήματα:** Hashimoto thyroiditis, myoepithelial sialoadenitis (LESA) +/- Sjogren, lymphoid interstitial pneumonopathy
- **μικροβιακοί παράγοντες :** Helicobacter pylori (γαστρικό MALT) , Borrelia burgdoferi (δερματικό MALT και νόσος Lyme) , Campylobacter jejuni (λεπτό έντερο IPSID), Chlamydia psittaci (οφθαλμικών εξαρτημάτων MALT), HCV (σπληνικό και λεμφαδενικό MALT)

Επιδημιολογία- Παθογένεια MALT

➤ **Helicobacter pylori - MALT γαστρίτις - λέμφωμα**

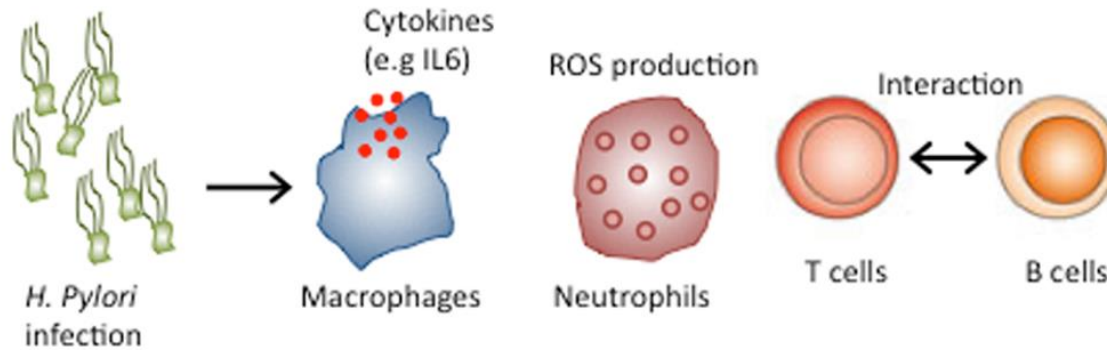
Επιστράτευση Β,Τ λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο σαν άνοση απάντηση στο Η.Ρ
χρόνιος πολ/σμός Β κυττάρων εξαρτώμενος από **T4 ειδικά αντιδραστικά
λεμφοκύτταρα** και κυττοκίνες ⇒ **ανάπτυξη παθολογικού κλώνου** ⇒
αντικατάσταση του αντιδραστικού πληθυσμού ⇒ λέμφωμα MALT

➤ **Γενετική απόδειξη συσχέτισης αντιγόνου και λεμφωματικού κλώνου:**
ανάλυση αλληλουχίας γονιδίων Ig: σωματική μετάλλαξη (post germinal center),
πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση κυττάρων (post germinal center cell),
νέες μεταλλάξεις γονιδίων Ig (intraclonal variation), θέση ανάπτυξης
λεμφώματος σε περιοχές λοίμωξης, αυτοάνοσης κατάστασης και τάση του
λεμφώματος να παραμένει εντοπισμένο, VDJ αναδιατάξεις γονιδίων Ig κοινές
σε διαφορετικούς ασθενείς.

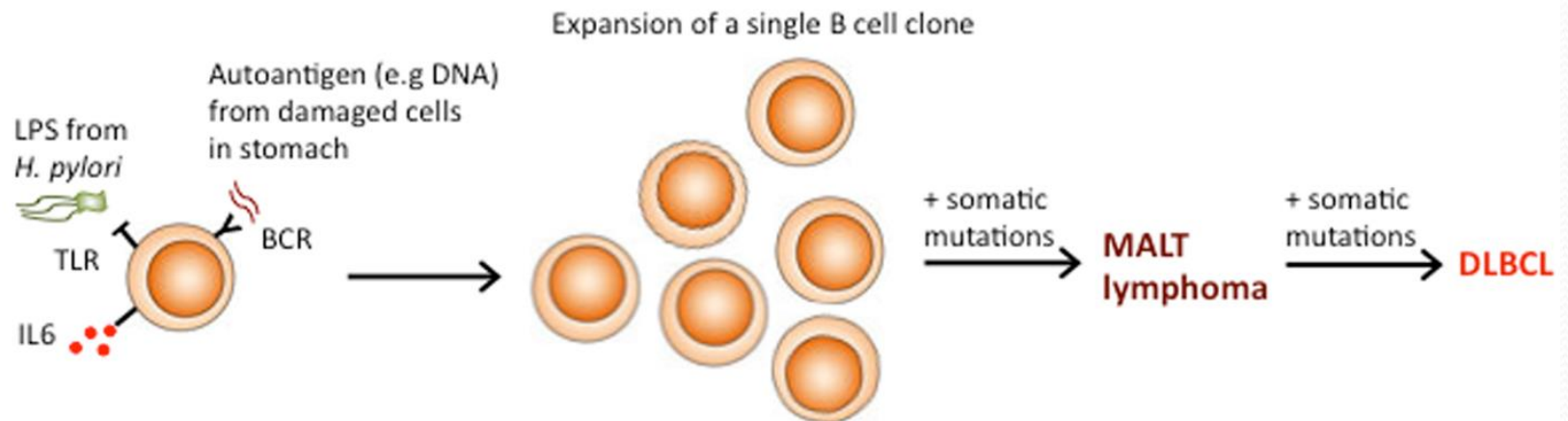
➤ **HP(-) MALT λεμφώματα στομάχου:** επιπλέον περιβαλλοντολογικοί,
μικροβιακοί και γενετικοί παράγοντες του ασθενούς εμπλέκονται στην
λεμφωματογένεση.

Παθогένεια MALT

A Recruitment of immune cells and establishment of chronic inflammatory milieu



B Hypothetical model of MALT lymphoma formation



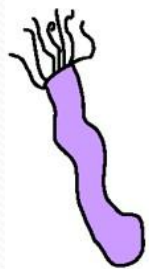
MALT Lymphoma

Ανοσοφαινότυπος : ανοσοσφαιρίνη επιφανείας IgM> IgA> IgG , CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+, CD10-, CD5-, CD23-, CD43+/-, CD11c(w), α- βαριά άλυσος (IPSID)
CD21+ και CD35+(δενδριτικά κύτταρα)

Κύτταρο αρχής : κύτταρο μνήμης, οριακής ζώνης B κύτταρο

Κυτταρογενετική :

- **t (11;18)(q21q21)** ⇒ 5'API2 / MALT1 3' ⇒ ενεργοποίηση NF-κB
API2: αναστολέας απόπτωσης μέσω αλληλεπίδρασης με TNF σχετιζόμενες πρωτείνες
MALT1: caspase like protein
- **t(1;14)** ⇒ υπερέκφραση Bcl 10 ⇒ ενεργοποίηση NF-κB
- **t (14;18)** ⇒ απορύθμιση του MALT1⇒ ενεργοποίηση NF-κB
- **Τρισωμία 3**
- **Απώλεια αλληλίου/ μεταλλάξεις p53 γονιδίου, απενεργοποίηση του p16 γονιδίου**



Helicobacter
infection

**Acquired
MALT**

Immune
response
Bacterial
strains
Autoimmune
disease

***H pylori*-dependent
MALT lymphoma**

74%

- Allelic imbalance
- Methylator phenotype
- Trisomies 3, 12, 18

***H pylori*-independent
MALT lymphoma**

- Additional genomic abnormalities
(*p53*, *p15*, *p16*, *Rb*, *Myc*...)
- Telomerase activity

***H pylori*-independent(?)
MALT lymphoma**

< 1%

- t(14;18)(q32;q21)
- *BCL6* rearrangement
- t(3;14)(p14.1;q32)?

**Transformed MALT
DLBCL**

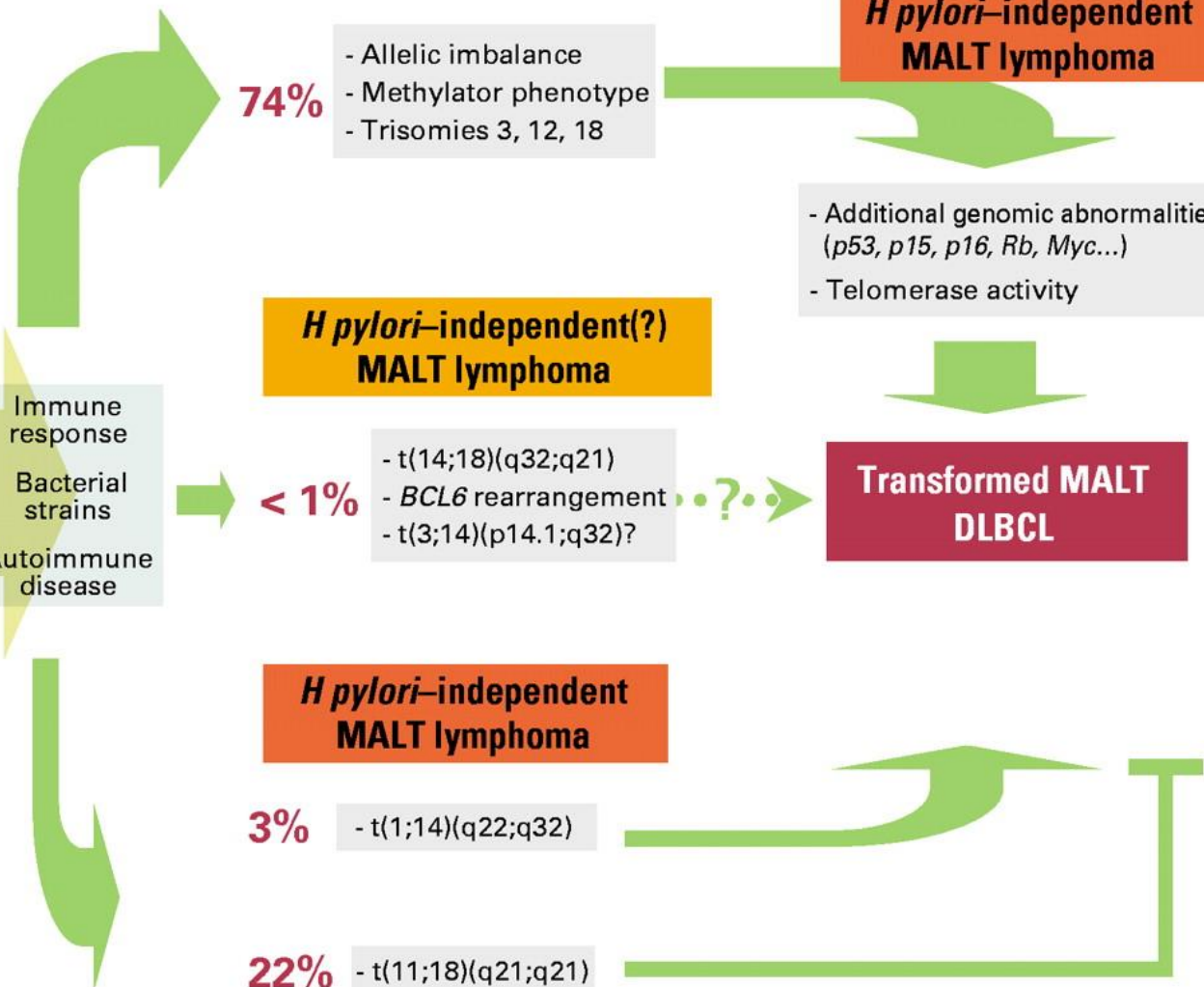
***H pylori*-independent
MALT lymphoma**

3%

- t(1;14)(q22;q32)

22%

- t(11;18)(q21;q21)



MALT lymphoma

- **Διασπορά:**

σε άλλες θέσεις βλεννογόνων και μη βλεννογόνων (σπλήν, μυελός, ήπαρ) μέσω ειδικών υποδοχέων homing και μορίων προσκόλλησης.

A4β7 integrin (B κύτταρα) – **MAdCAM-1 addressin** (ενδοθήλιο στις πλάκες Peyer, λεμφαδένων μεσεντερίου, σπληνικού marginal sinus)

- **Κλινική εικόνα :**

Η συμπτωματολογία εξαρτάται από το πάσχων όργανο.

Πολλαπλές εξωλεμφαδενικές θέσεις σε 10% ασθενών.

Η διήθηση μυελού ποικίλει.

Διαγνωστική προσέγγιση των MALT NHL

- Ιστορικό , φυσική εξέταση,
- Εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικός, Η/Φ λευκωμάτων, ανοσοκαθήλωση ανοσοσφαιρινών ορού, β2- μικροσφαιρίνη, ιολογικός
- Απεικονιστικός (αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος, κοιλίας)
- Οστεομυελική βιοψία

Αναλόγως των συμπτωμάτων στην διάγνωση :

- ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού
- PCR/ FISH στον ιστό για *Campylobacter*, *Chlamydia psitaci*, *borrelia*
- βρογχοσκόπηση, US σιαλογόνων αδένων, παρωτίδων, MRI οφθαλμικών κόγχων

MALT lymphoma

Σταδιοποίηση:

Δεν μπορεί να εφαρμοσθεί το σύστημα σταδιοποίησης των άλλων λεμφωμάτων λόγω εμπλοκής πολλών εξωλεμφαδενικών θέσεων.

Πολλές εστίες μέσα στο ίδιο όργανο (όπως σιαλογόνοι αδένες, δέρμα) δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε διάσπαρτη νόσο.

- Για το λέμφωμα στομάχου χρησιμοποιείται η Revisional version of Blackledge staging system Lugano 1993 ή TNM εάν γίνει διερεύνηση με ενδοσκοπικό υπέρηχο

Πρόγνωση

- καλή, 5 ετής επιβίωση 95%
- δυσμενής : προχωρημένα στάδια, δυσμενές IPI, βάθος διήθησης γαστρικού τοιχώματος, παρουσία αθροίσεων Β μεγάλων κυττάρων

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης I

MALT λέμφωμα

- **Εξαρτώμενο από μικρόβια –μονήρης εντόπιση :**

Helicobacter pylori : PPI + αμοξυκιλίνη ή κλαρυθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη x 14 ημ.

Παρακολούθηση: breath test /2-3 μήνες, γαστροσκόπηση-βιοψίες/6 μήνες x 2 χρόνια, μετά/ έτος

αντοχή στα αντιβιοτικά: *t(11;18)*, *H.Pylori(-)*, εκτεταμένη νόσος

Chlamydia psitacci : δοξυκυκλίνη

Borellia borgdoferi : δοξυκυκλίνη ή αμοξυκυκλίνη

- **Μη εξαρτώμενο από μικρόβια – μονήρης εντόπιση :** χειρουργική αφαίρεση (πλήν του γαστρικού λεμφώματος) ή τοπική ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία

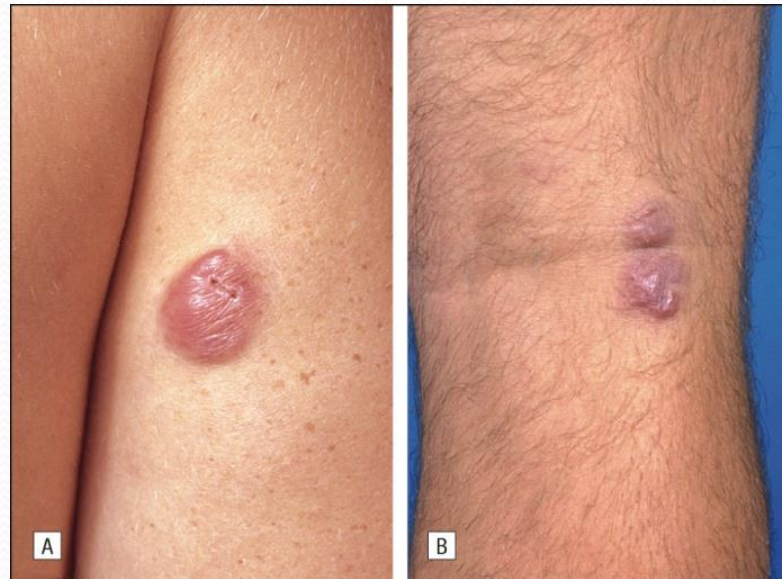
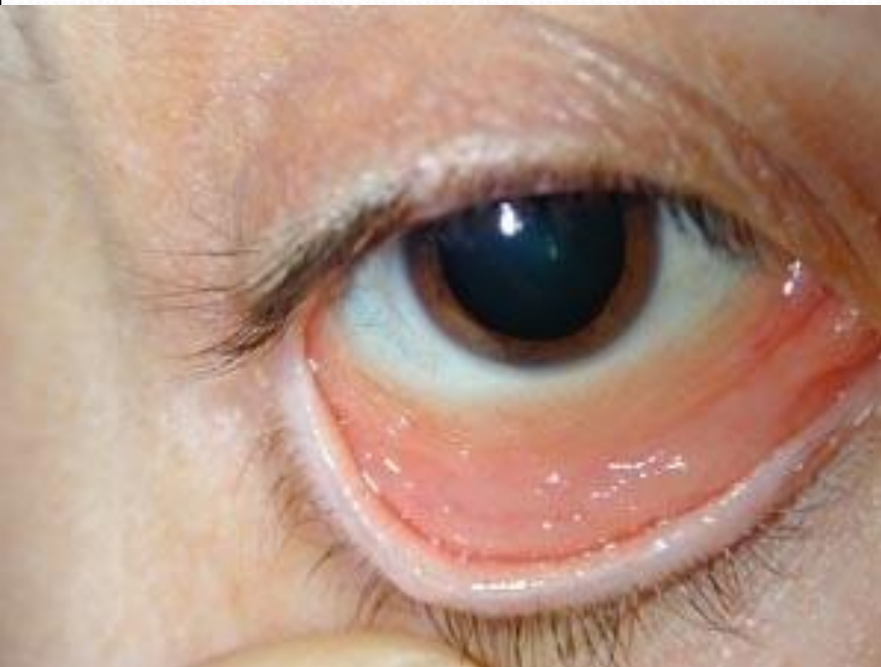
- **Εκτεταμένη νόσος - υποτροπή – αντοχή στα αντιβιοτικά:**

- μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20, ανάλογα πουργίνης - συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Λέμφωμα οριακής ζώνης



Λέμφωμα οριακής ζώνης



Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία

- Νεόπλασμα από Β μικρά κύτταρα, πλασματοκυτταροειδή λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που συνήθως διηθεί τον μυελό, +/- λεμφαδένες, σπλήνα
- Ενήλικες ~ 60 ετών,
- γενετική προδιάθεση σε 20% (νεότερες ηλικίες)
- ♂ > ♀
- συχνά HCV+
- **Θέσεις:** μυελός, σπλήν, λεμφαδένες, περιφερικό αίμα, εξωλεμφαδενικές εστίες

Waldenström μακροσφαιριναιμία (WM):

Λέμφωμα LPL με διήθηση μυελού των οστών και IgM μονοκλωνική πρωτεΐνη

Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία –κλινική εικόνα

- αδυναμία , κόπωση σχετιζόμενη με την αναιμία

αναλόγως του ποσοστού και των φυσικών ιδιοτήτων της παραπρωτεΐνης :

