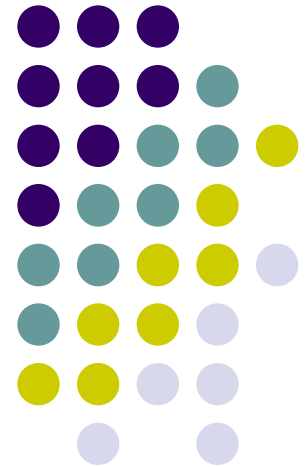
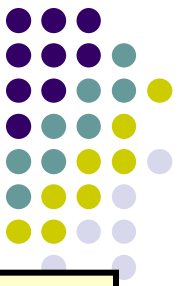


Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Απαρτιωμένη διδασκαλία στην
Αιματολογία 2013
Αργύρης Σ. Συμεωνίδης



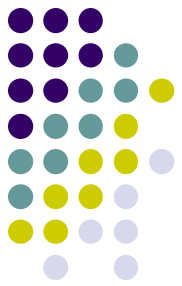


Μη -Hodgkin Λέμφωμα: Επιδημιολογία- προδιαθεσικοί παράγοντες

- Το 5% του συνόλου των νεοπλασιών – ο 5^{ος} πίο συχνός τύπος νεοπλασματικού νοσήματος στον άνθρωπο
- Ετήσια επίπτωση 7-8 νέες περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού
- Ανοδική τάση στην επίπτωση μέχρι πρόσφατα, σημεία υποχώρησης λόγω αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της HIV λοίμωξης

Προδιαθεσικοί παράγοντες:

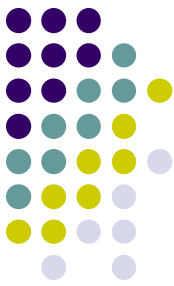
- ◆ Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες υπό διερεύνηση
- ◆ Ανοσοκαταστολή σαν αποτέλεσμα
 - ⇒ Συγγενούς νοσήματος ανοσοανεπάρκειας
 - ⇒ Λοίμωξης από τον ιό HIV
 - ⇒ Μεταμόσχευσης νεφρού ή μυελού
 - ⇒ Χρόνιας θεραπείας με ανοσοκαταστ. φάρμακα για οποιοδήποτε λόγο
- ◆ Λοίμωξη από τον ιό HTLV-1 ή τον EBV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



Ιστολογικοί τύποι που περιλαμβάνονται στα λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

- Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα
 - ⇒ Κεντροβλαστικό Β-λέμφωμα
 - ⇒ Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου
 - ⇒ Πρωτοπαθές λέμφωμα ορογόνων κοιλοτήτων
 - ⇒ Ανοσοβλαστικό λέμφωμα
 - ⇒ Πλασμαβλαστικό λέμφωμα
- Λέμφωμα Burkitt
- Β-λεμφοβλαστικό λέμφωμα
- Τ-Λεμφοβλαστικό λέμφωμα
- Περιφερικό Τ-λέμφωμα μη περαιτέρω ταυτοποιούμενο
- Αγγειοανοσοβλαστικού τύπου Τ-περιφερικό λέμφωμα
- Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα
- CD30+ αναπλαστικό λέμφωμα
- Εξωλεμφαδενικό NK/Τ-λέμφωμα
- Αγγειοκεντρικό Τ-λέμφωμα
- Τ-λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων από ιό HTLV-1

Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας - Αιτιολογία

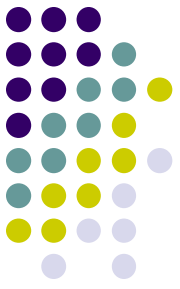


Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Οικογενής προδιάθεση
- Επαγγελματική έκθεση σε λεμφοτοξικούς παράγοντες
- Υπόστρωμα συγγενούς ανοσοανεπάρκειας
- Νοσήματα με **χρόνια διέγερση ή καταστολή του ανοσοποιητικού** συστήματος πχ νόσοι του ερειστικού ιστού, αλλεργικά νοσήματα κλπ
- **Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός από μικροοργανισμούς** π.χ. H.Pylori, C.Jejuni, HCV, EBV κλπ
- **Λοίμωξη από τους ιούς HTLV-1, HTLV-2, HIV, HHV-8** κ.α.
- **Χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών** φαρμάκων π.χ. κυκλοσπορίνης
- Προηγείσα χημειοθεραπεία για άλλο νεοπλασματικό νόσημα

Μη Hodgkin λέμφωμα:

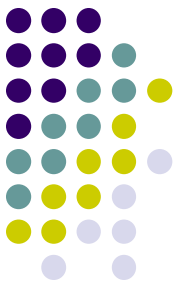
Γενικοί παθογενετικοί μηχανισμοί



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

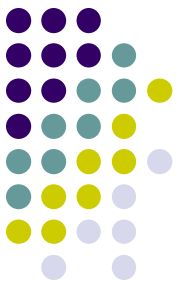
Οι παραπάνω μηχανισμοί συμμετέχουν λιγότερο ή περισσότερο στην παθογένεια κάθε συγκεκριμένου τύπου λεμφώματος

Λεμφωματογόνες γενετικές μεταβολές – I.



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

Λεμφωματογόνες γενετικές μεταβολές – II.



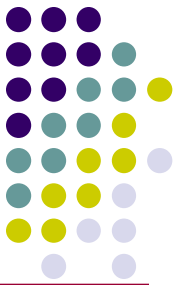
- **Ογκονιδιακή ενίσχυση χωρίς χρωμοσωμική αναδιάταξη** σαν αποτέλεσμα μετάλλαξης των πρωτοογκογονιδίων (π.χ. rel, pim-1, c-myc, pax-5, bcl-6, και Rho/TTF στα DLBCL)
- **Αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων** π.χ. των ATM (επιδιορθωτικό ένζυμο του DNA), p53 και του ρυθμιστικού του κυτταρικού κύκλου γονιδίου p16
- **Απώλεια χρωμοσωματικού υλικού** σε κρίσιμες περιοχές του οποίου η γονιδιακή σύσταση δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί π.χ. del 6q ή del 13q.

Παραδείγματα λεμφωματογόνων χρωμοσωματικών αναδιατάξεων



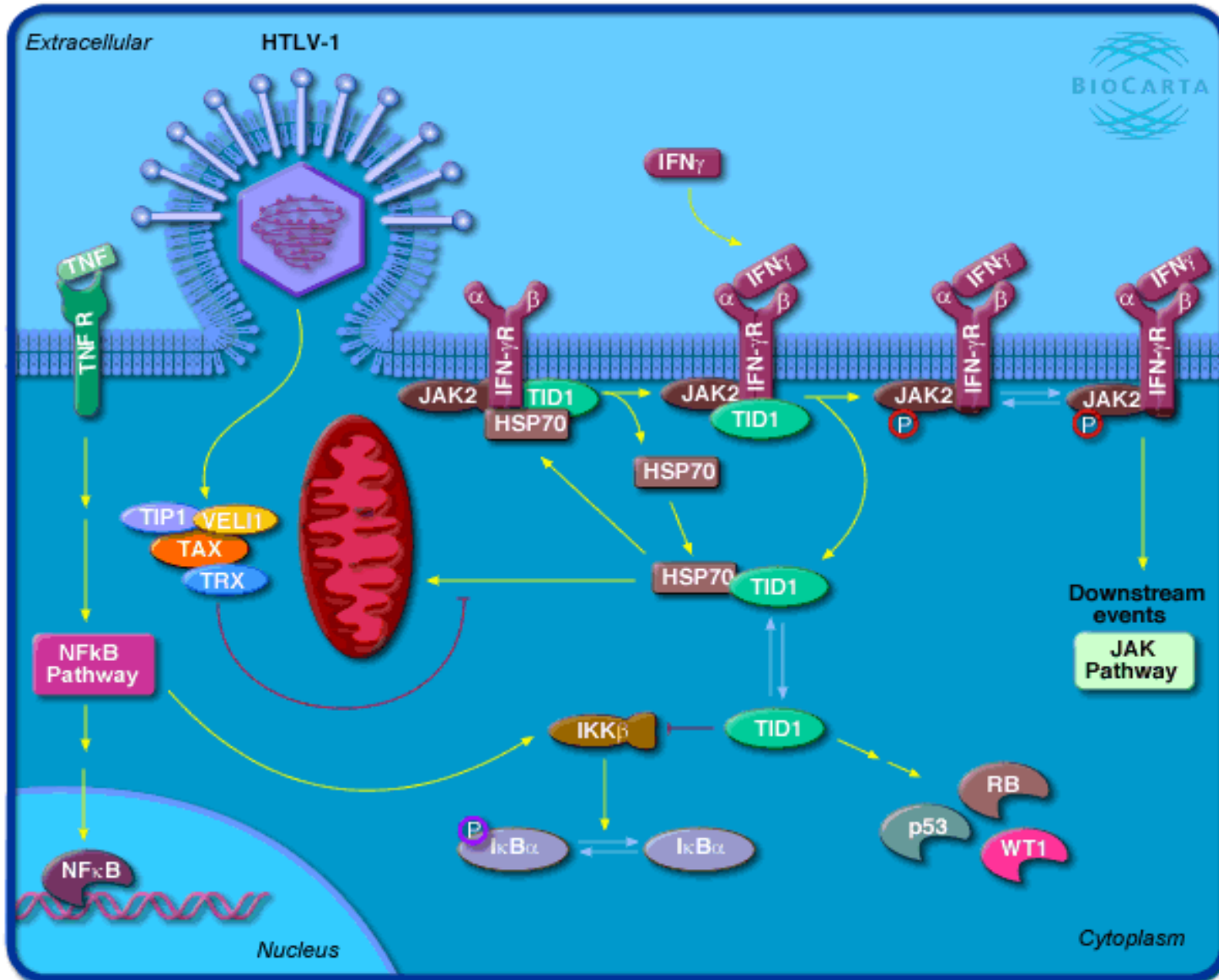
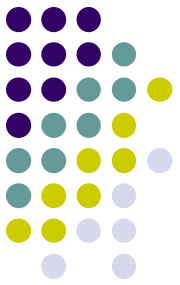
Τύπος NHL	Αναδιάταξη	Ογκογονίδιο	Μηχανισμός ενεργοποίησης
<ul style="list-style-type: none"> Οζώδες 	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	bcl-2 bcl-2 bcl-2	Αναστολή απόπτωσης Αναστολή απόπτωσης Αναστολή απόπτωσης
<ul style="list-style-type: none"> Λεμφοπλασμα- τοκυτταρικό 	t(9;14)(p13;q32)	PAX-5	Απορρύθμιση μεταγραφής/ υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρου
<ul style="list-style-type: none"> Λέμφωμα μανδύα 	t(11;14)(q13;q32)	bcl-1/cyclinD1	Απώλεια ρύθμισης κυττ. κύκλου
<ul style="list-style-type: none"> Λέμφωμα Burkitt 	t(8;14)(q24;q32) t(2;8) (p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	c-myc c-myc c-myc	Απορρύθμιση μεταγραφής Απορρύθμιση μεταγραφής Απορρύθμιση μεταγραφής
<ul style="list-style-type: none"> Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα 	t(3;var)(q27;var)	bcl-6	Απορρύθμιση μεταγραφής στα κύτταρα του βλαστικού κέντρου
<ul style="list-style-type: none"> Αναπλαστικό Ki-1+ λέμφωμα 	t(2;5)(p23;q35)	NPM/ALK	Τυροσινική κινάση εκ σύντηξης

Ο ρόλος των λεμφωματογόνων ιών

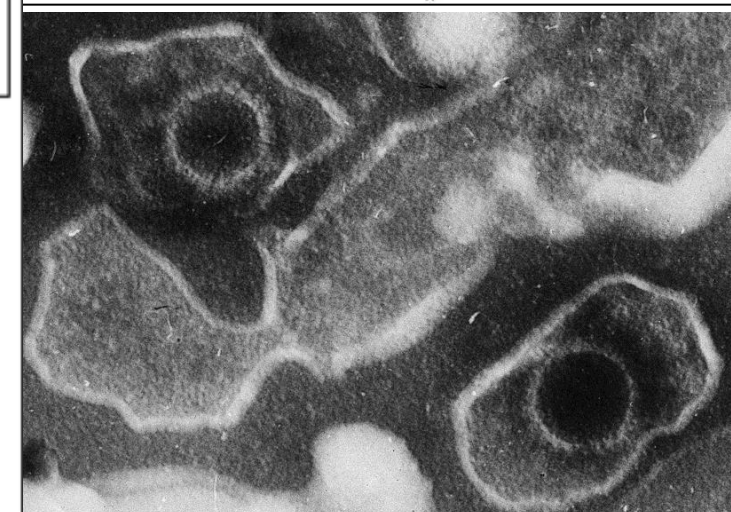
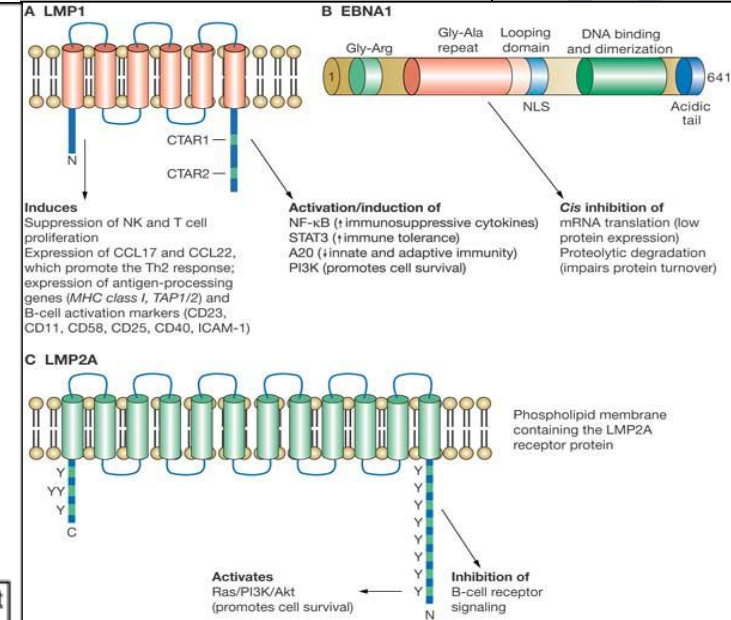
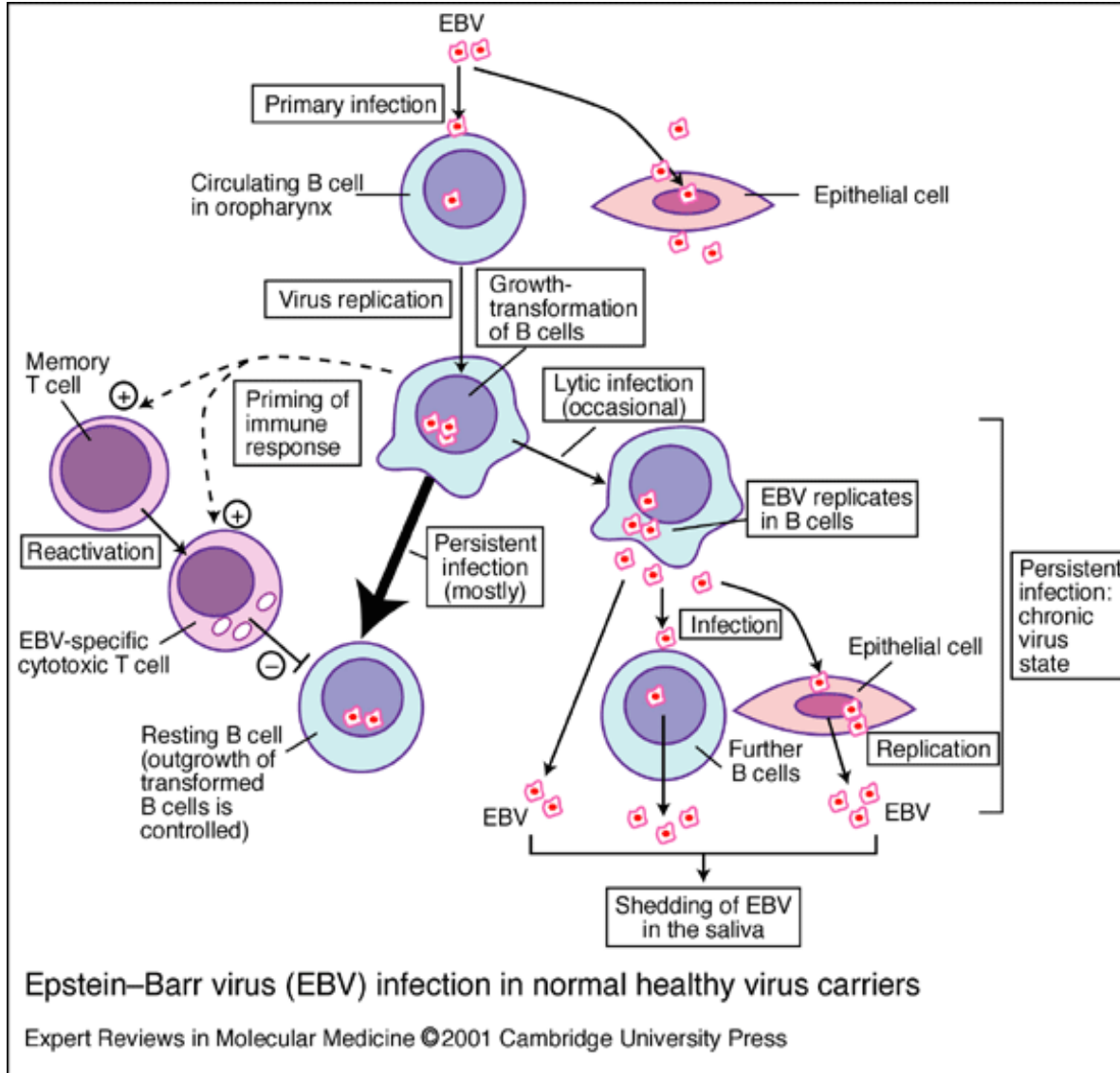


- **Αποδεδειγμένα λεμφωματογόνοι ιοί**
 - EBV (Λέμφωμα Burkitt, μετά SCT λεμφοϋπερπλαστική νόσος)
 - HHV-8 (λέμφωμα των ορογόνων κοιλοτήτων, νόσος Castleman)
 - HTLV-1 (λευχαιμία / λέμφωμα των ενηλίκων)
 - HTLV-II (λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα variant)
- **Ιοί που ευνοούν την ανάπτυξη λεμφωμάτων χωρίς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

Ιός HTLV-1 και πρωτεΐνη Tax

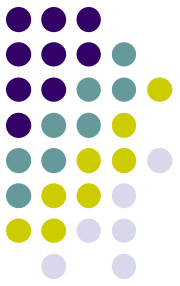


Ιός Epstein – Barr και πρωτεΐνη LMP-1



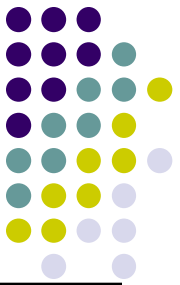
Epstein-Barr virus (EBV) infection in normal healthy virus carriers

Κυτταρική προέλευση των λεμφωμάτων υψηλού βαθμού κακοηθείας



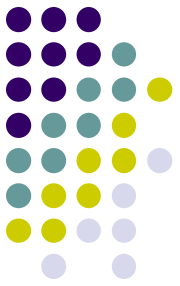
- Β-κυτταρική προέλευση 85%
- Τ-κυτταρική προέλευση 12%
- ΝΚ-κυτταρική προέλευση 1%
- Ασαφής προέλευση 2%

Κλινικές εκδηλώσεις Ι.



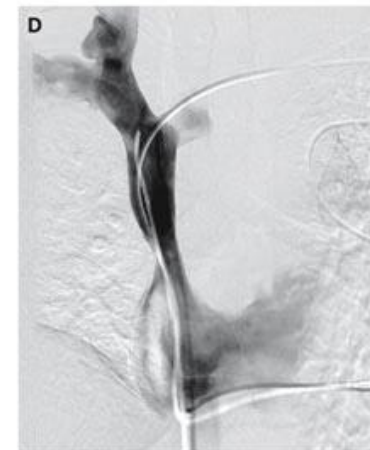
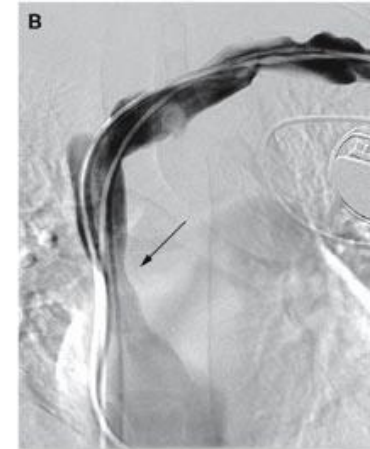
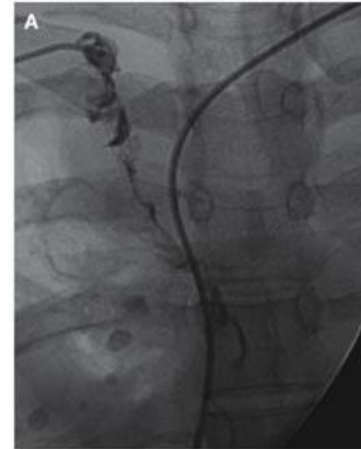
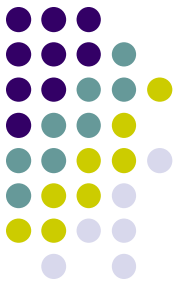
● Λεμφαδενοπάθεια	65-70%
● Τοπικά συμπτώματα	60%
● Εξωλεμφαδενική νόσος	40%
● Σπληνομεγαλία	25%
● Συστηματικά («B») συμπτώματα	20%
● Διήθηση μυελού	20%
● Πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενα όργανα	15%
● Άλλα σύνδρομα εκ κυτταροκινών	15%
● Διήθηση ΚΝΣ	5%

Κλινικές εκδηλώσεις II. Συστηματικά συμπτώματα



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

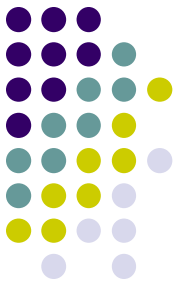
Κλινικές εκδηλώσεις III. Πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενα όργανα



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

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

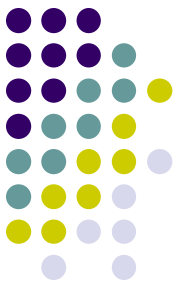
Άλλα τοπικά συμπτώματα Ι.



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

N.H.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

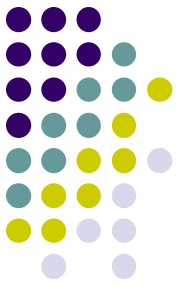
Άλλα τοπικά συμπτώματα II.



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

N.H.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

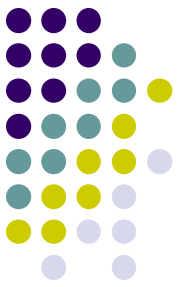
Εργαστηριακά ευρήματα I.



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

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

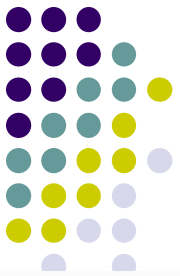
Εργαστηριακά ευρήματα II.



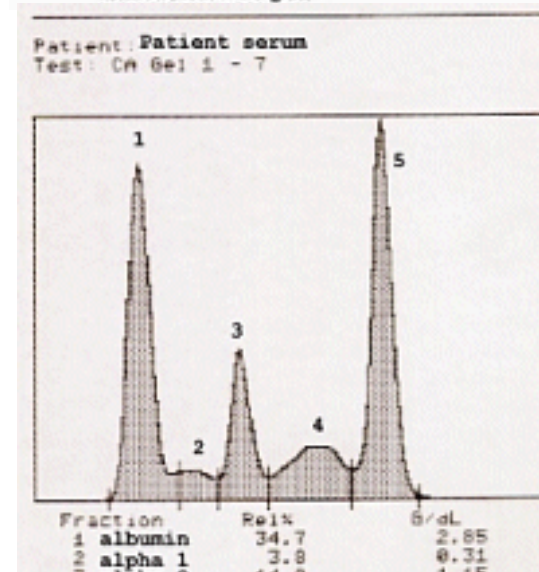
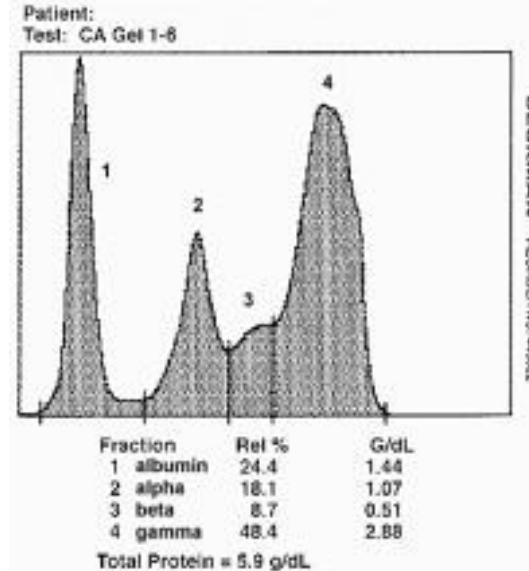
- Υπερουριχαιμία
- Υπερασβεστιαμία σε ορισμένους τύπους χαρακτηριστική
- Αυξημένη LDH ορού
- Αυξημένες πρωτεΐνες οξείας φάσεως στον ορό
- Χαμηλός Fe ορού, συνήθως φυσιολογικός κορεσμός τρανσφερρίνης και φυσιολογική ή αυξημένη φερριτίνη
- Επηρασμένη ηπατική βιοχημεία συχνότερα αυξημένη γ -GT
- Αυξημένη β 2-μικροσφαιρίνη ορού
- HBsAg+: 8-9%, RR: 1.8-2, Αντι-HCV+: 4-5%, RR: 5, Αντι-HIV RR: 100x

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Διαταραχές των λευκωμάτων και των ανοσοσφαιρινών του ορού

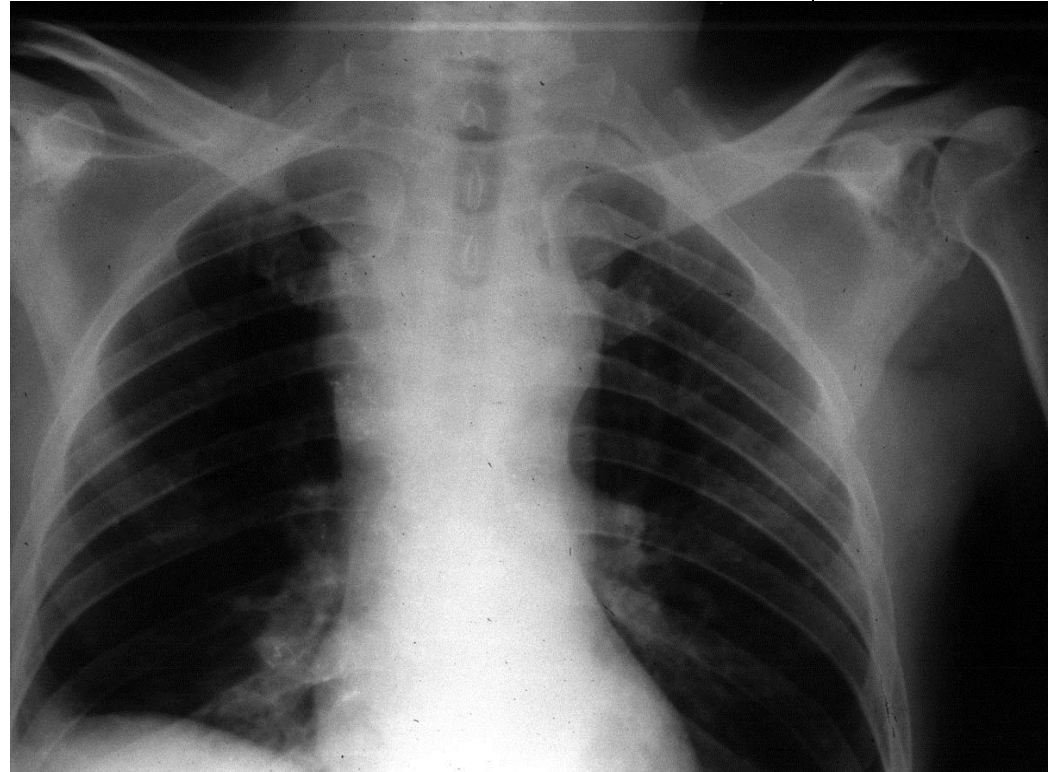
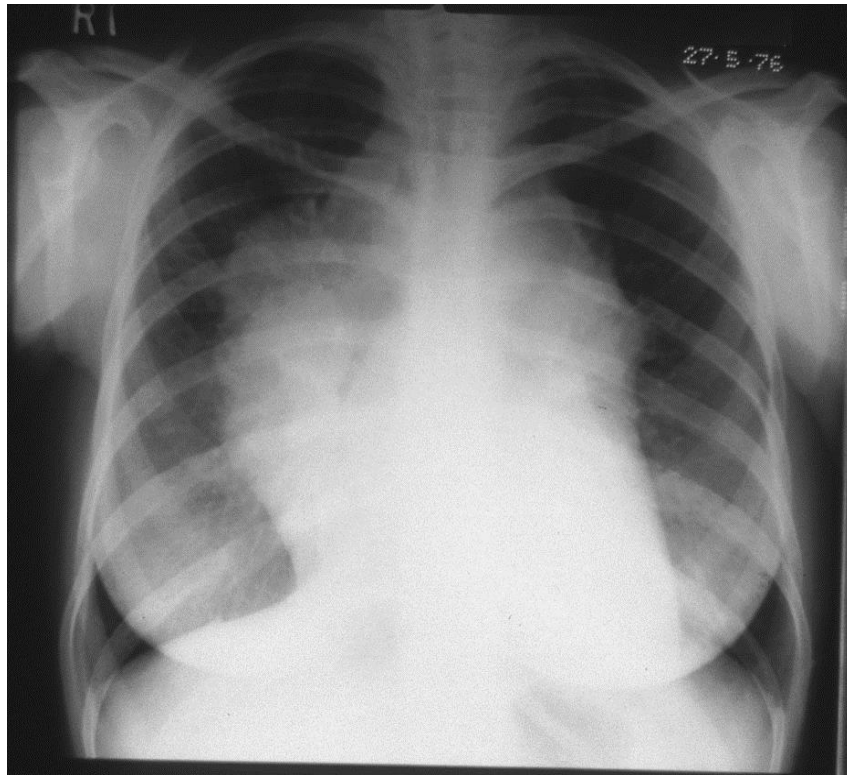
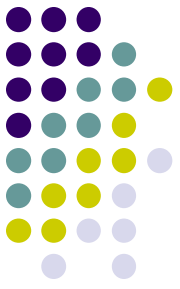


- Ευρήματα από το πρωτεϊνόγραμμα ορού
 - Υπολευκωματιναιμία
 - Αύξηση του κλάσματος των α2-σφαιρινών
 - Πολυκλωνική υπερ-γ-σφαιριναιμία
 - Υπο-γ-σφαιριναιμία
 - Μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία συχνότερα IgG ή IgM τύπου
- Αύξηση όλων των τάξεων ανοσοσφαιρινών
- Ελάττωση όλων των τάξεων ανοσοσφαιρινών
- Ανεπάρκεια IgA
- Μεμονωμένη πολυκλωνική αύξηση IgG ή IgM



Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Απεικονιστικά ευρήματα Ι.

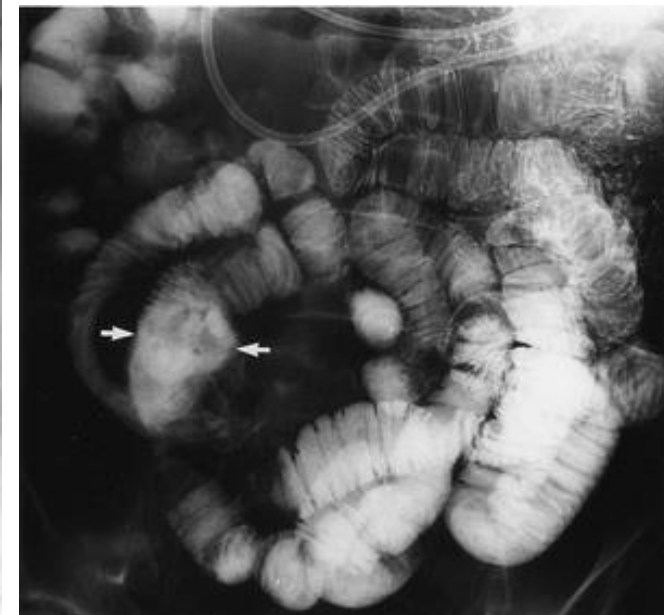
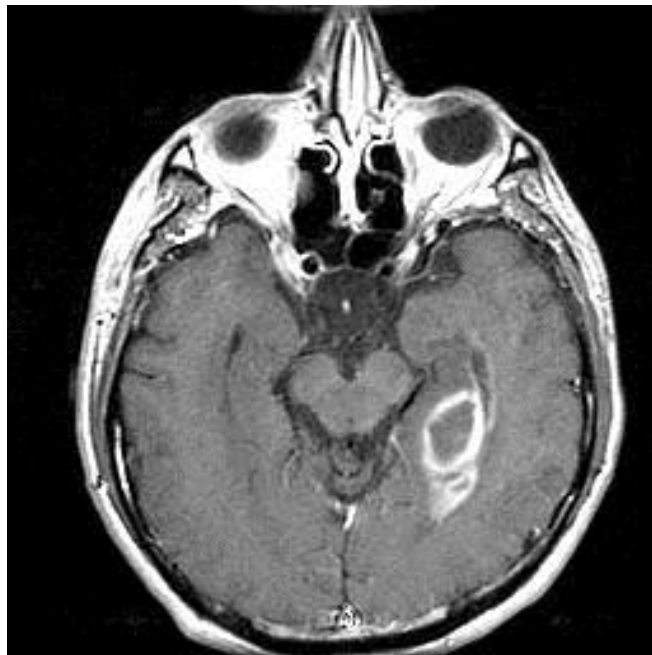
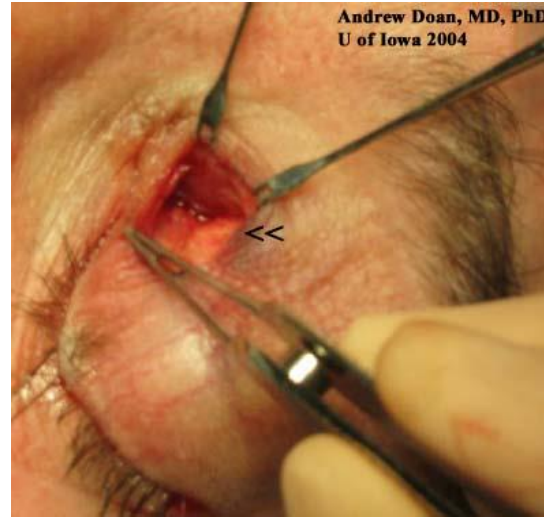


- Διεύρυνση ανώτερου ή κατώτερου μεσοθωρακίου (πρωτοπαθές B-NHL, T-λεμφοβλαστικό, Ki-1+ αναπλαστικό, άλλοι όγκοι)

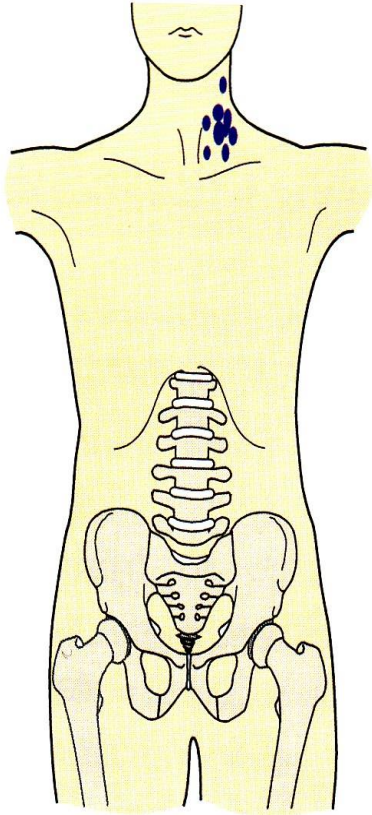
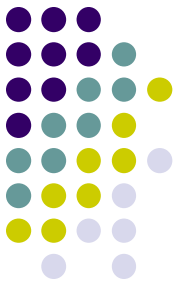
Ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια επί Ν.Η.Λεμφώματος



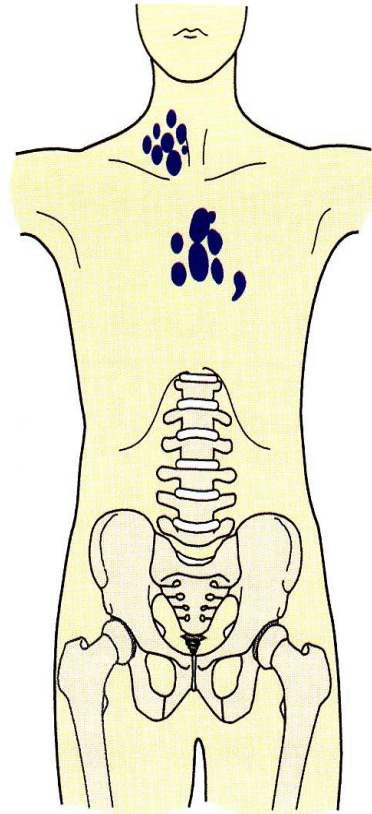
Εικόνες από διάφορα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας



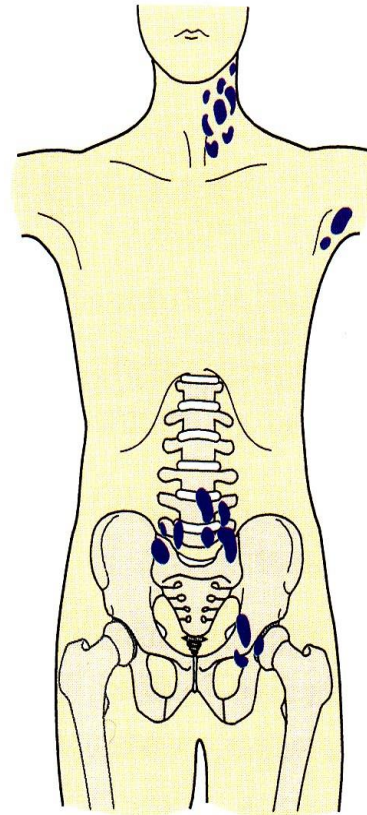
Σταδιοποίηση Ν.Η. λεμφώματος σύστημα Ann - Arbor



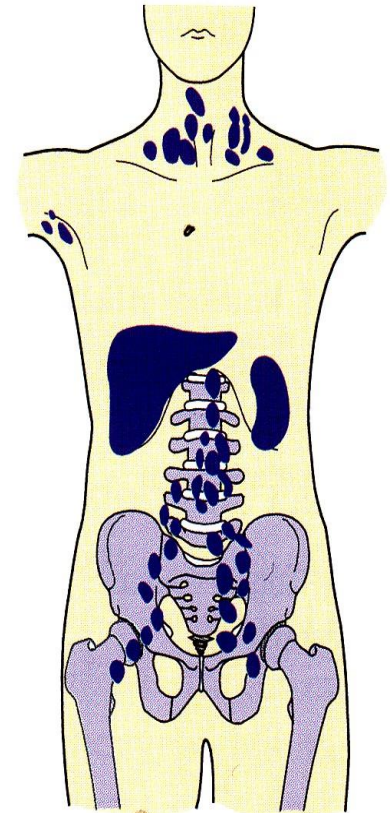
Stage I



Stage II

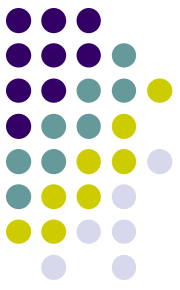


Stage III



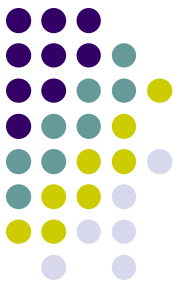
Stage IV

Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο I.



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

Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο II.



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

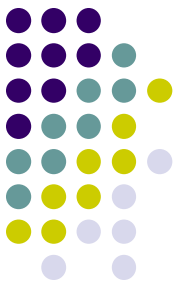
Απαραίτητος παρακλινικός έλεγχος ασθενούς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο II.



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

Ν.Η.Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας

Προγνωστικοί παράγοντες



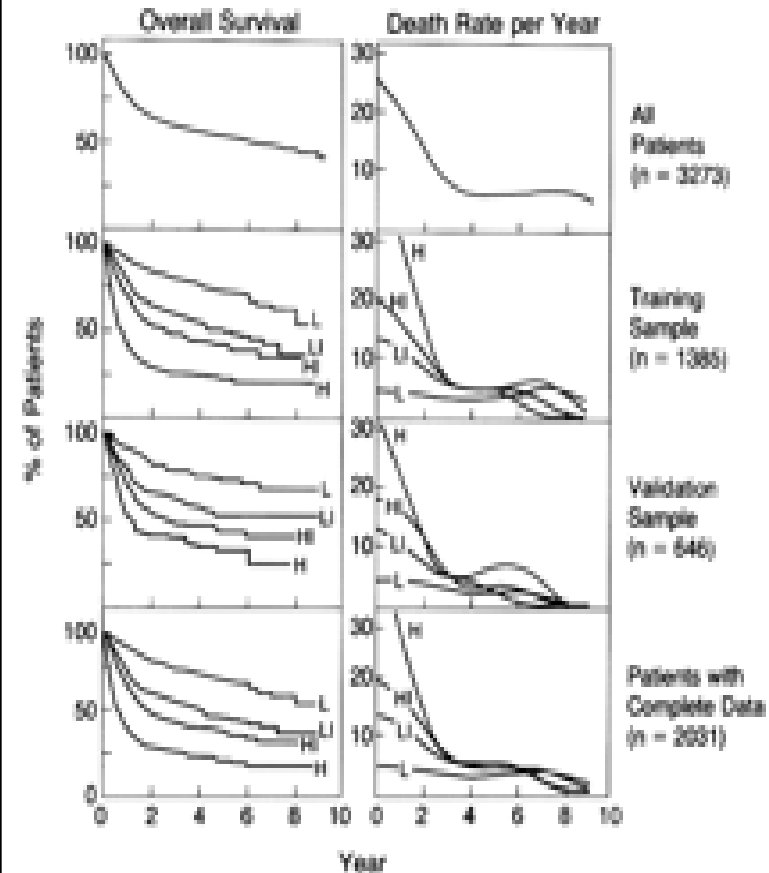
- **Ηλικία**
- **Στάδιο της νόσου κατά Ann-Arbor**
- **Φυσική κατάσταση ικανότητας**
- **Παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων**
- **Δείκτης πολλαπλασιασμού λεμφωματικών κυττάρων**
- **Ογκώδης νόσος**
- **Παρουσία >2 εξωλεμφαδενικών εστιών προσβολής από την νόσο**
- **Ύπαρξη αναιμίας**
- **Διήθηση μυελού**
- **Επίπεδα CRP, LDH, αλβουμίνης και β₂-μικροσφαιρίνης**
- **Οροθετικότητα για HBV, HCV, και HIV**
- **Ταχύτητα ανταπόκρισης στην θεραπεία 1^{ης} γραμμής**

Διεθνής προγνωστικός δείκτης

International Prognostic Index - IPI



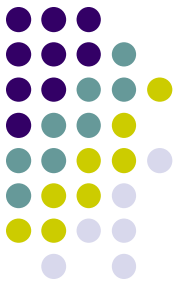
FACTOR	RELATIVE RISK	P VALUE
All patients (n = 1385)		
→ Age (≤ 60 vs. > 60)	1.96	< 0.001
→ Serum LDH ($\leq 1 \times$ normal vs. $> 1 \times$ normal)	1.85	< 0.001
→ Performance status (0 or 1 vs. 2-4)	1.80	< 0.001
→ Stage (I or II vs. III or IV)	1.47	< 0.001
→ Extranodal involvement (≤ 1 site vs. > 1 site)*	1.48	< 0.001
Patients ≤ 60 years old (n = 885)		
Stage (I or II vs. III or IV)	2.17	< 0.001
Serum LDH ($\leq 1 \times$ normal vs. $> 1 \times$ normal)	1.95	< 0.001
Performance status (0 or 1 vs. 2-4)	1.81	< 0.001



*This was the only factor that did not retain independent prognostic significance in patients ≤ 60 years old (≤ 1 site vs. > 1 site: relative risk, 1.20; P = 0.134).

Διεθνής προγνωστικός δείκτης

International Prognostic Index - IPI



RISK GROUP	NO. OF RISK FACTORS	DISTRIBUTION OF PATIENTS (%)	COMPLETE RESPONSE			SURVIVAL	
			RATE (%)	RELAPSE-FREE SURVIVAL		2-YR RATE (%)	5-YR RATE (%)
				2-yr	5-yr		
				rate (%)	rate (%)		
International index, all patients (n = 2031)*							
Low	0 or 1	35	87	79	70	84	73
Low intermediate	2	27	67	66	50	66	51
High intermediate	3	22	55	59	49	54	43
High	4 or 5	16	44	58	40	34	26
Age-adjusted index, patients ≤60 (n = 1274)†							
Low	0	22	92	88	86	90	83
Low intermediate	1	32	78	74	66	79	69
High intermediate	2	32	57	62	53	59	46
High	3	14	46	61	58	37	32
Age-adjusted index, patients >60 (n = 761)†							
Low	0	18	91	75	46	80	56
Low intermediate	1	31	71	64	45	68	44
High intermediate	2	35	56	60	41	48	37
High	3	16	36	47	37	31	21

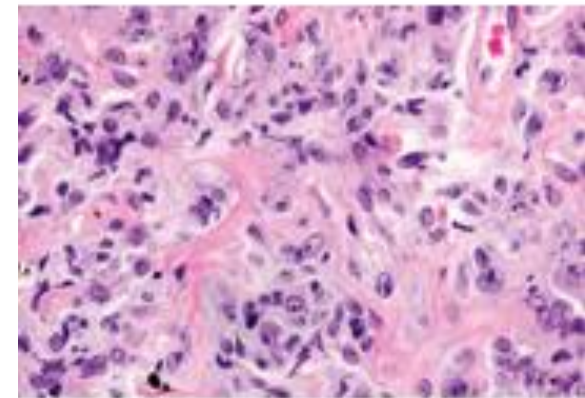
*The total of patients includes the 1385 in the training sample and the 646 in the validation sample.

†The total of the patients in the two analyses with the age-adjusted index includes four more patients than the total in the analysis with the international index because all the data necessary for these four patients to be included in the age-adjusted analyses (which evaluated fewer variables) were available.

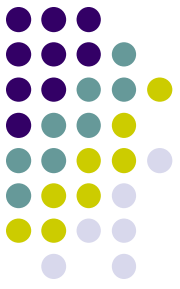
Ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες στα NHL υψηλής κακοηθείας: **Πρωτοπαθές Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου**



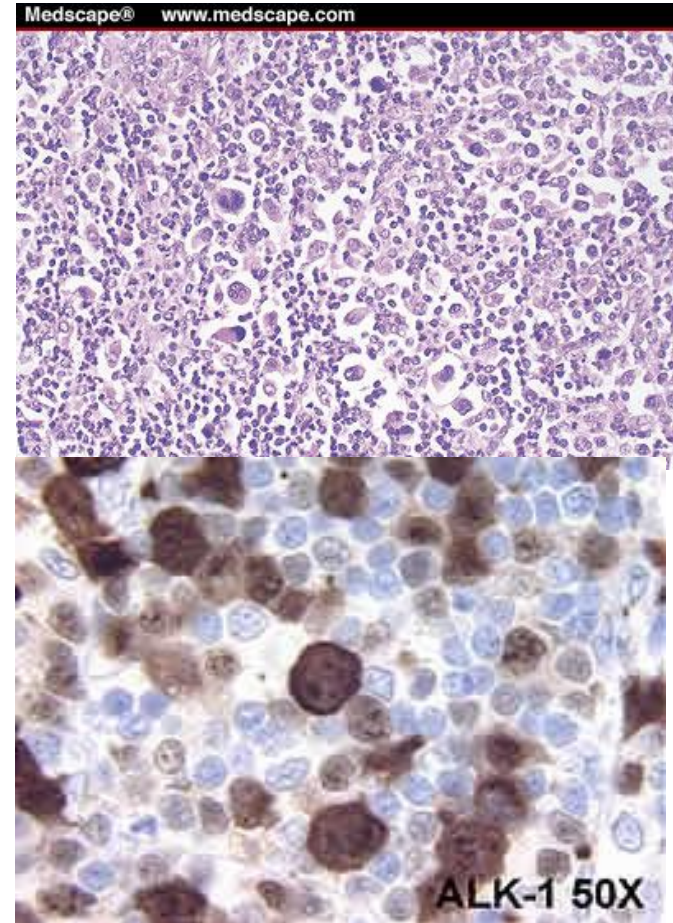
- Πρωτοπεριγράφηκε το 1980 (Lichtenstein)
- Προέρχεται από Β-λεμφοκύτταρα υπολειμμάτων του θυμικού ιστού. Όχι εμπλοκή του EBV.
- 3-5% του συνόλου των λεμφωμάτων αλλά το 15-20% των λεμφωμάτων ασθενών < 40 ετών
- Συχνότερο στις γυναίκες (♀ : ♂ = 2 : 1)
- Μέση ηλικία εμφάνισης 28 έτη, το 75% των περιπτώσεων εμφανίζεται μέχρι το 35^ο έτος
- Ιστολογικά **διάχυτο από μεγάλα διαυγή κύτταρα** με μεγάλες περιοχές **ίνωσης** που δημιουργούν **ψευδοοζώδη ανάπτυξη**
- Συνήθως πολύ αυξημένη LDH
- Καλή ανταπόκριση στην θεραπεία (Π.Υ. ~75%)



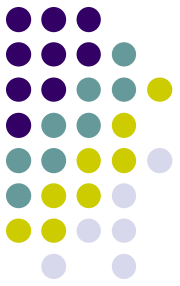
Ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες στα NHL υψηλής κακοηθείας: **Ki-1+ αναπλαστικό λέμφωμα**



- Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα με ανοσοβλαστικούς χαρακτήρες, που εκφράζει το αντιγόνο **Ki-1 (CD30)**
- Σε μεγάλο ποσοστό ανευρίσκεται η **t(2;5) αντι-μετάθεση** και εκφράζεται η πρωτεΐνη **alk**
- Τα λεμφωματικά κύτταρα εκφράζουν κυρίως T- και NK-τύπου επιφανειακούς δείκτες
- Είναι **πιο συχνό σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες** και έχει **δικόρυφη κατανομή** συχνότητας όπως το λέμφωμα Hodgkin
- Συνήθως εμφανίζεται σε **προχωρημένο στάδιο** με εξωλεμφαδενική επέκταση και επιθετική πορεία αλλά ανταποκρίνεται στην χημειοθεραπεία
- Η πρόγνωση είναι πολύ **καλύτερη στις alk+ περιπτώσεις**

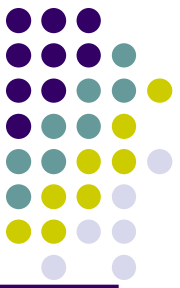


Ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες στα NHL υψηλής κακοηθείας: **Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα**



- Β-κυτταρικής προέλευσης λεμφαδενικό λέμφωμα, που προέρχεται από τα κύτταρα της ζώνης του μανδύα
- Νόσος με κλινική και ιστολογική ετερογένεια, διακρίνονται 3 υπότυποι
- Χαρακτηρίζεται από την αντιμετάθεση t(11;14), που ενεργοποιεί το ογκογονίδιο bcl-1 και την παραγωγή κυκλίνης D1, που ωθεί τα κύτταρα στην επόμενη φάση του κυτταρικού κύκλου
- Απουσία έκφρασης CD23
- Δεν ανταποκρίνεται καλά στην χημειοθεραπεία και εμφανίζει πολλές υποτροπές

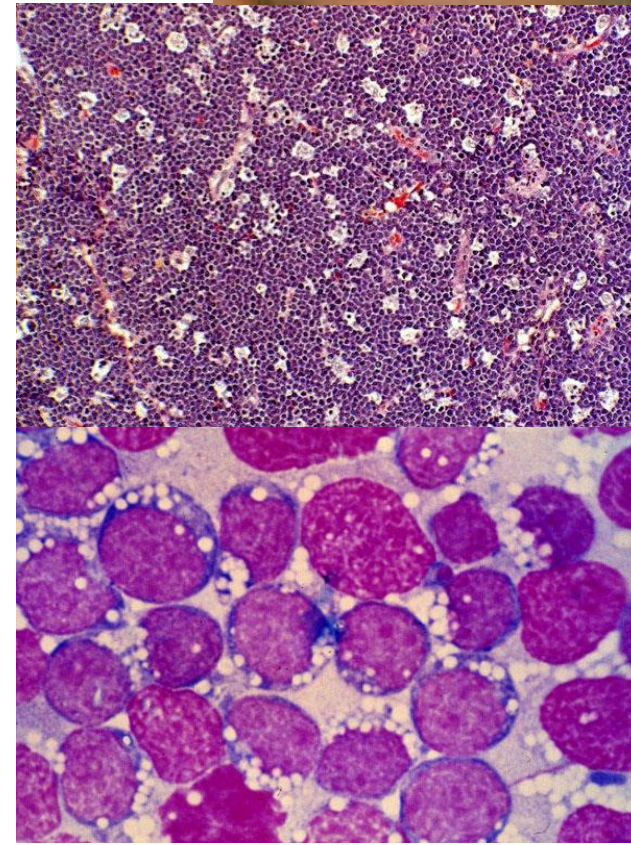
Ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες στα NHL υψηλής κακοηθείας – **T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα**



- **Ιστικό ισοδύναμο της T-οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.**
- Το 70% των ασθενών εμφανίζει διεύρυνση μεσοθωρακίου όχι όμως τόσο εκτεταμένη όση στο πρωτοπαθές B-NHL μεσοθωρακίου.
- **Σχεδόν πάντοτε υπάρχει και διήθηση μυελού και σε υψηλό ποσοστό και προσβολή του ΚΝΣ. Σπληνομεγαλία ~ 50% των περιπτώσεων**
- **Τα κύτταρα αναπτύσσονται διάχυτα και έχουν άωρους χαρακτήρες και υψηλό δείκτη πολ/σμού.**
- Οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία ακριβώς ίδια με αυτήν που εφαρμόζεται επί T-ΟΛΛ η οποία περιλαμβάνει και προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ.
- Επί υποτροπής της νόσου, κάτι που συνβαίνει συχνά, ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να επιβιώσει μακράν χωρίς νόσο έν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

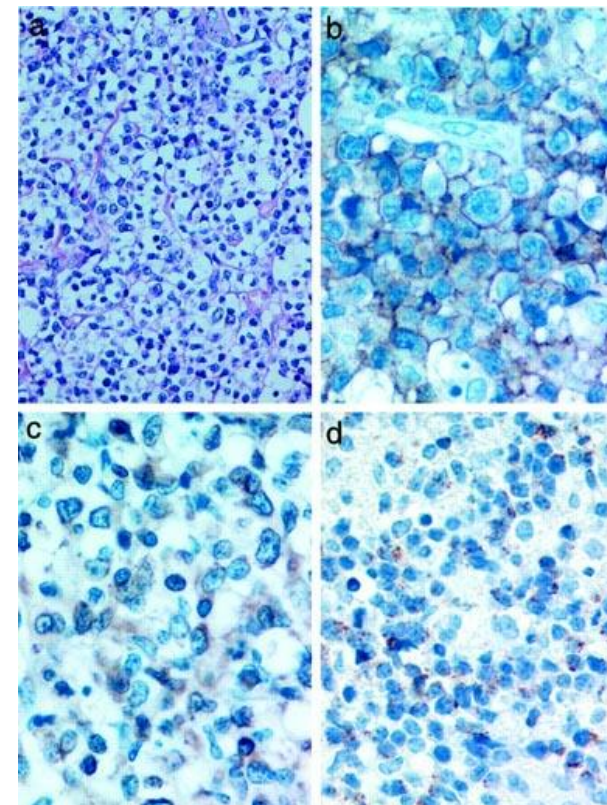
Ιδιαίτερες νοσολογικές οντότητες στα NHL υψηλής κακοηθείας – Λέμφωμα Burkitt

- Πιο συχνό σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.
- Στην Αφρική εμφανίζεται ως ενδημικός τύπος σε ορισμένες περιοχές, ενώ στον υπόλοιπο κόσμο με σποραδικές περιπτώσεις
- **Σαφής ο παθογενετικός ρόλος του ιού EBV και του ογκογονιδίου c-myc.**
- Ιστολογικά τα κύτταρα είναι μικρά, με στρόγγυλο πυρήνα, διάχυτο μοντέλο ανάπτυξης και παρουσία αρκετών μακροφάγων / δενδριτικών κυττάρων που δίνει εικόνα έναστρου ουρανού
- Το πλέον ταχέως αναπτυσσόμενο λέμφωμα με δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων 100%
- Απαιτεί εντατικοποιημένο πρόγραμμα θεραπείας ανάλογο της οξείας λεμφοβλαστικής λευχ.

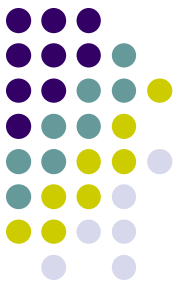


Εξωλεμφαδενικό T/NK λέμφωμα

- Πολύ επιθετικής εισβολής λέμφωμα που εμφανίζεται στο σπλαγγνικό κρανίο την ρινικές κοιλότητες και τα παραρίνια.
- Εκφράζει T- και NK επιφανειακούς δείκτες CD2, CD3, CD7, CD56, περφορίνη και granzyme B. Δεν ανευρίσκονται αναδιατάξεις του TCR.
- Πολύ πιθανά σχετίζεται παθογενετικά με τον ιό EBV και έχει αναφερθεί εμφάνισή του σε μικροαθροίσεις περιπτώσεων.
- Ιστολογικά έχει μορφολογική πλειομορφία, διάχυτη ανάπτυξη και μεγάλο δείκτη πολ/σμού.
- Μέση ηλικία εμφάνισης 50-55 έτη.
- Η ανταπόκριση στην θεραπεία δεν είναι καλή και η μέση συνολική επιβίωση μικρή ~16 μήνες.



Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας – Σύνοψη παρουσίασης



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