

# ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης

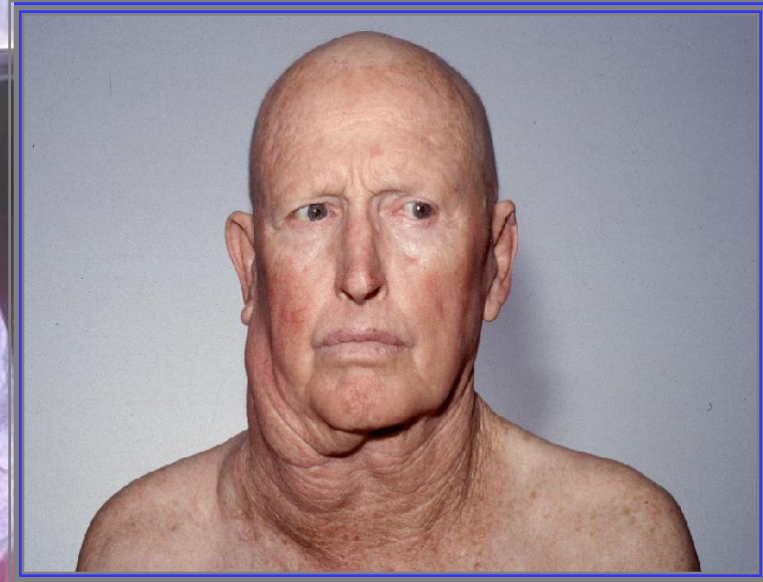
Αναπλ. Καθηγητής

## Ιστορικό

---

Ανδρας 45 χρονών αναφέρει από 2-μήνου τραχηλική διόγκωση βαθμηδόν επιτεινόμενη. Επίσης παρουσιάζει νυχτερινές εφιδρώσεις (αλλαγή πυζάμας 2 φορές) από μηνός.

Στην κλινική εξέταση διαπιστώνονται διογκωμένοι λεμφαδένες σε τράχηλο μασχάλες και βουβώνες.



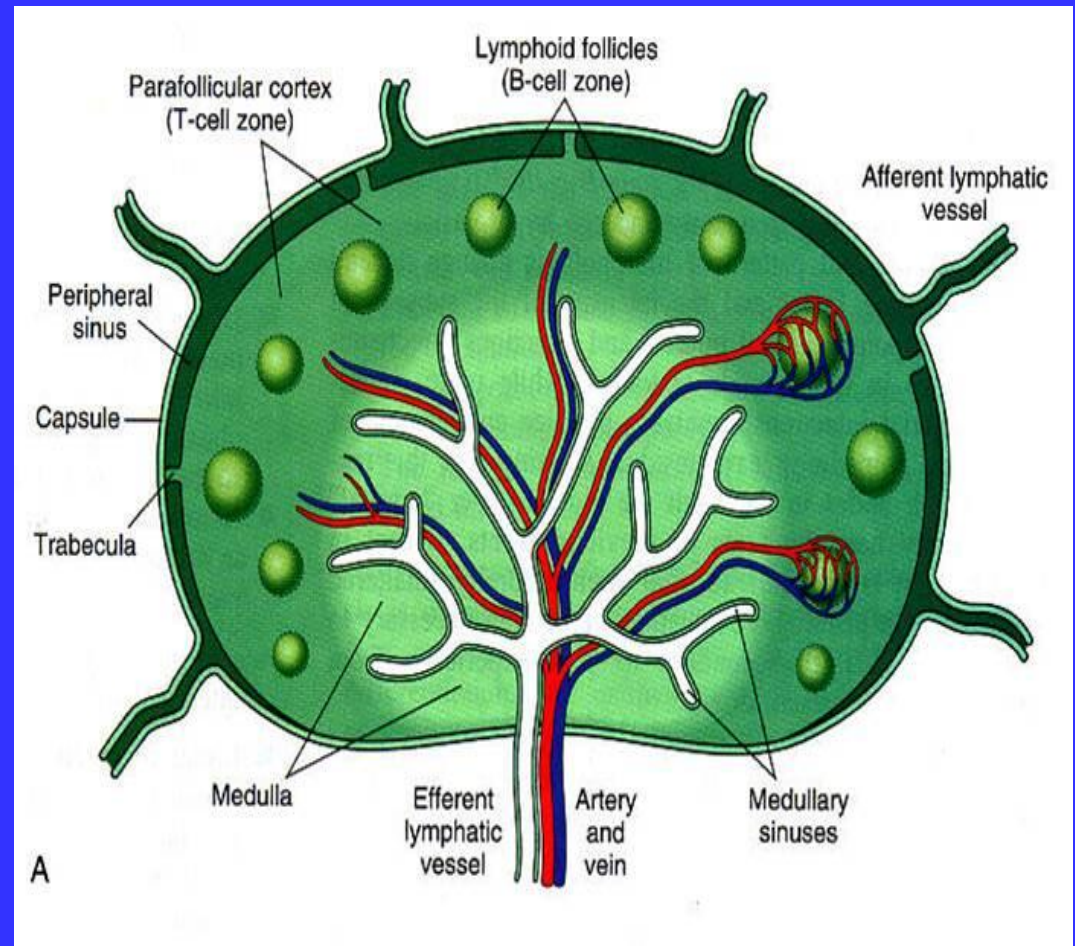
Λεμφαδενική Διόγκωση= Λεμφαδενοπάθεια

# Λεμφαδενοπάθεια

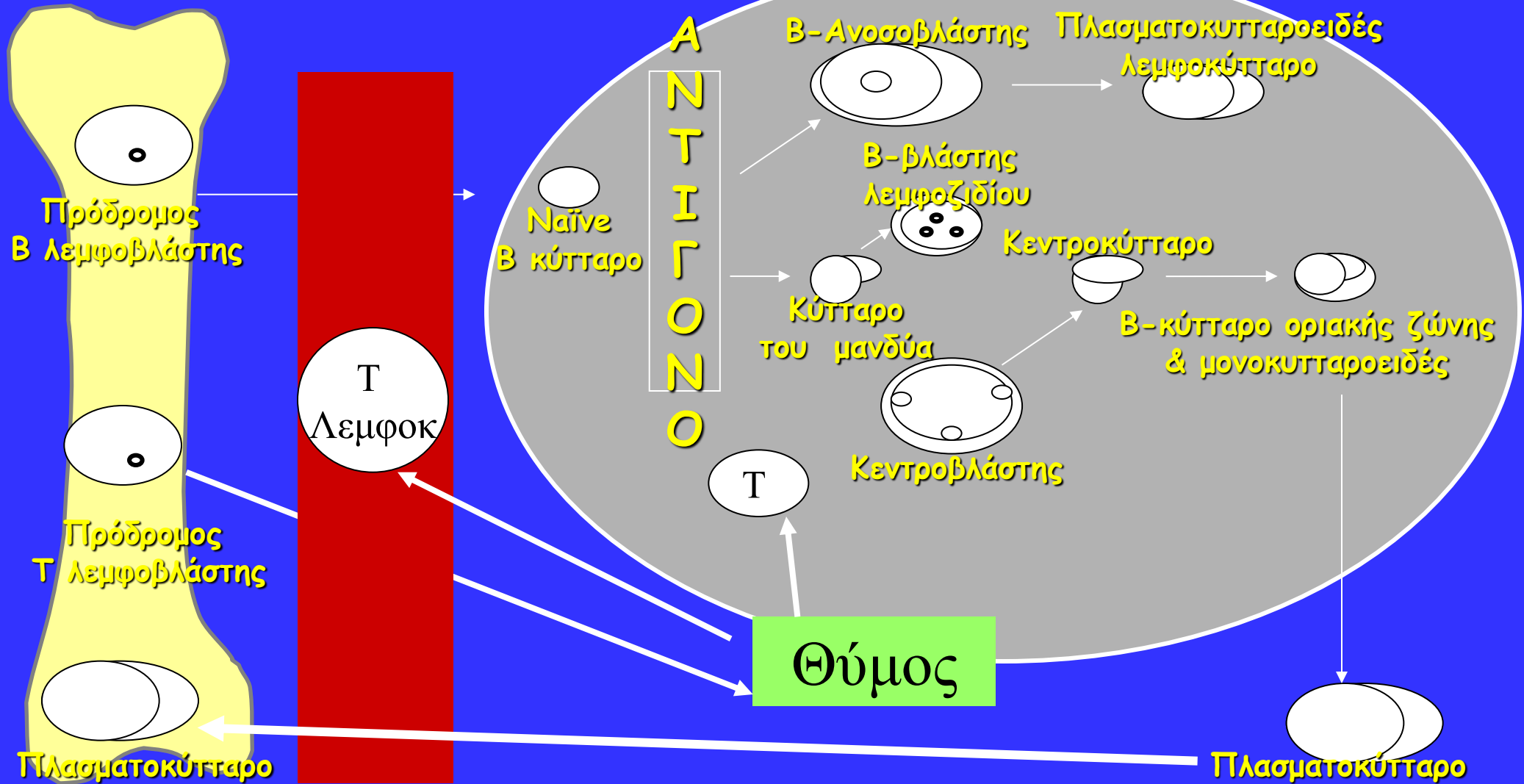
Διογκωμένοι λεμφαδένες=

- ψηλαφητοί λεμφαδένες (κλινικά),

- > 1cm (CT/US)



# Λεμφικό Σύστημα



Στους λεμφαδένες ανευρισκονται κυρίως Β-λεμφοκύτταρα αλλά και Τ λεμφοκύτταρα

## Λεμφικό Σύστημα

---

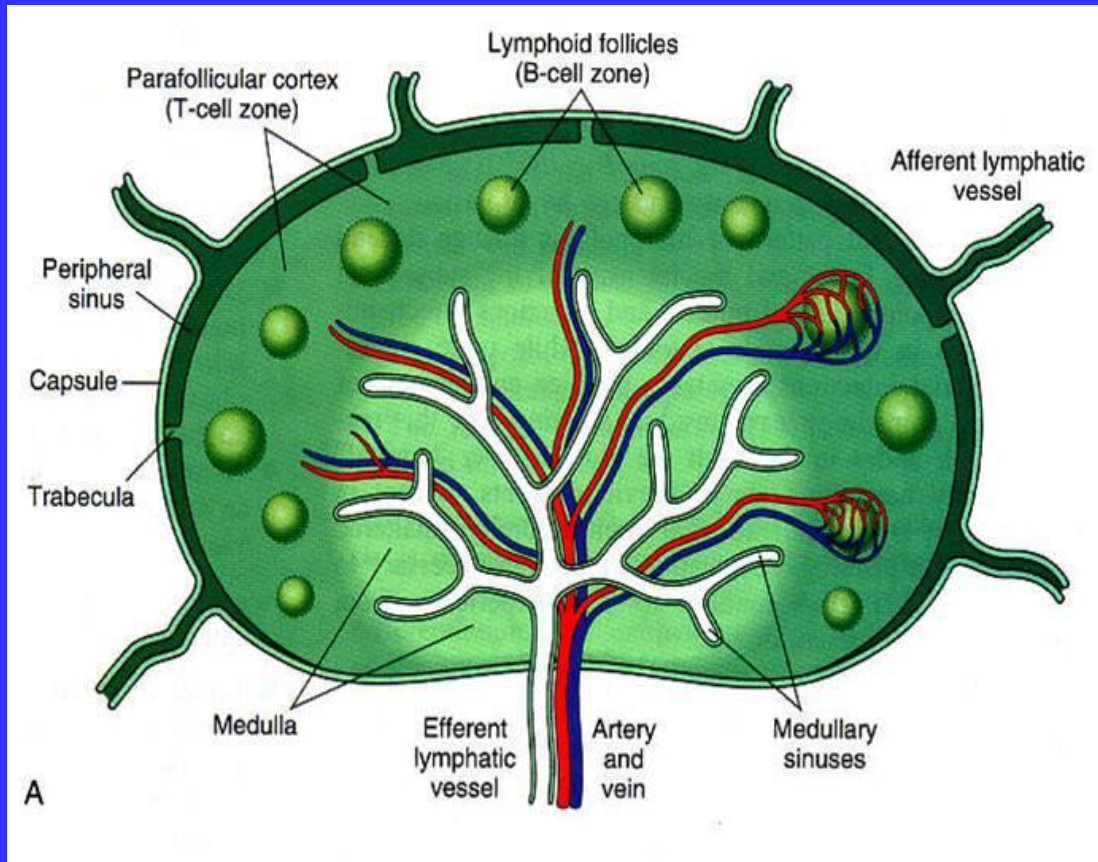
Στο περιφερικό αίμα ανευρίσκονται φυσιολογικά περίπου 30% λεμφοκύτταρα εκ των οποίων σχεδόν όλα είναι T λεμφοκύτταρα

Στους λεμφαδένες ανευρίσκονται κυρίως B-λεμφοκύτταρα αλλά και T λεμφοκύτταρα

Τα ώριμα πλασματοκύτταρα τα βρίσκουμε κυρίως στον μυελό των οστών

# Λεμφαδενοπάθεια

Διογκωμένοι λεμφαδένες= ψηλαφητοί λεμφαδένες (κλινικά), > 1cm (CT/US)



## Αίτια λεμφαδενοπάθειας

### "Αντιδραστική" λεμφαδενοπάθεια

- λομώξεις (Βακτήρια, Ιοί, Πρωτόζωα)
- νοσοι συνδετικού ιστού (Αρθρίτις, SLE)
- φάρμακα, σαρκοείδωση

### Κακοήθης λεμφαδενοπάθεια

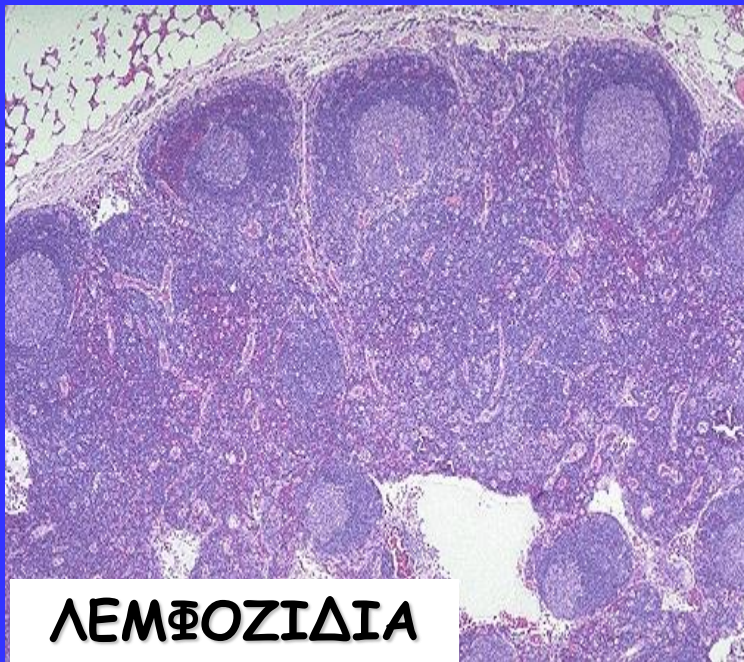
- μεταστάσεις συμπαγών όγκων
- λεμφώματα

# Λέμφωμα

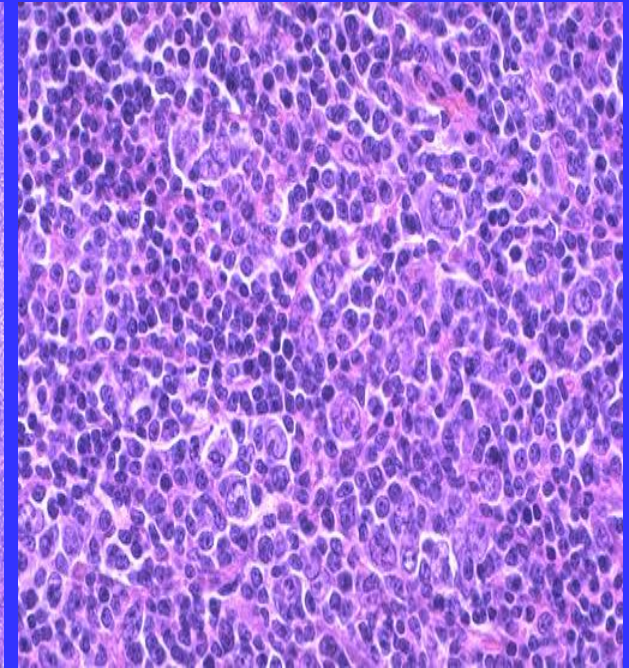
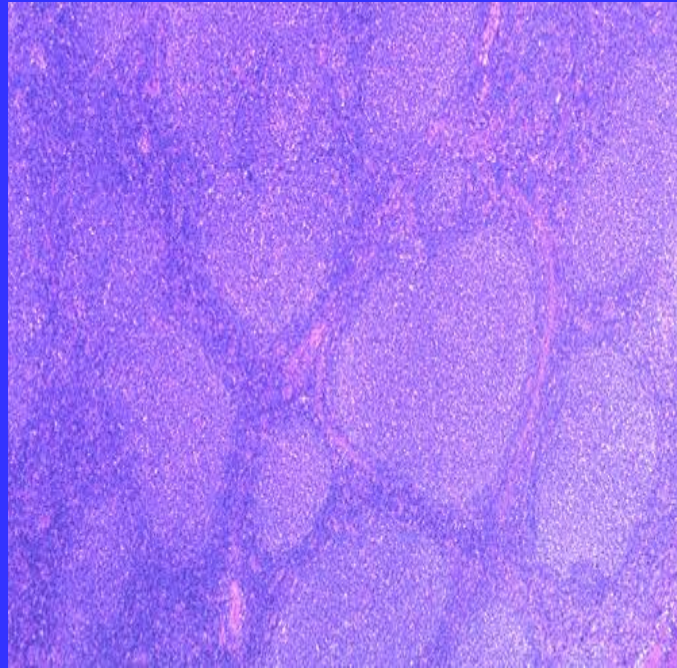
---

**Ορισμός=**

κακώθης πολλαπλασιασμός κλωνικών λεμφοκυττάρων

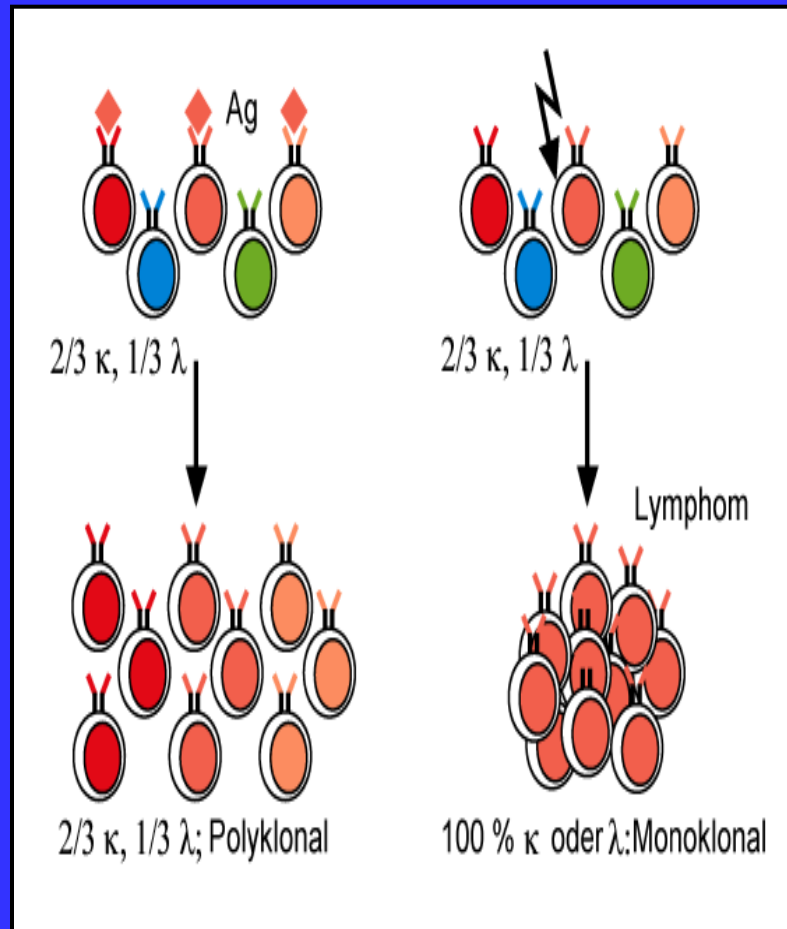
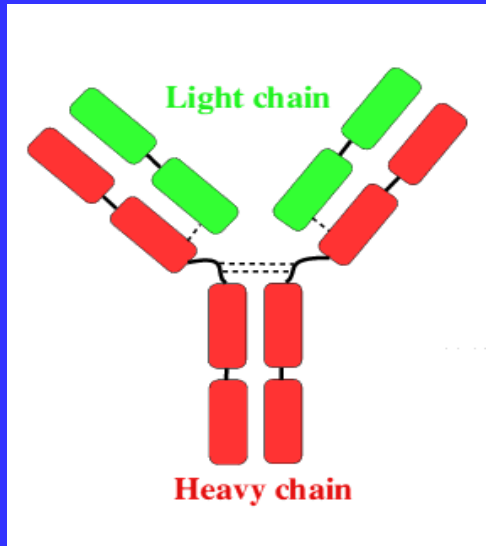


"Αντιδραστικός" λεμφαδένας

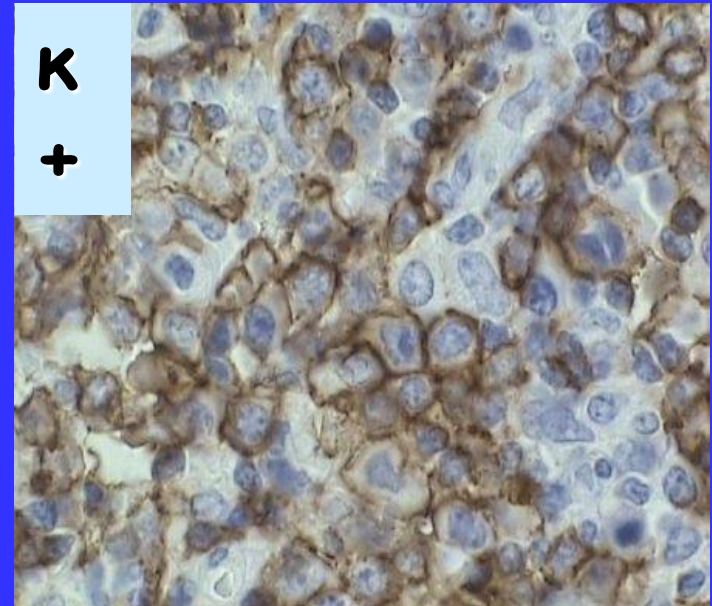


κακώθης εξαλλαγή

# Reactive *versus* Neoplastic Lymphoproliferative States



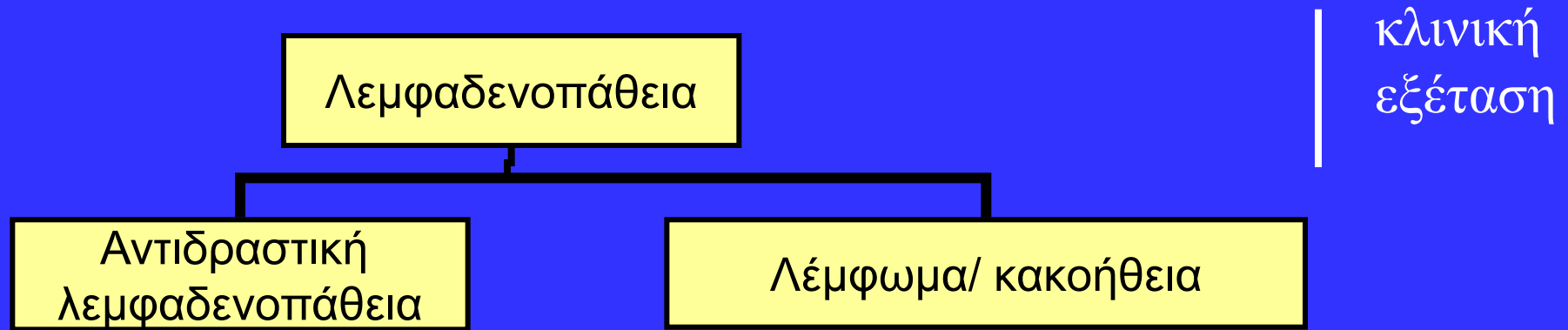
## Μονοκλωνικότητα λεμφώματος





# Διαγνωστική προσέγγιση λεμφωμάτων

---



ερυθρότητα  
μια ανατομική θέση  
επώδυνοι στην ψηλάφηση  
ευκίνητοι

Άλλο σημείο λοίμωξης?  
Εργαστηριακά στοιχεία λοίμωξης?  
(αύξηση λευκών, CRP)

