

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ – ΑΠΑΡΤΙΩΣΗ 2022

Ιστολογική Κατάταξη Λεμφοϋπερπλαστικών Νόσων

Μ. ΜΕΛΑΧΡΟΙΝΟΥ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2022

Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)-1994

περιέγραψε

ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ

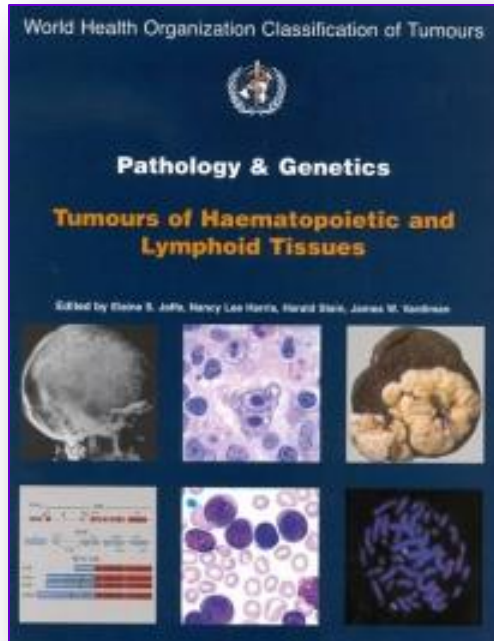
ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ('real entities')

βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών,

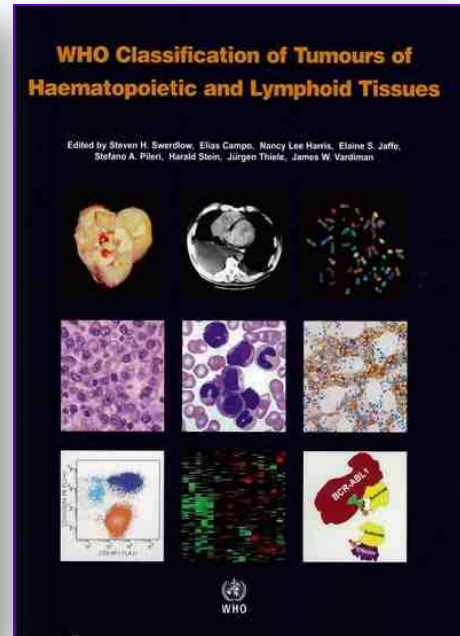
των μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών

και γενετικών ευρημάτων

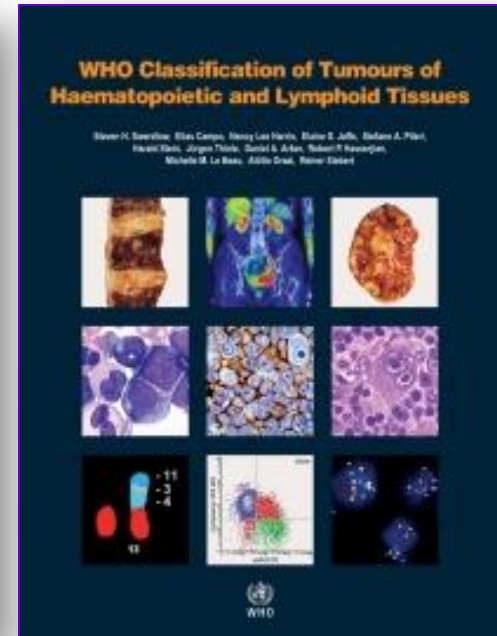
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΓΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΤΑ WHO 2001, 2008, 2016



2001

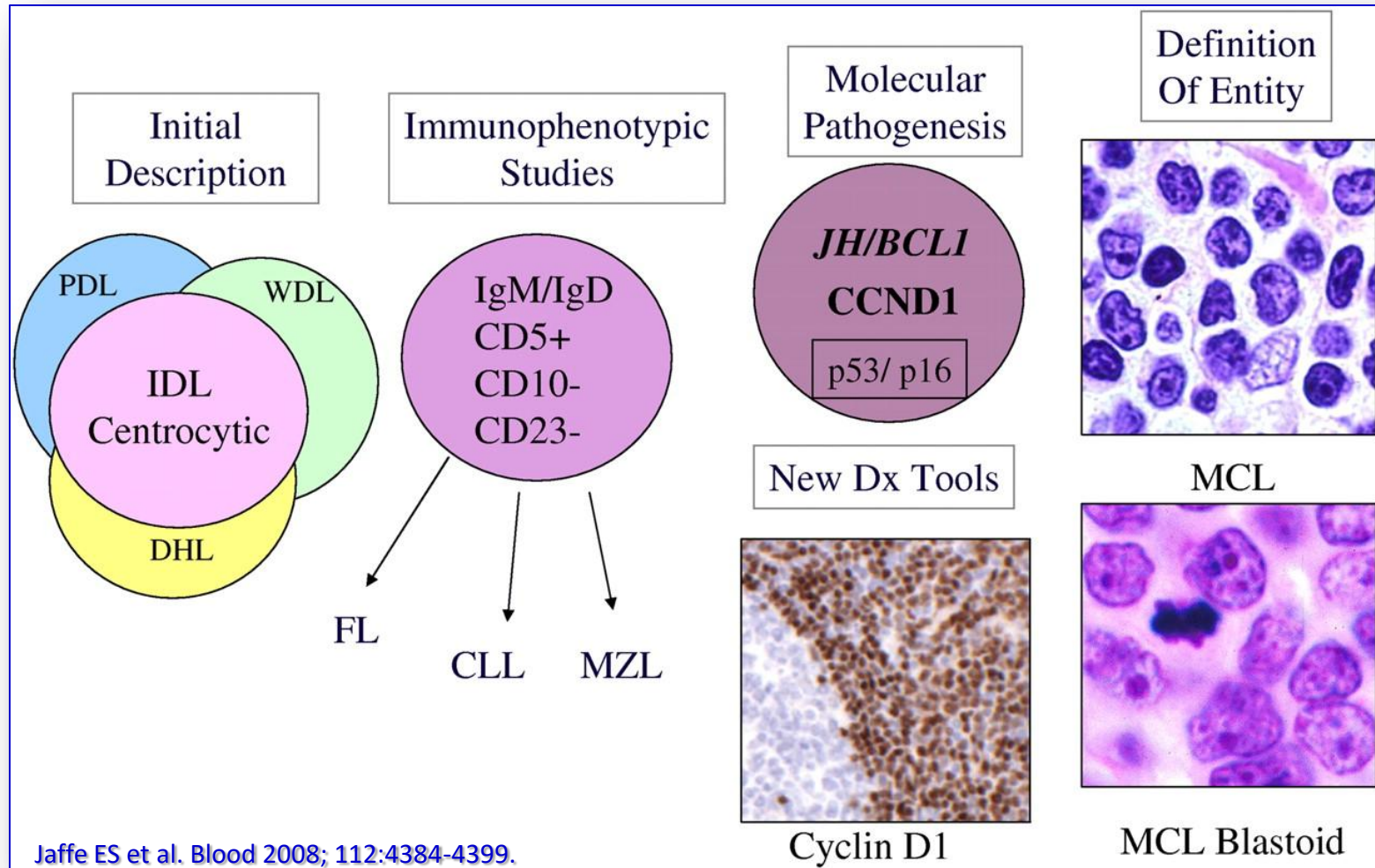


2008



2017

Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της ταυτοποίησης της οντότητας “Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα”

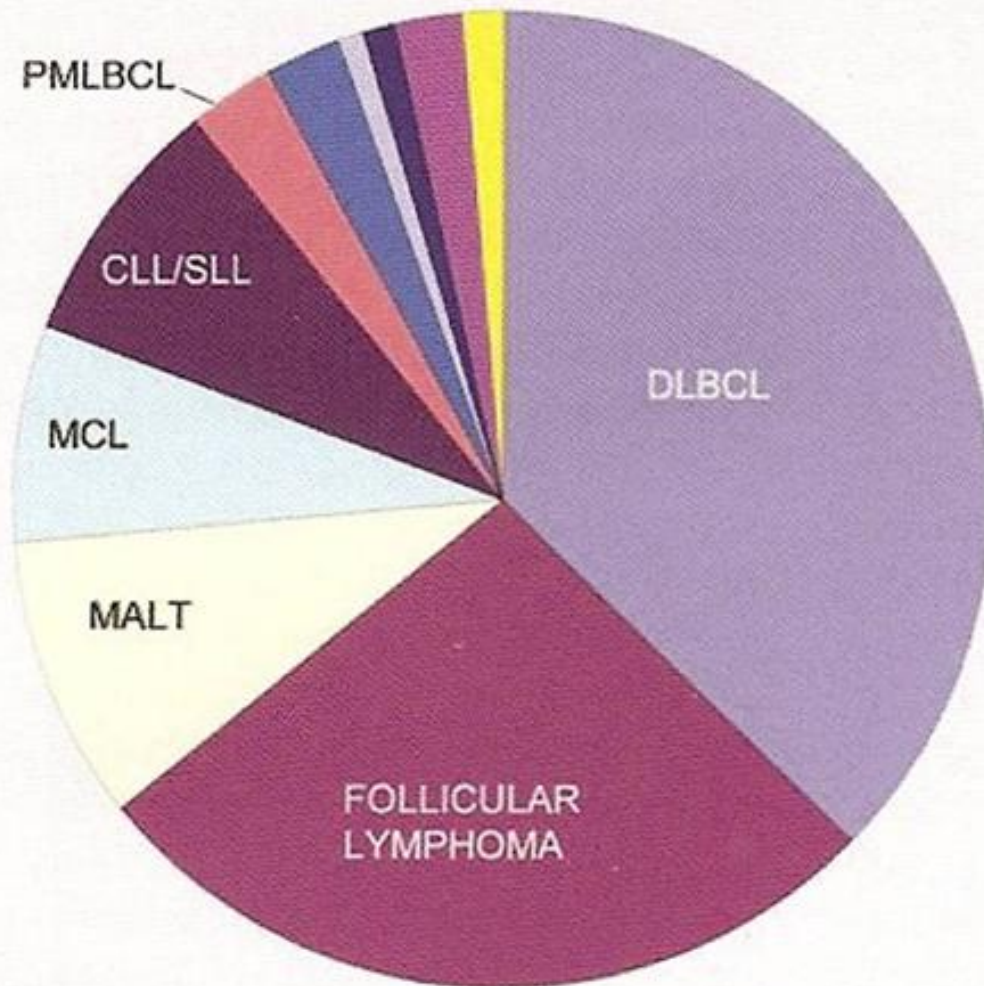


Schematic diagram illustrating evolution of the entity MCL. MCL was recognized in Kiel classification and modified Rappaport classification as centrocytic lymphoma and lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation (IDL), respectively.⁶ Precise criteria for the distinction from other morphologically similar lymphomas were lacking. The recognition of a characteristic immunophenotype (CD5⁺, CD23⁻, CD10⁻, monoclonal B cell) helped better define the entity. The identification of the t(11;14) resulting in *CCND1/IGH* translocation in virtually all cases of MCL led to the use of cyclin D1 detection by immunohistochemistry for diagnosis. In addition, secondary genetic events such as p53 and p16 deletion/mutation were identified in high-grade variants of MCL, which had been recognized histologically as the “blastoid” subtype. The data derived from immunophenotypic and genetic studies are integrated, culminating in our current definition of the disease. PDL indicates poorly differentiated lymphocytic; WDL, well-differentiated lymphocytic; DHL, diffuse histiocytic lymphoma; and MZL, marginal zone lymphoma.

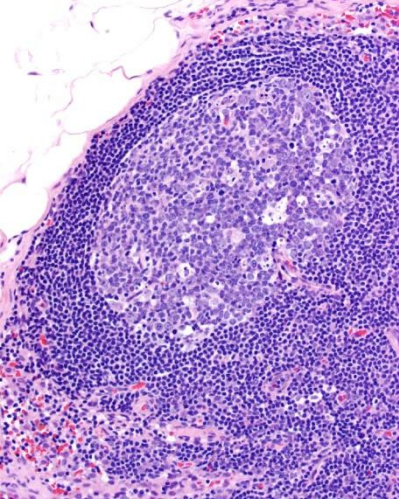
Συχνότητα (ώριμων) Λεμφωμάτων

- Τα ώριμα **B-λεμφώματα** αποτελούν **>90%** των λεμφικών νεοπλασμάτων, παγκοσμίως
~4% των νέων περιπτώσεων κακοήθειας ανά έτος
- ΗΠΑ: Ανά 100.000 άτομα/έτος
 - συχνότητα λεμφικών νεοπλασμάτων 33,65
(συνολικά)
 - B-λεμφωμάτων* 26,13
 - T-λεμφωμάτων* 1,79
 - Λεμφώματος Hodgkin* 2,67

ΩΡΙΜΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

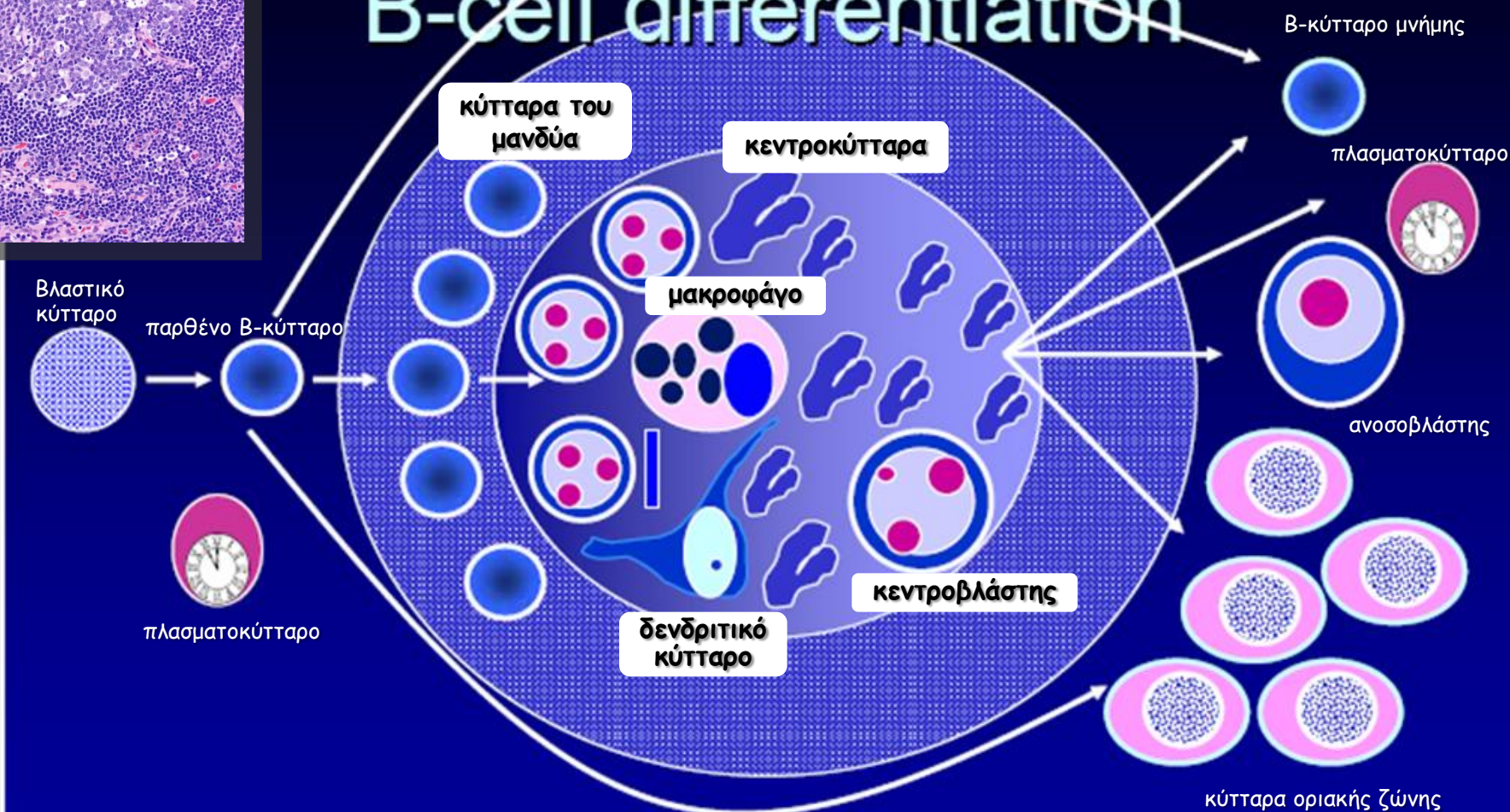


- Diffuse large B-cell 37%
- Follicular 29%
- MALT lymphoma 9%
- Mantle cell lymphoma 7%
- CLL/SLL 12%
- Primary med large B-cell 3%
- High Grade B, NOS 2.5%
- Burkitt 0.8%
- Splenic marginal zone 0.9%
- Nodal marginal zone 2%
- Lymphoplasmacytic 1.4%

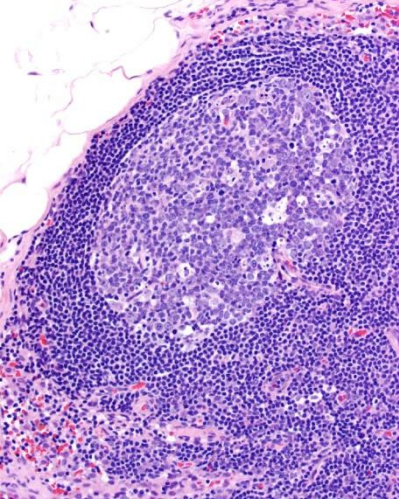


Major B-cell compartments

B-cell differentiation

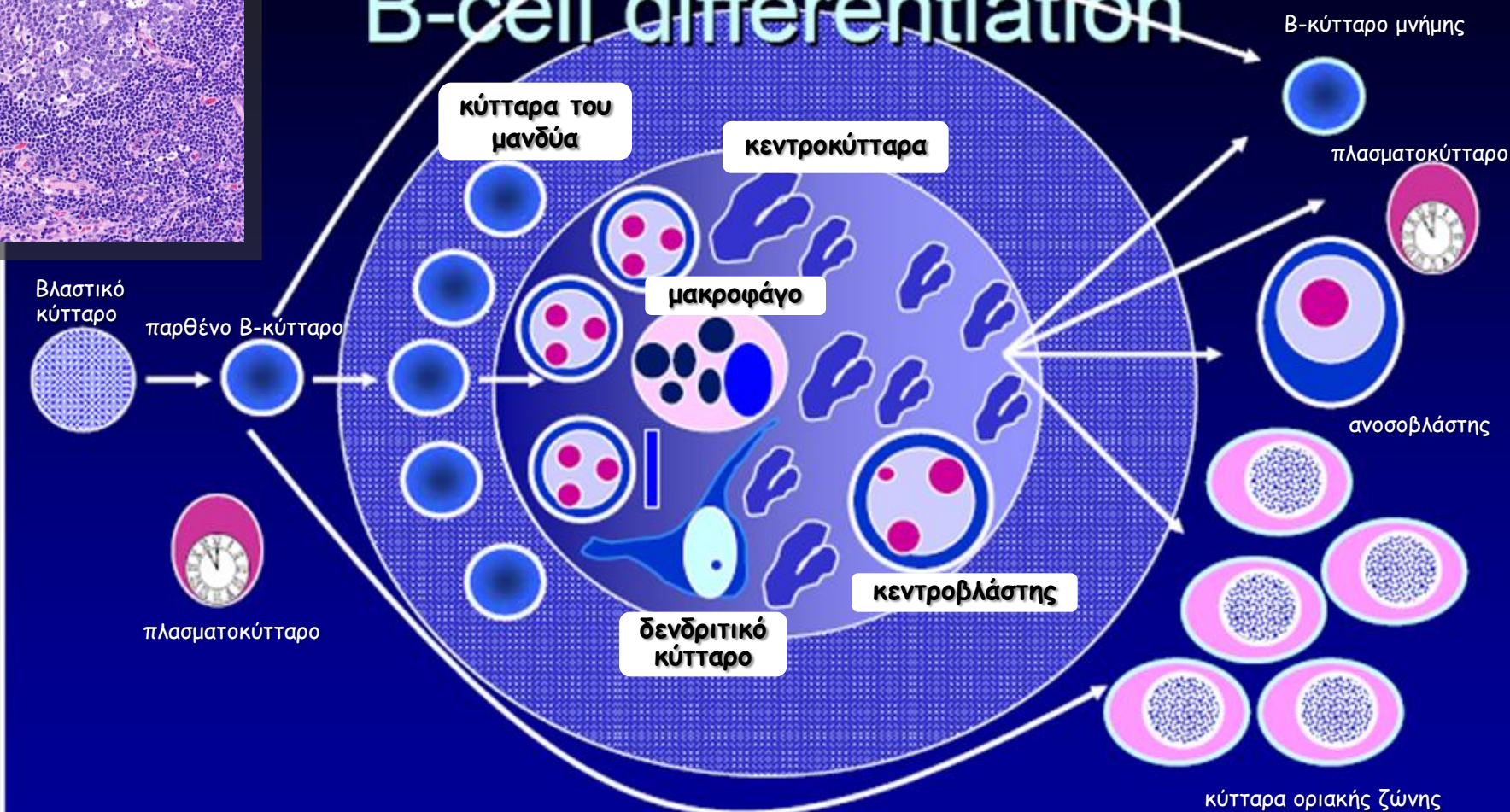


Blast	Naïve B-cells	FCC - ag selection/Ig somatic hypermutation	Memory B-cells/marg zone
--------------	----------------------	--	---------------------------------



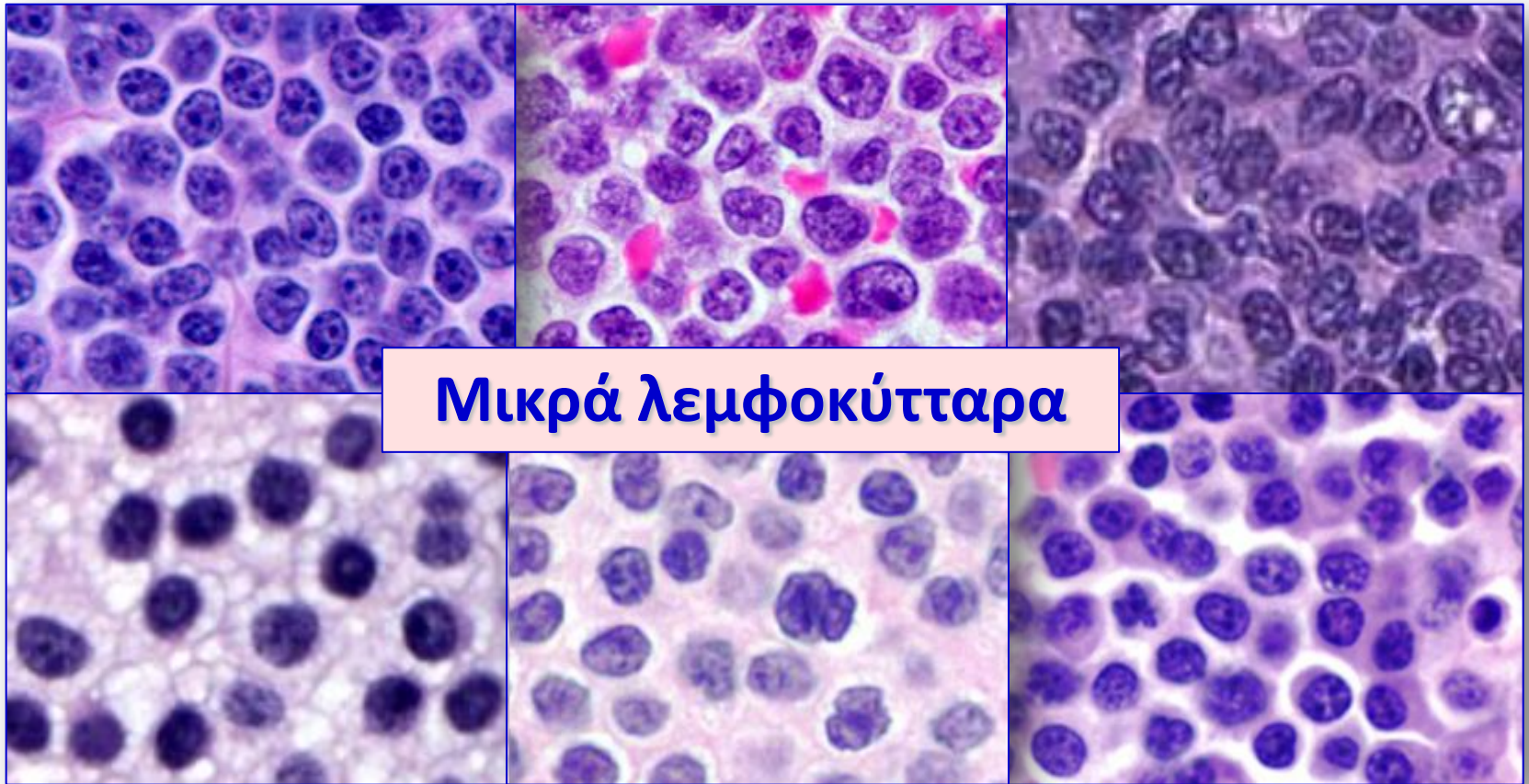
Major B-cell compartments

B-cell differentiation



<p>Νεόπλασμα από πρόδρομα B-κύτταρα B-λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα</p>	<p>Νεοπλάσματα Πριν-Bλ Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα</p>	<p>Νεοπλάσματα Βλ Λεμφοζιδιακό λέμφωμα Λέμφωμα Burkitt ΔΛΜΒΚ (μερικά) Λέμφωμα Hodgkin</p>	<p>Νεοπλάσματα Μετα-Bλ Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT) Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα ΧΛΛ/ΛΜΛ, ΔΛΜΒΚ (μερικά) Πλασματοκύττωμα</p>
--	---	--	---

ΩΡΙΜΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

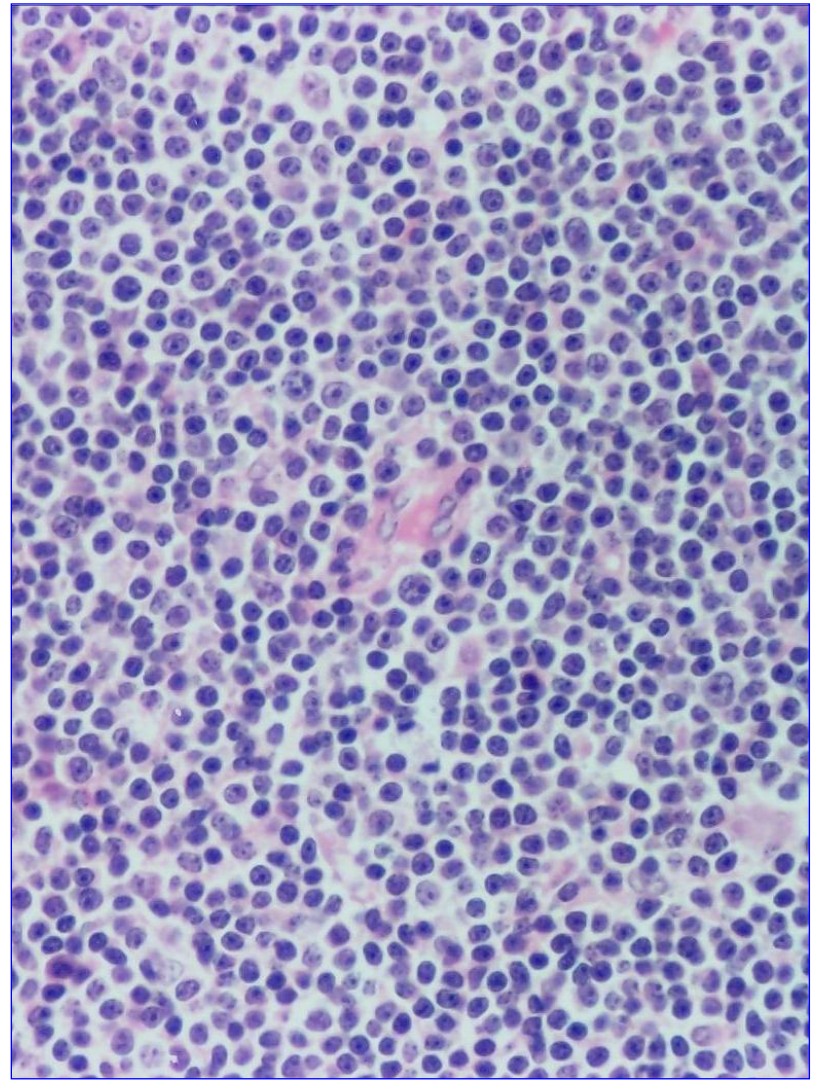


Μικρά λεμφοκύτταρα:

- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (CLL/SLL)
- Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (MCL)
- Σπληνικό Β λέμφωμα της οριακής ζώνης (SMZL)

- Λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα (HCL)
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)
- Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (λέμφωμα MALT)
- Λεμφαδενικό λέμφωμα της οριακής ζώνης (NMZL)
- Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

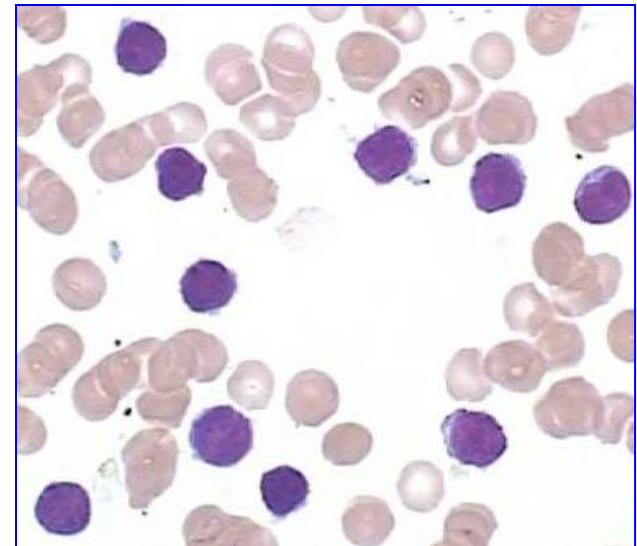
- Άνδρας 69 ετών ψηλαφά ογκίδια στο λαιμό του, τα οποία αυξάνονται προοδευτικά σε μέγεθος, εδώ και ένα χρόνο. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται διογκωμένοι λεμφαδένες σε όλες τις ανατομικές θέσεις, καθώς και σπληνομεγαλία. Η γενική αίματος δείχνει αναιμία.



Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα αποκαλύπτει διάχυτη διήθηση από μικρά ομοιόμορφα λεμφοκύτταρα (διάσπαρτα μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα με εμφανή πυρήνια)

Άλλος τρόπος κλινικής εκδήλωσης

- Άνδρας 70 ετών παρουσιάζει αίσθημα κόπωσης τους τελευταίους έξι μήνες, το οποίο επιδεινώνεται.
Η γενική αίματος δείχνει: Hb 9,5g/dl, Ht 28%, MCV 90fl, αιμοπετάλια 120.000/mm³, και λευκά αιμοσφαίρια 42.000/mm³ (Π: 27%, Λ: 69%, Μ: 3%, Η: 1%).
Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει απόλυτη λεμφοκυττάρωση >5.000/mm³ με μονότονο πληθυσμό μικρών λεμφοκυττάρων με ώριμα χαρακτηριστικά.



Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα

(Small lymphocytic lymphoma-SLL) /

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

(Chronic lymphocytic leukaemia-CLL)

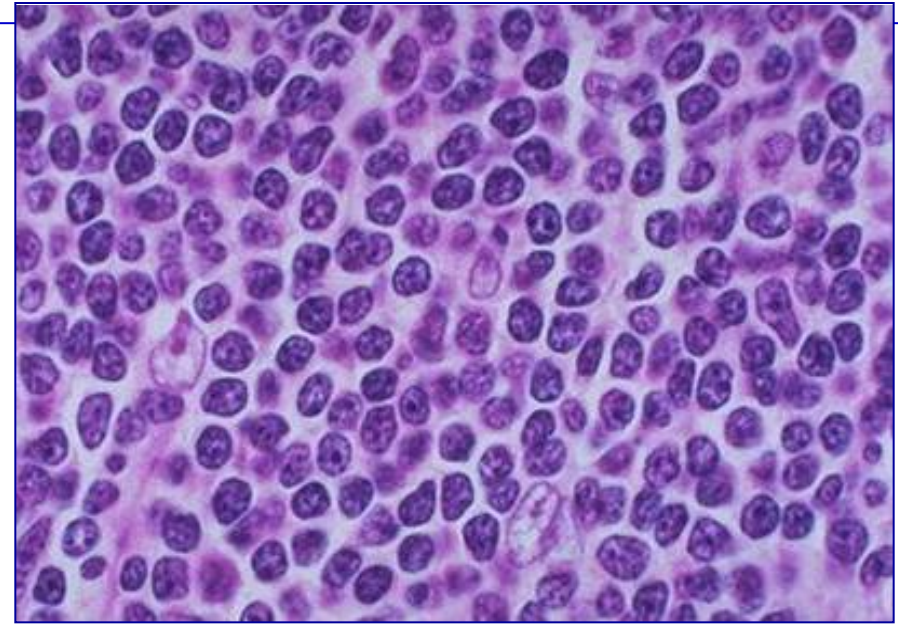
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Διάχυτη διήθηση από μικρά λεμφοκύτταρα

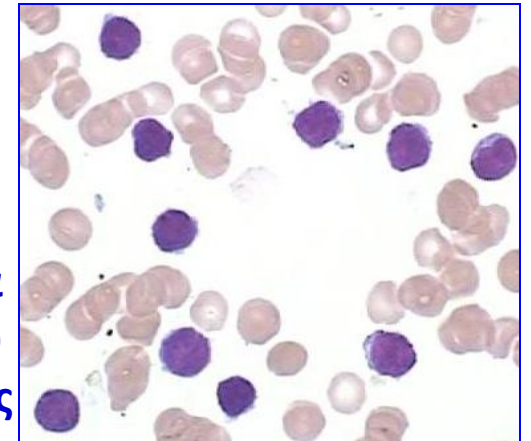
(Χαρακτηριστικό εύρημα: κέντρα πολλαπλασιασμού, διάσπαρτες εστίες μεγαλύτερων κυττάρων με μιτωτική δραστηριότητα)

Στη CLL, το περιφερικό αίμα περιέχει αυξημένο αριθμό μικρών λεμφοκυττάρων (*απόλυτη λεμφοκυττάρωση* $>5.000/mm^3$)

- Ο μυελός των οστών προσβάλλεται σε όλες τις περιπτώσεις της CLL και στις περισσότερες του SLL.
Συχνή η προσβολή σπληνός & ήπατος



Επίχρισμα
περιφερικού
αίματος



Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL) / Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) ⁽²⁾

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Συγκεκριμένος ανοσοφαινότυπος

Παν-B δείκτες (CD19, CD20), CD5 (T-δείκτης που εκφράζεται από μια μικρή υποομάδα των κυκλοφορούντων B-κυττάρων), **CD23, sIg** (π.χ. IgM, IgD)

Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL) / Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) ⁽³⁾

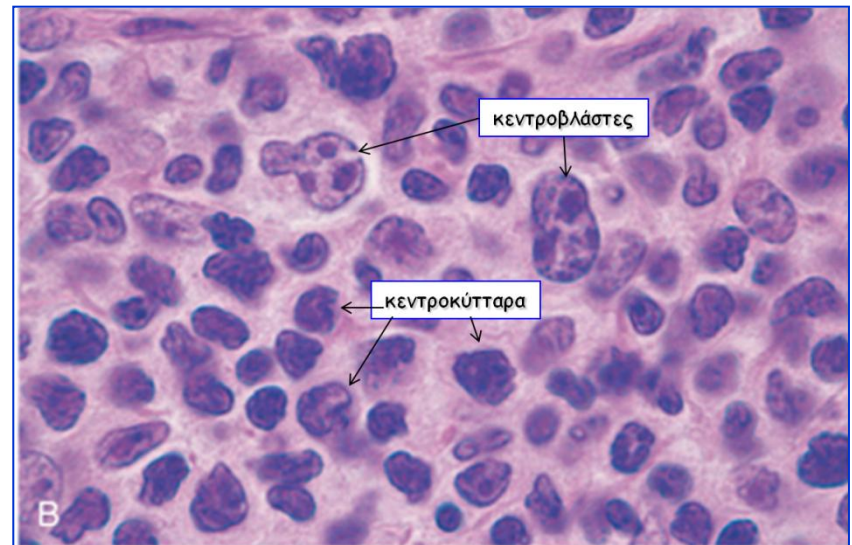
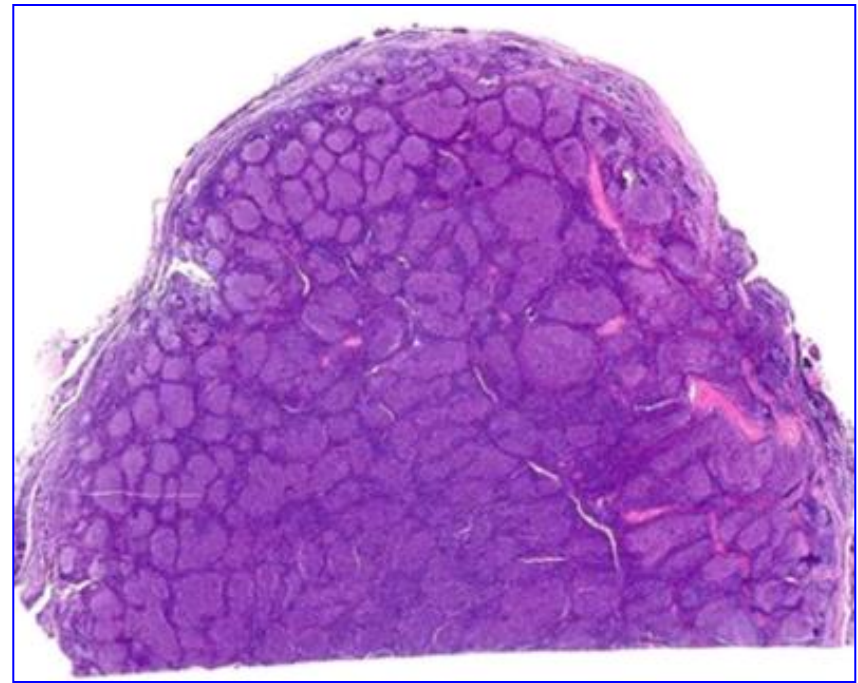
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ & ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Εξαρτώνται πρωτίστως από το **κλινικό στάδιο**, και **γενετικά ευρήματα** (ανωμαλίες TP53, επιβίωση <30% στα 10 έτη)
- **Εκτροπή σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (~3%)**.
Επιβίωση <1 έτος, μετά την εκτροπή

Η επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων,
σημαντικότερη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.
Υπερέκφραση πρωτεΐνης BCL-2.

- Άνδρας 64 ετών παρουσιάζει από έτους ανώδυνη διόγκωση τραχηλικών, μασχαλαίων και βουβωνικών λεμφαδένων

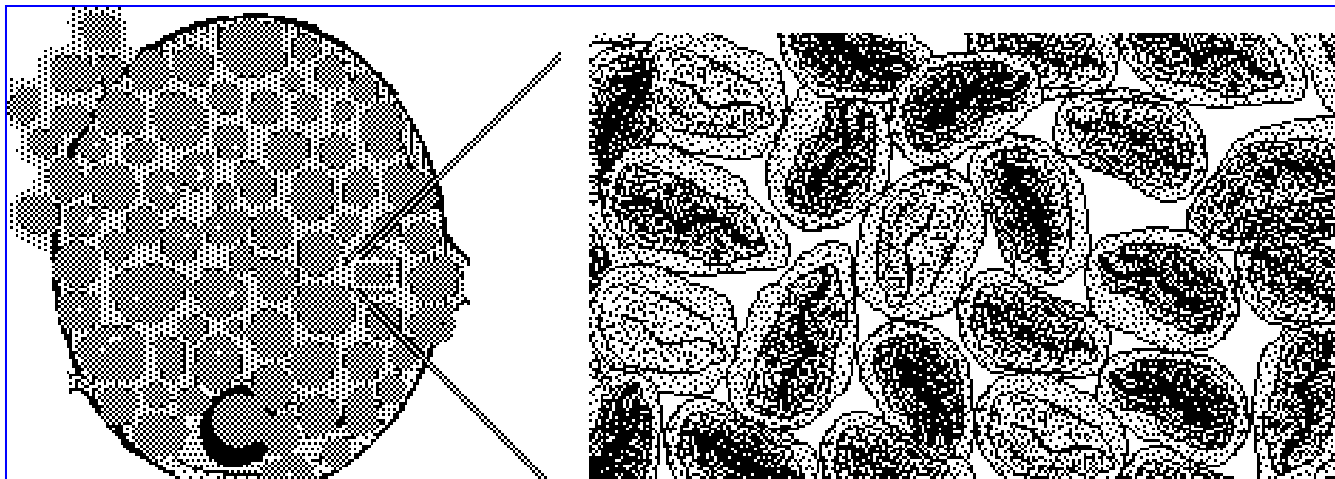
Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα καταδεικνύει οζώδες πρότυπο ανάπτυξης μικρών λεμφοκυττάρων, ως επί το πλείστον, με ανώμαλο με εντομή πυρήνα, και διάσπαρτων μεγάλων με μέτρια ποσότητα κυτταροπλάσματος και αραιοχρωματικούς πυρήνες με εμφανή περιφερικά πυρήνια.



Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- **Οζώδης** κυρίως, ή οζώδης και διάχυτη ανάπτυξη
- Δύο οι κύριοι τύποι κυττάρων, σε ποικίλες αναλογίες:
 1. μικρά κύτταρα με εντομή του πυρήνα
(**κεντροκύτταρα/small cleaved cells**)
 2. μεγάλα κύτταρα με αραιοχρωματικούς πυρήνες και περισσότερα από ένα περιφερικά πυρήνια
(**κεντροβλάστες/large noncleaved cells**)



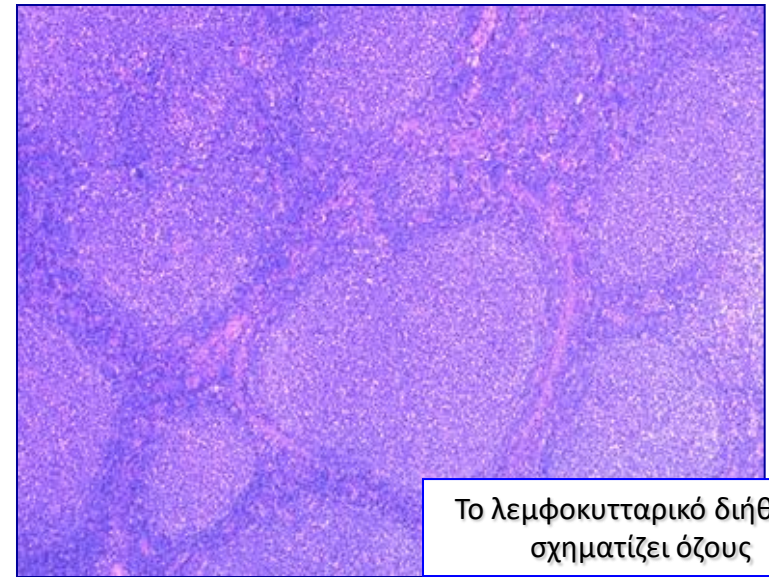
Το λεμφοκυτταρικό διήθημα σχηματίζει όζους

Μικρά κύτταρα με εντομή του πυρήνα (γράμμιση)

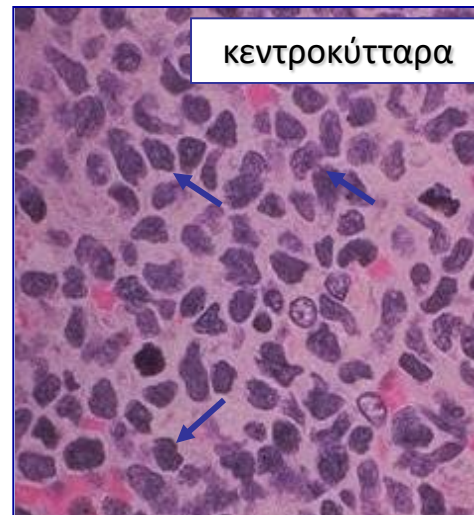
Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (2)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

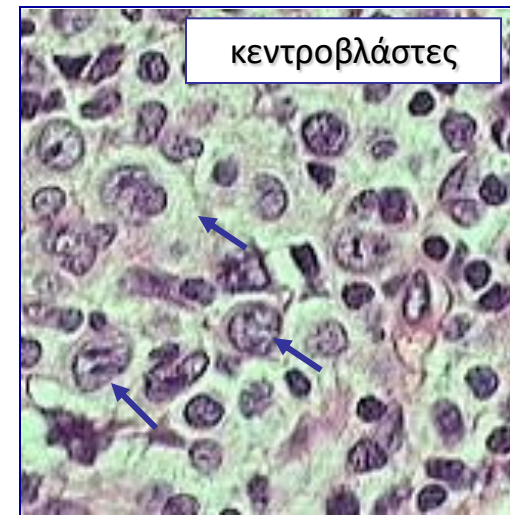
- Στις περισσότερες περιπτώσεις τα μικρά λεμφοκύτταρα επικρατούν
- Προσβολή του περιφερικού αίματος με λεμφοκύτταρωση παρατηρείται σε 10% των ασθενών
- Προσβολή του μυελού των οστών συμβαίνει σε 80% των ασθενών
- Συχνή η προσβολή του σπληνός και του ήπατος



Το λεμφοκυτταρικό διήθημα σχηματίζει όζους



κεντροκύτταρα



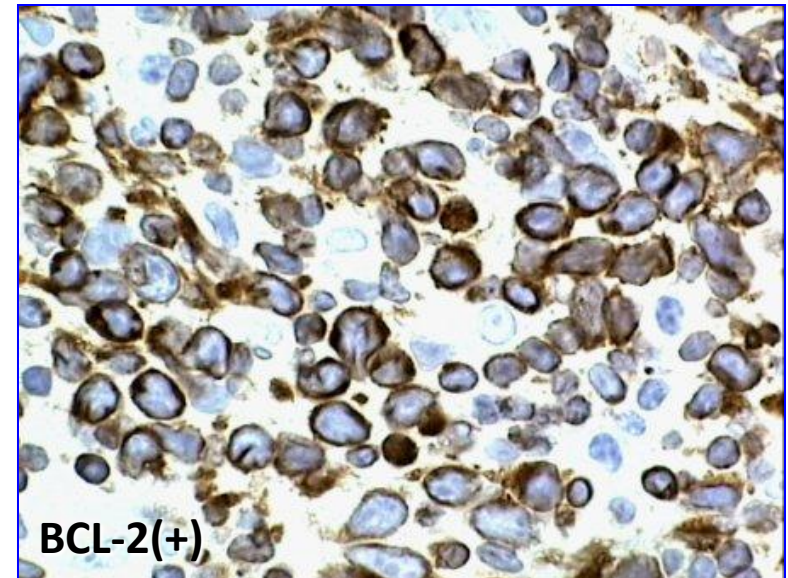
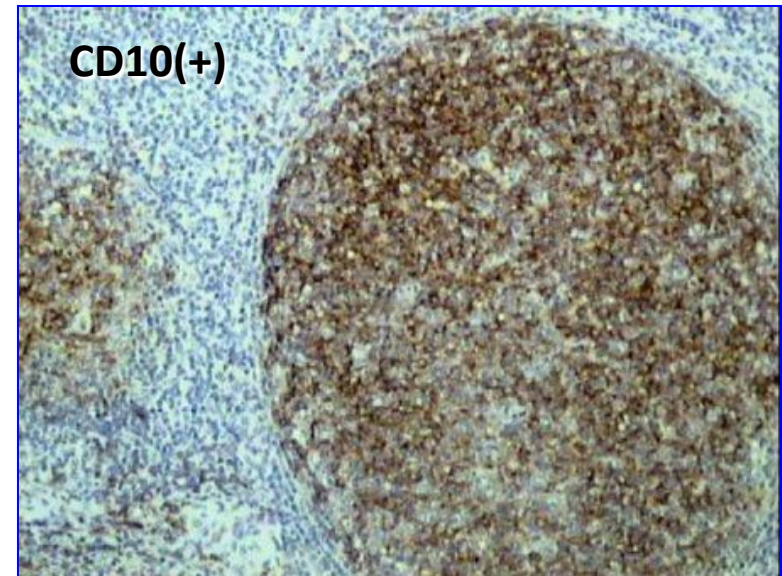
κεντροβλάστες

Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (3)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Εκφράζουν

CD19+, CD20+, CD10+, BCL-6+
και **slg+**, ενώ είναι CD5-, όπως
τα κύτταρα του βλαστικού
κέντρου του λεμφοζιδίου,
αλλά σε αντίθεση με αυτά, τα
νεοπλασματικά κύτταρα είναι
θετικά για **πρωτεΐνη BCL-2**

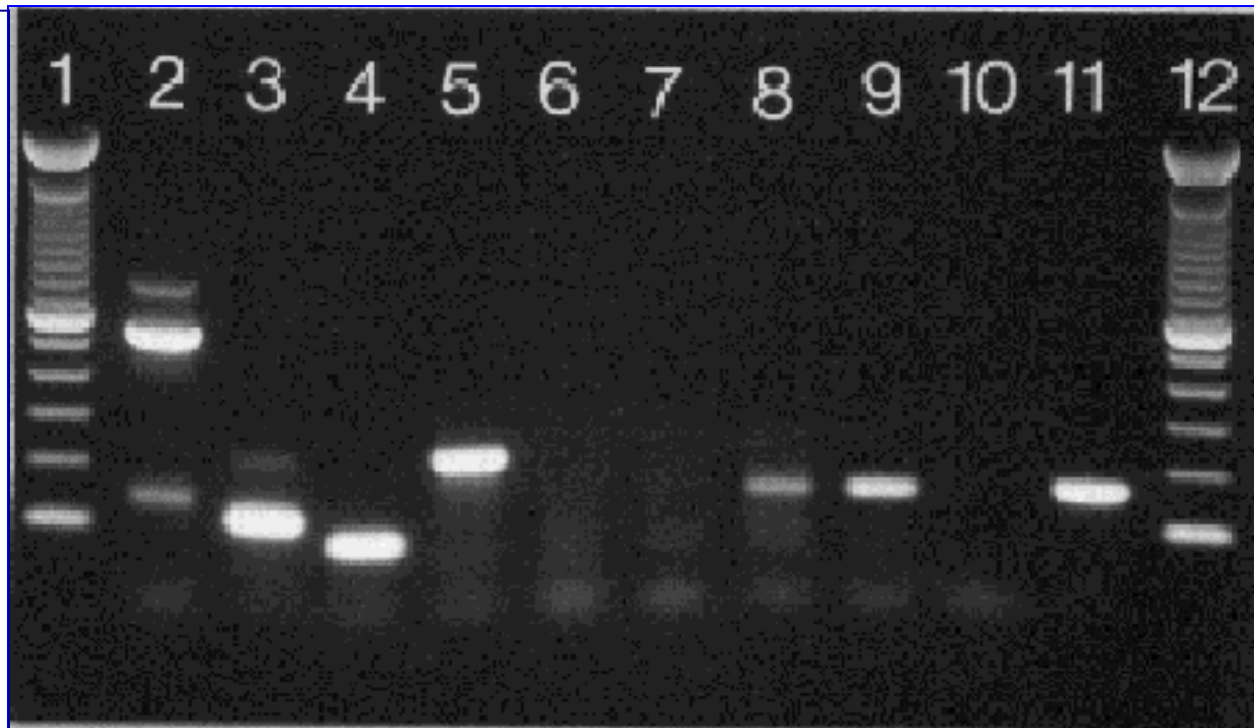


Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (4)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Hallmark η **t(14;18)** που συμβαίνει σε >85% των FLs, και προκαλεί την **υπερέκφραση της αντιαποπτωτικής BCL-2 πρωτεΐνης**

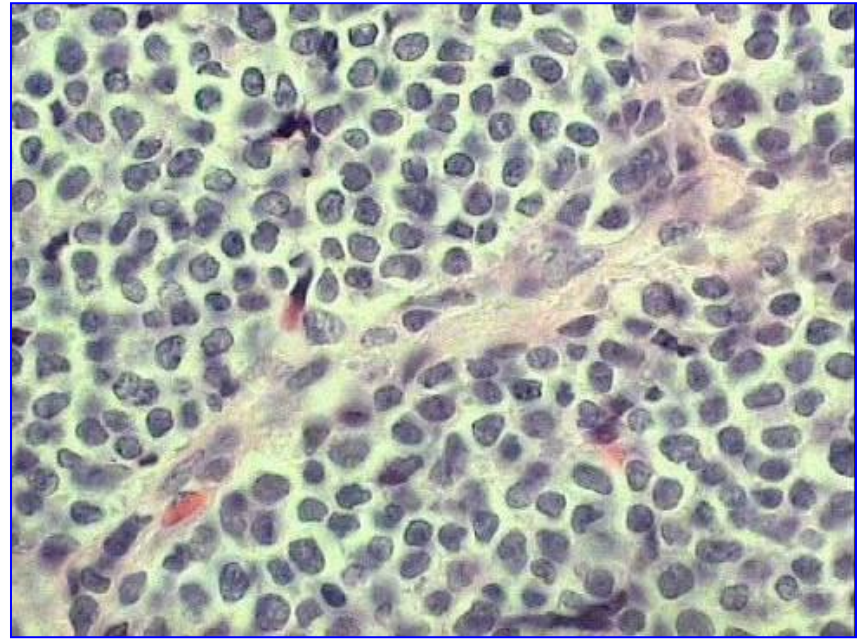
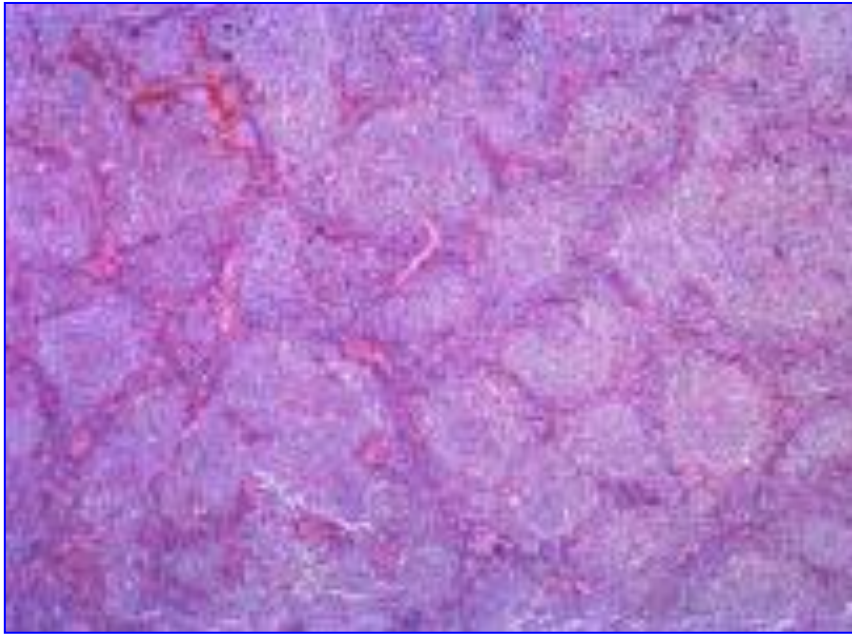
BCL-2/IgH
αναδιάταγμένα
μπάντα
στις ζώνες
2, 3, 4, 5, 8
και 9.
Θετικός
μάρτυρας
στη ζώνη 11.
(PCR)



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- **Μη ιάσιμα** (εξάρσεις και υφέσεις).
Μέση διάρκεια ζωής ~10 έτη
- **30-40% εκτροπή σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (με ή χωρίς θεραπεία).**
Η εξέλιξη σχετίζεται, συχνά, με μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 (πρόγνωση χειρότερη από de novo ΔΛΜΒΚ).
Μετά την εκτροπή, μέση επιβίωση <1 έτος

- Άνδρας 62 ετών καταφεύγει στον παθολόγο του γιατί παρουσιάζει επίμονο πυρετό, καθώς και απώλεια βάρους (4 Kg) τους τελευταίους έξι μήνες.
Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται γενικευμένη ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια και ψηλαφητός σπλήνας.
Η γενική αίματος δείχνει Ht 30,3%, Hb 10,1g/dl, λευκά αιμοσφαίρια 24.500/mm³ (86% άτυπα λεμφοκύτταρα), αιμοπετάλια 140.000/mm³.



Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα αποκαλύπτει οζώδη ανάπτυξη μικρών ομοιόμορφων λεμφοειδών κυττάρων με ανώμαλη πυρηνική παρυφή

Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα

(Mantle Cell Lymphoma-MCL) ⁽¹⁾

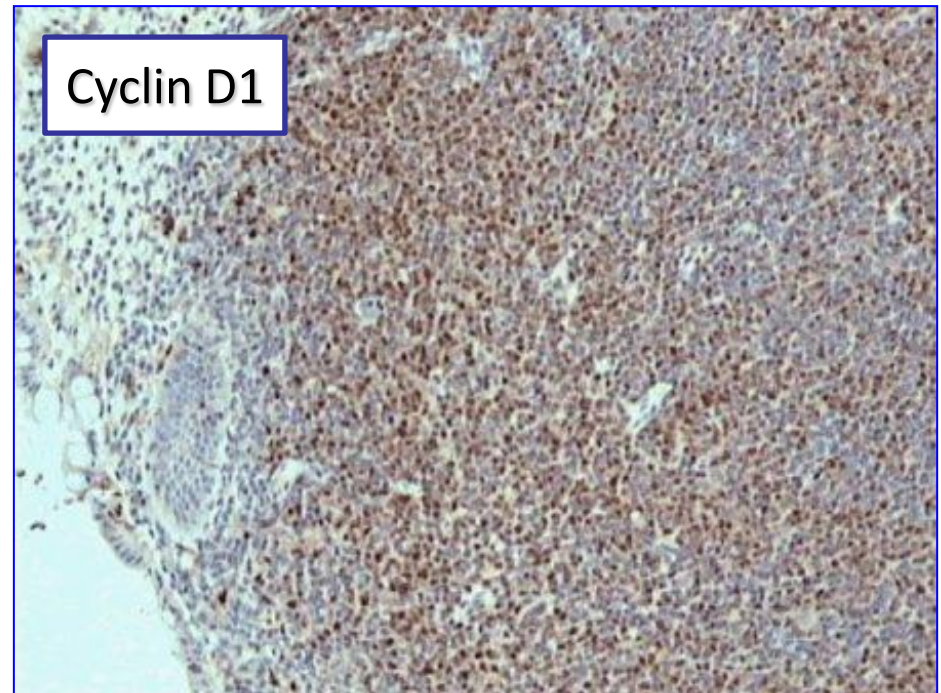
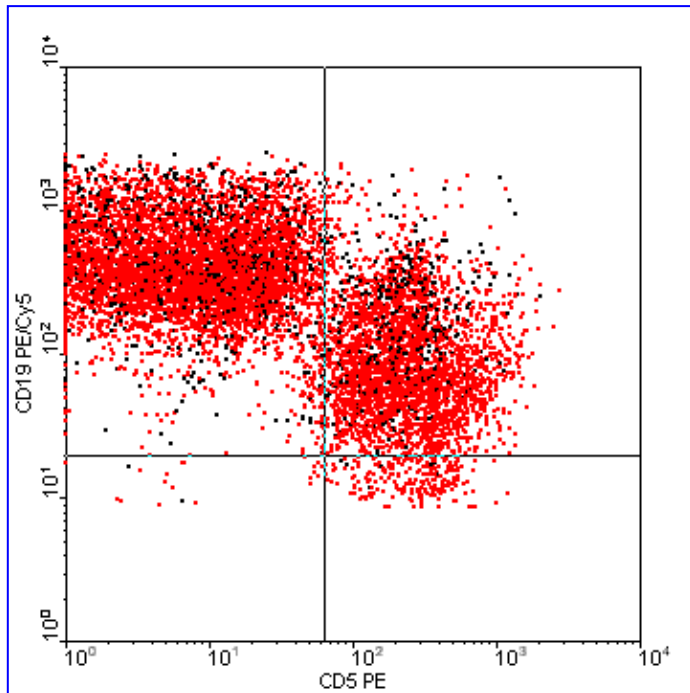
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Δύο πρότυπα ανάπτυξης:
 - (1) **ζώνη μανδύα**, όπου τα κύτταρα του όγκου περιβάλλουν ή εξαλείφουν τα λεμφοζίδια, δημιουργώντας ασαφείς όζους
 - (2) **διάχυτο**
- Άσχετα με τον τρόπο ανάπτυξης, το διήθημα συνίσταται από έναν ομοιογενή πληθυσμό μικρών λεμφοκυττάρων με υποστρόγγυλους ή ανώμαλους με εντομή πυρήνες
Μεγάλα κύτταρα απουσιάζουν

Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (2)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

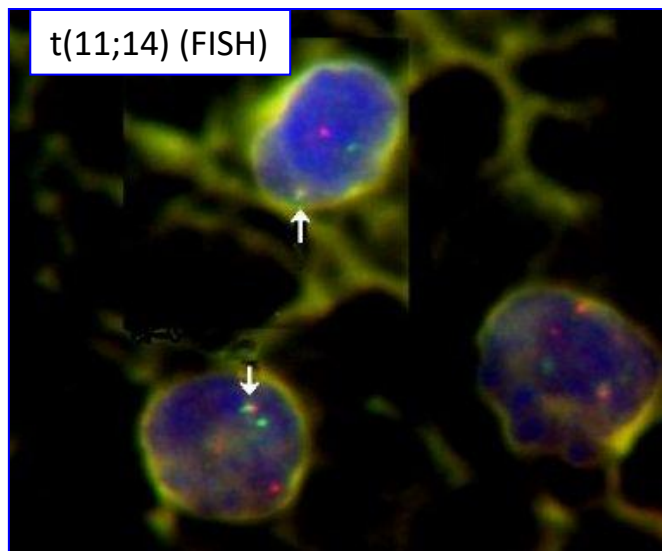
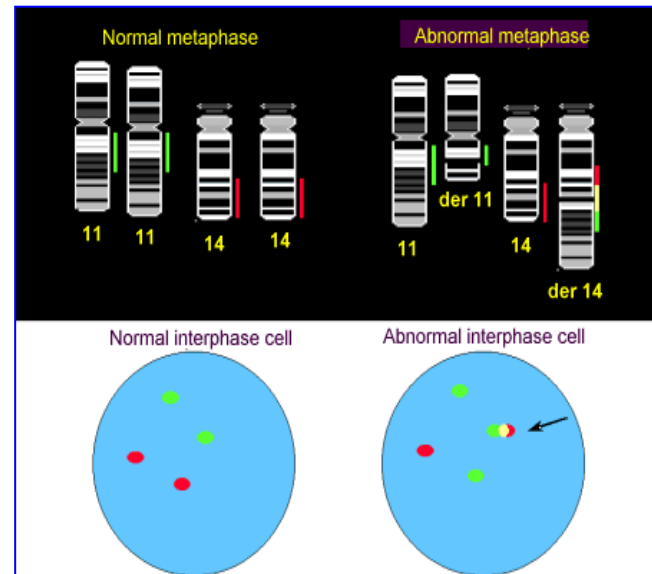
Τα κύτταρα του όγκου εκφράζουν **CD19**, **CD20**, **sIg (IgM & IgD)**, και είτε κ είτε λ ελαφρές αλυσίδες
Είναι **CD5(+)** & **CD23(-)** [διάκριση από CLL & SLL]
Επίσης υπερεκφράζουν την **κυκλίνη D1**



Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (3)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Συχνή η **t(11;14)**. Κυτταρογενετικά καταδεικνύεται σε 70% των περιπτώσεων και με πιο ευαίσθητες μοριακές τεχνικές (FISH) σε υψηλότερο ποσοστό. Ο BCL1 τόπος κωδικοποιεί την **κυκλίνη D1**, που συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου ($G_1 \rightarrow S$ φάση).
- Οι BCL1 αναδιατάξεις προκαλούν **υπερέκφραση της κυκλίνης D1**, η οποία μπορεί να συμβάλει στην **ογκογένεση**.



Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (4)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

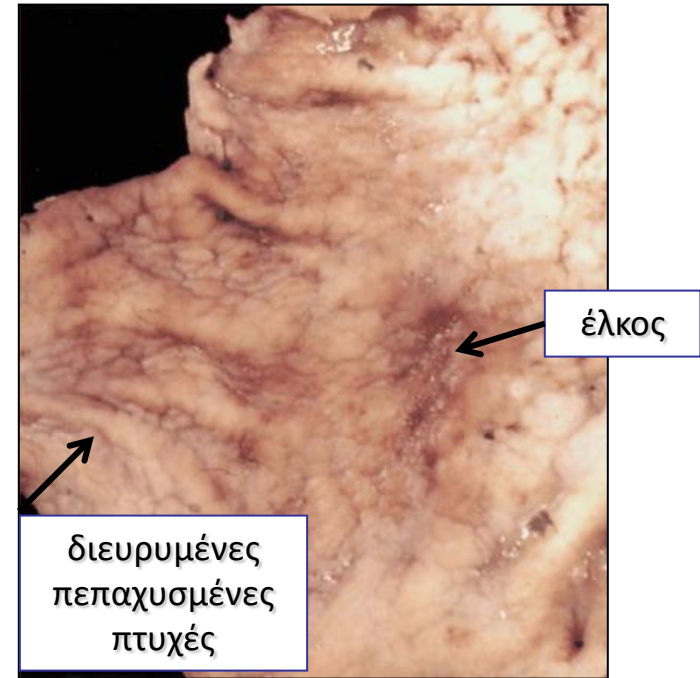
- Μέτρια επιθετικά. Μη ιάσιμα.
- Εκτροπή συμβαίνει λιγότερο συχνά από ότι στην CLL & SLL ή το λεμφοζιδιακό λέμφωμα

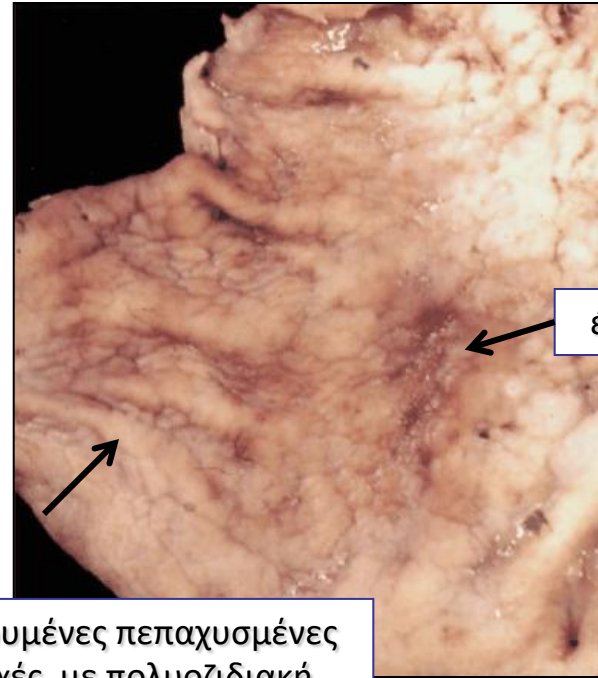
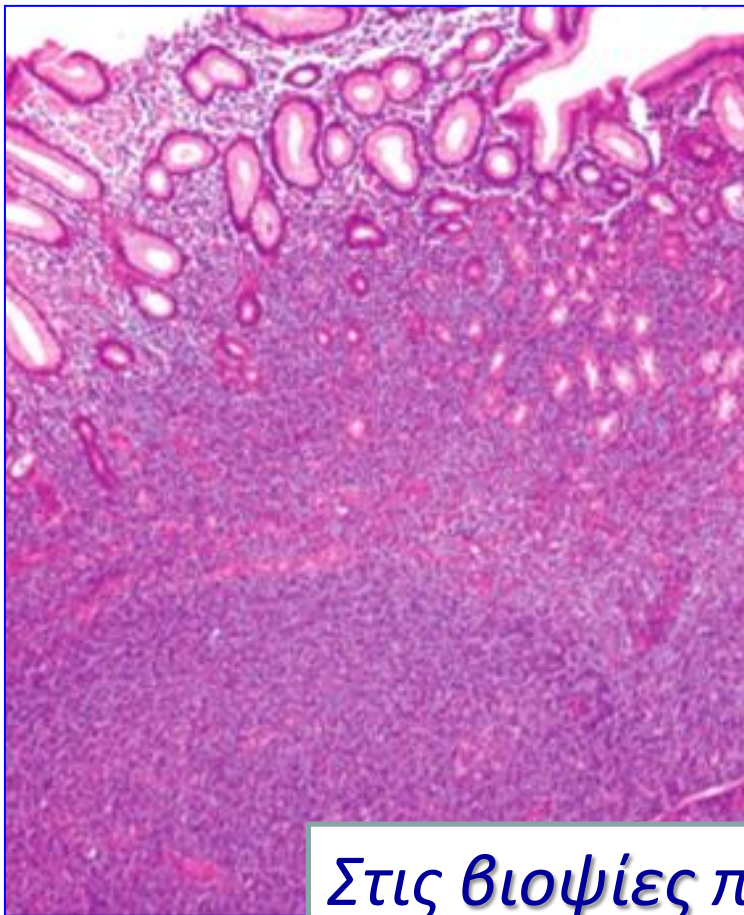
Λέμφωμα Οριακής Ζώνης

(Marginal Zone Lymphoma - MALToma)

- Ετερογενής ομάδα Β-νεοπλασμάτων που μπορούν να αναπτυχθούν **πρωτοπαθώς** σε **λεμφαδένες**, στο **σπλήνα** ή σε **εξωλεμφαδενικούς ιστούς**
- Αν και όλα τα MZLs έχουν ορισμένα κοινά μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, επισημαίνονται οι εξωλεμφαδενικοί τύποι (στόμαχος, σιελογόνοι, θυρεοειδής, λεπτό και παχύ έντερο, πνεύμονες, οφθαλμικός κόγχος, μαστός) λόγω της ασυνήθους παθογένειάς τους

- Άνδρας 53 ετών παραπονείται για ναυτία ή/και εμέτους, τους τελευταίους επτά μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση, ο ασθενής είναι απύρετος και δεν ανευρίσκονται διογκωμένοι λεμφαδένες ή ηπατοσπληνομεγαλία. Η γενική αίματος δεν έδειξε ιδιαίτερα ευρήματα. Ακολούθησε γαστροσκόπηση, η οποία έδειξε την ύπαρξη έλκους, καθώς και διευρυμένες και προβάλλουσες τις πτυχές του στομάχου.

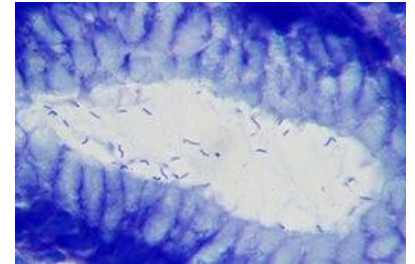




έλκος

διευρυμένες πεπαχυσμένες
πτυχές, με πολυοζιδιακή
εμφάνιση

Στις βιοψίες που ελήφθησαν
καταδείχθηκαν μικροοργανισμοί
Helicobacter pylori
στην επιφανειακή βλέννη, καθώς και ένα
μονόμορφο διήθημα από μικρά λεμφοκύτταρα
στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο

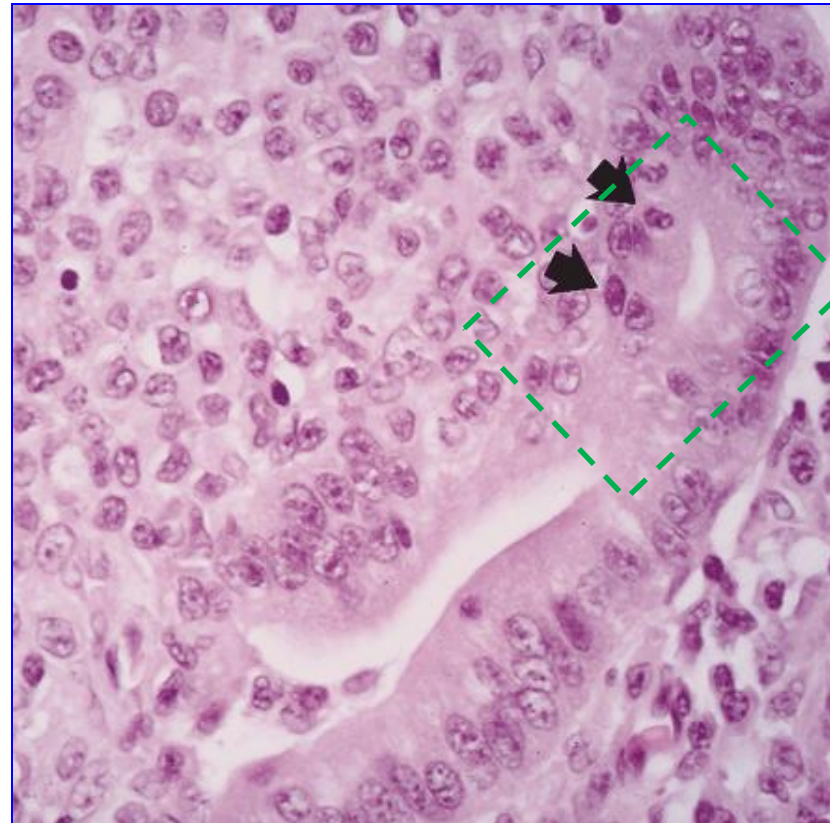


Λέμφωμα MALT

- Συχνότερα στο **στόμαχο**, σπάνια οισοφάγο και έντερο.
- Αιτιοπαθογενετική σχέση με *Helicobacter pylori* (το λέμφωμα εξαρτάται από την παρουσία T-κυττάρων, ειδικών έναντι του *H. pylori*)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Διήθημα μικρών λεμφοκυττάρων που σχηματίζουν **λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις**, έχουν **μορφολογία νεοπλασματικών κυττάρων οριακής ζώνης**, ή/και εμφανίζουν **πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση**.



Λέμφωμα MALT (2)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

CD20 (+), CD43 (50%, +),
sIgM (+), CD5 (-).

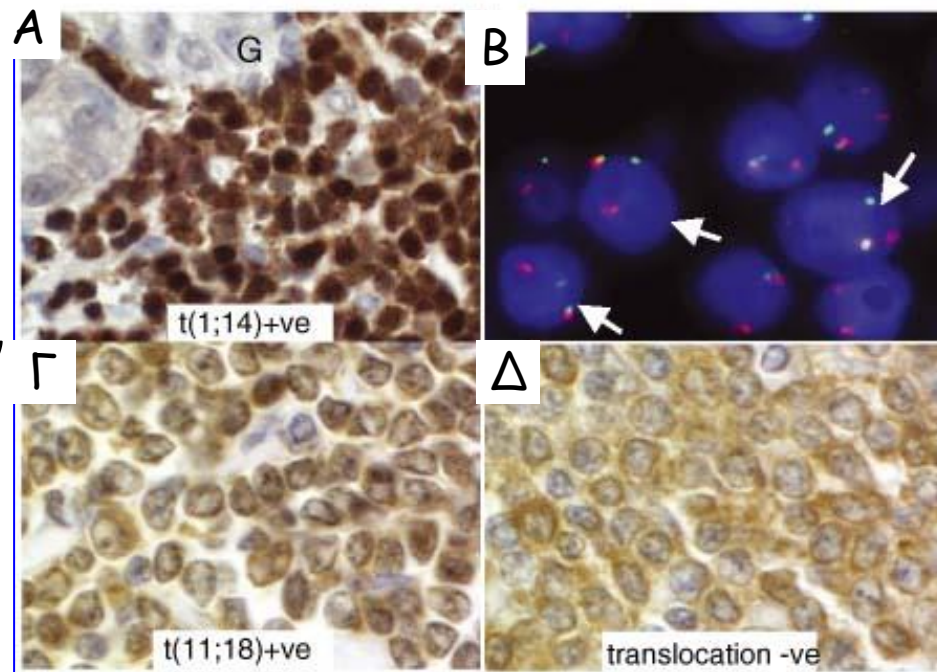
ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

t(11;18)(q21;q21) API2-MALT1

* 30% των γαστρικών λεμφωμάτων
MALT

* Οι θετικές περιπτώσεις δεν
ανταποκρίνονται σε
θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*

BCL-10 ανοσοέκφραση και FISH μεσόφασης



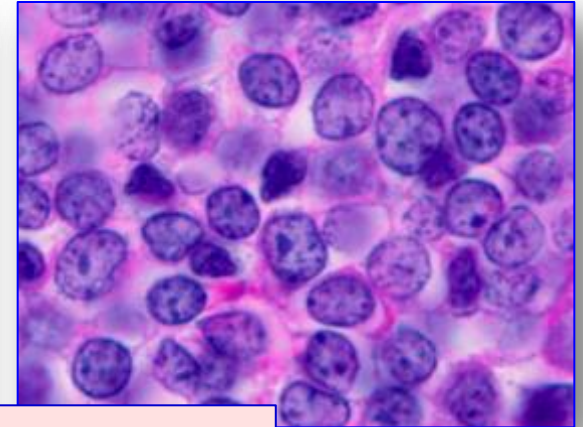
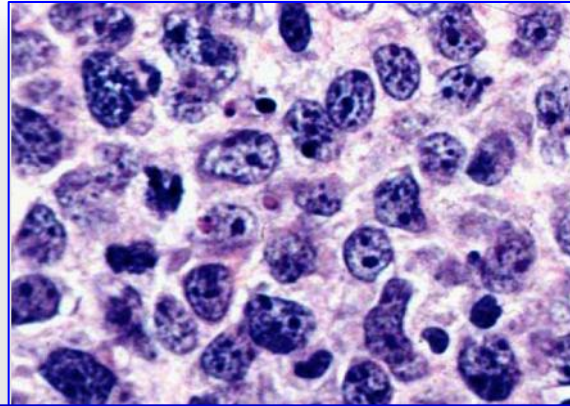
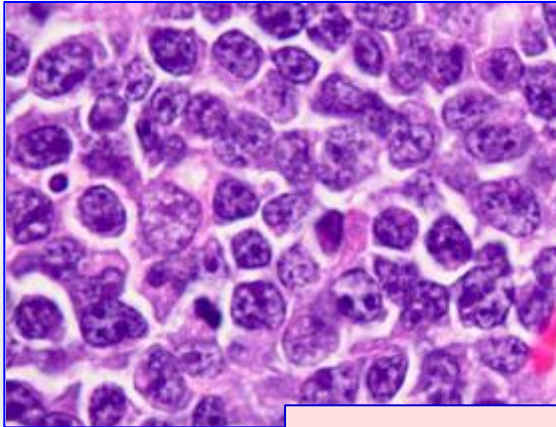
Isaacson PG, J Pathol 2005; 205:255-274

t(1;14)(p22;q32) BCL10-IgH

* 5% των γαστρικών λεμφωμάτων MALT

* Οι θετικές περιπτώσεις σχετίζονται με προχωρημένο στάδιο της νόσου
και δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*

ΩΡΙΜΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ



Μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα



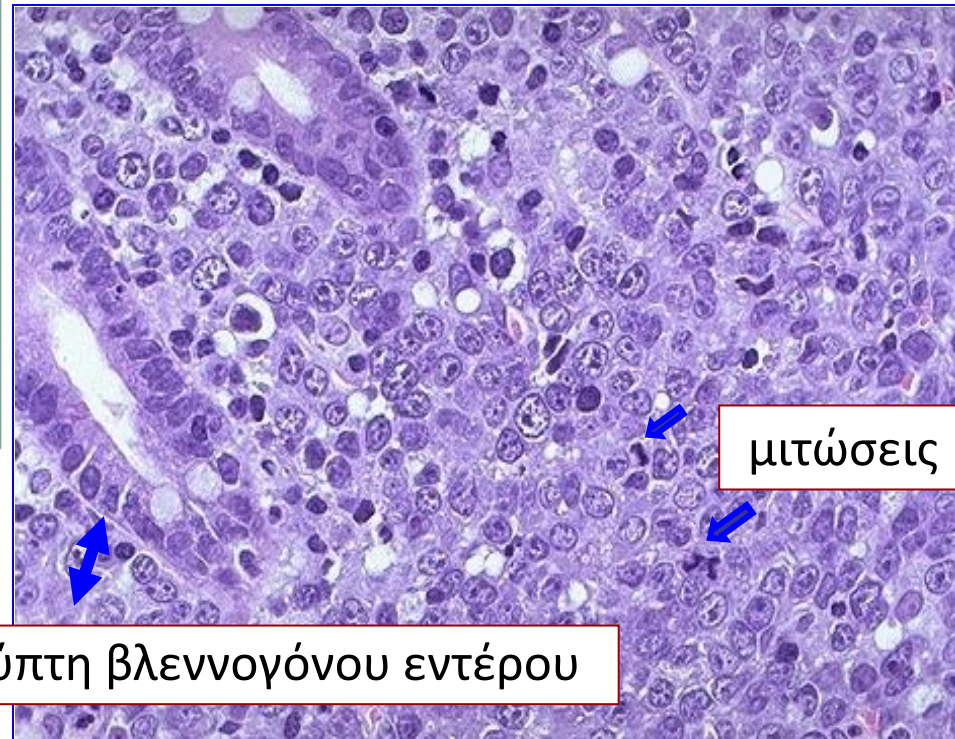
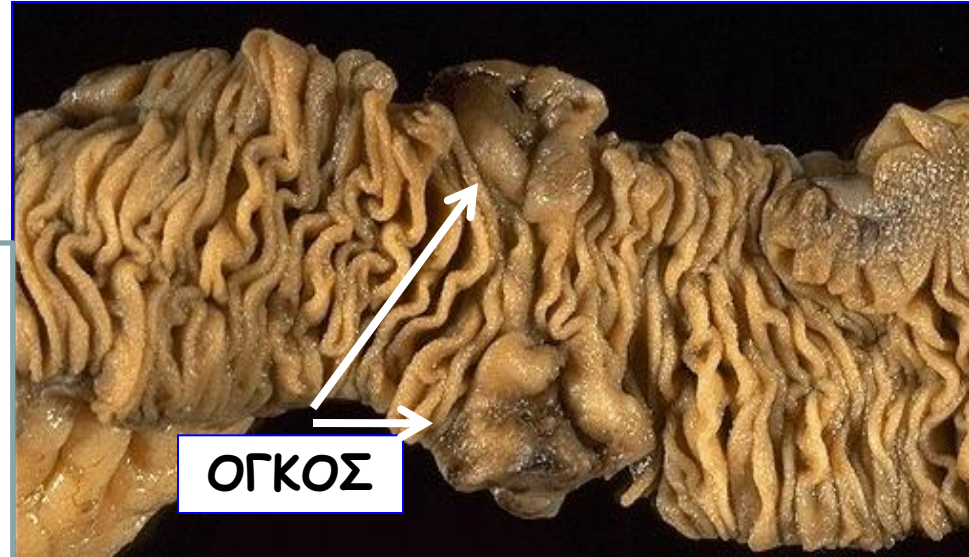
Μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα:

- Λέμφωμα Burkitt (BL)
- Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS)

- Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (MCL), βλαστικός τύπος
- Αταξινόμητο Β-λέμφωμα με χαρακτηριστικές ενδιάμεσους μεταξύ DLBCL και BL (U-DLBCL/BL)

- Αγόρι 12 ετών
παρουσιάζεται με κλινική
εικόνα εντερικής
απόφραξης και
διατεταμένη κοιλία. Η
αξονική τομογραφία (CT)
της κοιλίας αποκαλύπτει
την παρουσία μάζας 7 εκ.
στην περιοχή της
ειλεοτυφλικής βαλβίδας.

Η ιστολογική εξέταση της μάζας, που εξαιρέθηκε χειρουργικά, έδειξε διάχυτη διήθηση από μέσου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με πυρήνες με αδρά κοκκία χρωματίνης και εμφανή πυρήνια. Οι μιτώσεις ήταν πολυάριθμες.



Λέμφωμα Burkitt

➤ Ενδημικό (Αφρική)

Παιδιά

Προσβολή γνάθου, οφθαλμικού κόγχου, παρασπονδυλικής περιοχής, αλλά και τελικού ειλεού

Αιτιοπαθογενετική σχέση με EBV

➤ Σποραδικό

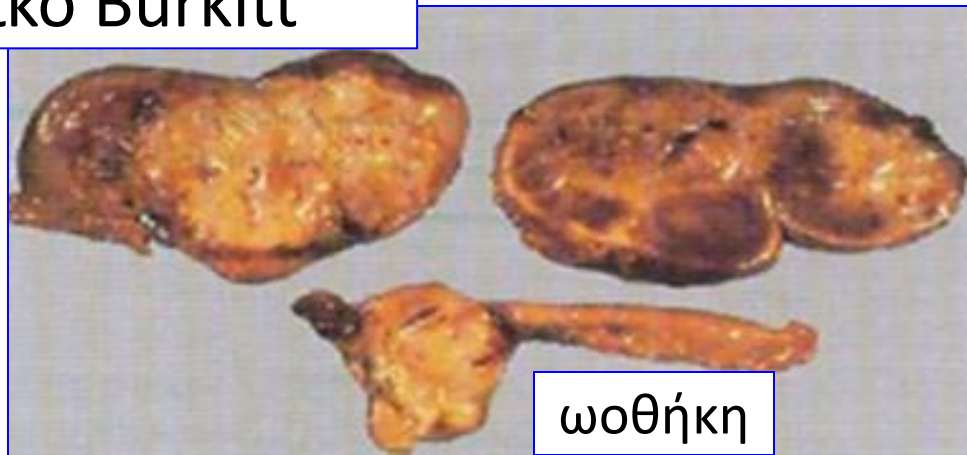
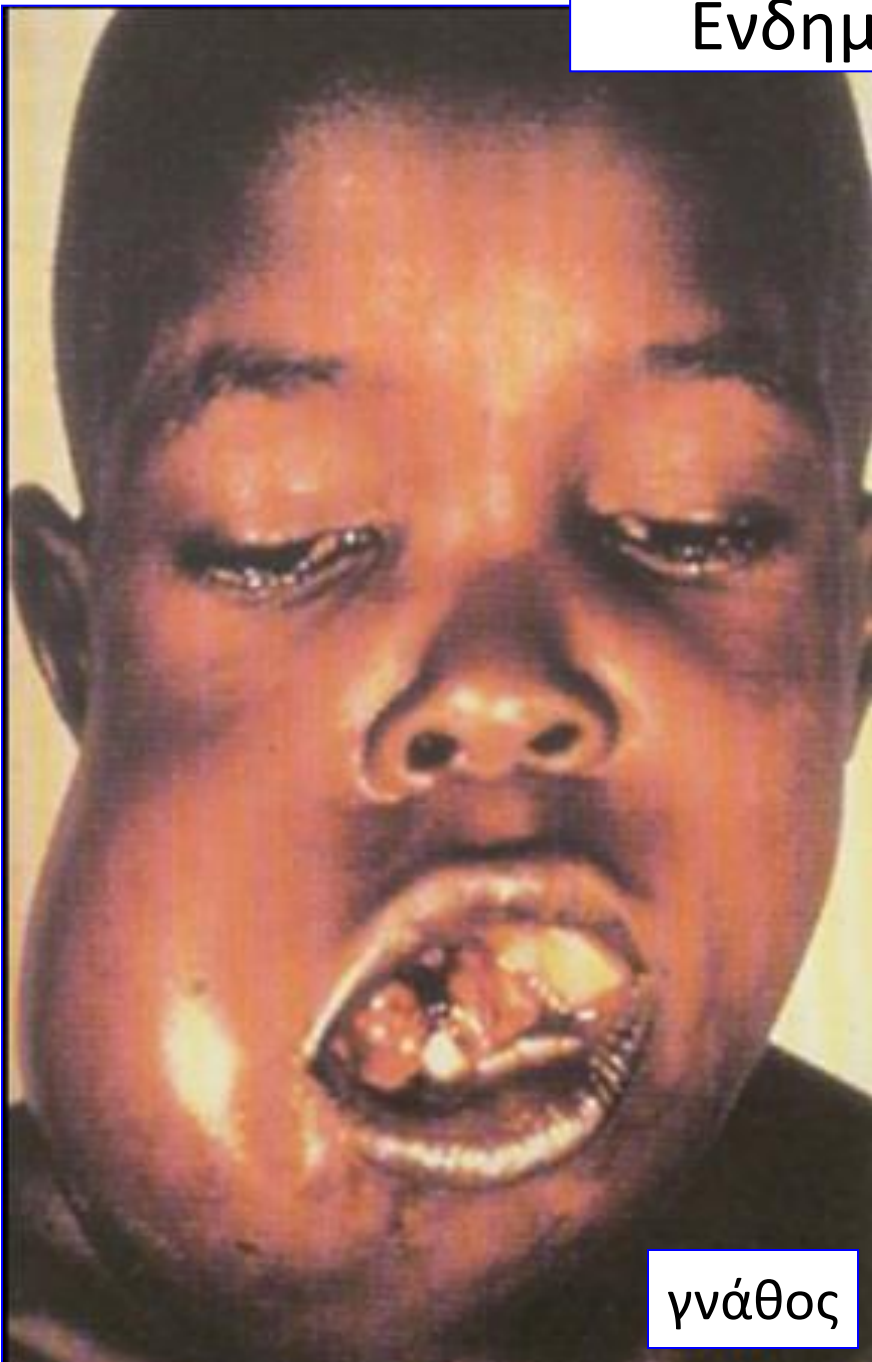
Πρωτοπαθής προσβολή εντέρου
Δεν σχετίζεται με EBV

Εμφανίζεται σε HIV (+) ασθενείς,
(25% EBV+)



Σποραδικό Burkitt

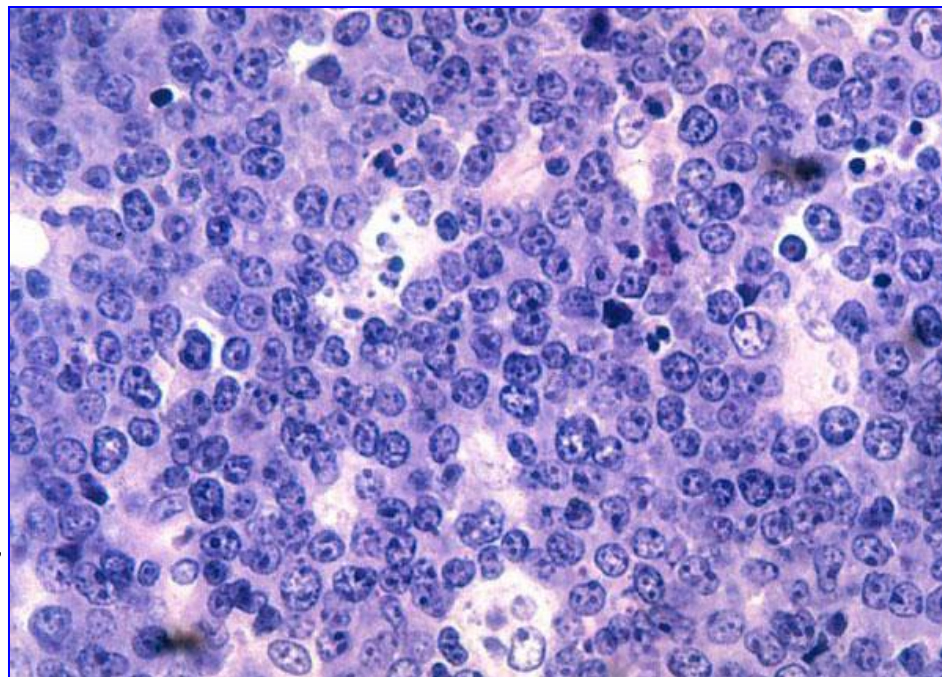
Ενδημικό Burkitt



Λέμφωμα Burkitt (2)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Διάχυτη διήθηση από μέσου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες με αδρή κατανομή χρωματίνης και αρκετά πυρήνια. *Τυπικά ευρήματα ο υψηλός μιτωτικός δείκτης και ο έντονος αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος [εικόνα έναστρου ουρανού (starry sky pattern)]*



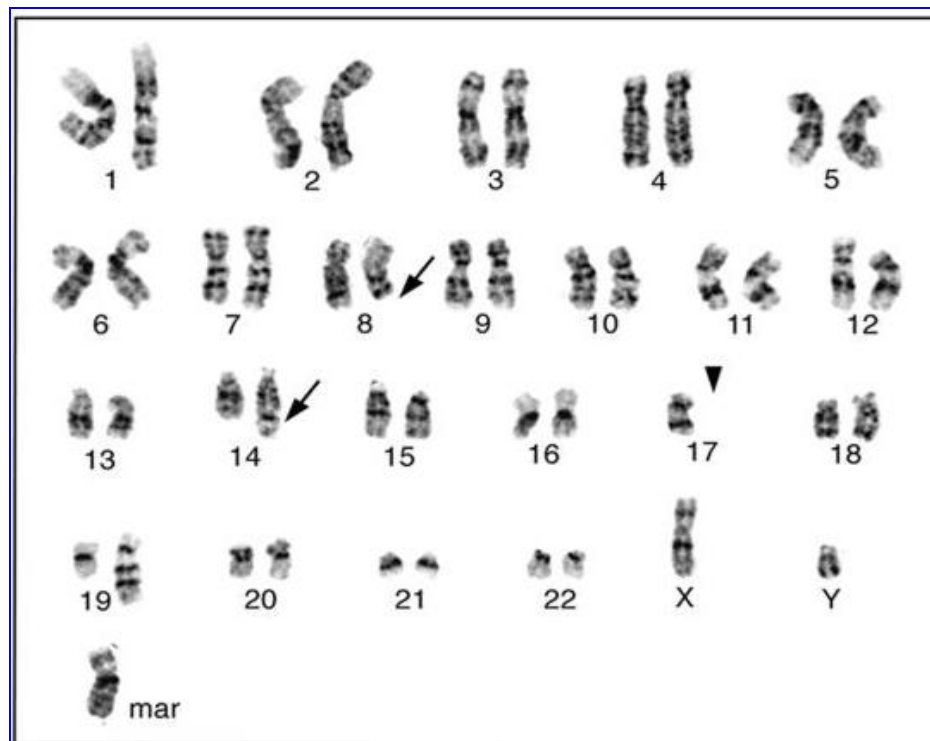
ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

CD20 (+), CD10 (+), BCL-6 (+), sIgM (+), BCL-2 (-), Ki-67 ~100%

Λέμφωμα Burkitt (3)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

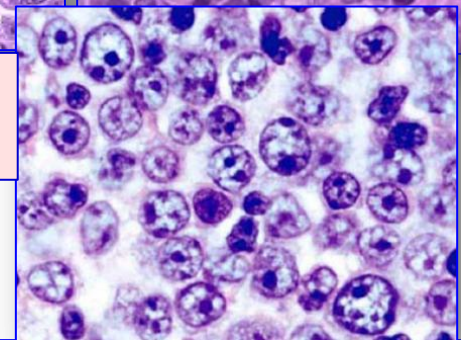
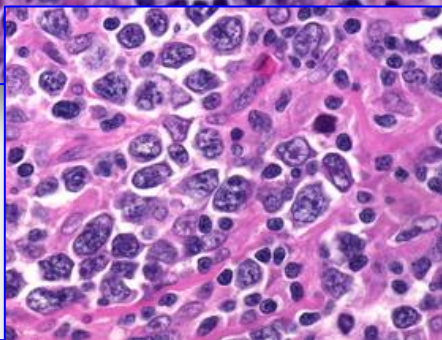
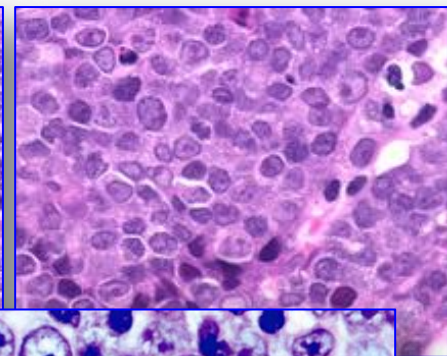
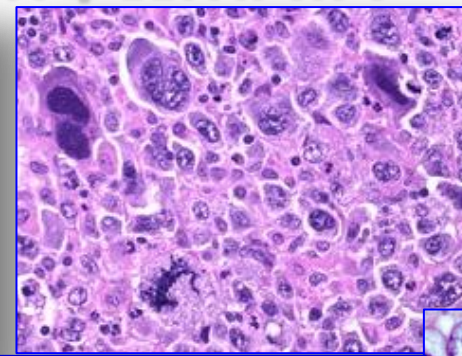
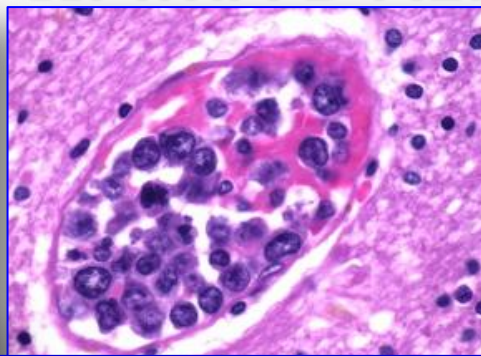
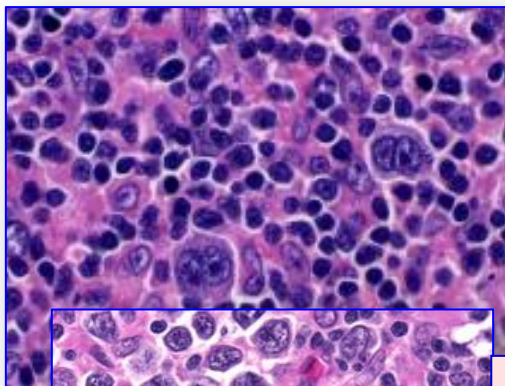
- **Μεταθέσεις του *MYC***
/χρωμ.8 στο γονίδιο της **IgH**,
[t(8;14)]
(καμιά φορά στο
γονίδιο της **κ** [t(2;8)] ή
της **λ** [t(8;22)] ελαφριάς
αλυσίδας



- **EBV(+)**: Στις περισσότερες περιπτώσεις ενδημικού τύπου και σε 20% σποραδικού τύπου

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Εξωλεμφαδενική εντόπιση
- Και οι δύο τύποι, κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες (30% NHLs παιδικής ηλικίας στις ΗΠΑ)
- Ενίοτε εκδηλώνεται με εικόνα λευχαιμίας (προσοχή: διάκριση από ALL)
- Αν και επιθετικό λέμφωμα ανταποκρίνεται στη ΧΜΘ



Μεγάλα λεμφοκύτταρα

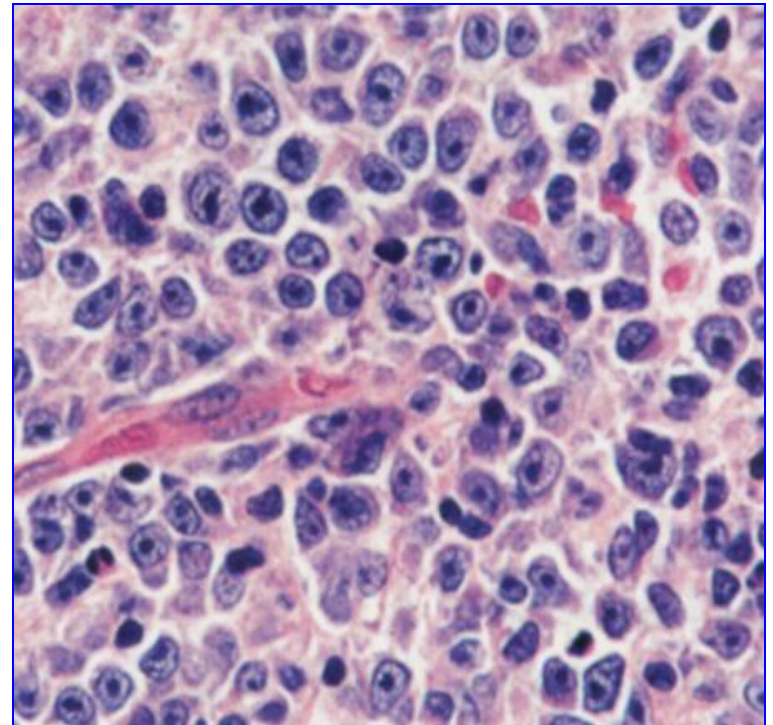
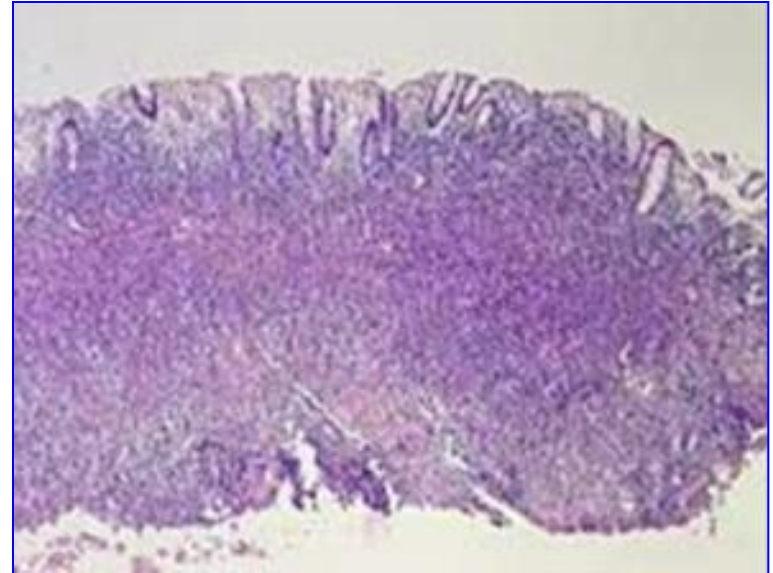
Μεγάλα λεμφοκύτταρα:

- **Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS)**
 - Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα πλούσιο σε Τ-λεμφοκύτταρα/ιστιοκύτταρα (THRLBCL)
 - Πρωτοπαθές DLBCL του ΚΝΣ
 - Πρωτοπαθές δερματικό DLBCL, τύπου ποδός
 - EBV-θετικό DLBCL των ηλικιωμένων (EBV+ DLBCL)
- DLBCL σχετιζόμενο με χρόνια φλεγμονή
- Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση
- Πρωτοπαθές λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα του μεσοθωρακίου (θυμικό) (PMBL)

- Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα
- ALK+ λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα
- Πλασμαβλαστικό λέμφωμα
- Λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα αναπτυσσόμενο σε έδαφος HHV8+ πολυκεντρικής νόσου Castleman (LBCL σε HHV8+ MCD)
- Πρωτοπαθές λέμφωμα των ορογόνων κοιλοτήτων (primary effusion lymphoma-PEL)
- Αταξινόμητο Β-λέμφωμα, με χαρακτήρες ενδιάμεσους μεταξύ DLBCL (U-DLBCL) και κλασσικού λεμφώματος Hodgkin (CHL)
- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL), πλειόμορφος τύπος

- Άνδρας 60 ετών παρουσιάζει το τελευταίο εξάμηνο ακαθόριστο κοιλιακό πόνο και επεισόδια διάρροιας. Κατά τη φυσική εξέταση ψηλαφάται μάζα στη μέση κοιλιακή χώρα. Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποκαλύπτει την παρουσία μάζας (δ: 5Χ12εκ.) στο τοίχωμα του άνω ειλεού. Η μάζα αφαιρείται χειρουργικά και...

- η ιστολογική εξέταση καταδεικνύει την ύπαρξη νεοπλασματος από μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα, τα οποία αναπτύσσονται διάχυτα, έχουν μεγάλους πυρήνες με εμφανή πυρήνια και παρουσιάζουν συχνές μιτώσεις.



Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, NOS

(Diffuse Large B-Cell Lymphoma – DLBCL, NOS)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

➤ Διάχυτη ανάπτυξη

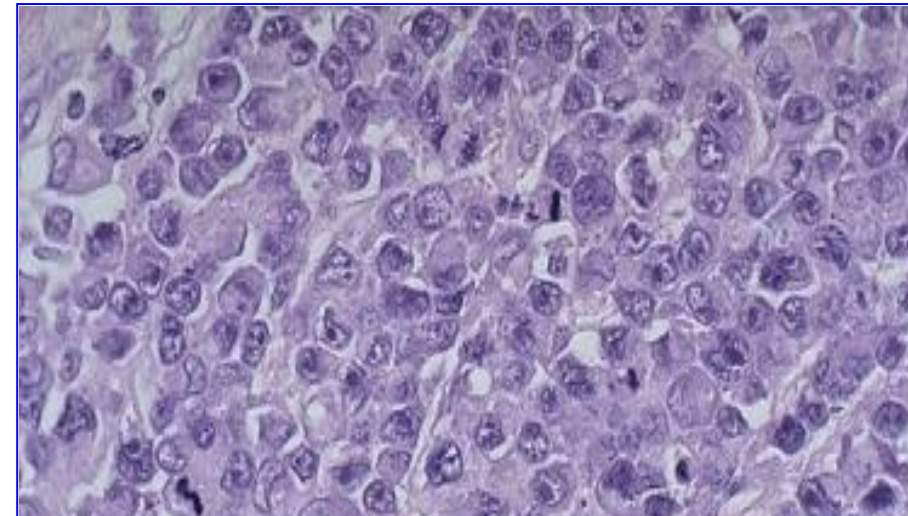
Μεγάλο νεοπλασματικό κύτταρο (Χ3-Χ4 μικρό λεμφοκύτταρο), με **φαινότυπο κυττάρου βλαστικού κέντρου ή κυττάρου μετά το βλαστικό κέντρο** (post-germinal center B-cell)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

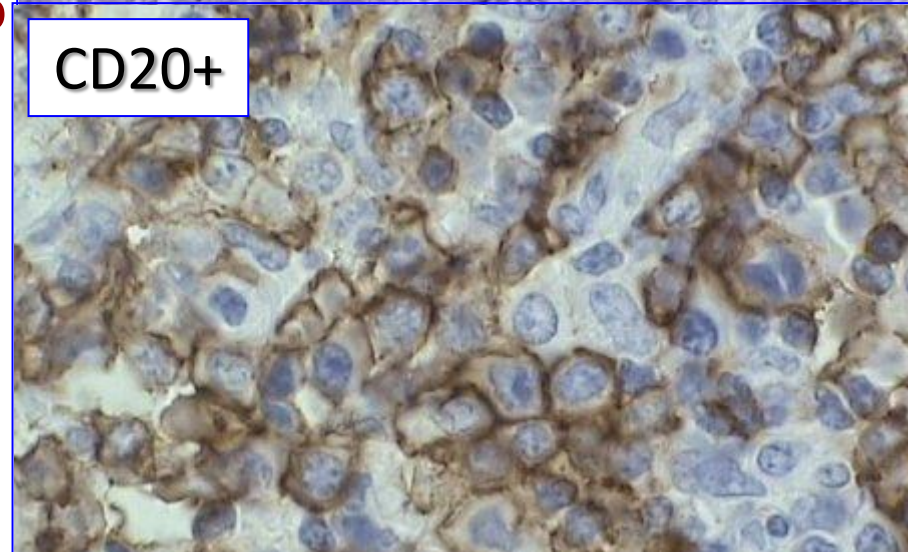
➤ **CD19(+), CD20(+), CD79a(+).**

Πολλά εκφράζουν επίσης IgM ή/και IgG, καθώς και κ ή λ ελαφρές αλυσίδες.

Όγκοι που προέρχονται από κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι συχνά **CD10(+)** ή/και **bcl-6(+)**



CD20+



Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL) (2)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ~30% των όγκων εμφανίζουν **αναδιατάξεις γονιδίου bcl-6** (χρωμόσωμα 3q27).
Μεταλλάξεις εκκινητή bcl-6 συχνότερα
- **t(14;18)** σε 30% περίπου των όγκων.
Μερικά αφορούν σε εκτροπή λεμφοζιδιακών λεμφωμάτων
- Υπόλοιπα, άλλες μεταλλάξεις, π.χ. μεταθέσεις γονιδίου *MYC*

Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL) (3)

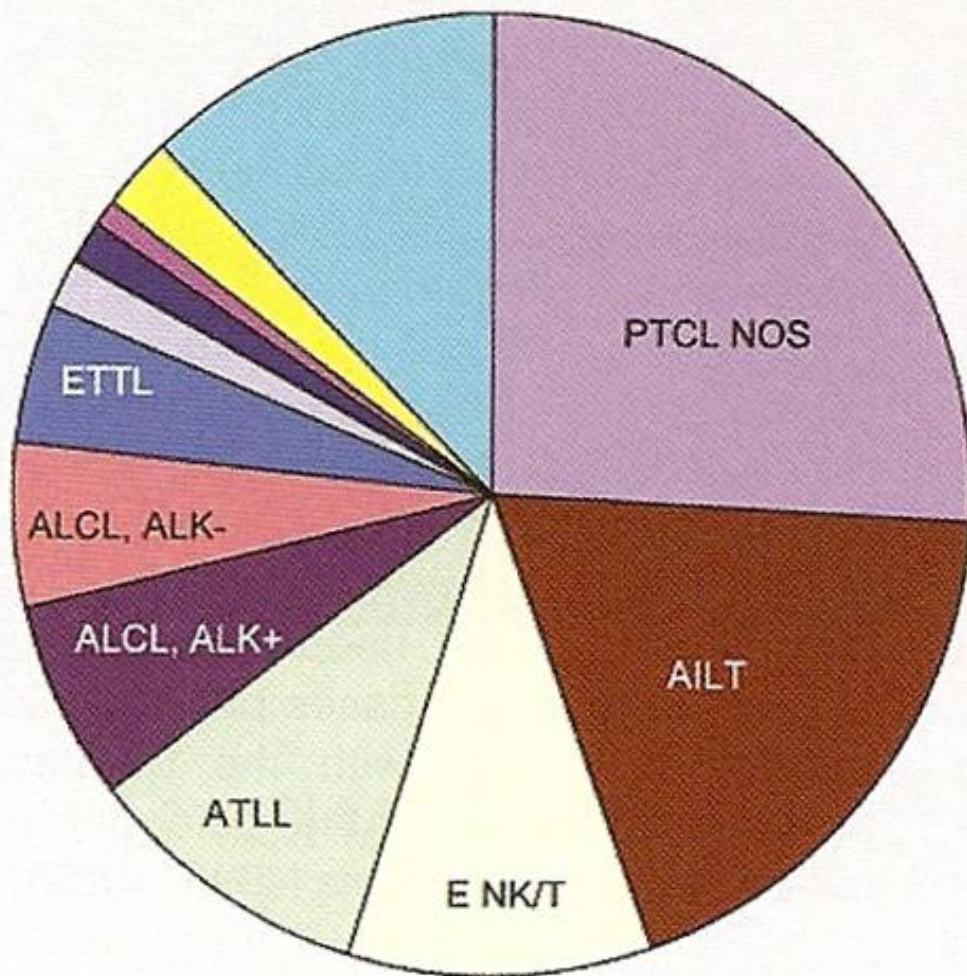
ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- **Επιθετικοί όγκοι.** Αν δεν αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, οδηγούν ταχέως στο θάνατο.
- **BCL-6 αναδιατάξεις - καλύτερη πρόγνωση**
Μεταλλάξεις του TP53 γονιδίου – χειρότερη πρόγνωση.
- Η ανίχνευση του μοριακού προφίλ του όγκου, με μικροσυστοιχίες, μπορεί να βελτιώσει τη δυνατότητα πρόβλεψης στην ανταπόκριση στη θεραπεία

Νεοπλάσματα από ώριμα T-& NK-κύτταρα

- Τα περιφερικά T- και NK-νεοπλάσματα αποτελούν μια **ετερογενή ομάδα** νεοπλασμάτων με **φαινότυπο ώριμων T- και NK-κυττάρων**
- Τα περιφερικά T-νεοπλάσματα αποτελούν **10-15%** των NHLs στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, ενώ είναι συχνότερα στην Ασία
- Οι NK-όγκοι είναι **σπάνιοι** στο Δυτικό ημισφαίριο και σχετικά συχνοί στην Άπω Ανατολή

ΩΡΙΜΑ T-& NK-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ



Peripheral T-cell Lymphoma - NOS 25.9%

Angioimmunoblastic 18.5%

Extranodal natural killer/T-cell lymphoma 10.4%

Adult T-cell leukemia/lymphoma 9.6%

Anaplastic large cell lymphoma, ALK+ 6.6%

Anaplastic large cell lymphoma, ALK- 5.5%

Enteropathy-type T-cell* 4.7%

Primary cutaneous ALCL 1.7%

Hepatosplenic T-cell 1.4%

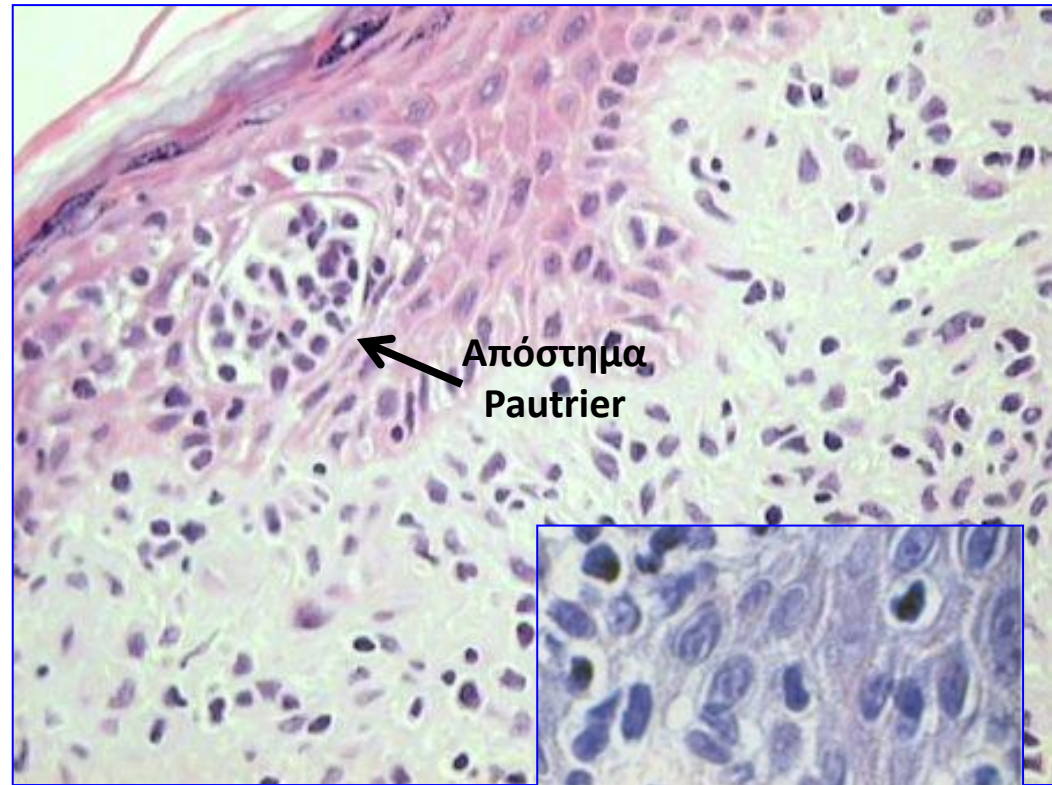
Subcutaneous panniculitis-like 0.9%

Unclassifiable PTCL 2.5%

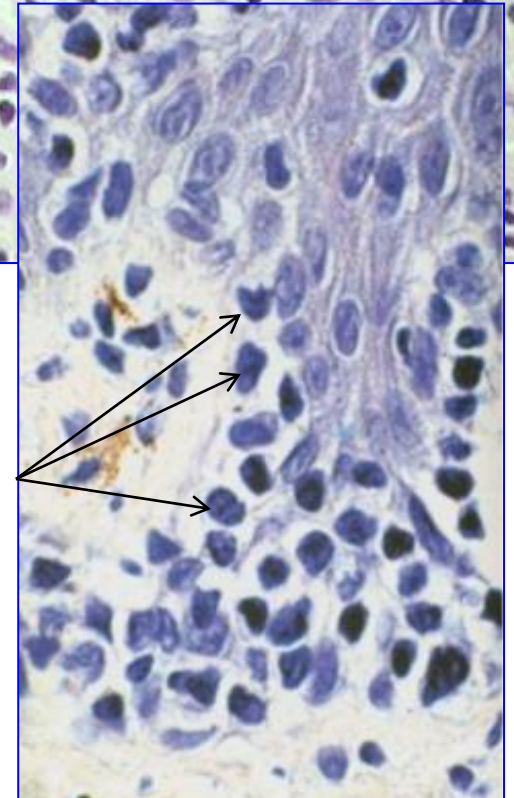
Other disorders 12.2%

- Άνδρας 51 ετών επισκέπτεται το δερματολόγο γιατί παρουσίασε **εξάνθημα** στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο σώμα. Επίσης, παραπονείται για **έντονο κνησμό και απώλεια βάρους** τους δύο τελευταίους μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται **γενικευμένο κηλιδώδες εξάνθημα με αποφολίδωση**.

• Η βιοψία δερματικής βλάβης καταδεικνύει διήθηση του επιπολής χορίου και της επιδερμίδας από άτυπα λεμφοκύτταρα με ανώμαλους αναδιπλωμένους πυρήνες



Λεμφοκύτταρα με ανώμαλους πυρήνες διηθούν επιδερμίδα

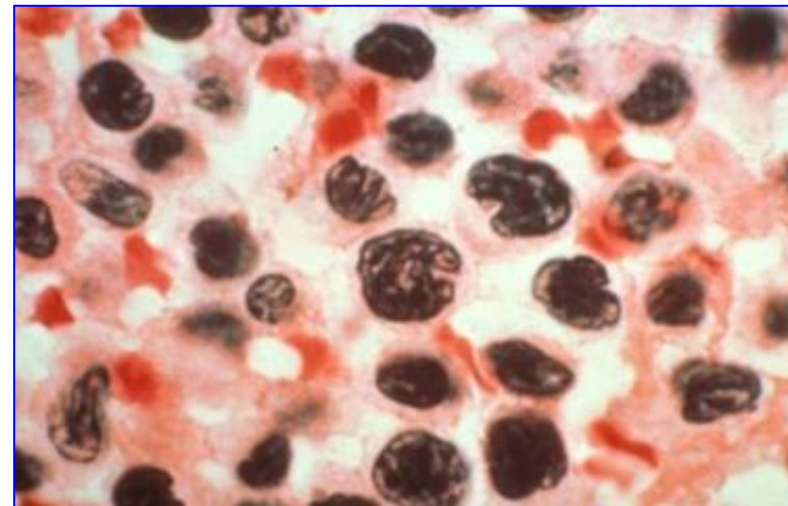
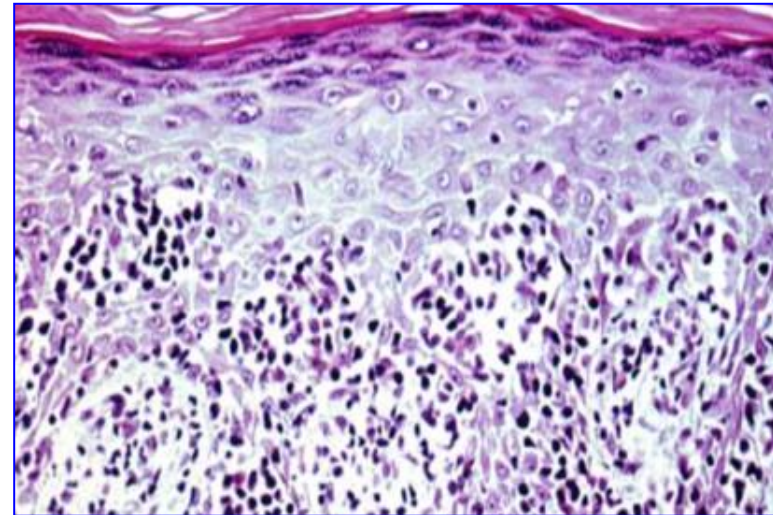


Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome)

Αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις του ίδιου νεοπλάσματος

Σπογγοειδής μυκητίαση (MF)

- Χαμηλής κακοήθειας νεόπλασμα των περιφερικών **CD4+ T-κυττάρων**
- Εξελίσσεται σε 3 στάδια: φλεγμονώδης προμυκωτική φάση (κηλιδώδες εξάνθημα), φάση πλάκας & φάση όγκου
- Μικροσκοπικά: Διήθηση της επιδερμίδας και του επιπολής χορίου από νεοπλασματικά κύτταρα με εγκεφαλοειδείς πυρήνες (έντονες αναδιπλώσεις της πυρηνικής μεμβράνης)

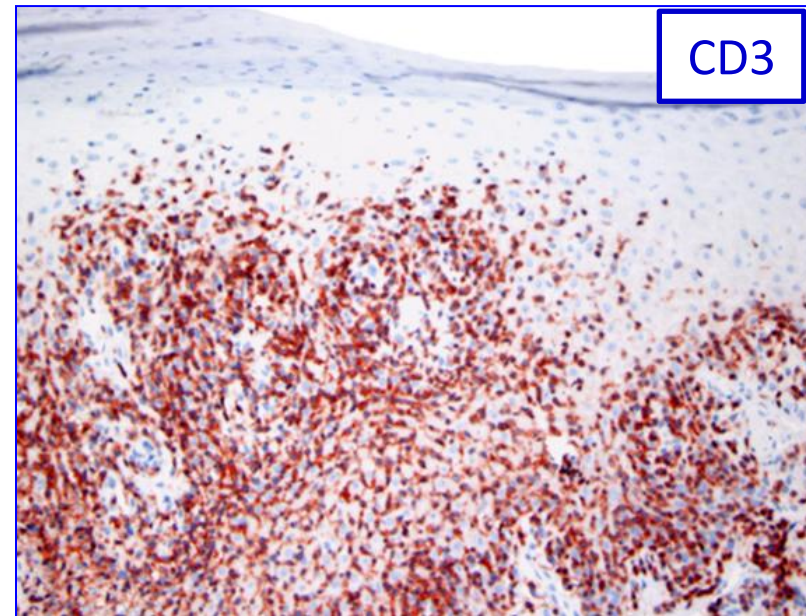


Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome) (2)

- Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από εξωδερματική διασπορά, συχνότερα σε λεμφαδένες και μυελό των οστών

Σύνδρομο Sézary (SS)

- Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη αποφολιδωτική ερυθροδερμία
- Σπάνια προκαλεί όγκους στο δέρμα
- Κύτταρα Sézary κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα (λευχαιμία) και έχουν παρόμοια μορφολογία με τα κύτταρα της σπογγοειδούς μυκητίασης



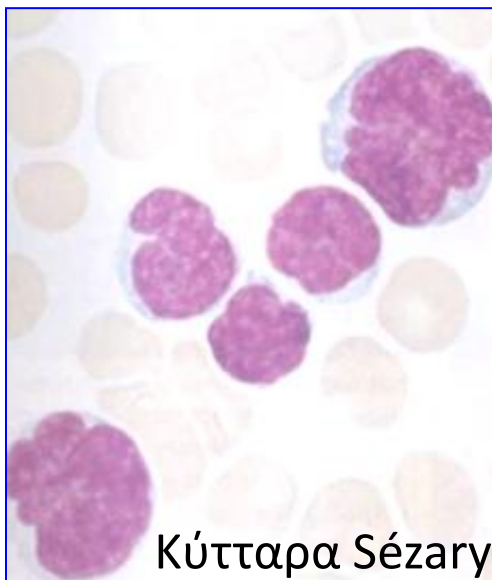
Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome) (3)



Γενικευμένη
ερυθροδερμία

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ✓ Μέση διάρκεια επιβίωσης (MF, SS):
8-9 έτη
- ✓ Στο τελικό στάδιο μπορεί να
εκτραπούν (MF, SS) σε T-λέμφωμα
από μεγάλα κύτταρα



Κύτταρα Sézary
στο περιφερικό αίμα



Κύτταρο
Sézary HM

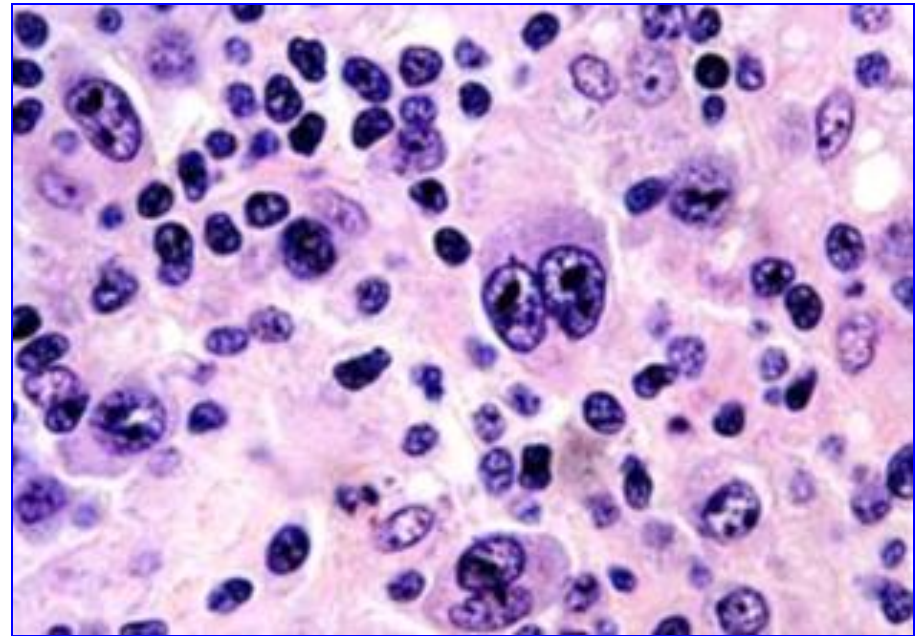
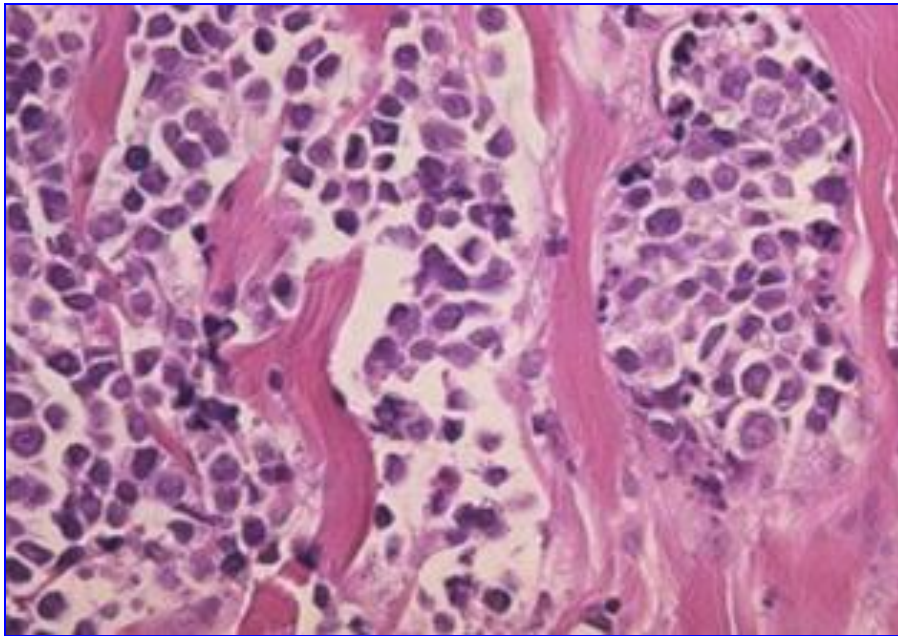
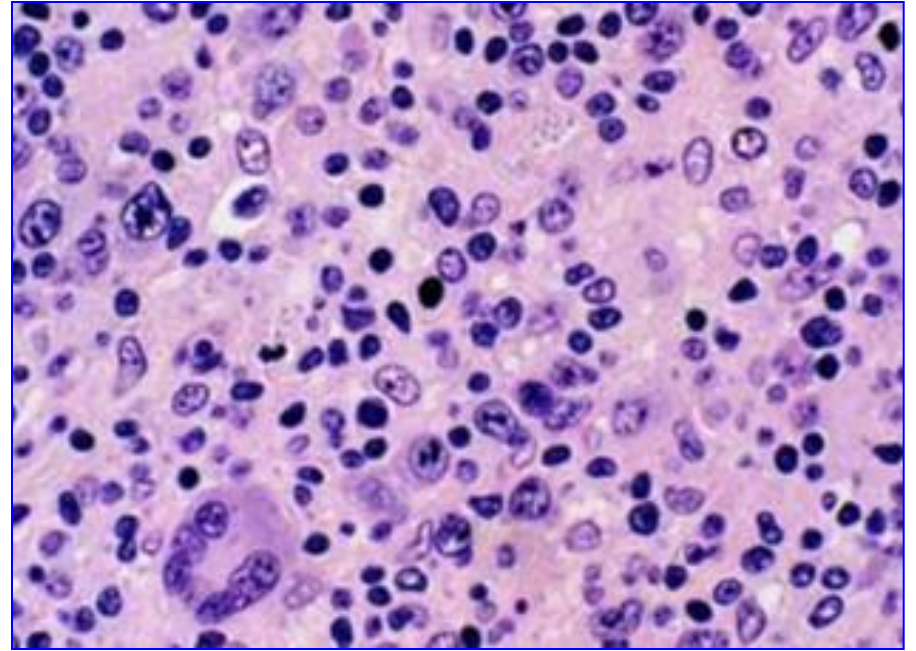
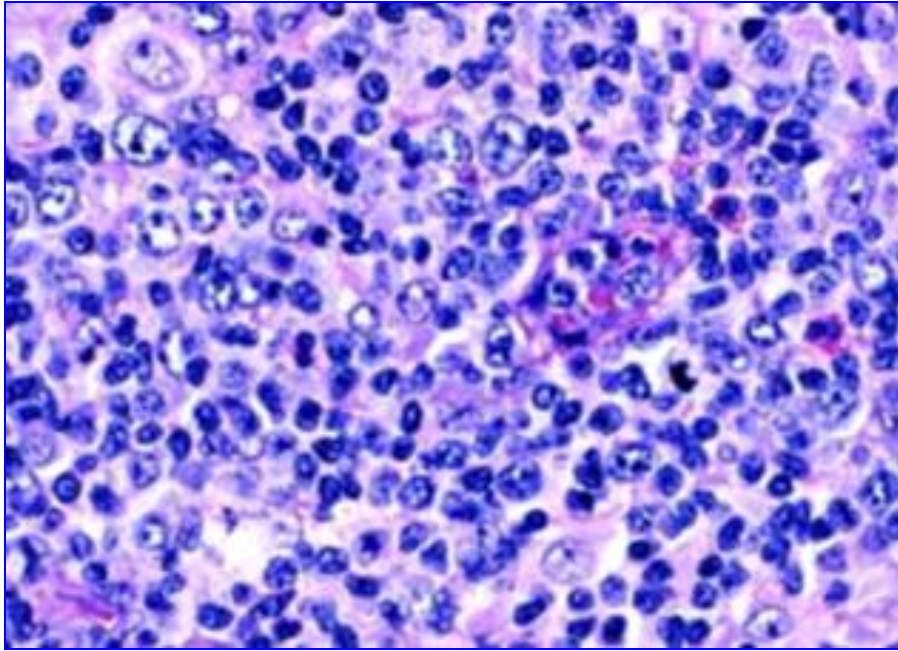
Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS)

Ετερογενής ομάδα λεμφωμάτων, που δεν μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Χαρακτηριστικά, μη-παθognωμονικά:

- Κατάργηση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα
- Πολύμορφο διάχυτο διήθημα από μικρά, ενδιάμεσα και μεγάλα κακοήθη Τ-κύτταρα
- Συχνά, έντονο διήθημα αντιδραστικών κυττάρων (ηωσινόφιλα, μακροφάγα), που προσελκύονται από κυτταροκίνες των Τ-κυττάρων



Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS) ⁽²⁾

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

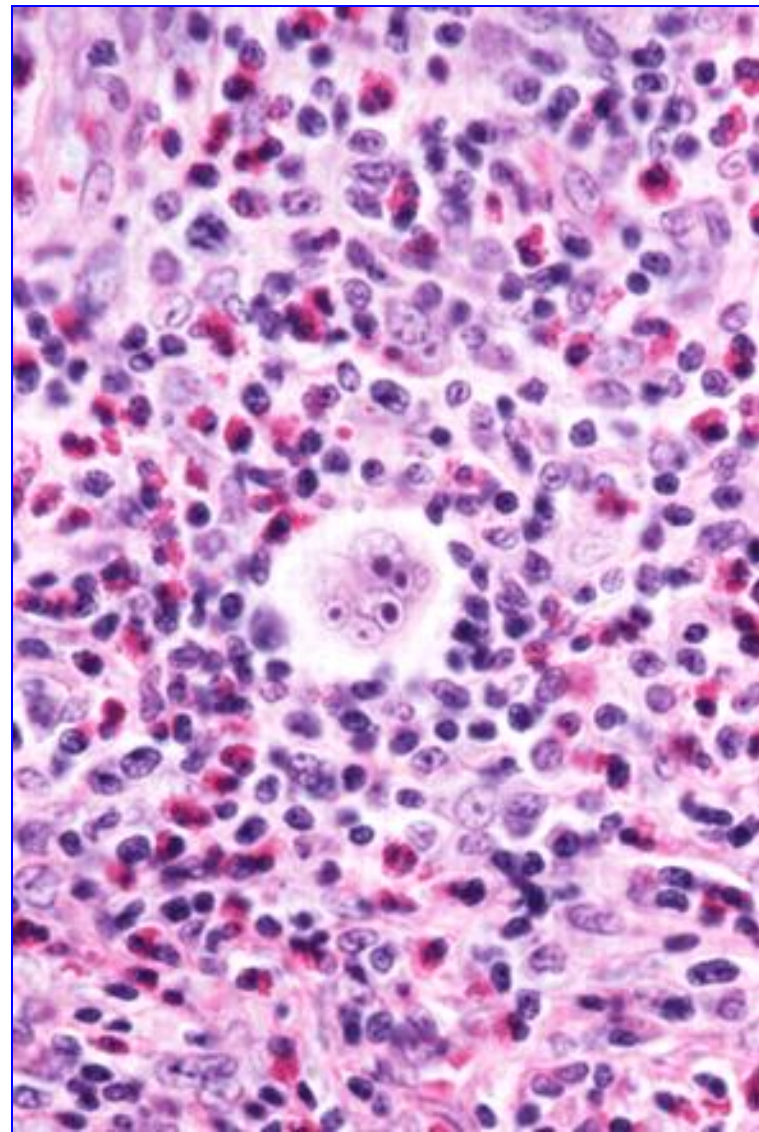
- Ο ανοσοφαινότυπος επιβεβαιώνει τη διάγνωση
- Φαινότυπος ώριμου Τ-κυττάρου: CD3(+), CD5(+), CD7(+)
- Συχνά απώλεια έκφρασης κάποιου αντιγόνου
- Τα περισσότερα λεμφαδενικά λεμφώματα είναι CD4(+), CD8(-)

Λέμφωμα Hodgkin

- Άνδρας 45 ετών παρουσιάζει υποτροπιάζοντα πυρετό και απώλεια βάρους (6 Kg) τους τελευταίους πέντε μήνες.

Κατά τη φυσική εξέταση, η θερμοκρασία του είναι 37,5°C, και διαπιστώνεται τραχηλική λεμφαδενοπάθεια.

*Η βιοψία του λεμφαδένα
δείχνει κατάργηση της
αρχιτεκτονικής του
λεμφαδένα και παρουσία
διάσπαρτων μεγάλων
πολυπύρηνων κυττάρων
με έντονα πυρήνια,
ανάμεσα σε άφθονα
μικρά λεμφοκύτταρα και
ηωσινόφιλα, και λιγότερα
ιστιοκύτταρα και
πλασματοκύτταρα.*



Λέμφωμα Hodgkin

Οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος

Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin

Τύπος

✓ Οζώδης σκλήρυνση

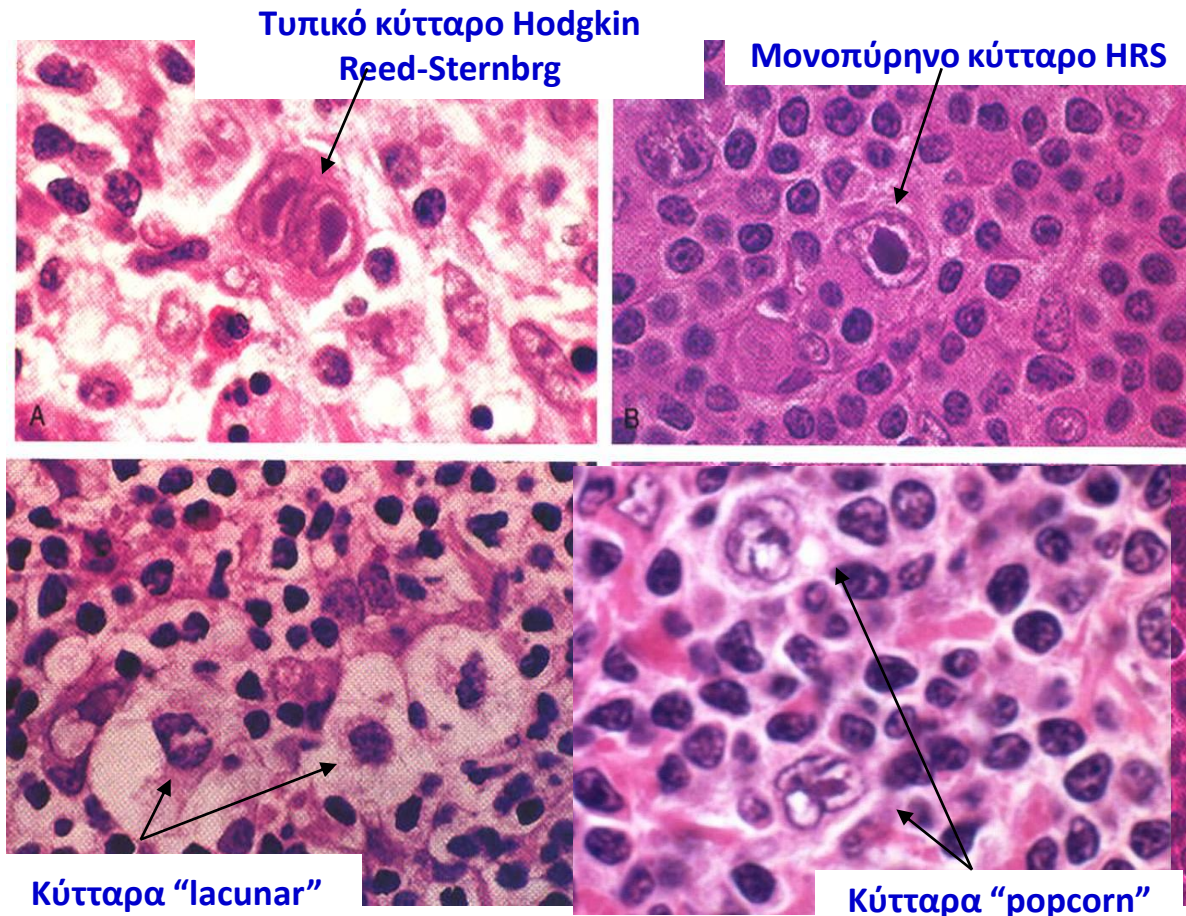
✓ Μικτή

κυτταροβρίθεια

✓ Πλούσιος σε

λεμφοκύτταρα

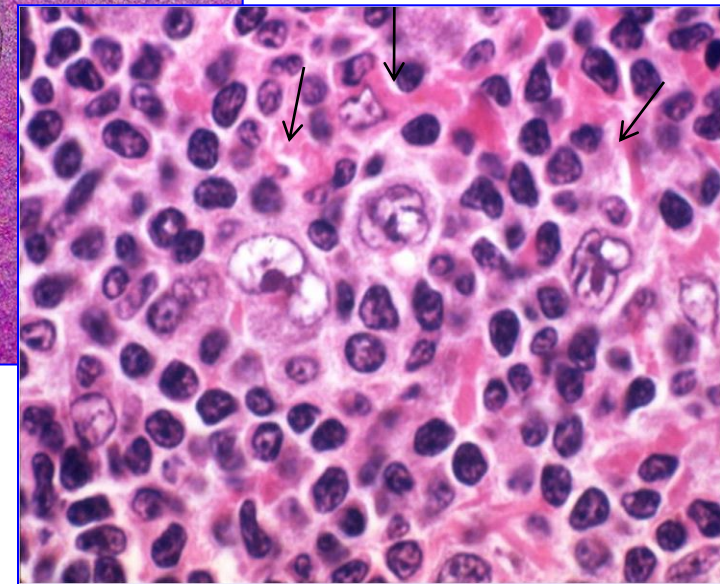
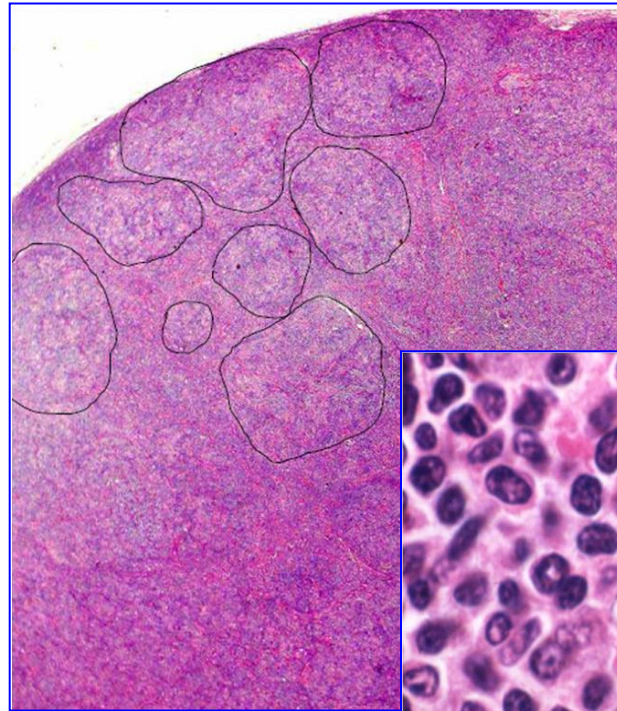
✓ Λεμφοπενικός



Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος

- 5% HL
- Οζώδης αρχιτεκτονική +/- διάχυτη.

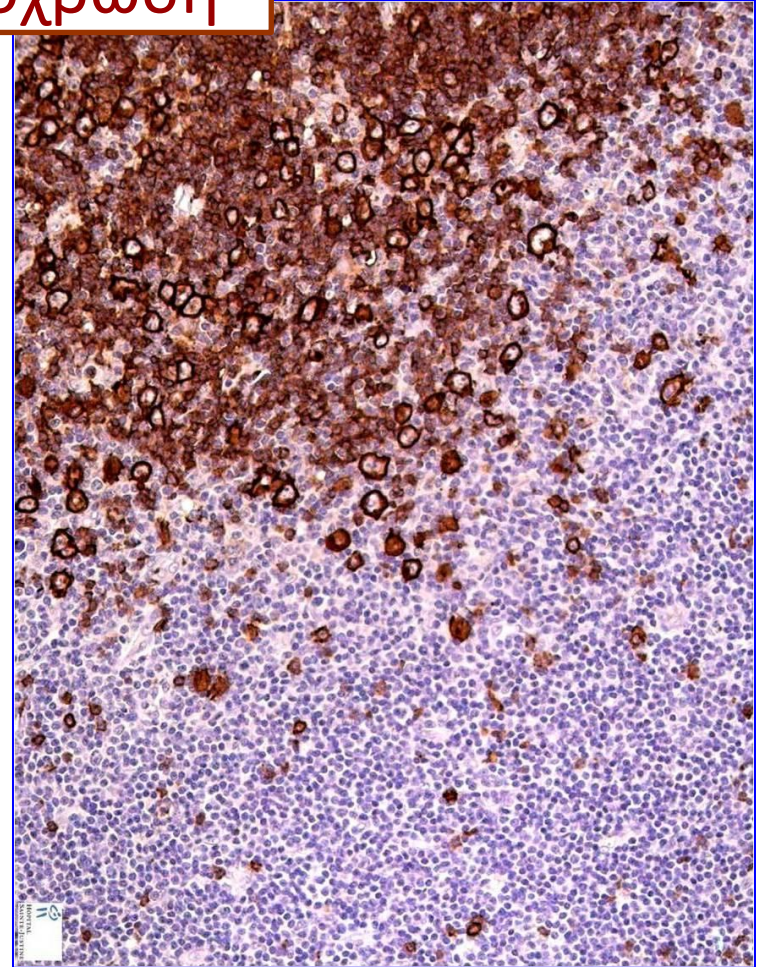
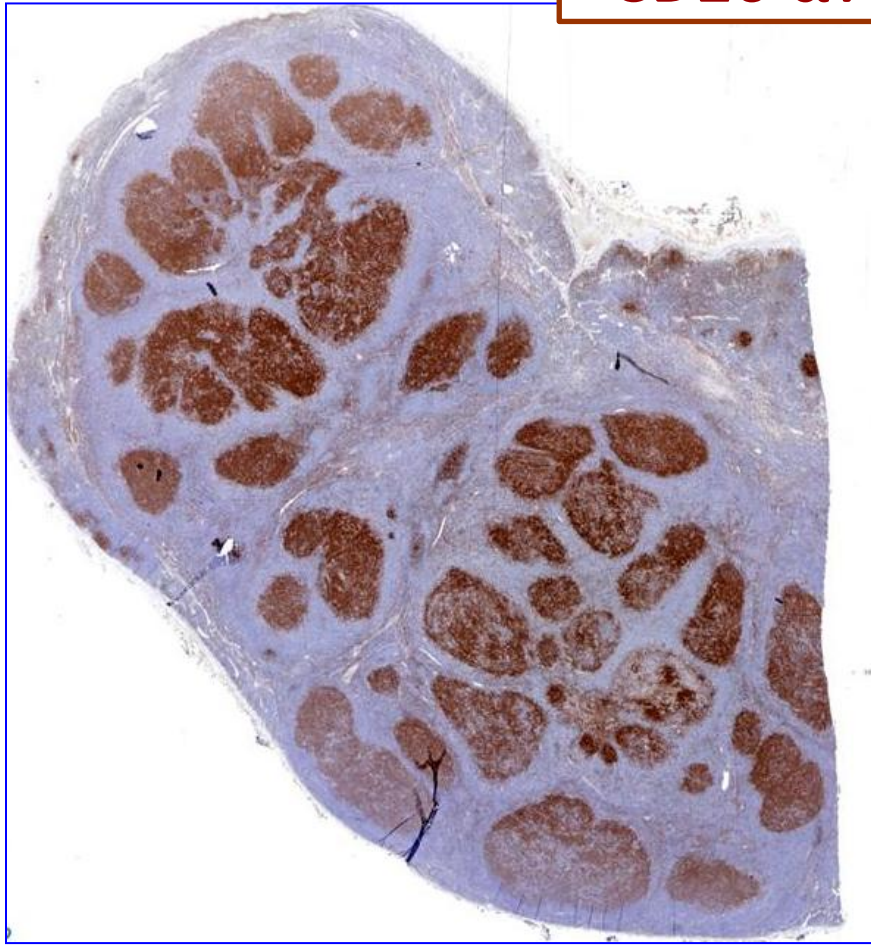
Μεγάλα μονοπύρρηνα κύτταρα με αναδιπλωμένο ή λοβωτό πυρήνα που θυμίζει popcorn (βέλη) ανάμεσα σε άφθονα μικρά λεμφοκύτταρα, που επικρατούν, και ιστιοκύτταρα.



- Κύτταρο προέλευσης: B-κύτταρο βλαστικού κέντρου, στάδιο διαφοροποίησης κεντροβλάστη

Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος (2)

CD20 ανοσοχρώση

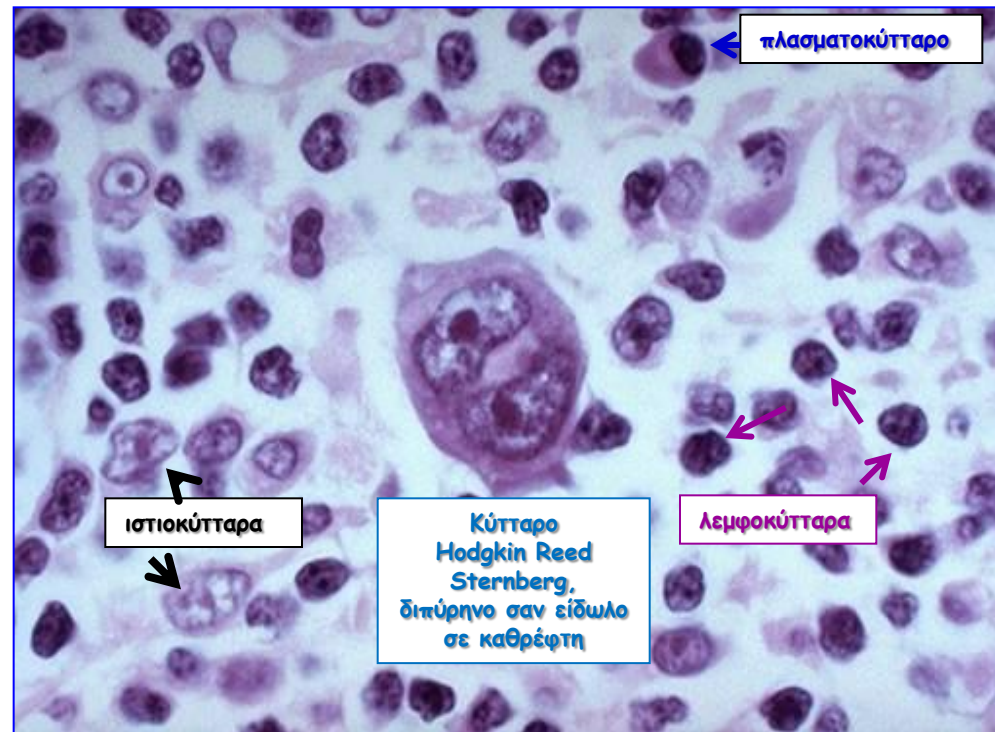


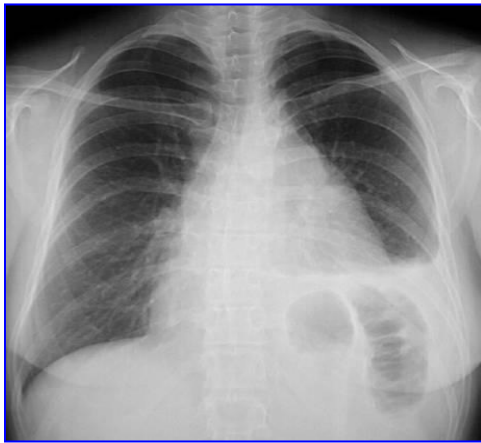
➤ Ανοσοφαινότυπος: CD45 (+), CD20 (+), CD30 (-), CD15 (-)

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (HL)

- 95% των Hodgkin λεμφωμάτων
- Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση η **ταυτοποίηση του κυττάρου Hodgkin Reed-Sternberg (HRS)**
[το HRS κύτταρο, διαμέτρου 15-45 μm, έχει άφθονο, ελαφρώς ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και έναν ή περισσότερους πολυλοβωτούς πυρήνες με μεγάλα στρογγυλά έντονα πυρήνια]

- **Ανοσοφαινότυπος HRS κυττάρων:**
CD30 (+), CD15 (+),
PAX-5 (+), CD20 (+/-),
LMP-1 (+/-) [πρωτεΐνη του EBV],
CD45 (-)



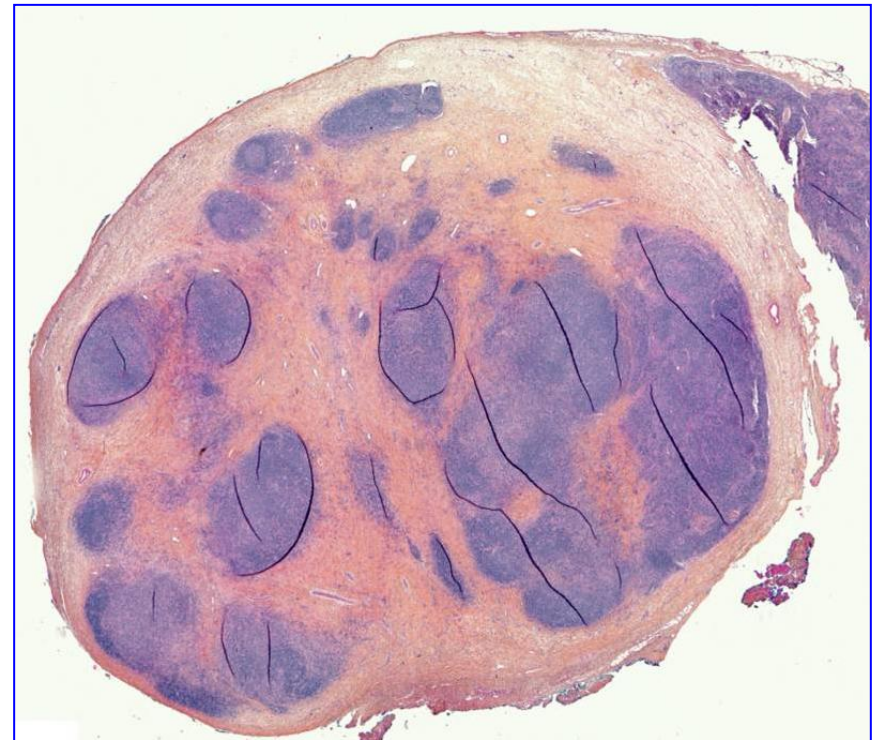


Κλασικό ΗΛ, οζώδης σκλήρυνση

- Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος (70%)
- Προσβάλλει το μεσοθωράκιο (80%)

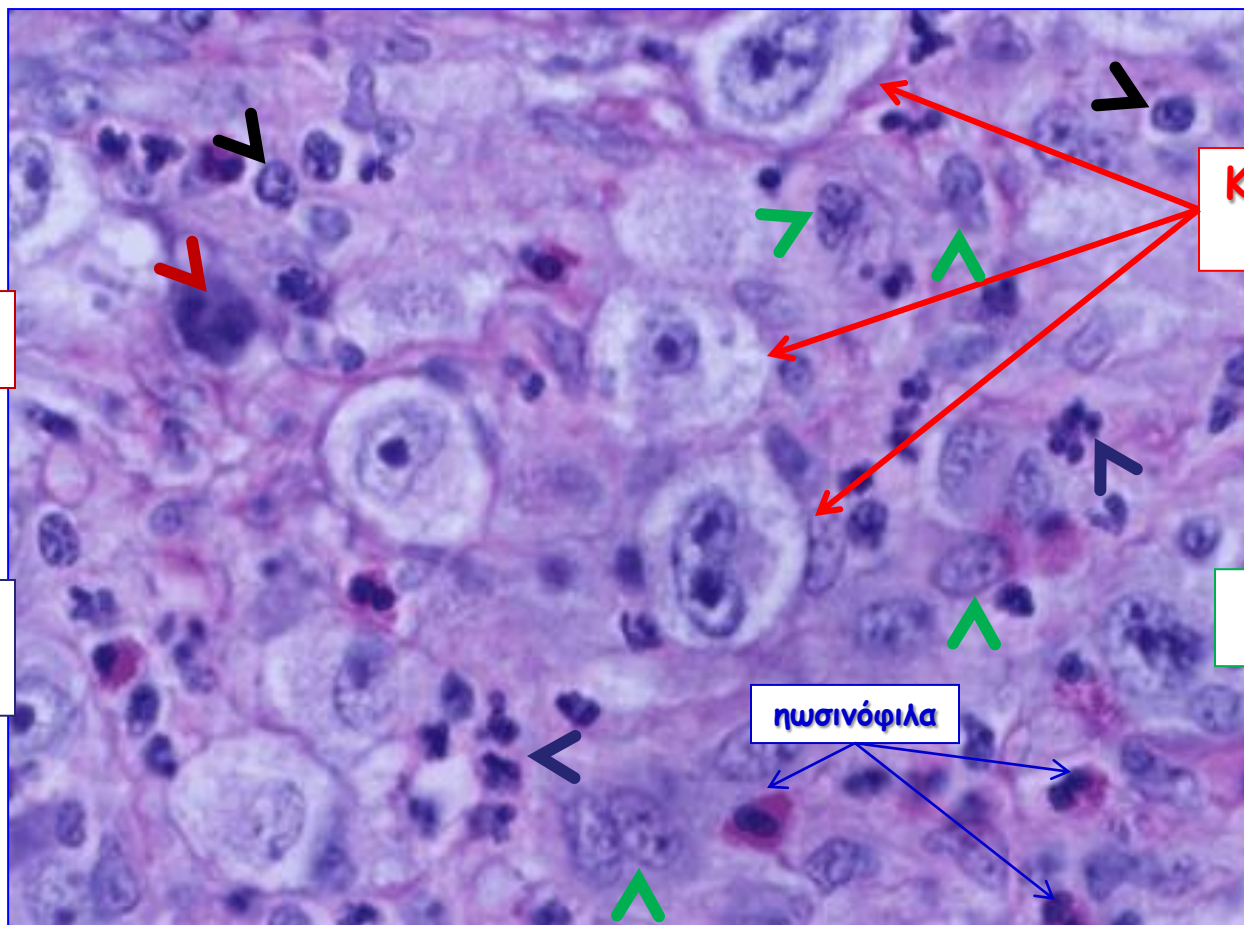


Οζώδης, η επιφάνεια διατομής του λεμφαδένα



Δέσμες κολλαγόνου, περιβάλλουν πλήρως ή μερικώς κυτταροβριθείς όζους

Κλασικό ΗΛ, οζώδης σκλήρυνση (2)



Λεμφοκύτταρα
(κεφαλές βελών)

πλασματοκύτταρο
(κεφαλές βελών)

ουδετερόφιλα
(κεφαλές βελών)

Κύτταρα HRS,
lacunar

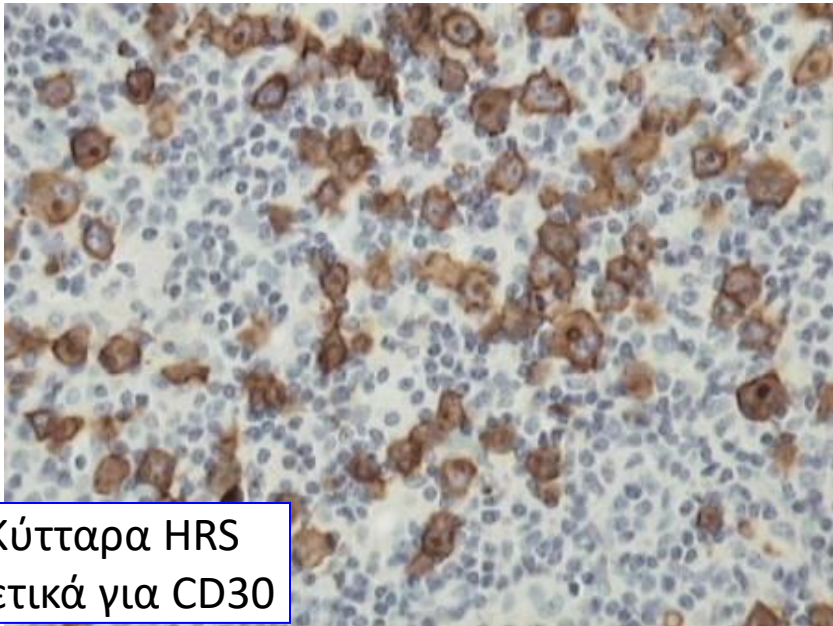
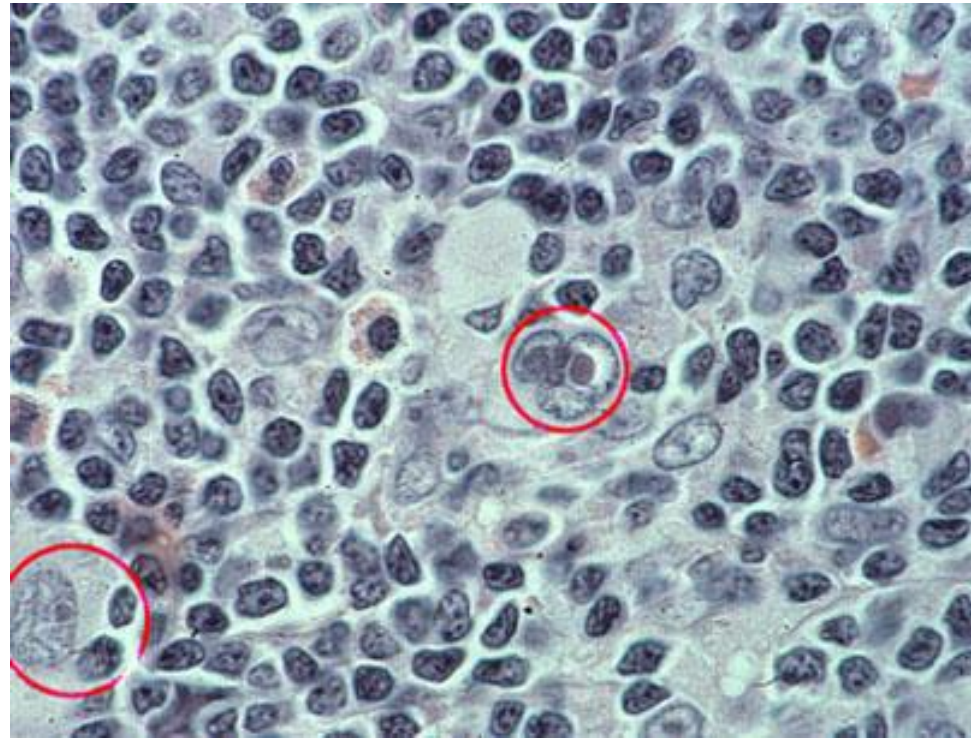
ιστιοκύτταρα
(κεφαλές βελών)

ηωσινόφιλα

Κύτταρα “lacunar” (βοθριωτά) με πολύμορφους, μεγάλους, λοβωτούς πυρήνες που περιβάλλονται με διαυγή άλω και μεγάλα, ηωσινόφιλα πυρήνια, ξεχωρίζουν σε φλεγμονώδες υπόστρωμα μικρών λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ιστοκυττάρων, ουδερεροφίλων και πλασματοκυττάρων

Κλασικό HL, μικτή κυτταροβρίθεια

- Δεύτερος σε συχνότητα ιστολογικός τύπος HL (25%)
- HRS κύτταρα σε φλεγμονώδες υπόστρωμα μικρών λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ιστιοκυττάρων, πλασματοκυττάρων
- Τα HRS κύτταρα εκφράζουν συχνά την πρωτεΐνη LMP-1 του EBV (75%)



Κύτταρα HRS
θετικά για CD30



Κύτταρα HRS
θετικά για CD15

Κλασικό HL, τύπος πλούσιος σε λεμφοκύτταρα

- 5% των περιπτώσεων κλασικού Hodgkin λεμφώματος
- Ομοιότητες με τον οζώδη λεμφοεπικρατούντα τύπο του HL, αλλά ο ανοσοφαινότυπος των HRS κυττάρων είναι αυτός του κλασικού HL
- Ιστολογικά, σπάνια HRS κύτταρα ανάμεσα σε άφθονα μικρά λεμφοκύτταρα

Κλασικό HL, λεμφοπενικός τύπος

- Αποτελεί το σπανιότερο ιστολογικό τύπο
- *Πολλές περιπτώσεις που στο παρελθόν είχαν διαγνωσθεί ως HL, λεμφοπενικός τύπος, αποδείχθηκε ότι αφορούσαν σε μη-Hodgkin λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα*

Χαρακτηριστικά καρκίνου ως παραδείγματα συγκεκριμένων νεοπλασμάτων του λεμφικού ιστού

