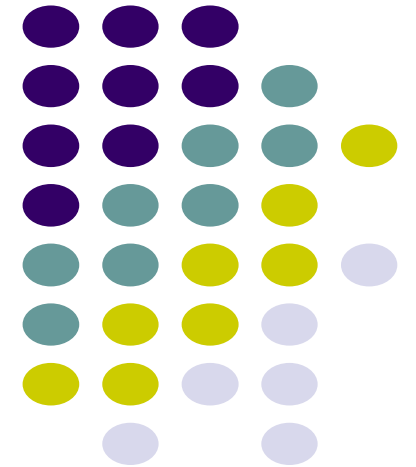


Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Απαρτιωμένη διδασκαλία στην
Αιματολογία 2021
Αργύρης Σ. Συμεωνίδης



Μη -Hodgkin Λέμφωμα: Επιδημιολογία- προδιαθεσικοί παράγοντες

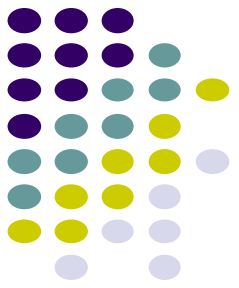


- Το 5% του συνόλου των νεοπλασιών – ο 5^{ος} πίο συχνός τύπος νεοπλασματικού νοσήματος στον άνθρωπο
- Ετήσια επίπτωση 10-12 νέες περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού
- Ανοδική τάση στην επίπτωση μέχρι πρόσφατα, σημεία υποχώρησης λόγω αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της HIV λοίμωξης

Προδιαθεσικοί παράγοντες:

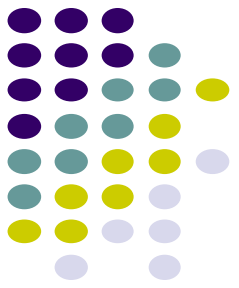
- ◆ Οικογενής προδιάθεση
- ◆ Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες – επαγγελματική έκθεση
- ◆ Ανοσοκαταστολή σαν αποτέλεσμα
 - ⇒ Συγγενούς νοσήματος ανοσοανεπάρκειας
 - ⇒ Λοίμωξης από τον ιό HIV
 - ⇒ Μεταμόσχευσης νεφρού ή μυελού
 - ⇒ Χρόνιας θεραπείας με ανοσοκαταστ. φάρμακα για οποιοδήποτε λόγο
- ◆ Λοίμωξη από τον ιό HTLV-1 ή τον EBV σε περιοχές της Αφρικής
- ◆ Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός / ανοσολογική διέγερση από
 - ⇒ Αυτοάνοσο ή αλλεργικό νόσημα
 - ⇒ Λοίμωξη από τους ιούς HCV, EBV, HHV-6, HHV-8, χλαμύδια
 - ⇒ Λοίμωξη από H.Pylori ή C.Jejuni

Ιστολογικοί τύποι που περιλαμβάνονται στα λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας



- **Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα**
 - Μη περαιτέρω ταυτοποιούμενο Β-λέμφωμα
 - Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου
 - Πρωτοπαθές λέμφωμα ορογόνων κοιλοτήτων
 - Β-λέμφωμα του βλαστικού κέντρου (GC-BCNHL)
 - Β-λέμφωμα του ενεργοποιημένου βλαστικού κέντρου (AGC-NHL)
- **Λέμφωμα Burkitt**
- **Β-λεμφοβλαστικό λέμφωμα**
- **T-Λεμφοβλαστικό λέμφωμα**
- **Περιφερικό T-λέμφωμα μη περαιτέρω ταυτοποιούμενο**
- **Αγγειοανοσοβλαστικού τύπου T-περιφερικό λέμφωμα**
- **Ηπατοσπληνικό T-λέμφωμα**
- **CD30+ αναπλαστικό λέμφωμα**
- **Εξωλεμφαδενικό NK/T-λέμφωμα**
- **Αγγειοκεντρικό T-λέμφωμα**
- **T-λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων από ιό HTLV-1**

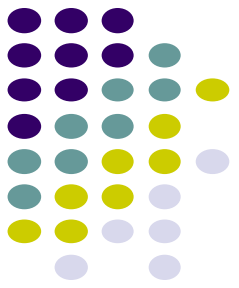
Μη Hodgkin λέμφωμα: Γενικοί παθογενετικοί μηχανισμοί



- **Άθροιση γονιδιακών μεταβολών** στο γονιδίωμα των λεμφοκυττάρων, από ενδογενείς ή και περιβαλλοντικούς παράγοντες
- **Αντιγονική διέγερση και επιλογή ενός κλωνικού κυτταρικού** πληθυσμού του οποίου η δημιουργία εξυπηρετούσε κάποια σκοπιμότητα
- **Λοίμωξη από κάποιον ογκογόνο ιό** ενός λεμφοκυτταρικού πληθυσμού που δεν εξυπηρετούσε καμιά σκοπιμότητα και επρόκειτο να οδηγηθεί σε απόπτωση
- **Ανοσοανεπάρκεια του φορέα οργανισμού** και αδυναμία απαλλαγής από «δυσλειτουργικά» ή «άχρηστα» λεμφοκύτταρα

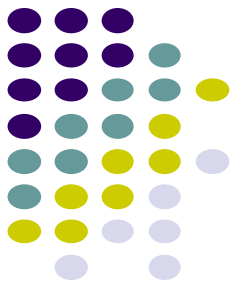
Οι παραπάνω μηχανισμοί συμμετέχουν λιγότερο ή περισσότερο στην παθογένεια κάθε συγκεκριμένου τύπου λεμφώματος

Τυπικές λεμφωματογόνες γενετικές μεταβολές



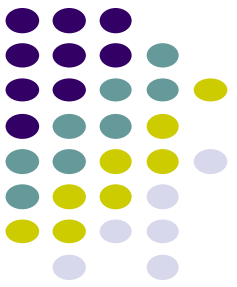
- **Ενεργοποίηση ογκογονιδίων με χρωμοσωματική αναδιάταξη και μετατόπισή τους σε ρυθμιστικές περιοχές καθοριστικών γονιδίων για το λεμφοκύτταρο**
 - Γονιδιακός τύπος βαρείας αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης 14q32
 - Γονιδιακός τύπος κ-ελαφράς αλυσίδας 2p11
 - Γονιδιακός τύπος λ-ελαφράς αλυσίδας 22q11
 - Γονιδιακός τύπος T-κυτταρικού υποδοχέα 14q11
- **Απώλεια λειτουργίας των ρυθμιστικών περιοχών μεταγραφής του μετακινούμενου ογκογονιδίου και των γονιδίων των B- και των T-κυτταρικών υποδοχέων**
- **Δημιουργία λειτουργικού γονιδίου σύντηξης / πρωτεΐνης σύντηξης - περίπτωση t(2;5) του Ki-1+ αναπλαστικού λεμφώματος.**

Παραδείγματα λεμφωματογόνων χρωσωματικών αναδιατάξεων



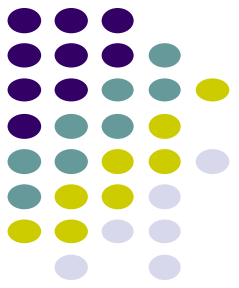
Τύπος NHL	Αναδιάταξη	Ογκογονίδιο	Μηχανισμός ενεργοποίησης
● Οζώδες	t(14;18)(q32;q21)	bcl-2	Αναστολή απόπτωσης
	t(2;18)(p11;q21)	bcl-2	Αναστολή απόπτωσης
	t(18;22)(q21;q11)	bcl-2	Αναστολή απόπτωσης
● Λεμφοπλάσμα τοκυτταρικό	t(9;14)(p13;q32)	PAX-5	Απορρύθμιση μεταγραφής / υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρου
● Λέμφωμα μανδύα	t(11;14)(q13;q32)	bcl-1/cyclin-D1	Απώλεια ρύθμισης κυτταρ. κύκλου
● Λέμφωμα Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	c-myc	Απορρύθμιση μεταγραφής
	t(2;8) (p11;q24)	c-myc	Απορρύθμιση μεταγραφής
	t(8;22)(q24;q11)	c-myc	Απορρύθμιση μεταγραφής
● Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα	t(3;var)(q27;var)	bcl-6	Απορρύθμιση μεταγραφής στα κύτταρα του βλαστικού κέντρου
● Αναπλαστικό Ki-1+	t(2;5)(p23;q35)	NPM/ALK	Τυροσινική κινάση εκ σύντηξης

Ο ρόλος των λεμφωματογόνων ιών



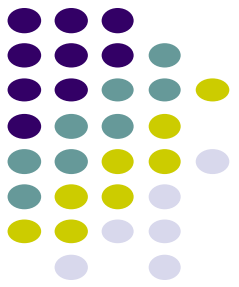
- **Αποδεδειγμένα λεμφωματογόνοι ιοί**
 - EBV (Λέμφωμα Burkitt, μετά SCT λεμφοϋπερπλαστική νόσος)
 - HHV-8 (λέμφωμα των ορογόνων κοιλοτήτων, νόσος Castleman)
 - HTLV-1 (λευχαιμία / λέμφωμα των ενηλίκων)
 - HTLV-II (λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα variant)
- **Ιοί που ευνοούν την ανάπτυξη λεμφωμάτων χωρίς άμεση παθογενετική εμπλοκή**
 - HIV
 - HCV
- **Άλλες νεοπλασίες που σχετίζονται με τον ιό EBV**
 - Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα
 - Λέμφωμα Hodgkin
 - NK/T- λέμφωμα ρινοφάρυγγος

Κυτταρική προέλευση των λεμφωμάτων υψηλού βαθμού κακοηθείας



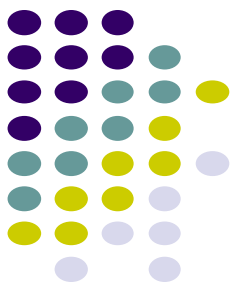
- Β-κυτταρική προέλευση 85%
- Τ-κυτταρική προέλευση 12%
- ΝΚ-κυτταρική προέλευση 1%
- Ασαφής προέλευση 2%

Κλινικές εκδηλώσεις I.



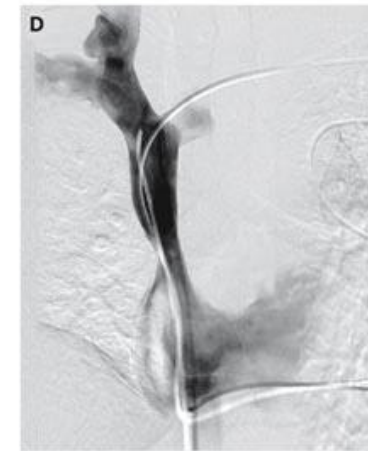
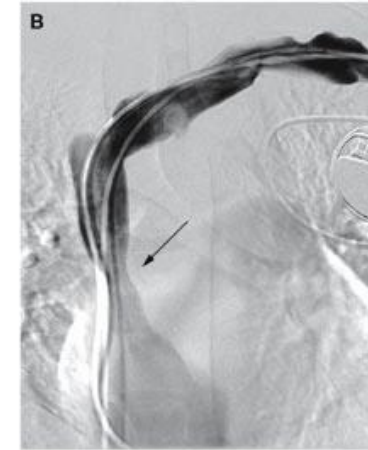
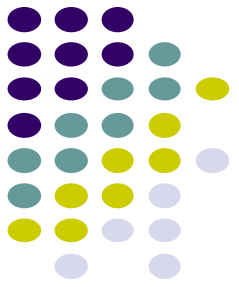
- **Λεμφαδενοπάθεια** 65-70%
- **Τοπικά συμπτώματα** 60%
- **Εξωλεμφαδενική νόσος** 35%
- **Σπληνομεγαλία** 25%
- **Συστηματικά («B») συμπτώματα** 20%
- **Διήθηση μυελού** 20%
- **Πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενα όργανα** 15%
- **Άλλα σύνδρομα εκ κυτταροκινών** 15%
- **Διήθηση ΚΝΣ** 5%

Κλινικές εκδηλώσεις II. Συστηματικά συμπτώματα



- **Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, ενίοτε υψηλός**
 - Παραγωγή ενδογενών πυρετογόνων (IL-1, IL-6, TNFα κλπ)
 - Συνοδός συνήθως ευκαιριακή λοίμωξη
- **Πυρέτιο παρατεινόμενο με διακυμάνσεις (= B σύμπτωμα)**
- **Ανορεξία, απώλεια βάρους (>10% του ΣΒ = B σύμπτωμα)**
- **Εφιδρώσεις αδικαιολόγητες, κυρίως τη νύχτα (= B σύμπτωμα)**
- **Αρθραλγίες, σωματική κακουχία**
- **Γενικευμένος κνησμός (= B σύμπτωμα ?)**
 - Παραγωγή IL-5 δευτερογενώς +/- ηωσινοφιλία

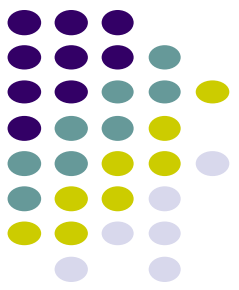
Κλινικές εκδηλώσεις III. Πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενα όργανα



- Σύνδρομο άνω κοίλης
- Απόφραξη αποχετευτικής μοίρας των νεφρών - υδρονέφρωση
- Αποφρακτικός ειλεός
- Απόφραξη ανώτερων αεραγωγών
- Απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων - ίκτερος
- Πίεση νωτιαίου μυελού - παραπάρεση

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

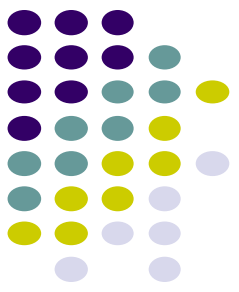
Άλλα τοπικά συμπτώματα I.



- Αιμορραγία πεπτικού από λεμφώματα ΓΕΣ
- Ξηροστομία – δυσγευσία από δυσλειτουργία σιελογόνων αδένων
- Δυσκαταποσία από διήθηση του υποφάρυγγα – οισοφάγου
- Λόξυγγας από μηχανικό ερεθισμό του φρενικού νεύρου
- Πρώϊμος κορεσμός από μεγάλη σπληνομεγαλία
- Πυλαία υπέρταση από μεγάλη σπληνομεγαλία
- Αυτόματη ρήξη σπληνός (πολύ σπάνια)
- Ρήξη εντέρου – οξεία περιτονίτις (συνήθως μετά την έναρξη θεραπείας)
- Επίμονος ξηρός βήχας από πίεση βρόγχων ή αεραγωγών
- Βράγχος φωνής / δυσκινησία φωνητικών χορδών από πίεση ή πάρεση του κάτω λαρυγγικού νεύρου

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

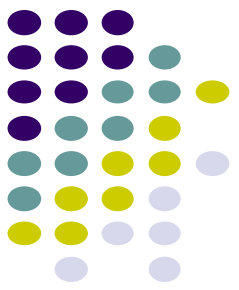
Άλλα τοπικά συμπτώματα II.



- **Λεμφοίδημα άνω άκρου από απόφραξη λεμφαγγείων μασχάλης (πολύ σπάνια)**
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια – κωλικός νεφρού – υδρονέφρωση από πίεση της αποχετευτικής μοίρας των νεφρών**
- **Παθολογικό κάταγμα από διήθηση – καταστροφή οστού**
- **Ριζιτικό άλγος από διήθηση νωτιαίας ρίζας**
- **Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρου από πίεση ή απόφραξη της λαγονίου ή της μηριαίας φλέβας**
- **Άλγος και διόγκωση οσχέου από διήθηση όρχεων**
- **Ποικίλη εστιακή συμπτωματολογία από λεμφώματα ΚΝΣ**
- **Στραβισμός, διπλωπία, εξόφθαλμος από λεμφώματα του οφθαλμικού κόγχου**

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

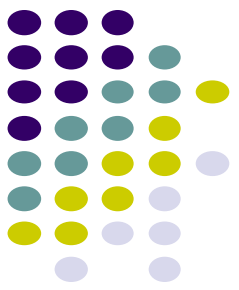
Εργαστηριακά ευρήματα I.



- **Αναιμία ποικίλης αιτιολογίας**
 - ⇒ Ορθόχρωμη – ορθοκυτταρική αναιμία τύπου χρόνιας νόσου
 - ⇒ Σιδηροπενική αναιμία
 - ⇒ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
 - ⇒ Υπερσπληνισμός
 - ⇒ Αναιμία από διήθηση του μυελού
- Φυσιολογικός αριθμός λευκών, **λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση**
- Κυκλοφορία **κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων στο αίμα**
- Φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων, **θρομβοπενία ή θρομβοκυττάρωση**
- **Αυξημένη ΤΚΕ στο 30-40% των περιπτώσεων**

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

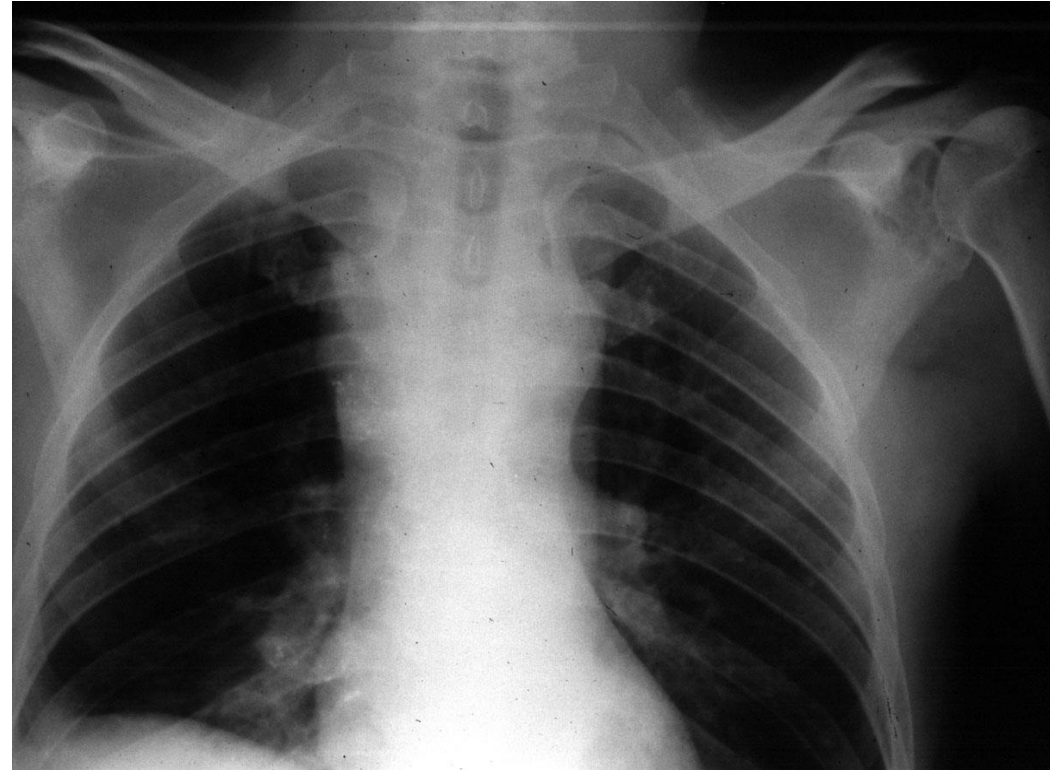
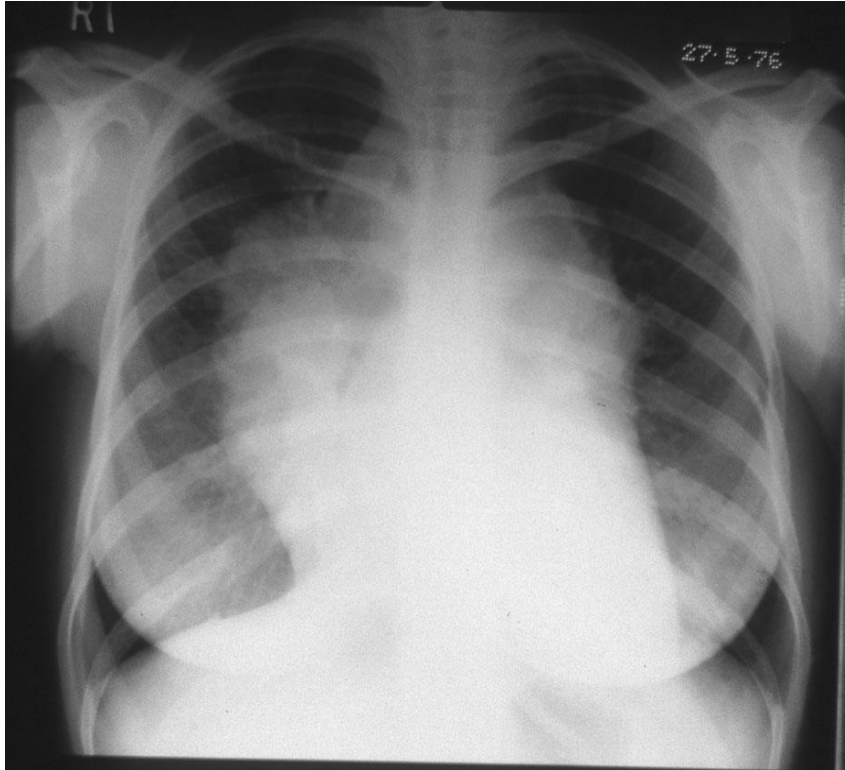
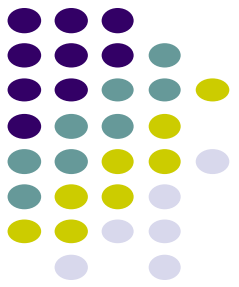
Εργαστηριακά ευρήματα II.



- Υπερουριχαιμία
- Υπερασβεστιαμία σε ορισμένους τύπους χαρακτηριστική
- Αυξημένη LDH ορού
- Αυξημένες πρωτεΐνες οξείας φάσεως στον ορό
- Χαμηλός Fe ορού, συνήθως φυσιολογικός κορεσμός τρανσφερρίνης και φυσιολογική ή αυξημένη φερριτίνη
- Επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία συχνότερα αυξημένη γ-GT
- Αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη ορού
- HBsAg+: 7-8%, RR: 1.8-2, Αντι-HCV+: 2-3%, RR: 5, Αντι-HIV RR: 100x

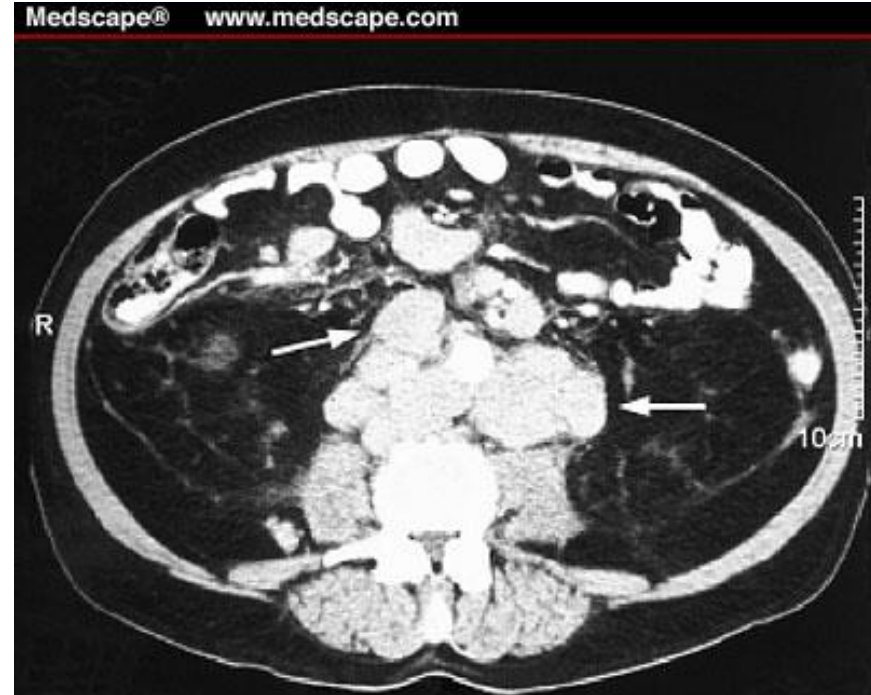
Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Απεικονιστικά ευρήματα I.

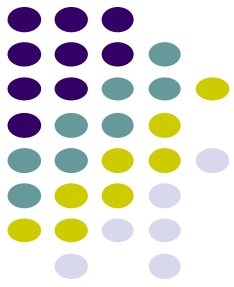


- Διεύρυνση ανώτερου ή κατώτερου μεσοθωρακίου (πρωτοπαθές B-NHL, T-λεμφοβλαστικό, Ki-1+ αναπλαστικό, άλλοι όγκοι)

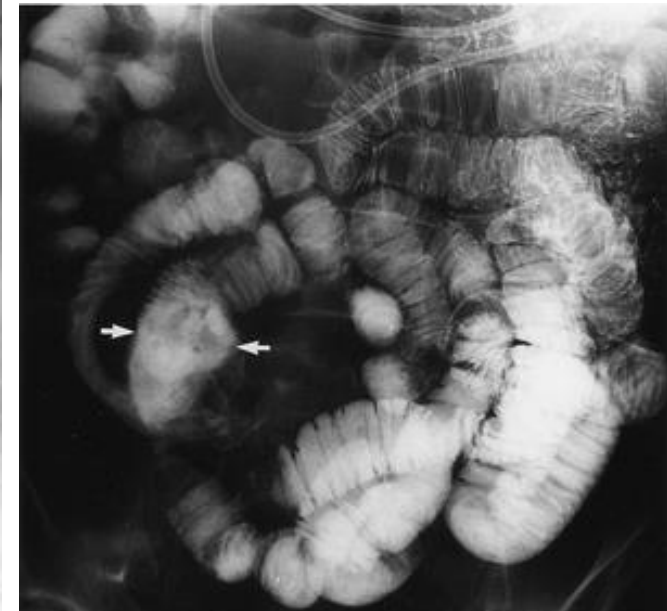
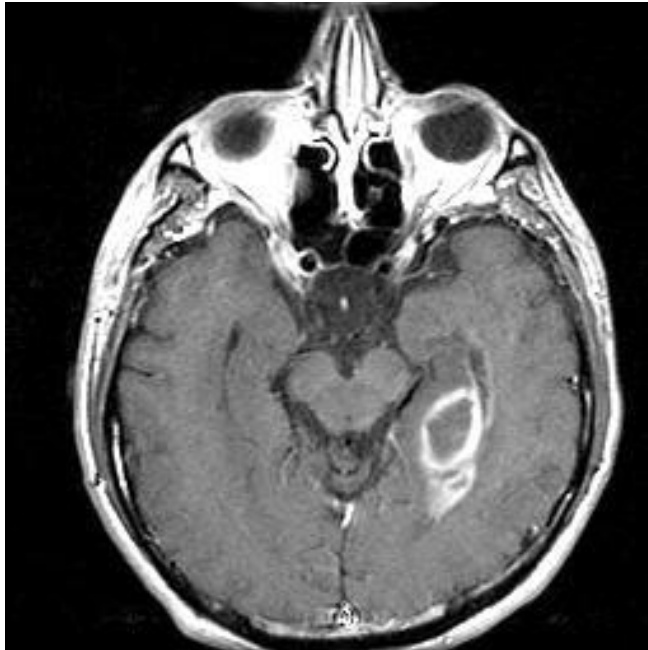
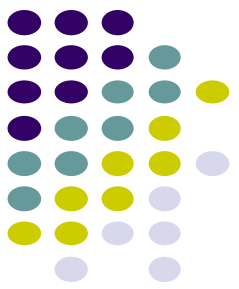
Ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια επί Ν.Η.Λεμφώματος



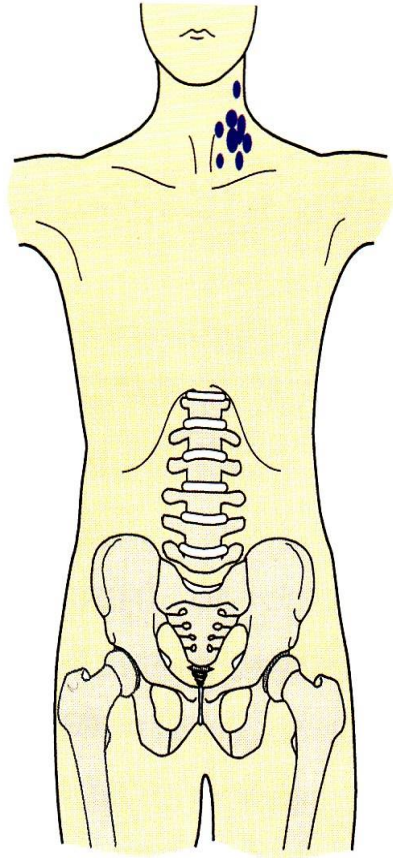
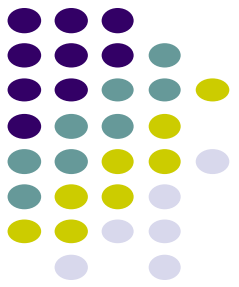
Medscape® www.medscape.com



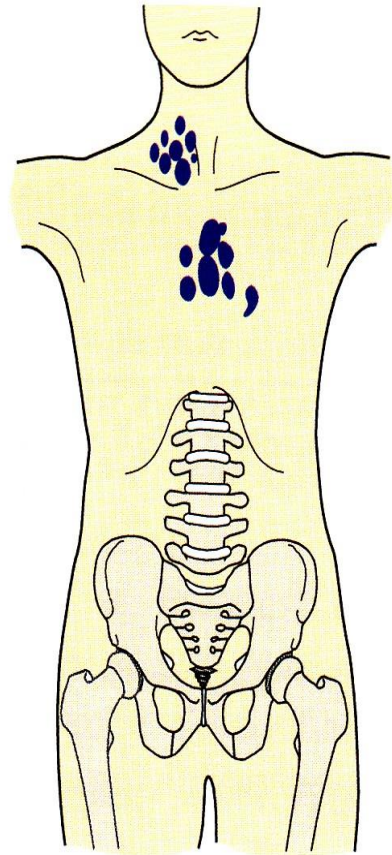
Εικόνες από διάφορα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας



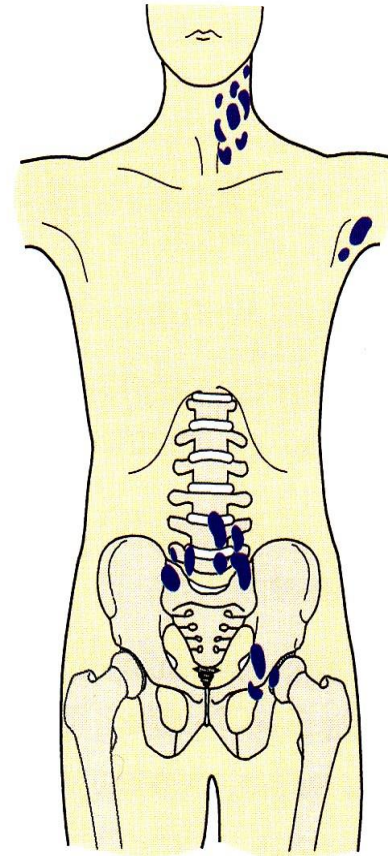
Σταδιοποίηση Ν.Η. λεμφώματος σύστημα Ann - Arbor



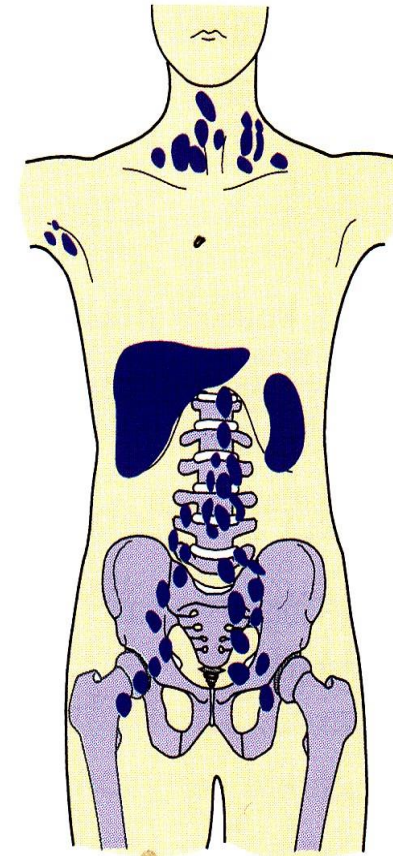
Stage I



Stage II

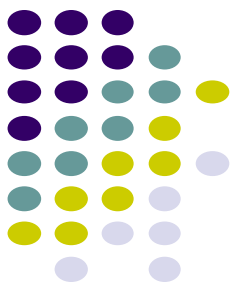


Stage III



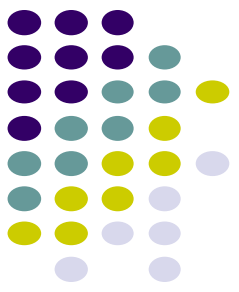
Stage IV

Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο Ι.



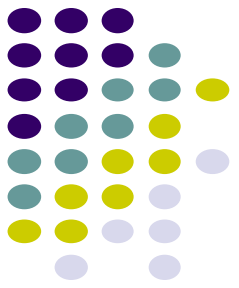
- **Ανάδειξη βιολογικών χαρακτήρων της νόσου από το βιοψικό υλικό**
 - Καρυότυπος ή FISH για ύποπτες αντιμεταθέσεις χρωμοσωμάτων
 - FISH για αναδιατάξεις των περιοχών TCR ή IgH
 - Ποιοτικός και ποσοτικός έλεγχος bcl-2, bcl-6, p53, c-myc, Imp-1, alk κλπ
 - Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67
- **Λεπτομερής κλινική εξέταση**
- **Μορφολογία περιφερικού αίματος - αιματολογικές παράμετροι**
- **Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος με κυτταρομετρία ροής**
- **A/α θώρακος – CT Θώρακος ± HRCT**
- **CT ή MRI ολόκληρης της κοιλίας**
- **CT ή MRI οποιασδήποτε ύποπτης για νόσο περιοχής**
- **Σπινθηρογράφημα απεικόνισης εστιών νόσου με Ga⁶⁷ ή PET**

Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο II.



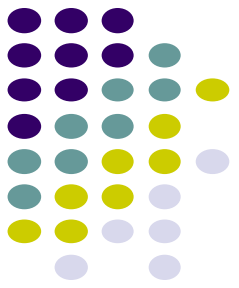
- Ενδοσκοπικός και απεικονιστικός έλεγχος όλου του πεπτικού επί λεμφωμάτων οποιασδήποτε μοίρας του πεπτικού – λήψη βιοψιών από κάθε ύποπτη περιοχή
- Επίχρισμα μυελού και οστεομυελική βιοψία
- Εκτίμηση προγνωστικών παραμέτρων ορού **LDH, CRP, β_2 -μικροσφαιρίνης, αλβουμίνης**
- Αξιολόγηση παραμέτρων **νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας**, παραμέτρων σιδήρου και ηλεκτρολυτών ορού
- Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής (σπιρομέτρηση, διάχυση, αέρια αρτηριακού αίματος)
- **ΗΚΓ και έλεγχος συσταλτικότητας μυοκαρδίου** με U/S ή Tl-scan

Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο III.



- Αξιολόγηση πρωτεϊνογράμματος και ανοσοσφαιρινών ορού
- **Δερμοαντίδραση Mantoux**
- Καλλιέργειες από γνωστές λοιμογόνες εστίες του σώματος του ασθενούς
- **Screening αντισωμάτων για τους ιούς HBV, HCV, HIV, CMV, EBV** και κατά περίπτωση και για άλλους
- Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας και λειτουργίας γονάδων
- **ΟΝΠ** σε όλα τα **λεμφώματα του ΚΝΣ**, του **σπλαγχνικού κρανίου**, των **όρχεων** και στα **T-προέλευσης** λεμφώματα
- Κατάψυξη σπέρματος, ωαρίων ή γονιμοποιημένων ωαρίων σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας που το επιθυμούν

Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας – Σύνοψη παρουσίασης



- Ετερογενής ομάδα από άποψη κλινική, προγνωστική και κυτταρικής προέλευσης.
- Η μεγαλύτερη σε συχνότητα κατηγορία είναι το **διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα**.
- Εντός αυτής υπάρχουν μερικές **σαφώς αφοριζόμενες κλινικές οντότητες** όπως το **T-λεφοβλαστικό**, το **Burkitt**, το **B-λέμφωμα του μεσοθωρακίου** και το **ρινικό T/NK λέμφωμα**.
- Υπάρχει ο **διεθνής προγνωστικός δείκτης IPI** που έχει μεγάλη αξία στους περισσότερους τύπους λεμφωμάτων
- Οι χειρισμοί πλήρους σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς προ θεραπείας