

Χαμηλού βαθμού κακοηθείας Non Hodgkin λεμφώματα

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας

Χαμηλού βαθμού κακοηθείας Non Hodgkin λεμφώματα

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

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

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας Non Hodgkin λεμφώματα

Τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα (B-NHL) συνιστούν το 35% των λεμφωμάτων. Στην τελευταία ταξινόμηση του World Health Organization (WHO) τονίζεται πάντως ότι σε κάθε κλινική οντότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας μπορεί να παρατηρηθεί **μεγάλο εύρος κλινικής συμπεριφοράς και ιστολογική ή κλινική εξέλιξη.**

Έτσι, οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού **δεν ταξινομούνται πλέον με όρους επιθετικής ή ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς** και τα θεωρούμενα στο παρελθόν ως B-NHL χαμηλού βαθμού κακοήθειας είναι (με σειρά συχνότητας)

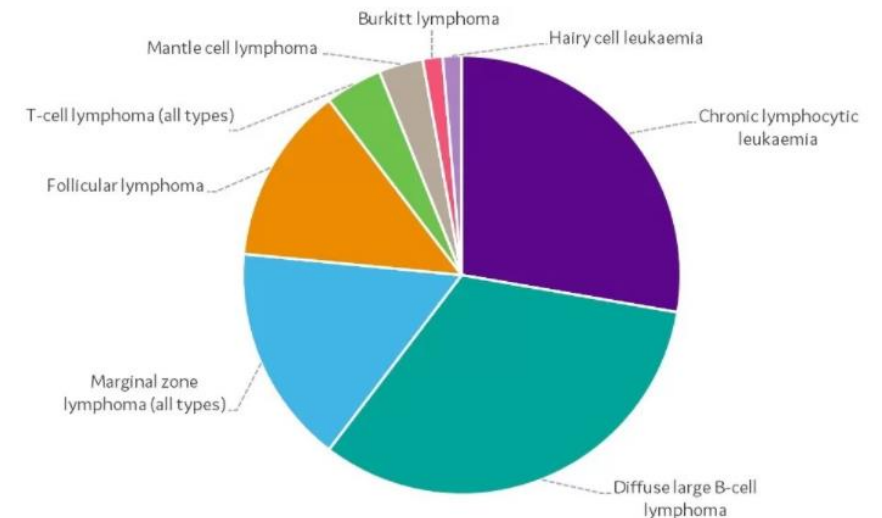
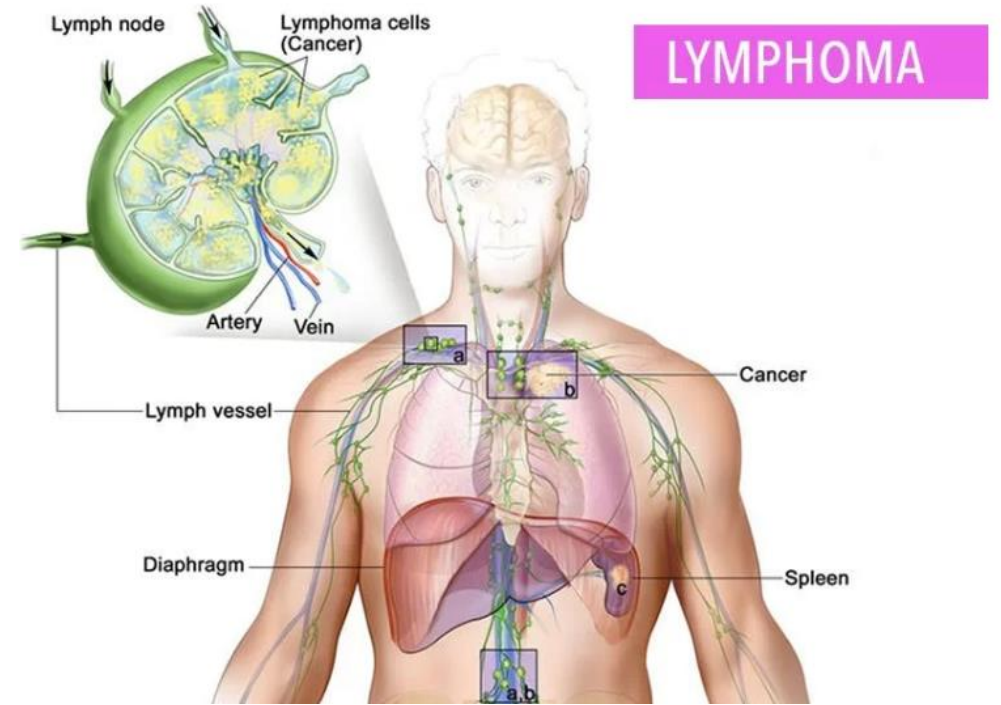
- **λεμφοζιδιακό λέμφωμα**
- **χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα**
- **λέμφωμα οριακής ζώνης**
- **λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων**
- **λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (μακροσφαιριναιμία του Waldenström).**

Χαμηλής κακοήθειας (Low - grade):

- **Αργή εξέλιξη**
- Χωρίς θεραπεία για μήνες ή και χρόνια (watch and wait)
- **Έναρξη θεραπείας σε συμπτώματα**
- **Στόχος ο έλεγχος των συμπτωμάτων**
- Συχνές υποτροπές, σε κάποιες περιπτώσεις επίτευξη ίασης

Υψηλής κακοήθειας (High - grade):

- **Ραγδαία εξέλιξη** με ταχεία εξάπλωση της νόσου σε άλλους λεμφαδένες ή και άλλα όργανα
- **Ανάγκη για άμεση έναρξη θεραπείας**
- **Στόχος η ίαση απο το λέμφωμα**



Λεμφώματα

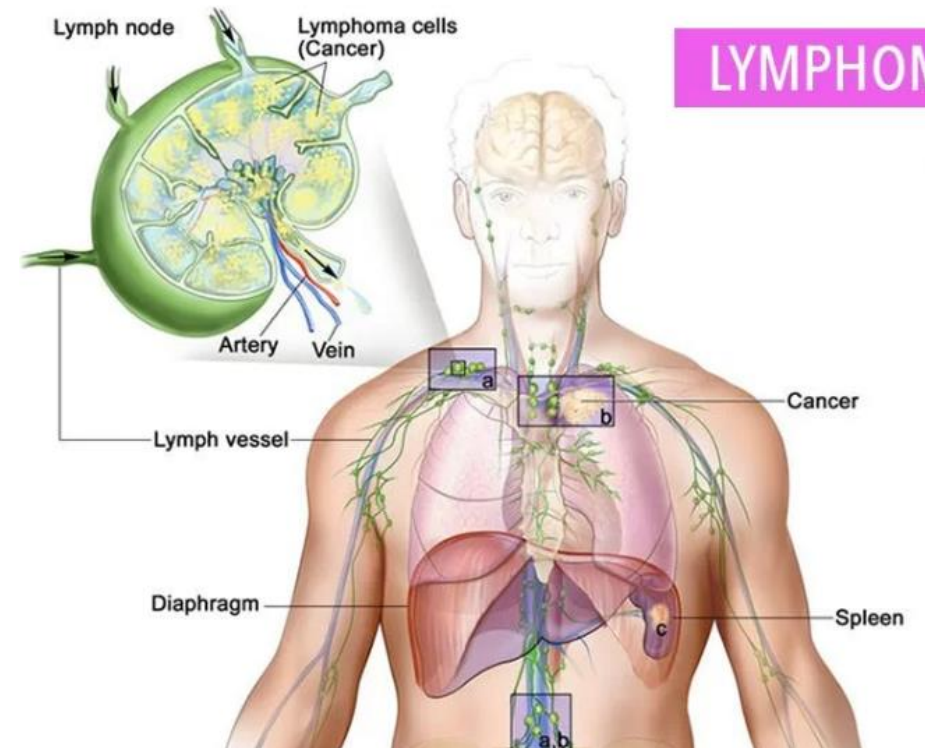
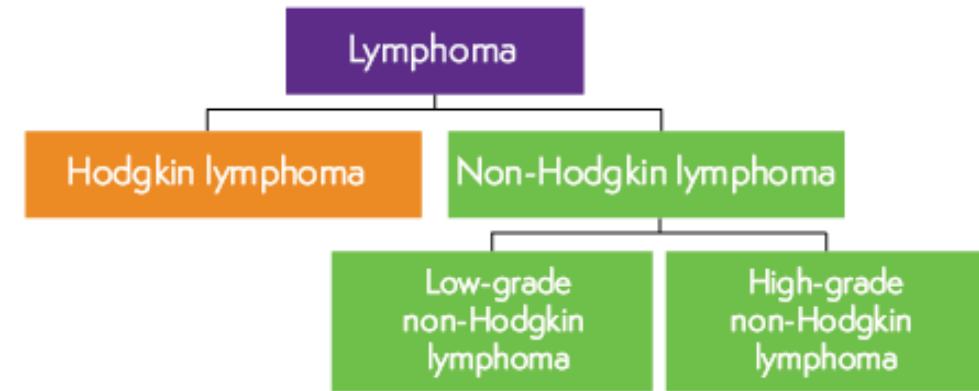
Hodgkin Λέμφωμα

Non-Hodgkin Λέμφωμα

- 22/100.000/έτος
- 4% όλων των νεοπλασιών, πιο συχνό στους άνδρες.
- Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία > 40 ετών

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι:

- **Λοιμώξεις από ιούς όπως ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο Ανθρώπινος T-Λεμφοτρόπος Ιός 1 και 2 (HTLV-1, HTLV-2), το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP)**
- Ιστορικό συγγενούς ή επίκτητης **ανοσοανεπάρκειας**
- Ιστορικό **αυτοάνοσων νοσημάτων** (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος).

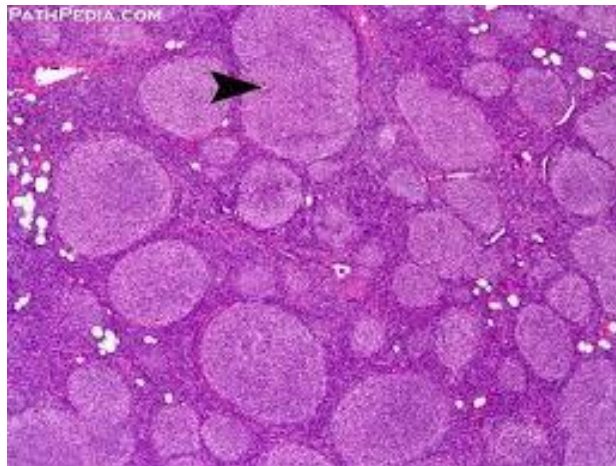
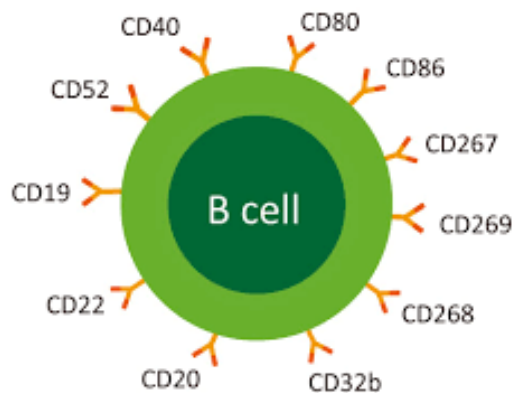


Λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Οζώδες ή Λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Νεοπλασία αποτελούμενη από **B-κύτταρα του βλαστικού κέντρου** των λεμφοζιδίων (κεντροκύτταρα και κεντροβλάστες), στην οποία συνήθως **διατηρείται εν μέρει η οζώδης αρχιτεκτονική**.

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



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

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

grade 1 : < από 5 κεντροβλάστες / ΜΟΠ

grade 2: κεντροβλάστες 6 - 15 / ΜΟΠ

grade 3: >15 κεντροβλάστες / ΜΟΠ

3A με παρουσία κεντροκυττάρων

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

- Διάκριση με βάση την αρχιτεκτονική - ποσοστό οζώδους ανάπτυξης

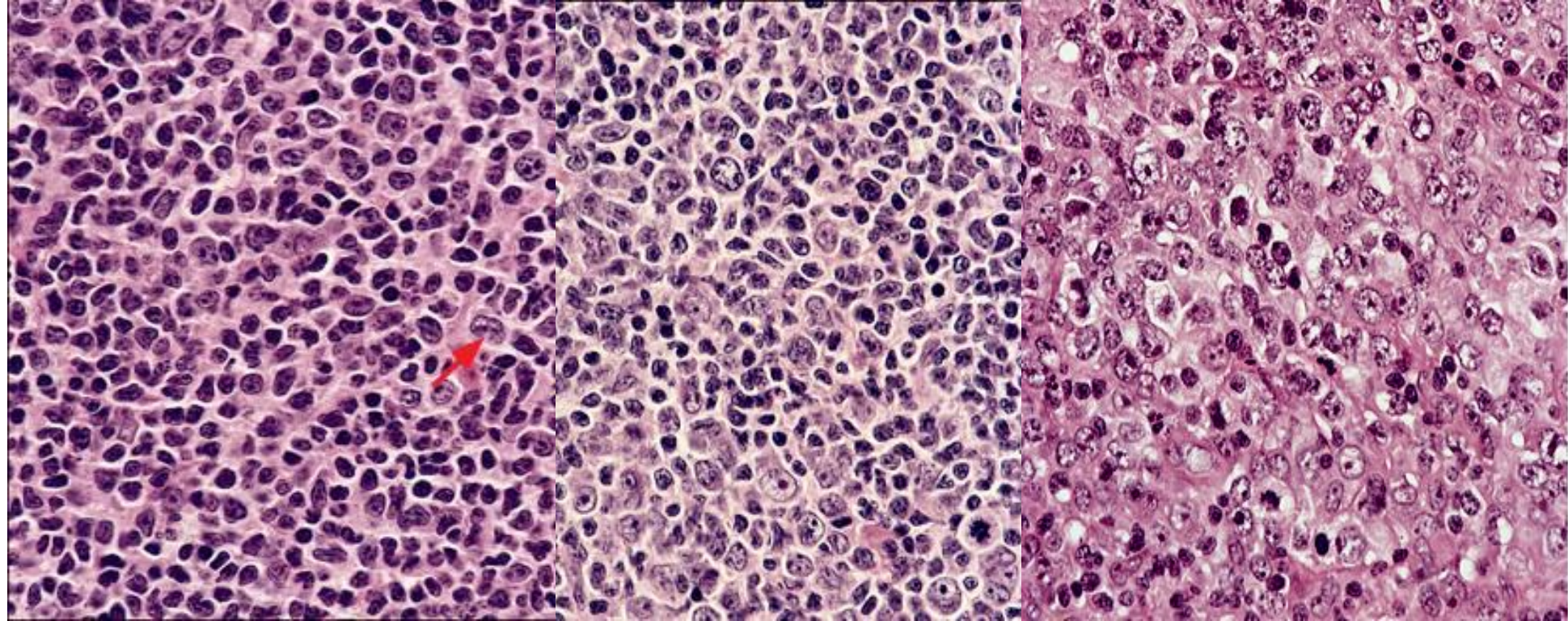
οζώδες > 75%

οζώδες και διάχυτο 25-75%

εστιακά οζώδες < 25%

διάχυτο 0%

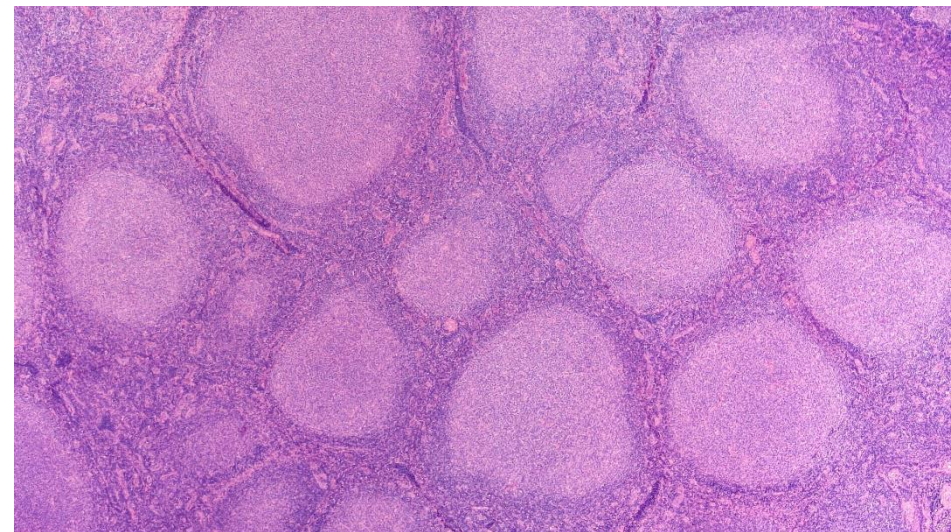
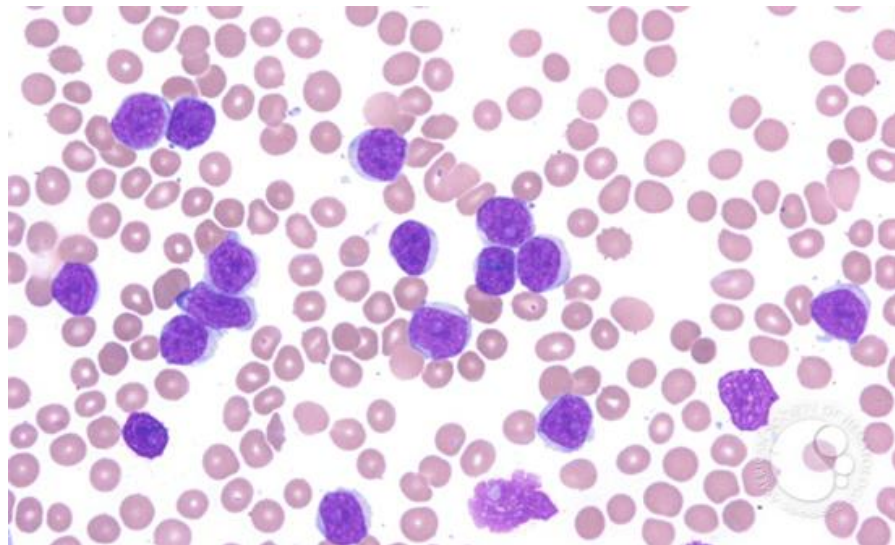
Ο δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki-67** είναι < **20%** στα **grade 1-2**, > **20%** στα **grade 3**



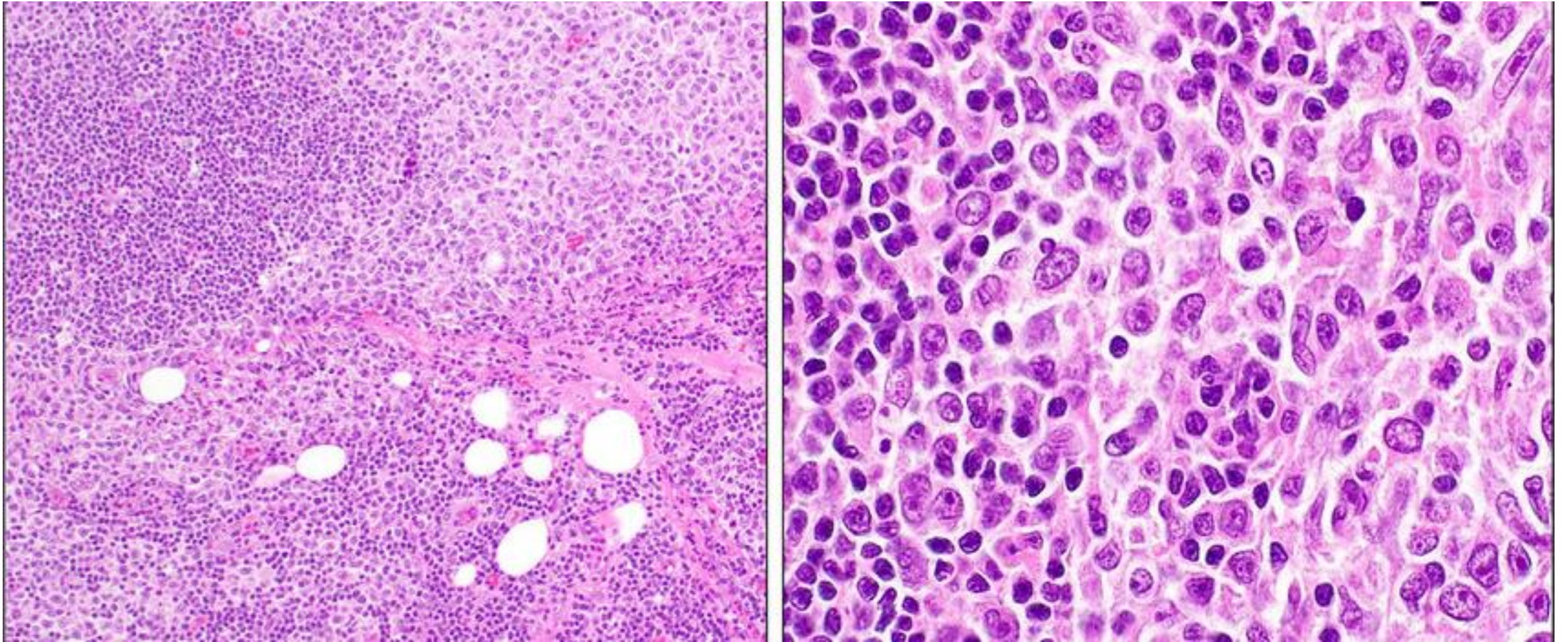
Grade I

Grade II

Grade III



Low-grade follicular lymphoma transforming into diffuse large B-cell lymphoma in the second lymph node biopsy: (A) H&E x100; (B) H&E x400.

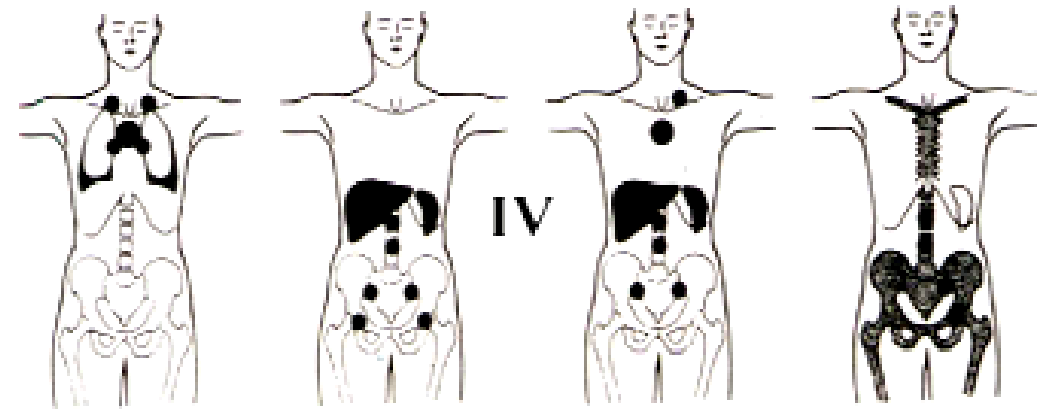
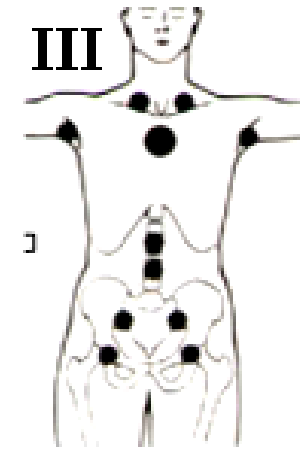
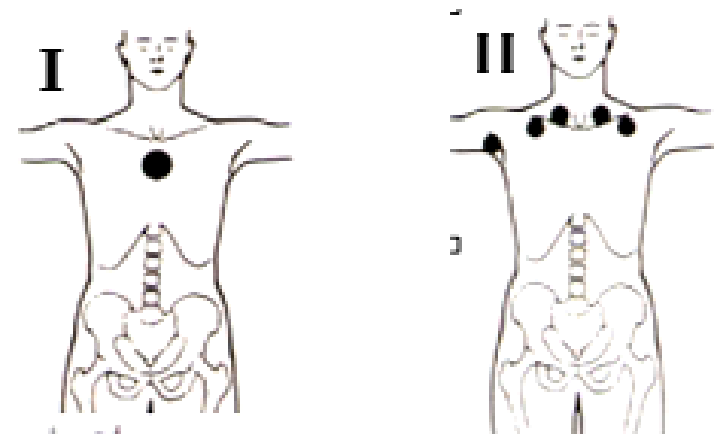


Ann Arbor Staging

- I Single LN region
- II One side of diaphragm
- III Both sides of diaphragm
- IV Disseminated

- A No systemic symptoms
- B Fever, night sweats, weight loss

- E Extralymphatic site
- S Splenic disease



Σταδιοποίηση Ann Arbor (τροποποίηση 31/10/2008)

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

Στάδιο II Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και των τοπικών του λεμφαδένων (IIΕ). Ο αριθμός λεμφαδενικών περιοχών σημειώνεται με δείκτη.

Στάδιο III Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος που μπορεί να συνοδεύεται από εντοπισμένη προσβολή εξωλεμφαδενικού οργάνου (IIIΕ), σπληνός (III S) ή αμφότερων (IIIΕ+S) III(1) περιορισμός στην ανώτερη κοιλιακή χώρα, πάνω από την νεφρική φλέβα III(2) εμπλοκή πυελικών και/ ή παραορτικών λεμφαδένων

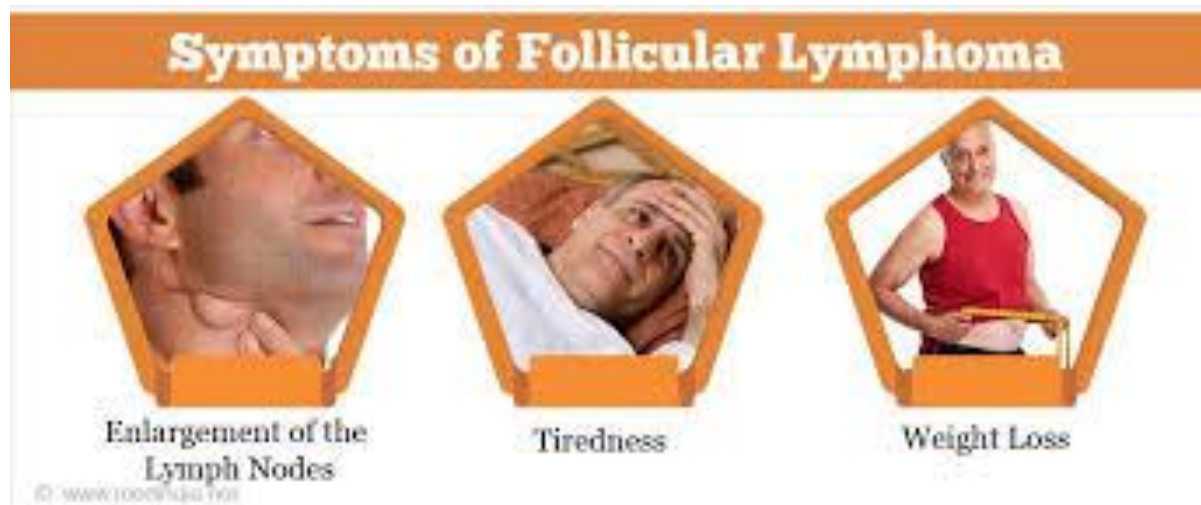
Στάδιο IV Εκτεταμένη (πολυεστιακή) προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς συσχετιζόμενους λεμφαδένες, ή προσβολή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και απομακρυσμένων (όχι τοπικών) λεμφαδένων

A χωρίς συμπτώματα

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

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Συνοπτικά

- 20% των NHL, 40% των χαμηλού βαθμού κακοηθείας NHL
- Ηλικία: ενήλικες ~ 60 έτη, σπάνια σε παιδιά, $\sigma : \rho = 1:1.7$
- **Εκτεταμένη νόσος** (στάδια III, IV) στην διάγνωση αλλά συνήθως (80%) οι ασθενείς είναι **ασυμπτωματικοί**
- **Εντόπιση:** λεμφαδένες, σπλήνας, μυελός (50% των ασθενών), αίμα, Waldeyer, σε εξωλεμφαδενικές εστίες (**δέρμα, πεπτικό, μαλακά μόρια**) πρωτοπαθώς ή κατά την εξέλιξη της νόσου
- Μέση επιβίωση περίπου **10 έτη**
- Κίνδυνος **μετατροπής σε πιο επιθετική μορφή** (DLBCL, Burkitt, Οξεία Β-ΛΛ) 15% στα 5 έτη, 25-30% μετά από τα 10 έτη



Warning Signs of Lymphoma



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα: Κυτταρογενετική, ογκογονίδια

- 70-90 % των περιπτώσεων φέρουν την **t(14;18) αντιμετάθεση**, κατά την οποία το **bcl-2 γονίδιο** από το χρωμόσωμα 18 μετατίθεται πλησίον του IgH/J τόπου στο χρωμόσωμα 14.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση της **BCL-2 πρωτεΐνης** η οποία είναι αρνητικός ρυθμιστής της απόπτωσης.

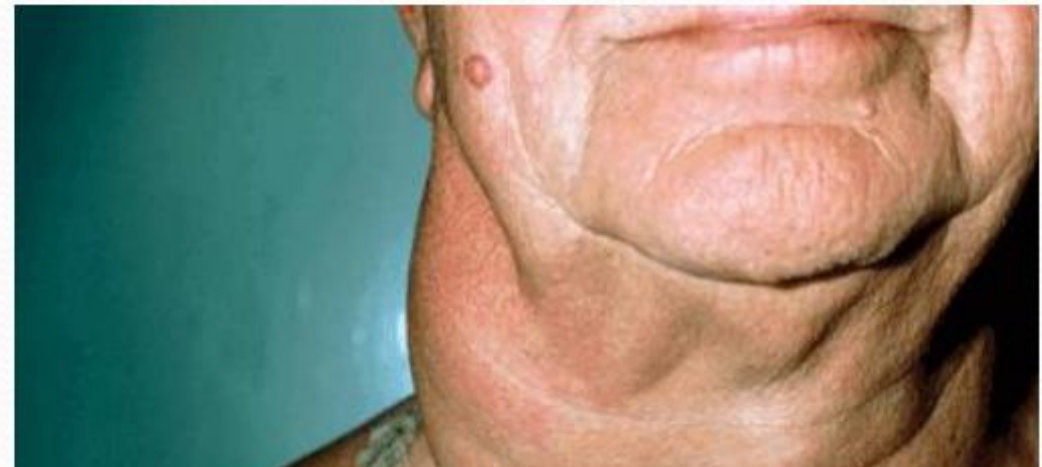
Η t(14;18) αντιμετάθεση και η έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης δεν είναι ειδική για το λεμφοζιδιακό λέμφωμα γιατί ανευρίσκεται σε **30% των διάχυτων λεμφωμάτων από μεγάλα B-κύτταρα**, σε περιφερικό αίμα υγιών δοτών (B-κύτταρα μνήμης) και σε αντιδραστικούς λεμφαδένες.

- Σπάνια μετάθεση του bcl-2 γονιδίου σε τόπο ελαφρών αλύσεων t(2;18) και t(18;22)
- **Επιπλέον βλάβες στο 90% των FL:** -1p, -6q, 10q, 17p, +1, +6p, +7, +8, 12q, +X, +18q/dup.
- **Ο αριθμός τους αυξάνεται με την ιστολογική εξέλιξη και στην μετατροπή σε διάχυτο από μεγάλα B-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL):** απενεργοποίηση του 17p13 (γονίδιο TP53), p16, ενεργοποίηση του MYC

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα

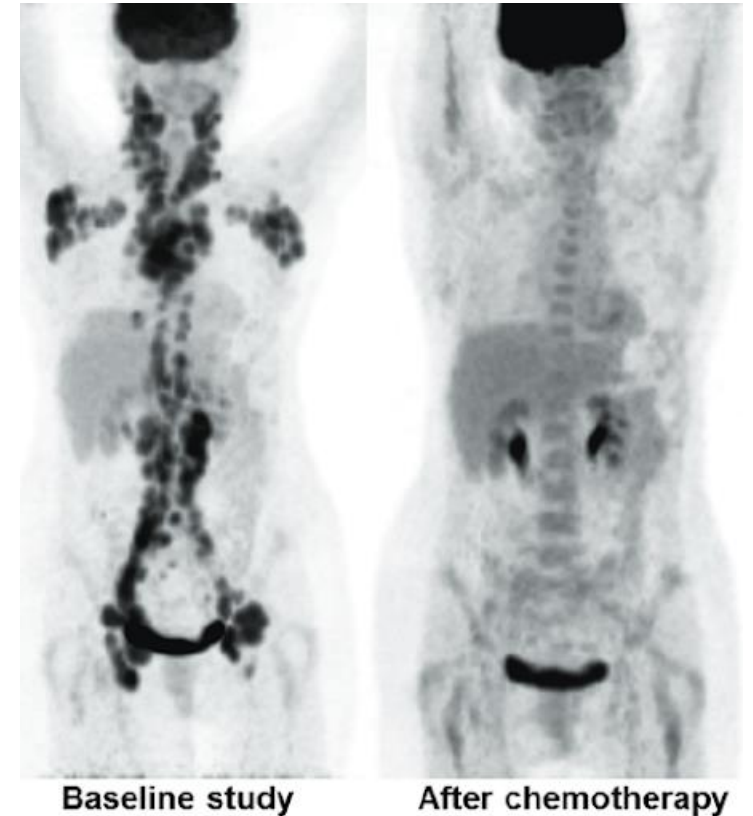


FIGURE 3: Primary cutaneous follicular center B-cell lymphoma. Papules and nodules in the dorsal region



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα: Διάγνωση, σταδιοποίηση

- Βιοψία λεμφαδένα
- Οστεομυελική βιοψία
- CT (τραχήλου, θώρακος, κοιλίας)
- Σπινθηρογράφημα με Ga67 ή PET-CT
- Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος
- Ορολογικοί προγνωστικοί δείκτες (LDH, CRP, β2-Μικροσφαιρίνη, αλβουμίνη)
- Έλεγχος ανοσιακής μνήμης (Mantoux, αντισώματα για HBV, HCV, HIV, CMV)
- FISH: t(14;18)(q32;q21)
- PCR: IGH(V-D-J) ανασυνδυασμοί γονιδίων κλωνικότητα
- Gene Expression Profile



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Πρόγνωση

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- **Μεγάλη ηλικία, $\sigma > \rho$**
- **Οζώδης και διάχυτος αρχιτεκτονική λεμφαδένα, grade III υπότυπος**
- **Επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες (del6q, del1p, del17p, μεταλλάξεις p53)**
- **Στάδιο III-IV (αριθμός λεμφαδενικών μαζών, σημαντική διήθηση μυελού παρουσία ογκώδους νόσου)**
- **Κακή κατάσταση ικανότητας, Β-συμπτώματα**
- **Αναιμία, \uparrow LDH, \uparrow β 2-μικροσφαιρίνη, υπαλβουμιναιμία**
- **Αυξημένος δείκτης πολλαπλασιασμού (Ki 67) των κυττάρων**

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

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

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

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

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

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Θεραπεία

Στάδιο I-II: τοπική ακτινοθεραπεία, παρακολούθηση

Στάδιο III-IV:

Ασυμπτωματικοί ασθενείς: παρακολούθηση (watch and wait) όταν:

<3 λεμφαδενικές περιοχές max. <7 cm, σπλήν <16 cm σε CT, όχι B συμπτώματα, πιεστικά φαινόμενα, ανεπάρκεια μυελού ή προσβολή ζωτικών οργάνων

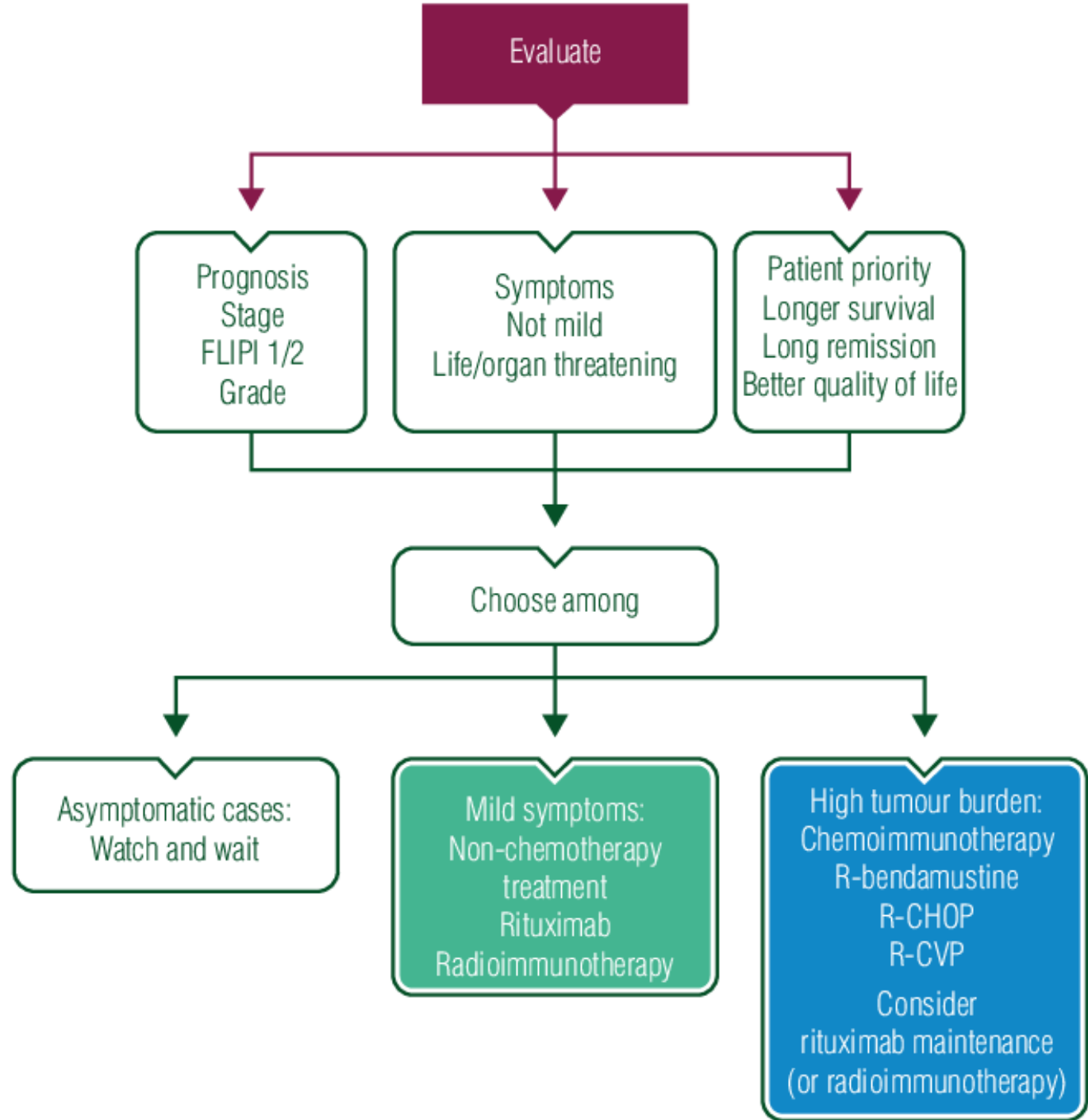
Συμπτωματικοί ασθενείς : χημειο-ανοσο-θεραπεία + κορτικοειδή

- Αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη, μπενταμουστίνη, κυκλοφωσφαμίδη)
- Ανάλογα πουρίνης (φλουδαραμπίνη, κλαδριμπίνη, πεντοστατίνη)
- Μονοκλωνικά αντισώματα: anti-CD20 (Rituximab- R, Ofatumomab, Obinutuzumab-G) Ibritumomab Tiutexan (⁹⁰Y-labeled anti-CD20)
- Αναστολείς κινασών BTK, PI3K (Ibrutinib, Idelalisib), ή BCL-2 (Venetoclax)
- **Συνδυασμένη θεραπεία (R-COP, R-CHOP, BR, GB)**

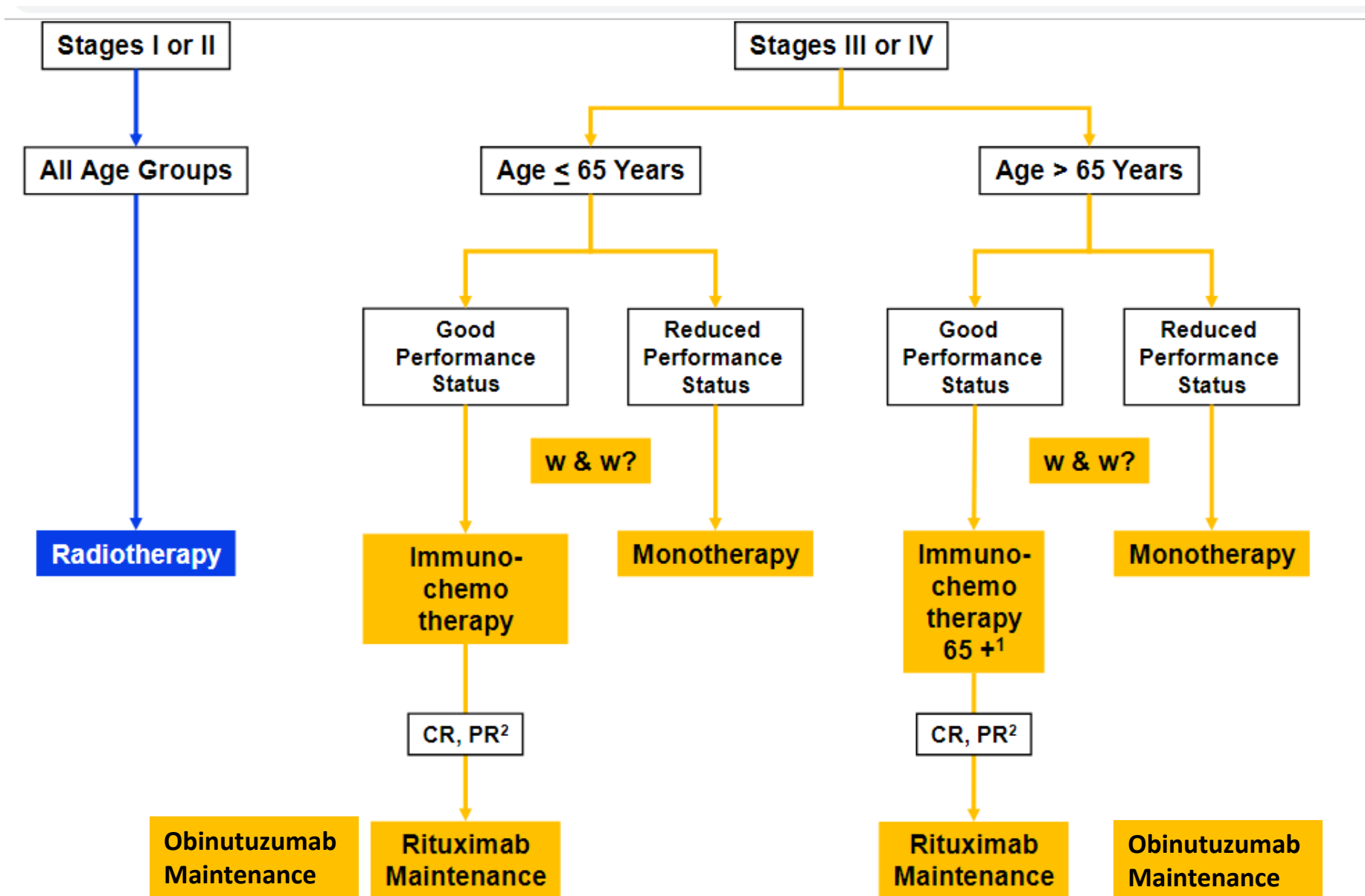
Συντήρηση: Rituximab, Obinutuzumab /8-10 εβδομάδες x 2 έτη

