

Χαμηλού βαθμού κακοηθείας Non Hodgkin λεμφώματα

Βασιλική Λαμπροπούλου
Αιματολόγος

Λεμφώματα

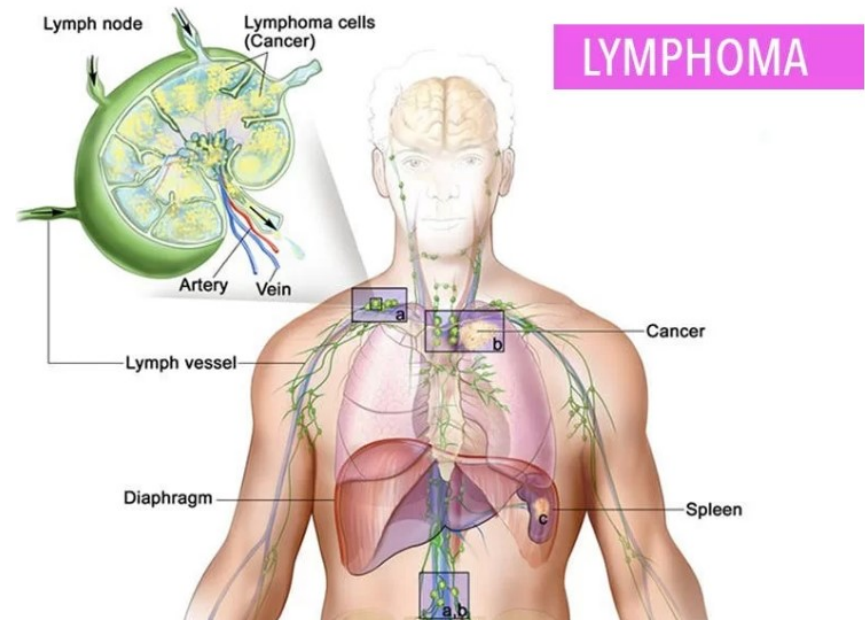
■ Hodgkin Λέμφωμα

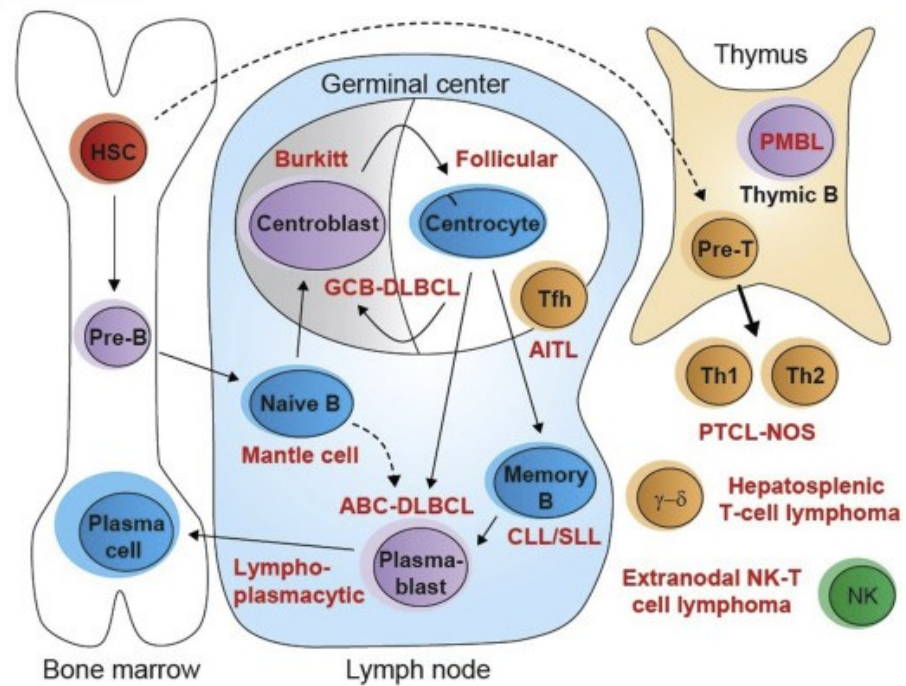
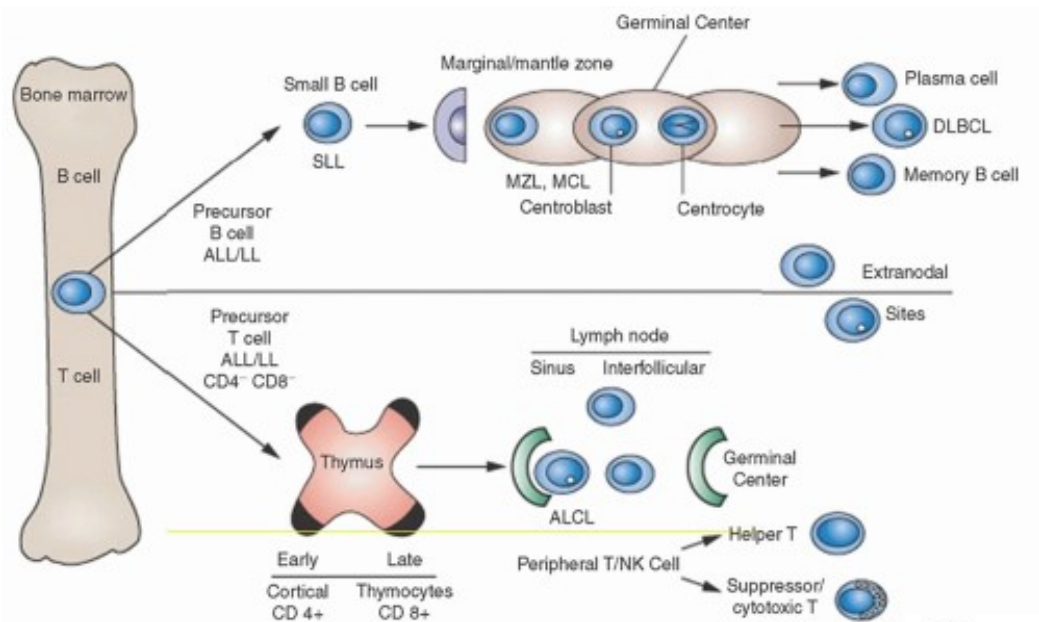
■ Non-Hodgkin Λέμφωμα

- 10-12/100.000/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).





Λεμφώματα από Β-κύτταρα

Λεμφώματα από πρόδρομο Β κύτταρα

- (Precursor B lymphoblastic lymphoma/leukaemia)

Λεμφώματα από ώριμα (περιφερικά) Β κύτταρα:

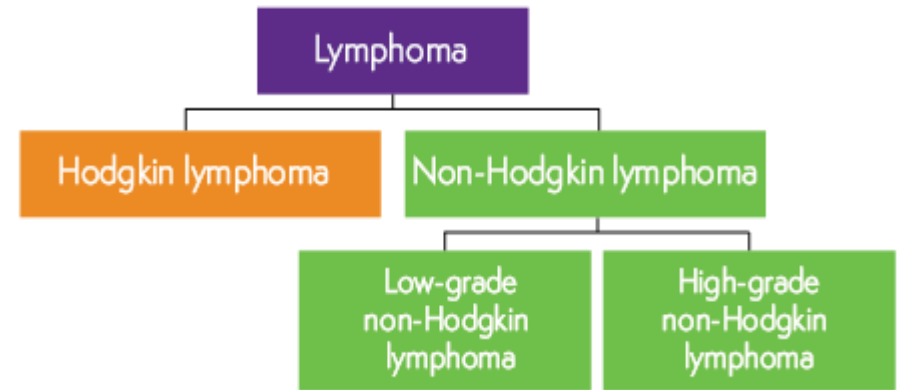
- Λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα/χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Small lymphocytic lymphoma/chronic leukaemia)
- Β προ-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (B-cell prolymphocytic leukaemia)
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (Lymphoplasmacytic leukaemia)
- Σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης (Splenic marginal zone lymphoma)
- Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα της οριακής ζώνης τύπου MALT (λέμφωμα στομάχου) (Extranodal marginal zone-MALT)

Λεμφώματα από Β-κύτταρα

- Λεμφαδενικό λέμφωμα της οριακής ζώνης (Nodal marginal zone lymphoma)
- Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (Follicular lymphoma)
- Λέμφωμα Μανδύα (Mantle cell lymphoma)
- Διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων (Diffuse large B-cell lymphoma)
- Πρωτοπαθές μεσοθωρακικό λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων (Primary mediastinal large B-cell)
- Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Intravascular large B-cell lymphoma)
- Πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων (Primary effusion lymphoma)
- Burkitt's lymphoma/leukaemia

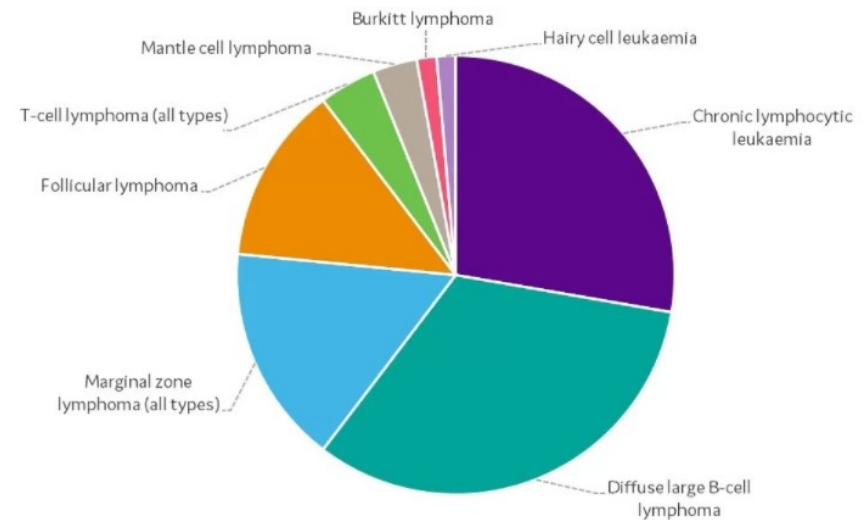
Χαμηλής κακοήθειας (Low - grade):

- 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

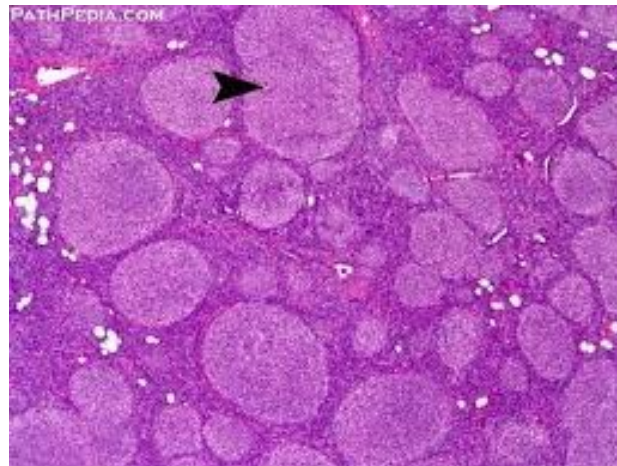
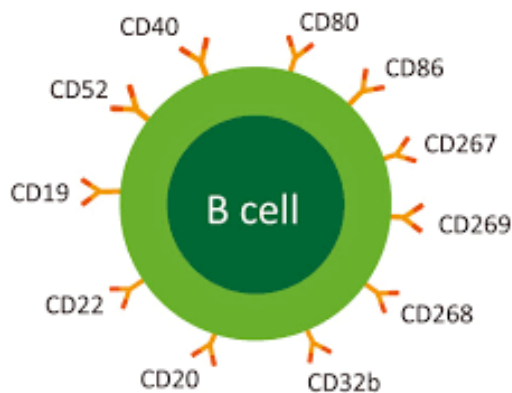


Λεμφοζιδιακό λέμφωμα

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

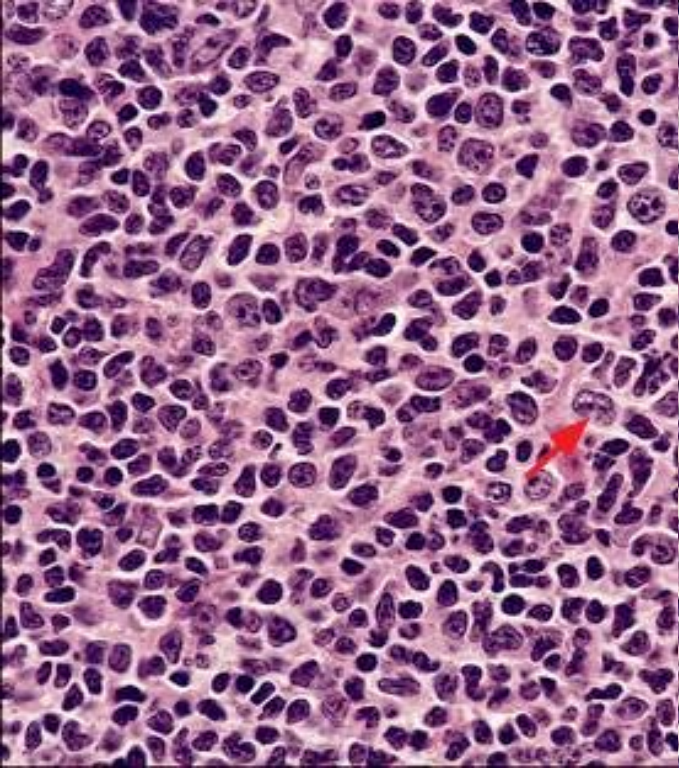
3A με παρουσία κεντροκυττάρων

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

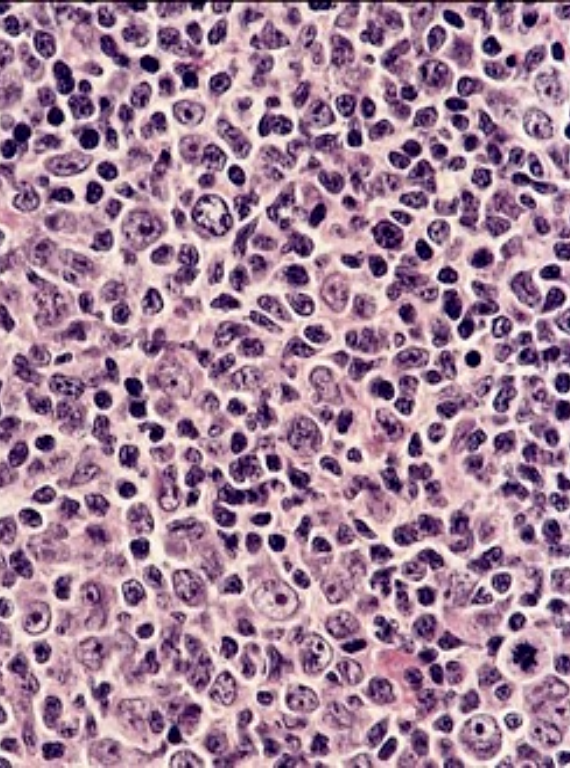
- Διάκριση με βάση την αρχιτεκτονική - ποσοστό οζώδους ανάπτυξης

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

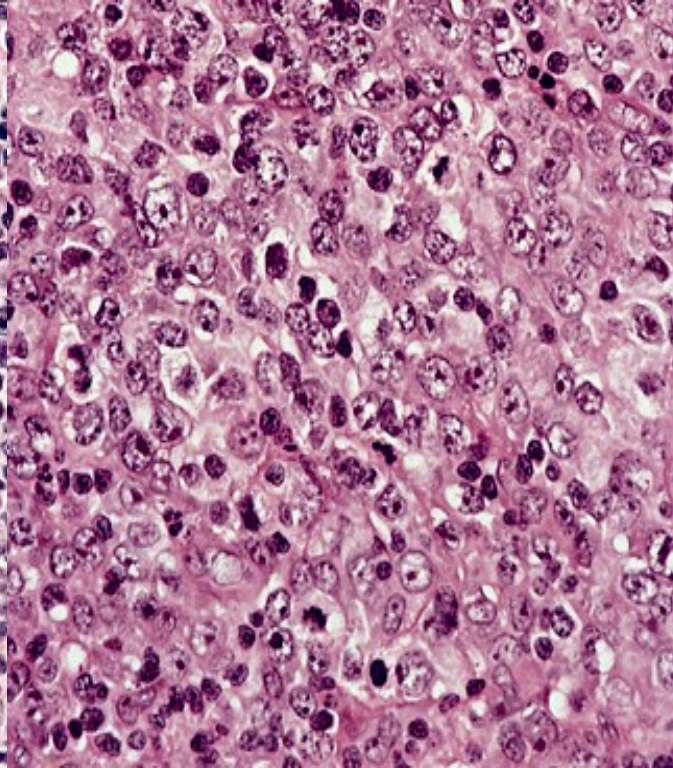
Ο δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki-67** είναι < 20% στα grade 1-2, > 20% στα grade 3



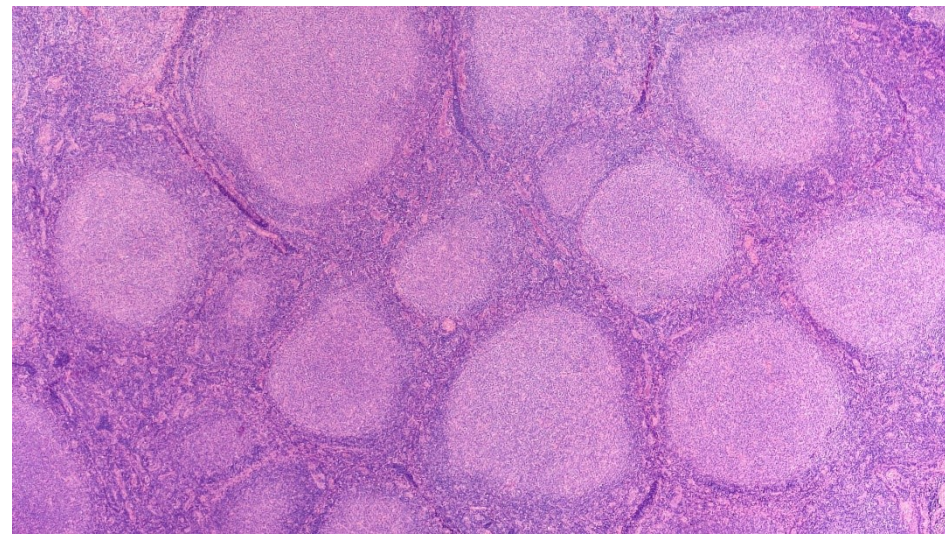
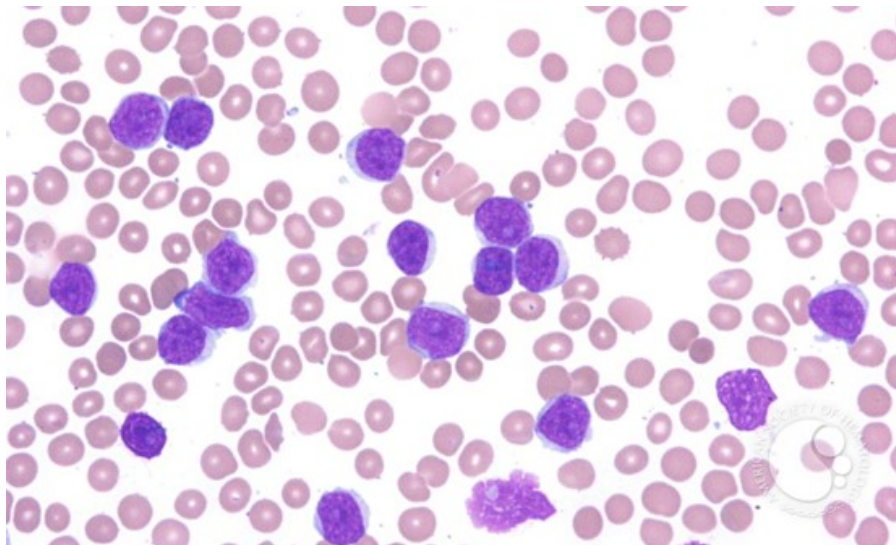
Grade I

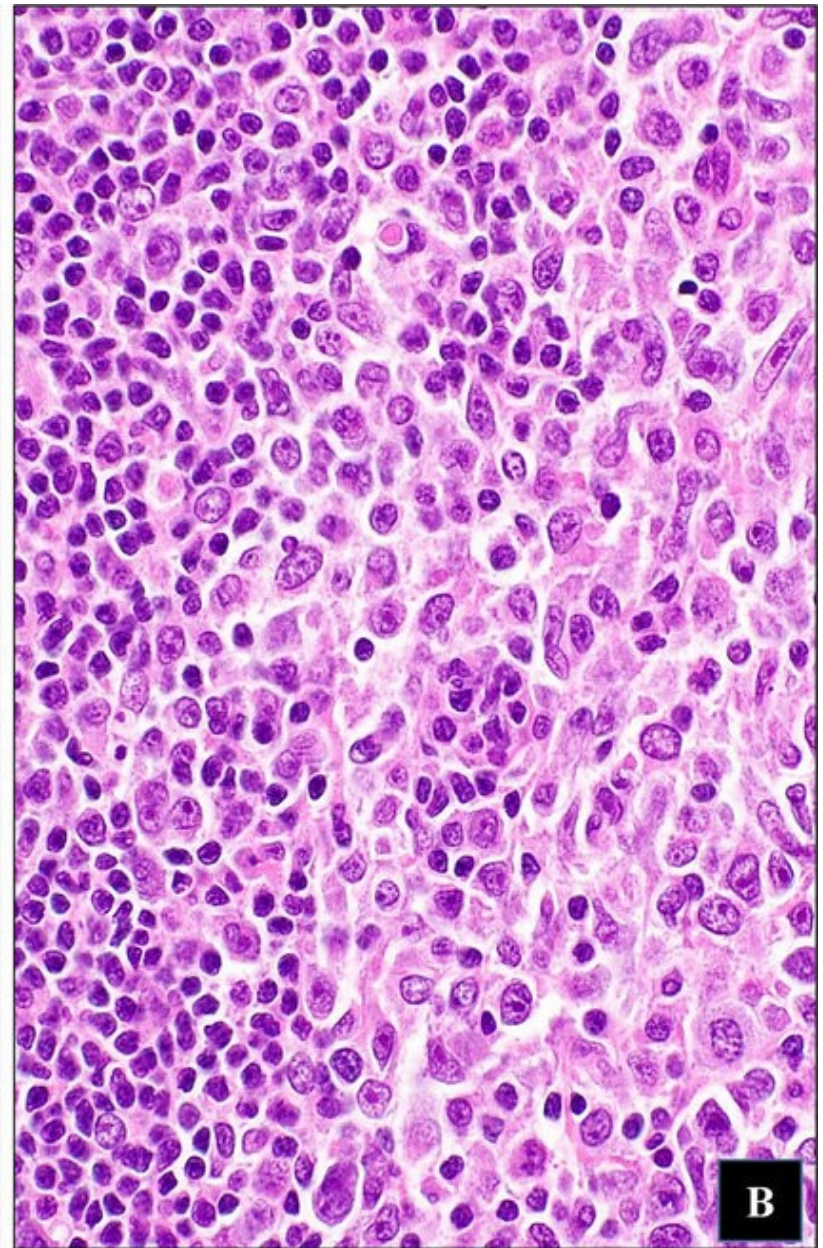
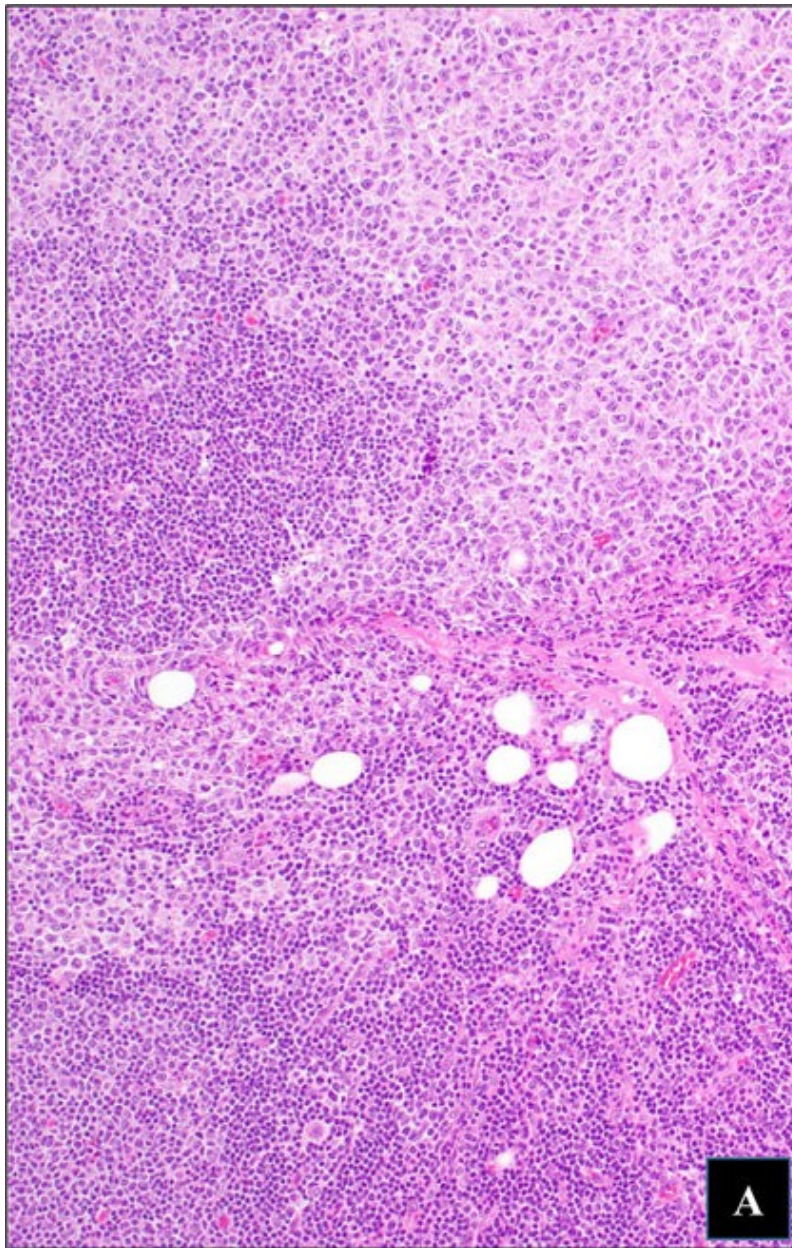


Grade II



Grade III

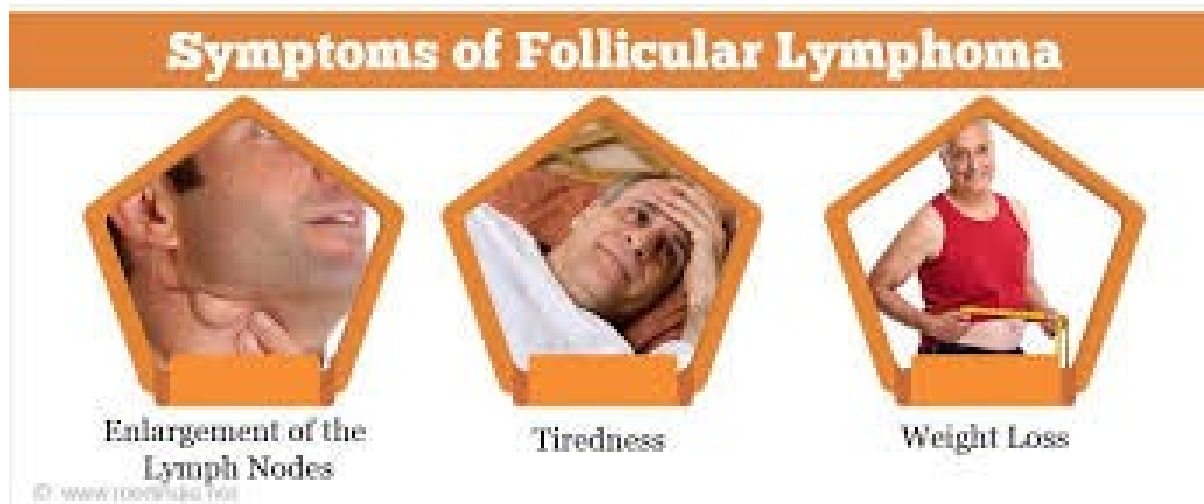




Low-grade follicular lymphoma transforming into diffuse large B-cell lymphoma in the second lymph node biopsy: (A) H&E x100; (B) H&E x400.

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 ≥ 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

Swelling of the face and neck

Lump in your neck, armpits, or groin

Excessive sweating at night

Fever



Unexpected weight loss



Loss of appetite



Breathlessness



Feeling of weakness

Itchiness

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.

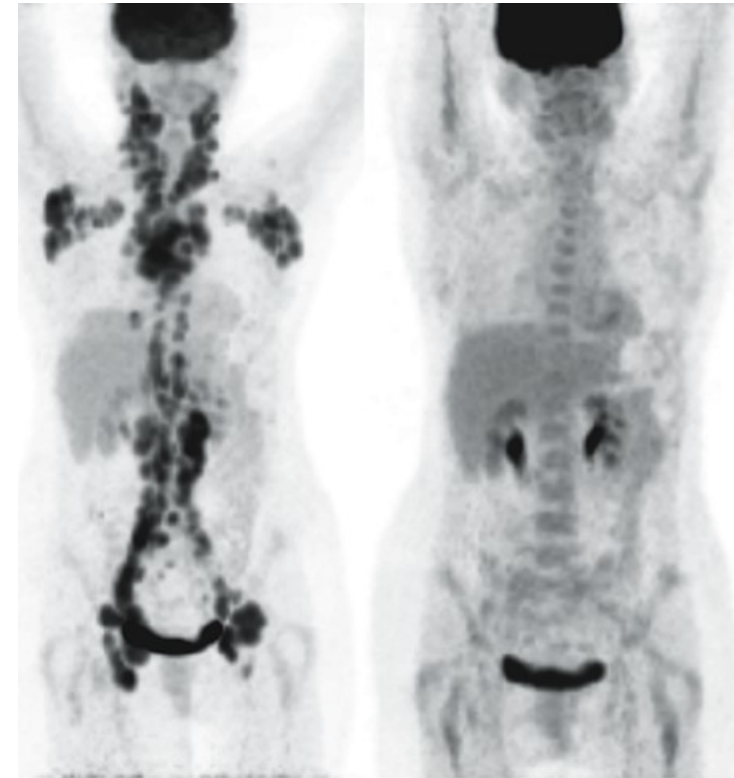
Η t(14;18) αντιμετάθεση και η έκφραση της **bcl-2 πρωτεΐνης** δεν είναι ειδική για το **λεμφοζιδιακό λέμφωμα** γιατί ανευρίσκεται σε **30% των διάχυτων λεμφωμάτων από μεγάλα Β-κύτταρα**, σε περιφερικό αίμα υγιών δοτών (Β-κύτταρα μνήμης) και σε αντιδραστικούς λεμφαδένες. Η έκφραση της πρωτεΐνης είναι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

- 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 σε διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL): απενεργοποίηση του 17p13 (γονίδιο TP53), p16, ενεργοποίηση του MYC

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-M, αλβουμίνη)
- Έλεγχος ανοσιακής μνήμης (Mantoux, αντισώματα για HBV, HCV, HIV, CMV)
- FISH: t(14;18)(q32;q21)
- PCR: IGH(V-D-J) ανασυνδυασμοί γονιδίων
- Gene Expression Profile

} κλωνικότητα



Baseline study

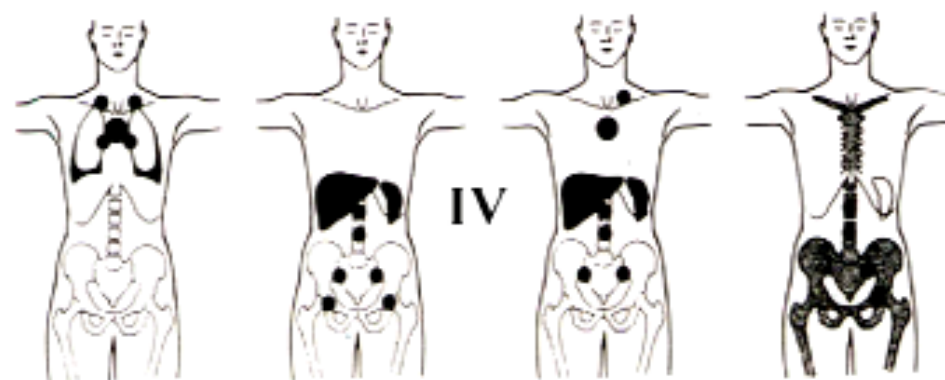
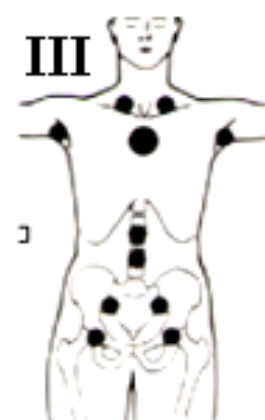
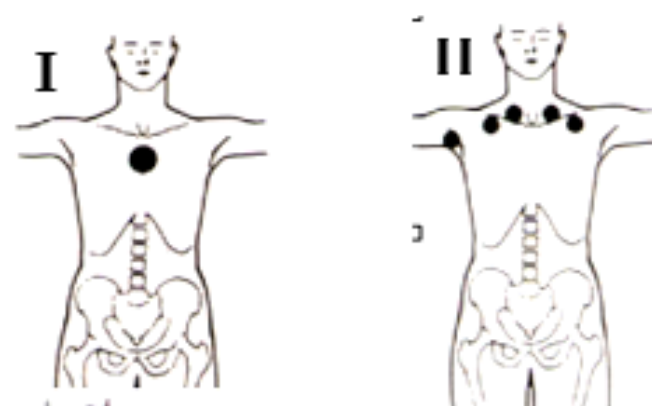
After chemotherapy

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



Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Πρόγνωση

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Μεγάλη ηλικία, $\sigma > \rho$
- Οζώδης και **διάχυτος** αρχιτεκτονική λεμφαδένα, **grade III υπότυπος**
- Επιπρόσθετες **καρυοτυπικές** ανωμαλίες (del6q, 1p, 17p, μεταλλάξεις p53)
- Υπερέκφραση γονιδίων μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων
- **Στάδιο III-IV** (αριθμός λεμφαδενικών μαζών, σημαντική διήθηση μυελού παρουσία **ογκώδους νόσου**)
- Κακή κατάσταση ικανότητας, Β-συμπτώματα
- **Αναιμία, \uparrow LDH, \uparrow β 2-μικροσφαιρίνη, \uparrow CA 125, 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 με χαμηλό φορτίο: τοπική ακτινοθεραπεία, παρακολούθηση

Στάδιο II-με υψηλό φορτίο, 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

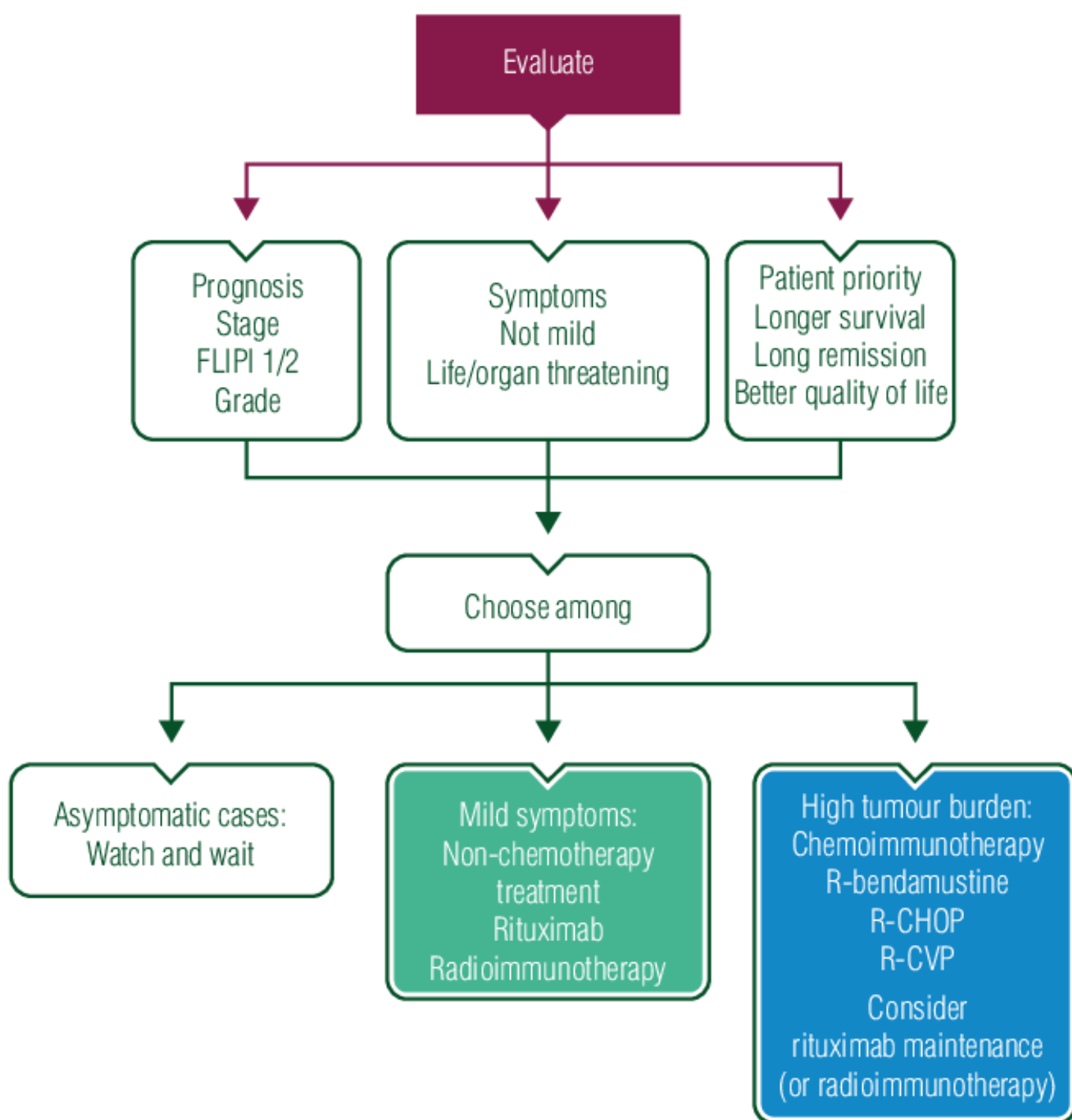
Συμπτωματικοί ασθενείς : χημειο-ανοσο-θεραπεία + κορτικοειδή

- Αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη, μπενταμουστίνη, κυκλοφωσφαμίδη)
- Ανάλογα πουρίνης (φλουδαραμπίνη, κλαδριμπίνη, πεντοστατίνη)
- Μονοκλωνικά αντισώματα: anti-CD20 (Rituximab, Ofatumomab, Obinutuzumab) Ibritumomab Tiutexan (⁹⁰Y-labeled anti-CD20), Polatuzumab (anti-CD79α)
- 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 ή
ραδιοανοσοθεραπεία

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων:

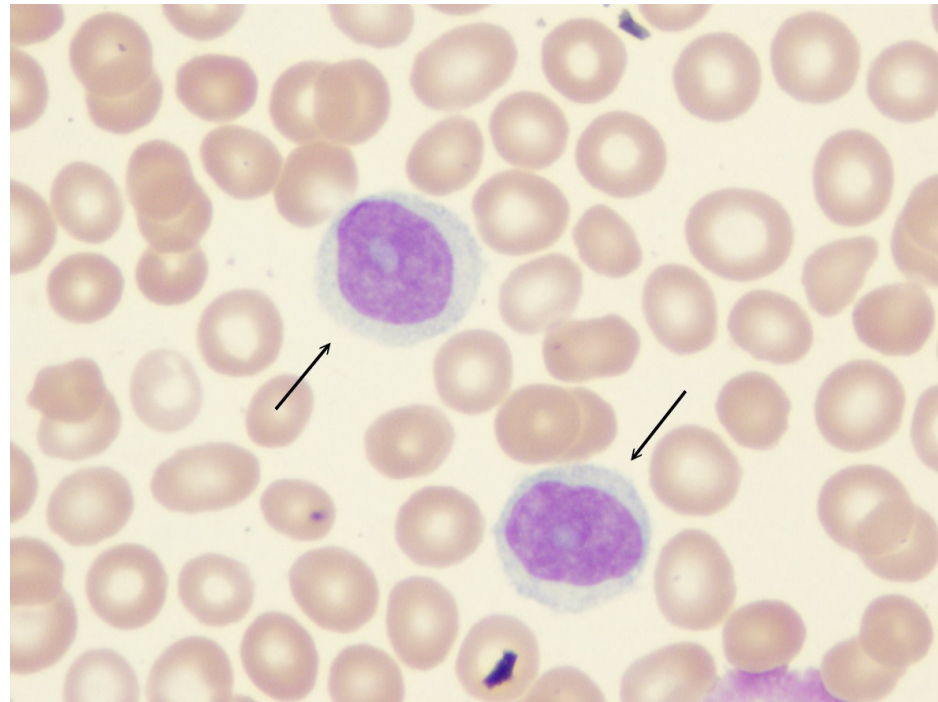
- **αυτόλογη:** σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με πρώιμη υποτροπή μετά την ΧΜΘ επιβίωση χωρίς νόσο 86% στην 10ετία
- **αλλογενής:** πολύ σπάνια σε υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση



Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

Λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL)

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



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-**, **CD5-**,CD23+, CD43-, CD103-
- ♂ = ♀
- **Καρυότυπος**: del 7q, 3q+
- **Θέσεις**: σπλήν, +/-επιχώριοι λεμφαδένες, διήθηση μυελού σε 95%, κυκλοφορούντα λαχνωτά λεμφοκύτταρα σε 15%, +/- ήπαρ
- **Κλινική εικόνα** : σπληνομεγαλία, +/- κυτταροπενίες , αυτοάνοσα φαινόμενα, ↑ β2- μικροσφαιρίνη, LDH φυσιολογική, **παραπρωτεΐνη IgM**
- **Συχνότερα HCV+**
- Πρόγνωση καλή
- **Κακοί προγνωστικοί παράγοντες** μεταλλάξεις του p53, ογκώδης νόσος, κακή φυσική κατάσταση del 7q, unmmutated IGHV

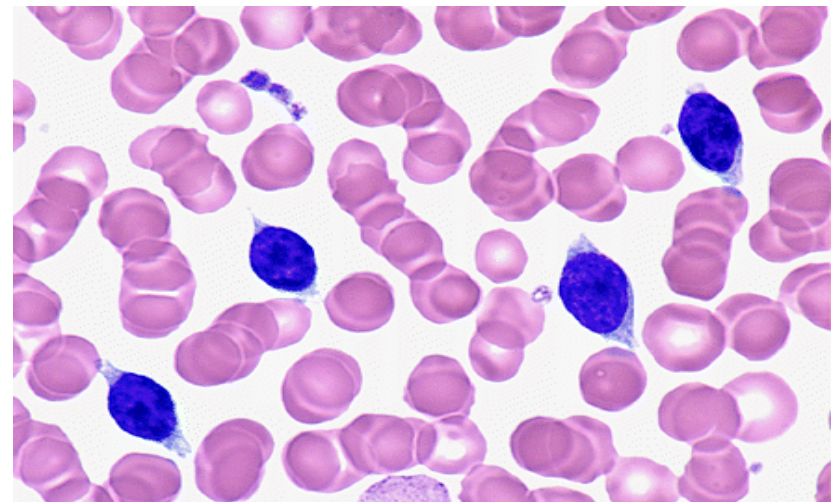


Table 1. Flow cytometry features of SMZL and other leukemic B-cell lymphoproliferative disorders

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

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)

Επιδημιολογία - Παθογένεια MALT λεμφωμάτων στομάχου

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

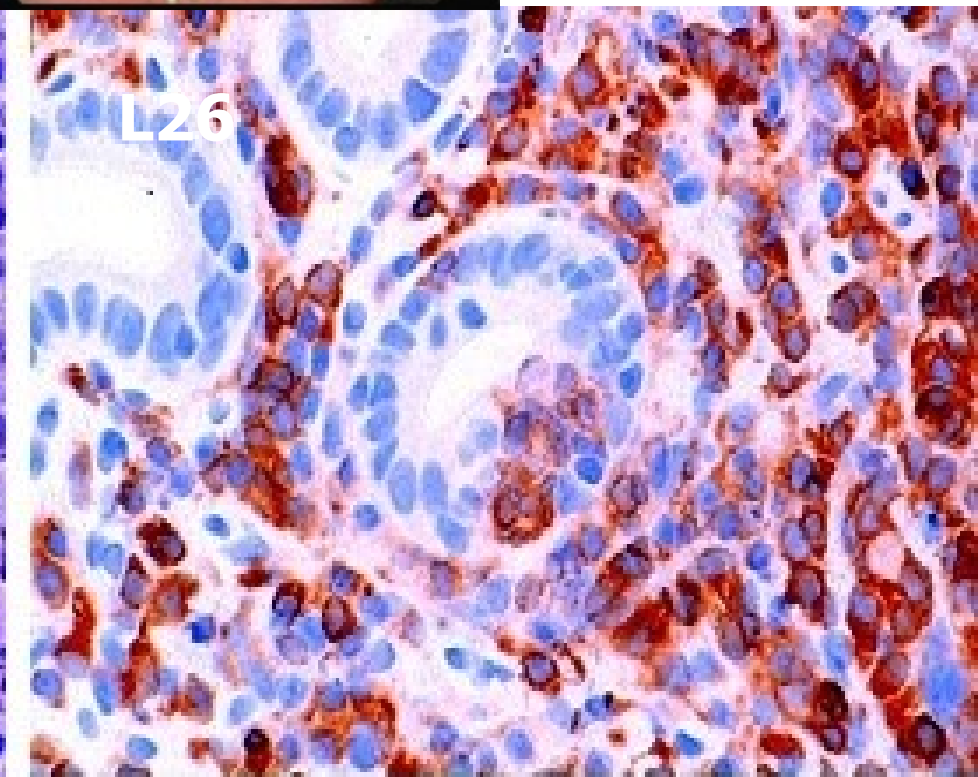
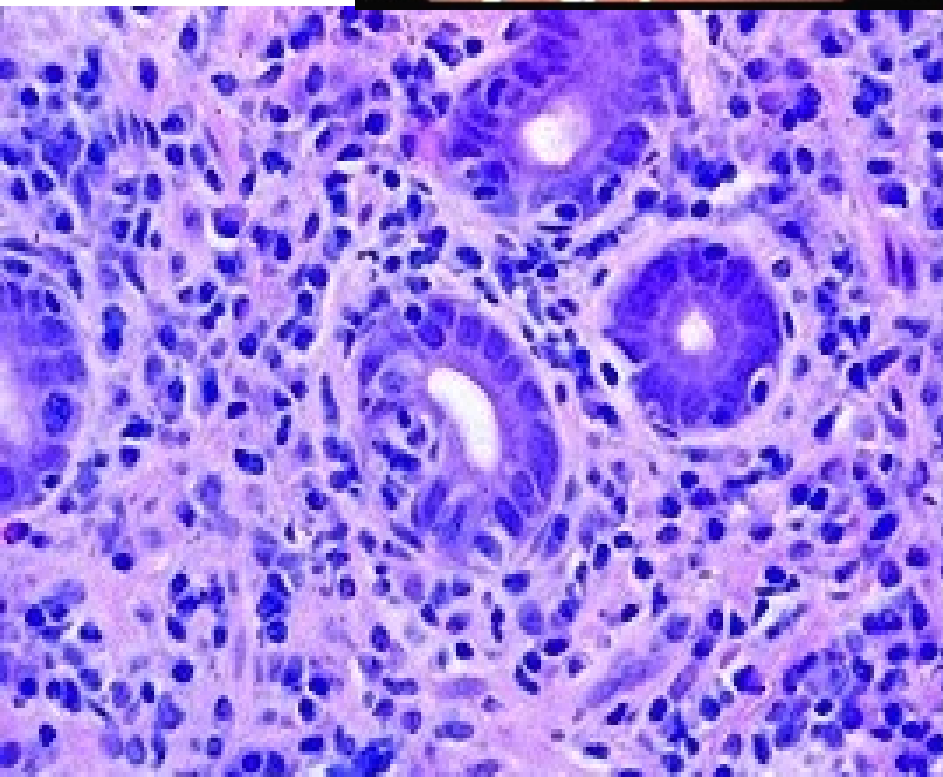
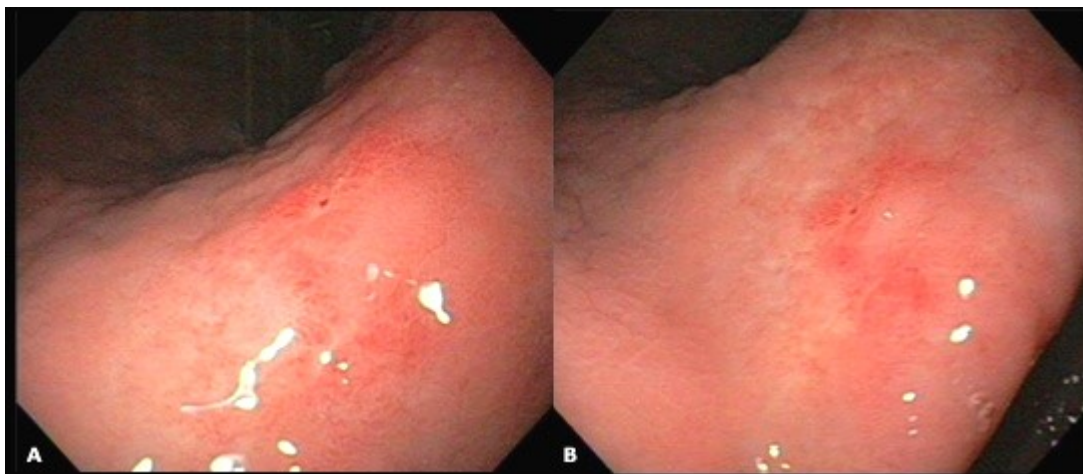
Επιστράτευση B,T λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο σαν άνοση απάντηση στο H.Pylori

Χρόνιος πολλ/σμός 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)
- VDJ αναδιατάξεις γονιδίων Ig, κοινές σε διαφορετικούς ασθενείς
- νέες μεταλλάξεις γονιδίων Ig (intraclonal variation)
- πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση (post germinal center cell)
- θέση ανάπτυξης λεμφώματος σε περιοχές λοίμωξης, αυτοάνοσης κατάστασης
- τάση του λεμφώματος να παραμένει εντοπισμένο
- **HP(-) 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 Β-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%**

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 (πλήν του γαστρικού λεμφώματος), τοπική ακτινοβολία , χημειοθεραπεία
- Εκτεταμένη νόσος - υποτροπή – αντοχή στα αντιβιοτικά:
 - Μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες, Rituximab ή ανάλογα πουρίνης
 - Συνδυασμένη ΧΜΘ με μονοκλωνικό αντίσωμα (R-COP, R-CHOP, BR)

Θεραπεία λεμφωμάτων οριακής ζώνης II

Σπληνικό λέμφωμα :

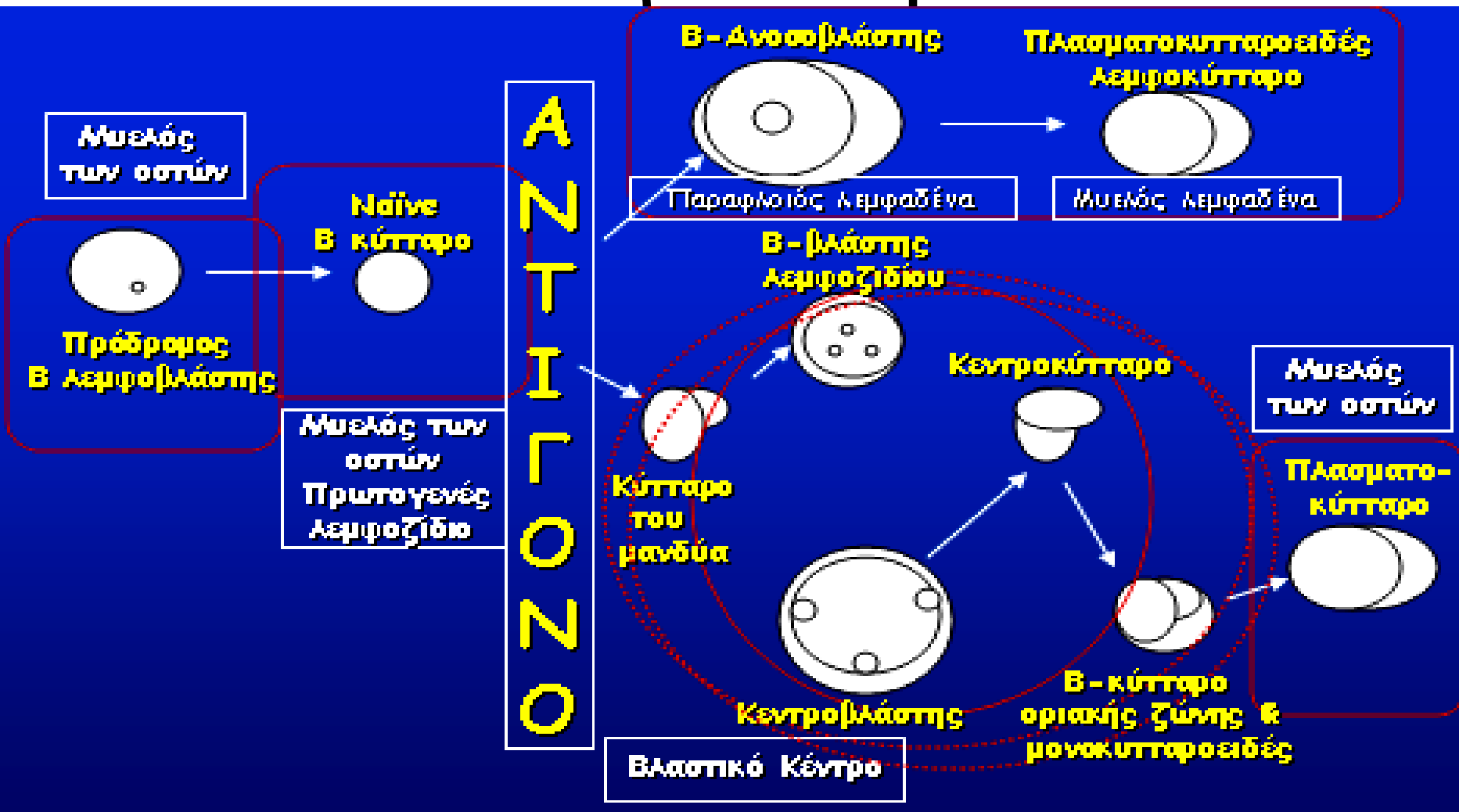
- Παρακολούθηση μόνο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς
- Σπληνεκτομή σε υπερσπληνισμό ή σε μεγάλο όγκο
- Εξάλειψη ενδεχόμενα υποκείμενης HCV λοίμωξης
- ΧΜΘ σε όσους αντενδείκνυται η σπληνεκτομή και με κακούς προγνωστικούς παράγοντες, σε εκτεταμένη νόσο ή σε υποτροπή μετά από σπληνεκτομή

Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης :

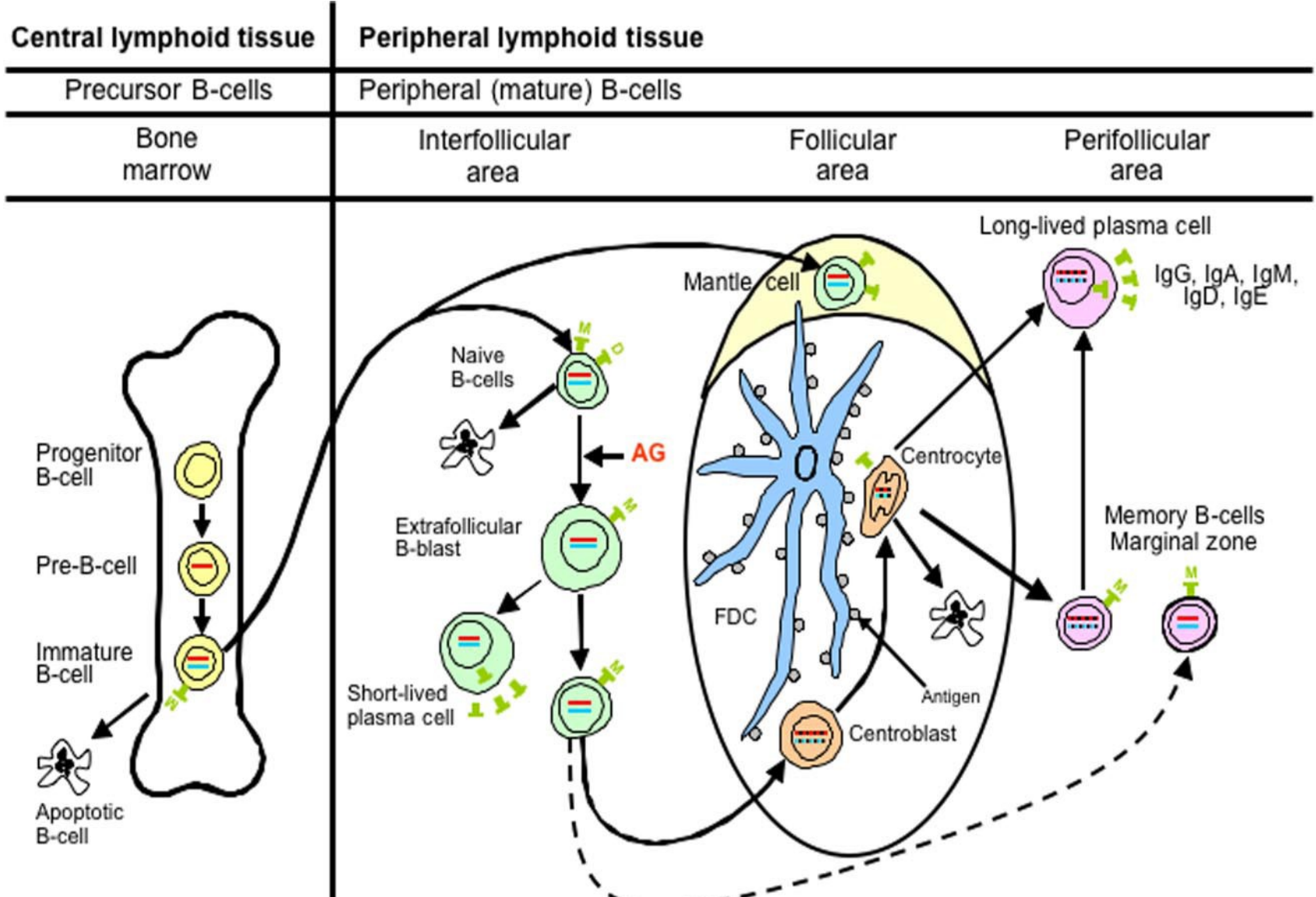
- Συνδυασμένη ΧΜΘ με μονοκλωνικό αντίσωμα (R-COP, R-CHOP, BR)

Ύλη συμπληρωματικής μελέτης
back up slides

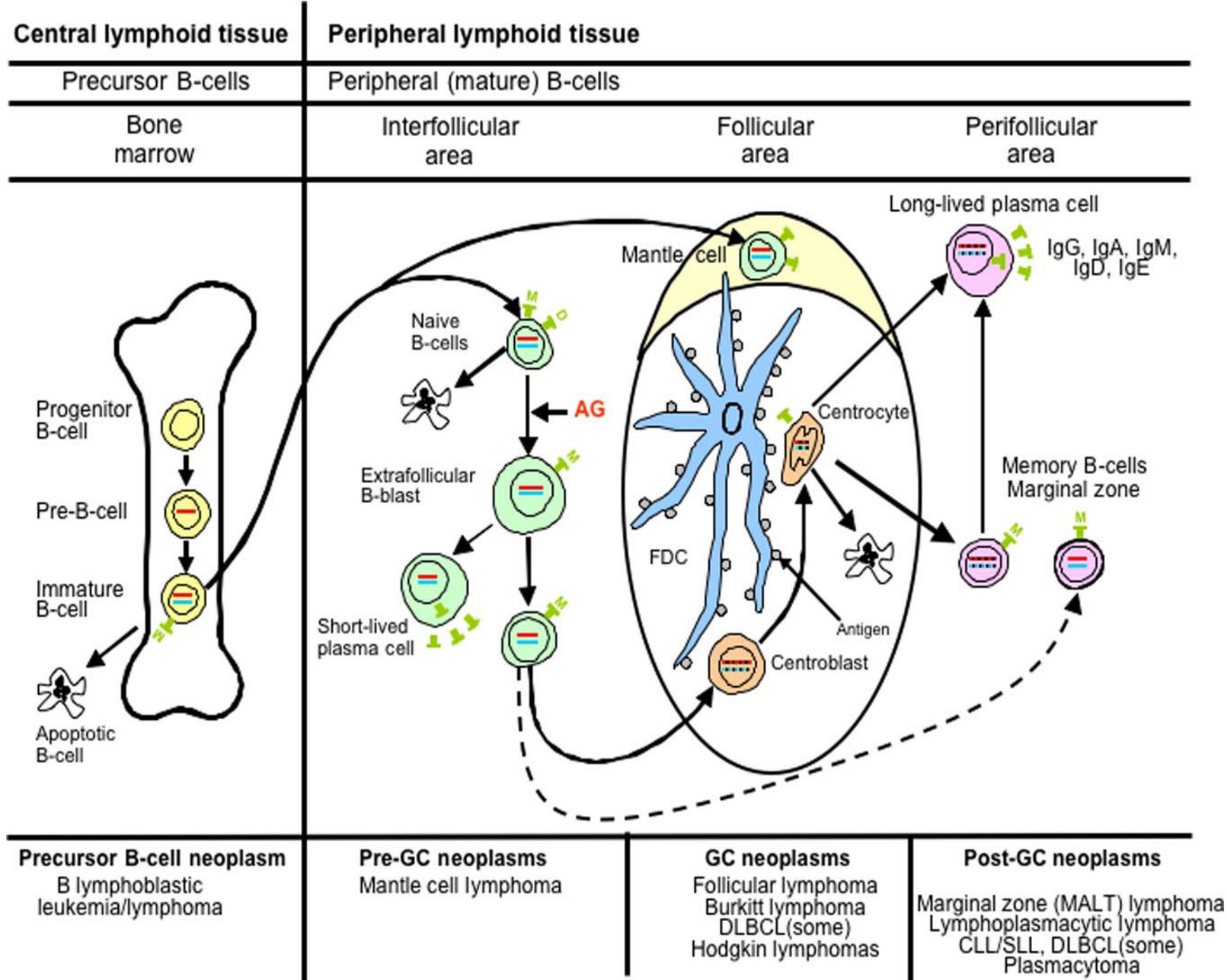
Παθογένεια αδρά

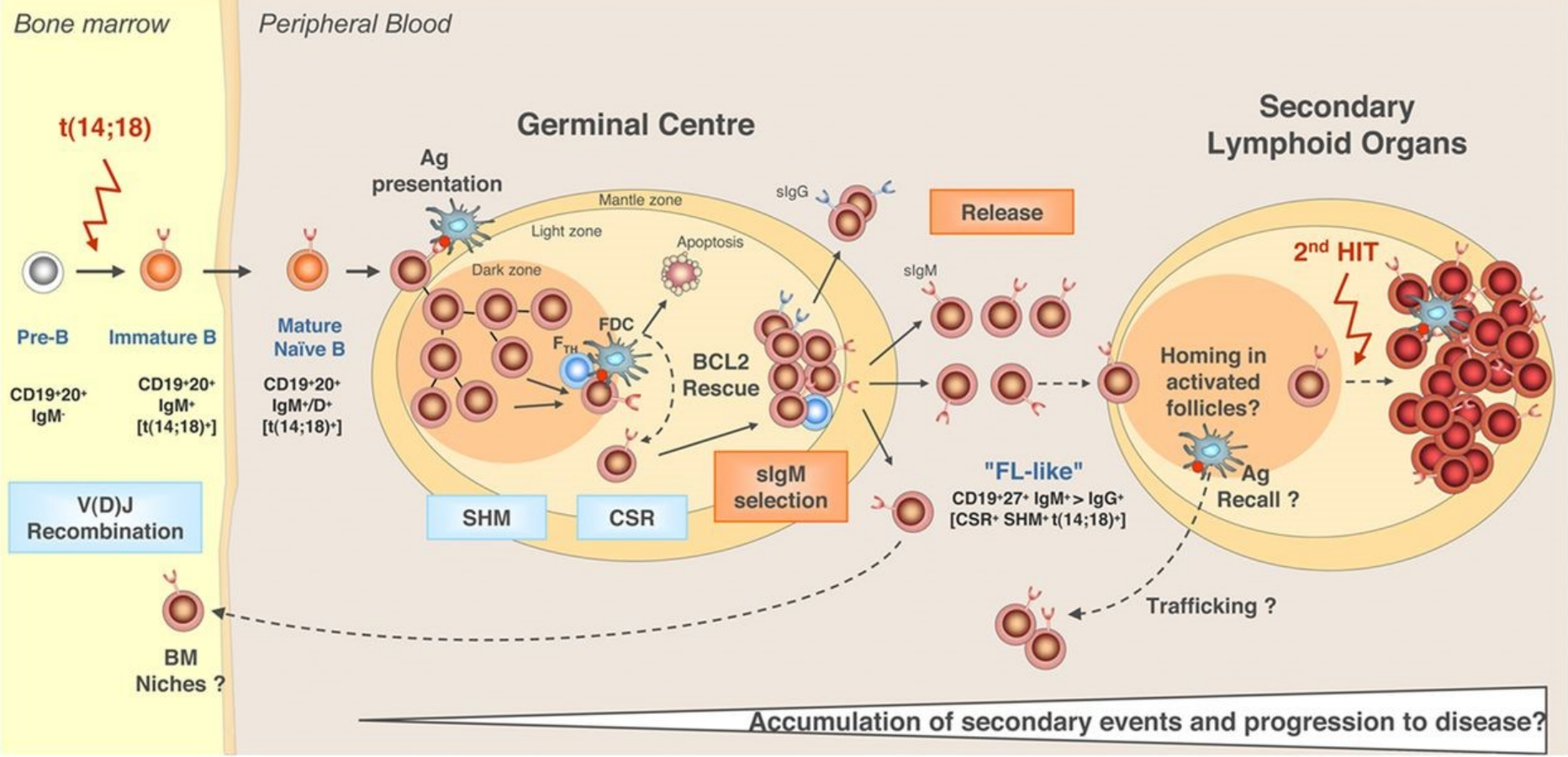


naïve B κύτταρο ↔ αντιγόνο : A) πρώιμη IgM απάντηση έξω από το βλαστικό κέντρο λεμφοζιδίου (T-cell independent maturation), B) εισαγωγή στο βλαστικό κέντρο, σωματικές υπερμεταλλάξεις IGV γονιδίων, αλλαγή τάξης βαρειών αλύσων IG, απόπτωση των κυττάρων με χαμηλή συγγένεια προς το αντιγόνο, δημιουργία πλασματοκυττάρων παραγωγών IgG, IgA υψηλής συγγένειας προς το αντιγόνο και κυττάρων μνήμης



Pro-B : Heavy chain VDJ gene rearrangement, transcription H genes, **Pre -B**: cyt. $\mu - s$ Ig (pre BCR), **Immature B-cell**: rearrangement of $vk-jk \rightarrow CVJ$ k-light chain genes \rightarrow sIgM(BCR), **naïve B cell** : sIgM, sIgD \leftrightarrow ag \rightarrow **extrafollicular B blast** \rightarrow short lived plasmacell (early IgM response , T-cell independent), memory cell, enter the germinal center \rightarrow **centroblast** : somatic hypermutation IGV genes- class switch from IgM to IgG or IgA \rightarrow **centrocytes** with increased affinity for ag , \downarrow bcl6 , \uparrow bcl2 \rightarrow **plasma cells, memory cells**





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

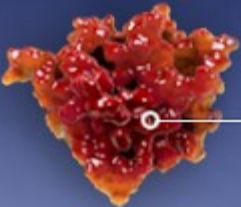
Pro-apoptotic proteins



BH3-only activators

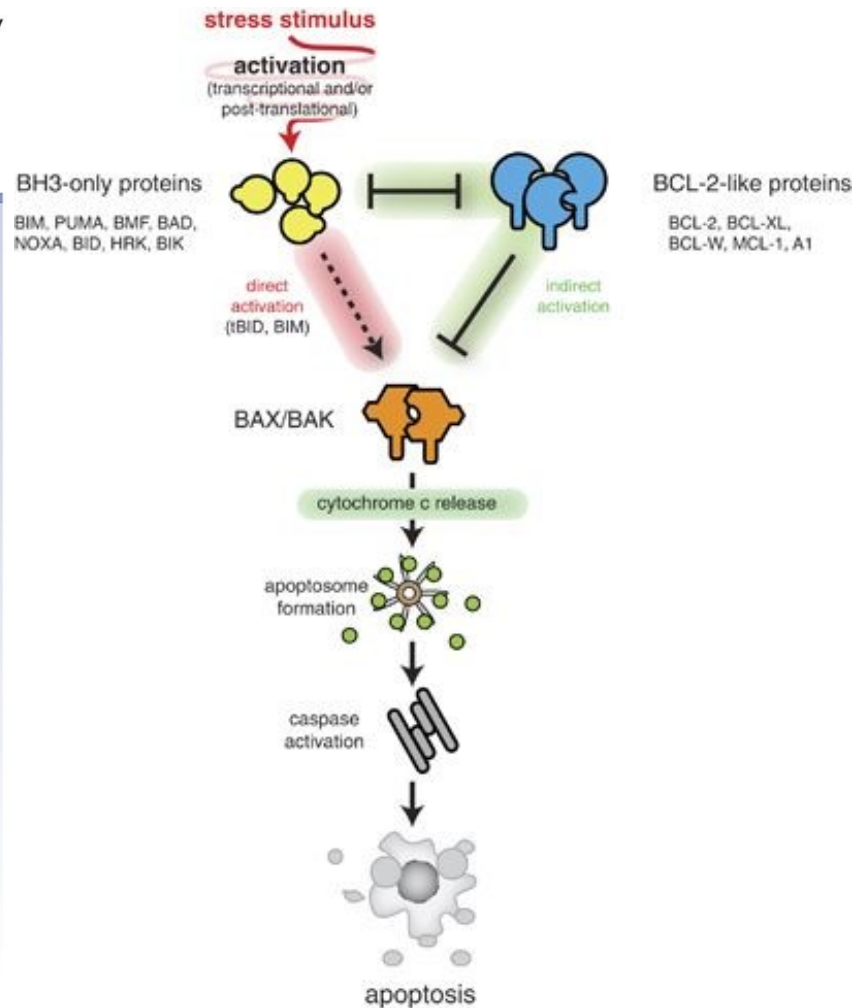
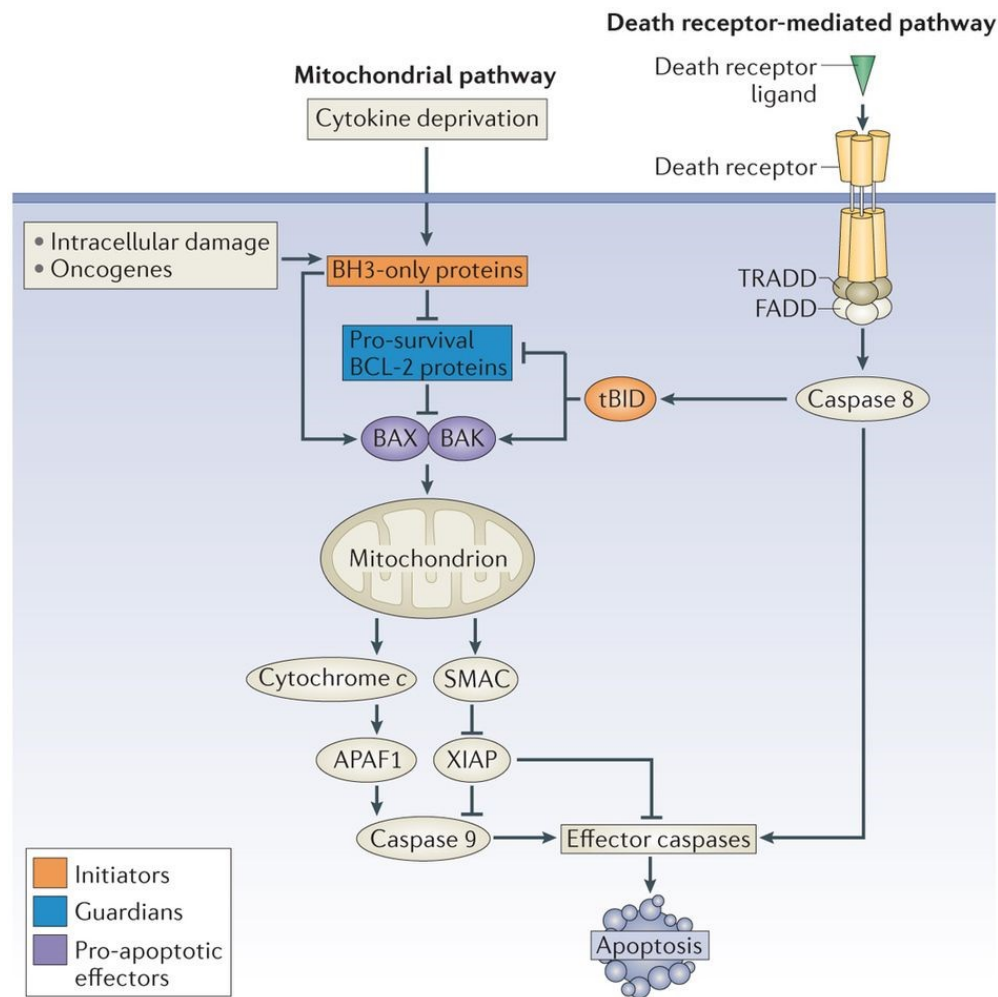
BID, BIM

Other members include BAD, NOXA, PUMA



Multi-domain effectors

BAX, BAK, BOK



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

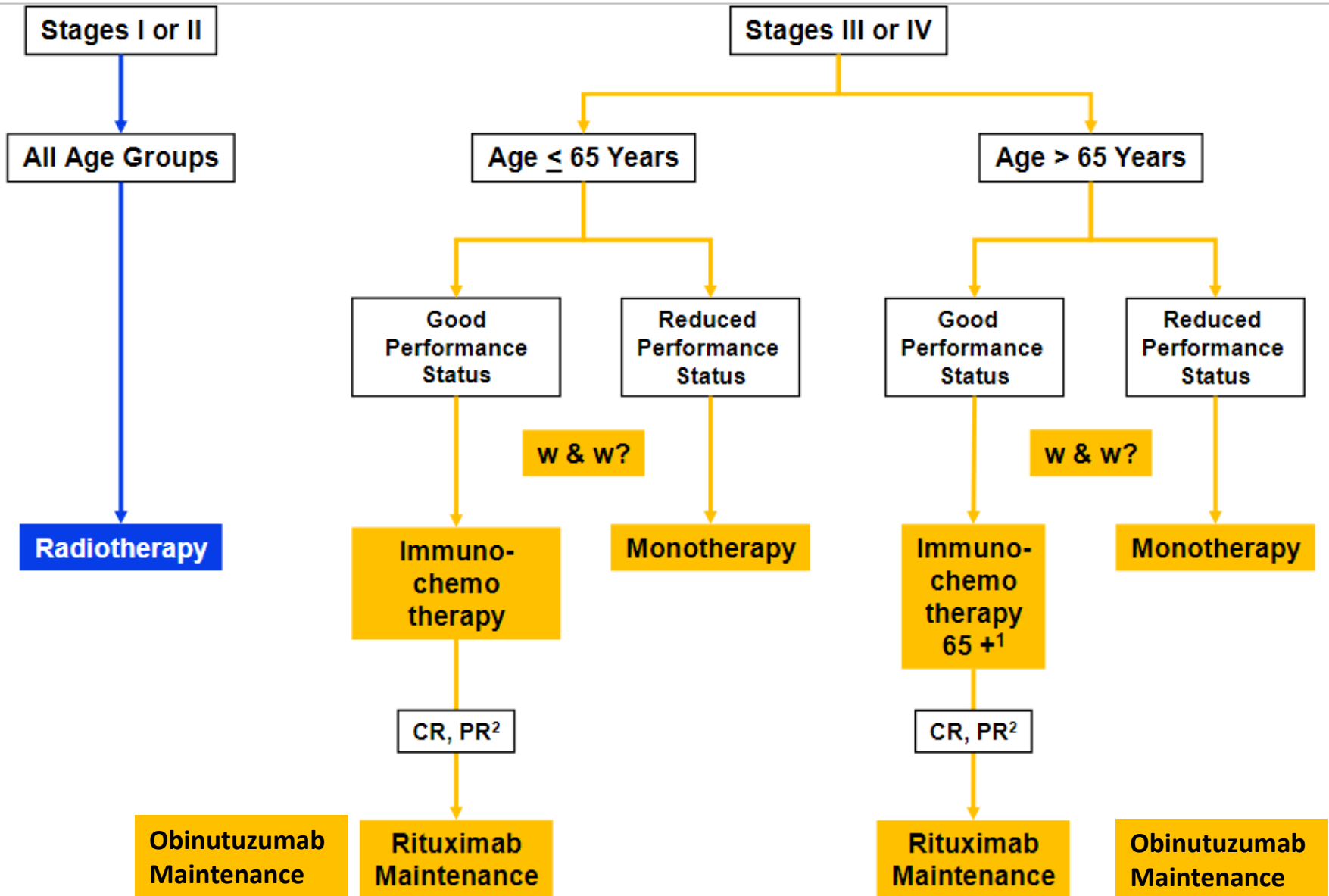
A χωρίς συμπτώματα

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

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 | | | | |

Λεμφοζιδιακό λέμφωμα - Αλγόριθμος Θεραπείας



Παθογένεια λεμφώματος οριακής ζώνης

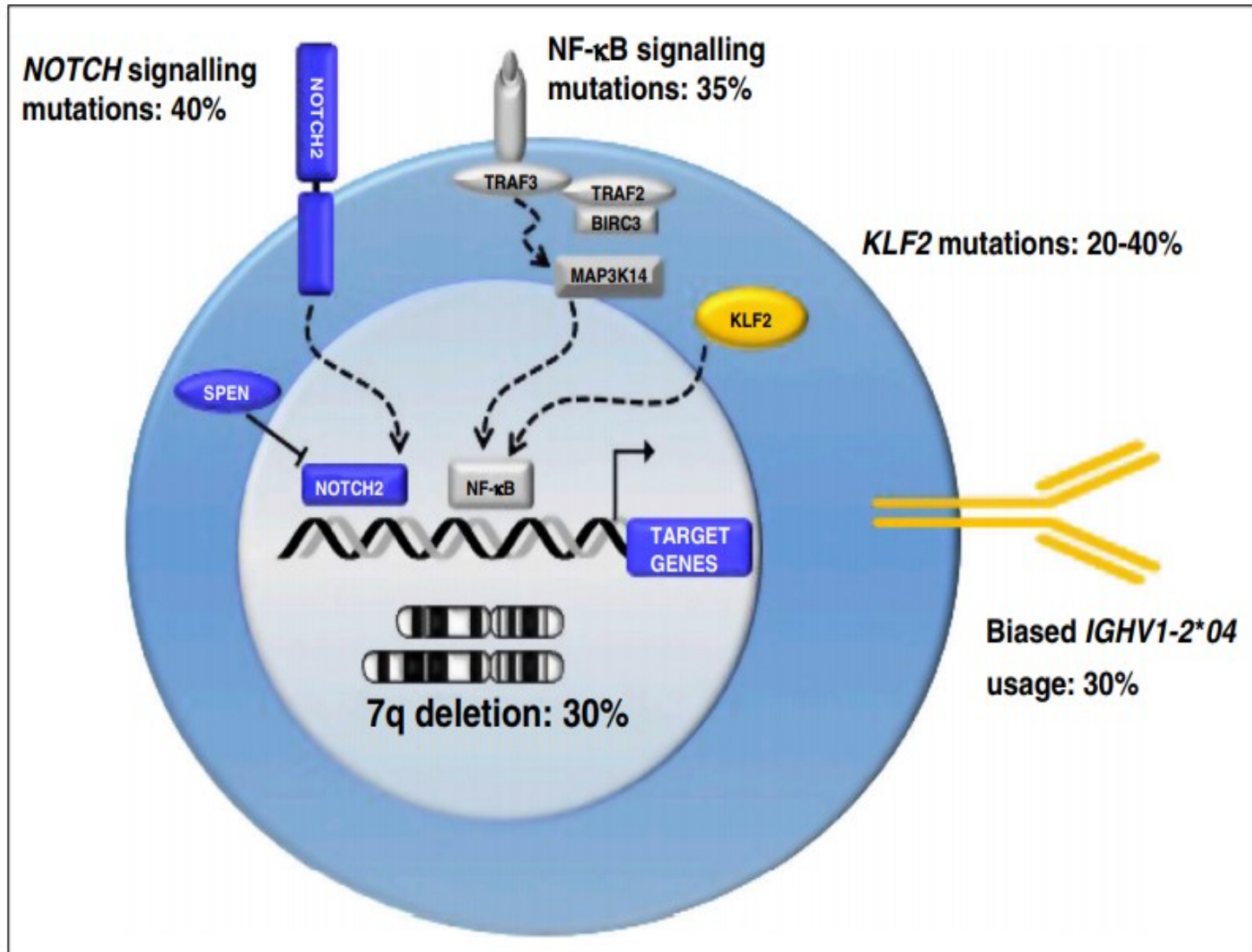


Figure 2. Key molecular alterations in SMZL. Schematic representation of genes and pathways that are molecularly deregulated in SMZL. The prevalence of molecular alterations in SMZL is shown as a percentage beside each gene or pathway.

Table 2. Immunohistochemistry features of SMZL and other small B-cell lymphomas

| | SMZL | LPL | SDRPL | HCL-v | HCL | EMZL/ NMZL | CLL | MCL | FL |
|------------|------|-----|-------|-------|-----|---------------|-----|-----|-----|
| CD20 | + | + | + | + | + | + | -/+ | + | + |
| CD79a | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| CD5 | -/+ | -/+ | -/+ | - | - | -/+ | + | + | - |
| CD21 | -/+ | - | - | - | - | - | - | - | - |
| CD23 | -/+ | -/+ | - | - | - | -/+ | + | - | -/+ |
| BCL1 | - | - | - | -/+ | + | - | - | + | - |
| DBA44 | +/- | - | + | + | + | - | -/+ | - | - |
| Annexin A1 | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| CD103 | - | - | - | +/- | + | - | - | - | - |
| CD123 | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| IRTA1 | - | - | - | - | - | +/- | - | - | - |
| IgM | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| IgD | +/- | - | -/+ | + | + | -/+ | + | + | + |
| CD10 | - | -* | - | - | - | - | - | -* | +/- |
| BCL6 | - | - | - | - | - | -/+ | - | -/+ | + |
| CD43 | -/+ | - | - | - | - | -/+ | + | + | - |
| SOX11 | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| LEF1 | - | - | - | - | - | - | + | -/+ | - |

-, <25% of cases; -/+, 25%-50% of cases; +/-, 50%-75% of cases; +, >75% of cases.

FL, follicular lymphoma; NMZL, nodal marginal zone lymphoma; SDRPL, splenic diffuse red pulp lymphoma.

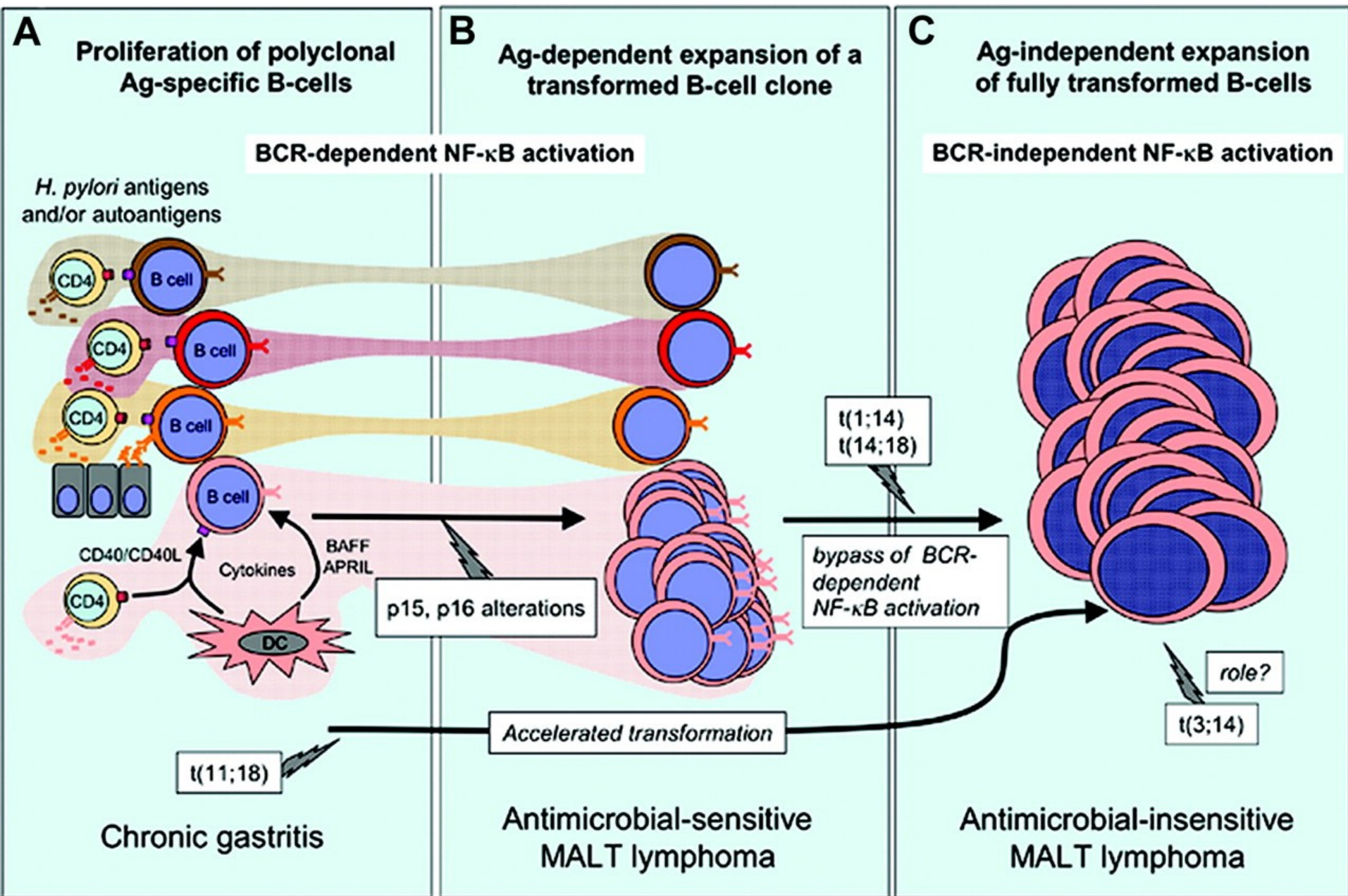


Table 2. Recommended site-specific workup in MALT lymphomas

| 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.