χωρίς τοπική φλεγμονή  
πολλές ανατομικές θέσεις  
ανώδυνοι στην ψηλάφηση

B συμπτωματολογία  
LDH, b2 microglobulin,  
κυτταροπενία

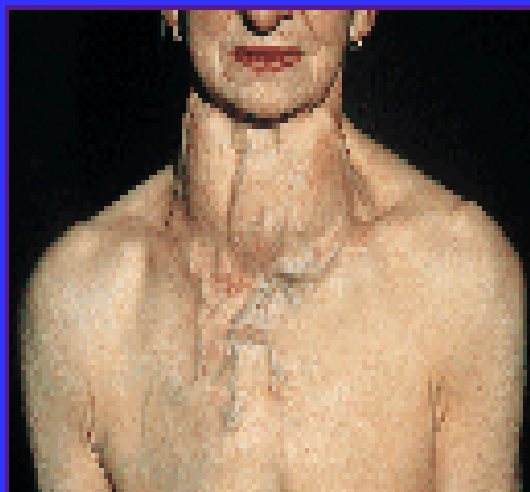
# Κλινικά χαρακτηριστικά Λεμφωμάτων

---

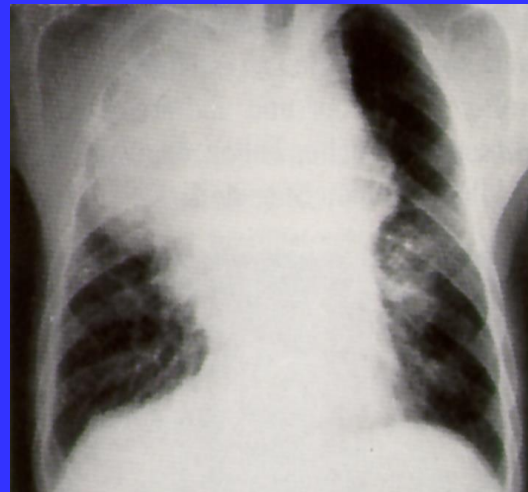
- Ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων
- Σπληνομεγαλία
- Κυτταροπενία (λόγω διήθησης μυελού)
- Β-Συμπτωματολογία (πυρετός, απώλεια βάρους, νυχτερινοί ιδρώτες)
- (πόνος στην περιοχή των λεμφαδένων με την λήψη αλκοόλ)



ασυμτωματικό



Σύνδρομο ανω  
κοίλης φλέβας



Βήχας



εξωλεμφαδενικό

# Κλινική εξέταση

---



# Διάγνωση Λεμφωμάτων-Βιοψία

---

Η κλινική εικόνα μπορεί να θέτει υπόνοια λεμφικής νεοπλασίας, αλλά

## ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ιστολογική εξέταση πάσχοντος λεμφαδένα

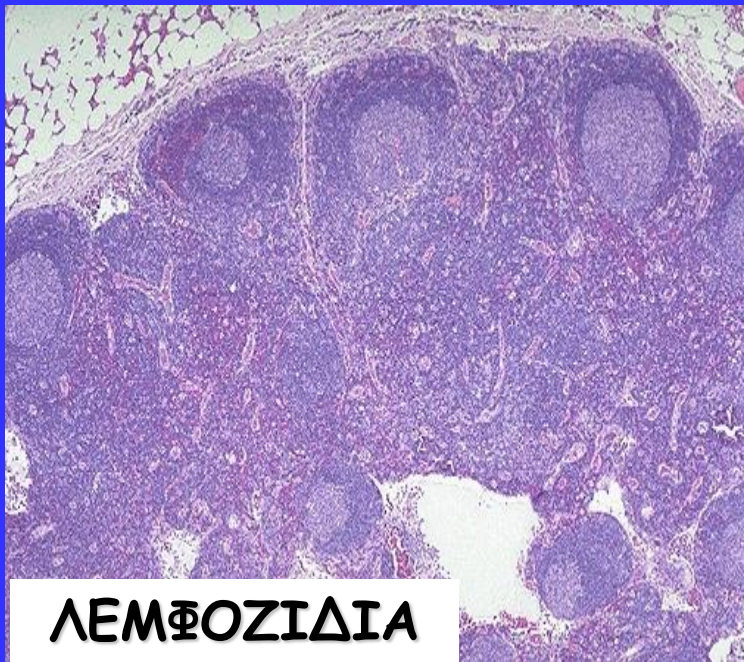
ή άλλου προσβεβλημένου ιστού για την τελική διάγνωση

# Διάγνωση λέμφωματος / Βιοψία

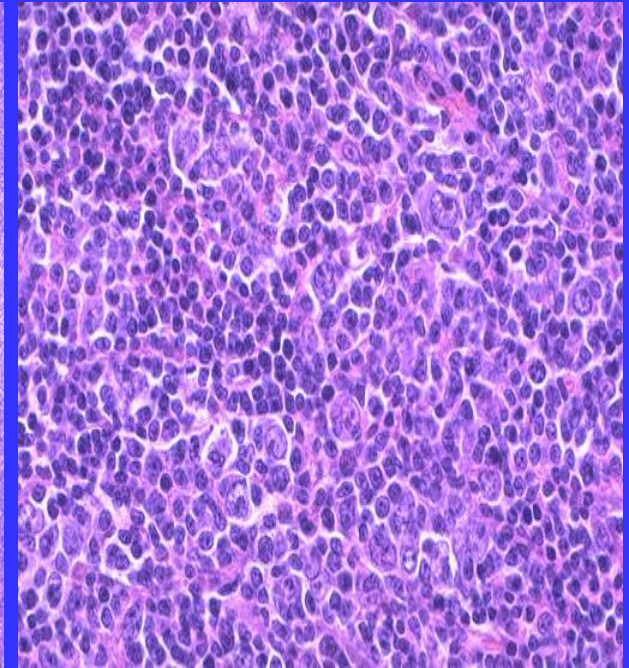
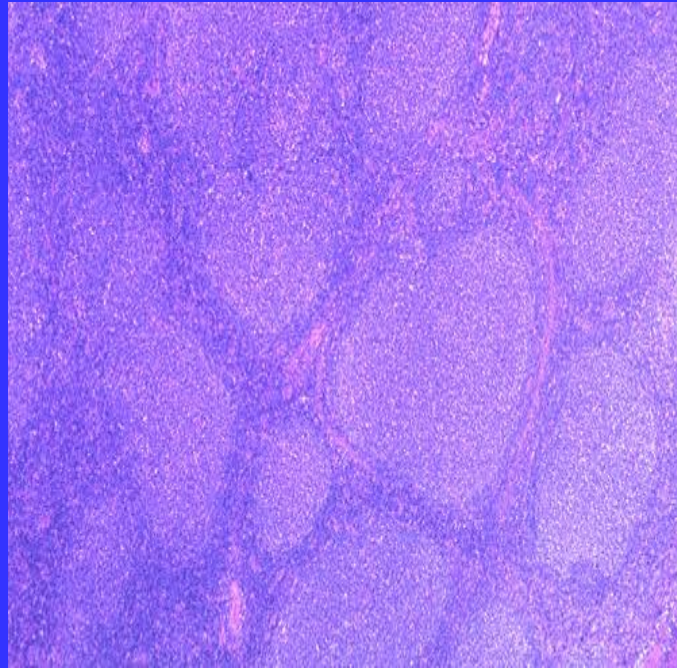
---

**Ορισμός=**

κακώθης πολλαπλασιασμός κλωνικών λεμφοκυττάρων



"Αντιδραστικός" λεμφαδένας



κακώθης εξαλλαγή

# Ταξινόμηση Λεμφωμάτων-Βιοψία

---

Λεμφώματα= ετερογενείς παθήσεις,

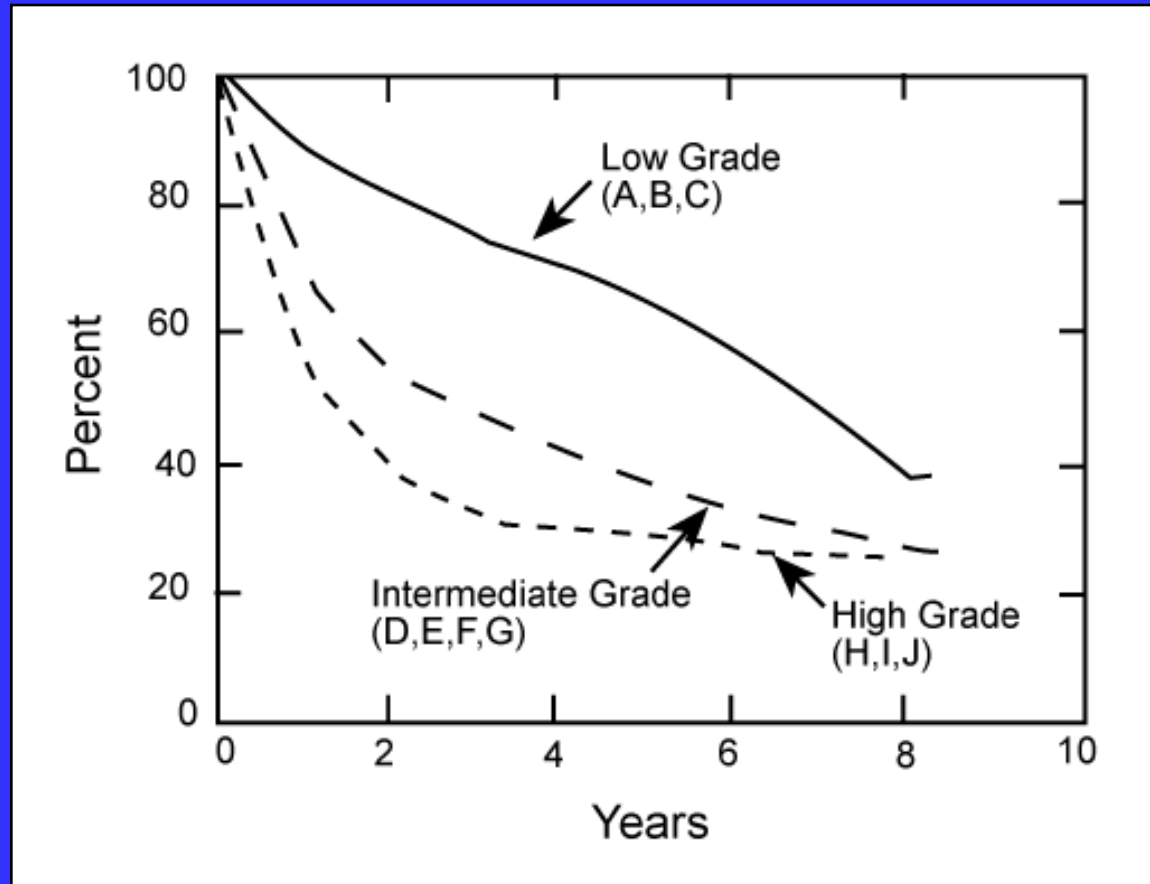
Αν και όλα τα λεμφικά νεοπλάσματα θεωρούνται κακοήθη, η βιολογική συμπεριφορά τους παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα από φαινομενικά καλοήθη πορεία έως ταχέως θανατηφόρα

Hodgkin-Lymphom

Non-Hodgkin-Lymphom

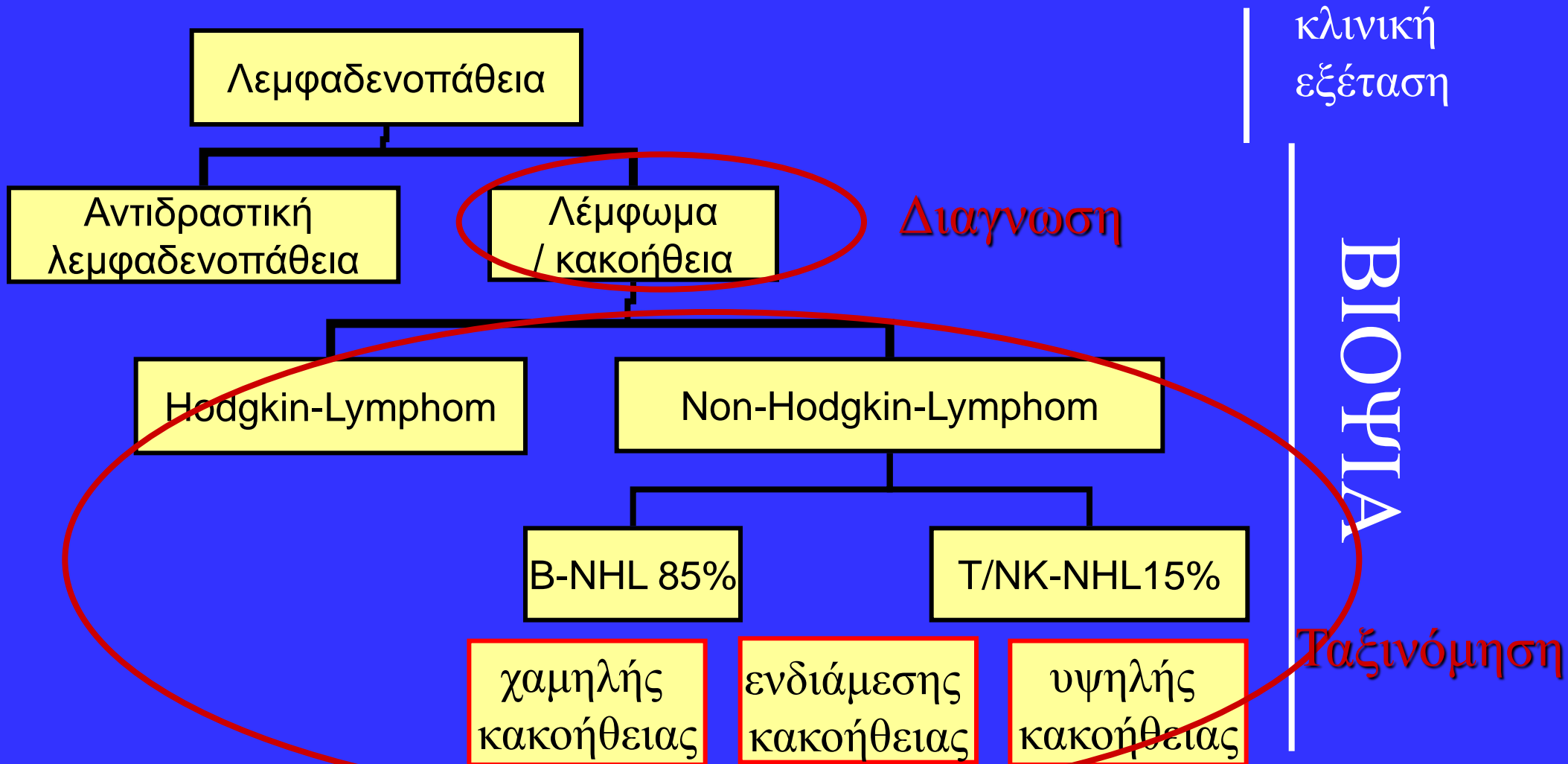
χαμηλής κακοήθειας  
ενδιάμεσης κακοήθειας  
υψηλής κακοήθειας

# NHL Survival



*Fig. 4:* Actuarial survival curves for the ten subtypes of the formulation shown individually (upper panel) and in three prognostic categories (lower panel). Curves are discontinued when less than five patients are at risk.

# Διαγνωστική προσέγγιση λεμφωμάτων





# Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

- 1966 Rapaport
- 1974 Kiel (Lennert)
- 1975 Lukes
- 1982 The Working Group Formulation
- 1984 REAL – Klassifikation
- 1997 WHO Classification

Έχει προκαλέσει έντονη αμφισβήτηση  
και σύγχυση

Table 5-1. Modified Rappaport Classification

## Nodular

Lymphocytic, poorly differentiated  
Mixed lymphocytic-histiocytic  
Histiocytic

## Diffuse

Lymphocytic, well-differentiated  
Lymphocytic, intermediate differentiation  
Lymphocytic, poorly differentiated  
Mixed lymphocytic-histiocytic  
Undifferentiated, Burkitt's type  
Undifferentiated, non-Burkitt's type  
Histiocytic  
Lymphoblastic

Table 5-2. Kiel Classification, 1974

## Low-Grade Malignancy

Lymphocytic  
Lymphoplasmacytoid  
Centrocytic  
Centroblastic-centrocytic  
Follicular  
Follicular and diffuse  
Diffuse

## High-Grade Malignancy

Centroblastic  
Lymphoblastic  
Burkitt's type  
Convolved cell type  
Immunoblastic

# Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

Sir- The announcement in the Lancet of two more classifications of NHL encourages me to put me forward my classification of these classifications:

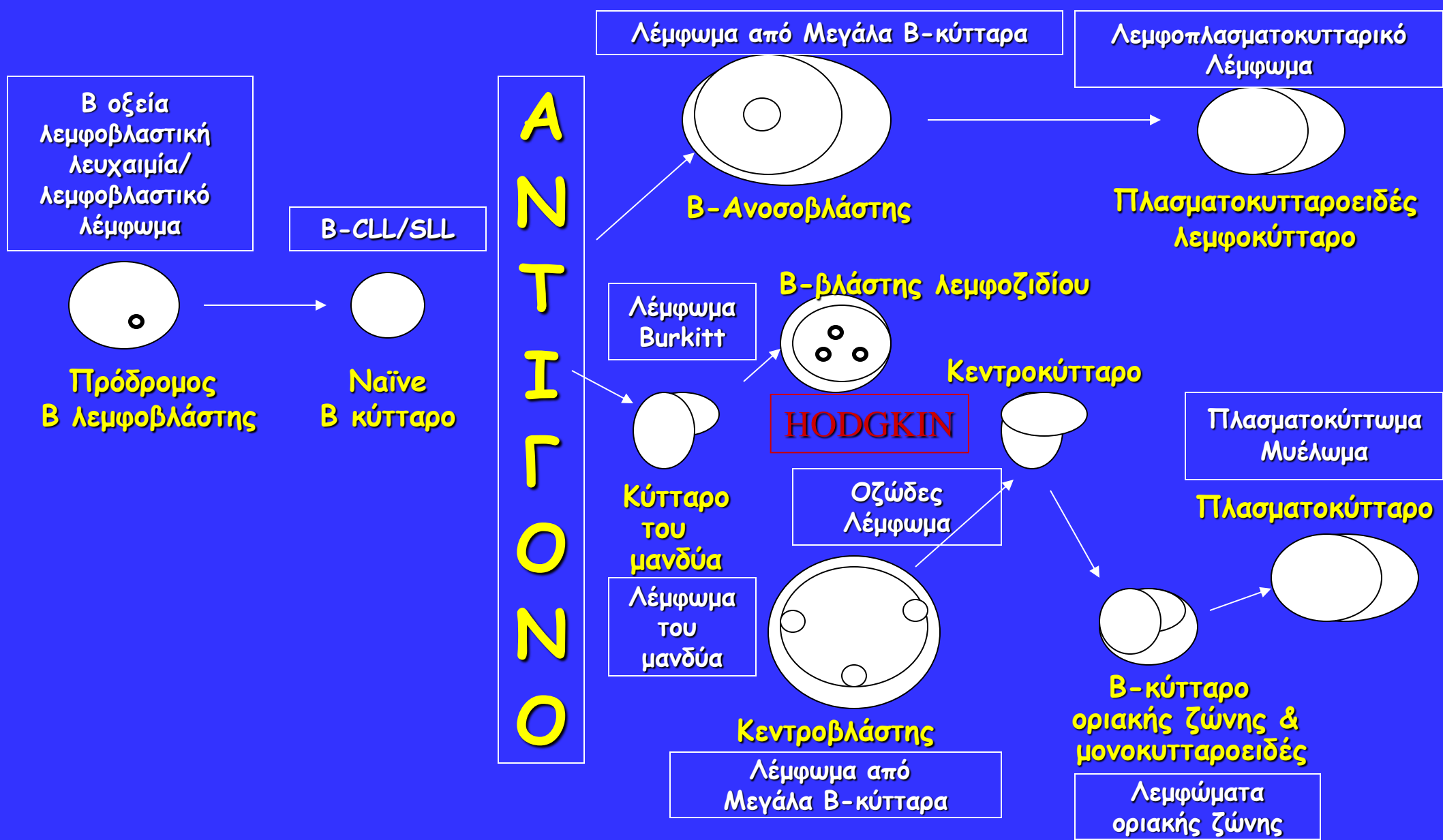
- Well defined, high grade, oligosyllabic
  - Poorly differentiated, polysyllabic
  - Unicentric
  - Multicentric, cynophilic (Gk κυκνος= Swan)
  - Cleaved type
- diffuse,  
circumlocutory,  
with dyslexogenesis  
derivative  
neologicistic
- Rappaport (non-Luke)  
Luke (non-Rapapport)

This system makes no claim to be comprehensive or even comprehensible, so there may well be scope for other classifications of classifications and ultimately, one hopes a classification of classifications of classifications. At that point we shall need a conference in Caribbean.

*HEM Kay, The Lancet, 1974*

**World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases  
of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the  
Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia,  
November 1997**

- Κατέταξε τις κατηγορίες των λεμφωμάτων σύμφωνα με την κυτταρική σειρά. Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει συγκεκριμένες νόσους, οι οποίες ορίσθηκαν βάσει των μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, γενετικών και κλινικών χαρακτηριστικών
- Για κάθε νεόπλασμα όρισε το «κύτταρο προέλευσης», το οποίο αντιστοιχεί στο στάδιο διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου



Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης του Β-κυττάρου.  
 Κύτταρο προέλευσης των Β-κυτταρικών νεοπλασμάτων

# NHL Παθολογοανατομικά γνωρίσματα

---

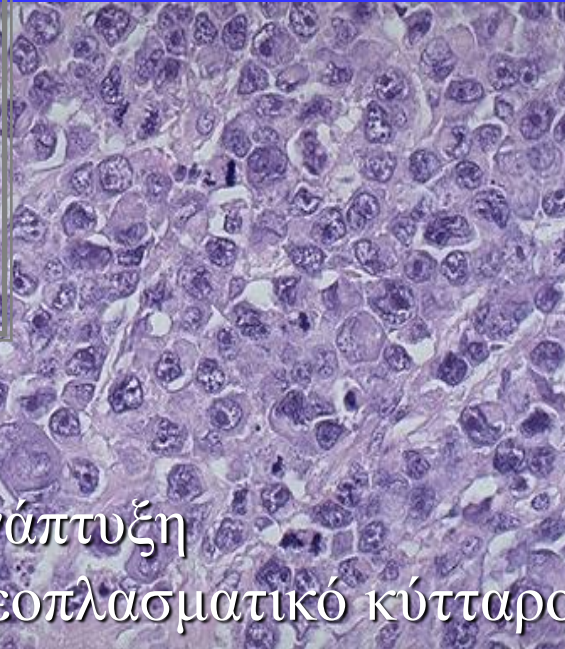
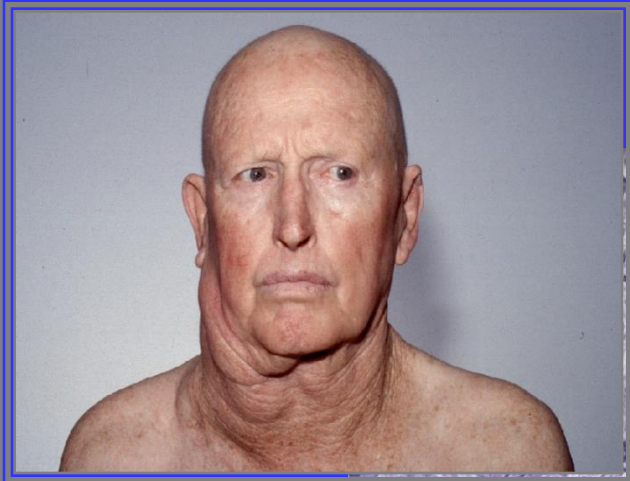
- I Παθολογοανατομική εκτίμηση- Μορφολογία  
τρόπος ανάπτυξης: οζώδης, διάχυτα, εξωλεμφαδενικά  
είδη κυττάρων: "μικρά κεντροκύτταρα", "βλαστικά", αναπλαστικά, πλεόμορφα
- II Ανοσοιστοχημεία  
B- vs T- σειρά CD19/20, CD3  
Ανάλυση κλωνικότητας κ/λ-Restriktion, Αναδιάταξη γονιδίων  
Στάδιο ωρίμανσης sig, cig, CD10, CD23  
Εκφραση μη φυσιολογικών γονιδίων CD5, CD30
- III Μοριακή ανάλυση ---> Παθογένεια  
Αναδιατάξεις  
Ενεργοποίηση ογκογονιδίων  
Απενεργοποίηση κατασταλτικών ογκογονιδίων
- IV Μικροβιολογικός έλεγχος  
H. pylori, HTLV-I, HIV, EBV

## Συχνότερα ΝΗ λεμφώματα

- διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (32%)
- οζώδες λέμφωμα (22%)
- χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (7%)
- πολλαπλούν μυέλωμα (12%)
- λέμφωμα Burkitt (2,5%)

# Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (1) (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL)

HIGH GRADE

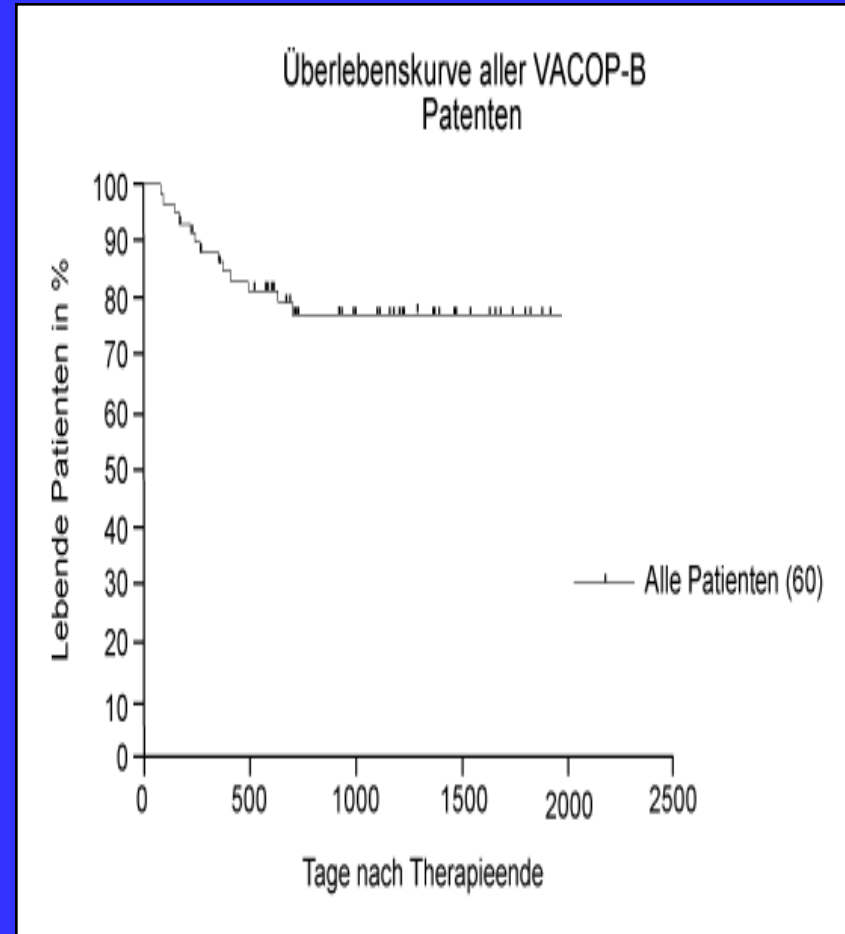


Διάχυτη ανάπτυξη  
Μεγάλο νεοπλασματικό κύτταρο



CD20+

Bcl-6  
αντιμεταθεσεις



# Λέμφωμα Burkitt (2)

VERY HIGH GRADE

- African – endemic EBV ++
- Sporadic, Some EBV

## Μορφολογία

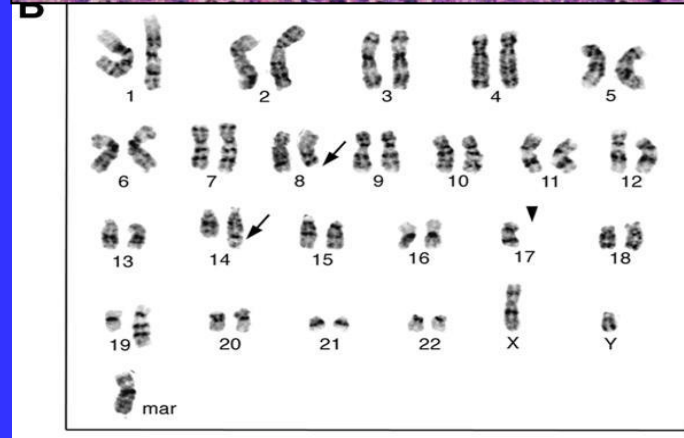
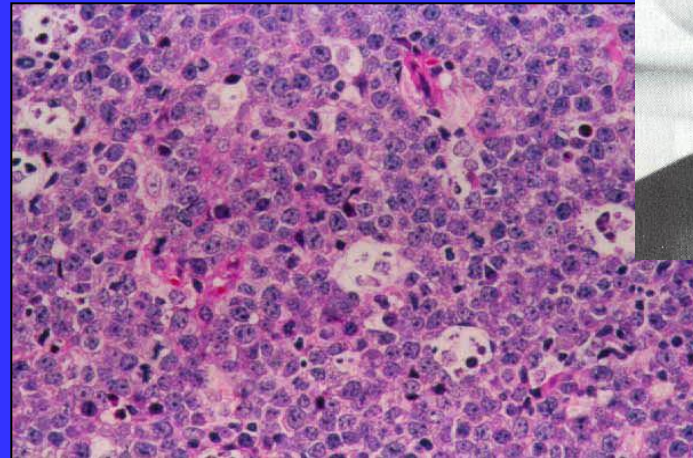
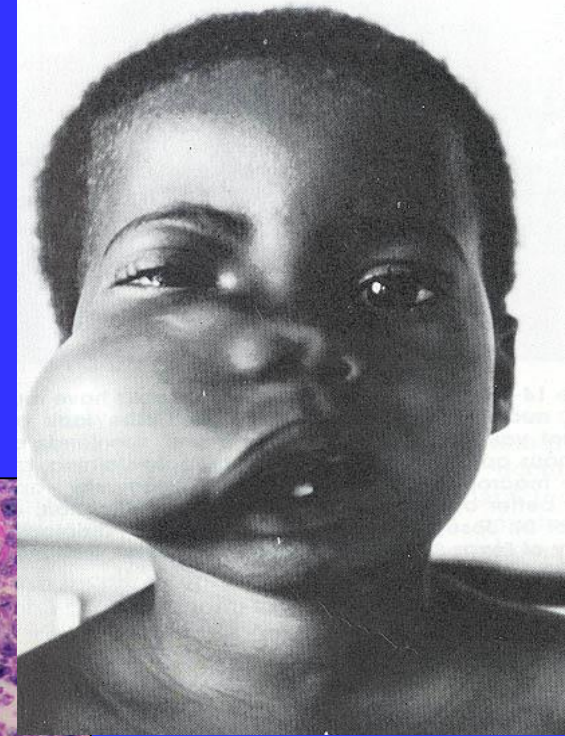
Διάχυτη διήθηση από μέσου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα

## Ανοσοφαινότυπος

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

## Γενετική ανωμαλία

t(8;14)(q24;q32) (γονίδιο  
c-myc, χρωμόσωμα 8)



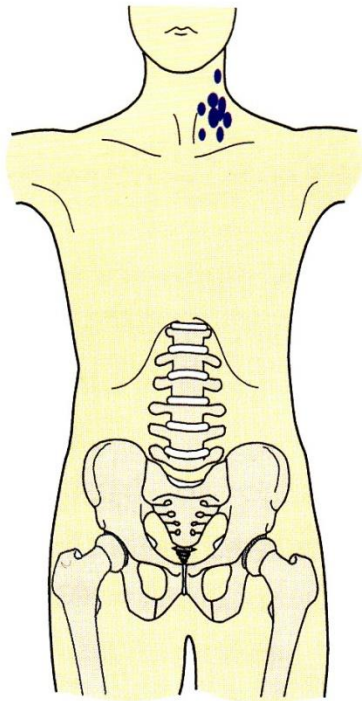


# A practical way to think of lymphoma

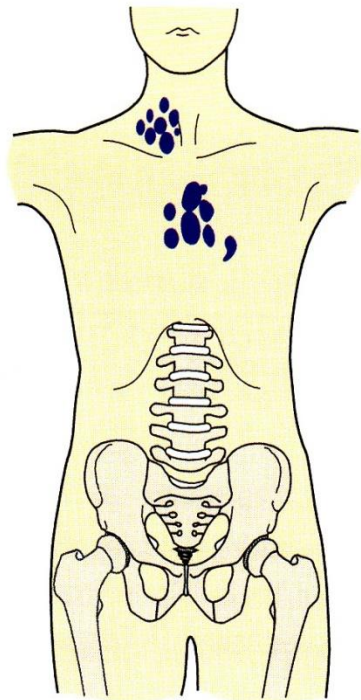
| Category             |                 | Survival of untreated patients | Curability            | To treat or not to treat           |
|----------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Non-Hodgkin lymphoma | Indolent        | Years                          | Generally not curable | Generally defer Rx if asymptomatic |
|                      | Aggressive      | Months                         | Curable in some       | Treat                              |
|                      | Very aggressive | Weeks                          | Curable in some       | Treat                              |
| Hodgkin lymphoma     | All types       | Variable – months to years     | Curable in most       | Treat                              |

# Σταδιοποίηση Λεμφωμάτων (έκταση νόσου)

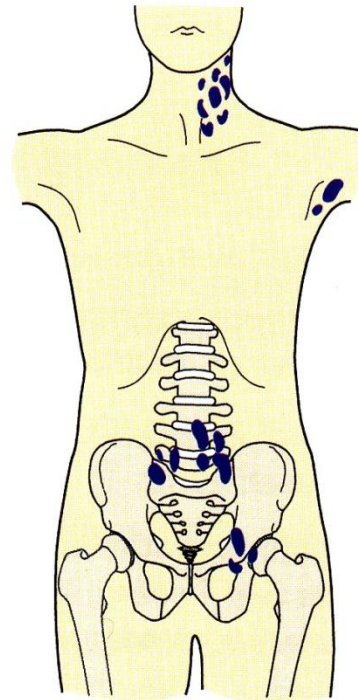
κατά Ann Arbor (1971)



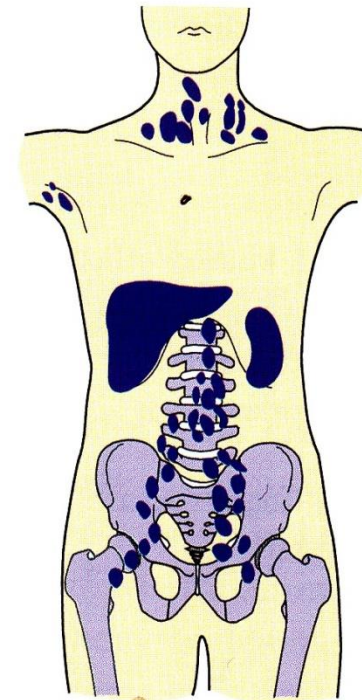
Stage I



Stage II

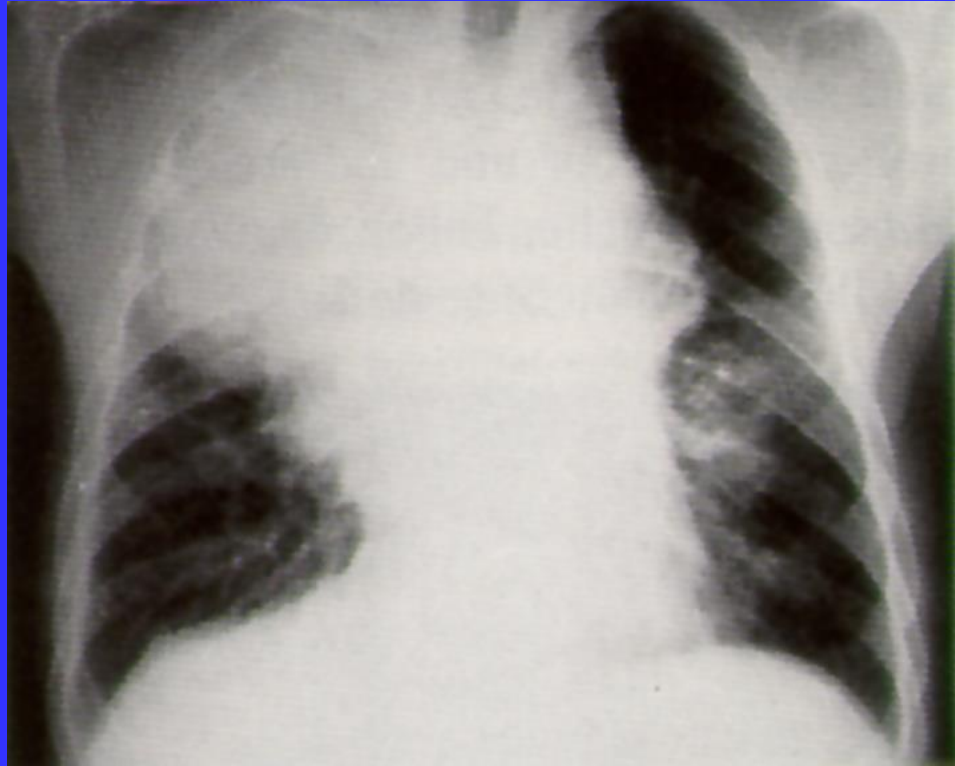


Stage III



Stage IV

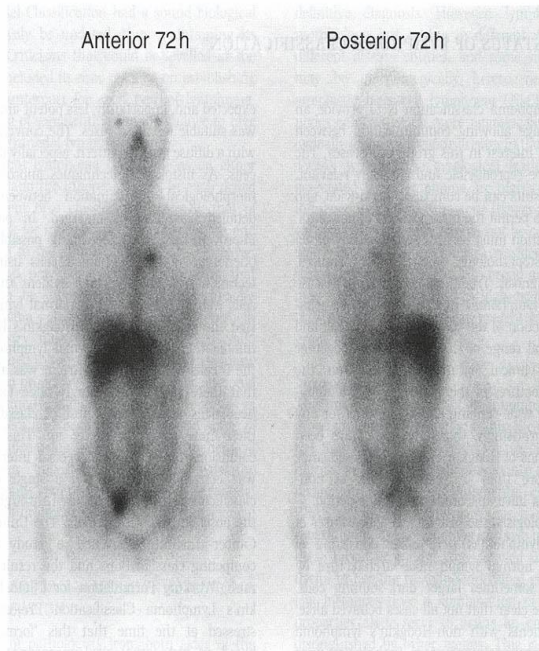
# Απεικονιστικές μέθοδοι



# Απεικονιστικές μέθοδοι

IMAGES IN HAEMATOLOGY

Gallium positivity in Hodgkin's disease



A 30-year-old woman re-presented with alcohol-related chest pain 20 months after completing chemotherapy for stage IIB nodular sclerosing Hodgkin's disease. Clinical examination, CT scans and blood markers for inflammation were normal. Gallium scan demonstrated focal increased uptake in the chest, localized by tomographic views to the left hilum at the level of the sternal angle. Mini-thoracotomy confirmed histological relapse of Hodgkin's disease

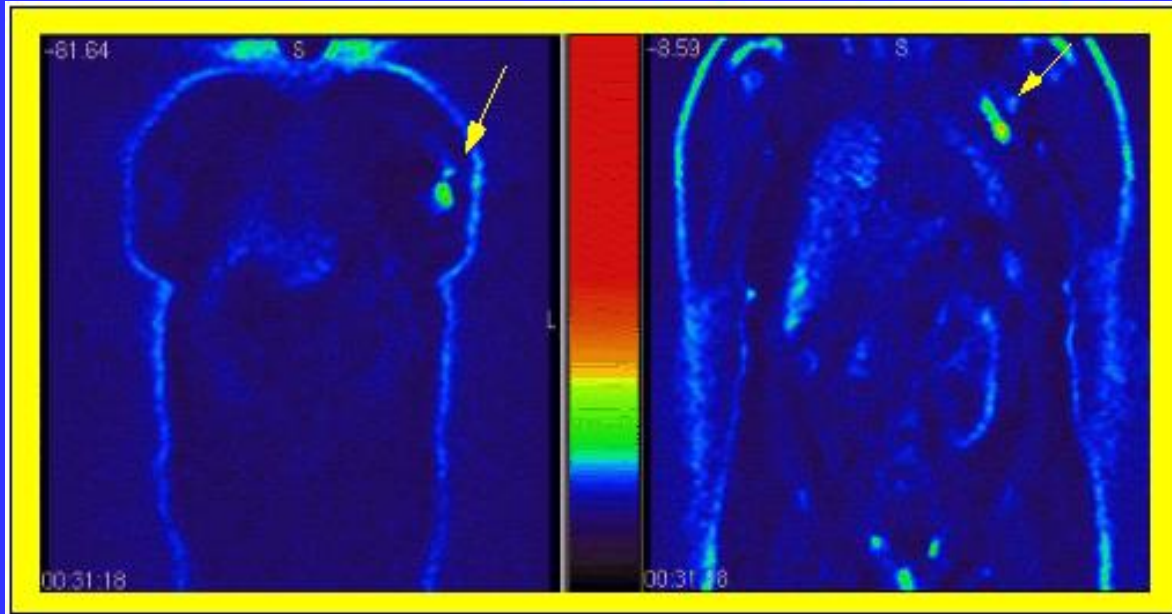
Departments of <sup>1</sup>Haematology and <sup>2</sup>Nuclear Medicine,  
University College London Hospitals,  
London WC1E 6AU,  
UK

KEITH PATTERSON<sup>1</sup>  
JANSHED BOMANJI<sup>2</sup>

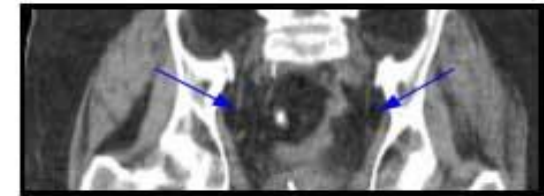
- Gallium-67 isotope
- Affinity for lymphomas
- Good sensitivity/specificity
- If treatment makes Ga scan negative, good chance at lasting remission
- May find occult disease

# Απεικονιστικές μέθοδοι

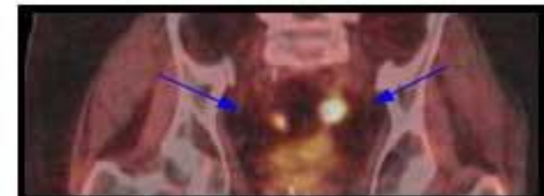
## FDG-PET



PET Scan



CT Scan

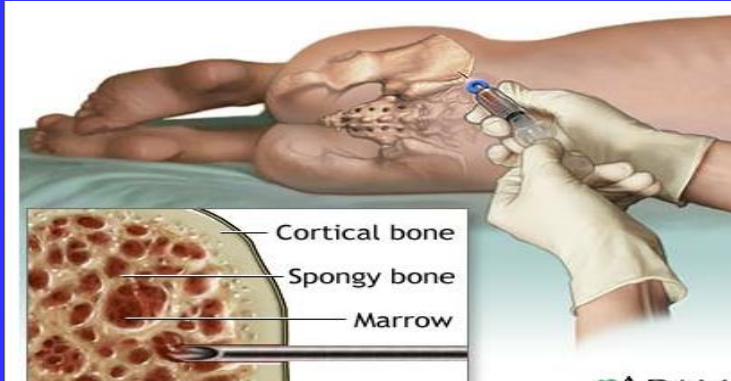


PET/CT Scan

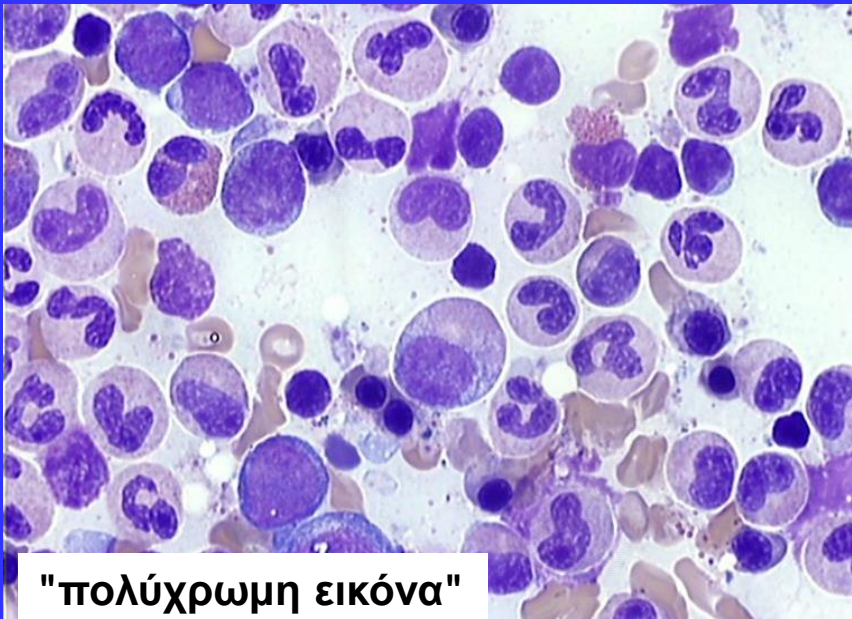
PET – positron emission tomography  
FDG – 18-fluoro deoxy-glucose  
Taken by actively metabolic cells  
Good sensitivity/specificity

# Εξέταση μυελού

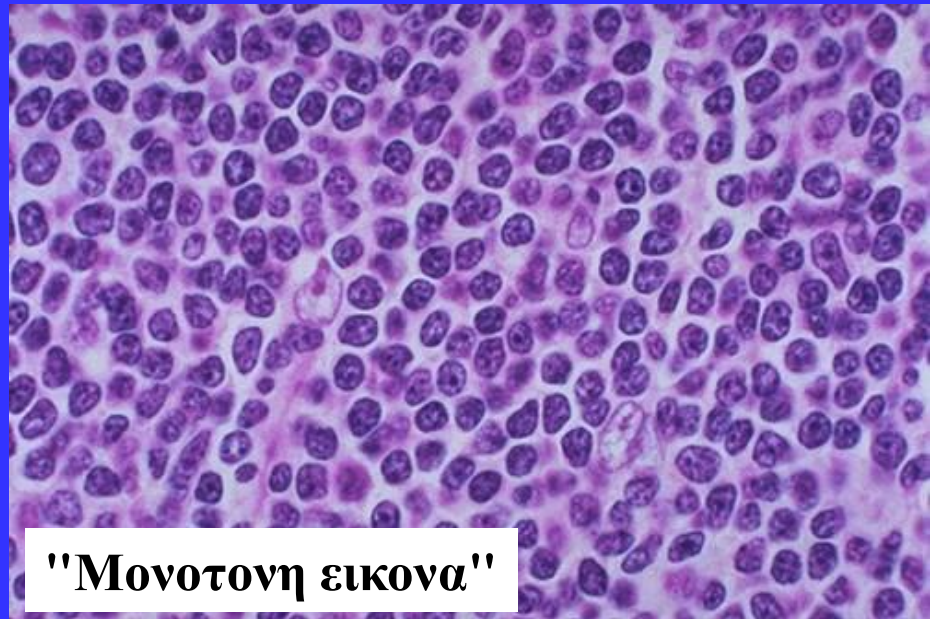
---



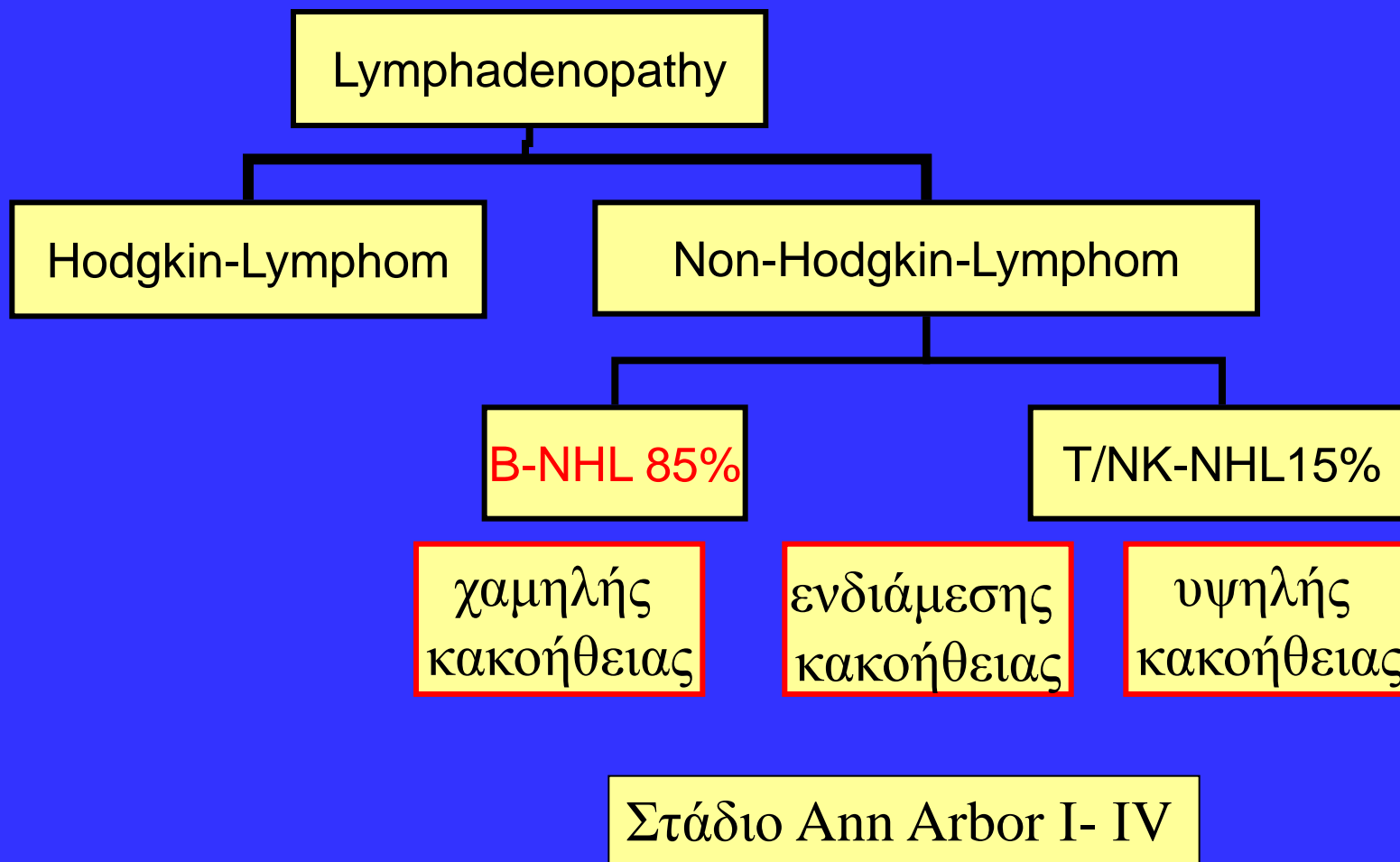
Φυσιολογικός Μυελός



Διήθηση με λεμφοκύτταρα



# Διαγνωστική προσέγγιση λεμφωμάτων



κλινική  
εξέταση

ΒΙΟΨΙΑ

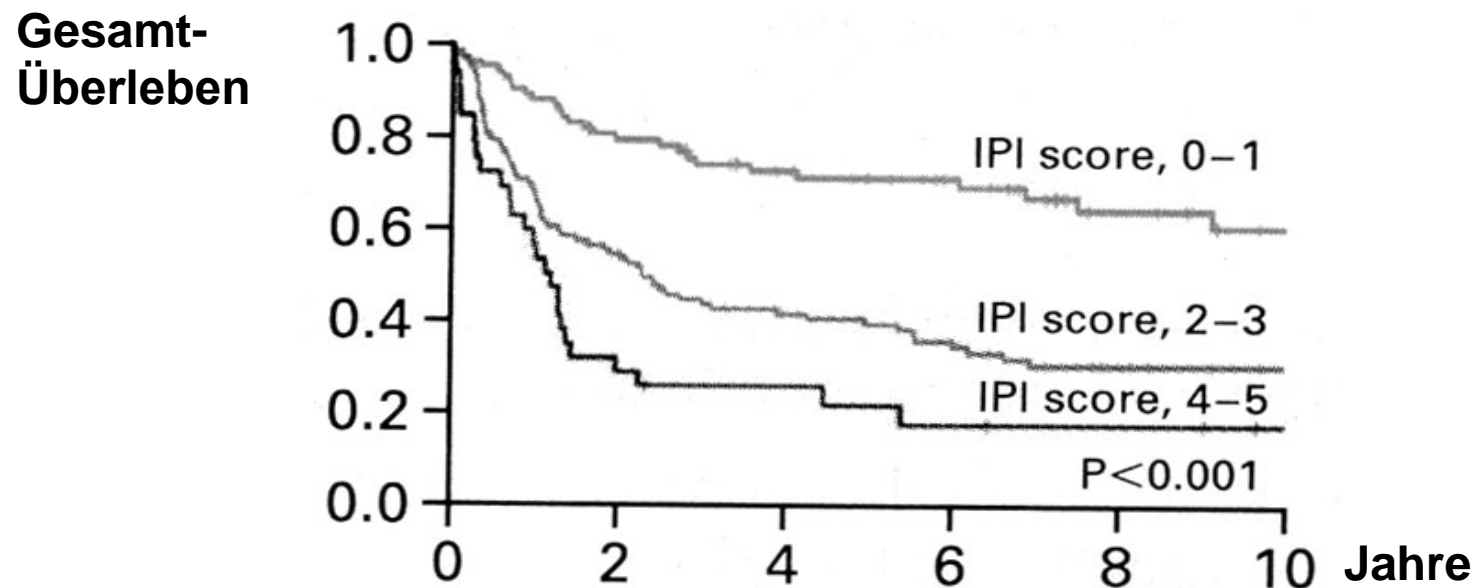
σταδιο  
ποίηση

Προγνωση? Θεραπεία? Πόση θεραπεία?

# Προγνωστικοί Δείκτες high grade NHL

## International Prognostic Index (IPI):

- Age > 60. LJ,
- Stage III + IV,
- LDH > normal,
- Performance Status: Karnofsky-Index  $\leq$  70%,
- extranodal lokalisation



(Shipp et al, NEJM 1993)



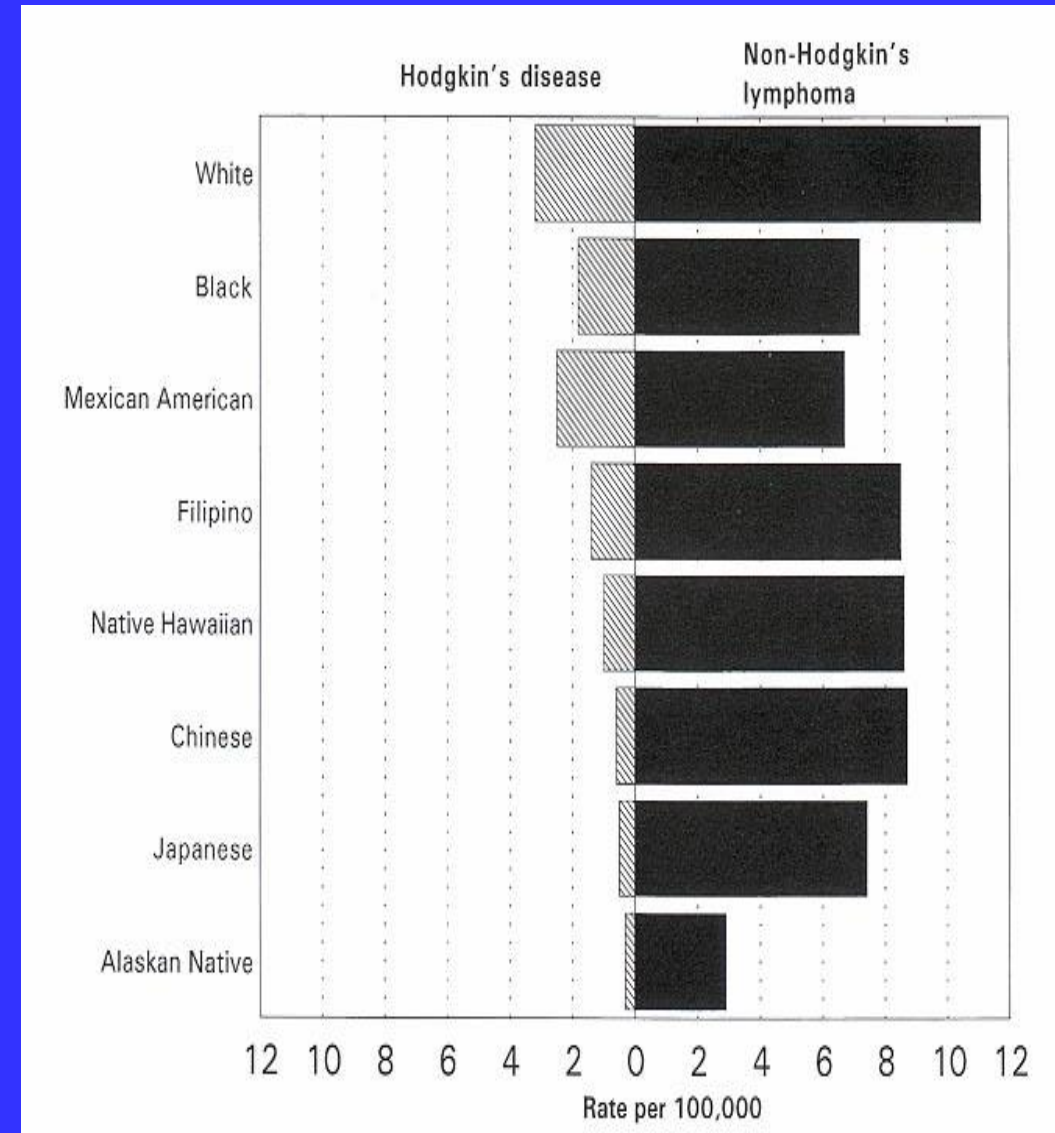
# Διάγνωση λεμφώματος

---

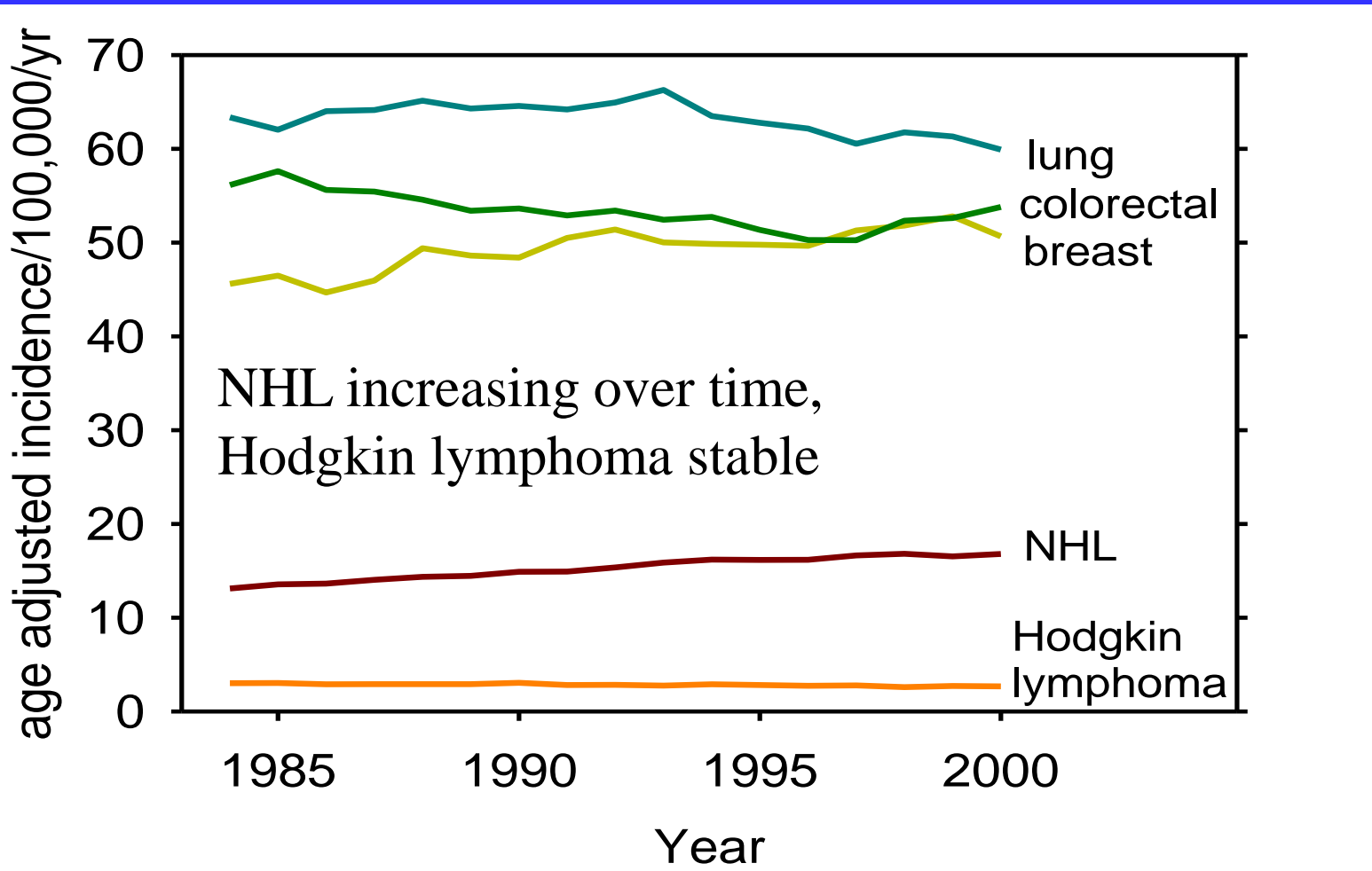
- ▶ **Ιστορικό και κλινική εξέταση**
- ▶ **Βιοψία και ακριβής ταξινόμηση**
  - Βιοψία, Ανοσοιστοχημεία, μοριακές μέθοδοι
- ▶ **Σταδιοποίηση**
  - Αίμα, Ακτινολογικός έλεγχος, πυρηνική ιατρική, Βιοψία μυελού, ΟΝΠ, ενδοσκοπικός έλεγχος, PET
- ▶ **Προγνωστικοί δείκτες**
  - IPI score, b2 μικρογλοβουλίνη
- ▶ **Θεραπεία**

# Epidemiology of lymphomas

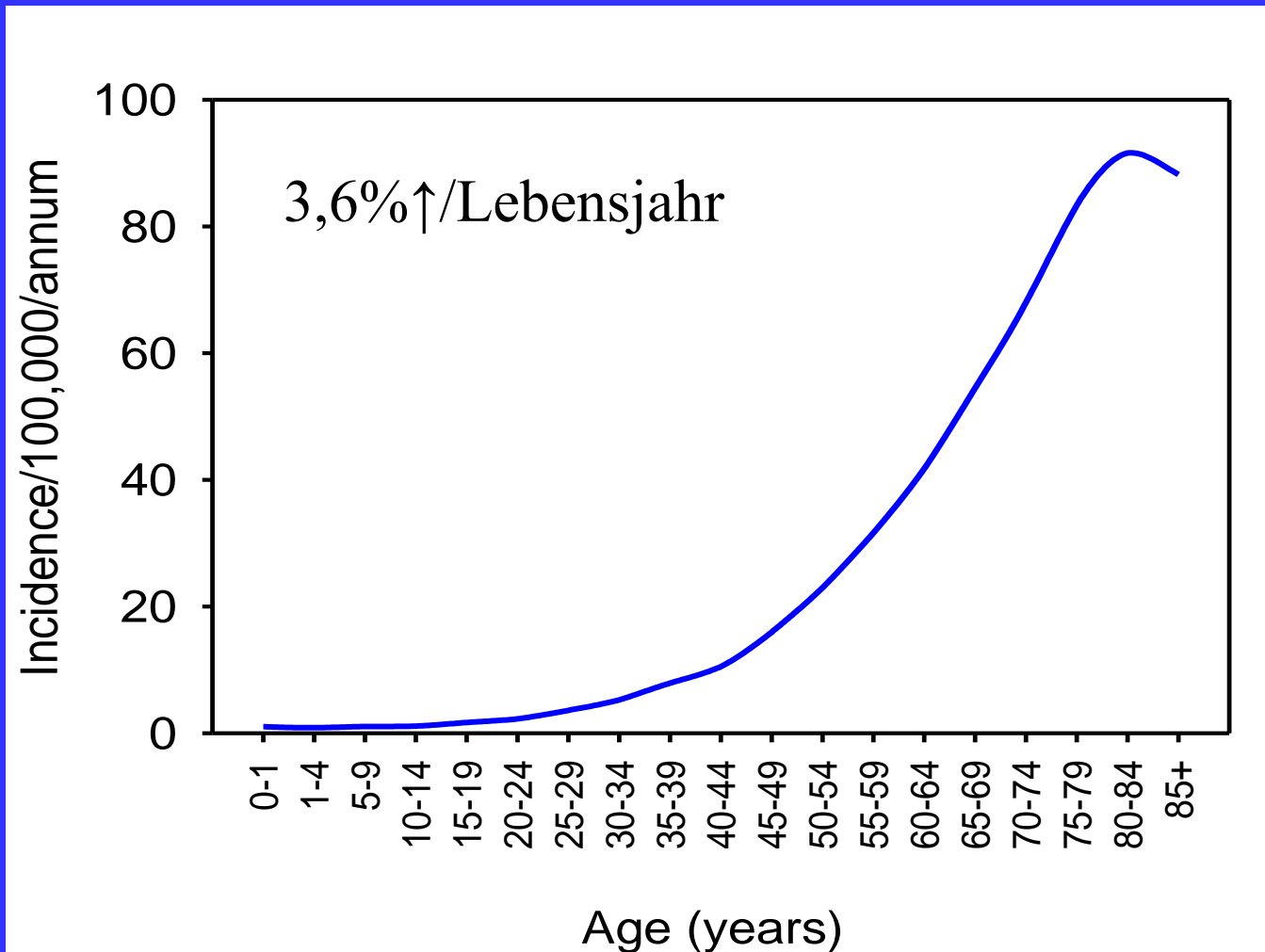
- 5<sup>th</sup> most frequently diagnosed cancer
- males > females
- B-NHL:T-NHL= 9:1
- incidence
  - USA = 19 / 100.000



# Incidence of lymphomas in comparison with other cancers



# Age distribution of new NHL cases



Jacqueline Kennedy  
Onassis



King Hussein  
of Jordan



“Mr. T”  
(Lawrence Tureaud)



# ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

---

- κακοήθης πολλαπλασιασμός κλωνικών λεμφοκυττάρων
- για την τελική διάγνωση απαιτείται ιστολογική εξέταση
- ετερογενείς παθήσεις, βιολογική συμπεριφορά παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα από φαινομενικά καλοήθη πορεία έως ταχέως θανατηφόρα
- Η πρόγνωση και θεραπεία εξαρτάται
  - Ταξινόμηση κατά WHO
  - Σταδιοποίηση
  - Προγνωστικούς δείκτες
- Η κατανόηση της παθογένειας των λεμφωμάτων όδηγησε στην ανάπτυξη καινούριων θεραπειών