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων:

- **αυτόλογη:** σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με πρώιμη υποτροπή μετά την ΧΜΘ επιβίωση χωρίς νόσο 86% στην 10ετία
- **αλλογενής:** πολύ σπάνια σε υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση



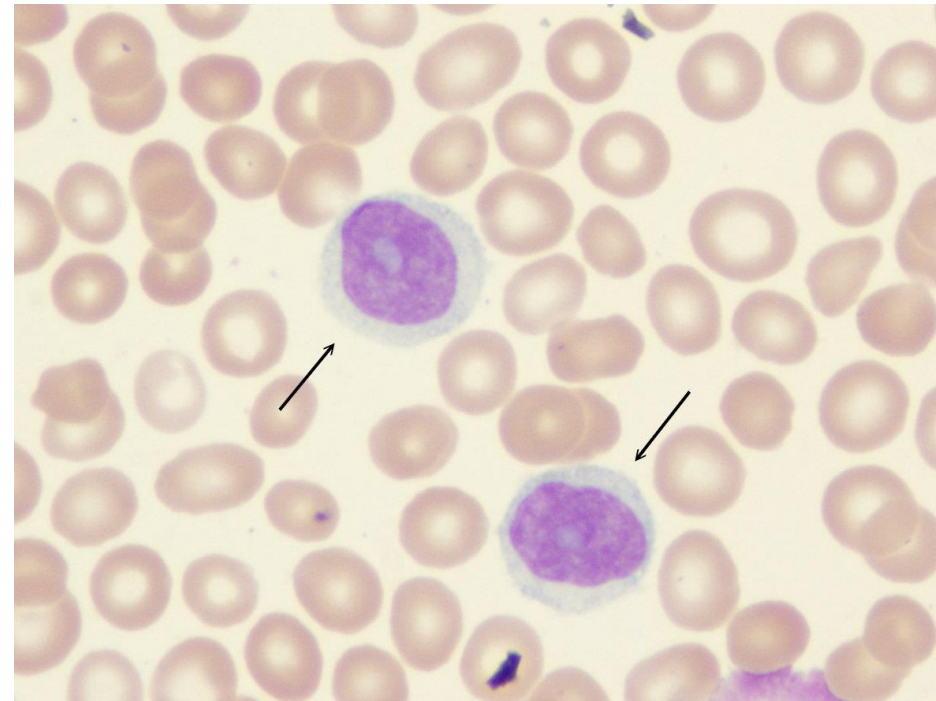
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Αλγόριθμος Θεραπείας



Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

- **Σπληνικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης (\pm λαχνωτά λεμφοκύτταρα)
<2 % των NHL, 35% των MZL
- **Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (λέμφωμα **MALT**)
5-8% NHL , 50% MZL
- **Λεμφαδενικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης
< 1% NHL



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

Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma

MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

- **φυσικός:** λεμφικός ιστός βλεννογόνου στο έντερο (Peyer)
- **επίκτητος:** αναπτύσσεται σε θέσεις φλεγμονής, σε απάντηση χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού από μικρόβια ή αυτοαντιγόνα.

Το διήθημα αποτελείται από μορφολογικά ετερογενή μικρά B κύτταρα οριακής ζώνης (centrocytic like), μονοκυτταροειδή, μικρά λεμφοκύτταρα και διάσπαρτους ανοσοβλάστες και κεντροβλάστες, +/- πλασματοκύτταρα. Βρίσκεται στην οριακή ζώνη των αντιδραστικών λεμφοζιδίων και επεκτείνεται στην μεσολεμφοζιδιακή περιοχή.

Στους επιθηλιακούς ιστούς τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν το επιθήλιο σχηματίζοντας λεμφοεπιθηλιακές βλάβες.

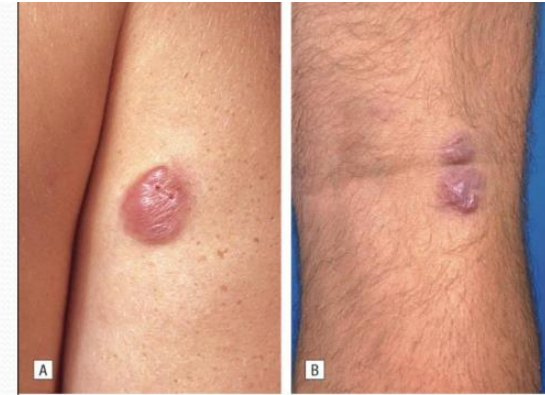
Επιδημιολογία MALT λεμφωμάτων

- 7-8% των B-NHL, 50% των NHL στομάχου
- Μέση ηλικία ~ 60 χρονών, ♀ > ♂
- **Θέσεις:** πεπτικό [στόμαχος ~ 85%, λεπτό και παχύ έντερο [ανοσοϋπερπλαστική νόσος του λεπτού εντέρου (immunoproliferative small intestine disease (IPSID))/(α-heavy chain disease)], πνεύμονες, οφθαλμικά εξαρτήματα, δέρμα, θυρεοειδής, μαστός, σιελογόνοι αδένες
- **Συχνή εμφάνιση σε αυτοάνοσα νοσήματα :** Hashimoto thyroiditis, myoepithelial sialoadenitis (LESA) +/- Sjogren, lymphoid interstitial pneumonopathy

Μικροβιακοί παράγοντες :

- **Helicobacter pylori** (γαστρικό MALT),
- **Borrelia burgdoferi** (δερματικό MALT και νόσος Lyme),
- **Campylobacter jejuni** (λεπτό έντερο IPSID),
- **Clamydia psittaci** (οφθαλμικών εξαρτημάτων MALT),
- **HCV** (σπληνικό και λεμφαδενικό MALT)

Εξωλεμφαδενικό οριακής ζώνης - MALT λέμφωμα



Επιδημιολογία - Παθογένεια MALT λεμφωμάτων στομάχου

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

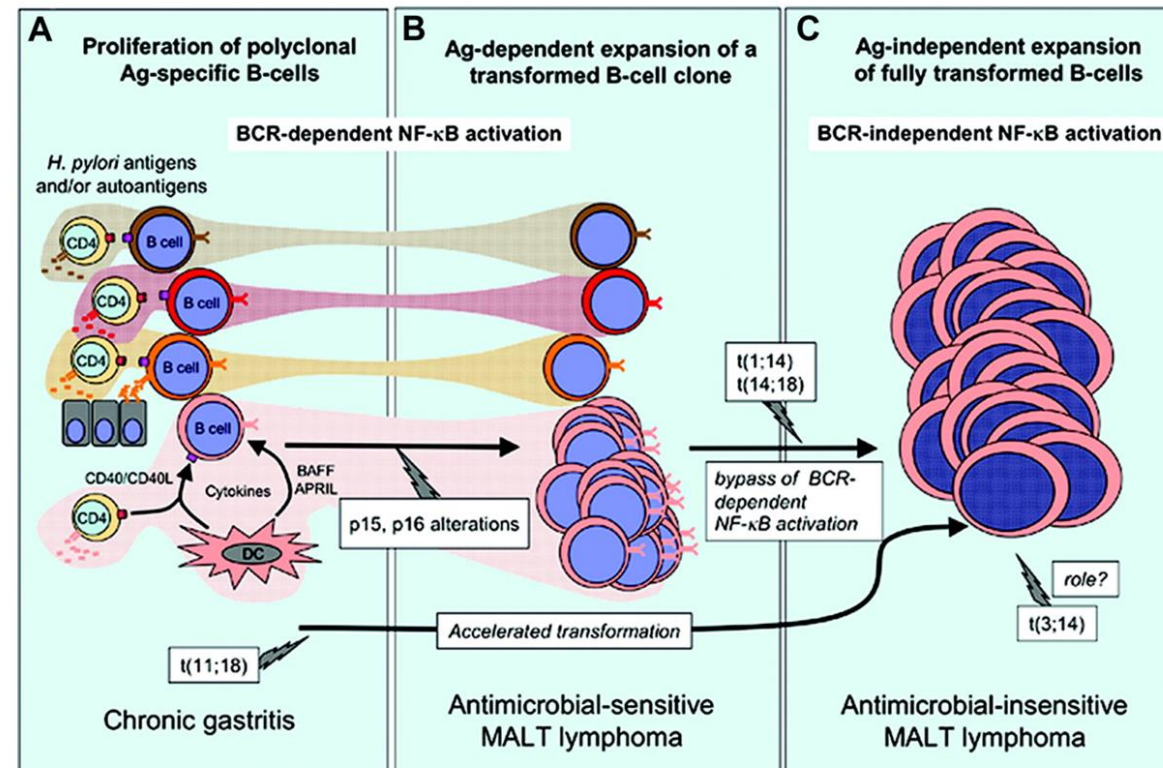
Επιστράτευση Β,Τ λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο σαν άνοση απάντηση στο H.Pylori

Χρόνιος πολλαπλός Β κυττάρων εξαρτώμενος από Τ4 ειδικά αντιδραστικά

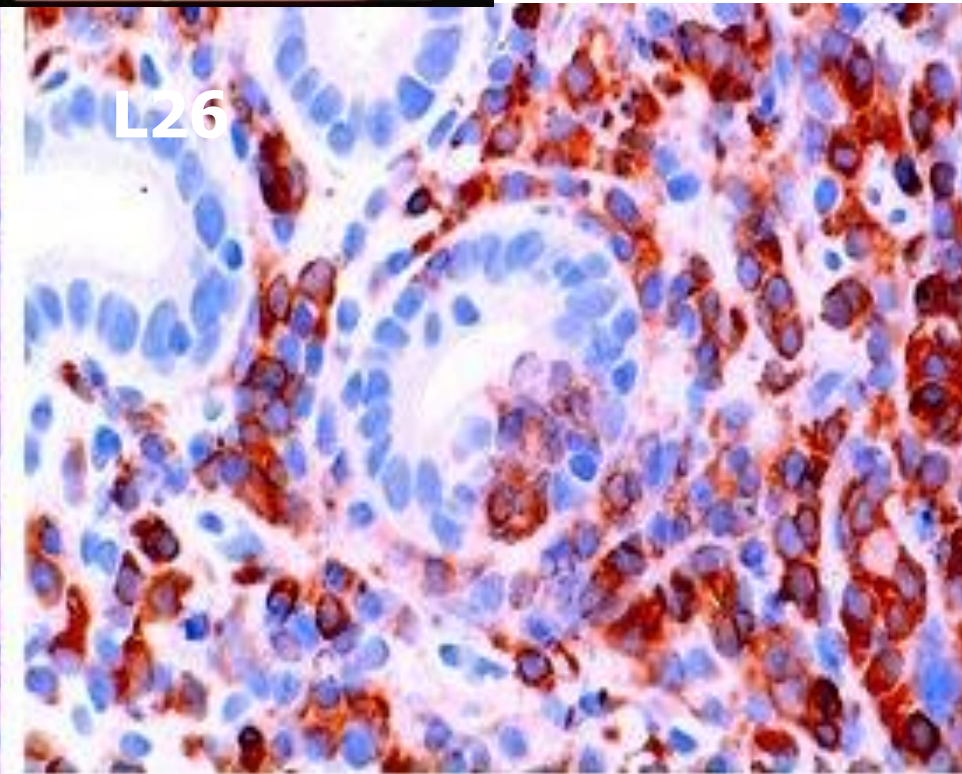
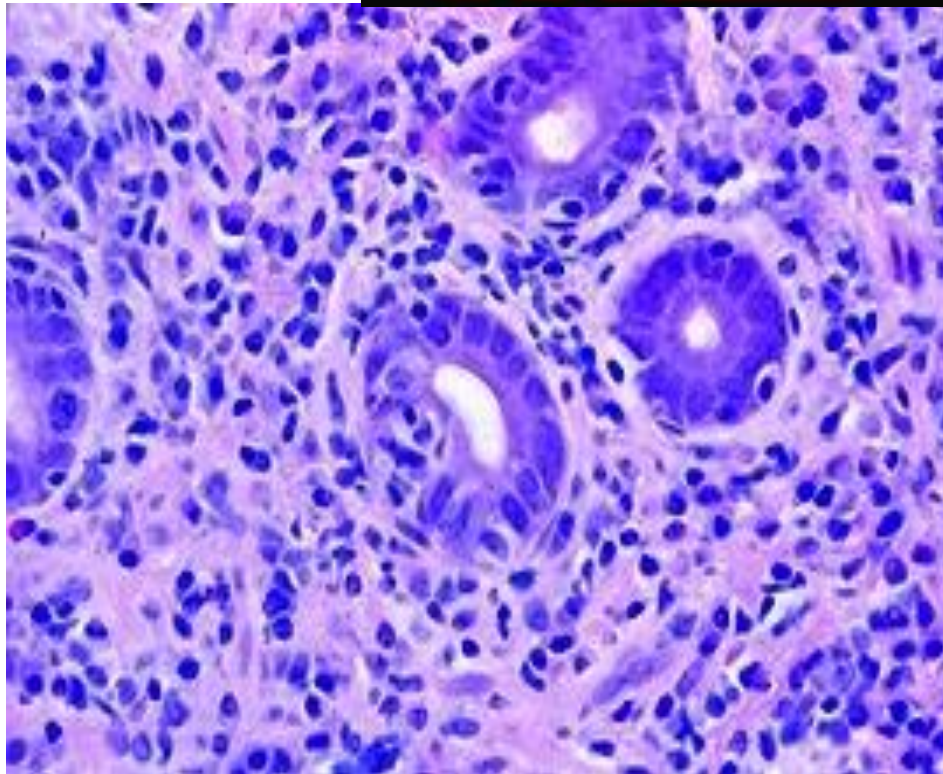
λεμφοκύτταρα και κυττοκίνες ⇒ ανάπτυξη παθολογικού κλώνου ⇒

αντικατάσταση του αντιδραστικού πληθυσμού ⇒ λέμφωμα MALT

- **HR(-) MALT λεμφώματα: επιπλέον περιβαλλοντολογικοί, μικροβιακοί και γενετικοί παράγοντες του ασθενούς, εμπλέκονται στην λεμφωματογένεση**



Εξωλεμφαδενικό οριακής ζώνης - MALT λέμφωμα στομάχου



MALT Λέμφωμα

- **Διασπορά:**

σε άλλες θέσεις βλεννογόνων ή μη βλεννογόνων (σπλήν, μυελός, ήπαρ) μέσω ειδικών υποδοχέων homing **A4β7 integrin** (B κύτταρα) – **MAdCAM-1 addressin** (ενδοθήλιο στις πλάκες Peyer, λεμφαδένων μεσεντερίου, σπληνικού marginal sinus)

- **Κλινική εικόνα:** η συμπτωματολογία εξαρτάται από το πάσχον όργανο, **πολλαπλές εξωλεμφαδενικές θέσεις σε 10% ασθενών**, η διήθηση μυελού ποικίλει

- **Σταδιοποίηση:** Δεν μπορεί να εφαρμοσθεί το σύστημα σταδιοποίησης των άλλων λεμφωμάτων λόγω εμπλοκής πολλών εξωλεμφαδενικών θέσεων. Πολλές εστίες μέσα στο ίδιο όργανο (σιελογόνοι αδένες, δέρμα) δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε διάσπαρτη νόσο.

- **Πρόγνωση**

Πολύ καλή: 5-ετής επιβίωση 95%

Πτωχή: προχωρημένα στάδια, δυσμενές IPI, βάθος διήθησης γαστρικού τοιχώματος, παρουσία αθροίσεων μεγάλων B-κυττάρων

International Prognostic Index (IPI) score

One point is assigned for each of the following risk factors:

- **Age** greater than **60** years
- **Stage III** or **IV** disease
- Elevated serum **LDH**
- Performance status of **2, 3, or 4**
- More than **1 extranodal site**

The sum of the points allotted correlates with the following risk groups:

- **Low risk** (0-1 points) - 5-year survival of **73%**
- **Low-intermediate** risk (2 points) - 5-year survival of **51%**
- **High-intermediate risk** (3 points) - 5-year survival of **43%**
- **High risk** (4-5 points) - 5-year survival of **26%**

Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (SMZL)

- Νεοπλασία από Β κύτταρα (μικρά > μεγάλα) που περιβάλλουν τα βλαστικά κέντρα του λευκού πολφού του σπλήνα και επεκτείνονται στον ερυθρό πολφό
- **Ανοσοφαινότυπος** : sIgM+, sIgD+, CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+, BCL2+, **CD10-**, CD23+, CD43-, CD103-
- ♂ = ♀
-
- **Θέσεις**: σπλήν, +/-επιχώριοι λεμφαδένες, διήθηση μυελού σε 95%, κυκλοφορούντα λαχνωτά λεμφοκύτταρα σε 15%, +/- ήπαρ
- **Κλινική εικόνα** : σπληνομεγαλία, +/- κυτταροπενίες , αυτοάνοσα φαινόμενα, ↑ β2- μικροσφαιρίνη, **παραπρωτεΐνη IgM**
- **Συχνότερα HCV+**
- Πρόγνωση καλή
- **Κακοί προγνωστικοί παράγοντες**
μεταλλάξεις του p53, ογκώδης νόσος, κακή φυσική κατάσταση
del 7q, unmmutated IGHV

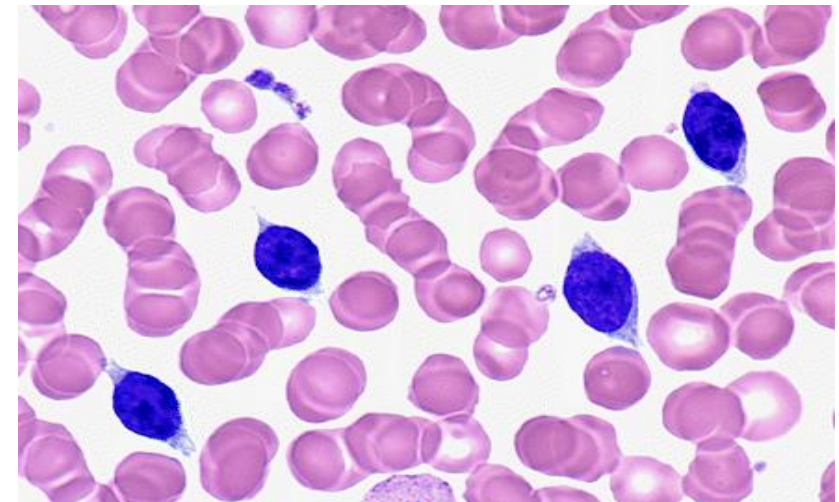


Table 1. Flow cytometry features of SMZL and other leukemic B-cell lymphoproliferative disorders

	SMZL	CLL	MCL	HCL	HCL-v
slg	Strong	Weak	Strong	Strong	Strong
CD5	+	+++	+++	-	-
CD23	+	+++	-	-	-
FMC7	+++	+	+++	+++	+++
CD11c	++	-	-	+++	+++
CD103	-	-	-	+++	++
CD123	-	-	-	+++	-
CD25	+	-	-	+++	-
CD27	++	+++	+++	-	++
CD200	-	+++	-	+++	-

Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (SMZL)

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

Λεμφαδενικό MZL (+/-μονοκυτταροειδή B-λεμφοκύτταρα)

Σπάνιο 1,5% των NHL, μέση ηλικία 50-60, ♀ > ♂

Παρουσία εξωλεμφαδενικού λεμφώματος στο 1/3 των ασθενών

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

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

Κλινική εικόνα: τοπική ή εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια

Τύποι: ομοιάζων με MALT NHL, ομοιάζων με σπληνικό MZL

Ανοσοφαινότυπος: όπως MALT ή σπληνικό MZL

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

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης I

MALT λέμφωμα

- Εξαρτώμενο από μικρόβια –μονήρης εντόπιση :

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

Παρακολούθηση: breath test ανά 3 μήνες, γαστροσκόπηση-βιοψίες ανά 6 μήνες x 2 χρόνια, μετά άπαξ του έτους

Αν αντοχή στα αντιβιοτικά ή t(11;18) ή H.Pylori(-) ή εκτεταμένη νόσος => Συστηματική θεραπεία

Chlamydia psitacci : δοξυκυκλίνη

Borellia burgdoferi : δοξυκυκλίνη ή αμοξυκιλλίνη

- Μη εξαρτώμενο από μικρόβια – μονήρης εντόπιση : χειρουργική αφαίρεση (πλύν του γαστρικού λεμφώματος), τοπική ακτινοβολία , χημειοθεραπεία
- Εκτεταμένη νόσος - υποτροπή – αντοχή στα αντιβιοτικά:
 - Μονοθεραπεία με Rituximab
 - Συνδυασμένη χημειο-ανοσοθεραπεία (R-COP, R-CHOP, BR)

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης II

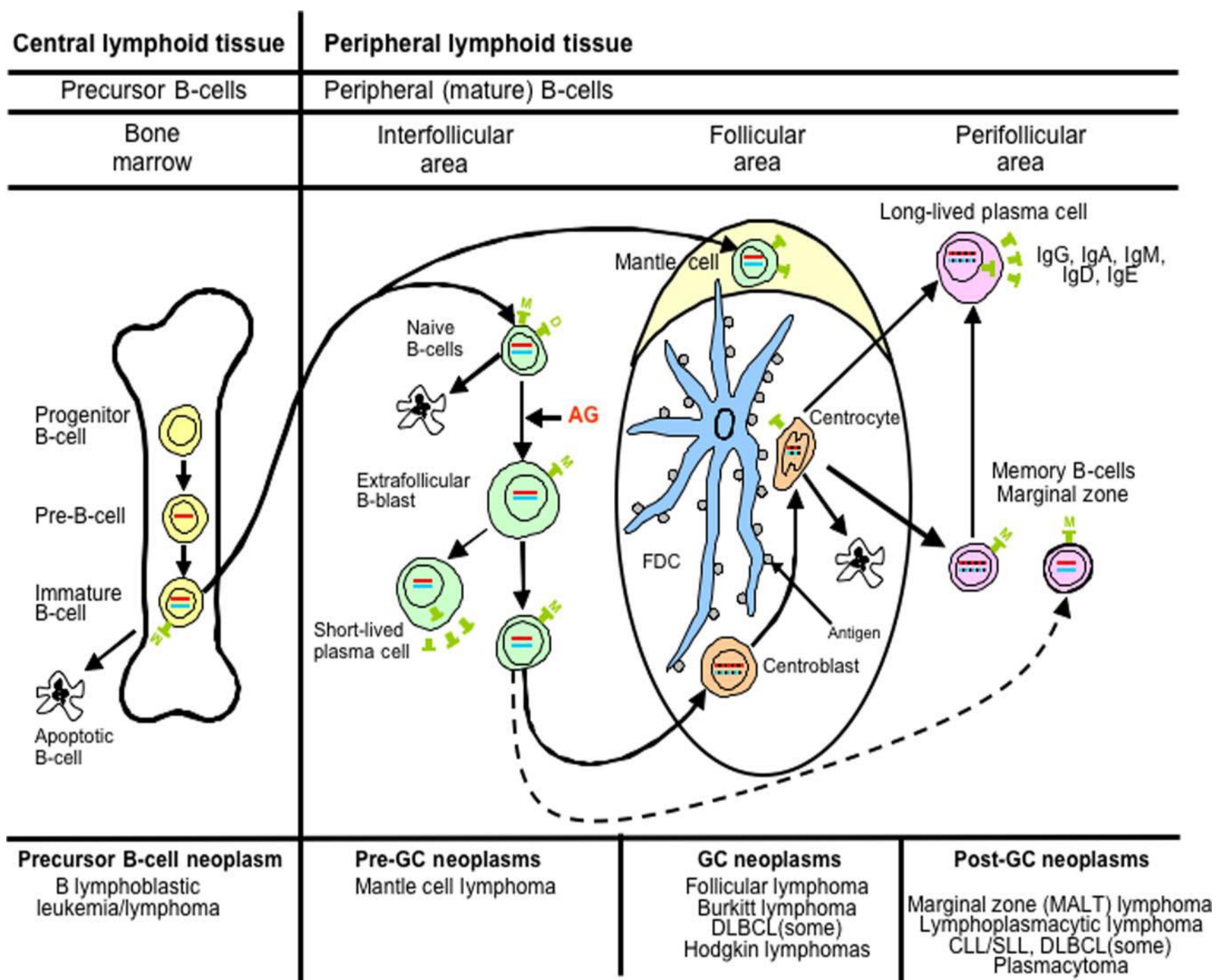
Σπληνικό λέμφωμα :

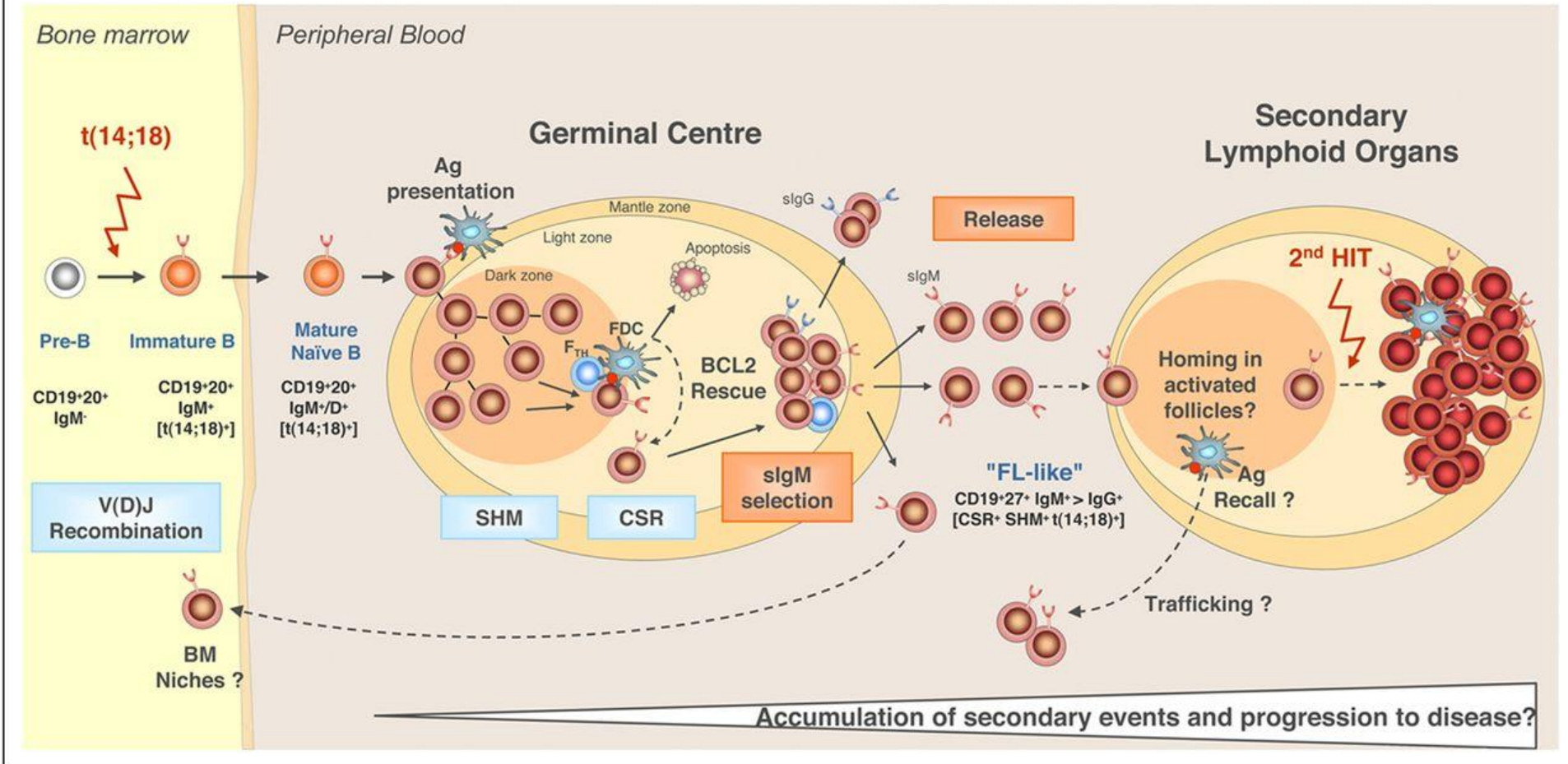
- Παρακολούθηση μόνο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς
- Εξάλειψη ενδεχόμενα υποκείμενης HCV λοίμωξης
- Μονοθεραπεία με Rituximab
- Συνδυασμένη χημειο-ανοσοθεραπεία (R-COP, R-CHOP, BR)
- Σπληνεκτομή

Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης :

- Συνδυασμένη ΧΜΘ με μονοκλωνικό αντίσωμα (R-COP, R-CHOP, BR)

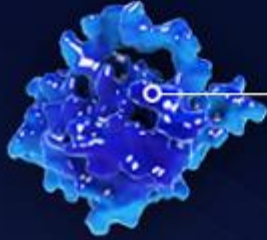
Ύλη συμπληρωματικής μελέτης
back up slides





Model of FL pathogenesis. Naïve B cells in the bone marrow (BM) acquire the t(14;18) translocation due an error in V(D)J recombination and subsequently home to B-cell follicles where they undergo the GC reaction. In the dark zone of the GC, the B cells proliferate as centroblasts and undergo somatic hypermutation (SHM) and class switching of their BCRs. Centroblasts then become smaller centrocytes and migrate to the light zone of the GC where they interact with follicular dendritic cells (FDCs) and are selected to either undergo apoptosis or rescue by follicular helper T cells (T_{FH}) based on antigen (Ag) affinity of their BCRs. Ectopic expression of BCL2 provides mutant B cells with t(14;18) an avenue to escape apoptosis, independent of BCR affinity. These FL-like B cells then exit the GC and enter the circulation where they might be prone to traffic between follicles and/or the BM and have the opportunity to acquire additional genetic changes necessary for transformation to FL. Reprinted from Roulland et al³ with permission. CSR, class switching recombination; IgM, immunoglobulin M; sIgM, surface immunoglobulin M.

Anti-apoptotic proteins



BCL-2

Other members include BCL-X_L, BCL-W, MCL-1, BCL-B

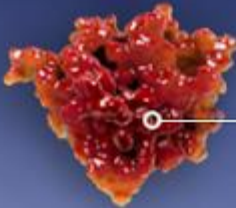
Pro-apoptotic proteins



BH3-only activators

BID, BIM

Other members include BAD, NOXA, PUMA



Multi-domain effectors

BAX, BAK, BOK

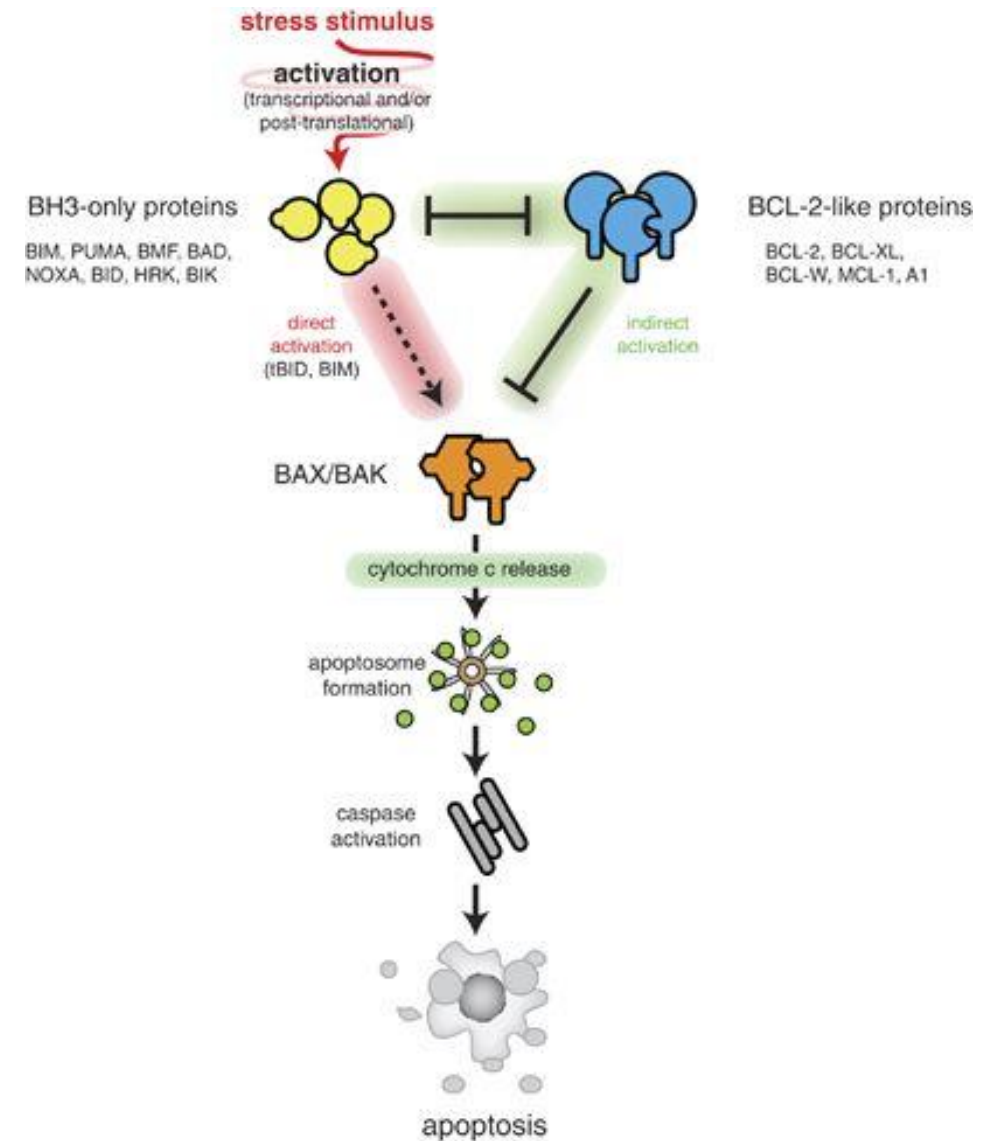
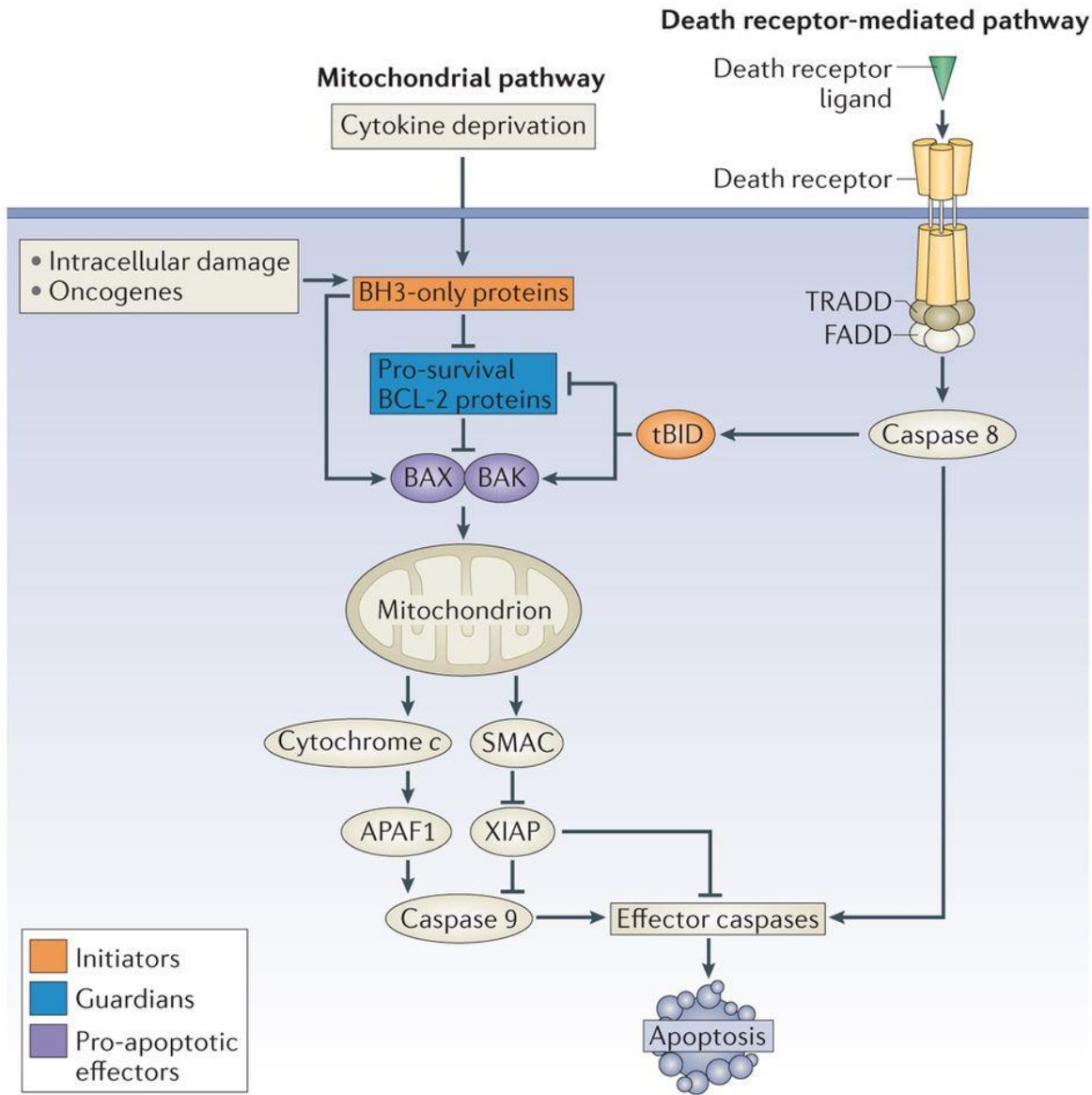


Table 1. FLIPI and FLIPI-2

Risk factors	Risk group	No. of factors	Outcome, %	
			5-y OS	10-y OS
FLIPI	Low	0-1	91	71
Age \geq 60 y				
Stage III/IV	Intermediate	2	78	51
Hemoglobin <12 g/dL				
LDH elevated	High	3-5	53	36
>4 nodal sites				
			3-y PFS	5-y PFS
FLIPI-2	Low	0	91	80
Age \geq 60 y				
B2M elevated	Intermediate	1-2	69	51
Hemoglobin < 2 g/dL				
BM involvement	High	3-5	51	19
Lymph node diameter >6 cm				

Παθогένεια λεμφώματος οριακής ζώνης

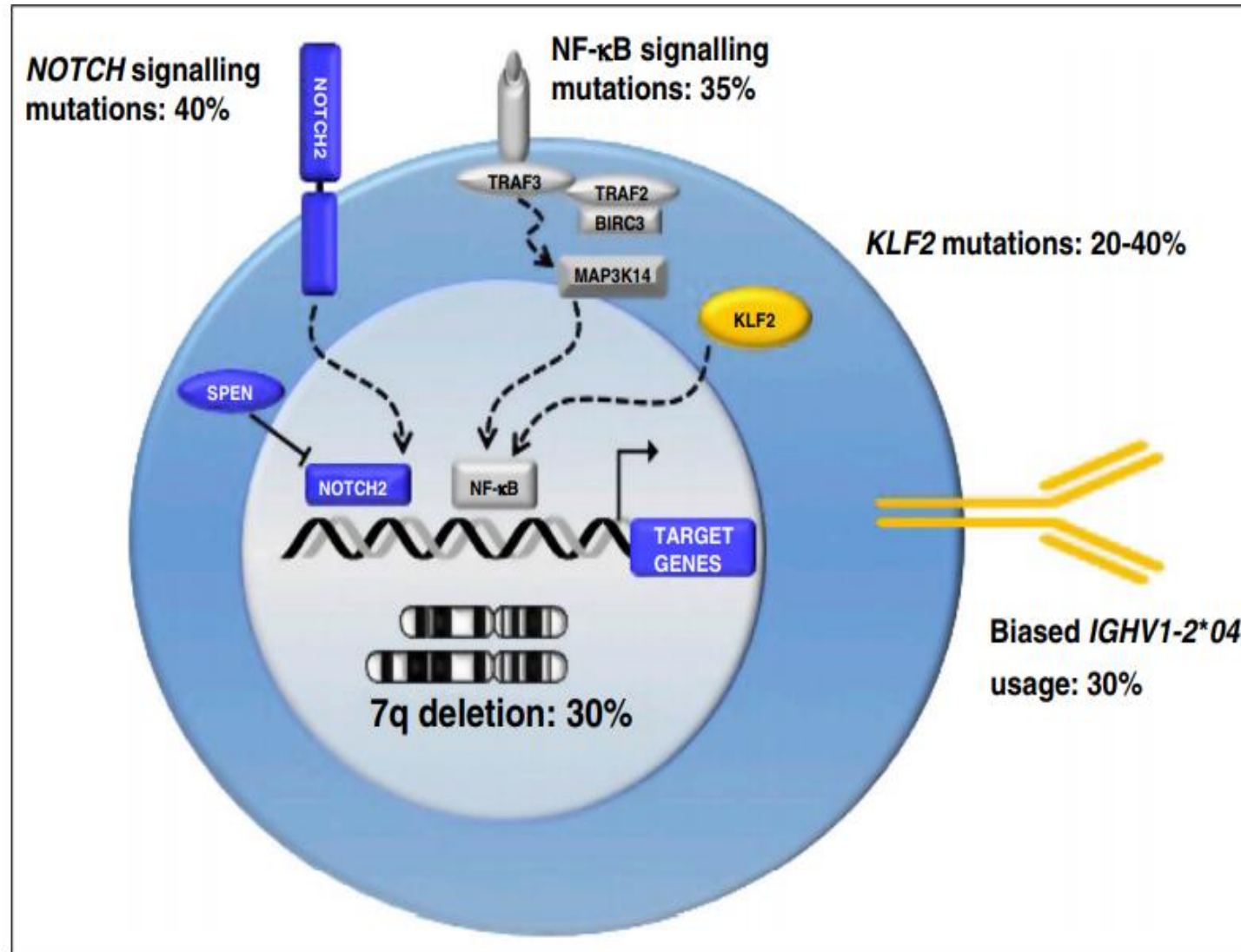


Figure 2. Key molecular alterations in SMZL. Schematic representation of genes and pathways that are molecularly deregulated in SMZL. The prevalence of molecular alterations in SMZL is shown as a percentage beside each gene or pathway.

Table 2. Recommended site-specific workup in MALT lymphomas

MALT lymphoma site	Site-specific staging procedures
Stomach	Ear/nose/throat examination, EGD, endoscopic ultrasound to evaluate regional lymph nodes and gastric wall infiltration, search for <i>H pylori</i> (histochemistry, serology, breath test, fecal antigen), search for MALT1 translocation by FISH
Salivary glands	Ear/nose/throat examination and ultrasound. Anti-SSA or anti-SSB antibodies for possible association with Sjögren syndrome
Thyroid	Ultrasound ± CT scan of the neck and thyroid function tests
Lung	Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage
Small intestine	Search for <i>C jejuni</i> in the tumor biopsy (PCR, immunohistochemistry or in situ hybridization)
Large intestine	Colonoscopy
Breast	Mammography and MRI
Ocular adnexa	MRI and ophthalmologic examination. Search for <i>C psittaci</i> in the tumor biopsy and blood mononuclear cells by PCR may be considered
Skin	Search for <i>B burgdorferi</i> in the tumor biopsy by PCR may be considered in areas where it is endemic

EGD, esophagogastroduodenoscopy; FISH, fluorescence in situ hybridization; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction; SSA, Sjögren syndrome A; SSB, Sjögren syndrome B.

