

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας μη Hodgkin's λεμφώματα

Τζουβάρα Ευαγγελία
Αιματολόγος ΠΓΝΠ

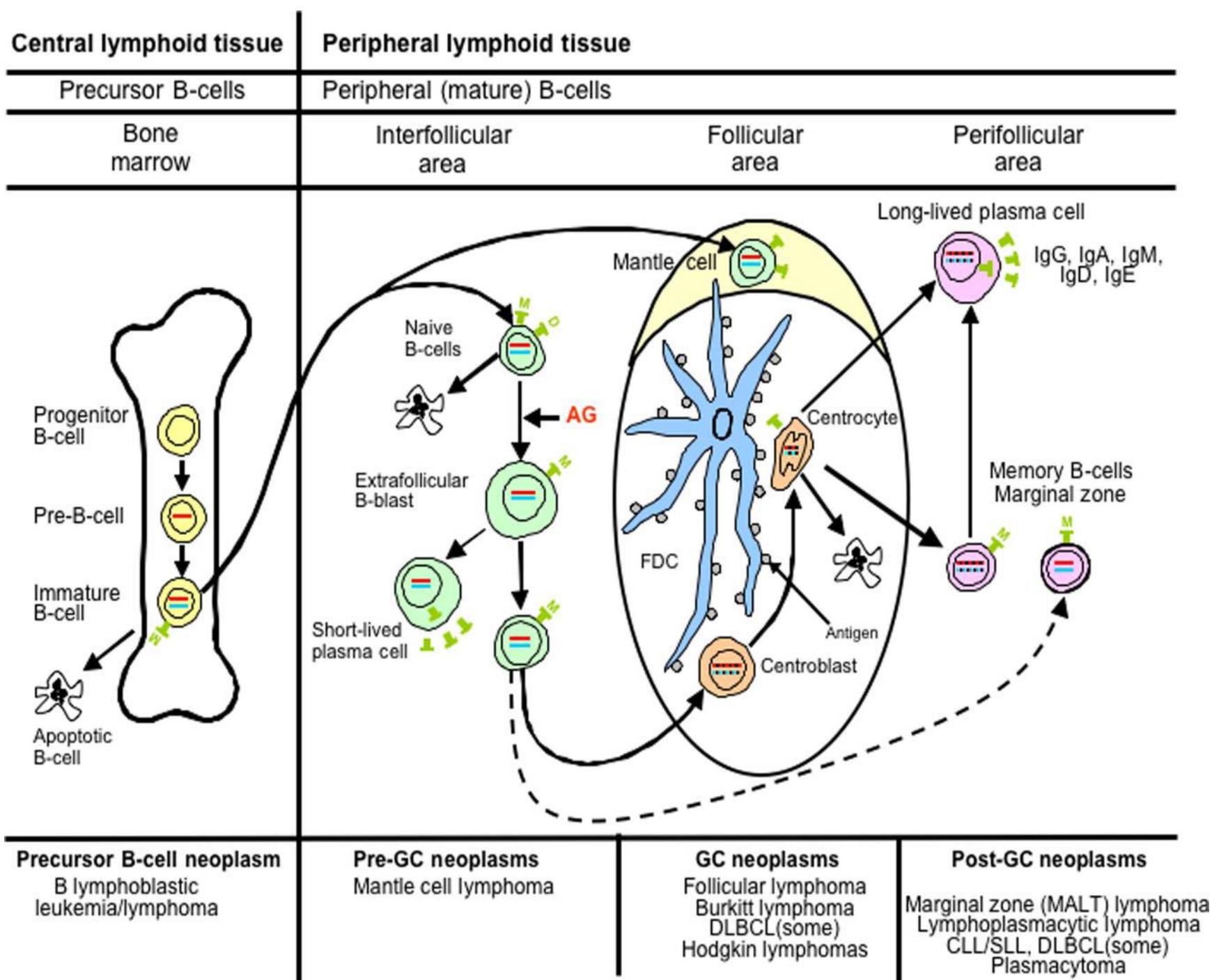
Χαμηλού βαθμού κακοήθειας μη Hodgkin's λεμφώματα

Τύποι λεμφωμάτων	Συχνότητα
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (Οζώδες, FCL), grade 1–3A	22%
Εξωλεμφαδενικό οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL MALT-type)	8%
Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα / ΧΛΛ (CLL/SLL)	7%
Λεμφαδενικό οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL nodal)	2%
Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (+/- Waldenström)	1.2%
Σπληνικό οριακής ζώνης λέμφωμα	< 2%

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας Μη Hodgkin's λεμφώματα

κοινά χαρακτηριστικά

- μακρά επιβίωση
- μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης : 50-70 έτη
- εμφάνιση συνήθως σε προχωρημένα στάδια III,IV
- δεν υπάρχει ριζική θεραπεία, με τα σημερινά δεδομένα
- πιθανότητα εξέλιξης σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα, λευχαιμία



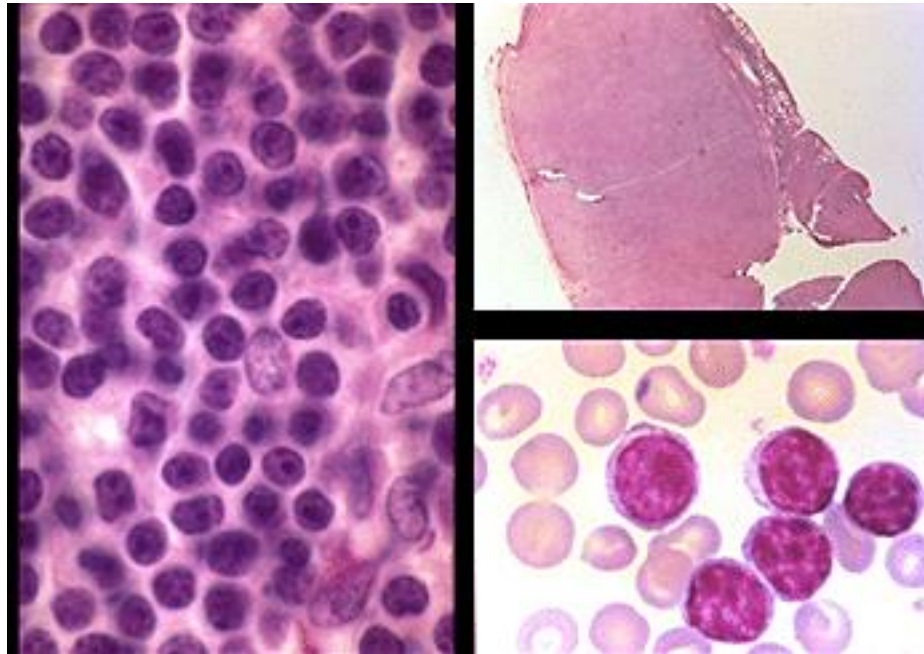
B Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (B-CLL/SLL)(6-7%)

WHO, 2008

Νεοπλασία αποτελούμενη από μονόμορφα μικρά B- λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, το μυελό των οστών, τον σπλήνα και τους λεμφαδένες, με παρουσία αθροίσεων προλεμφοκυττάρων και παραανοσοβλαστών σε πολλαπλασιαστικά κέντρα (ψευδοοζίδια) σε ιστικά διηθήματα.

- **ΧΛΛ**: διήθηση μυελού των οστών και περιφερικού αίματος από μικρά λεμφοκύτταρα με πυκνή χρωματίνη, στρογγυλό ή ωοειδές πυρήνα και μικρό ποσοστό μεγαλύτερου μεγέθους κύτταρα με διάσπαρτη χρωματίνη και ευκρινές πυρήνιο (προλεμφοκύτταρα, παραανοσοβλάστες).
Η λεμφοκυττάρωση θα πρέπει να υπάρχει ≥ 3 μήνες, τα λεμφοκύτταρα $\geq 5000/\mu\text{L}$ και με τον χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο
- **Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα**: λεμφαδένας ή συμπαγής όγκος διηθημένος από μικρά λεμφοκύτταρα με μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά ΧΛΛ, αλλά χωρίς λευχαιμική εικόνα στο περιφερικό αίμα ($< 5 \times 10^9 /\text{L}$ B λεμφοκύτταρα) και χωρίς κυτταροπενίες οφειλόμενες σε διήθηση μυελού.

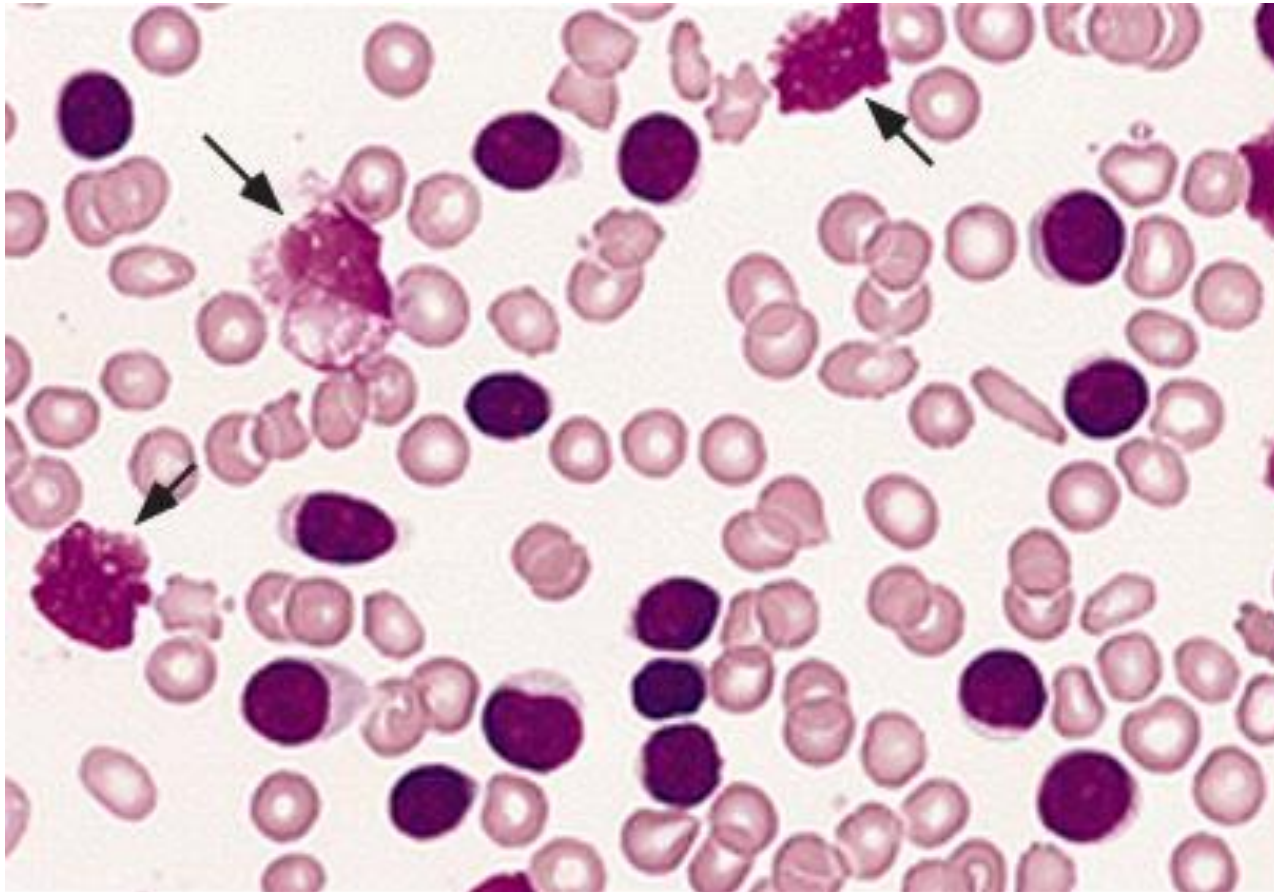
Β Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (B-CLL/SLL)



μακροσκοπικά τομή
λεμφαδένος SLL

λεμφοκύτταρα CLL/SLL
στο περιφερικό αίμα

ιστολογική
λεμφαδένος SLL



ΧΛΛ περιφερικό αίμα: μικρά λεμφοκύτταρα και “πυρηνικές σκιές” που δημιουργούνται λόγω ευθραυστότητας και ευπάθειας των Β κυττάρων κατά το μηχανικό χειρισμό στρώσης του πλακιδίου

B Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (B-CLL/SLL)

Επιδημιολογικά δεδομένα

- 30% όλων των λευχαιμιών , 90% των χρόνιων λευχαιμιών
- 6-7% των NHL
- συχνότητα 2-6% / 100.000 άτομα ανά έτος , η οποία αυξάνεται με την ηλικία εως 12,8% σε ηλικία ~ 65 χρόνων
- Μέση ηλικία: 65 έτη
- ♂/♀ : 1,5- 2 /1
- Συχνή συνύπαρξη με μη αιματολογικά νεοπλάσματα

Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά

- Παν-B-κυτταρικά αντιγόνα (**CD19+**, **CD20+**), **CD5+** , **CD23+**, **CD43+**, **CD79a+**, **FMC7-**, **CD38 (40%)**, **ZAP 70 +/-**
- Ανοσοσφαιρίνη επιφάνειας ασθενώς θετική (**sIgM** ή **sIgM+sIgD**)
- Η κλωνικότητα μπορεί να επιβεβαιωθεί με την παρουσία περιορισμού κ ή λ αλυσίδας στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων

B Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (B-CLL/SLL)

Κύτταρο προέλευσης :

- 40-50% των περιπτώσεων **δεν εμφανίζουν υπερμεταλλάξεις των γονιδίων IGHV** , προέρχονται από το παρθένο progerminal B-κύτταρο που κυκλοφορεί στο αίμα, αποικίζει το πρωτογενές λεμφοζίδιο ή τη ζώνη του μανδύα (recirculating CD5+, CD23+, "naive" B-cells)
- 50% των περιπτώσεων **εμφανίζουν υπερμεταλλάξεις των γονιδίων IGHV**, δηλαδή έχουν υποστεί αντιγονική διέγερση (peripheral blood CD5+ IgM+ B-cells that appear to be "memory" B-cells, post germinal center B cells)

Θεραπεία :

Παρακολούθηση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς

Χημειοθεραπεία σε συμπτωματικούς ασθενείς,

στάδιο III-IV, ταχέως πολλαπλασιαζόμενα λεμφοκύτταρα

(χρόνος διπλασιασμού < 1 έτος)

εκτροπή σε B από μεγάλα κύτταρα λέμφωμα

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

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

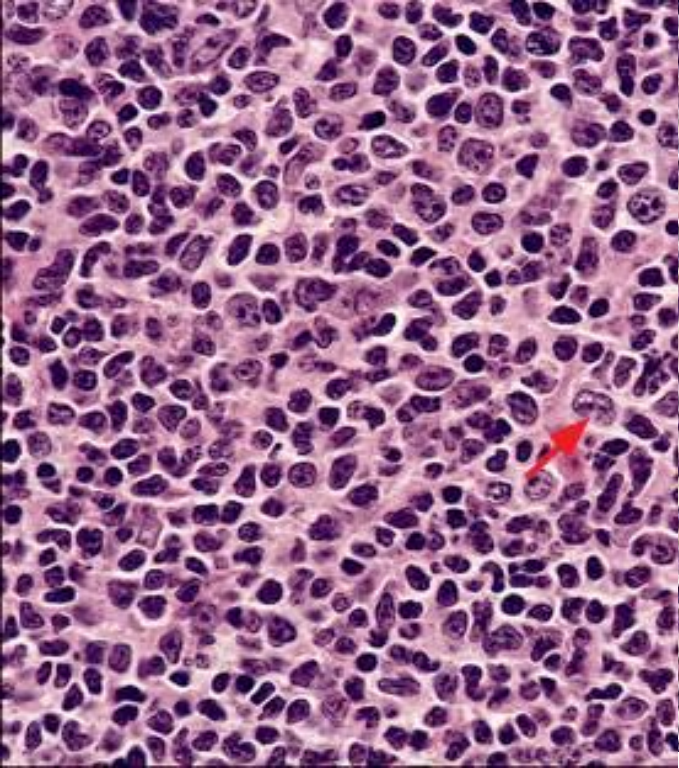
- **Ανοσοφαινότυπος** HLA-DR και πανΒ-κυτταρικά αντιγόνα (CD19, CD20, CD22, CD79a), **BCL2+**, **BCL6+**, **CD10 +(60%)**, sIg+ (IgM > IgG> IgA), CD5-, CD43- και CD11c-, παρουσία αντιγόνων δενδριτικών κυττάρων λεμφοζιδίων (CD21, CD23) και άλλων μη νεοπλασματικών κυττάρων (T-κυττάρων, ιστιοκυττάρων)

Ο δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki-67+** είναι < 20% στα grade 1-2, > 20% στα grade 3 και χαμηλότερος από εκείνον των αντιδραστικών λεμφοζιδίων

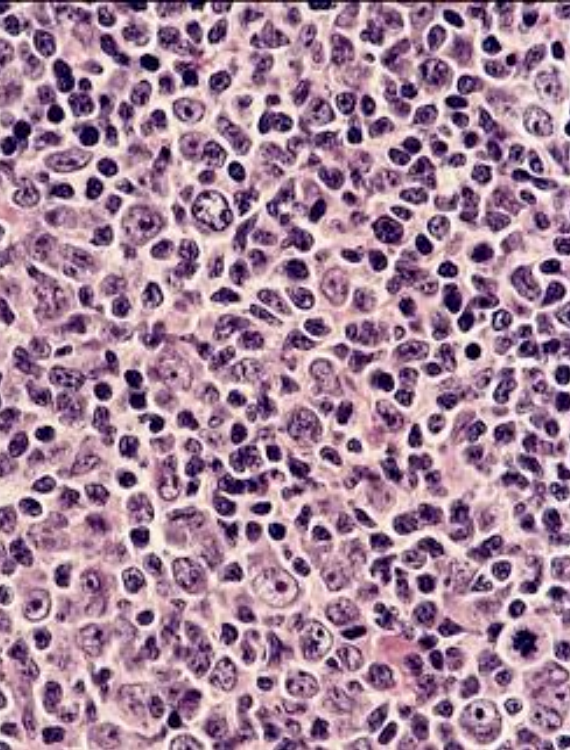
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

- Διαβάθμιση με βάση το ποσοστό των μεγάλων κυττάρων - Grading:
 - grade 1 : < από 5 κεντροβλάστες / ΜΟΠ (μεγάλο οπτικό πεδίο)
 - 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

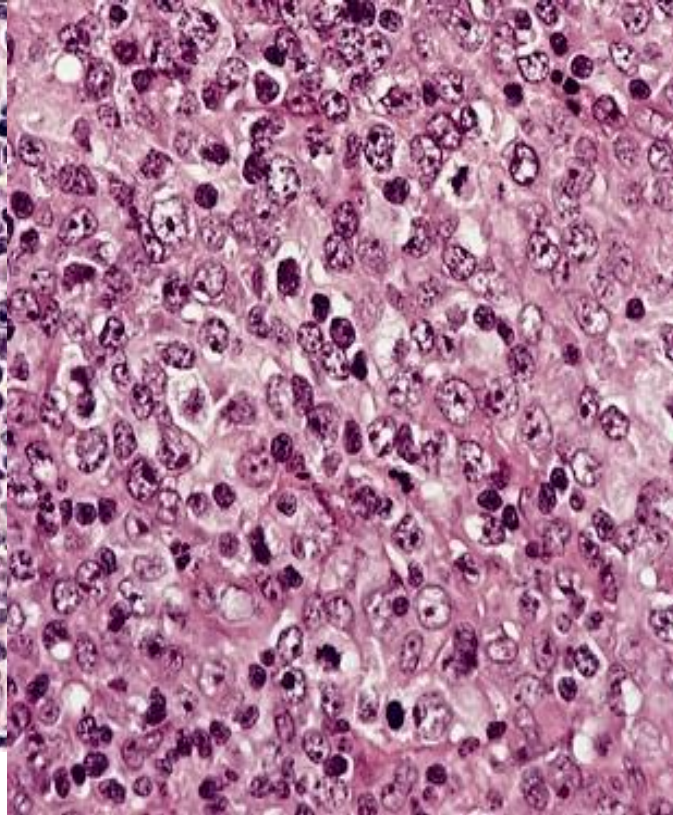
οζώδες	> 75%
οζώδες και διάχυτο	25-75%
εστιακά οζώδες	< 25%
διάχυτο	0%



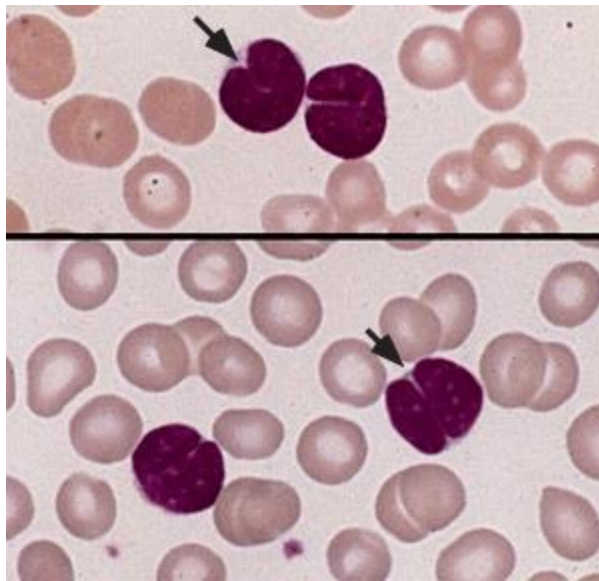
Grade I



Grade II



Grade III



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα(FL) κυτταρογενετική – ογκογονίδια :

- 70-90 % των περιπτώσεων φέρουν την **t(14;18) αντιμετάθεση** κατά την οποία το bcl-2 γονίδιο απο το χρωμόσωμα 18 μετατίθεται πλησίον του IgH J τύπου στο χρωμόσωμα 14. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση της **BCL2 πρωτεΐνης** η οποία είναι **αρνητικός ρυθμιστής της απόπτωσης**.
Η t(14;18) αντιμετάθεση και η έκφραση της bcl2 πρωτεΐνης δεν είναι ειδική για το λεμφοζιδιακό λέμφωμα γιατί ανευρίσκεται σε 30% των διάχυτων λεμφωμάτων από μεγάλα B-κύτταρα, σε περιφερικό αίμα υγιών δοτών (β 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 διαβάθμιση και στην μετατροπή.
- μετατροπή σε διάχυτο από μεγάλα B κύτταρα λέμφωμα (DLBCL): επιπλέον βλάβες όπως απενεργοποίηση του 17p13 (γονίδιο TP53), p16 και ενεργοποίηση του MYC

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

- 20% των NHL, 70% των χαμηλού βαθμού κακοηθείας NHL
- Ηλικία : ενήλικες ~ 60 έτη, σπάνια σε παιδιά, ♂ : ♀ = 1:1,7
- Εκτεταμένη νόσος (στάδια III, IV) στην διάγνωση αλλά συνήθως οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί
- Εντόπιση: λεμφαδένες, σπλήνας, μυελός (50% των ασθενών), αίμα, Waldeyer, σε εξωλεμφαδενικές εστίες (δέρμα, πεπτικό, μαλακά μέρη.....) πρωτοπαθώς ή στα πλαίσια γενικευμένης νόσου
- Μέση επιβίωση ≥ 10 έτη
- Κίνδυνος μετατροπής σε πιο επιθετική μορφή (DLBCL, Burkitt, acute BLL) 22% στα 5 έτη, 30% > από 10 έτη

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

Υπότυποι

- **Λεμφαδενικό FL**
- **Εξωλεμφαδενικό FL** στα πλαίσια εκτεταμένης-διάσπαρτης νόσου ή σαν πρωτοπαθές λεπτού εντέρου, πρωτοπαθές δέρματος, όρχεων
- **Παιδιατρικό FL:** εμφανίζεται εντοπισμένα σε κεφαλή, τράχηλο, αλλά και σε εξωλεμφαδενικούς ιστούς (όρχεις).
Είναι BCL2 (-) και στο 50% των περιπτώσεων αποτελείται από μεγάλα κύτταρα (grade III)
πρόγνωση καλή
- **In situ οζώδες λέμφωμα**
σε φυσιολογικό λεμφαδένα ή λεμφικό ιστό ένα ή περισσότερα οζίδια εμφανίζουν κύτταρα με υπερέκφραση BCL2 .
ΔΔ: πρώιμο στάδιο νόσου ή αποικισμός από υπάρχον λέμφωμα σε άλλο σημείο ή ιστικό ανάλογο φυσιολογικών κλωνικών Β-κυττάρων που δεν έχουν άλλες γενετικές βλάβες και δεν έχουν εξελιχθεί σε λεμφωματικά

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)



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



FCL, cervical lymphadenopathy

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL) διάγνωση, σταδιοποίηση

- Βιοψία λεμφαδένα
 - Οστεομυελική βιοψία
 - CT (τραχήλου, θώρακος, κοιλίας)
 - Σπινθηρογράφημα με Ga67 ή PET-CT
 - Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος
 - FISH : t(14;18)(q32;q21)
 - PCR: IGH (V-D-J) ανασυνδυασμούς γονιδίων
 - Gene expression profiling
- } κλωνικότητα

Ann Arbor σταδιοποίηση (τροποποίηση 31/10/2008)

στάδιο I

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

στάδιο II

εμπλοκή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή εντοπισμένη εμπλοκή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και των τοπικών του λεμφαδένων (IIΕ).

Ο αριθμός λεμφαδενικών περιοχών σημειώνεται με δείκτη .

στάδιο III

εμπλοκή λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος που μπορεί να συνοδεύεται από εντοπισμένη εμπλοκή 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) εμπλοκή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς συσχετιζόμενους λεμφαδένες, ή εμπλοκή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου και απομακρυσμένων (όχι τοπικών) λεμφαδένων

A χωρίς συμπτώματα

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

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL)

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες:

- μεγάλη ηλικία, ♂ > ♀
- οζώδης και διάχυτος αρχιτεκτονική λεμφαδένα, grade III
- επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες (del 6q, 1p, 17q, μεταλλάξεις p53)
- υπερέκφραση γονιδίων μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων
- στάδιο III-IV, αριθμός λεμφαδενικών μαζών, σημαντική διήθηση μυελού, παρουσία ογκώδους νόσου
- Κατάσταση ικανότητας, β-συμπτώματα
- αναιμία, ↑LDH, ↑ b2-μικροσφαιρίνη, ↑ CA 125, υπαλβουμιναιμία
- Αυξημένος δείκτης πολλαπλασιασμού (ki 67) των κυττάρων

FLIPI: follicular lymphoma International prognostic Index

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

Θεραπεία

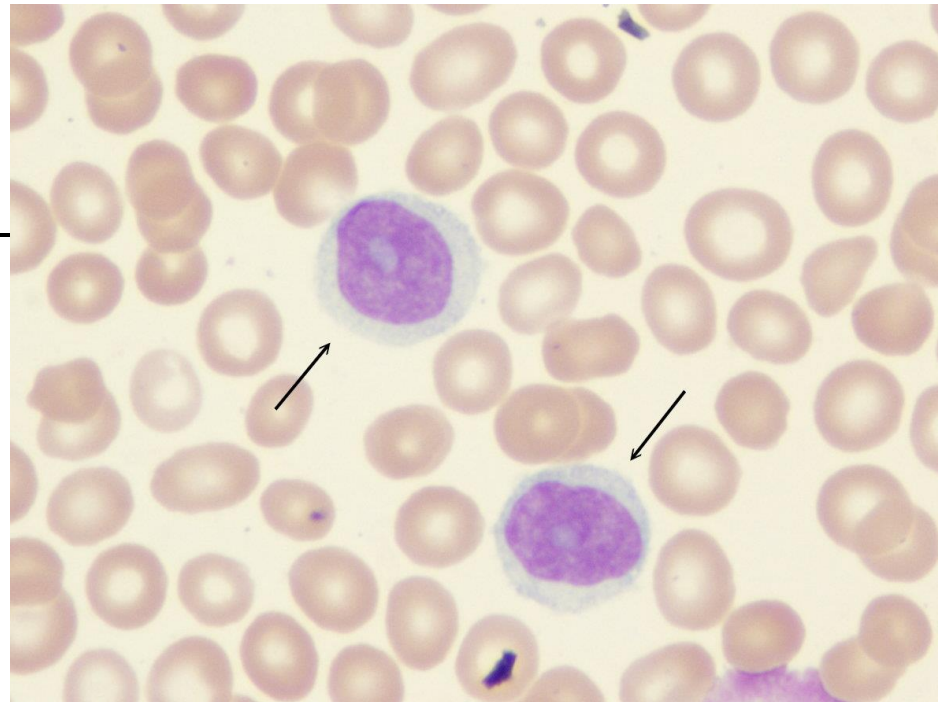
Στάδιο I-II : τοπική ακτινοθεραπεία, παρακολούθηση

Στάδιο III-IV:

- **Ασυμπτωματικοί ασθενείς :** παρακολούθηση
< 3 λεμφαδενικές περιοχές, max. διάμετρος <7 cm, σπλήν < 16 cm σε αξονική τομογραφία, απουσία B συμπτωμάτων, πιεστικών φαινομένων, ανεπάρκειας μυελού, προσβολής ζωτικών οργάνων
 - **Συμπτωματικοί ασθενείς :** χημειοθεραπεία
μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες (cyclophosphamide, chlorambucil)
με ανάλογα πουρίνης (fludarabine, cladribine), μονοκλωνικά
αντισώματα: Rituximab έναντι CD20, Campath έναντι CD 52,
Zevalin yttrium labeled anti CD20
συνδυασμένη ανοσοχημειοθεραπεία (R-CHOP, FCR...) +/- ακτινοθεραπεία
Συντήρηση : με Rituximab ή ραδιοανοσοθεραπεία – Zevalin, Bexxar
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων :**
- αυτόλογη: σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με πρόιμη υποτροπή μετά την ΧΜΘ
επιβίωση χωρίς νόσο 86% στην 10ετία
 - αλλογενής: σε υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση
βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής

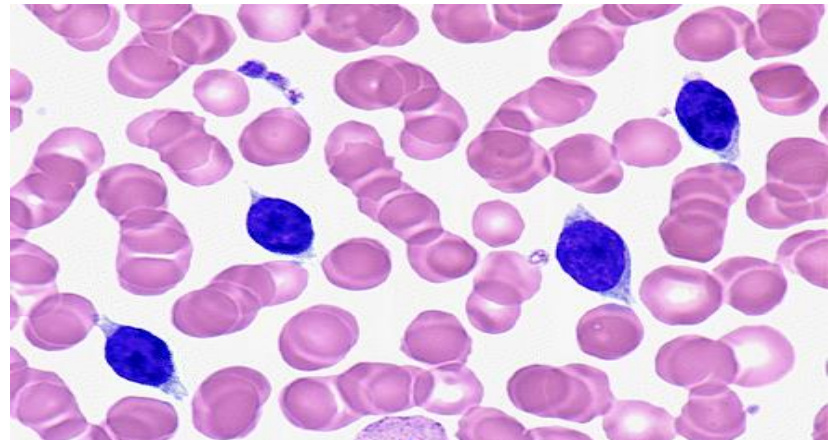
Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

- **Σπληνικό λέμφωμα** από το B-κύτταρο οριακής ζώνης (\pm λαχνωτά λεμφοκύτταρα)
<2 % των NHL
- **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



Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (SMZL)

- Νεοπλασία από B κύτταρα (μικρά > μεγάλα) που περιβάλλουν και αντικαθιστούν τα βλαστικά κέντρα του λευκού πλφού του σπλήνα και επεκτείνονται στον ερυθρό πλφό
- **Ανοσοφαινότυπος** : sIgM+, sIgD+, CD19+,CD20+,CD22+, CD79a+, BCL2+, CD10-, CD5-,CD23-, CD43-, CD103-
- ♂ = ♀
- **Καρυότυπος**: del 7q, 3q+
- **Θέσεις**: σπλήν +/-επιχώριοι λεμφαδένες, διήθηση μυελού σε 95% των περιπτώσεων, κυκλοφορούντα λαχνωτά λεμφοκύτταρα σε 15%, +/- ήπαρ
- **Κλινική εικόνα** : σπληνομεγαλία +/- κυτταροπενίες , αυτοάνοσα φαινόμενα ,
↑ β2- μικροσφαιρίνη, LDH φυσιολογική, +/-παραπρωτεΐνη IgM
- Συχνά HCV+
- Πρόγνωση καλή
- **Κακοί προγνωστικοί παράγοντες** μεταλλάξεις του p53, ογκώδης νόσος, κακή φυσική κατάσταση del 7q, unmmutated IGHV



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)

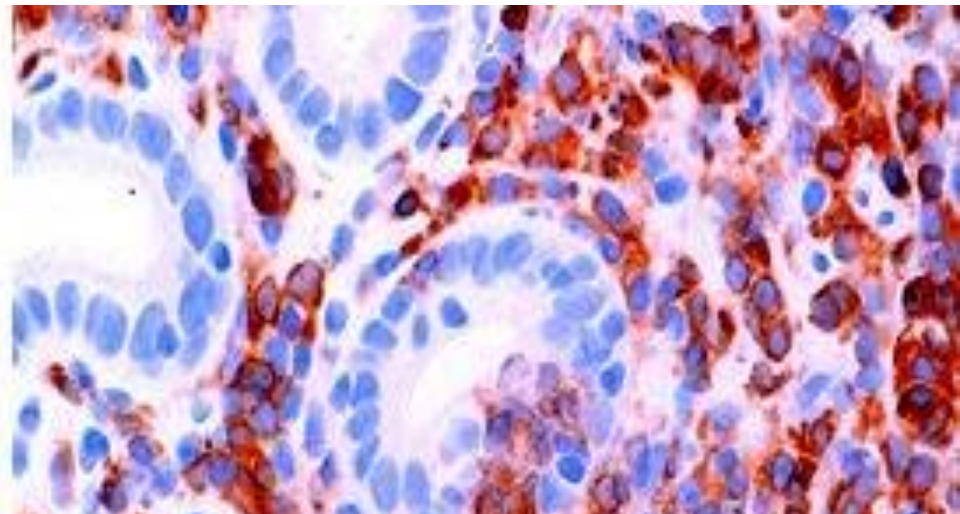
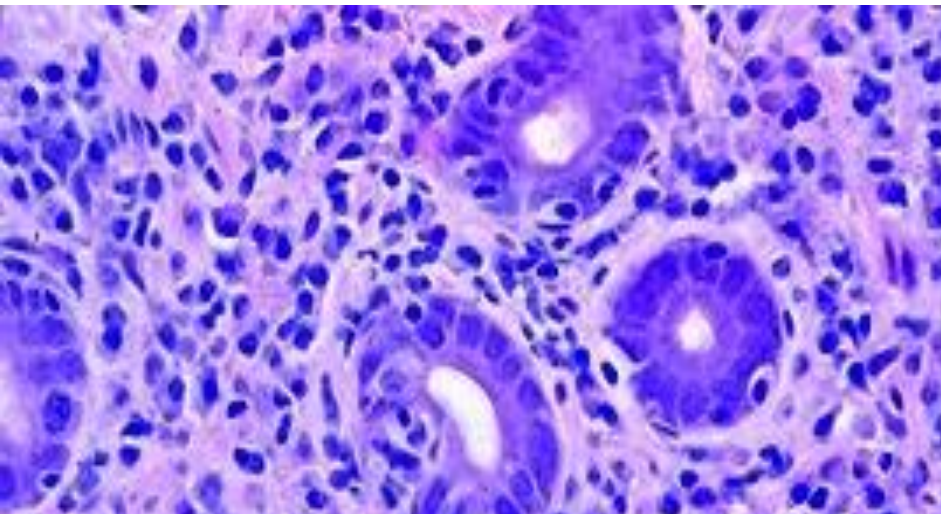
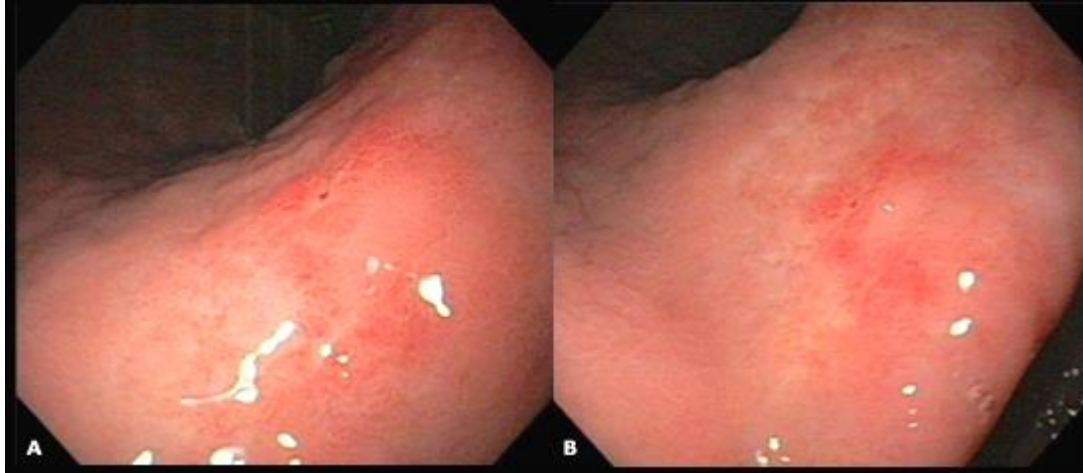
επίκτητος: αναπτύσσεται σε θέσεις φλεγμονής, σε απάντηση χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού από μικρόβια ή αυτοαντιγόνα .

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.

Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης - MALT λέμφωμα στομάχου



Επιδημιολογία MALT λεμφωμάτων

- 7-8% των B-NHL, 50% των NHL στομάχου
- Μέση ηλικία ~ 60 χρονών, ♀ > ♂
- **Θέσεις:** πεπτικό (στόμαχος ~ 85%, λεπτό έντερο και κόλον immunoproliferative small intestine disease (IPSID)/(a heavy chain disease), πνεύμονες, οφθαλμικά εξαρτήματα, δέρμα, θυρεοειδής, μαστός, σιαλογόνοι 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), Chlamydia psittaci (οφθαλμικών εξαρτημάτων MALT), HCV (σπληνικό και λεμφαδενικό MALT)

Επιδημιολογία- Παθογένεια MALT

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

Επιστράτευση B,T λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο σαν άνοση απάντηση στο H.P
χρόνιος πολλαπλασιασμός B κυττάρων εξαρτώμενος από T4 ειδικά αντιδραστικά
λεμφοκύτταρα και κυττοκίνες ⇒ ανάπτυξη παθολογικού κλώνου ⇒
αντικατάσταση του αντιδραστικού πληθυσμού ⇒ λέμφωμα MALT

Γενετική απόδειξη συσχέτισης αντιγόνου και λεμφωματικού κλώνου:

- ανάλυση αλληλουχίας γονιδίων Ig: σωματική μετάλλαξη (post germinal center)
- πλασμοειδής διαφοροποίηση κυττάρων (post germinal center cell)
- νέες μεταλλάξεις γονιδίων Ig (intraclonal variation)
- Θέση ανάπτυξης λεμφώματος σε περιοχές λοίμωξης, αυτοάνοσης κατάστασης
- τάση του λεμφώματος να παραμένει εντοπισμένο
- VDJ αναδιατάξεις γονιδίων Ig, κοινές σε διαφορετικούς ασθενείς
- **HP(-) MALT λεμφώματα στομάχου:** επιπλέον περιβαλλοντολογικοί, μικροβιακοί και γενετικοί παράγοντες του ασθενούς εμπλέκονται στην λεμφωματογένεση

MALT lymphoma

Ανοσοφαινότυπος : ανοσοσφαιρίνη επιφανείας IgM> IgA> IgG , CD19+,CD20+, CD22+, CD79a+, CD10-, CD5-, CD23-, CD43+/-, CD11c(w), α- βαριά άλυσος (IPSID)
CD21+ και CD35+(δενδριτικά κύτταρα)

Κύτταρο αρχής : κύτταρο μνήμης, οριακής ζώνης B κύτταρο

Κυτταρογενετική :

- **t (11;18)(q21q21)** ⇒ 5'API2 / MALT1 3' ⇒ ενεργοποίηση NF-kB
API2: αναστολέας απόπτωσης μέσω αλληλεπίδρασης με TNF σχετιζόμενες πρωτεΐνες
MALT1: caspase like protein
- **t(1;14)** ⇒ υπερέκφραση Bcl 10 ⇒ ενεργοποίηση NF-kB
- **t (14;18)** ⇒ απορύθμιση του MALT1⇒ ενεργοποίηση NF-kB
- **Τρισωμία 3**
- **Απώλεια αλληλίου/ μεταλλάξεις p53 γονιδίου, απενεργοποίηση του p16 γονιδίου**

MALT lymphoma

- **Διασπορά:**
σε άλλες θέσεις βλεννογόνων και μη βλεννογόνων (σπλήν, μυελός, ήπαρ) μέσω ειδικών υποδοχέων homing
A4β7 intergrin (B κύτταρα) – **MAdCAM-1 addressin** (ενδοθήλιο στις πλάκες Peyer, λεμφαδένων μεσεντερίου, σπληνικού marginal sinus)
- **Κλινική εικόνα :**
Η συμπτωματολογία εξαρτάται από το πάσχων όργανο
Πολλαπλές εξωλεμφαδενικές θέσεις σε 10% ασθενών
Η διήθηση μυελού ποικίλει

Διαγνωστική προσέγγιση των MALT NHL

- Ιστορικό , φυσική εξέταση,
- εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικός, H/Φλευκωμάτων, ανοσοκαθήλωση ανοσοσφαιρινών ορού, β2- μικροσφαιρίνη, ιολογικός
- Απεικονιστικός (αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος, κοιλίας)
- Οστεομυελική βιοψία

Αναλόγως των συμπτωμάτων στην διάγνωση :

- ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού
- PCR/ FISH στον ιστό για *Campylobacter*, *Chlamydia psitaci*, *borrelia*
- βρογχοσκόπηση, US σιαλογόνων αδένων, παρωτίδων, MRI οφθαλμικών κόγχων

MALT lymphoma

Σταδιοποίηση:

Δεν μπορεί να εφαρμοσθεί το σύστημα σταδιοποίησης των άλλων λεμφωμάτων λόγω εμπλοκής πολλών εξωλεμφαδενικών θέσεων.

Πολλές εστίες μέσα στο ίδιο όργανο (όπως σιαλογόνοι αδένες, δέρμα) δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε διάσπαρτη νόσο.

- Για το λέμφωμα στομάχου χρησιμοποιείται η Revisional version of Blackledge staging system Lugano 1993 ή TNM εάν γίνει διερεύνηση με ενδοσκοπικό υπέρηχο

Πρόγνωση

- καλή, 5 ετής επιβίωση 95%
- δυσμενής : προχωρημένα στάδια, δυσμενές IPI, βάθος διήθησης γαστρικού τοιχώματος, παρουσία αθροίσεων B μεγάλων κυττάρων

Λεμφαδενικό MZL (+/-μονοκυτταροειδή B-λεμφοκύτταρα)

Σπάνιο 1,8% 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 : περιφερικοί λεμφαδένες, μυελός (30%) και αίμα

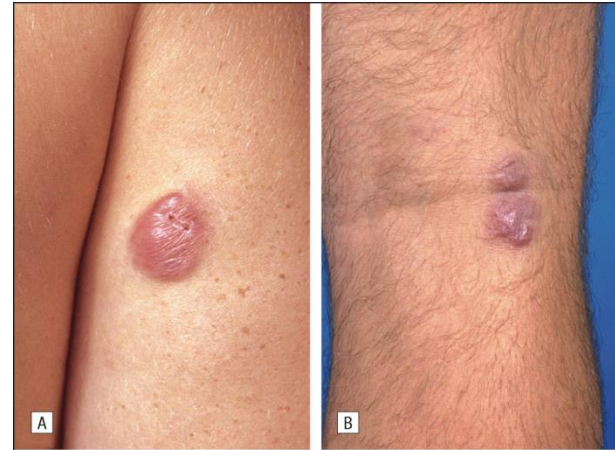
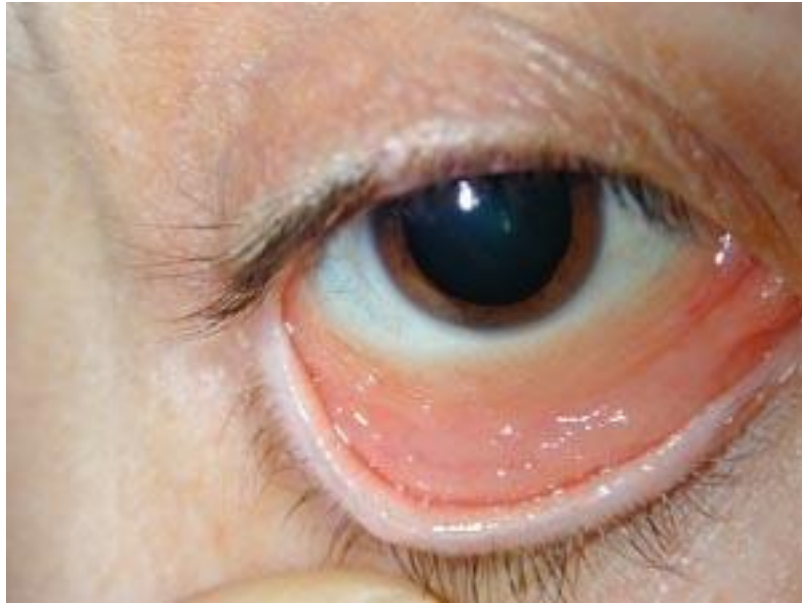
Κλινική εικόνα: τοπική ή εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια , καλή φυσική κατάσταση

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.

Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)



Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης I

MALT λέμφωμα

- **Εξαρτώμενο από μικρόβια –μονήρης εντόπιση :**

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

Παρακολούθηση: breath test /2-3 μήνες, γαστροσκόπηση-βιοψίες/6 μήνες x 2χρόνια,
μετά/ έτος

αντοχή στα αντιβιοτικά : *t(11;18)*, *H.Pylori(-)*, εκτεταμένη νόσος

Chlamydia psitacci : δοξυκυκλίνη

Borellia borgdoferi : δοξυκυκλίνη ή αμοξυκυκλίνη

- **Μη εξαρτώμενο από μικρόβια – μονήρης εντόπιση :** χειρουργική αφαίρεση (πλήν του γαστρικού λεμφώματος) ή τοπική ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία

- **Εκτεταμένη νόσος - υποτροπή – αντοχή στα αντιβιοτικά:**

- μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20,
ανάλογα πουργίνης

- συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης II

Σπληνικό λέμφωμα :

- παρακολούθηση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς
- σπληνεκτομή σε υπερσπληνισμό ή μεγάλο όγκο
- ΧΜΘ σε όσους αντενδείκνυται η σπληνεκτομή και με κακούς προγνωστικούς παράγοντες, υποτροπή μετά από σπληνεκτομή
- ιντερφερόνη + ribavirin σε HCV+ λεμφώματα

Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης :

συνδυασμένη ΧΜΘ με μονοκλωνικό αντίσωμα (R-CHOP,...)

Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία

- Νεόπλασμα από Β μικρά κύτταρα, πλασμοειδή λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα που συνήθως διηθεί τον μυελό, +/- λεμφαδένες, σπλήνα
- Ενήλικες ~ 60 ετών,
- γενετική προδιάθεση σε 20% (νεότερες ηλικίες)
- ♂ > ♀
- συχνά HCV+
- **Θέσεις:** μυελός, σπλήν, λεμφαδένες, περιφερικό αίμα, εξωλεμφαδενικές εστίες

Waldenström μακροσφαιριναιμία (WM):

λέμφωμα LPL με διήθηση μυελού των οστών και IgM μονοκλωνική πρωτεΐνη, όποιας συγκέντρωσης

Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

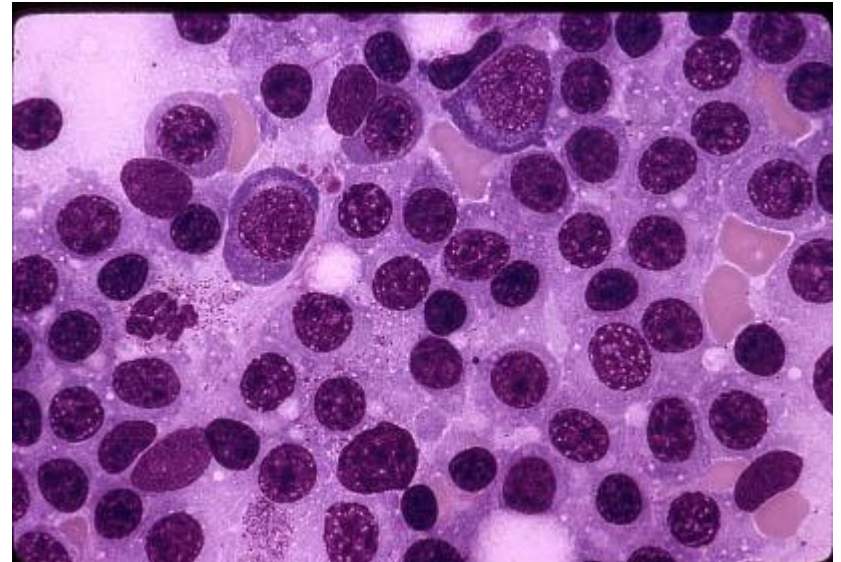
- αδυναμία , κόπωση σχετιζόμενη με την αναιμία

αναλόγως του ποσοστού και των φυσικών ιδιοτήτων της παραπρωτεΐνης :

- **υπεργλοιότητα** (30%) : επιβράδυνση της ροής αίματος → ισχαιμία ιστών
αιμορραγίες βλεννογόνων
- **κρυοσφαιριναιμία** (7-20%) : καθίζηση παραπρωτεΐνης , σε χαμηλές θερμοκρασίες,
στα μικρά αγγεία → Raynaud, ισχαιμία δέρματος άκρων, αγγειακή πορφύρα,
αρθρίτις.....
- **αυτοάνοσα φαινόμενα**: αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία
- **περιφερική νευροπάθεια** (10%) αισθητικού > κινητικού τύπου
IgM έναντι γλυκοπρωτεΐνης συνδεδεμένης με μυελίνη(MAG), εναπόθεση παραπρωτεΐνης,
κρυοσφαιριναιμία
- **ψυχροσυγκολλητίνη** : αιμολυτική αναιμία από ψυχρό αντίσωμα έναντι του I ή i
ερυθροκυτταρικού αντιγόνου
- **διαταραχές της αιμόστασης** : η παραπρωτεΐνη λειτουργεί σαν ανασταλτής παραγόντων
πήξεως, αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα αιμορραγική διάθεση

Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenstrom μακροσφαιριναιμία

- **Ανοσοφαινότυπος :** sIg, +/- cIg (IgM > IgG > IgA), παν B αντιγόνα (CD19,CD20,CD22,CD79a), συχνά CD25+,CD38+ τα πλασματοκύτταρα είναι CD 138 +
- **Προέλευση:** προγενήτορας πλασματοκυττάρου
- **Κυτταρογενετική:** δεν υπάρχουν ειδικές χρωμοσωμικές βλάβες
t(9;14) ⇒ IGH/ PAX5, del(6q), τρισωμία 4
- **Επιβίωση :** 5-10 χρόνια
- **Κακοί προγνωστικοί παράγοντες:**
μεγάλη ηλικία, κυτταροπενίες,
φυσική κατάσταση, del (6q)
↑ β2 μικροσφαιρίνη
μεγάλο % ανοσοβλαστών,



Λεμφοπλασμακυτταρικό λέμφωμα (LPL)/ Waldenström μακροσφαιριναιμία

Θεραπεία :

- ασυμπτωματικοί : παρακολούθηση
- συμπτωματικοί με:
 - σημαντική λεμφαδενοπάθεια , σπληνομεγαλία
 - Β συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις)
 - κυτταροπενίες (διήθηση μυελού, αυτοανοσία)
 - σύνδρομο υπεργλοιότητας
 - σημεία ή συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας και κρυοσφαιριναιμίας

αντιμετωπίζονται με **πλασμαφαίρεση** (IgM ενδαγγειακή → άμεση αφαίρεση παραπρωτεϊνης) και **χημειοθεραπεία** μονοθεραπεία ή συνδυασμένη : αλκυλιούντες παράγοντες (chlorabucil, cyclophosphamide), ανάλογα πουρίνης (fludarabine, cladribine), μονοκλωνικά αντισώματα (Rituximab)

Αυτόλογη μεταμόσχευση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα:
σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο