

# ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ – ΑΠΑΡΤΙΩΣΗ 2023

## Ιστολογική Κατάταξη Λεμφοϋπερπλαστικών Νόσων

Μ. ΜΕΛΑΧΡΟΙΝΟΥ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2023

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

περιέγραψε

ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ

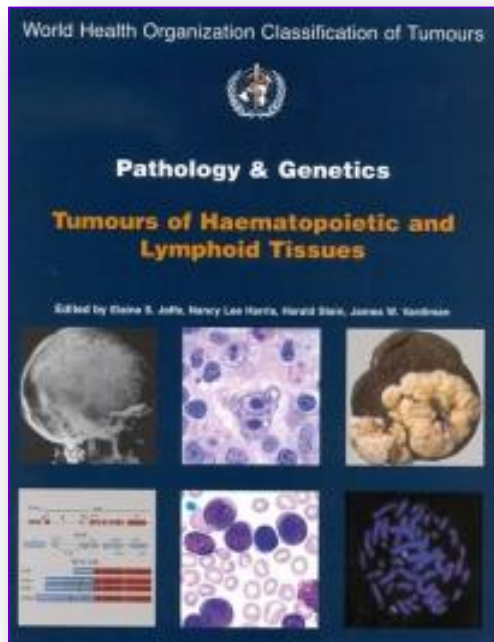
ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ('real entities')

βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών,

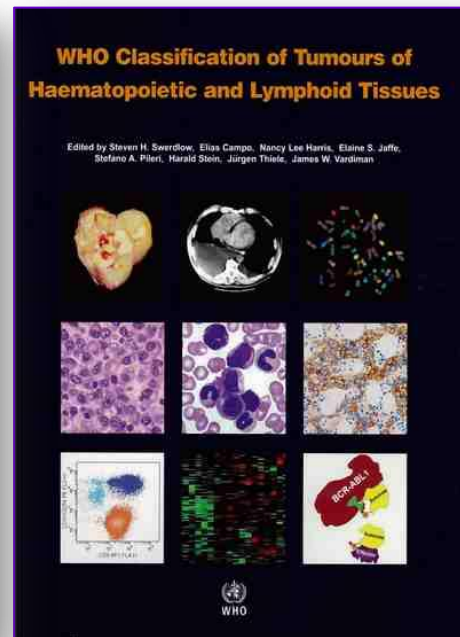
των μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών

και γενετικών ευρημάτων

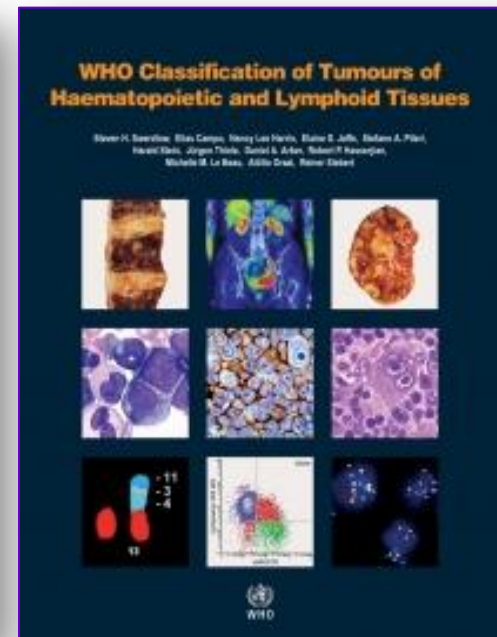
# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΓΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΤΑ WHO 2001, 2008, 2016, 2022



2001 (3<sup>rd</sup> ed.)



2008 (4<sup>th</sup> ed.)



2017 (revised 4<sup>th</sup> ed.)

**2022** 5<sup>th</sup> ed.

# Συχνότητα Λεμφωμάτων

➤ Τα **λεμφώματα** από ώριμα Β-κύτταρα αποτελούν **>90%** των λεμφικών νεοπλασμάτων, παγκοσμίως.

**~4%** των νέων περιπτώσεων κακοήθειας ανά έτος

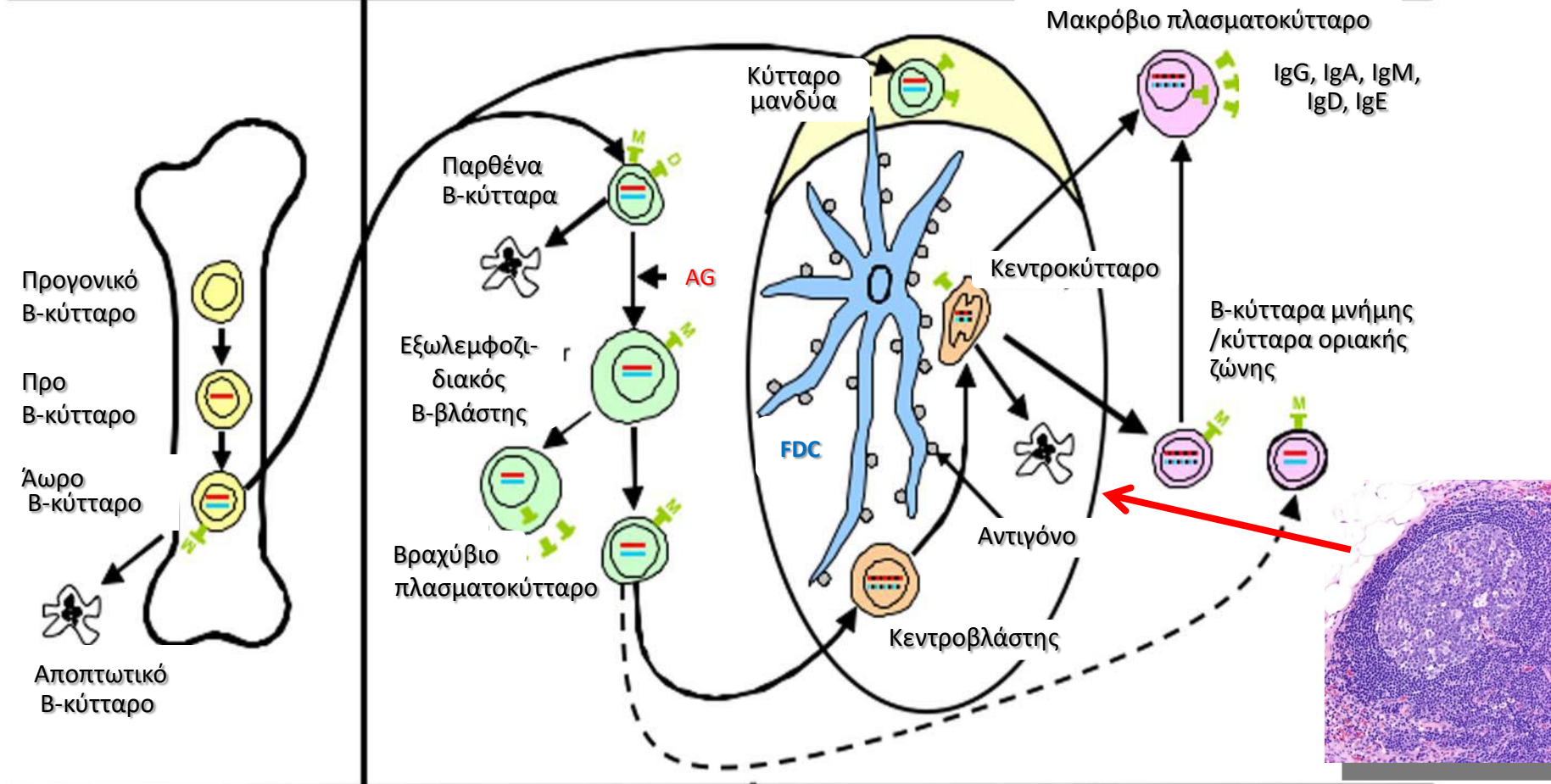
➤ ΗΠΑ: Ανά 100.000 άτομα/έτος

συχνότητα λεμφικών νεοπλασμάτων (συνολικά)	33,65
<i>B-λεμφωμάτων</i>	26,13
<i>T-λεμφωμάτων</i>	1,79
<i>Λεμφώματος Hodgkin</i>	2,67

# **Νεοπλάσματα από ώριμα Β-κύτταρα**

Πρόδρομα Β-κύτταρα | Περιφερικά (ώριμα) Β-κύτταρα

Μυελός των οστών | Μεσολεμφοζιδιακή περιοχή | Λεμφοζιδιακή περιοχή | Περιλεμφοζιδιακή περιοχή



**Νεόπλασμα από πρόδρομα Β-κύτταρα**  
Β-λεμφοβλαστική  
λευχαιμία/λέμφωμα

**Νεοπλάσματα Πριν-ΒΚ**  
Λέμφωμα από το  
κύτταρο του μανδύα

**Νεοπλάσματα ΒΚ**  
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα  
Λέμφωμα Burkitt  
ΔΛΜΒΚ (μερικά)  
Λέμφωμα Hodgkin

**Νεοπλάσματα Μετα-ΒΚ**  
Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)  
Λεμφοπλασματοκυτταρικό  
λέμφωμα  
ΧΛΛ/ΛΜΛ, ΔΛΜΒΚ (μερικά)  
Πλασματοκύττωμα

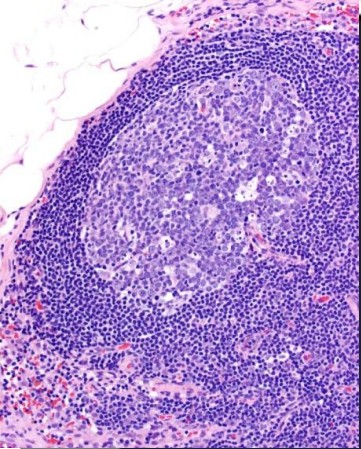
(Επεξήγηση προηγούμενου slide)

## Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης του Β-κυττάρου και συσχέτιση με τους μείζονες τύπους των Β-νεοπλασμάτων.

Τα νεοπλάσματα των Β-κυττάρων αντιστοιχούν σε στάδια της Β-κυτταρικής ωρίμανσης, έστω και αν το ακριβές κυτταρικό ανάλογο δεν είναι γνωστό σε όλες τις περιπτώσεις. Τα πρόδρομα Β-κύτταρα που ωριμάζουν στο μυελό των οστών μπορεί να υποστούν απόπτωση ή να αναπτυχθούν σε ώριμα παρθένα (naive) Β-κύτταρα, τα οποία μετά από έκθεση σε αντιγόνο και βλαστική μεταμόρφωση, μπορεί να διαφοροποιηθούν σε βραχύβια πλασματοκύτταρα ή να εισέλθουν στο βλαστικό κέντρο, όπου θα συμβεί σωματική υπερμετάλλαξη και αλλαγή της τάξης της βαριάς αλυσίδας (heavy chain class-switching). Οι κεντροβλάστες, τα μεταμορφωμένα κύτταρα του βλαστικού κέντρου, υφίστανται είτε απόπτωση, είτε διαφοροποιούνται σε κεντροκύτταρα. Τα μετα-βλαστικό κέντρο (post-germinal center) κύτταρα περιλαμβάνουν μακρόβια πλασματοκύτταρα, καθώς και Β-κύτταρα μνήμης (memory) /οριακής ζώνης Β-κύτταρα. Τα περισσότερα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι ενεργοποιημένα, αλλά Τ-κυτταρο-ανεξάρτητη ενεργοποίηση μπορεί να λάβει χώρα και εκτός του βλαστικού κέντρου και να οδηγήσει, πιθανόν, στη γένεση Β-κυττάρων μνήμης.

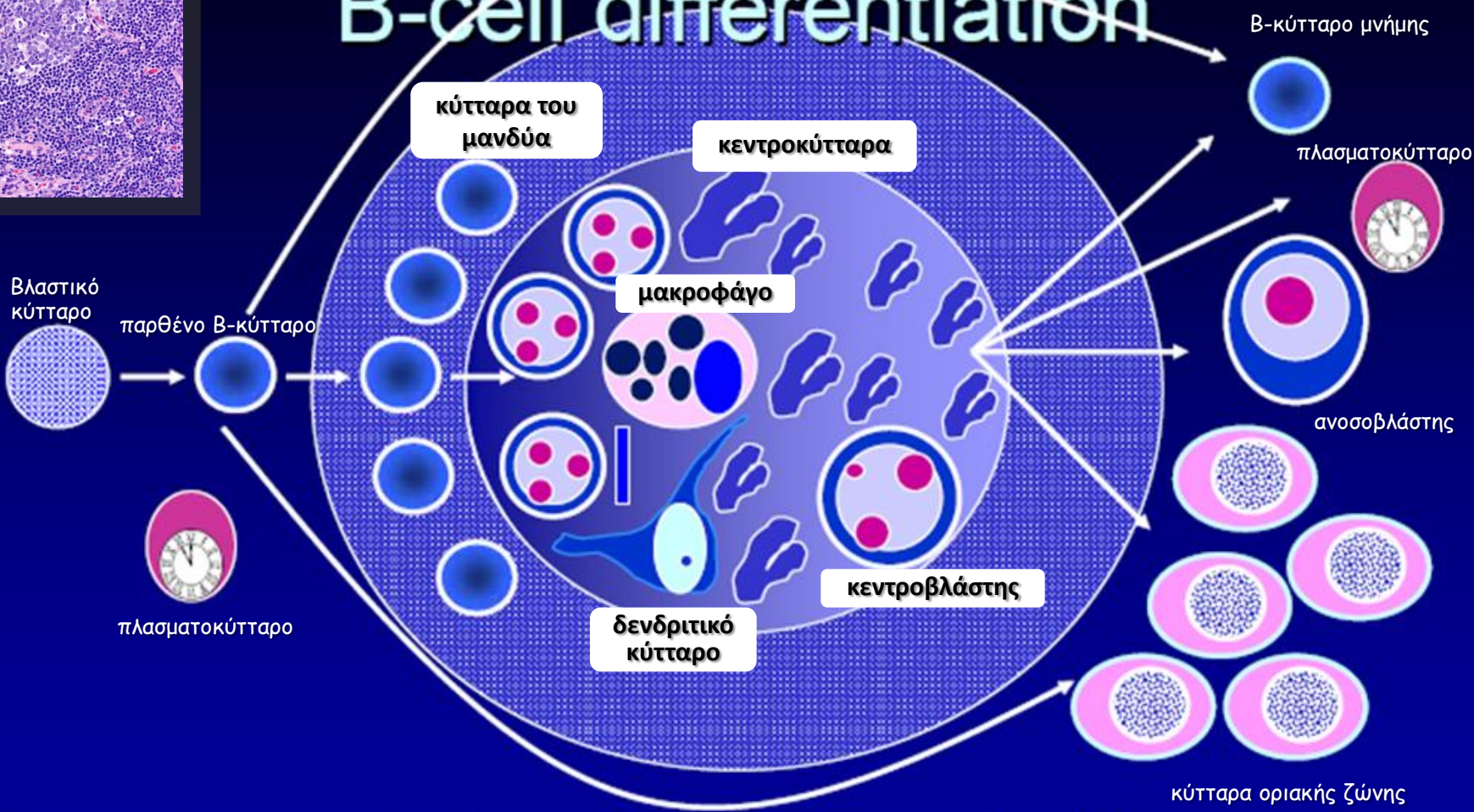
Τα μονοκυτταροειδή κύτταρα, πολλά από τα οποία στερούνται σωματικής υπερμετάλλαξης, δεν περιλαμβάνονται στο σχήμα.

*AG υποδηλώνει αντιγόνο και FDC λεμφοζιδιακό δενδριτικό κύτταρο. Η κόκκινη ράβδος υποδηλώνει αναδιάταξη του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (Ig), η μπλε ράβδος αναδιάταξη του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της Ig, και οι μαύρες στίξεις στην κόκκινη και μπλε ράβδο σωματική υπερμετάλλαξη.*



# Major B-cell compartments

## B-cell differentiation

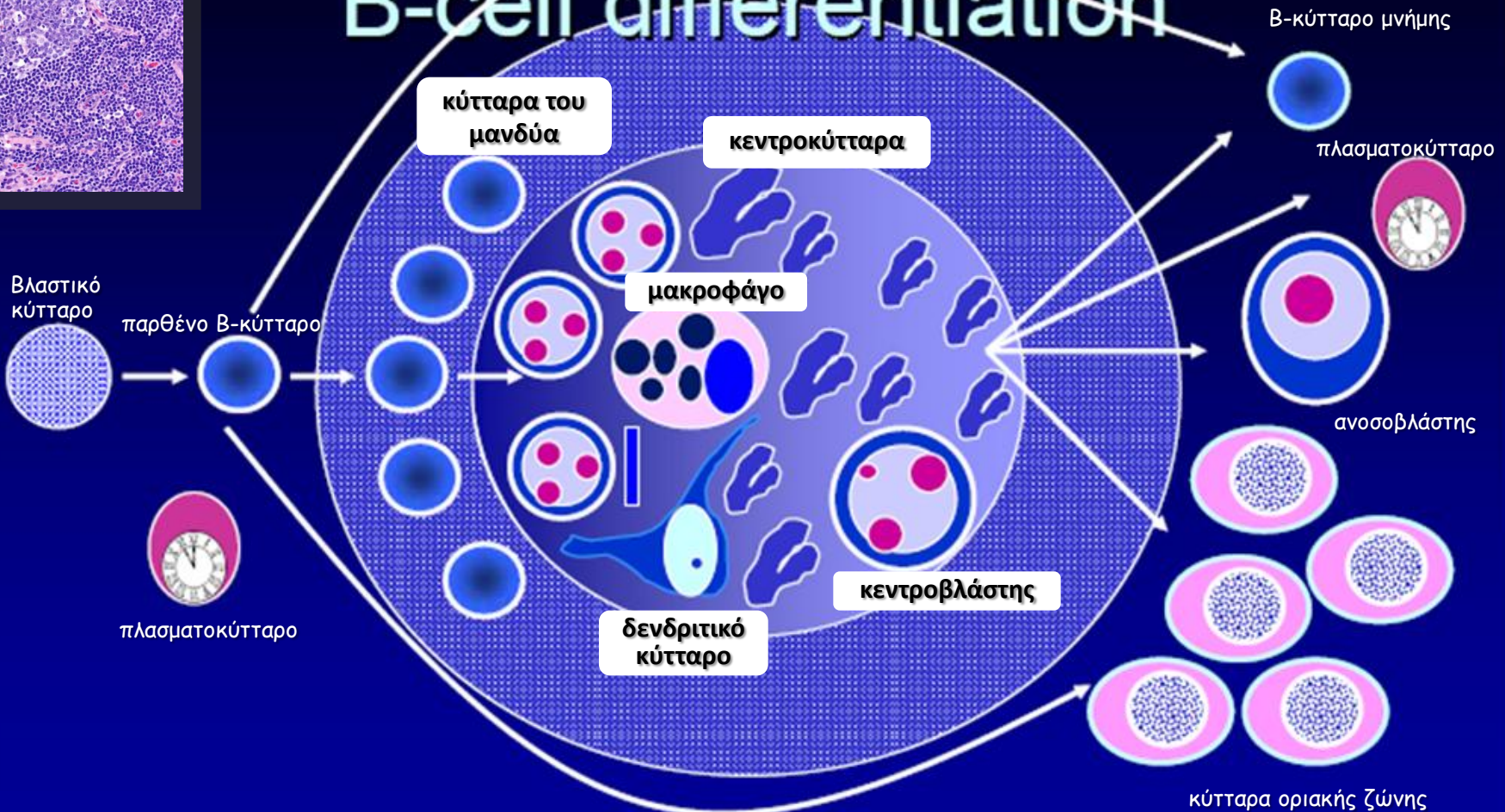
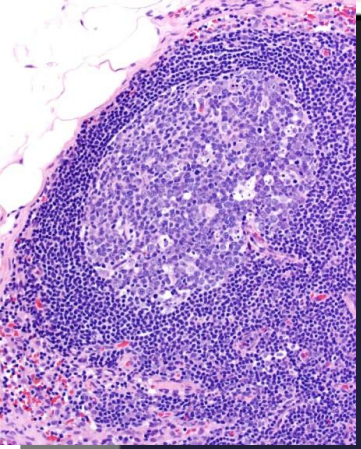


<b>Blast</b>	<b>Naïve B-cells</b>	<b>FCC - ag selection/Ig somatic hypermutation</b>	<b>Memory B-cells/marg zone</b>
--------------	----------------------	--	---------------------------------



# Major B-cell compartments

## B-cell differentiation



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

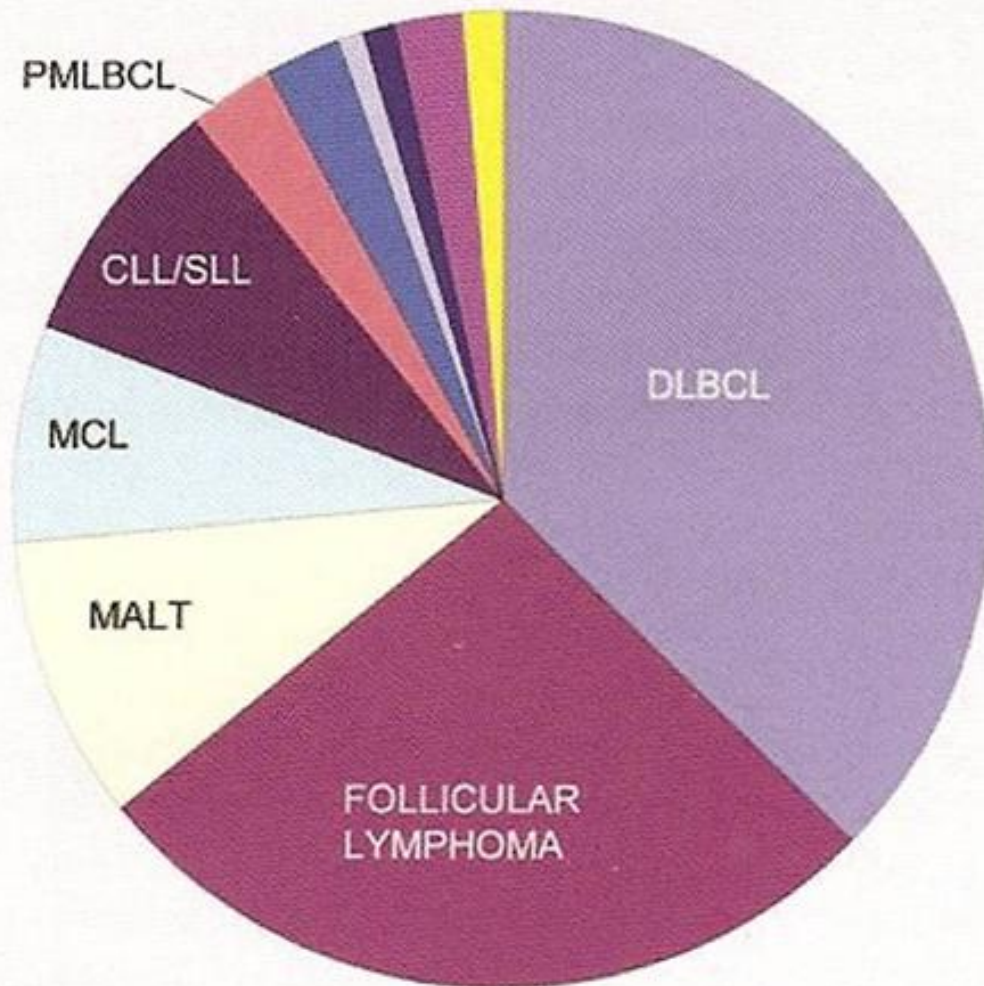
## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO 2016

<b>ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ</b>	<b>MATURE B-CELL NEOPLASMS</b>
Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα	Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma
Μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, τύπου ΧΛΛ	Monoclonal B-cell lymphocytosis, CLL-type
Μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, τύπου μη-ΧΛΛ	Monoclonal B-cell lymphocytosis, non-CLL-type
Β προλεμφοκυτταρική λευχαιμία	B-cell prolymphocytic leukaemia
Σπληνικό Β λέμφωμα της οριακής ζώνης	Splenic B-cell marginal zone lymphoma
Λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα	Hairy cell leukemia
<b>Προσωρινές οντότητες:</b> Σπληνικό λέμφωμα/λευχαιμία, αταξινόμητο <i>Σπληνικό διάχυτο λέμφωμα του ερυθρού πολφού από μικρά Β λεμφοκύτταρα</i> <i>Ποικιλία λευχαιμίας από τριχωτά λεμφοκύτταρα</i>	<b>Provisional entities:</b> <i>Splenic B-cell leukaemia/lymphoma, unclassifiable</i> <i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i> <i>Hairy cell leukemia variant</i>
Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα Μακροσφαιριναιμία Waldenström	Lymphoplasmacytic lymphoma Waldenström macroglobulinemia
IgM μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης βιολογικής συμπεριφοράς	IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
Νόσοι βαριών αλυσίδων Νόσος IgM (μ) βαριών αλυσίδων Νόσος IgG (γ) βαριών αλυσίδων Νόσος IgA (α) βαριών αλυσίδων	Heavy chain diseases Mu heavy chain disease Gamma heavy chain disease Alpha heavy chain disease
Πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα Μη-IgM μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης βιολογικής συμπεριφοράς Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα Μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα Εξωοστικό πλασματοκύττωμα Νόσοι με εναποθέσεις μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης Πρωτοπαθής αμυλοείδωση Νόσοι με εναποθέσεις ελαφριών και βαριών αλυσίδων	Plasma cell neoplasms Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Plasma cell myeloma Solitary plasmacytoma of bone Extraosseous plasmacytoma Monoclonal immunoglobulin deposition diseases Primary amyloidosis Light and heavy chain deposition Diseases
Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (λέμφωμα MALT)	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης <b>Προσωρινή οντότητα:</b> <i>Παιδιατρικό λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης</i>	Nodal marginal zone lymphoma <b>Provisional entity:</b> <i>Paediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα In situ λεμφοζιδιακή νεοπλασία Λεμφοζιδιακό λέμφωμα τύπου δωδεκαδακτύλου Λεμφοζιδιακό λέμφωμα όρχεως	Follicular lymphoma In situ follicular neoplasia Duodenal-type follicular lymphoma Testicular follicular lymphoma
Παιδιατρικού-τύπου λεμφοζιδιακό λέμφωμα	Paediatric-type follicular lymphoma

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO 2016

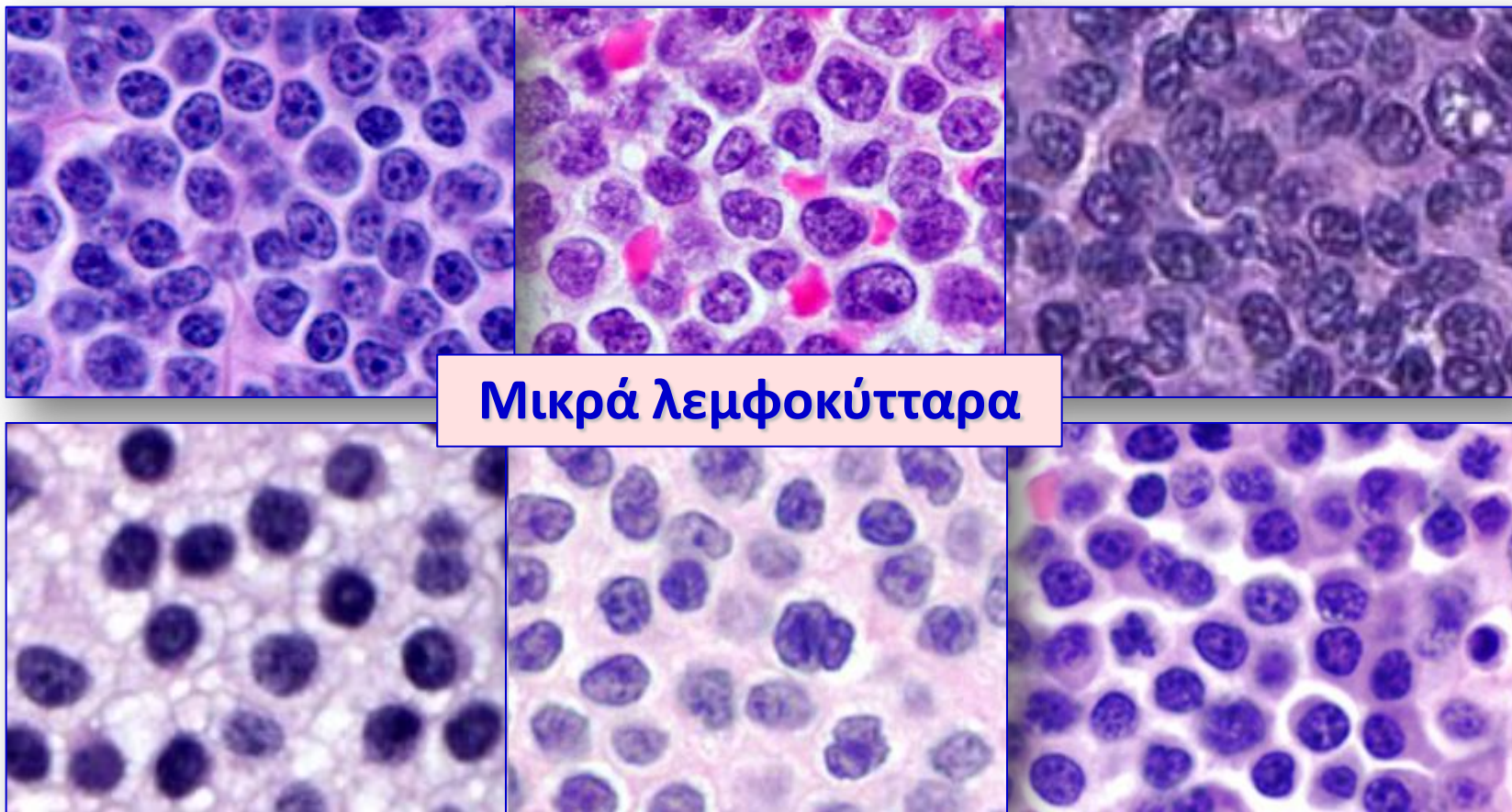
<b>ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ</b>	<b>MATURE B-CELL NEOPLASMS</b>
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> Λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα με IRF4 αναδιάταξη	<b>Provisional entity:</b> Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα βλαστικού κέντρου	Primary cutaneous follicle center lymphoma
<b>Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα</b>	Mantle cell lymphoma
In situ νεοπλασία από κύτταρα του μανδύα	In situ mantle cell neoplasia
<b>Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα (ΔΛΜΒΚ), με μη ειδικούς χαρακτήρες</b>	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Not Otherwise Specified (NOS)
Υπότυπος Β λεμφοκυττάρου βλαστικού κέντρου	Germinal centre B-cell subtype
Υπότυπος ενεργοποιημένου Β Λεμφοκυττάρου	Activated B-cell subtype
Λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα, πλούσιο σε Τ λεμφοκύτταρα /ιστιοκύτταρα	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Πρωτοπαθές ΔΛΜΒΚ του ΚΝΣ	Primary DLBCL of the CNS
Πρωτοπαθές δερματικό ΔΛΜΒΚ, τύπου ποδός	Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV+ ΔΛΜΒΚ, με μη ειδικούς χαρακτήρες	EBV+ DLBCL, NOS
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> EBV+ βλεννογονοδερματικό έλκος	<b>Provisional entity:</b> EBV+ mucocutaneous ulcer
ΔΛΜΒΚ σχετιζόμενο με χρόνια φλεγμονή	DLBCL associated with chronic inflammation
ΔΛΜΒΚ σχετιζόμενο με ινική	Fibrin-associated DLBCL
Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση, βαθμού 1, 2	Lymphomatoid granulomatosis, grade 1, 2
Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση, βαθμού 3	Lymphomatoid granulomatosis, grade 3
Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου (θυμικό) από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα (ΛΜΒΚ)	Intravascular large B-cell lymphoma
ALK+ ΛΜΒΚ	ALK-positive large B-cell lymphoma
Πλασμαβλαστικό λέμφωμα	Plasmablastic lymphoma
Πρωτοπαθές λέμφωμα των ορογόνων κοιλοτήτων	Primary effusion lymphoma
Πολυκεντρική νόσος Castleman	Multicentric Castleman disease
HHV8+ ΔΛΜΒΚ, με μη ειδικούς χαρακτήρες	HHV8-positive DLBCL, NOS
HHV8+ βλαστικοκεντροτρόπος λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
<b>Λέμφωμα Burkitt</b>	Burkitt lymphoma
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> Λέμφωμα τύπου Burkitt με 11q ανωμαλίες	<b>Provisional entity:</b> Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Υψηλού βαθμού κακοήθειας Β λέμφωμα	High-grade B-cell lymphoma
Υψηλού βαθμού κακοήθειας Β λέμφωμα με MYC και BCL2 ή/και BCL6 αναδιατάξεις	High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements
Υψηλού βαθμού κακοήθειας Β λέμφωμα, με μη ειδικούς χαρακτήρες	High-grade B-cell lymphoma, NOS
Β-Λέμφωμα αταξινόμητο, με χαρακτήρες ενδιάμεσους μεταξύ ΔΛΜΚ και κλασικού λεμφώματος Hodgkin	B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

# Λεμφώματα από ώριμα Β-κύτταρα



- 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%

# Λεμφώματα από ώριμα Β-κύτταρα



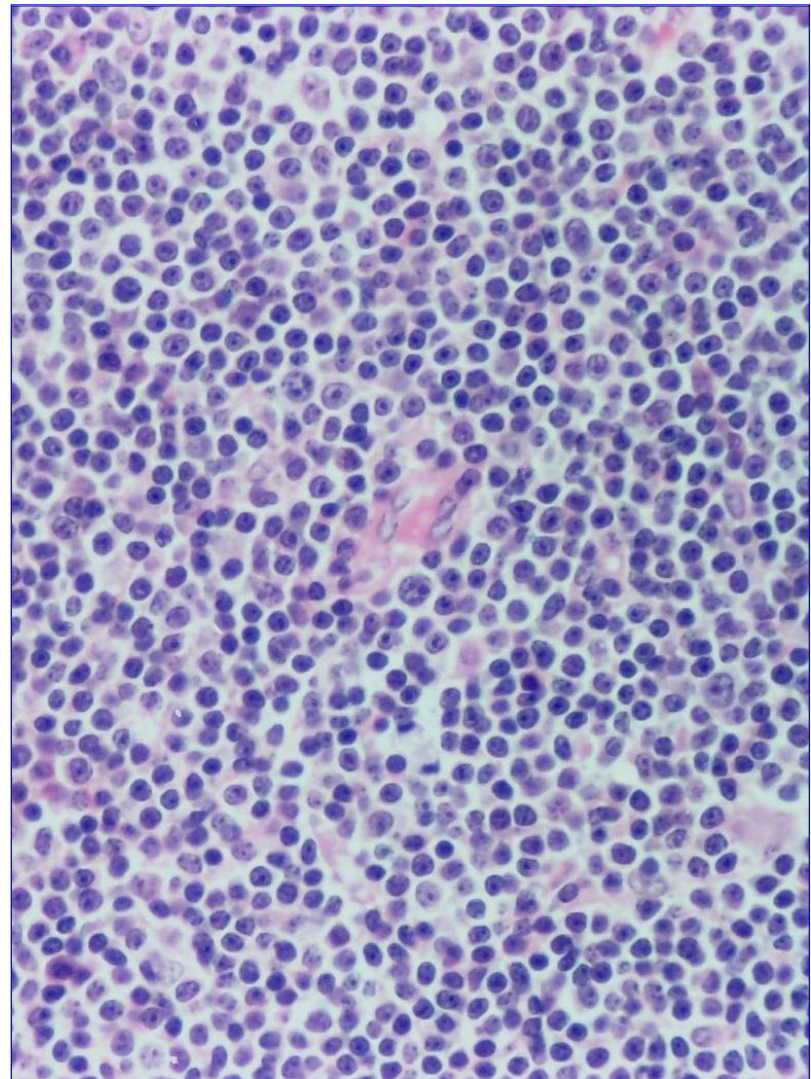
Μικρά λεμφοκύτταρα

## Μικρά λεμφοκύτταρα:

- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/ λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (CLL/SLL)
- Λέμφωμα από κύτταρα 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)

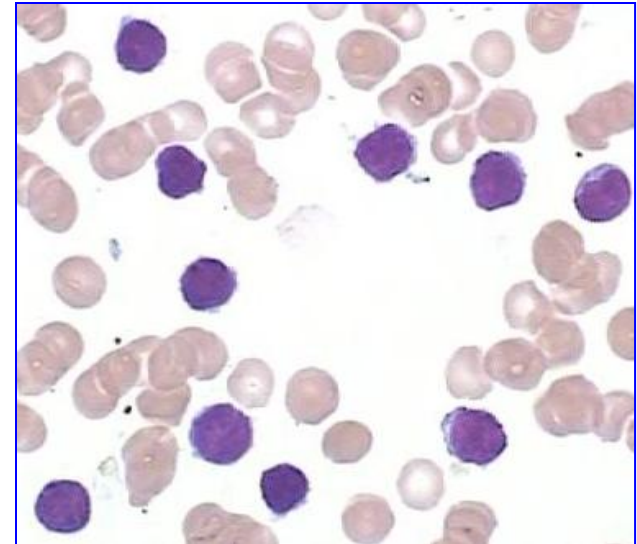
- Άνδρας 69 ετών ψηλαφά ογκίδια στο λαιμό του, τα οποία αυξάνονται προοδευτικά σε μέγεθος, εδώ και ένα χρόνο. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται διογκωμένοι λεμφαδένες σε όλες τις ανατομικές θέσεις, καθώς και σπληνομεγαλία. Η γενική αίματος δείχνει αναιμία.



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

Άλλη εκδοχή.....

- 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/mm<sup>3</sup>, και λευκά αιμοσφαίρια 42.000/mm<sup>3</sup> (Π: 27%, Λ: 69%, Μ: 3%, Η: 1%).  
Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει απόλυτη λεμφοκυττάρωση >5.000/mm<sup>3</sup> με μονότονο πληθυσμό μικρών λεμφοκυττάρων με ώριμα χαρακτηριστικά.



# Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα

(Small lymphocytic lymphoma-SLL) /

## Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

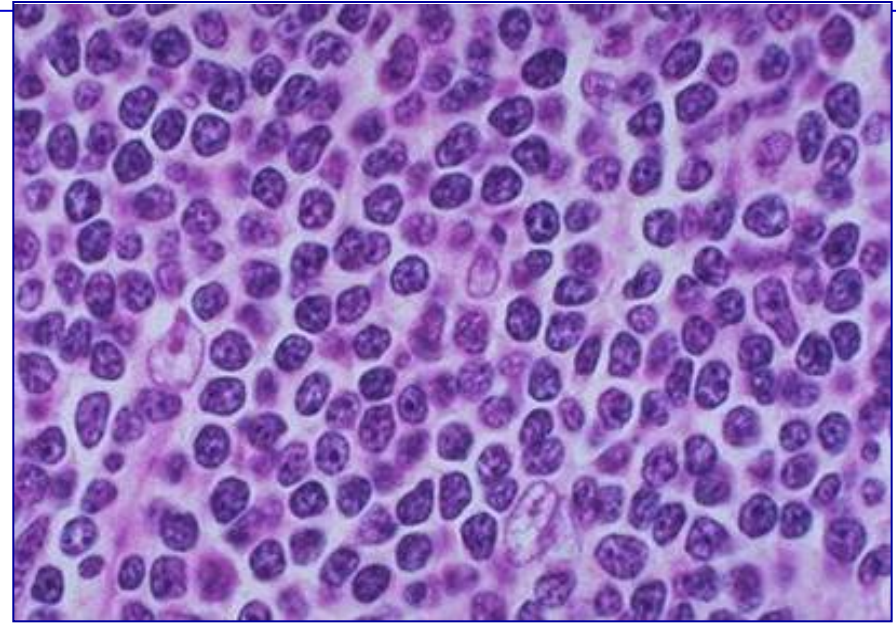
(Chronic lymphocytic leukemia-CLL)

Η CLL συνιστά τη συχνότερη μορφή λευχαιμίας των ενηλίκων στο Δυτικό κόσμο (30% λευχαιμιών).

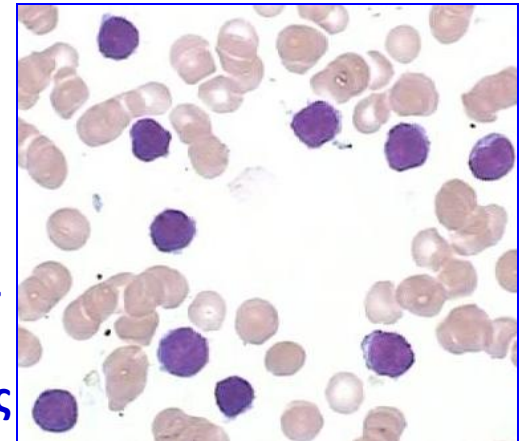
Το SLL αποτελεί 3%-4% των NHLs.

### ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Διάχυτη διήθηση από μικρά λεμφοκύτταρα (Χαρακτηριστικό εύρημα: **κέντρα πολλαπλασιασμού**, διάσπαρτες εστίες μεγαλύτερων κυττάρων με εμφανή πυρήνια και μιτωτική δραστηριότητα). Στη CLL, το περιφερικό αίμα περιέχει αυξημένο αριθμό μικρών λεμφοκυττάρων
- 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) <sup>(2)</sup>

## 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) <sup>(3)</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ & ΠΡΟΓΝΩΣΗ

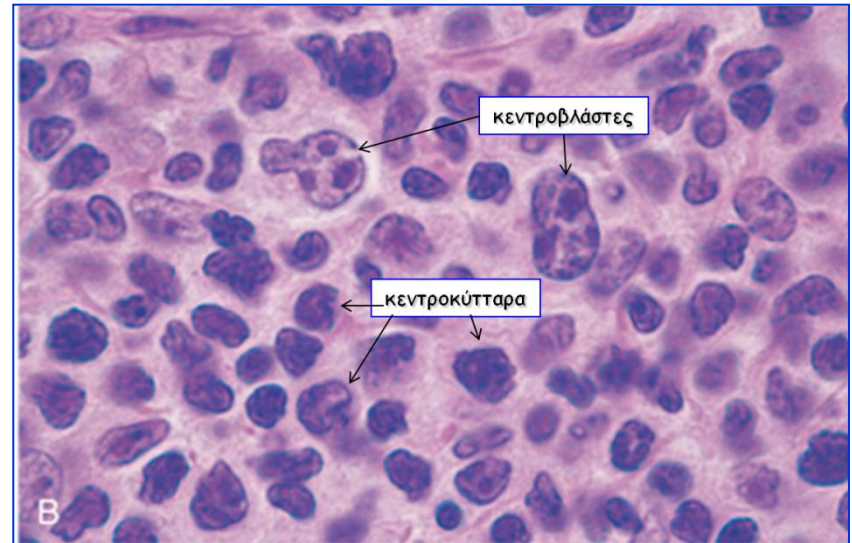
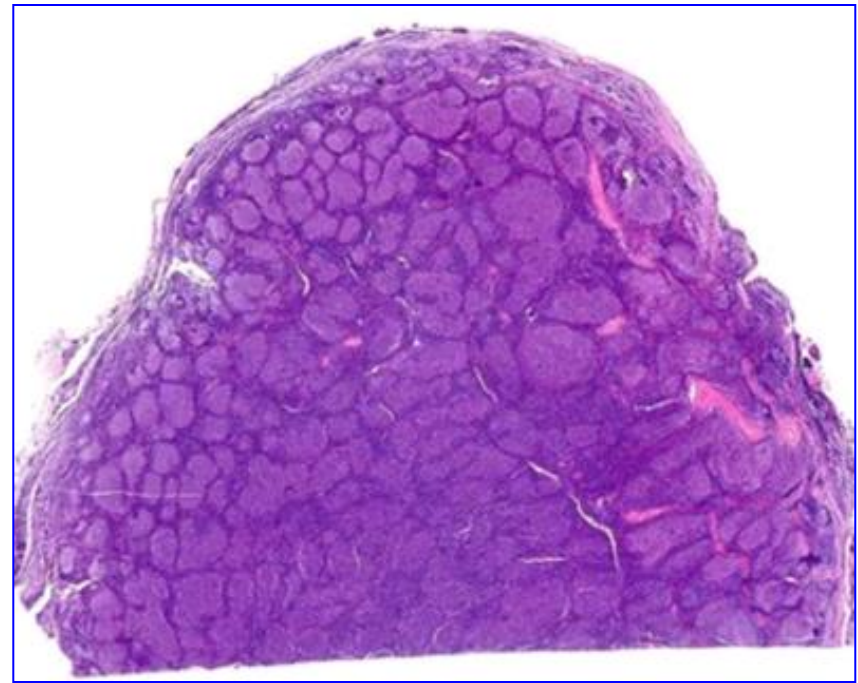
- Εξαρτώνται πρωτίστως από το **κλινικό στάδιο**, καθώς και από **γενετικά ευρήματα** (ανωμαλίες TP53, επιβίωση <30% στα 10 έτη)
- **Εκτροπή σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (~3%)** (σύνδρομο Richter). Επιβίωση <1 έτος, μετά την εκτροπή

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) (1)

## 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**)



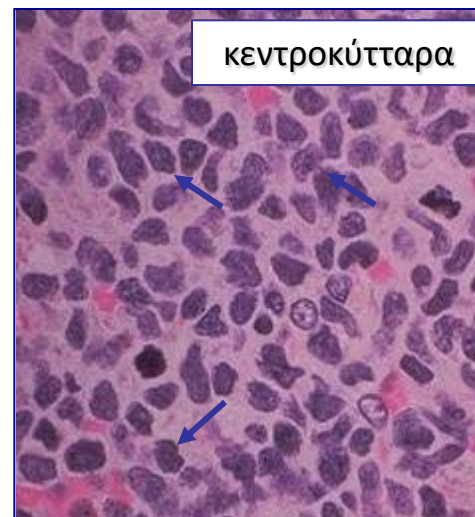
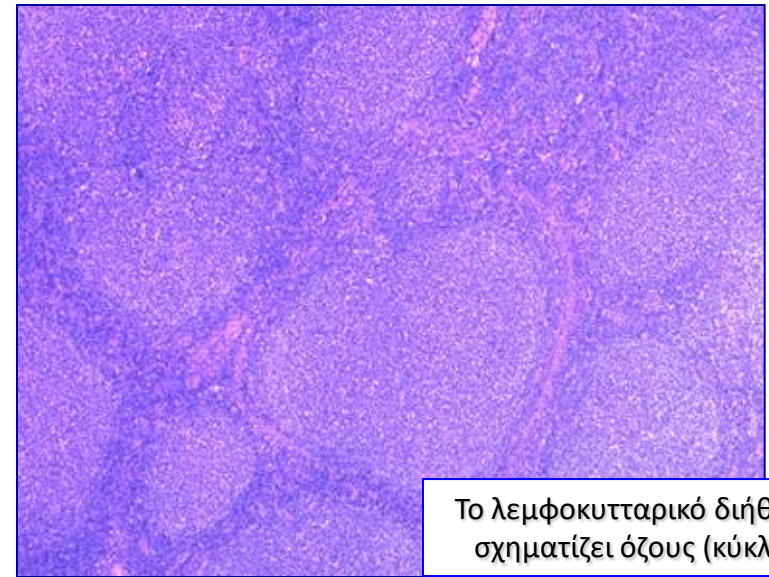
Το λεμφοκυτταρικό διήθημα σχηματίζει όζους

Μικρά κύτταρα με εντομή του πυρήνα (γράμμωση)

# Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (2)

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

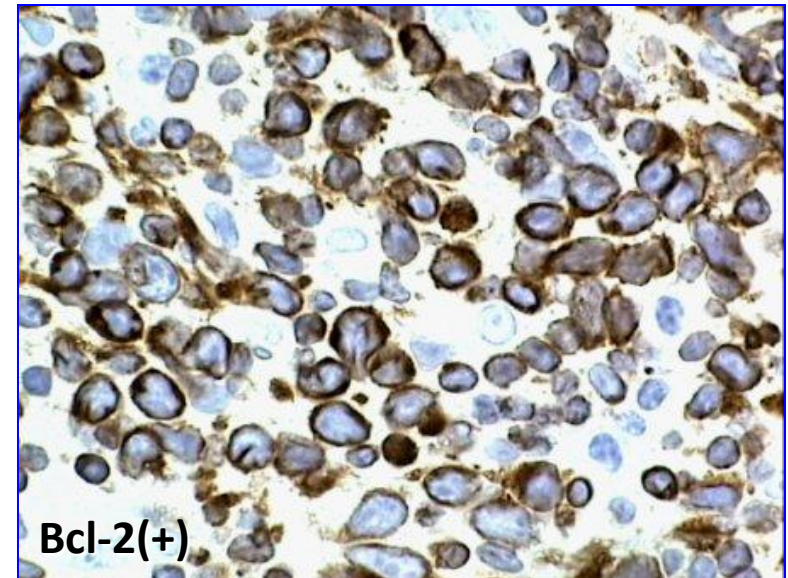
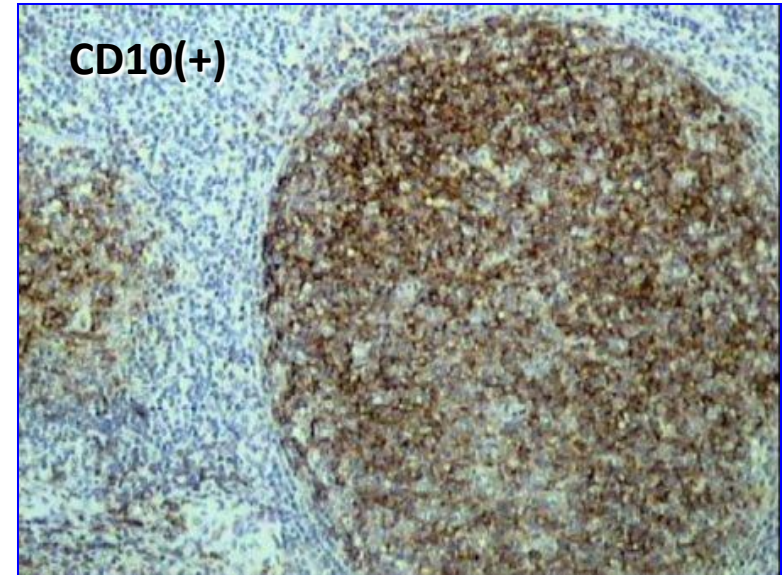
- Στις περισσότερες περιπτώσεις τα μικρά λεμφοκύτταρα (κεντροκύτταρα) επικρατούν
- Προσβολή του περιφερικού αίματος με λεμφοκύτταρωση παρατηρείται σε 10% των ασθενών
- Προσβολή του μυελού των οστών συμβαίνει σε 80% των ασθενών
- Συχνή, η προσβολή του σπληνός και του ήπατος



# Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (3)

## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

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

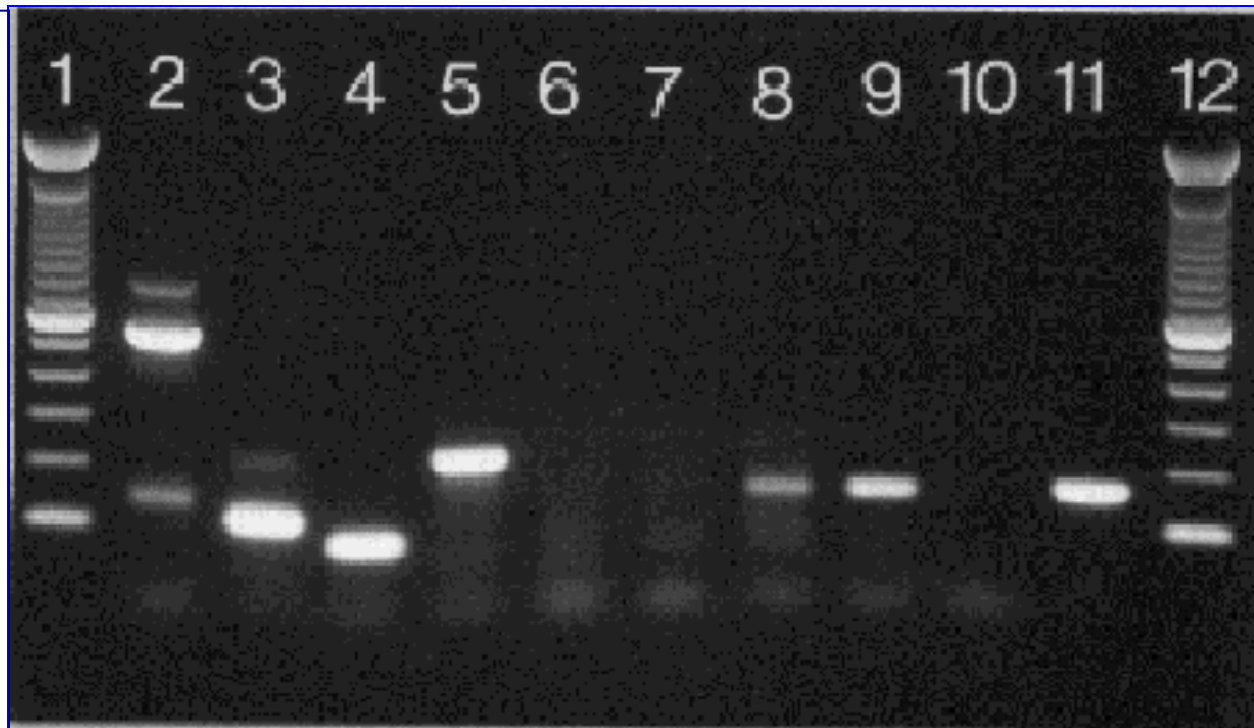


# Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma-FL) (4)

## 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  
αναδιαταγμένη  
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:

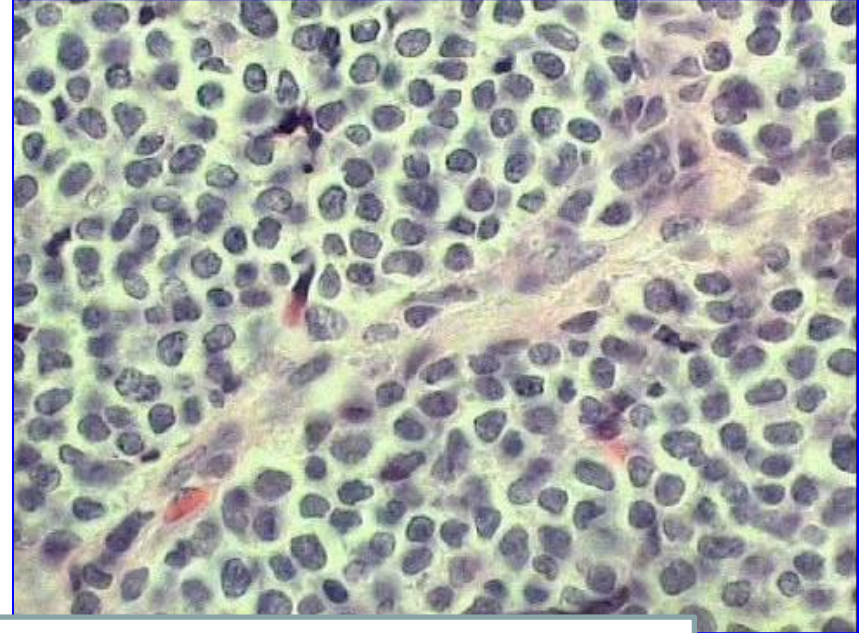
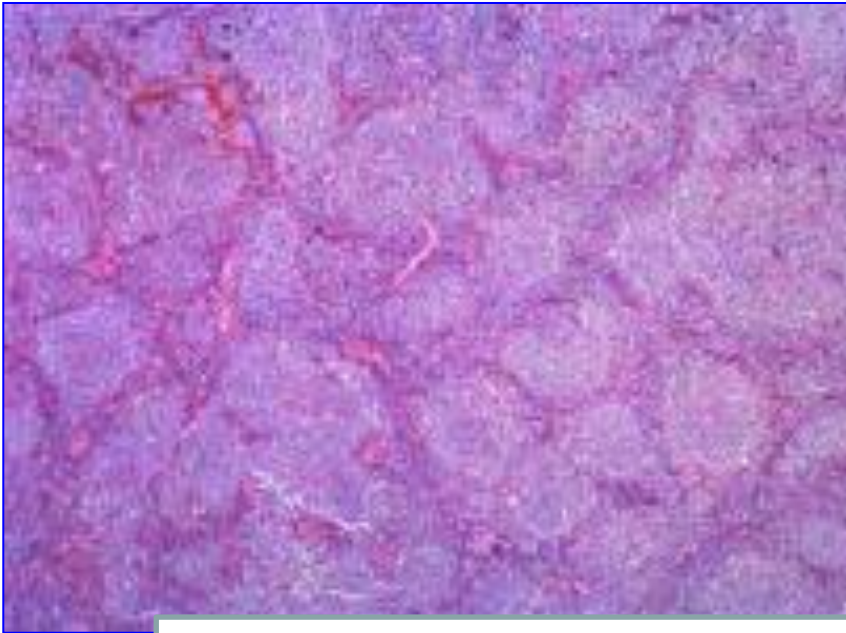
Ht: 30,3%,

Hb: 10,1g/dl,

Λευκά αιμοσφαίρια: 24.500/mm<sup>3</sup> (86% άτυπα λεμφοκύτταρα),

Αιμοπετάλια: 140.000/mm<sup>3</sup>.

- 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/mm<sup>3</sup> (86% άτυπα λεμφοκύτταρα), Αιμοπετάλια: 140.000/mm<sup>3</sup>.



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

# Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) <sup>(1)</sup>

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

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

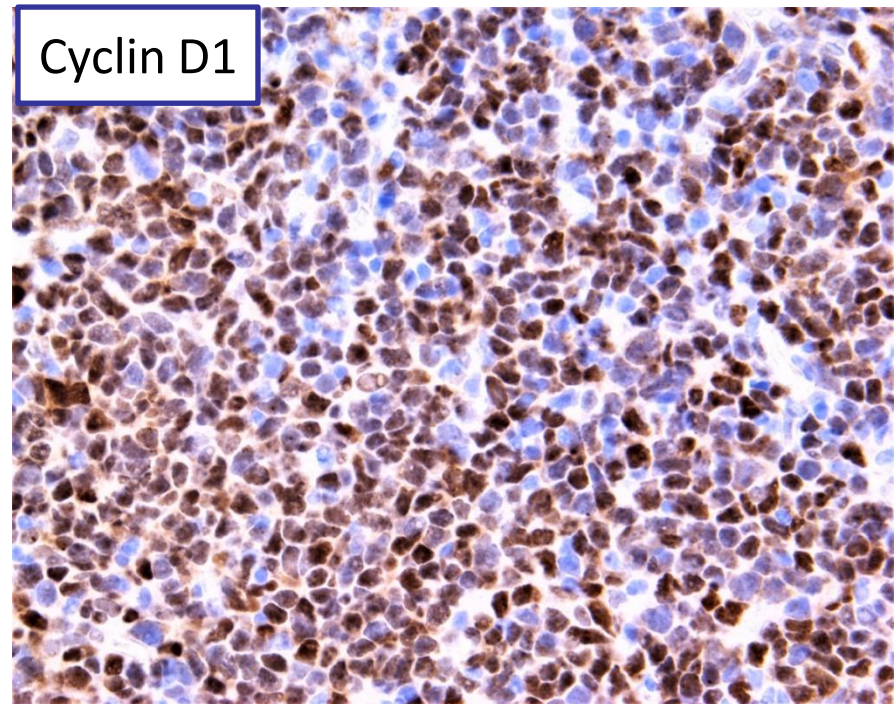
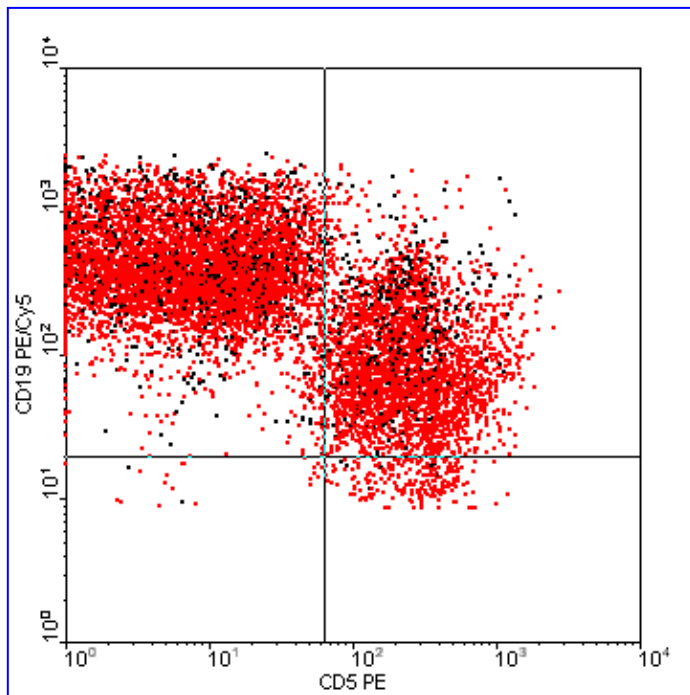
# Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (2)

## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Τα κύτταρα του όγκου εκφράζουν **CD19, CD20, sIg (IgM & IgD)**, και είτε κ είτε λ ελαφριές αλυσίδες.

Είναι **CD5(+)** & **CD23(-)** [διάκριση από CLL & SLL].

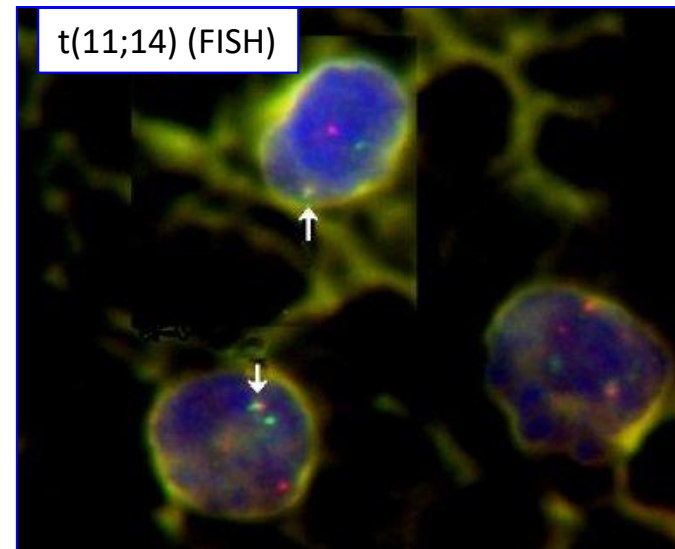
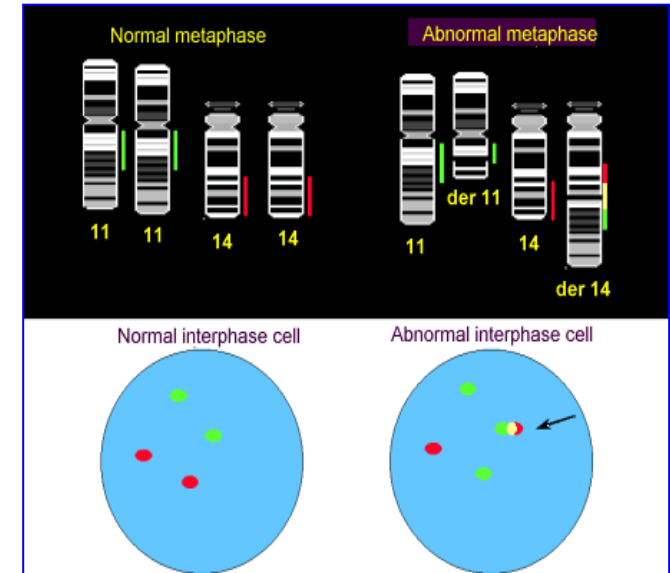
Επίσης, υπερεκφράζουν την **κυκλίνη D1**.



# Λέμφωμα από κύτταρα 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 κύτταρα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (4)

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

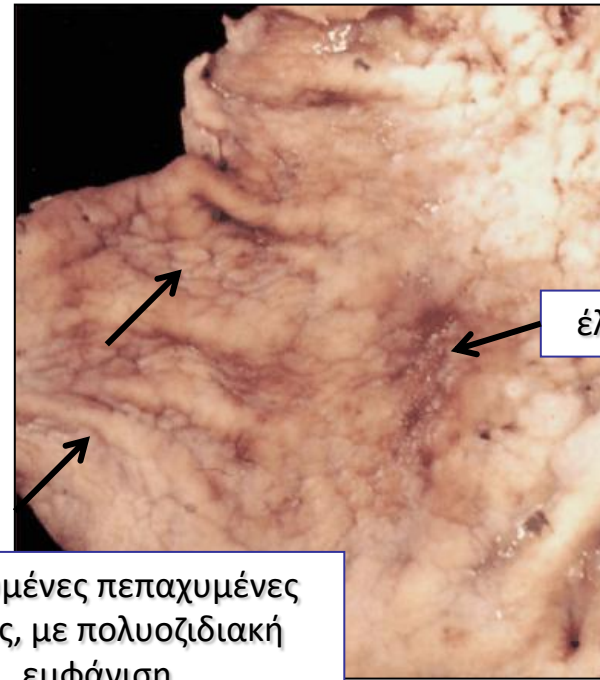
- Μέτρια επιθετικό. Μη ιάσιμο
- Εκτροπή συμβαίνει λιγότερο συχνά από ότι στην CLL & SLL ή το λεμφοζιδιακό λέμφωμα

# 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

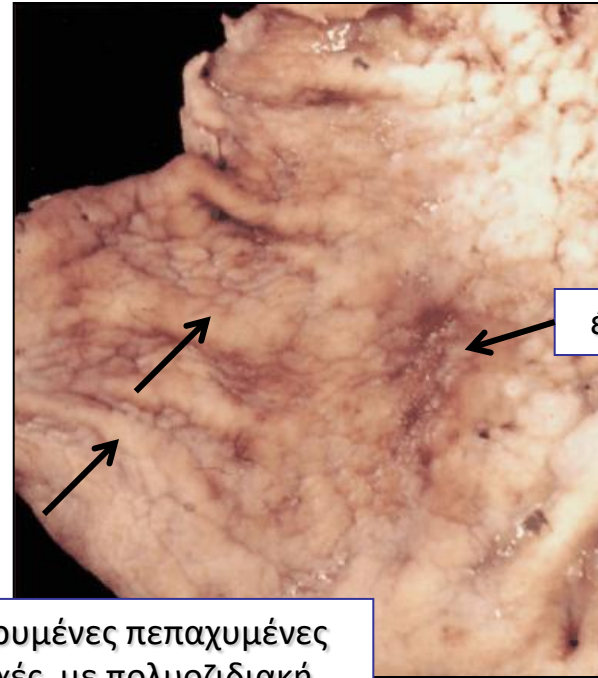
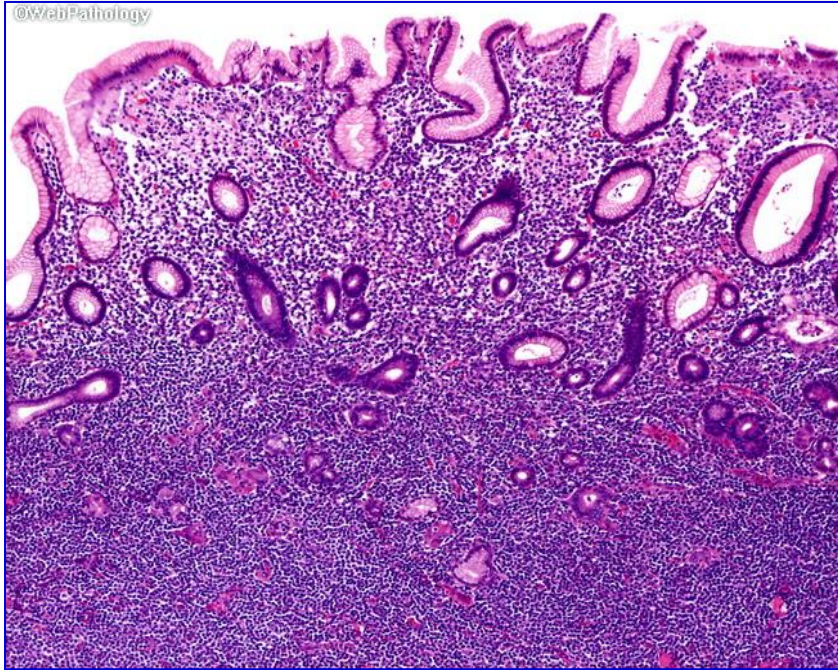
- Άνδρας 53 ετών παραπονείται για ναυτία ή/και εμέτους, τους τελευταίους επτά μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση, ο ασθενής είναι απύρετος και δεν ανευρίσκονται διογκωμένοι λεμφαδένες ή ηπατοσπληνομεγαλία. Η γενική αίματος δεν έδειξε ιδιαίτερα ευρήματα. Ακολούθησε γαστροσκόπηση, η οποία έδειξε την ύπαρξη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



έλκος

διευρυμένες πεπαχυμένες  
πτυχές, με πολυοζιδιακή  
εμφάνιση





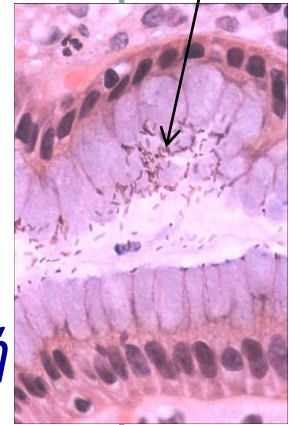
έλκος

διευρυμένες πεπαχυμένες πτυχές, με πολυοζιδιακή εμφάνιση

H. pylori

Στις βιοψίες που ελήφθησαν καταδείχθηκαν:

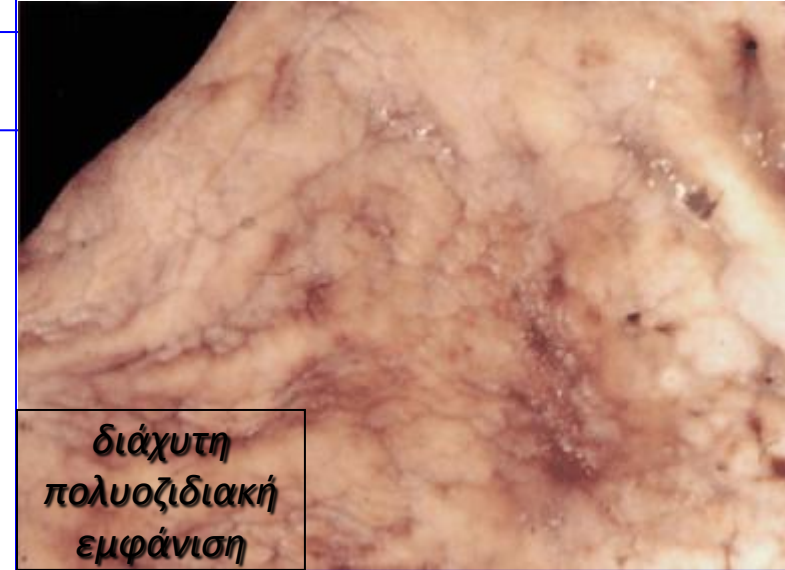
- μονόμορφο διήθημα από μικρά λεμφοκύτταρα στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο
- μικροοργανισμοί Helicobacter pylori, στην επιφανειακή βλέννη



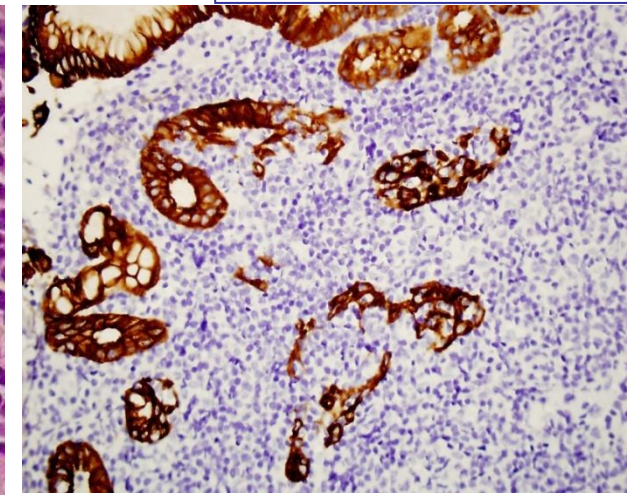
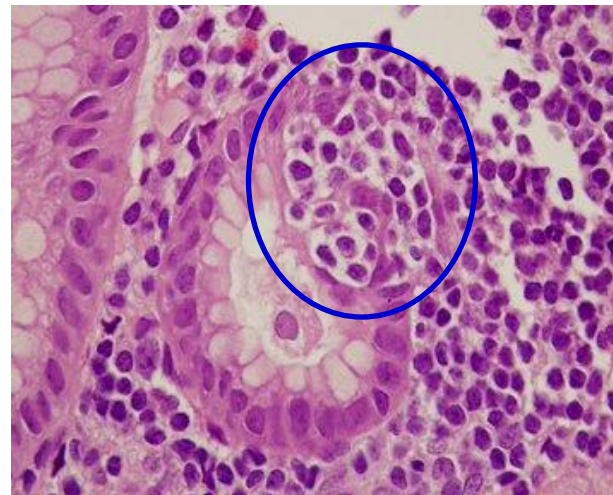
# Λέμφωμα MALT

[MALT: **M**ucosa **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue  
(Λεμφικός ιστός σχετιζόμενος με βλεννογόνο)]

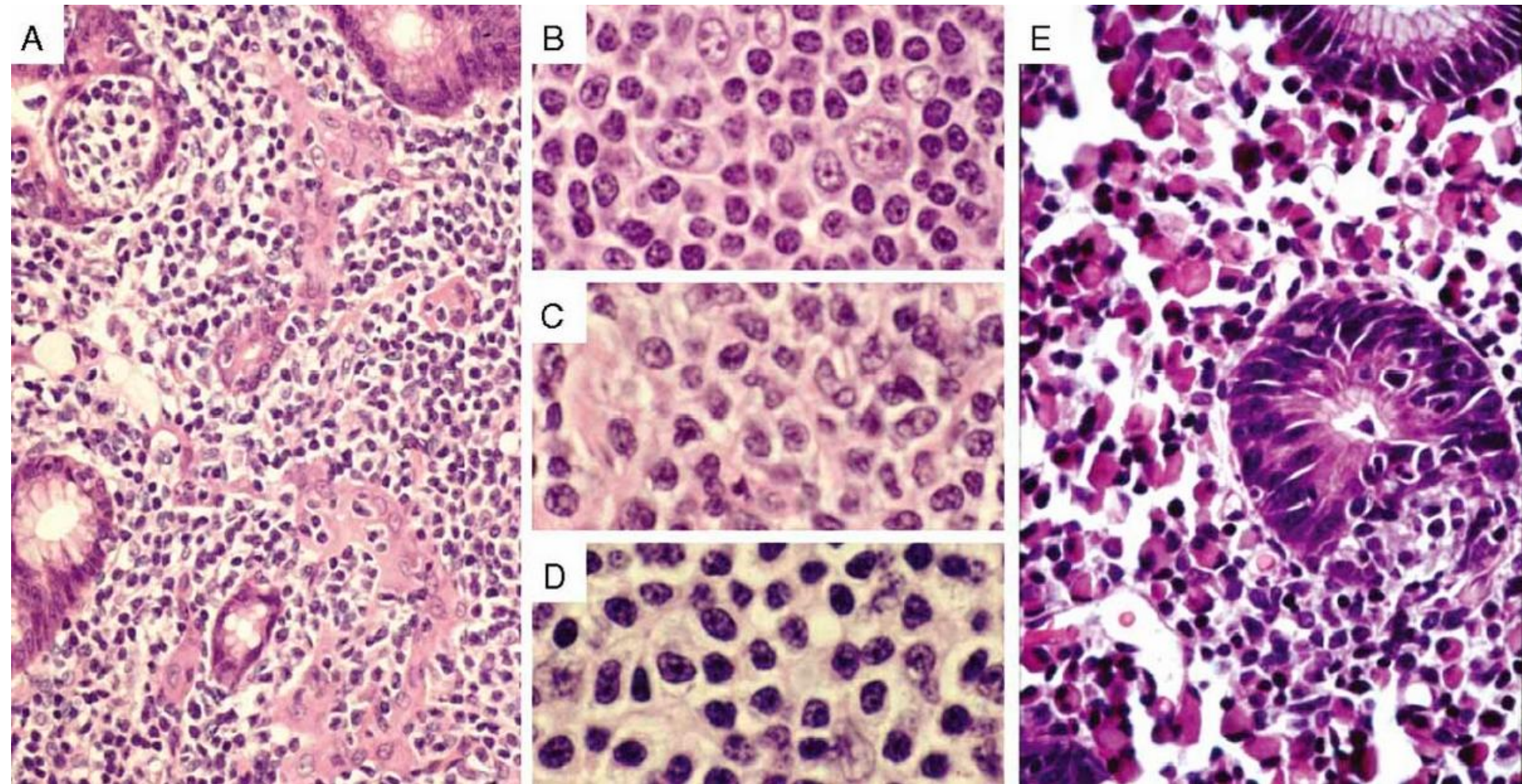
- Συχνότερα στο **στόμαχο**, σπάνια οισοφάγο και έντερο.
- Αιτιοπαθογενετική σχέση με **Helicobacter pylori** (το λέμφωμα εξαρτάται από την παρουσία Τ-κυττάρων, ειδικών έναντι του H. pylori)
- **Μορφολογία**  
Διήθημα μικρών λεμφοκυττάρων που σχηματίζουν **λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις** και έχουν **μορφολογία νεοπλασματικών** κυττάρων οριακής ζώνης ή/και εμφανίζουν **πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση**



Ανοσοχρώση κερατίνης



<https://twitter.com/bellamicheleang/status/1004406817945018369>



Histological features of gastric MALT lymphoma. (A) Lymphomatous infiltrate forming lymphoepithelial lesions; (B–D) cytology of neoplastic marginal zone cells; (E) plasma cell differentiation

# Λέμφωμα MALT (2)

## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

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

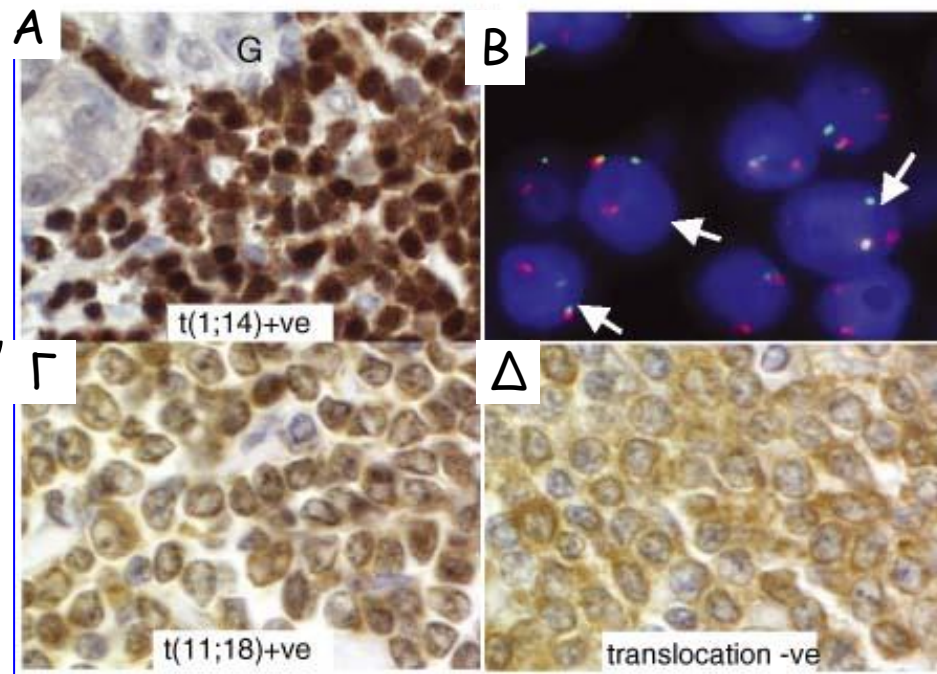
## ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

**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

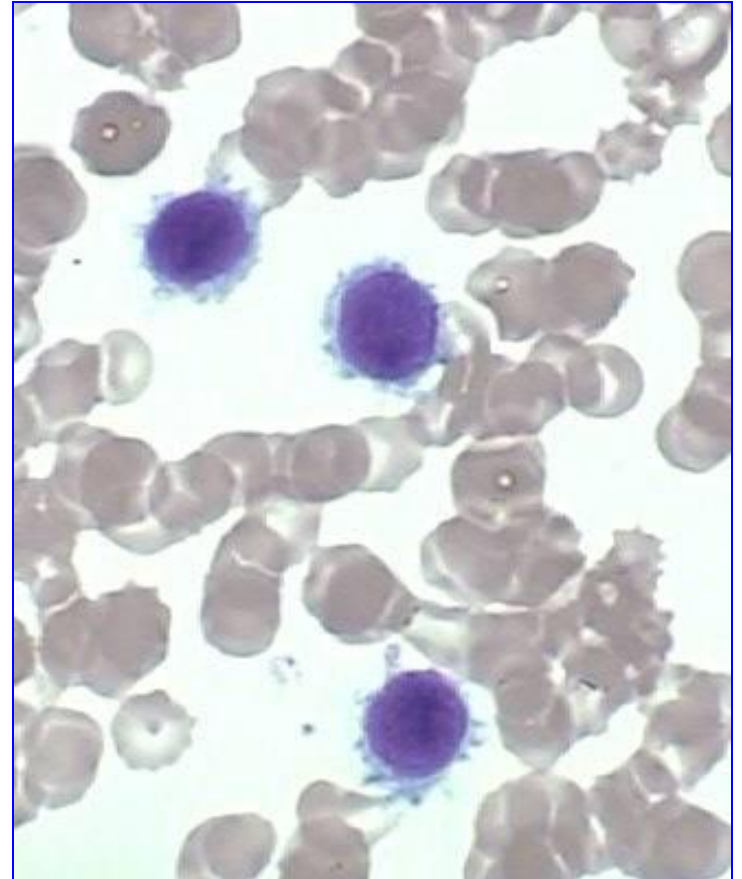
**t(1;14)(p22;q32) BCL10-IgH**

\* 5% των γαστρικών λεμφωμάτων MALT

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

- Άνδρας 41 ετών παρουσιάζει τον τελευταίο χρόνο υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Πρόσφατα παραπονείται για ακαθόριστο κοιλιακό πόνο. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται σοβαρή σπληνομεγαλία, ενώ η γενική αίματος δείχνει πανκυτταροπενία (Ht 24,6%, Hb 8,2g/dl, MCV 90fl, λευκά αιμοσφαίρια 2.400/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια 63.000/mm<sup>3</sup>).

Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει την παρουσία μικρών λεμφοκυττάρων με υποστρόγγυλους πυρήνες και αραιοχρωματικό βασεόφιλο κυτταρόπλασμα που εμφανίζει λεπτές προσεκβολές σαν ινίδια.



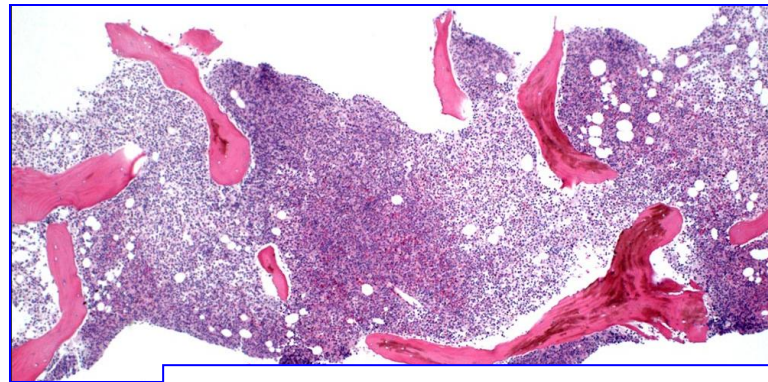
Περιφερικό αίμα

# Λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα (Hairy Cell Leukemia-HCL)

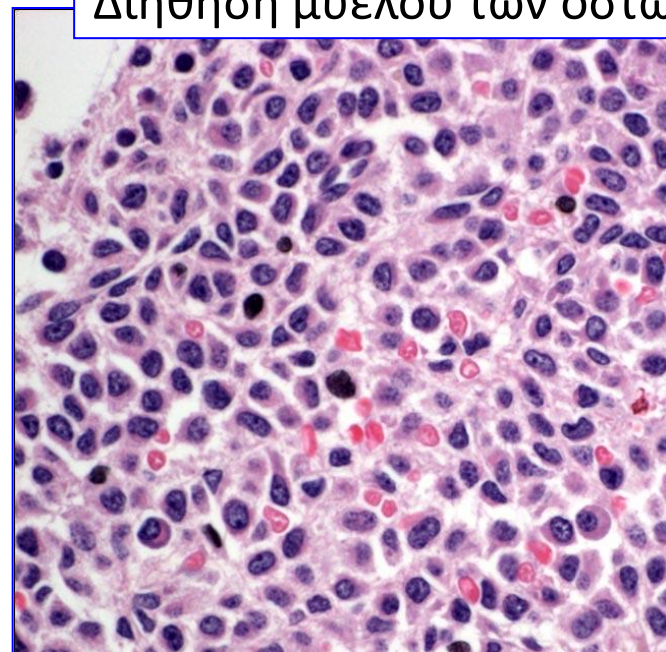
- Σπάνιο νεόπλασμα Β-κυττάρων, 2% όλων των λευχαιμιών
- Άτομα μέσης ηλικίας, Α:Γ 4:1

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Επίχρισμα περιφερικού αίματος:  
Λευχαιμικά κύτταρα με στρογγυλούς ή νεφροειδείς πυρήνες και προσεκβολές του κυτταροπλάσματος που μοιάζουν με τρίχες
- Μυελός των οστών:  
Πάντα διηθημένος από μικρά λεμφοειδή κύτταρα με επιμήκεις ή νεφροειδείς πυρήνες
- Προσβολή σπληνός (ερυθρός πολφός) & ήπατος



Διήθηση μυελού των οστών

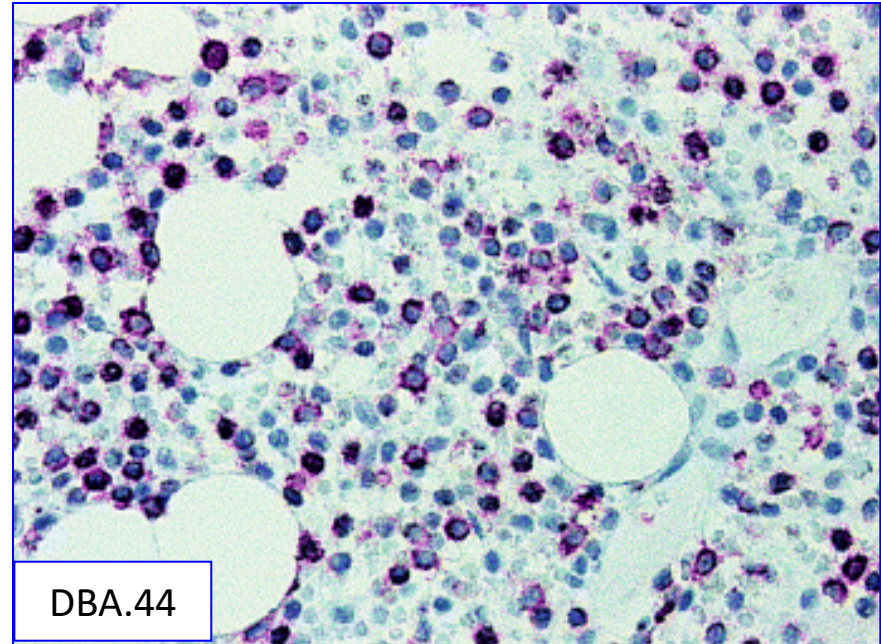


# Λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα

(Hairy Cell Leukemia-HCL) (2)

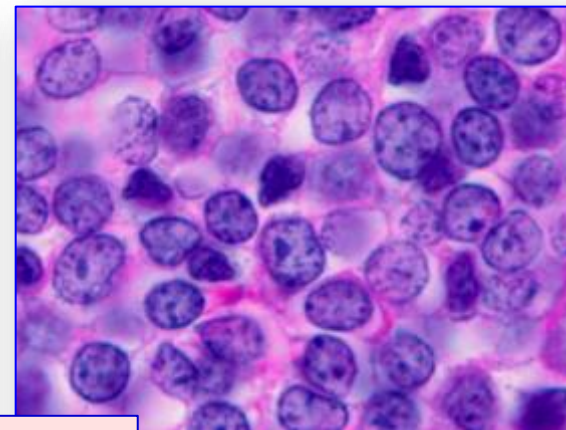
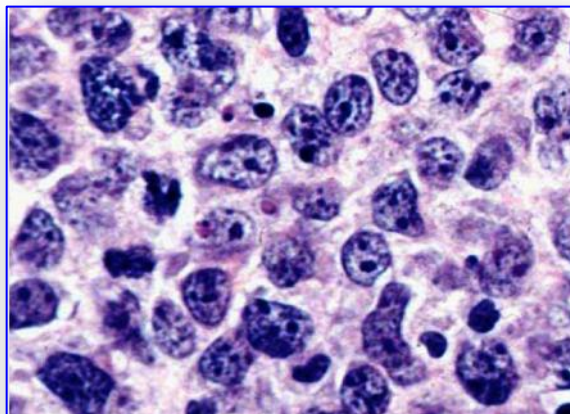
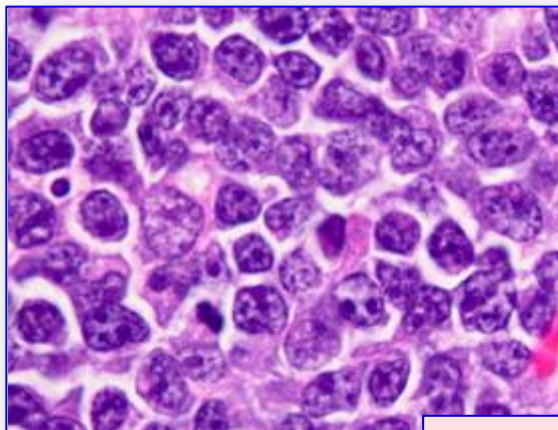
## ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ & ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

- Χαρακτηριστικό κυτταροχημικό εύρημα: Η παρουσία στα λευχαιμικά κύτταρα **αλκαλικής φωσφατάσης ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ**
- Τα λευχαιμικά κύτταρα εκφράζουν: **CD19**, **CD20**, **Annexin-1**, **DBA.44**, **TRAP**, **sIg** (IgG συνήθως) και είτε κ, είτε λ ελαφριές αλυσίδες, **CD11c** (αντιγόνο σχετιζόμενο με μονοκύτταρα), **CD25** (υποδοχέα IL-2) & **PCA-1** (αντιγόνο πλασματοκυττάρων)

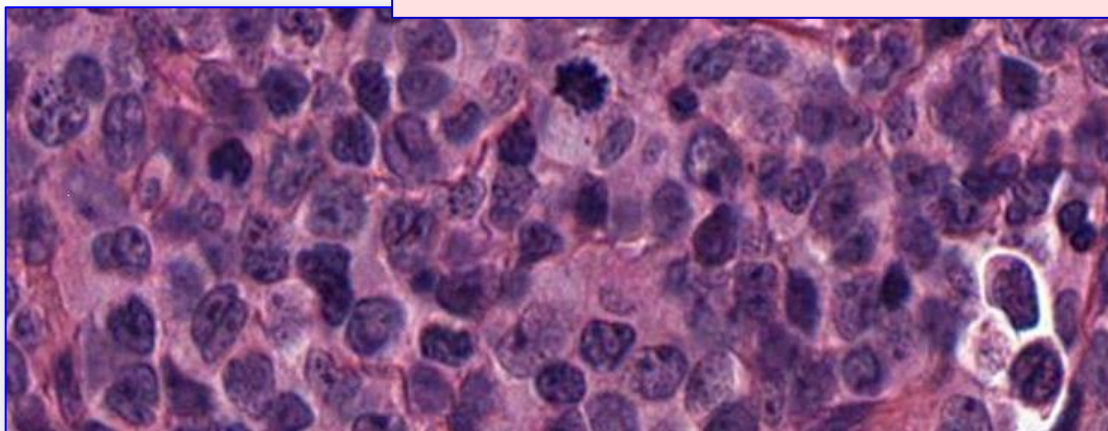




# Λεμφώματα από ώριμα Β-κύτταρα



## Μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα



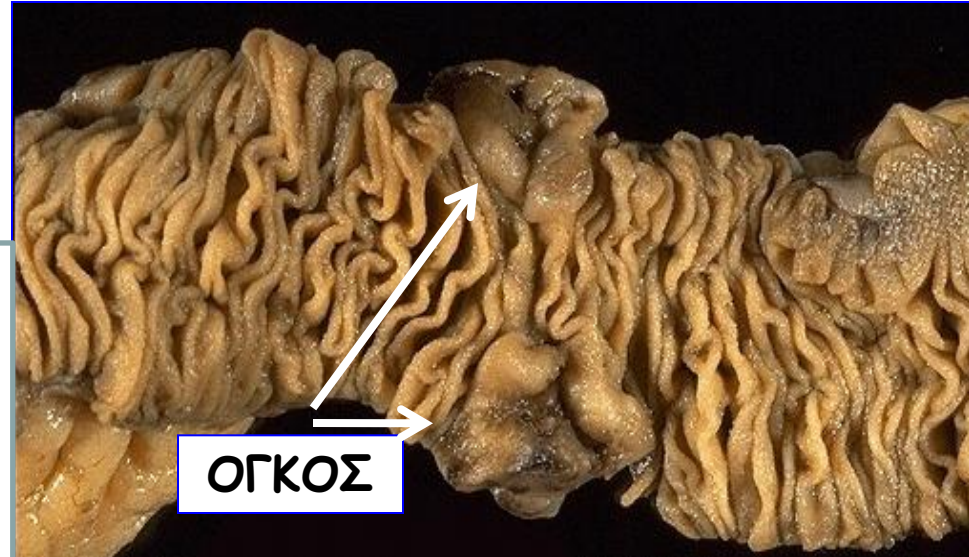
### Μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα:

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

- Λέμφωμα από τα κύτταρα 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.

Δε σχετίζεται με EBV.

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

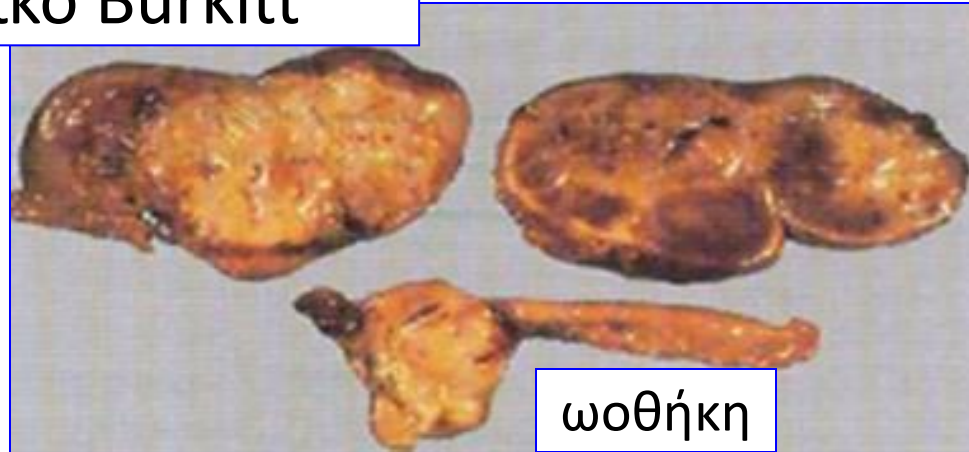


Σποραδικό Burkitt

# Ενδημικό Burkitt



γνάθος



ωοθήκη



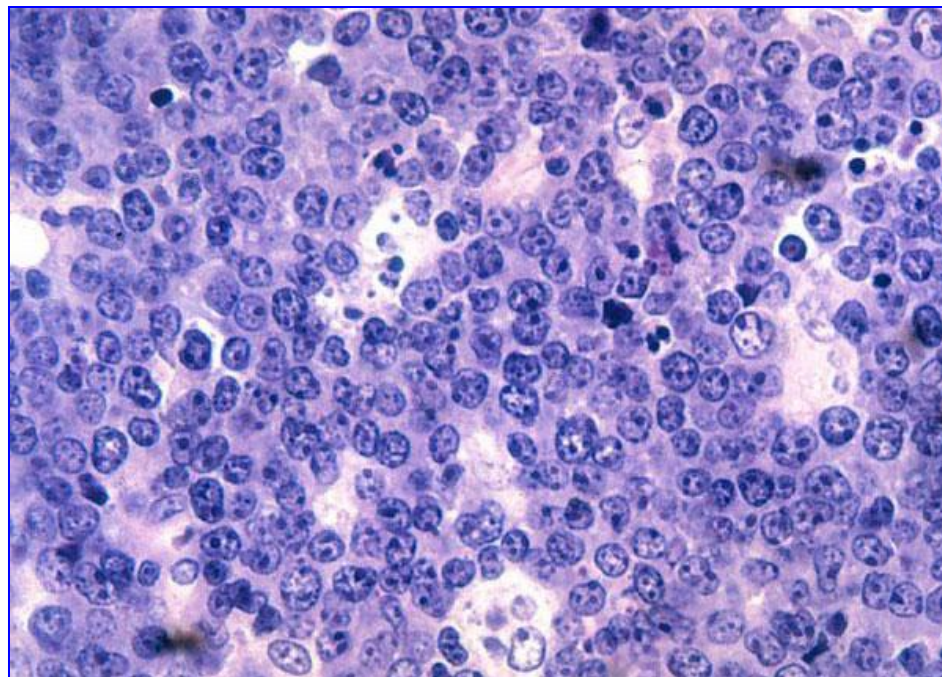
μαστός

# 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)].*



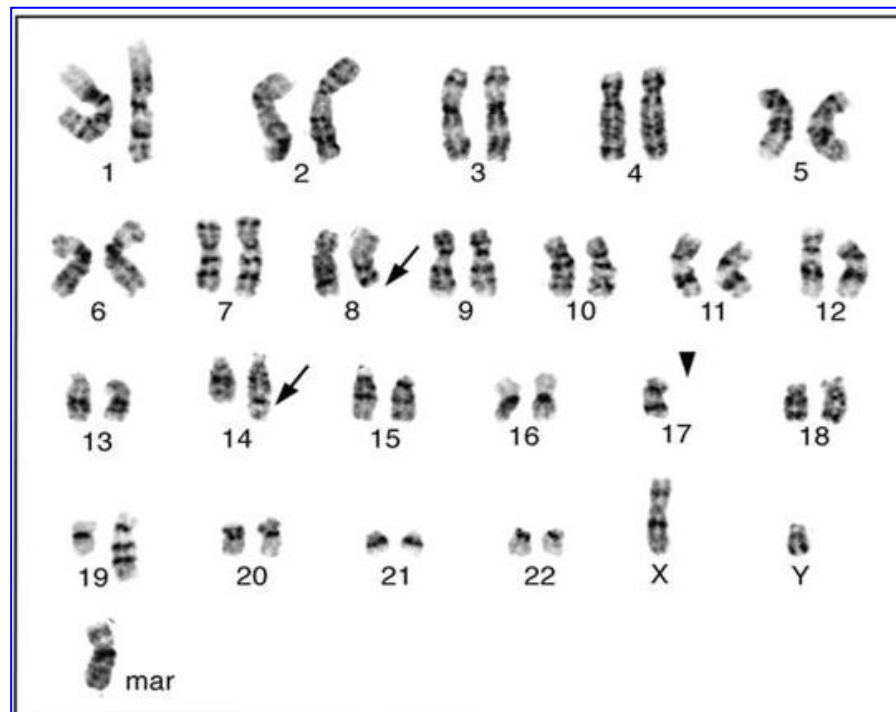
## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

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)]** (ενίοτε 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

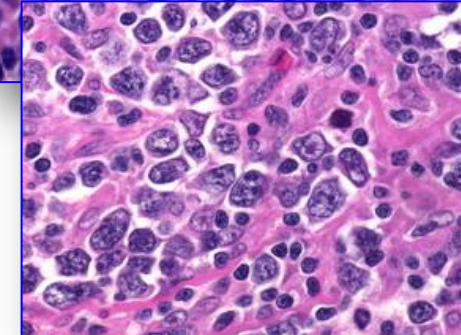
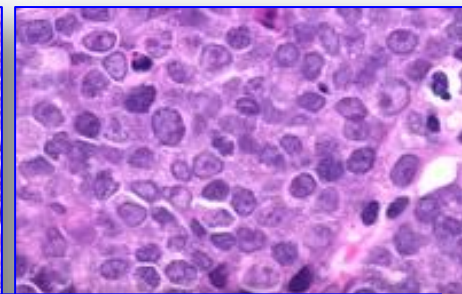
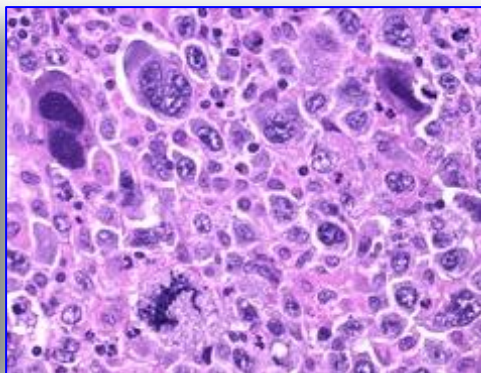
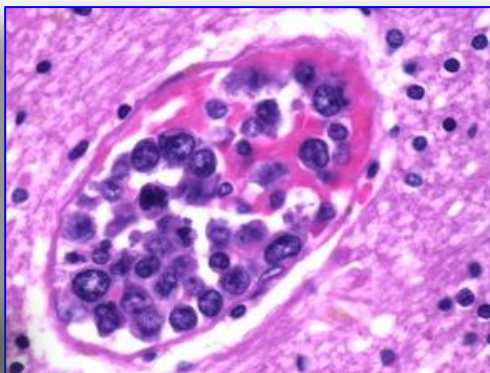
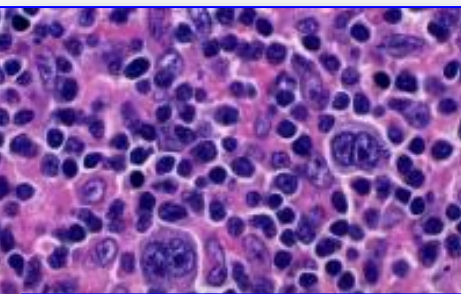


## ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

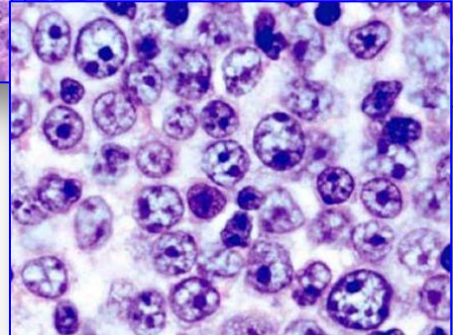
- Εξωλεμφαδενική εντόπιση
- Και οι δύο τύποι, κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες (30% NHLs παιδικής ηλικίας στις ΗΠΑ)
- Ενίοτε εκδηλώνεται με εικόνα λευχαιμίας (προσοχή: διάκριση από λεμφοβλαστική λευχαιμία)
- Αν και επιθετικό λέμφωμα ανταποκρίνεται στη ΧΜΘ



# Λεμφώματα από ώριμα Β-κύτταρα



## Μεγάλα λεμφοκύτταρα



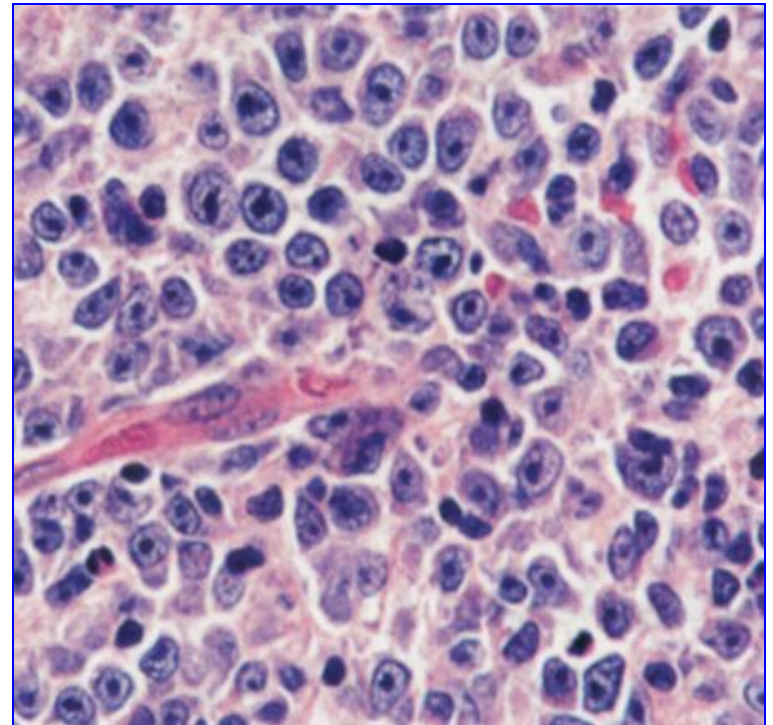
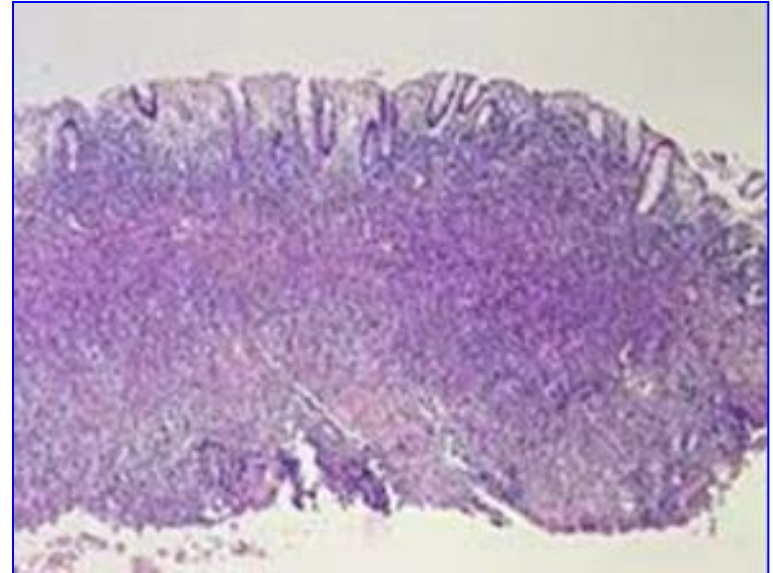
### Μεγάλα λεμφοκύτταρα:

- **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, με μη ειδικούς χαρακτήρες (EBV+ DLBCL, NOS)
- DLBCL σχετιζόμενο με χρόνια φλεγμονή
- Λεμφματοειδής κοκκιωμάτωση
- Πρωτοπαθές λέμφωμα του μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (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 κλασικού 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)

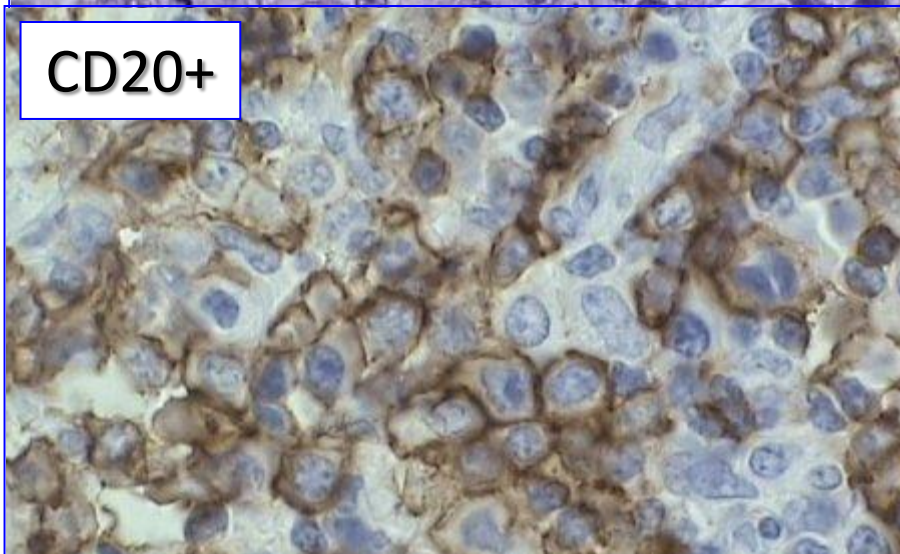
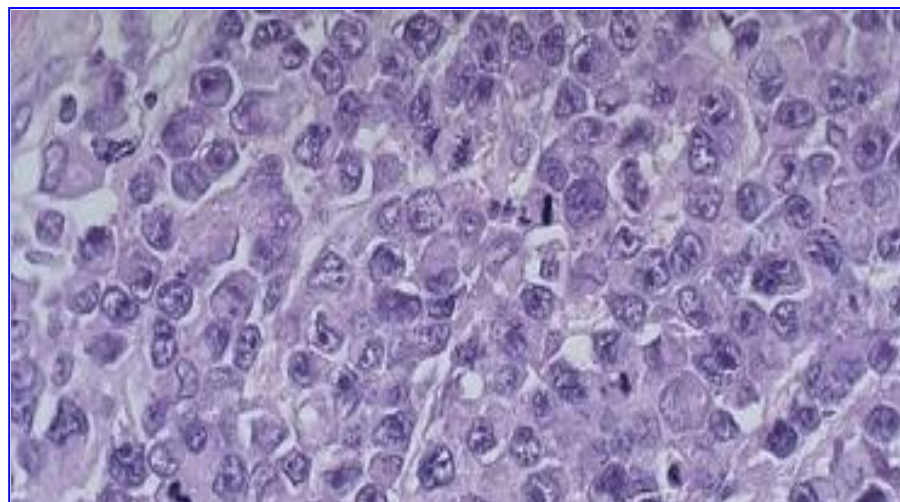
## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Διάχυτη ανάπτυξη.  
Μεγάλο νεοπλασματικό κύτταρο (Χ3-Χ4 μικρό λεμφοκύτταρο), με φαινότυπο κυττάρου βλαστικού κέντρου ή ενεργοποιημένου Β-κυττάρου (Β-κύτταρο 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(+)**



# 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

- **Επιθετικός όγκος.** Αν δεν αντιμετωπισθεί θεραπευτικά, οδηγεί 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

# ΕΙΔΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

- ❖ **EBV (+) DLBCL.**  
Σε ασθενείς με AIDS, ιατρογενή ανοσοκαταστολή (π.χ. μεταμοσχευμένοι), και σε ηλικιωμένους.  
Στους μεταμοσχευμένους, αρχικά ως EBV+ πολυκλωνική υπερπλασία Β κυττάρων, που μπορεί να υποστρέψει αν αποκατασταθεί η λειτουργία του ανοσοποιητικού
- ❖ **HHV-8 (+) [ιός σαρκώματος Καρσι] DLBCL.**  
**Λέμφωμα ορογόνων κοιλοτήτων (υπεζωκότας, περικάρδιο, περιτόναιο).**  
Ο ιός κωδικοποιεί πρωτεΐνες ομόλογες ογκοπρωτεϊνών, όπως κυκλίνη D1.  
Οι περισσότεροι ασθενείς ανοσοκατεσταλμένοι
- ❖ **Λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β κύτταρα.**  
Συχνότερα γυναίκες, τάση διασποράς σε κοιλιακά σπλάχνα και ΚΝΣ

# **Νεοπλάσματα από ώριμα T-& NK-κύτταρα**



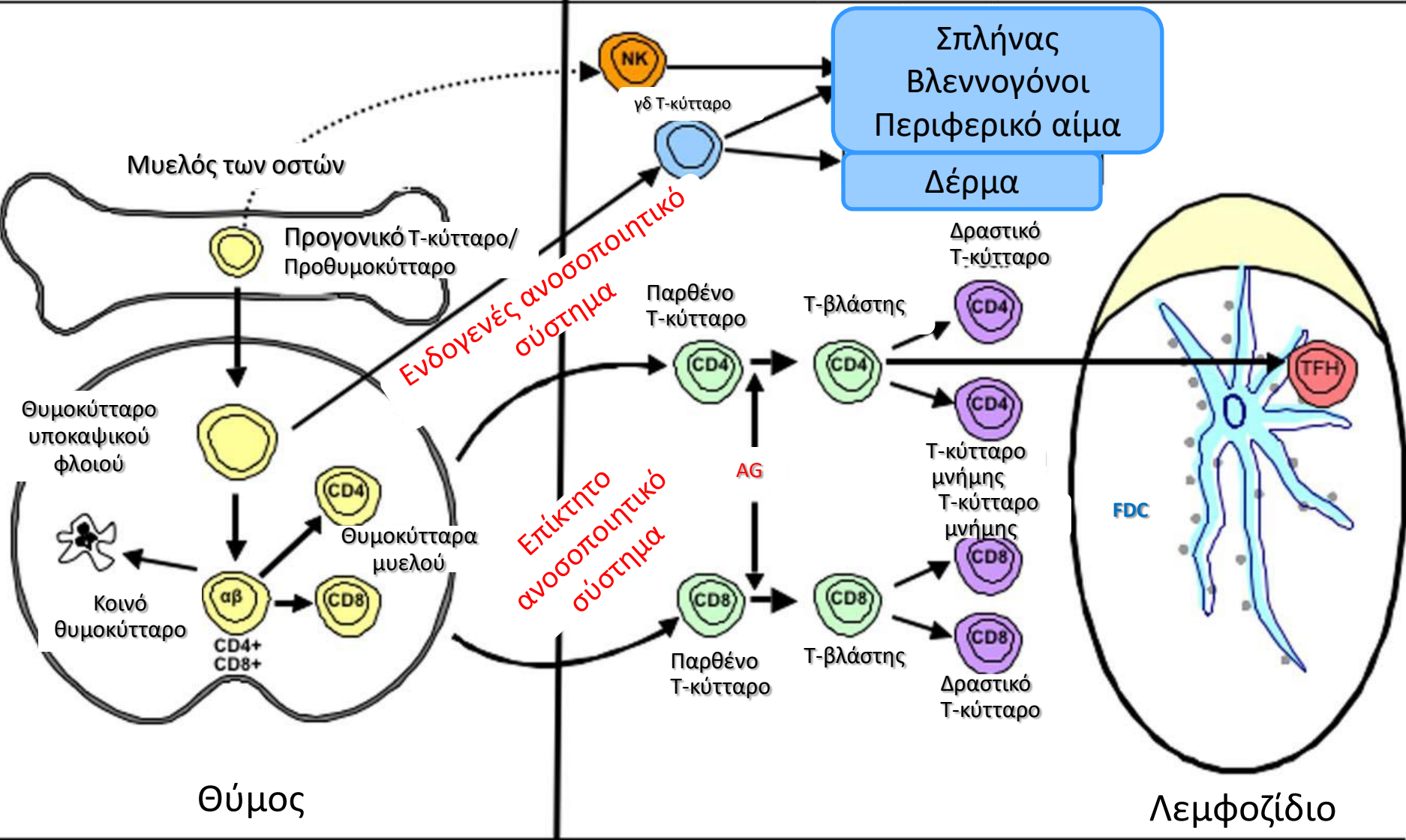
- Τα περιφερικά T- και NK-νεοπλάσματα αποτελούν μια **ετερογενή ομάδα** νεοπλασμάτων με **φαινότυπο ώριμων T- και NK-κυττάρων**
- Τα περιφερικά T-νεοπλάσματα αποτελούν **10-15%** των NHLs στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, ενώ είναι συχνότερα στην Ασία
- Οι NK-όγκοι είναι **σπάνιοι** στο Δυτικό ημισφαίριο και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

## Κεντρικός λεμφικός ιστός

Πρόδρομα T-κύτταρα

## Περιφερικός λεμφικός ιστός

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-κύτταρα



T-λεμφοβλαστικό  
λέμφωμα/λευχαιμία

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-  
λεμφώματα/λευχαιμίες

(Επεξήγηση προηγούμενου slide)

## Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης και λειτουργίας του T-κυττάρου .

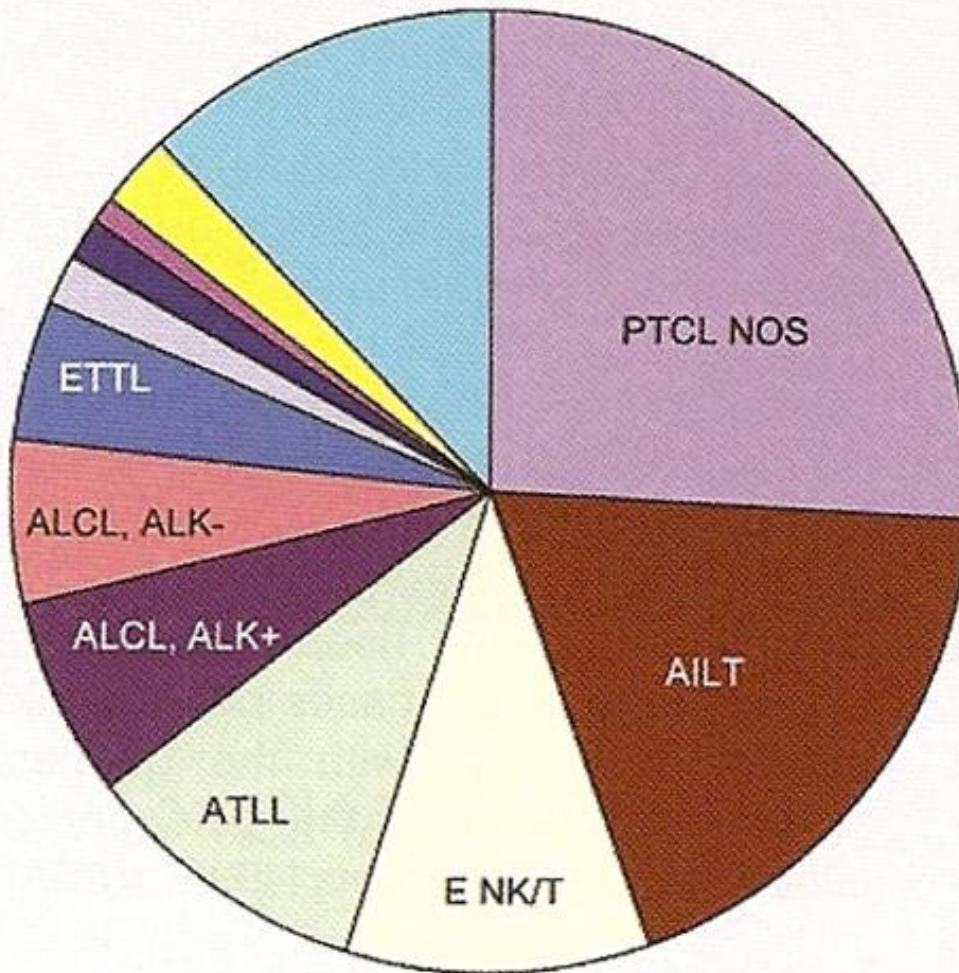
Τα προγονικά λεμφοειδή κύτταρα εισέρχονται στο θύμο αδένα, όπου πρόδρομα T-κύτταρα διαφοροποιούνται σε ποικίλους τύπους παρθένων (naive) κυττάρων. Τα κύτταρα του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος (innate immune system) περιλαμβάνουν NK κύτταρα, T-κύτταρα, και NK-like γδ T-κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα συμμετέχουν στην πρωτογενή ανοσοαπόκριση, η οποία στερείται ειδικότητας και μνήμης. Στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα (adaptive immune system) ) αβ T-κύτταρα εγκαταλείπουν το θύμο και μετά από έκθεση σε αντιγόνο υφίστανται βλαστική μεταμόρφωση και περαιτέρω διαφοροποίηση σε CD4+ και CD8+ δραστικά T-κύτταρα (effector) και T-κύτταρα μνήμης (memory). Τα T-κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος είναι ετερογενή και λειτουργικά σύνθετα, και περιλαμβάνουν παρθένα, δραστικά (ρυθμιστικά και κυτταροτοξικά), καθώς και T-κύτταρα μνήμης. Ένας άλλος ειδικός τύπος δραστικού T-κυττάρου είναι το λεμφοζιδιακό επικουρικό (helper) T-κύτταρο που ανευρίσκεται στα βλαστικά κέντρα (TFH).

Μετά από αντιγονικό ερεθισμό, οι T-κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις μπορεί να συμβούν ανεξάρτητα από το βλαστικό κέντρο, ή στα πλαίσια αντίδρασης του βλαστικού κέντρου. Τα λεμφώματα του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος είναι ως επί το πλείστον εξωλεμφαδενικά, αντανακλώντας την κατανομή των λειτουργικών στοιχείων του συστήματος. Τα λεμφώματα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος εκδηλώνονται πρωτίστως σε ενήλικες και στην πλειονότητά τους είναι λεμφαδενικά.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO 2016

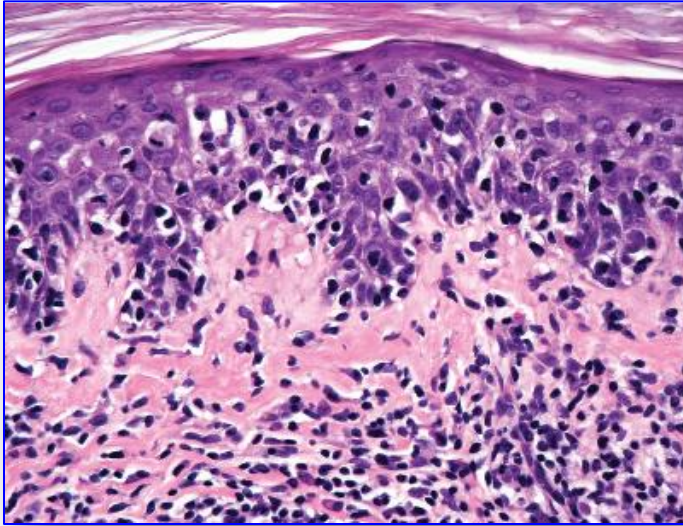
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ Τ ΚΑΙ ΝΚ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ	MATURE T- AND NK-CELL NEOPLASMS
Τ προλεμφοκυτταρική λευχαιμία	T-cell prolymphocytic leukaemia
Τ λευχαιμία από μεγάλα λεμφοκύτταρα με κοκκία	T-cell large granular lymphocytic leukaemia
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> Χρόνια λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή από ΝΚ κύτταρα	<b>Provisional entity:</b> <i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>
Επιθετική ΝΚ λευχαιμία	Aggressive NK-cell leukemia
Συστηματικό EBV+ Τ λέμφωμα της παιδικής ηλικίας	Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood
Χρόνια ενεργός EBV λοίμωξη τύπου Τ- και ΝΚ-κυττάρων, συστηματική μορφή	Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form
Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή προσομοιάζουσα με ευλογοειδή ιδρώα	Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder
Σοβαρή αλλεργία από τσίμπημα κουνουπιού	Severe mosquito bite allergy
Τ λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Εξωλεμφαδενικό ΝΚ/Τ λέμφωμα, ρινικού τύπου	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Τ λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Μονόμορφο επιθηλιότροπο Τ λέμφωμα εντέρου	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
Τ λέμφωμα εντέρου, με μη ειδικούς χαρακτήρες	Intestinal T-cell lymphoma, NOS
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> Ήπια Τ λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή του ΓΕΣ	<b>Provisional entity:</b> <i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</i>
Ηπατοσπληνικό Τ λέμφωμα	Hepatosplenic T-cell lymphoma
Τ λέμφωμα υποδορίου ιστού, προσομοιάζον με υποδερματίτιδα	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
<b>Σπογγοειδής μυκητίαση</b>	Mycosis fungoides
Σύνδρομο Sézary	Sézary syndrome
Πρωτοπαθείς δερματικές CD30+ Τ λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές Λεμφωματοειδής βλατίδωση Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα	Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders Lymphomatoid papulosis Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Πρωτοπαθές δερματικό γδ Τ λέμφωμα	Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
<b>Προσωρινές οντότητες:</b> Πρωτοπαθές δερματικό CD8+ επιθετικό επιδερμοτρόπο κυτταροτοξικό Τ λέμφωμα Πρωτοπαθές δερματικό CD8+ Τ λέμφωμα των άκρων Πρωτοπαθής δερματική CD4+ λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή, από μικρά/μέσου μεγέθους Τ λεμφοκύτταρα	<b>Provisional entities:</b> <i>Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> <i>Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i> <i>Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i>
<b>Περιφερικό Τ λέμφωμα, με μη ειδικούς χαρακτήρες</b>	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Αγγειοανοσοβλαστικό Τ λέμφωμα	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Λεμφοζιδιακό Τ λέμφωμα	Follicular T-cell lymphoma
Λεμφαδενικό περιφερικό Τ λέμφωμα με φαινότυπο λεμφοζιδιακού βοηθητικού Τ λεμφοκυττάρου	Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype
Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, ALK+	Anaplastic large cell lymphoma, ALK+
Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, ALK-	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-
<b>Προσωρινή οντότητα:</b> Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα σχετιζόμενο με εμφύτευμα μαστού	<b>Provisional entity:</b> <i>Breast-implant associated anaplastic large cell lymphoma</i>

# Λεμφώματα από ώριμα T- & NK-κύτταρα

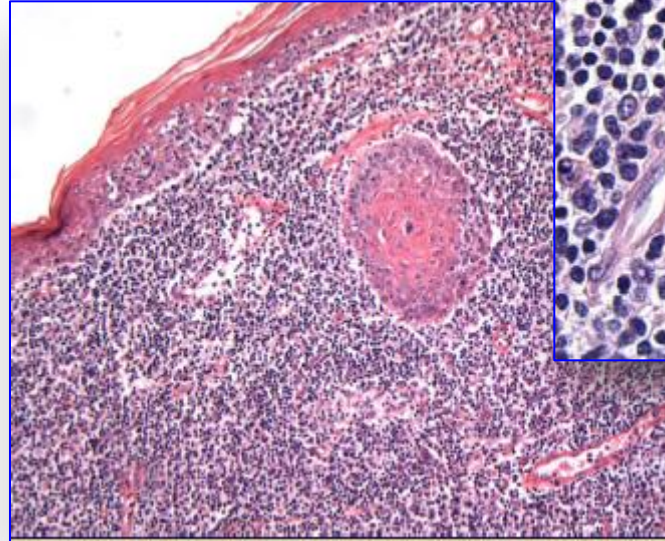


- Peripheral T-cell Lymphoma - NOS 25.9%
- Angioimmunoblastic 18.5%
- Extranodal natural killer/T-cell lymphoma 10.4%
- Adult T-cell leukemia/lymphoma 9.6%
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK+ 6.6%
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK- 5.5%
- Enteropathy-type T-cell\* 4.7%
- Primary cutaneous ALCL 1.7%
- Hepatosplenic T-cell 1.4%
- Subcutaneous panniculitis-like 0.9%
- Unclassifiable PTCL 2.5%
- Other disorders 12.2%

# Λεμφώματα από ώριμα Τ-κύτταρα



L Cerroni. J Clin Pathol 2006;59:813–826.



USCAP 2009 Hempath Comp Meeting

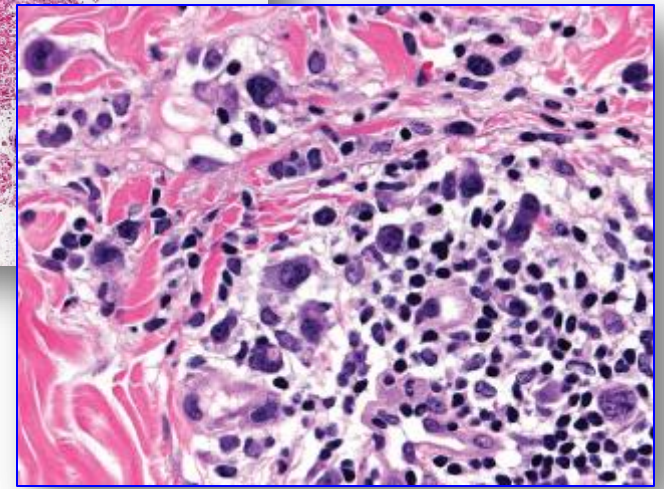
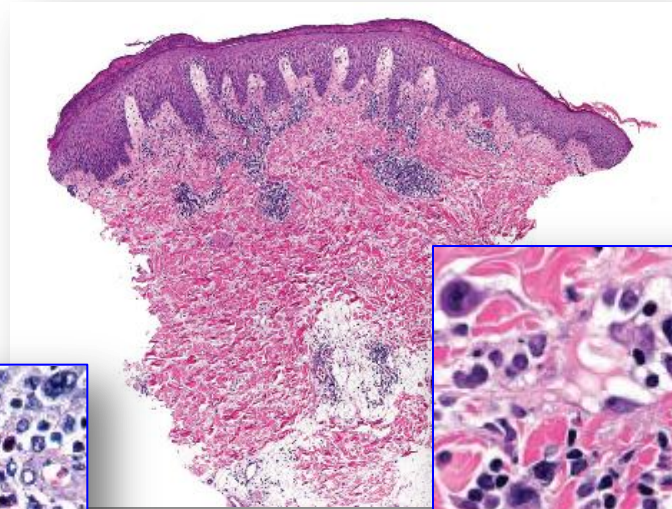
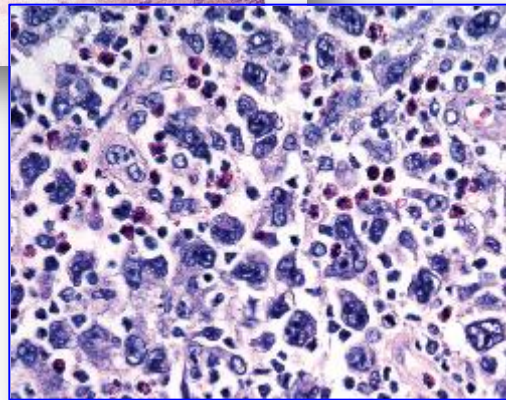
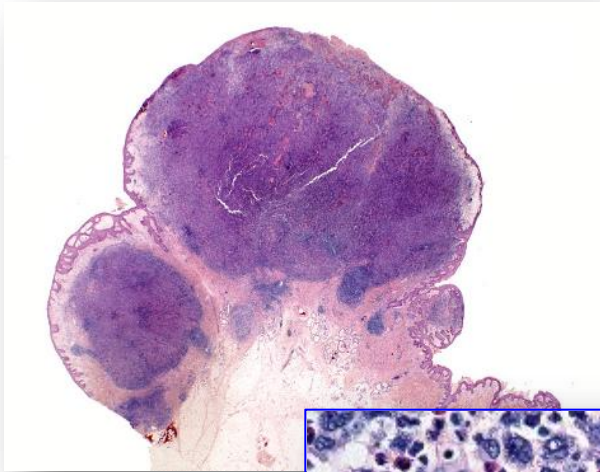
## Δερματική εντόπιση

### (μη αναπλαστική μορφολογία)

- Πρωτοπαθείς δερματικές CD30+ Τ-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες (T-LPD)
- **Σπογγοειδής μυκητίαση, σύνδρομο Sézary (MF, SS)**
- Τ λέμφωμα υποδορίου ιστού, προσομοιάζουν με υποδερματίτιδα

- Πρωτοπαθές δερματικό γδ Τ-λέμφωμα (γδΤCL)
- Πρωτοπαθές δερματικό CD8+ επιθετικό επιδερμοτρόπο κυτταροτοξικό Τ λέμφωμα
- Πρωτοπαθές δερματικό CD4+ λέμφωμα από μικρά/μέσου μεγέθους Τ-λεμφοκύτταρα
- Εξωλεμφαδενικό NK/Τ λέμφωμα, ρινικού τύπου
- Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (PTCL-NOS)

# Λεμφώματα από ώριμα Τ-κύτταρα



L Cerroni. J Clin Pathol 2006;59:813–826.

## Δερματική εντόπιση, αναπλαστική μορφολογία

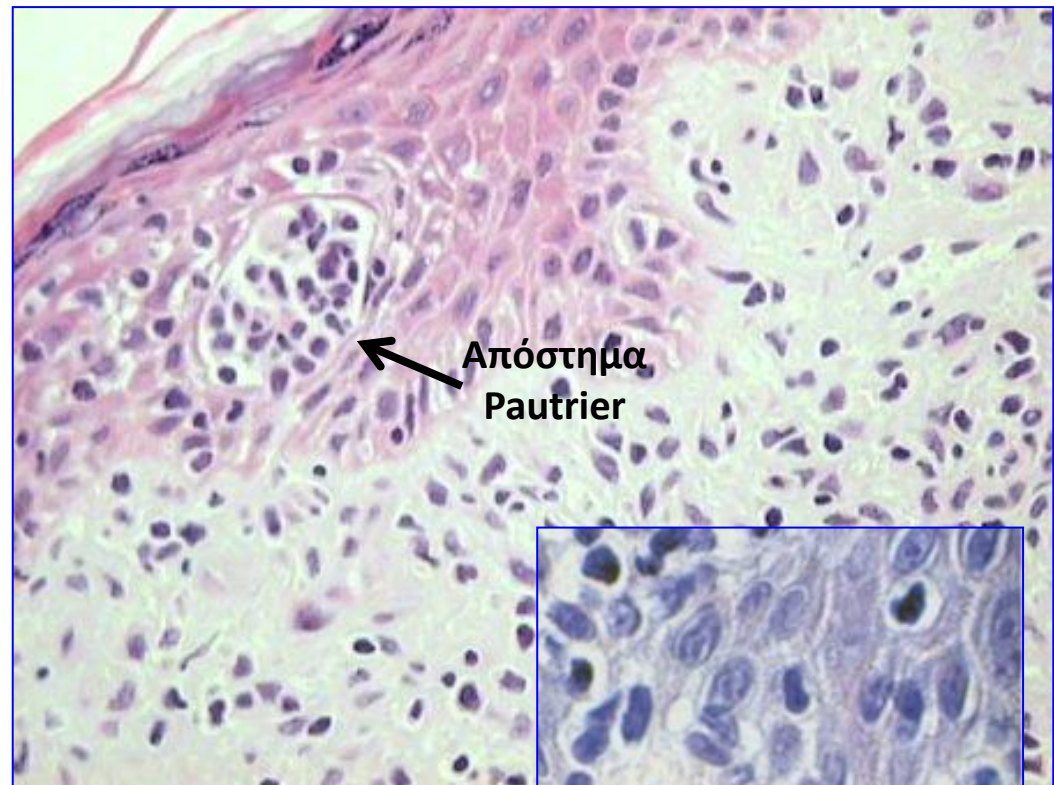
- Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL), ALK (+)
- Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL), ALK (-)
- Τ-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων, τύπος από αναπλαστικά μεγάλα κύτταρα (ATLL)

- Τ-λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια (EATL)
- Πρωτοπαθείς δερματικές CD30+ Τ-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες (T-LPD)
  - Λεμφωματοειδής βλατίδωση (LyP)
  - Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (PC-ALCL)

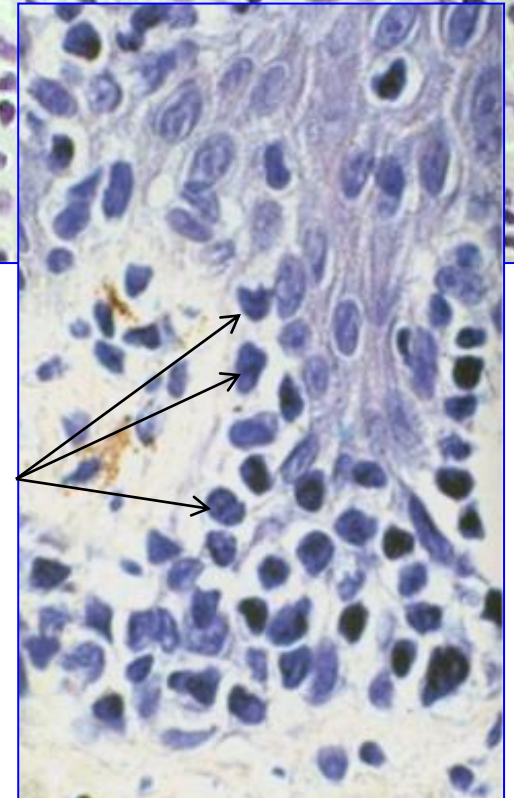
- Άνδρας 51 ετών επισκέπτεται το δερματολόγο γιατί παρουσίασε **εξάνθημα** στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο σώμα. Επίσης, παραπονείται για **έντονο κνησμό και απώλεια βάρους** τους δύο τελευταίους μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται **γενικευμένο κηλιδώδες εξάνθημα με αποφολίδωση**.



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

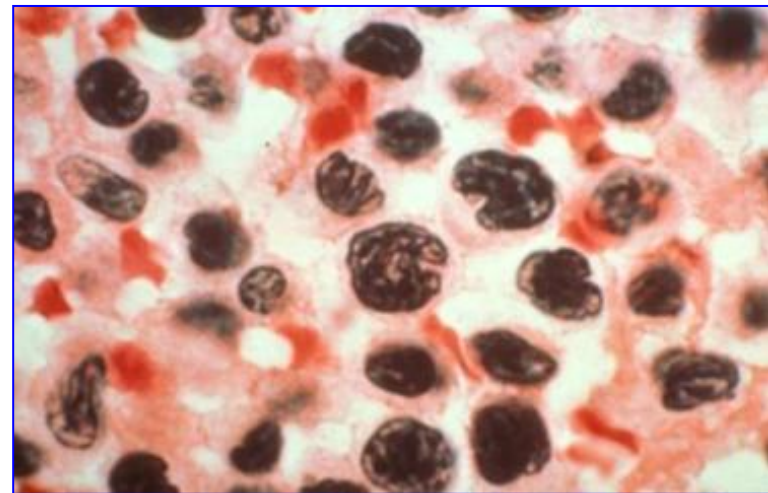
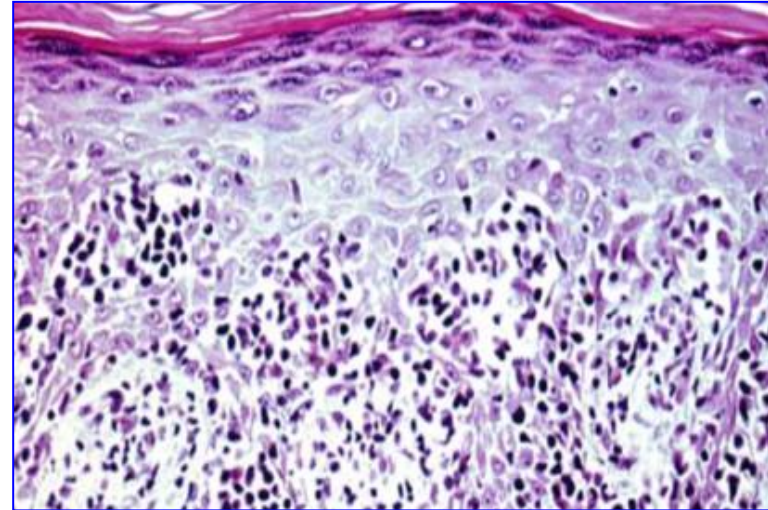


# Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome)

Αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις του ίδιου νεοπλάσματος

## Σπογγοειδής μυκητίαση (MF)

- Χαμηλής κακοήθειας νεόπλασμα των περιφερικών **CD4+ T-κυττάρων**
- Εξελίσσεται σε 3 στάδια:  
φλεγμονώδη 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)

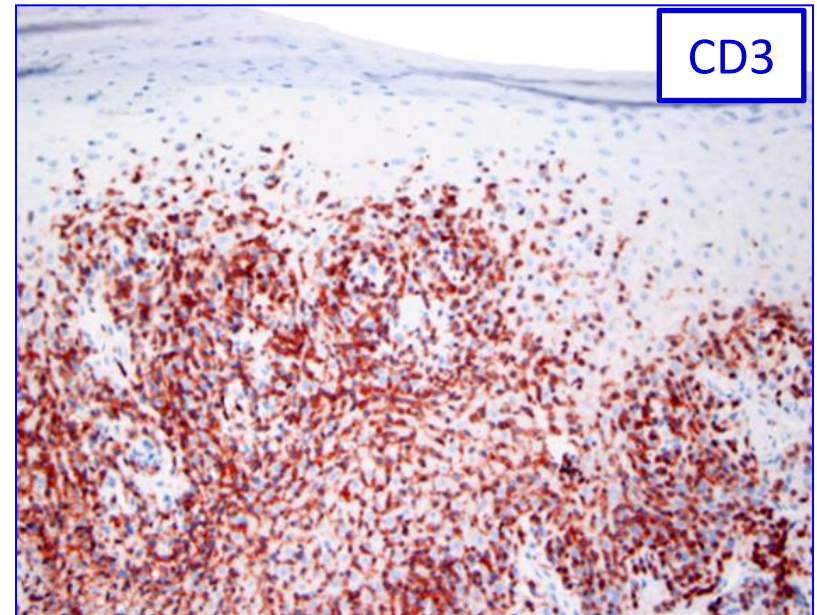


# Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome) (2)

- 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



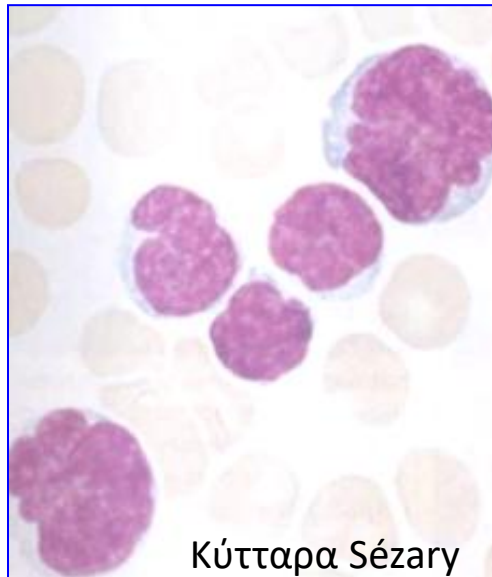
# Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome) <sup>(3)</sup>



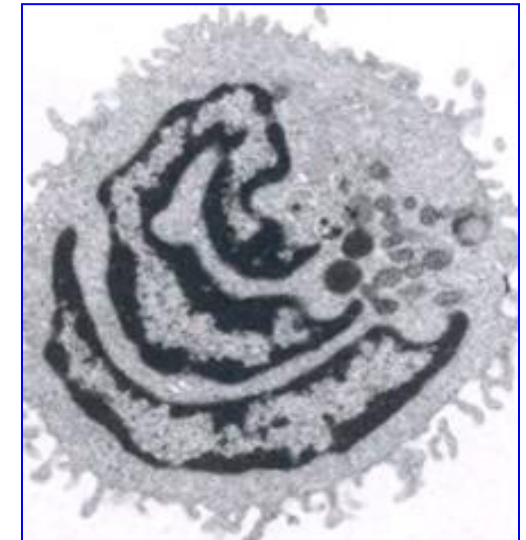
Γενικευμένη  
ερυθροδερμία

## 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

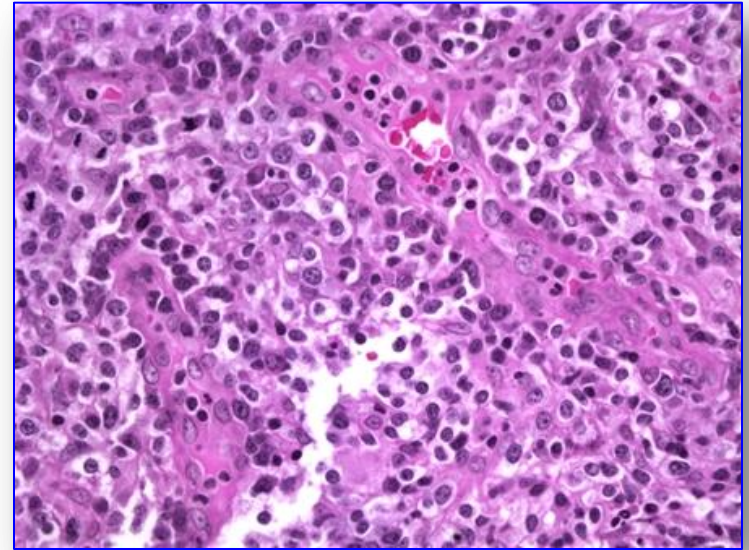


Κύτταρο Sézary (HM)

# Λεμφώματα από ώριμα Τ-κύτταρα

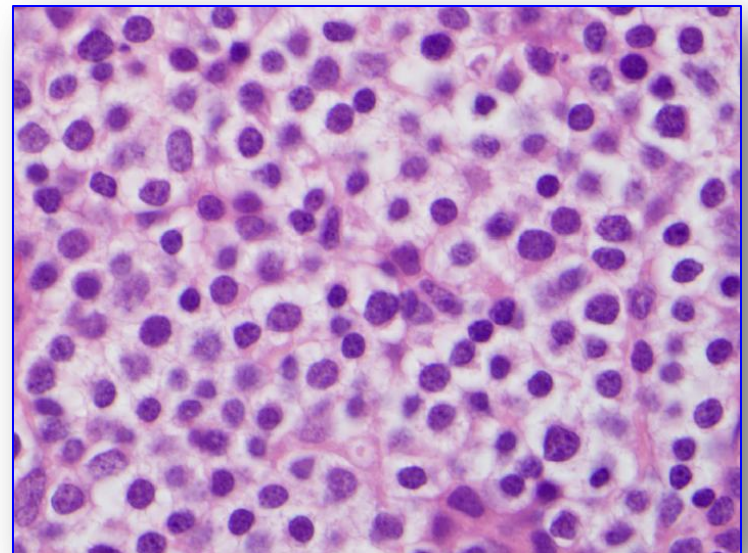
## Λεμφαδενική εντόπιση

- Τ-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων (ATLL)
- Αγγειοανοσοβλαστικό Τ-λέμφωμα (AITL)
- Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (PTCL-NOS)



## Εξωλεμφαδενική εντόπιση (μη δερματική)

- Εξωλεμφαδενικό NK/Τ λέμφωμα, ρινικού τύπου (ENKTCL)
- Τ-λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια (EATL)
- Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα (HSGDTCL)
- Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (PTCL-NOS)



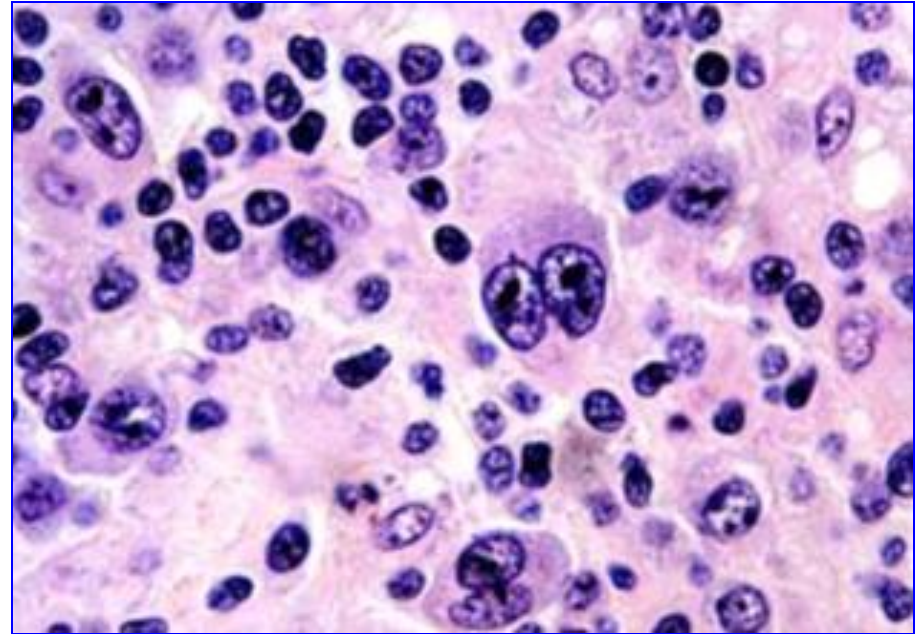
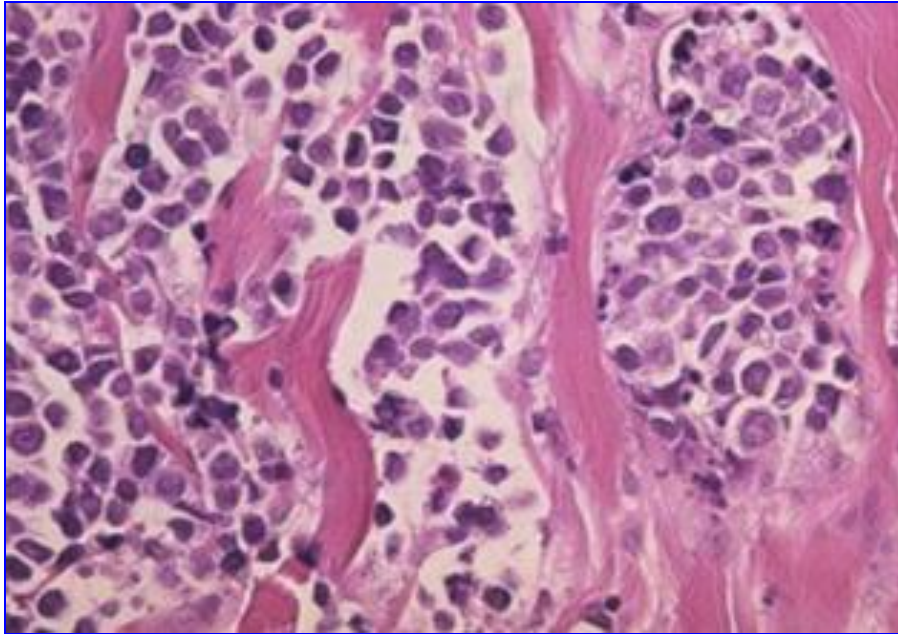
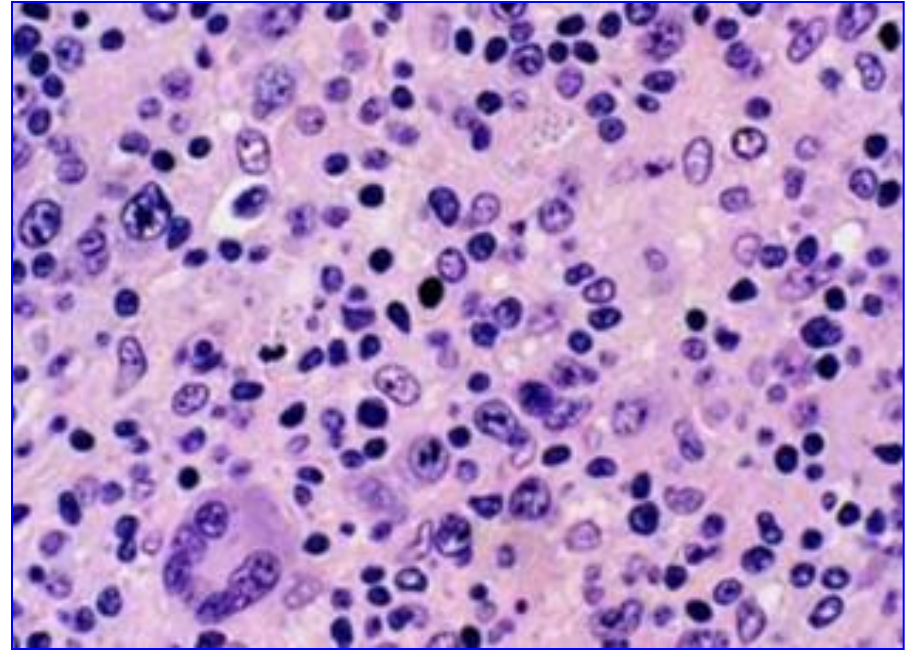
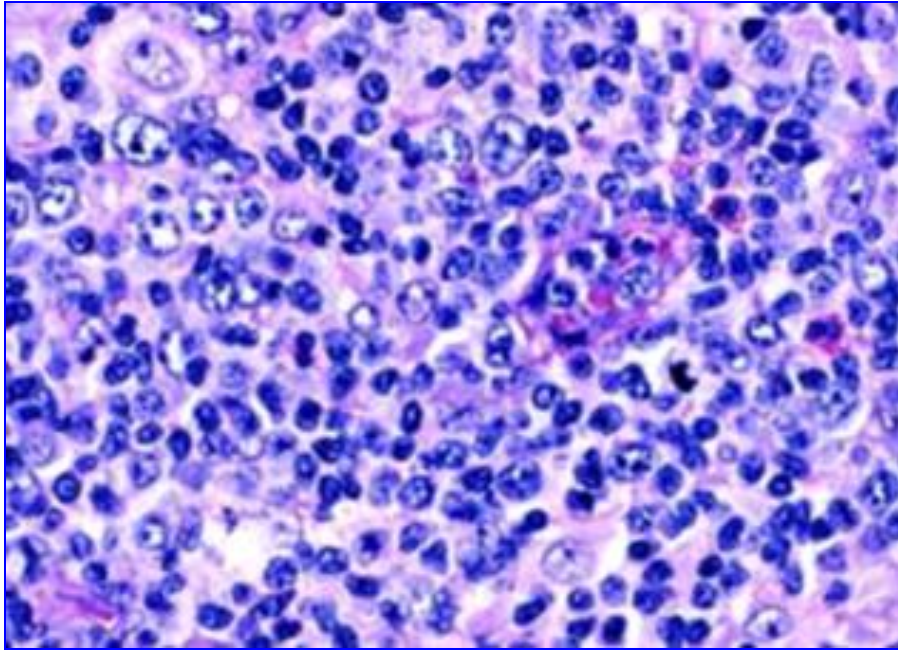
# Περιφερικό Τ-λέμφωμα, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS)

Ετερογενής ομάδα λεμφωμάτων, που δεν μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Χαρακτηριστικά, μη-παθολογικά:

- ✓ 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

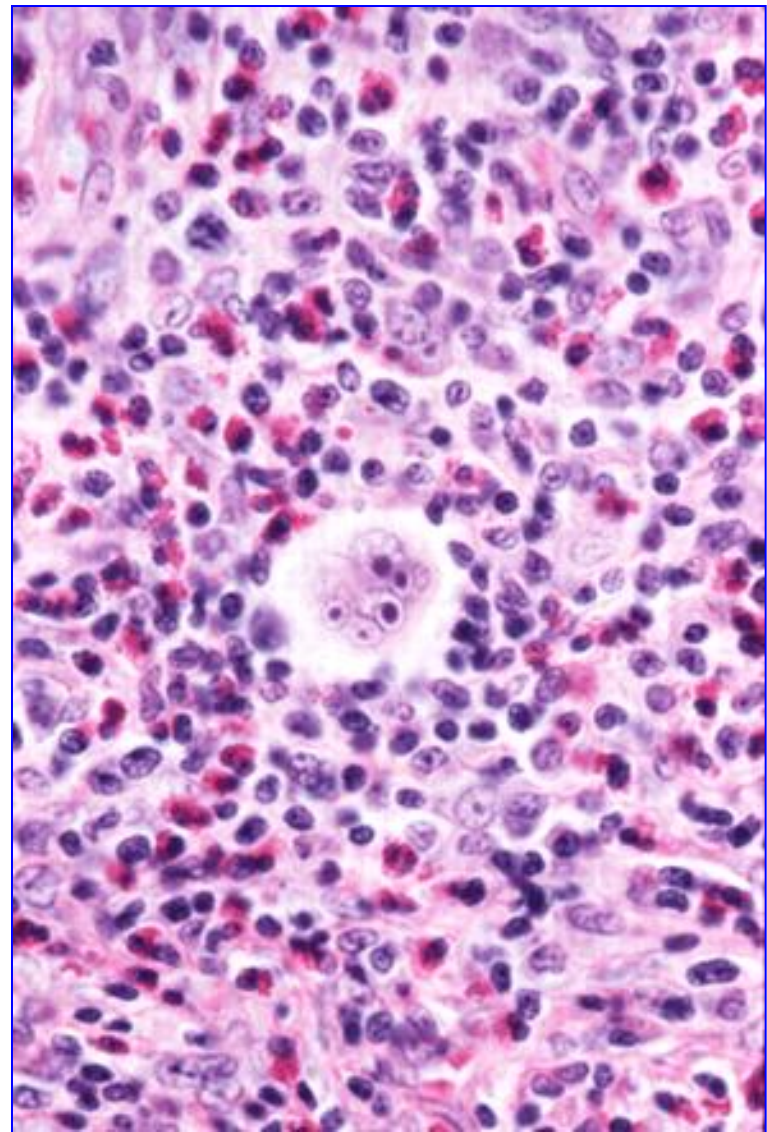
## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO 2016

<b>ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN</b>	<b>HODGKIN LYMPHOMA</b>
Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin, οζώδης σκλήρυνση Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin, μικτή κυτταροβρίθεια Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin, πλούσιο σε λεμφοκύτταρα Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin, λεμφοπενικό	Classic Hodgkin lymphoma Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma
<b>ΛΕΜΦΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b>	<b>IMMUNODEFICIENCY-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS</b>
Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές μετά από μεταμόσχευση (ΛΔΜΜ) Μη-καταστρεπτικές Πλασματοκυτταρική υπερπλασία Λοιμώδης μονοπυρήνωση Εκσεσημασμένη λεμφοζιδιακή υπερπλασία Πολύμορφες ΛΔΜΜ Μονόμορφες ΛΔΜΜ Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin ΛΔΜΜ	Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) Non-destructive Plasmacytic hyperplasia Infectious mononucleosis Florid follicular hyperplasia Polymorphic PTLD Monomorphic PTLD Classic Hodgkin lymphoma PTLD
Άλλες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με ιατρογενή ανοσοανεπάρκεια	Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders
<b>ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ</b>	<b>HISTIOCYTIC AND DENDRITIC CELL NEOPLASMS</b>
Ιστοκυτταρικό σάρκωμα	Histiocytic sarcoma
Ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, με μη ειδικούς χαρακτήρες	Langerhans cell histiocytosis, NOS
Μονοοστική ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans	Langerhans cell histiocytosis, monostotic
Πολυοστική ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans	Langerhans cell histiocytosis, polyostotic
Γενικευμένη ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans	Langerhans cell histiocytosis, disseminated
Σάρκωμα από κύτταρα Langerhans	Langerhans cell sarcoma
Όγκος από απροσδιόριστα δενδριτικά κύτταρα	Indeterminate dendritic cell tumour
Σάρκωμα από διαπλεκόμενα δενδριτικά κύτταρα	Interdigitating dendritic cell sarcoma
Σάρκωμα από λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα	Follicular dendritic cell sarcoma
Όγκος από ινοβλαστικά δικτυοκύτταρα	Fibroblastic reticular cell tumour
Γενικευμένο νεανικό ξανθοκοκκίωμα	Disseminated juvenile xanthogranuloma
Νόσος Erdheim-Chester	Erdheim-Chester disease

- 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

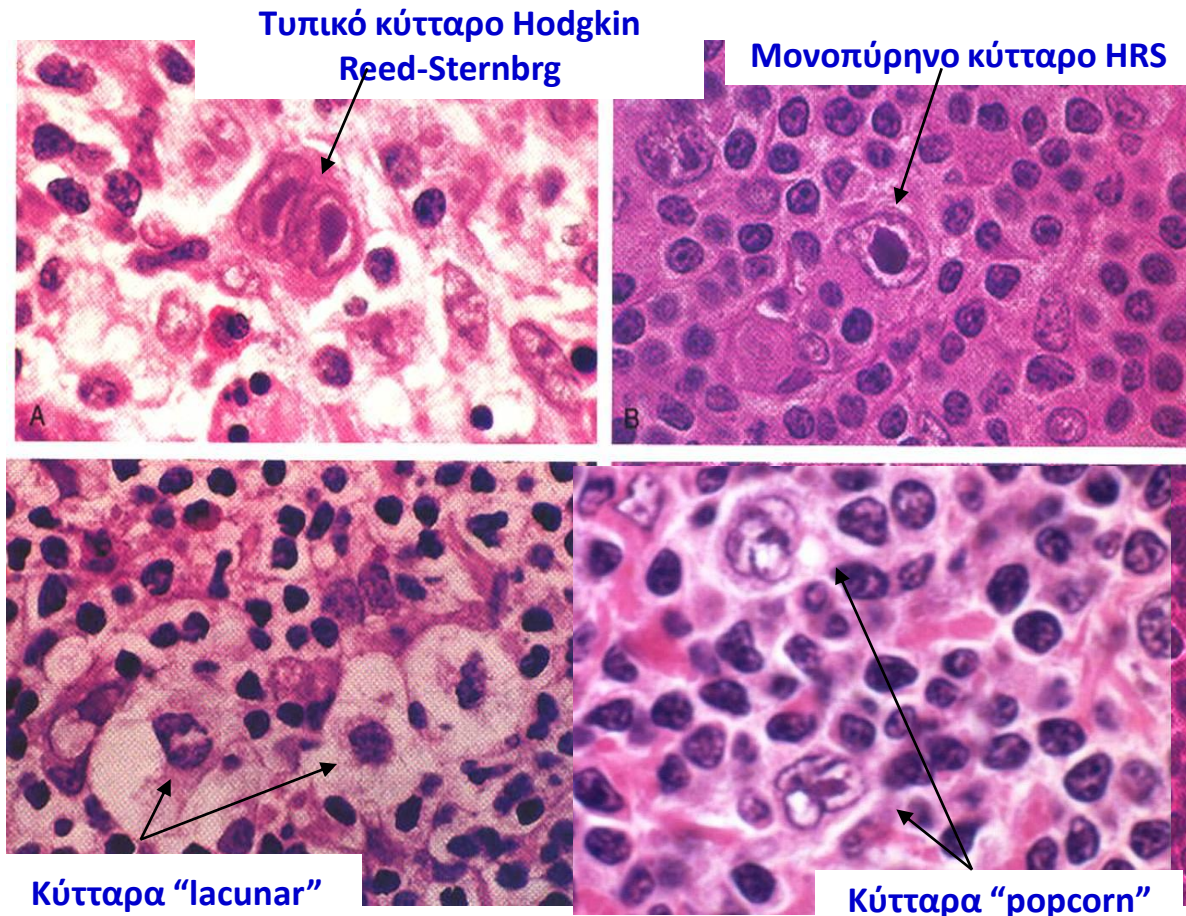
✓ Μικτή

κυτταροβρίθεια

✓ Πλούσιος σε

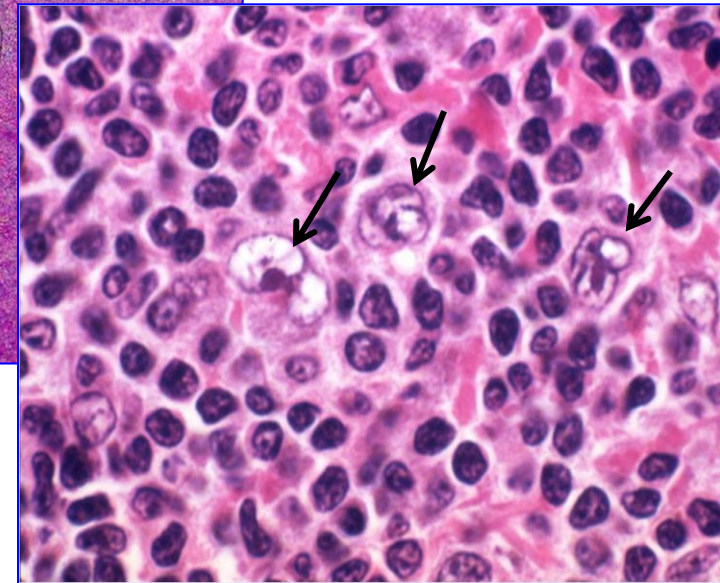
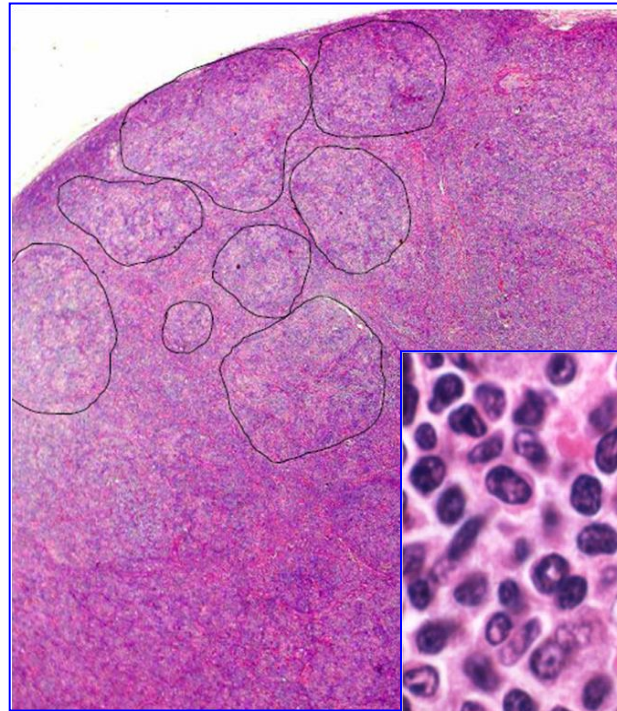
λεμφοκύτταρα

✓ Λεμφοπενικός



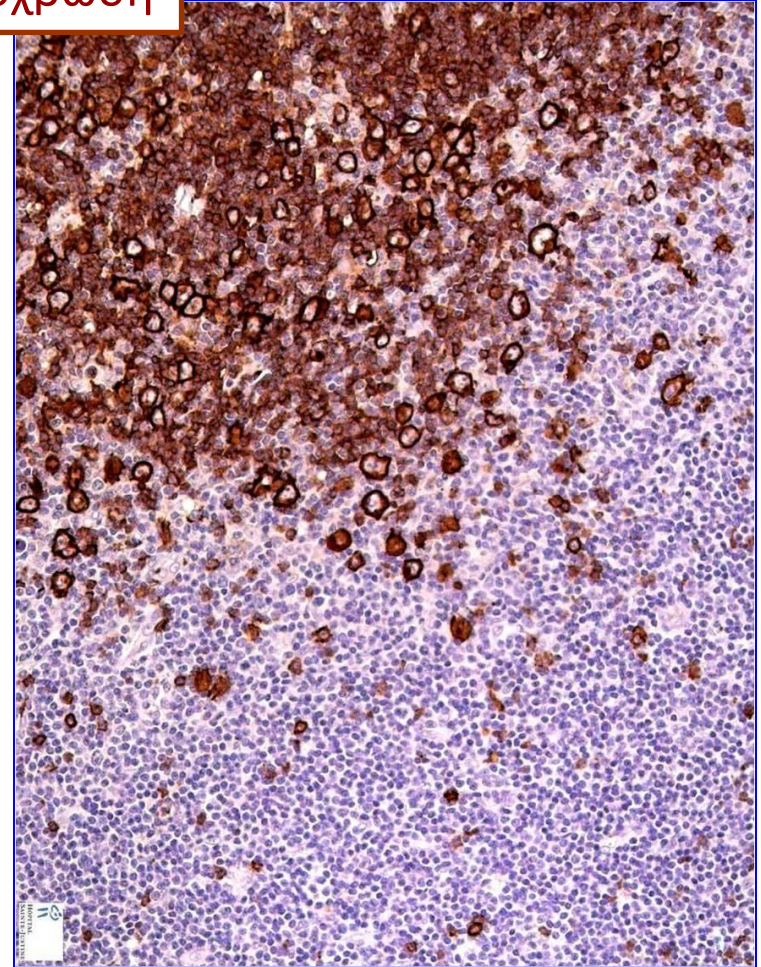
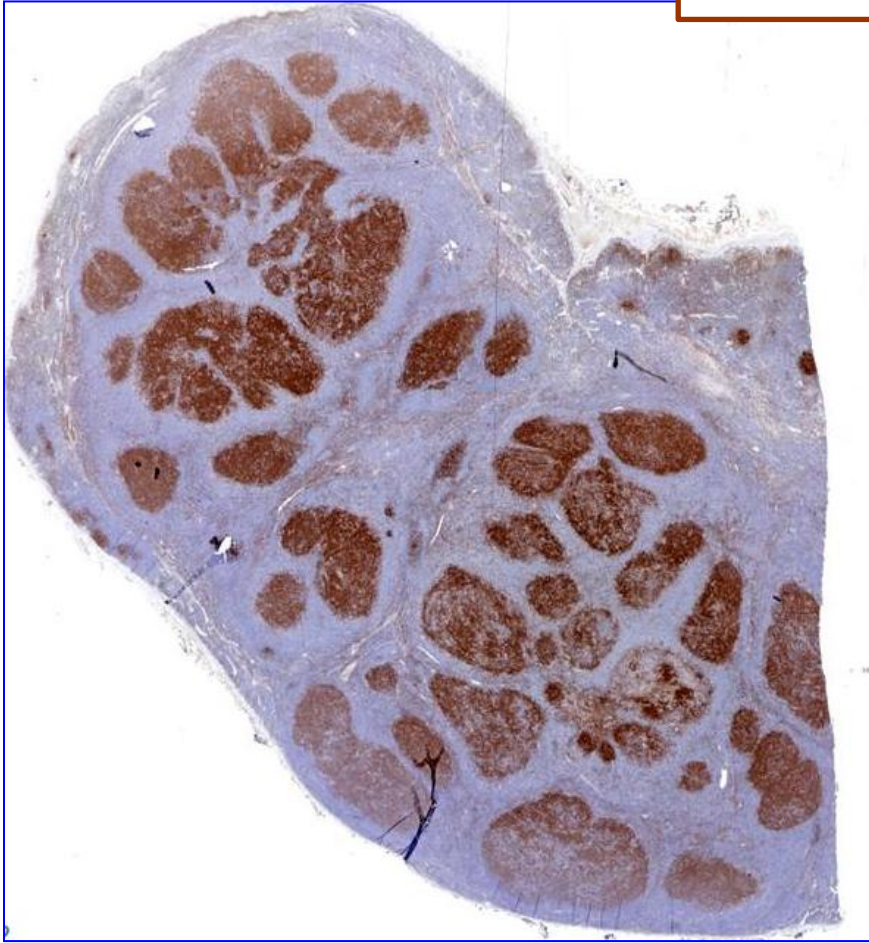
# Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος

- 5% HL
- Οζώδης αρχιτεκτονική  
Μεγάλα μονοπύρρηνα κύτταρα με αναδιπλωμένο πυρήνα που θυμίζει popcorn (βέλη), ανάμεσα σε άφθονα μικρά λεμφοκύτταρα, που επικρατούν, και ιστιοκύτταρα
- Κύτταρο προέλευσης:  
B- κύτταρο βλαστικού κέντρου, στάδιο διαφοροποίησης κεντροβλάστης



# Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος (2)

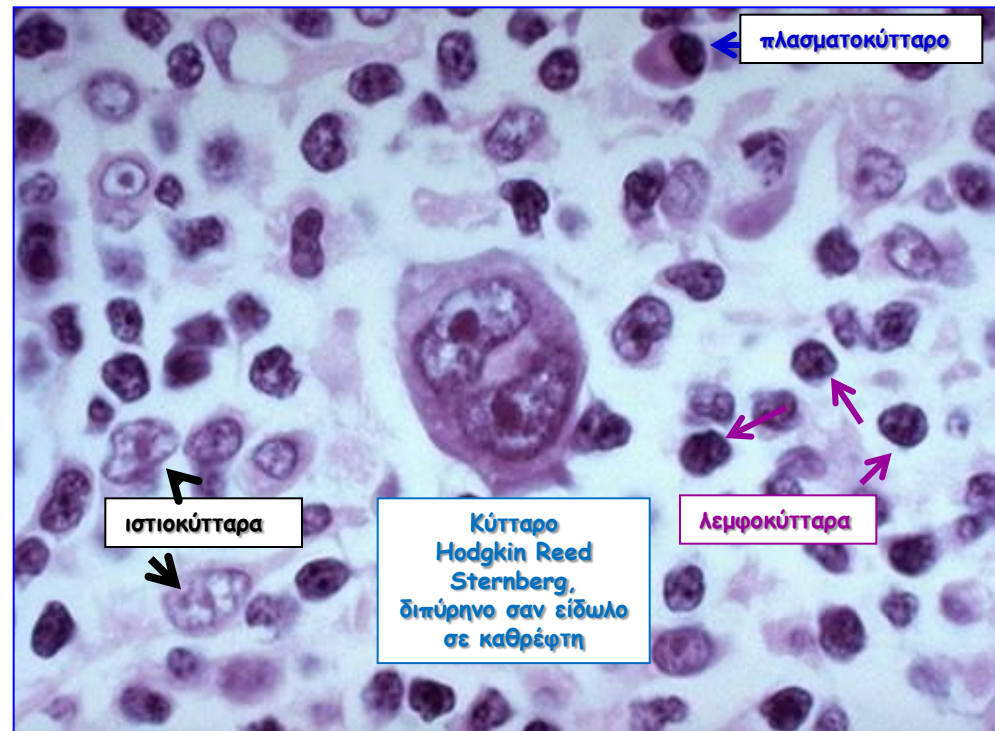
CD20 ανοσοχρώση



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

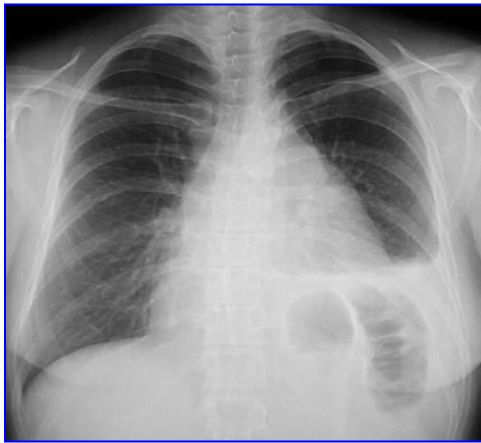
# Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (HL)

- 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%)

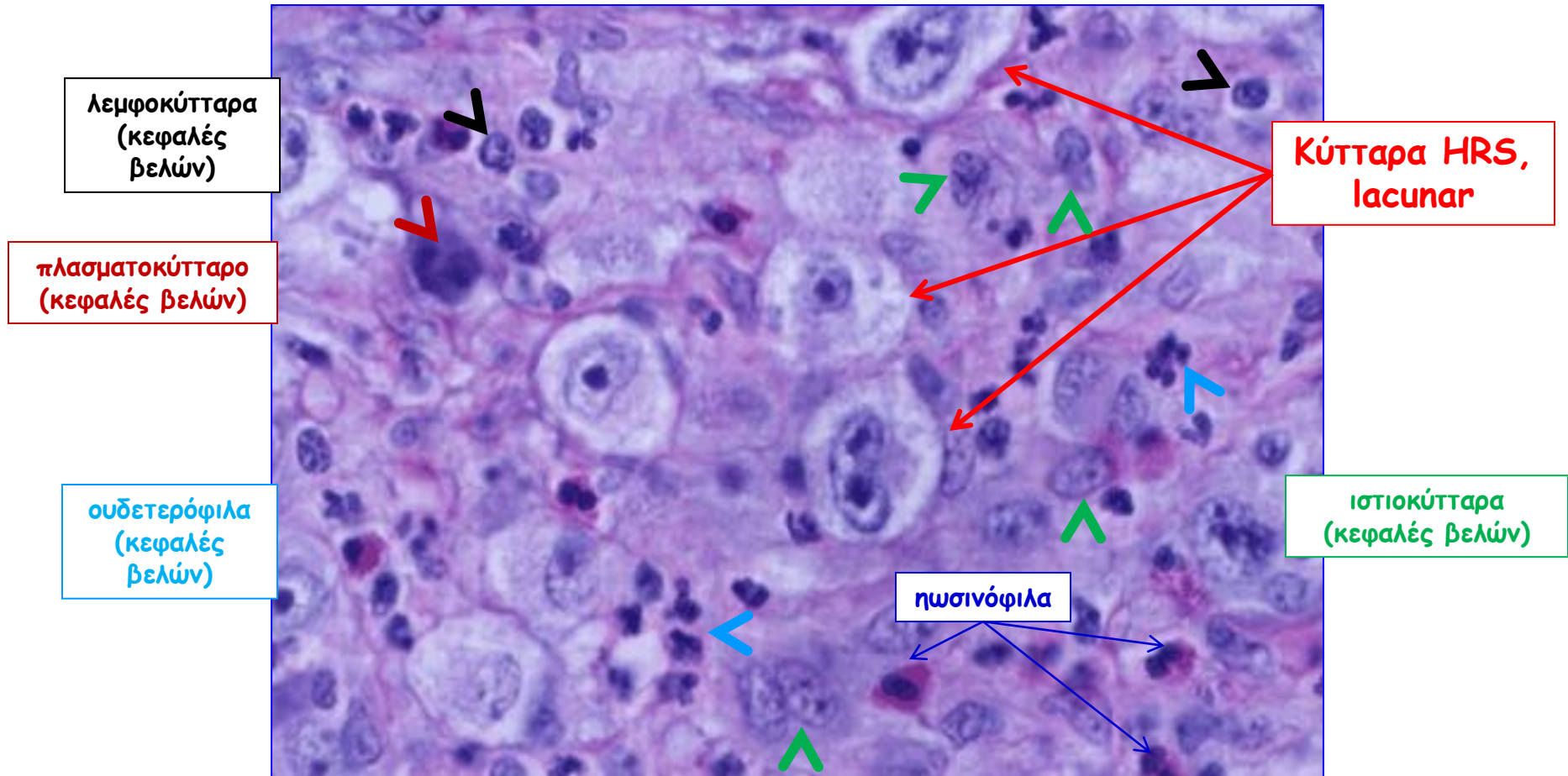


Οζώδης, η επιφάνεια διατομής του λεμφαδένα



Δέσμες κολλαγόνου, περιβάλλουν πλήρως ή μερικώς κυτταροβριθείς όζους

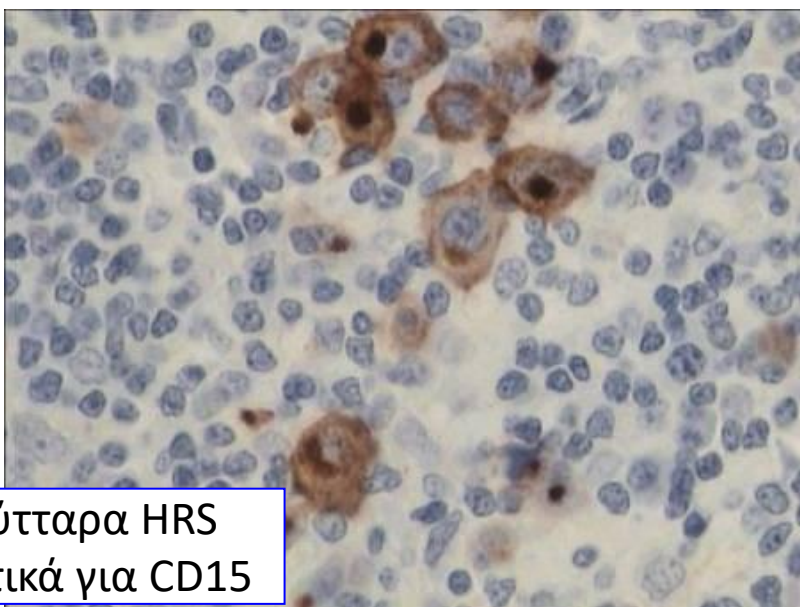
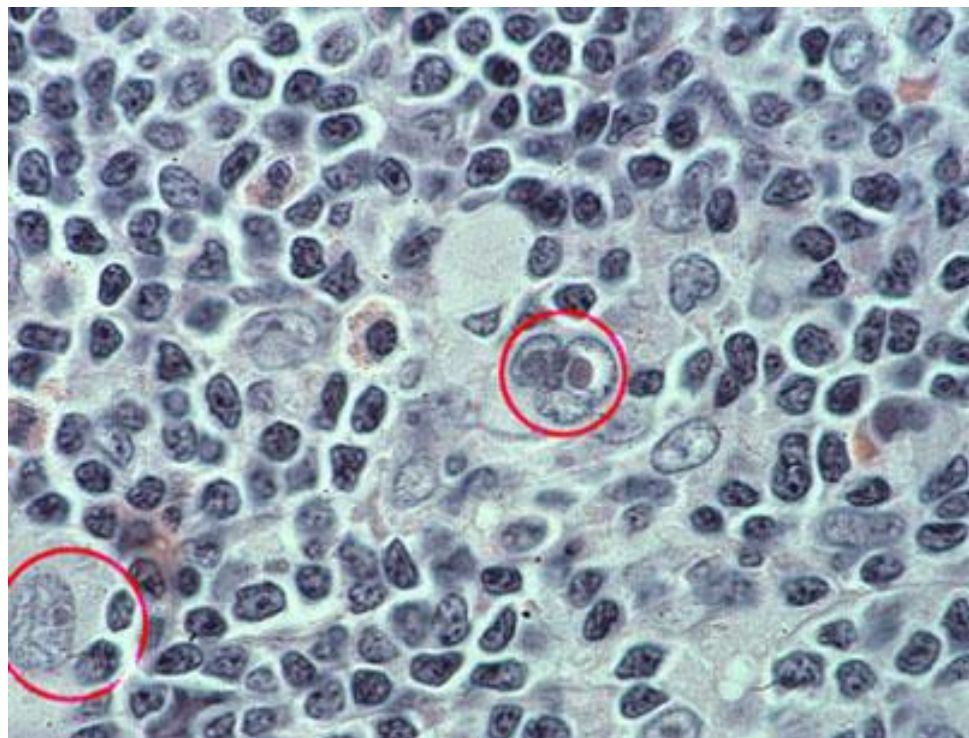
# Κλασικό ΗΛ, οζώδης σκλήρυνση (2)



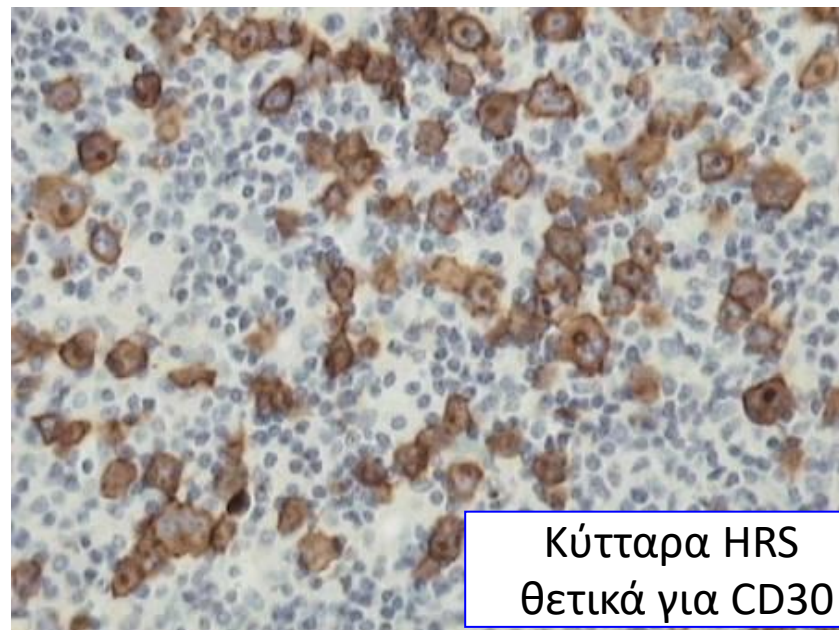
Κύτταρα "lacunar" (βοθριωτά) με πολύμορφους, μεγάλους, λοβωτούς πυρήνες, που περιβάλλονται από διαυγή άλω και έχουν μεγάλα, ηωσινόφιλα πυρήνια, ξεχωρίζουν σε φλεγμονώδες υπόστρωμα μικρών λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ιστιοκυττάρων, ουδεροφίλων και πλασματοκυττάρων

## Κλασικό HL, μικτή κυτταροβρίθεια

- Δεύτερος σε συχνότητα ιστολογικός τύπος HL (25%)
- Τα HRS κύτταρα εκφράζουν συχνά την πρωτεΐνη LMP-1 του EBV (75%)



Κύτταρα HRS  
θετικά για CD15



Κύτταρα HRS  
θετικά για CD30

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

# Αιτιολογία-Παθογένεια

- ❖ Μοριακές μελέτες κατέδειξαν ότι τα κύτταρα HRS, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, έχουν χαρακτηριστικά **B-κυττάρου του βλαστικού κέντρου**.  
Σπάνια είναι T-κυτταρικής προέλευσης
- ❖ **Γονιδίωμα του ιού Epstein Barr** έχει ταυτοποιηθεί στα κύτταρα HRS (κυρίως στον τύπο του μικτού κυτταρικού πληθυσμού).  
Η EBV λοίμωξη προηγείται της νεοπλασματικής μεταμόρφωσης.  
*Ενδεχομένως, η EBV λοίμωξη συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου*

# Αιτιολογία-Παθογένεια

(2)

- ❖ Τα κύτταρα HRS περιέχουν **υψηλά επίπεδα του παράγοντα NF-κB**, ενός μεταγραφικού παράγοντα ο οποίος διεγείρει, φυσιολογικά, τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων και προστατεύει τα Β-κύτταρα από σήματα που επάγουν την απόπτωση.

*Η ανώμαλη ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κB μπορεί να εμπλέκεται στη λεμφωματογένεση.*

# Αιτιολογία-Παθογένεια

(3)

- ❖ Το μη νεοπλασματικό φλεγμονώδες διήθημα αποτελεί συνέπεια της έκκρισης ποικιλίας κυτταροκινών από τα κύτταρα HRS, όπως:
  - IL-5** (χημειοελκτικός και αυξητικός παράγοντας των ηωσινοφίλων)
  - TGF-β** (επάγει ίνωση)
  - IL-13** (διεγείρει κύτταρα HRS, αυτοκρινής δράση)
- ❖ Επιπλέον, τα φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να παράγουν παράγοντες (όπως CD30 συνδέτη) που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και επιβίωση των κυττάρων HRS

# Αιτιολογία-Παθογένεια

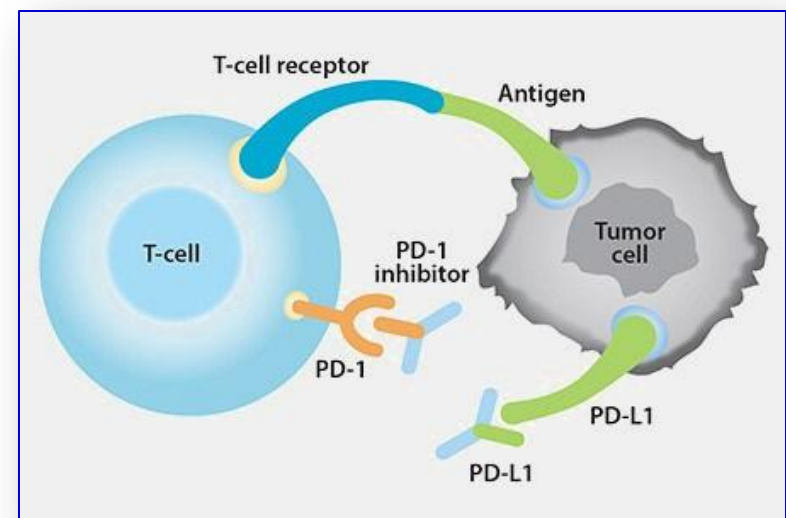
(4)

- ❖ Το λέμφωμα Hodgkin αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα όγκου που διαφεύγει από την ανοσοεπιτήρηση του ξενιστή μέσω της έκφρασης πρωτεϊνών που αναστέλλουν τη λειτουργία των Τ-κυττάρων

**HRS κύτταρα εκφράζουν υψηλά επίπεδα PD-L** (programme death-ligand) που ανταγωνίζεται την Τ-ανοσοαπόκριση

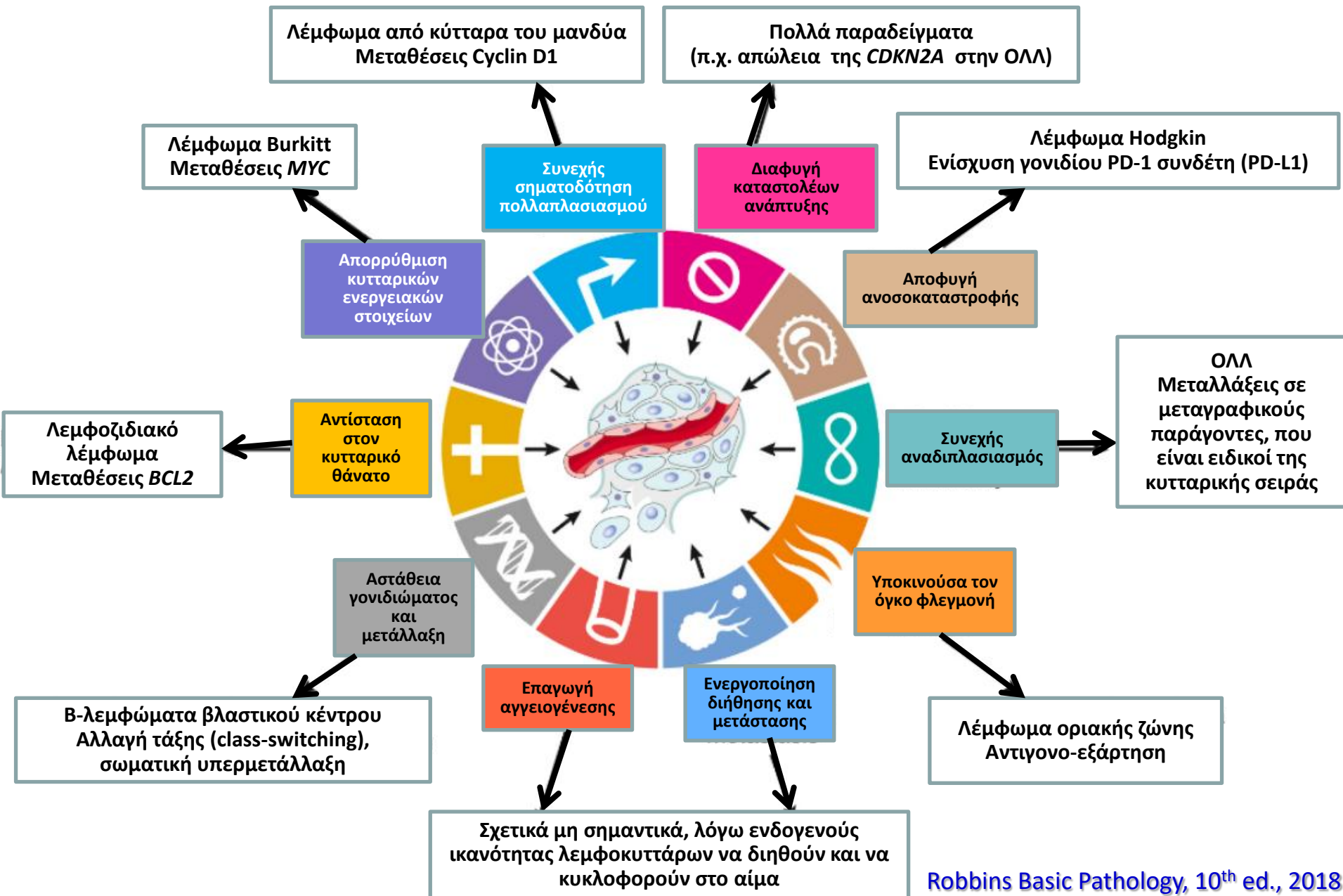
**Υπερέκφραση PD-L1 & PD-L2** (χρωμ. 9)

*Ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1*  
(δεσμεύουν PD-1, υποδοχέα Τ κυττάρου για PD-L):  
ανταπόκριση ανθεκτικών όγκων (επανενεργοποίηση ανοσοαπόκρισης)





# Χαρακτηριστικά καρκίνου ως παραδείγματα συγκεκριμένων νεοπλασμάτων του λεμφικού ιστού





# The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee

Elias Campo,<sup>1</sup> Elaine S. Jaffe,<sup>2</sup> James R. Cook,<sup>3</sup> Leticia Quintanilla-Martinez,<sup>4</sup> Steven H. Swerdlow,<sup>5</sup> Kenneth C. Anderson,<sup>6</sup> Pierre Brousset,<sup>7</sup> Lorenzo Cerroni,<sup>8</sup> Laurence de Leval,<sup>9</sup> Stefan Dirnhofer,<sup>10</sup> Ahmet Dogan,<sup>11</sup> Andrew L. Feldman,<sup>12</sup> Falko Fend,<sup>4</sup> Jonathan W. Friedberg,<sup>13</sup> Philippe Gaulard,<sup>14,15</sup> Paolo Ghia,<sup>16</sup> Steven M. Horwitz,<sup>17</sup> Rebecca L. King,<sup>12</sup> Gilles Salles,<sup>17</sup> Jesus San-Miguel,<sup>18</sup> John F. Seymour,<sup>19</sup> Steven P. Treon,<sup>6</sup> Julie M. Vose,<sup>20</sup> Emanuele Zucca,<sup>21</sup> Ranjana Advani,<sup>22</sup> Stephen Ansell,<sup>23</sup> Wing-Yan Au,<sup>24</sup> Carlos Barrionuevo,<sup>25</sup> Leif Bergsagel,<sup>26</sup> Wing C. Chan,<sup>27</sup> Jeffrey I. Cohen,<sup>28</sup> Francesco d'Amore,<sup>29</sup> Andrew Davies,<sup>30</sup> Brunangelo Falini,<sup>31</sup> Irene M. Ghobrial,<sup>6,32</sup> John R. Goodlad,<sup>33</sup> John G. Gribben,<sup>34</sup> Eric D. Hsi,<sup>35</sup> Brad S. Kahl,<sup>36</sup> Won-Seog Kim,<sup>37</sup> Shaji Kumar,<sup>23</sup> Ann S. LaCasce,<sup>6</sup> Camille Laurent,<sup>7</sup> Georg Lenz,<sup>38</sup> John P. Leonard,<sup>39</sup> Michael P. Link,<sup>40</sup> Armando Lopez-Guillermo,<sup>41</sup> Maria Victoria Mateos,<sup>42</sup> Elizabeth Macintyre,<sup>43</sup> Ari M. Melnick,<sup>44</sup> Franck Morschhauser,<sup>45</sup> Shigeo Nakamura,<sup>46</sup> Marina Narbaitz,<sup>47</sup> Astrid Pavlovsky,<sup>48</sup> Stefano A. Pileri,<sup>49</sup> Miguel Piris,<sup>50</sup> Barbara Pro,<sup>51</sup> Vincent Rajkumar,<sup>12</sup> Steven T. Rosen,<sup>52</sup> Birgitta Sander,<sup>53</sup> Laurie Sehn,<sup>54</sup> Margaret A. Shipp,<sup>6</sup> Sonali M. Smith,<sup>55</sup> Louis M. Staudt,<sup>56</sup> Catherine Thieblemont,<sup>57,58</sup> Thomas Tousseyn,<sup>59</sup> Wyndham H. Wilson,<sup>56</sup> Tadashi Yoshino,<sup>60</sup> Pier-Luigi Zinzani,<sup>61</sup> Martin Dreyling,<sup>62</sup> David W. Scott,<sup>54</sup> Jane N. Winter,<sup>63</sup> and Andrew D. Zelenetz<sup>17,64</sup>

**Table 1. International Consensus Classification of mature lymphoid and histiocytic/dendritic cell neoplasms**

<b>Mature B-cell neoplasms</b>
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis
Chronic lymphocytic leukemia type
Non-chronic lymphocytic leukemia type
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Immunoglobulin M (IgM) monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
IgM MGUS, plasma cell type*
IgM MGUS, not otherwise specified (NOS)*
Primary cold agglutinin disease*
Heavy chain diseases
Mu heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Alpha heavy chain disease
Plasma cell neoplasms
Non-IgM MGUS
Multiple myeloma (plasma cell myeloma)*
Multiple myeloma, NOS
Multiple myeloma with recurrent genetic abnormality
Multiple myeloma with CCND family translocation
Multiple myeloma with MAF family translocation
Multiple myeloma with NSD2 translocation
Multiple myeloma with hyperdiploidy
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Monoclonal Ig deposition diseases
Ig light chain amyloidosis (AL)*
Localized AL amyloidosis*
Light chain and heavy chain deposition disease
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Primary cutaneous marginal zone lymphoproliferative disorder*
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia
Duodenal-type follicular lymphoma
<i>BCL2-R-negative, CD23-positive follicle center lymphoma</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Pediatric-type follicular lymphoma

**Table 1. (continued)**

Testicular follicular lymphoma*
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement*
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia
Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Germinal center B-cell subtype
Activated B-cell subtype
<i>Large B-cell lymphoma with 11q aberration*</i>
Nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma*
T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis*
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Intravascular large B-cell lymphoma
<i>HHV-8 and Epstein-Barr virus-negative primary effusion-based lymphoma*</i>
Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer*
Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma
Lymphomatoid granulomatosis
Epstein-Barr virus-positive polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder, NOS*
ALK-positive large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
HHV-8-associated lymphoproliferative disorders
Multicentric Castleman disease
HHV-8-positive geminotropic lymphoproliferative disorder
HHV-8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements*
<i>High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL6 rearrangements*</i>
High-grade B-cell lymphoma, NOS
Primary mediastinal large B-cell lymphoma
Mediastinal gray-zone lymphoma*
<b>Classic Hodgkin lymphoma</b>
Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma
<b>Mature T-cell and NK-cell neoplasms</b>
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia

*Italic font indicates provisional tumor entities.*

\*Changes from the 2016 WHO classification.

†These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond.

Downloaded from <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/11/2219/1921036/blood.202019861c.pdf> by guest on 06 January 2023

Table 1. (continued)

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Epstein-Barr virus–positive T-cell/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood*
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
Classic
Systemic
Severe mosquito bite allergy
Chronic active Epstein-Barr virus disease, systemic (T-cell and NK-cell phenotype)
Systemic Epstein-Barr virus–positive T-cell lymphoma of childhood
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Aggressive NK-cell leukemia
Primary nodal Epstein-Barr virus–positive T-cell/NK-cell lymphoma*
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Type II refractory celiac disease*
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
Intestinal T-cell lymphoma, NOS
Indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*
Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous small/medium CD4 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorder
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorder*
Primary cutaneous CD8 <sup>+</sup> aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Follicular helper T-cell lymphoma*
Follicular helper T-cell lymphoma, angioimmunoblastic type (angioimmunoblastic T-cell lymphoma)
Follicular helper T-cell lymphoma, follicular type
Follicular helper T-cell lymphoma, NOS
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma
<b>Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders</b>
Posttransplant lymphoproliferative disorders
Nondestructive posttransplant lymphoproliferative disorders
Plasmacytic hyperplasia posttransplant lymphoproliferative disorder

Table 1. (continued)

Infectious mononucleosis posttransplant lymphoproliferative disorder
Florid follicular hyperplasia posttransplant lymphoproliferative disorder
Polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder
Monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorder (B-cell and T-cell/NK-cell types)†
Classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorder†
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders
<b>Histiocytic and dendritic cell neoplasms</b>
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell histiocytosis*
Interdigitating dendritic cell sarcoma*
ALK-positive histiocytosis*
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease
Rosai-Dorfman-Destombes disease*
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell sarcoma*
Epstein-Barr virus–positive inflammatory follicular dendritic cell/fibroblastic reticular cell tumor*

*Italic font indicates provisional tumor entities.*

\*Changes from the 2016 WHO classification.

†These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond.