**Λέμφωμα Μη-Hodgkin**

**Περιγραφή**

Τα μη-Hodgkin λεμφώματα είναι μία ετερογενής ομάδα νεοπλασιών του λεμφικού συστήματος που προέρχονται από τα Β-λεμφοκύτταρα ή τα Τ-λεμφοκύτταρα. Στην τελευταία κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization - WHO) περιλαμβάνονται πάνω από 40 μορφές μη-Hodgkin λεμφωμάτων, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους σε επίπεδο ιστολογικών, βιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών1.

Ανάλογα με την κλινική πορεία τα μη-Hodgkin λεμφώματα (ΝHL) κατατάσσονται σε επιθετικά και σε βραδέως εξελισσόμενα (χαμηλής κακοήθειας)1.

Τα **επιθετικά λεμφώματα** χαρακτηρίζονται από έντονη επιθετικότητα και αν δεν αντιμετωπιστούν έχουν γρήγορα μοιραία κατάληξη. Ωστόσο, είναι δυνητικά ιάσιμα. Το πιο αντιπροσωπευτικό από αυτά τα λεμφώματα είναι το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β- κύτταρα1.

Τα **βραδέως εξελισσόμενα λεμφώματα** έχουν περισσότερο βραχεία και λανθάνουσα πορεία. Παρουσιάζουν εξέλιξη με χρόνιες υποτροπές και έχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης. Το πιο συχνό βραδέως εξελισσόμενο λέμφωμα είναι το οζώδες λέμφωμα1.

Η πρόσφατη **κατάταξη του Π.Ο.Υ.** διακρίνει τα λεμφώματα με βάση τη μικροσκοπική εικόνα τους, τα χρωμοσωμικά χαρακτηριστικά των λεμφωματωδών κυττάρων και την έκφραση επιφανειακών πρωτεϊνών. Επομένως, διακρίνονται ως εξής:

Λεμφώματα από Β κύτταρα1: Αντιπροσωπεύουν περίπου το 85% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

* **Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα** (DLBCL - Diffuse Large B Cell Lymphoma): είναι το πλέον συχνό λέμφωμα στις δυτικές χώρες (περίπου 35- 40% επί του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων)2. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι γύρω στα 65 έτη. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις NHL το συχνότερο εύρημα είναι η διόγκωση λεμφαδένων. Περίπου το 25% διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια (Ι-ΙΙ) και 75% σε προχωρημένα στάδια (στάδιο ΙΙ με ογκώδη νόσο, σταδία ΙΙΙ-ΙV)2. Συχνή είναι η εντόπιση σε εξωλεμφαδενική θέση (στο 40% των περιπτώσεων) και η θέση που εμπλέκεται περισσότερο στη διάγνωση είναι το γαστρεντερικό σύστημα. Γενικά το DLBCL είναι ένα λέμφωμα με γρήγορη ανάπτυξη, αλλά ανταποκρίνεται συχνά καλά στη θεραπεία και περίπου οι μισοί ασθενείς οδηγούνται σε πλήρη ίαση.
* **Οζώδες λέμφωμα (λεμφοζιδιακό λέμφωμα – ΛΛ):** Τα οζώδη λεμφώματα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος NHL μετά τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα. Χαρακτηρίζονται από προοδευτική διόγκωση των λεμφαδένων, συνήθως χωρίς εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις και Β συμπωματολογία. Τα οζώδη λεμφώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% των λεμφωμάτων2.  
  Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη περίπου και προσβάλει πιο συχνά τις γυναίκες. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ανώδυνη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια ενώ σύνηθες εύρημα είναι η διόγκωση του σπληνός και η προσβολή του μυελού (διήθηση μυελού των οστών ανευρίσκεται στο 40-70% των περιπτώσεων)3. Το Οζώδες λέμφωμα γενικά θεωρείται ανίατο νόσημα, η διάμεση επιβίωση των ασθενών με τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές ξεπερνά πλέον τα 10 έτη. Πρόκειται για λεμφώματα με συχνά βραδεία εξέλιξη και ανταποκρίνονται καλά στην θεραπεία, αλλά η ίαση είναι δύσκολη.
* **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία** (ΧΛΛ)/ λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (ΛΛΜΛ): πρόκειται για δύο στενά συνδεδεμένες μορφές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τύπο νεοπλαστιών κυττάρων.  
  Η μόνη διαφορά είναι η θέση εντόπισης των νεοπλαστιών κυττάρων: στη ΧΛΛ ανευρίσκονται κυρίως στο αίμα και στον μυελό των οστών ενώ στη ΛΛΜΛ ανευρίσκονται κυρίως στους λεμφαδένες και τον σπλήνα. Και οι δύο μορφές είναι βραδείας εξέλιξης, κυρίως η ΧΛΛ. Η θεραπεία είναι η ίδια. Η επιβίωση υπερβαίνει τα 10 έτη για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Μερικές φορές, και αυτές οι μορφές μετατρέπονται σε τύπους επιθετικότερων λεμφωμάτων1.
* **Άλλες μορφές**: λιγότερο συχνά είναι το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, το λέμφωμα οριακής ζώνης, το λέμφωμα Burkitt, το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (ή μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom), η λευχαιμία των τριχωτών κυττάρων (hairy cell leukemia), το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος1.

Λεμφώματα από Τ-κύτταρα1: Υπάρχουν πολλοί τύποι, αλλά είναι μάλλον σπάνια και αντιπροσωπεύουν το 15% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

**Επιδημιολογία**

Συνολικά τα μη-Hodgkin (ΝHL) λεμφώματα είναι η πιο συχνή αιματολογική νεοπλασία. Η επίπτωση στο γενικό πληθυσμό είναι 10-12 περιπτώσεις/100,000 πληθυσμού ετησίως2. Αποτελούν το 4% επί του συνόλου των κακοήθων όγκων. Η συχνότητα των διαφόρων υποομάδων έχει σχέση με το φύλο και την ηλικία των ασθενών. Η προσβολή είναι συχνότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Μολονότι τα NHL απαρτίζουν το 10% όλων των νεοπλασιών της παιδικής ηλικίας, η επίπτωση αυτών είναι συχνότερη στους ενήλικους. Η εμφάνισή τους αυξάνει με την πάροδο του χρόνου ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 40 ετών2.

**Προδιάθεση και παράγοντες κινδύνου**

Συνολικά, τα λεμφώματα είναι περισσότερο διαδεδομένα στον δυτικό κόσμο σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α. εμφανίζουν την πιο αυξημένη συχνότητα. Ορισμένα λεμφώματα σχετίζονται με ειδικές λοιμώξεις ή είναι συχνότερα σε ορισμένες χώρες2.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες, οι οποίοι δύνανται να αυξήσουν την πιθανότητα νόσησης από λέμφωμα. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι συγκεκριμένοι παράγοντες, ορισμένοι εκ των οποίων σχετίζονται με ορισμένους τύπους μη-Hodgkin λεμφώματος (ΝHL).

* Ηλικία: Η ηλικία είναι ένας σοβαρός παράγοντας κινδύνου για τα λεμφώματα εν γένει. Η διάγνωση συχνά πραγματοποιείται μετά τα 60 έτη2.
* Φύλο: Το ανδρικό φύλο φαίνεται ότι προσβάλλεται περισσότερο από το μη-Hodgkin λέμφωμα (ΝHL), αν και ορισμένοι τύποι μη-Hodgkin λεμφώματος (ΝHL) είναι συχνότεροι στο γυναικείο φύλο2.
* Εθνικότητα: Η επίπτωση των διαφόρων υποομάδων NHL παρουσιάζει διαφορετική γεωγραφική κατανομή. Τα λεμφώματα από ώριμα Β κύτταρα είναι πιο συχνά στις χώρες της δυτική Ευρώπης, τις ΗΠΑ, την Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία. Τα Οζώδη λεμφώματα είναι συχνότερα στις ΗΠΑ και στην Δυτική Ευρώπη. Αντίθετα παρουσιάζονται με μειωμένη συχνότητα στην Νότιο Αφρική, Ανατολική Ευρώπη, Αφρική και Ασία. Το λέμφωμα τύπου Burkett έχει ενδημική μορφή στις χώρες της κεντρική Αφρικής, ενώ συνιστά το 1-2% των NHL στις ΗΠΑ και στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης. Τα άτομα αφρικανικής και ασιατικής καταγωγής φαίνεται ότι προσβάλλονται περισσότερο από τους καυκάσιους2.
* Προηγούμενες χημειοθεραπείες: Ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία άλλων όγκων μπορούν να αυξήσουν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο μη-Hodgkin λεμφώματος (ΝHL)2.
* Έκθεση σε ακτινοβολία2.
* Μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση2. Άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μη-Hodgkin λέμφωμα (ΝHL):
  + Λοίμωξη από HIV
  + Κληρονομικά σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας
  + Θεραπείες ανοσοκαταστολής (για παράδειγμα, μετά από μεταμόσχευση οργάνου).
* Τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Felty, η θυροειδίτιδα Hashimoto, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη-Hodgkin λεμφώματος (ΝHL)2.
* Ορισμένες λοιμώξεις: Ορισμένοι ιοί μπορεί να προσβάλλουν το DNA των λεμφοκυττάρων και έτσι να προωθήσουν τη μετατροπή τους σε νεοπλασματικά κύτταρα ή μπορεί να συμμετέχουν στην εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος ή αντίθετα να προκαλέσουν χρόνια διέγερση, καθιστώντας το πιο επιρρεπές στην νεοπλασματική εκτροπή2.

**Συμπτωματολογία**

Το συχνότερο σύμπτωμα του μη-Hodgkin λεμφώματος (ΝHL) είναι η ανεύρεση μιας ή περισσοτέρων λεμφαδενικών διογκώσεων. Συχνή είναι η παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων: πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους που δεν αποδίδεται σε ειδική διατροφή, έντονες εφιδρώσεις κυρίως νυχτερινές.2

Τα βραδέως εξελισσόμενα μη-Hodgkin λεμφώματα εμφανίζουν ετερογενή συμπεριφορά ανάλογα με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας και την έκταση της νόσου: μπορεί να είναι ασυμπτωματικά, να εμφανίσουν λεμφαδενικές διογκώσεις μονήρεις ή διάχυτες ή συνδυασμένες με τα προαναφερθέντα συμπτώματα.

**Διάγνωση**

Η αρτιότερη διαγνωστική τεχνική είναι η λεμφαδενική βιοψία δια εκτομής, η οποία ακολουθείται από ιστολογική εξέταση. Αυτή η τεχνική επιτρέπει επίσης την ταυτοποίηση του λεμφώματος. Η ακριβής ταυτοποίηση, μεταξύ των 40 διαφορετικών τύπων λεμφωμάτων, είναι θεμελιώδης για τη σωστή κλινική διάγνωση και για τη λήψη απόφασης για την πλέον κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση2.

Ορισμένες φορές χρησιμοποιούνται και άλλες διαγνωστικές τεχνικές, οι οποίες συμβάλλουν στην ταυτοποίηση ορισμένων μη-Hodgkin λεμφωμάτων (ΝHL), όπως είναι για παράδειγμα η παρακέντηση και βιοψία μυελού των οστών, η οσφυονωτιαία παρακέντηση, η ανάλυση του πλευριτικού υγρού.

**Σταδιοποίηση & Πρόγνωση**

Σταδιοποίηση Αφού γίνει η διάγνωση, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε διάφορες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις προκειμένου να καθοριστεί το στάδιο της νόσου (δηλαδή η έκτασή της) και να προσδιοριστούν οι προγνωστικοί παράγοντες.

**Πρόγνωση**

Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για τα μη-Hodgkin λεμφώματα είναι οι εξής2:

* Προχωρημένη ηλικία
* Πτωχή φυσική κατάσταση (δηλαδή κακή κλινική κατάσταση κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης)
* Υψηλά επίπεδα LDH στον ορό
* Προχωρημένο στάδιο (III-IV)
* Παρουσία εξωλεμφαδενικών εστιών
* Παρουσία αυξημένου αριθμού προσβεβλημένων λεμφαδενικών εστιών
* Αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης (σε ορισμένους τύπους λεμφώματος)

Οι προγνωστικοί παράγοντες χρησιμεύουν για τη μέτρηση του προγνωστικού δείκτη που ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του λεμφώματος. Για τα επιθετικά λεμφώματα χρησιμοποιείται ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (IPI - International Prognostic Index), για το οζώδες λέμφωμα χρησιμοποιείται ο διεθνής προγνωστικός δείκτης για το οζώδες λέμφωμα (FLIPI - Follicular Lymphoma International Prognostic Index) και για τα λεμφώματα μανδύα χρησιμοποιείται ο διεθνής προγνωστικός δείκτης λεμφώματος κυττάρων του μανδύα (MIPI - Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index).

**Θεραπεία**

Μετά από τη διάγνωση του μη-Hodgkin λεμφώματος χρειάζεται να αποφασιστεί η πλέον αρμόζουσα θεραπευτική στρατηγική με βάση τον τύπο του μη-Hodgkin λεμφώματος, το στάδιο του λεμφώματος και την εκτίμηση των προγνωστικών παραγόντων. Οι κυριότερες θεραπείες για τα μη-Hodgkin λεμφώματα είναι οι εξής:

* Χημειοθεραπεία
* Ακτινοθεραπεία
* Ανοσοθεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα
* Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Τα λεμφώματα παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια από κλινικής και παθολογικής πλευράς με αποτέλεσμα να απαιτείται διαφορετική θεραπεία για την αντιμετώπιση των διαφόρων υποτύπων.

Βιβλιογραφία

1.Campo E et al., The 2008WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011, 117(19): 5019.

2.Οικονομόπουλος Θ. Κακοήθη αιματολογικά νοσήματα. 2009 Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ ΕΠΕ.

3.De Paepe P. et al., Diffuse large B-cell lymphoma: A heterogeneous group of non-Hodgkin’s lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. Leukemia 2007, 21:37–43.