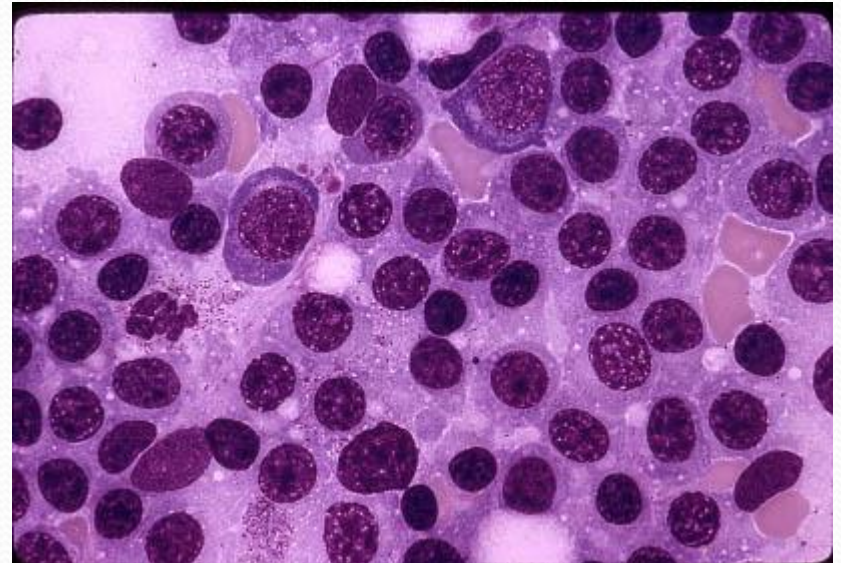
- **υπεργλοιότητα (30%)** : επιβράδυνση της ροής αίματος → ισχαιμία ιστών
αιμορραγίες βλεννογόνων
- **κρουσφαιριναιμία (7-20%)** : καθίζηση παραπρωτεΐνης , σε χαμηλές θερμοκρασίες,
στα μικρά αγγεία → Reynaud, ισχαιμία δέρματος άκρων, αγγειακή πορφύρα,
αρθρίτις.....
- **αυτοάνοσα φαινόμενα:** αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία
- **περιφερική νευροπάθεια (10%)** αισθητικού > κινητικού τύπου
IgM έναντι γλυκοπρωτεΐνης συνδεδεμένης με μυελίνη (MAG)
- **ψυχροσυγκολλητίνη** : αιμολυτική αναιμία από ψυχρό αντίσωμα έναντι του I ή II
ερυθροκυτταρικού αντιγόνου
- **διαταραχές της αιμόστασης** : η παραπρωτεΐνη λειτουργεί σαν ανασταλτής παραγόντων
πήξεως, αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα αιμορραγική διάθεση

Εικόνες ασθενών με Waldenström μακροσφαιριναιμία



Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenstrom μακροσφαιριναιμία

- **Ανοσοφαινότυπος :** slg, +/- clg (IgM > IgG > IgA), παν B αντιγόνα (CD19,CD20,CD22,CD79a), συχνά CD25+,CD38+ τα πλασματοκύτταρα είναι CD 138 +
- **Προέλευση:** πρόδρομο κύτταρο πλασματοκυττάρου
- **Κυτταρογενετική:** δεν υπάρχουν ειδικές χρωμοσωμικές βλάβες t(9;14) ⇒ IGH/ PAX5, del(6q), τρισωμία 4
- **Επιβίωση :** 5-10 χρόνια
- **Κακοί προγνωστικοί παράγοντες:**
μεγάλη ηλικία, κυτταροπενίες,
φυσική κατάσταση, del (6q)
↑ β2 μικροσφαιρίνη
μεγάλο % ανοσοβλαστών.



Λεμφοπλασμακυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία

Θεραπεία :

- ασυμπτωματικοί : παρακολούθηση
- συμπτωματικοί με:
 - σημαντική λεμφαδενοπάθεια , σπληνομεγαλία
 - Β συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις)
 - κυτταροπενίες (διήθηση μυελού, αυτοανοσία)
 - σύνδρομο υπεργλοιοτήτας
 - σημεία ή συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας και κρυσφαιριναιμίας αντιμετωπίζονται με **πλασμαφαίρεση** (IgM ενδαγγειακή → άμεση αφαίρεση παραπρωτεϊνης) και **χημειοθεραπεία** μονοθεραπεία ή συνδυασμένη: αλκυλιούντες παράγοντες (chlorabucil, cyclophosphamide), ανάλογα πουρίνης (fludarabine, cladribine), μονοκλωνικά αντισώματα (Rituximab)

Αυτόλογη μεταμόσχευση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα:
σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο