

# Περιφερικά και Δερματικά T λεμφώματα

*Έλενα Σολωμού  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας  
Απαρτίωση Αιματολογίας 2021*

# Περιφερικά Τ λεμφώματα

- Τα περιφερειακά λεμφώματα Τ-κυττάρων (PTCLs) αποτελούν μια ομάδα σπάνιων αλλά επιθετικών λεμφωμάτων που προέρχονται από τα Τ κύτταρα.
- Τα λεμφώματα Τ-κυττάρων αντιπροσωπεύουν περίπου το 10-15% όλων των μη-Hodgkin λεμφωμάτων (NHL)
- Η κατάταξη των λεμφωμάτων αυτών γίνεται ως λεμφαδενικά, εξωλεμφαδενικά και λευχαιμικά Η ακριβής διάγνωση και η γνώση του υποτύπου PTCL είναι σημαντικές για τη πρόγνωση και τη θεραπεία
- Τα PTCL είναι σπάνια στις Ηνωμένες Πολιτείες και είναι πιο συνηθισμένα στην Ασία, την Αφρική και την Καραϊβική, πιθανώς λόγω έκθεσης σε συγκεκριμένους ιούς, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV) και ο ιός-1 της ανθρώπινης λευχαιμίας Τ-κυττάρων (HTLV -1).
- Τα PTCLs εμφανίζονται συνήθως σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, αν και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά την ενηλικίωση, λίγο πιο συχνά σε άντρες

- Αν και τα σημεία και τα συμπτώματα των PTCL ποικίλλουν ανάλογα με τον υπότυπο, ορισμένα κοινά σημεία και συμπτώματα των ασθενειών περιλαμβάνουν κόπωση, ανώδυνη διόγκωση στο λαιμό, στη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα (λόγω ενός διογκωμένου λεμφαδένα), εξάνθημα, νυχτερινές εφιδρώσεις, κνησμό, πυρετό και απώλεια βάρους (β-συμπτώματα)
- Γενικά τα περιφερικά T λεμφώματα δεν έχουν τόσο καλή πρόγνωση και ούτε ανταποκρίνονται τόσο καλά στη θεραπεία όπως τα B λεμφώματα.
- Οι νέες θεραπείες δείχνουν κάποια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών που έχουν ορισμένους υπότυπους PTCL και άλλες πιθανές θεραπείες μελετώνται σε κλινικές δοκιμές.

## **Mature T-cell and NK-cell neoplasms**

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

*Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*

Aggressive NK leukemia

Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood

Hydroa vacciniforme-like lymphoma

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders

Lymphomatoid papulosis

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma

*Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*

*Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma*

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive

Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

# Συμπτώματα και σημεία

- Τα πρώτα συμπτώματα στα PTCL ποικίλλουν ανάλογα με τον υπότυπο της νόσου.
- Επειδή οι λεμφαδένες εμπλέκονται συχνά σε διάφορες περιοχές του σώματος, το πιο κοινό σημείο στα PTCL είναι ένας διογκωμένος, ανώδυνος λεμφαδένας στο λαιμό, στη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα, ακόμα και κοντά στα αυτιά ή τους αγκώνες.
- Αυτά τα λεμφώματα επηρεάζουν επίσης διάφορα όργανα του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του ήπατος, του σπλήνα, του στομάχου και του δέρματος.
- Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν (β-συμπτώματα) :  
Νυχτερινές εφιδρώσεις, Πυρετός, Απώλεια βάρους, κνησμός

- Τα παθολογικά κύττρα σε πολλούς υπότυπους PTCL μοιάζουν. Επομένως, η ακριβής διάγνωση μπορεί να απαιτεί τη χρήση πρόσθετων διαγνωστικών εξετάσεων, όπως εξετάσεις αίματος, αξονική τομογραφία, PET, μαγνητική τομογραφία, και βιοψία μυελού των οστών.
- Η ακριβής διάγνωση είναι απαραίτητη για να γίνει σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση.

# Σταδιοποίηση

- Είναι επίσης απαραίτητη η σταδιοποίηση για τη σωστή θεραπεία και πρόγνωση της νόσου

Στάδιο I - Η νόσος βρίσκεται σε έναν μόνο λεμφαδένα ή περιοχή λεμφαδένα ή, σε όργανο εκτός από έναν λεμφαδένα (εξωσωματική) αλλά δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα ή λεμφαδένες.

Στάδιο II - Η νόσος βρίσκεται σε δύο ή περισσότερες περιοχές λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος.

Στάδιο III - Η νόσος βρίσκεται σε περιοχές λεμφαδένων και στις δύο πλευρές του διαφράγματος, με ή χωρίς μερική συμμετοχή εξωλεμφαδεनικού οργάνου ή θέσης πάνω ή κάτω από το διάφραγμα.

Στάδιο IV - Η νόσος βρίσκεται σε πολλές περιοχές λεμφαδεनικές και εξωλεμφαδεनικές περιοχές, όπως ο μυελός των οστών.

# Θεραπευτικές επιλογές

- CHOP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin [doxorubicin], Oncovin® [vincristine], prednisone)
- CHOEP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin [doxorubicin], Oncovin® [vincristine], etoposide, prednisone)
- EPOCH (etoposide, prednisone, Oncovin® [vincristine], cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin [doxorubicin])
- Hyper-CVAD (cyclophosphamide, Oncovin® [vincristine], Adriamycin® [doxorubicin], dexamethasone); “hyper” refers to “hyperfractionation of the dose,” meaning that the chemotherapy is given in small, frequent doses to minimize side effects.
- Clinical trials with new combinations of chemotherapies (preferred).



# The International Prognostic Index (IPI)

- Το IPI είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιεί γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης και καθοδηγεί τις αποφάσεις θεραπείας. Περιλαμβάνει τα εξής
- Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών
- Στάδιο III ή IV ασθένεια
- Εμπλέκονται περισσότεροι από ένας λεμφαδένες
- Αυξημένη LDH ορού
- Γενική Κατάσταση του ασθενή (χρησιμοποιείται μια κλίμακα για την αξιολόγηση της ικανότητας ενός ατόμου να εκτελεί καθημερινές εργασίες διαβίωσης χωρίς βοήθεια.)

# The International Prognostic Index (IPI)

- Ο αριθμός των «παραγόντων κινδύνου» IPI ενός ατόμου καθορίζει την ομάδα κινδύνου IPI για να βοηθήσει στην πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής.
- Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει κάποιο αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου.
- Ο συνολικός αριθμός πόντων προσδιορίζει τις ακόλουθες ομάδες κινδύνου: χαμηλός κίνδυνος (0-1 βαθμοί). χαμηλός-ενδιάμεσος κίνδυνος (2 βαθμοί) · υψηλός-ενδιάμεσος κίνδυνος (3 βαθμοί) · υψηλός κίνδυνος (4-5 βαθμοί).
- Για ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών, οι κατηγορίες κινδύνου είναι ελαφρώς διαφορετικές. χαμηλός κίνδυνος (0 βαθμοί) χαμηλός-ενδιάμεσος κίνδυνος (1 βαθμός) · υψηλός-ενδιάμεσος κίνδυνος (2 βαθμοί) · υψηλός κίνδυνος (3 βαθμοί)

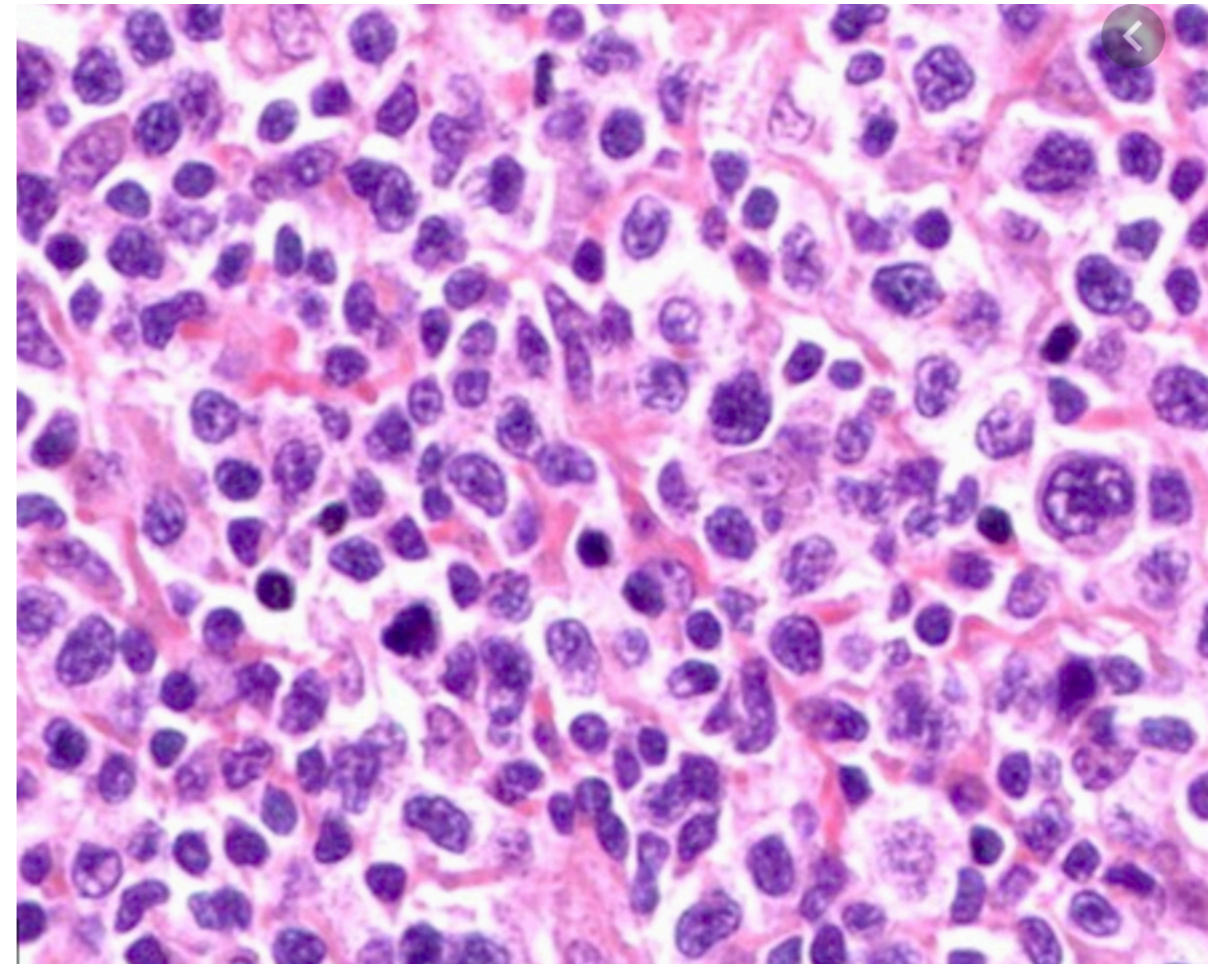
# The Prognostic Index for PTCL (PIT)

- Ο Προγνωστικός Δείκτης για τα PTCL (PIT). Τ
- ο PIT είναι ένας προγνωστικός δείκτης που χρησιμοποιείται κυρίως για περιφερειακό λέμφωμα κυττάρων T, που δεν ορίζεται διαφορετικά (PTCL-NOS -not otherwise specified).
- Το PIT βασίζεται σε 4 παράγοντες κινδύνου: ηλικία, γενική κατάσταση, LDH ορού συμμετοχή του μυελού των οστών.
- Χρησιμοποιώντας αυτούς τους παράγοντες κινδύνου αντί των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το IPI, το PIT έχει καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης για το PTCL-NOS.

# Περιφερικό λέμφωμα Τ-κυττάρων, όχι διαφορετικά καθορισμένο (not otherwise specified-NOS)

- Το περιφερικό λέμφωμα Τ-κυττάρων NOS είναι ο πιο κοινός τύπος PTCL και περιλαμβάνει μια ομάδα μεικτών νόσων Τ-κυττάρων που δεν κατηγοριοποιούνται σε κανέναν από τους άλλους υποτύπους του PTCL.
- Οι περισσότεροι ασθενείς με PTCL-NOS θα έχουν λεμφαδενικές μάζες, αλλά και η συμμετοχή της νόσου στο ήπαρ, μυελός των οστών, τη γαστρεντερική οδό και το δέρμα.
- Αυτή η ομάδα PTCLs θεωρείται επιθετική και στο παρελθόν το ΧΜΘ σχήμα ήταν το CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, υδροξυξορουβικήνη [δοξορουβικήνη], Oncovin® [βινκριστίνη], πρεδνιζόνη) κατά την αρχική διάγνωση.
- Ωστόσο, δεδομένου ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας CHOP δεν έχει παράγει πολύ καλά αποτελέσματα, χρησιμοποιούνται και άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως γεμισταβίνη (Gemzar®) και τη βορτεζομίμπη (Velcade®), τα οποία παρουσιάζουν ποσοστά απόκρισης περίπου 60% και 30 τοις εκατό, αντίστοιχα.
- Ορισμένες μικρές μελέτες έχουν δείξει ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο μεταξύ 35% και 45% σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με αυτόλογη μεταμόσχευση

# Περιφερικό λέμφωμα Τ-κυττάρων, όχι διαφορετικά καθορισμένο (not otherwise specified-NOS)



# Anaplastic Large Cell Lymphoma

- Αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων: Αποτελεί περίπου το 3% των λεμφωμάτων σε ενήλικες και μεταξύ 10 και 30% όλων των λεμφωμάτων σε παιδιά.
- Συνήθως η νόσος βρίσκεται σε λεμφαδένες αλλά μπορεί να γίνει διήθηση και εξωλεμφαδενικών οργάνων.
- Το αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (ALCL) χωρίζεται σε δύο κύριους υποτύπους με βάση την παρουσία ή την απουσία μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται «αναπλαστική κινάση λεμφώματος (ALK)». Οι ασθενείς με θετική νόσο ALK έχουν συνήθως καλή ανταπόκριση στον συνδυασμό χημειοθεραπείας CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, υδροξυξορουβικίνη [δοξορουβικίνη], Oncovin® [βινκριστίνη], πρεδνιζόνη) και άλλους παρόμοιους συνδυασμούς χημειοθεραπείας και μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια ύφεση ή θεραπεία.
- Το Brentuximab vedotin, (Adcetris®) έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με συστηματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (ALCL) μετά από αποτυχία τουλάχιστον ενός προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας
- Οι ασθενείς με ALK-αρνητικά συνήθως υποτροπιάζουν και μπορεί να χρειάζονται πιο επιθετική θεραπεία, όπως χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και μεταμόσχευση

# Anaplastic Large Cell Lymphoma -primary cutaneous

- Αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων δερματικό
- Πιστεύεται ότι πρόκειται για ένα πιο αργά αναπτυσσόμενο λέμφωμα και συνήθως εντοπίζεται στο δέρμα.
- Αυτό το λέμφωμα είναι συνήθως ALK αρνητικό, αν και η πρόγνωση είναι αρκετά καλή

# Anaplastic Large Cell Lymphoma -primary cutaneous





# Αγγειοανοσοβλαστικό T- λέμφωμα

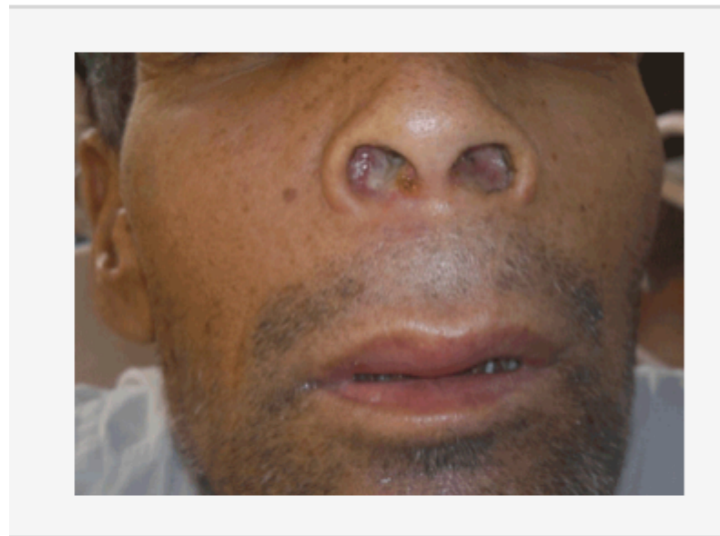
- Το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα T-κυττάρων (AITL) αντιπροσωπεύει περίπου το 1-2% των λεμφωμάτων και είναι πολύ συνήθως επιθετικό, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αυτόματης υποχώρησης.
- Μπορεί εκτός από τους λεμφαδένες να διηθήσει το ήπαρ και το σπλήνα.
- Το CHOP δεν δίνει πολύ καλά αποτελέσματα για αυτό χρησιμοποιούνται συνδυασμοί άλλοι νεότερων φαρμάκων με ή χωρίς μεταμόσχευση , καθώς και αρκετές κλινικές δοκιμές βρίσκονται υπο δοκιμή,



# Nasal, Natural Killer (NK)/T-cell Lymphoma

- Το NK / T λέμφωμα επηρεάζει συνήθως τη ρινική περιοχή και τους παραρρίνιους κόλπους αν και μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες θέσεις όπως το δέρμα, η γαστρεντερική οδός και οι όρχεις.
- Πολύ σπάνιο, <1,5% όλων των λεμφωμάτων
- Εμφανίζεται συχνότερα στην Ασία και τη Λατινική Αμερική και σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr (EBV).
- Συνήθως συνιστώνται συνδυασμός θεραπείας με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία

# ΝΚ-λέμφωμα ρινοφάρυγγα





Tonsil Lymphoma on the Right

**Figure 1 – Non-Hodgkin lymphoma localized on left palatine tonsil.**



**Figure 2 – Rhinopharyngeal non-Hodgkin lymphoma.**

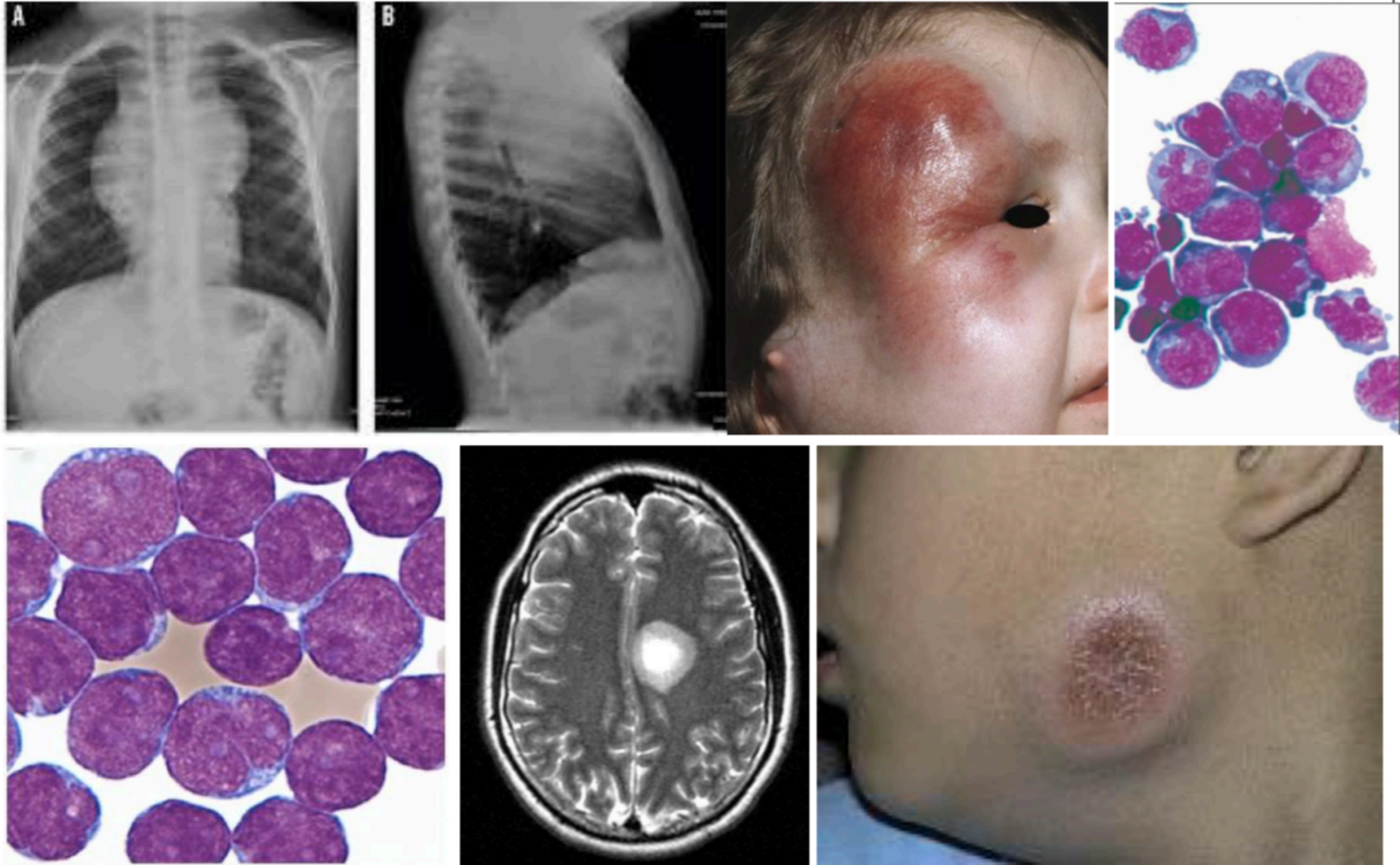


# Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Lymphoma or Leukemia

- Απαντώνται συχνότερα στην Ιαπωνία και την Καραϊβική και συνδέονται με τον ιό HTLV-1.
- Ο ιός HTLV-1 μεταδίδεται μέσω σεξουαλικής επαφής, τοκετού, μεταγγίσεων αίματος, κοινών βελόνων και μητρικού γάλακτος.
- Αν και οι ασθενείς μπορεί αρχικά να ανταποκριθούν στη χημειοθεραπεία, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση είναι κακή.

- **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 συμβαίνει συχνά, ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να επιβιώσει μακράν χωρίς νόσο αν υποβληθεί σε **αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.**

# Τ-λεμφοβλαστικό λέμφωμα



# Enteropathy-Associated Lymphoma

- Αυτό το λέμφωμα Τ-κυττάρων σχετίζεται με κοιλιόκακη, (μια χρόνια εντερική διαταραχή που προκαλείται από υπερευαισθησία στη γλουτένη που βρίσκονται στο σιτάρι, τη σίκαλη και το κριθάρι).
- Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν πόνο στο στομάχι, απώλεια βάρους, αιμορραγία γαστρεντερικού ή διάτρηση του εντέρου.



# Ηπατοσπληνικό λέμφωμα

- Αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο και επιθετικό λέμφωμα που προσβάλλει αρχικά το ήπαρ ή σπλήνα σε νεαρά συνήθως άτομα 20-30 ετών.
- Η θεραπεία για ασθενείς με ηπατοπλαστικό λέμφωμα Τ-κυττάρων περιλαμβάνει χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μεταμόσχευση

## Εξωλεμφαδενικό T/NK λέμφωμα

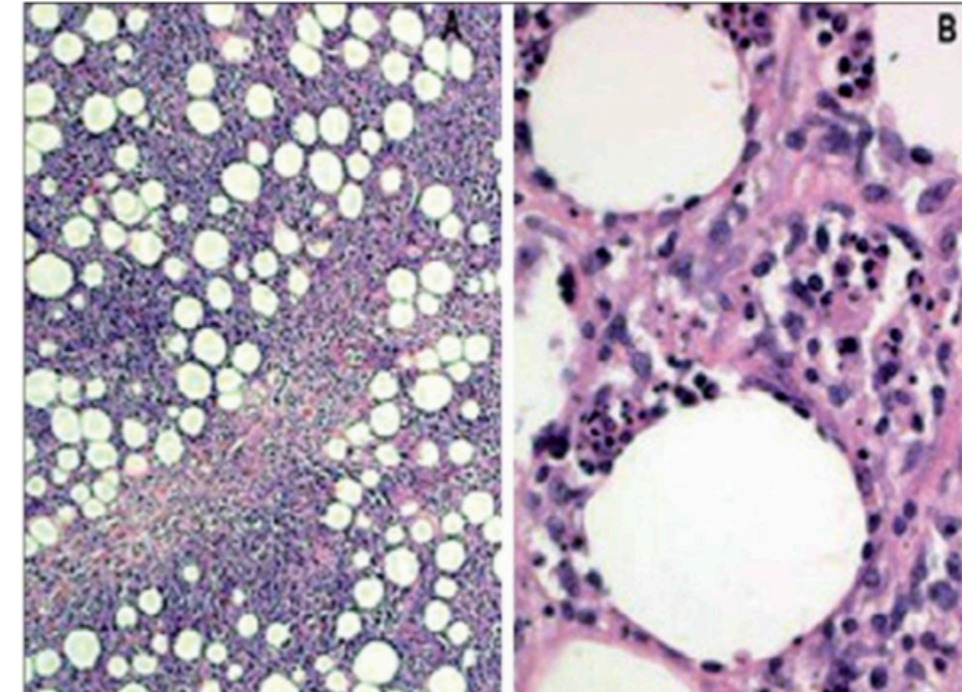
- **Πολύ επιθετικής εισβολής** λέμφωμα που εμφανίζεται στο σπλαγχνικό κρανίο την ρινικές κοιλότητες και τα παραρίνια.
- Εκφράζει **T- και NK επιφανειακούς δείκτες** CD2, CD3, CD7, CD56, περφορίνη και granzyme B. **Δεν ανευρίσκονται αναδιατάξεις του TCR.**
- Πολύ πιθανά **σχετίζεται παθογενετικά με τον ιό EBV** και έχει αναφερθεί εμφάνισή του σε μικρο-αθροίσεις περιπτώσεων.
- Ιστολογικά έχει **μορφολογική πλειομορφία, διάχυτη ανάπτυξη και μεγάλο δείκτη πολλαπλασιασμού.**
- Μέση ηλικία εμφάνισης 50-55 έτη.
- **Η ανταπόκριση στην θεραπεία δεν είναι καλή και η μέση συνολική επιβίωση μικρή ~14 μήνες.**



## Τύπου υποδερματικής αγγειΐτιδος T-περιφερικό λέμφωμα



- Σπάνιο νόσημα με επιθετική προσβολή και ταχεία ανάπτυξη
- Η προσβολή περιορίζεται στο δέρμα και τα εξαρτήματά του
- Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία
- Η πρόγνωση είναι δυσμενής
- Αντοχή στη χημειοθεραπεία
- Προσωρινές ανταποκρίσεις με μη διεισδυτική β-ακτινοβολία
- Μέση επιβίωση 12-14 μήνες



# Mycosis Fungoides



# Συμπερασματικά....

- Τα T λεμφώματα αποτελούν σπάνια λεμφώματα τα οποία όμως έχουν χειρότερη προγνωση από τα λεμφώματα B κυτταρικής προέλευσης
- Συνήθως απαιτούν επιθετική θεραπεία και υποτροπιάζουν συχνά
- Πιο σπάνια από τα B λεμφώματα