



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής : Καθηγητής Πατσούρης Ευστράτιος

Τ λεμφώματα με φαινότυπο βοηθητικού κυττάρου του βλαστικού κέντρου
(T-FH)

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καρατσώλη Χρυσούλα-Σωτηρία

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Αθήνα, Οκτώβριος 2015

Τριμελής Επιτροπή : Καθ. Ε. Πατσούρης
Καθ. Π. Κορκολοπούλου
Επικ. Καθ. Μ. Σιακαντάρη

Εισαγωγή

Τα λεμφοκύτταρα κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στα ξένα αντιγόνα. Προέρχονται από μητρικά κύτταρα του εμβρυϊκού ιστού εκ των οποίων ένα μέρος αυτών μεταναστεύουν από τον μυελό των οστών, και διαφοροποιούνται στον θύμο αδένα, ονομάζονται T λεμφοκύτταρα. Πρόσφατες έρευνες αναφέρονται σε έναν ιδιαίτερο υποπληθυσμό βοηθητικών T κυττάρων με φαινότυπο $CD4^+$ που βρίσκεται στο βλαστικό κέντρο και ονομάζεται T-FH.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να παραθέσει έρευνες που τεκμηριώνουν την προέλευση συγκεκριμένων μη-Hodgkin T λεμφωμάτων (NHL) από ένα υποπληθυσμό T λεμφοκυττάρων με φαινότυπο T-cell Follicular Helper (T-FH).

Στην παρούσα εργασία γίνεται η προσπάθεια να καταγραφεί η ταυτότητα του T λεμφοκυτταρικού πληθυσμού και να περιγραφούν τα μόρια που συμμετέχουν στο τροπισμό των κυττάρων T-FH σε δευτερογενή λεμφικά όργανα.

Πρόσφατα ο φαινότυπος αυτός έχει ενοχοποιηθεί για αρκετές νοσολογικές οντότητες μέσα στις οποίες ανήκουν αυτοάνοσα νοσήματα, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ασθένειες πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας, λεμφώματα και καρκίνοι.

Τα μη-Hodgkin λεμφώματα από T κύτταρα αποτελούν μια σπάνια ετερογενή ομάδα. Είναι το 10-15% επί του συνόλου των NHL και είναι θανατηφόρα σε ποσοστό 2.7%.

Το πρώτο λέμφωμα που μελετήθηκε με προέλευση T-FH είναι το Αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα και ακολούθησε το T-περιφερικό λέμφωμα μη ειδικού τύπου (PTCL-NOS), η οζώδης ποικιλία του (F-PTCL), τα δερματικά λεμφώματα $CD4^+$ από μικρά/μεσαίου μεγέθους κύτταρα και η Σπογγοειδής μυκητίαση/Σύνδρομο Sezary.

Λόγω της δυσμενούς πρόγνωσης ορισμένων εξ αυτών, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην θεραπεία τους μέσω της στόχευσης χημειοκινών που υπερεκφράζονται και συντηρούν τον φαινότυπο T-FH.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Table of Contents

Εισαγωγή.....	3
Ι ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1. Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ.....	8
1.1 Προέλευση Τ - λεμφοκυττάρων.....	8
1.2 Ο υποδοχέας των Τ-λεμφοκυττάρων	11
1.3 Στάδια διαφοροποίησης Τ - λεμφοκυττάρων	13
1.4 Οι φαινοτυπικές αλλαγές των λεμφοκυττάρων διακρίνονται σε τρία στάδια	13
1.4.1 Θετική Επιλογή.....	14
1.4.2 Αρνητική Επιλογή	16
1.5 Υποπληθυσμός Τ-βοηθητικών κυττάρων (Τ-FH)	17
1.5.1 Θεραπευτική στόχευση των κυττάρων Τ-FH	19
2. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ.....	21
2.1 Ορισμός κακοήθους λεμφώματος	21
2.2 Λέμφωμα Non Hodgkin	22
2.2.1 Γενικά στοιχεία	22
2.2.2 Αιτιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	23
2.2.3 Συμπτωματολογία – Κλινική εικόνα.....	24
2.2.5 Ταξινόμηση	27
2.2.6 Ανοσοφαινότυπος.....	28
2.2.7 Προγνωστικοί Παράγοντες	30
2.2.8 Θεραπευτική Αντιμετώπιση	31
ΙΙ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
1.1 Ορισμός- Επιδημιολογία	33
1.2 Κλινική εικόνα	33
1.3 Διάγνωση της νόσου	33
1.4 Ιστολογική εικόνα.....	34
1.5 Ανοσοφαινότυπος.....	36

1.6 Μοριακά και γονοτυπικά ευρήματα	37
1.7 Ποικιλίες Αγγειανοσβλαστικού λεμφώματος.....	38
1.8 Συσχέτιση AITL με T-FH φαινότυπο	39
1.9 Θεραπεία	40
1.10 Πρόγνωση και εξέλιξη νόσου.....	40
1.11 Διαφορική Διάγνωση - AILT.....	41
2. T – Περιφερικό οξώδες λέμφωμα (F-PTCL).....	42
2.1 Ορισμός	42
2.2 Ιστολογική Εικόνα.....	42
2.3 Ανοσοφαινότυπος.....	43
2.5 Διαφορική Διάγνωση.....	45
3. T-περιφερικό λέμφωμα μη ειδικού τύπου (PTCL-NOS)	46
3.1 Ορισμός -Επιδημιολογία	46
3.2 Κλινική εικόνα	46
3.3 Ιστολογική εικόνα.....	46
3.4 Ανοσοφαινότυπος.....	47
3.5 Συσχέτιση PTCL-NOS με T-FH φαινότυπο.....	48
3.6 Θεραπεία	48
3.7 Πρόγνωση και εξέλιξη νόσου	48
4.1 Ορισμός	49
4.2 Κλινική εικόνα	49
4.3 Ιστολογική εικόνα.....	49
4.5 Διαφορική Διάγνωση.....	50
4.6 Συσχέτιση με φαινότυπο T-FH.....	50
5. Σπογγοειδής Μυκητίαση (MF).....	51
5.1 Επιδημιολογία - Αιτιολογία	51
5.2 Κλινική εικόνα.....	51
5.3 Ιστολογική Εικόνα.....	55
5.4 Ανοσοφαινότυπος.....	56
5.5 Σπογγοειδής μυκητίαση : ποικιλίες και υποκατηγορίες	56
5.6 Θεραπεία	58
Μεταμόσχευση	61

5.7 Διαφορική Διάγνωση.....	62
5.8 Σύνδρομο SEZARY (SS).....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	64

Ι ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

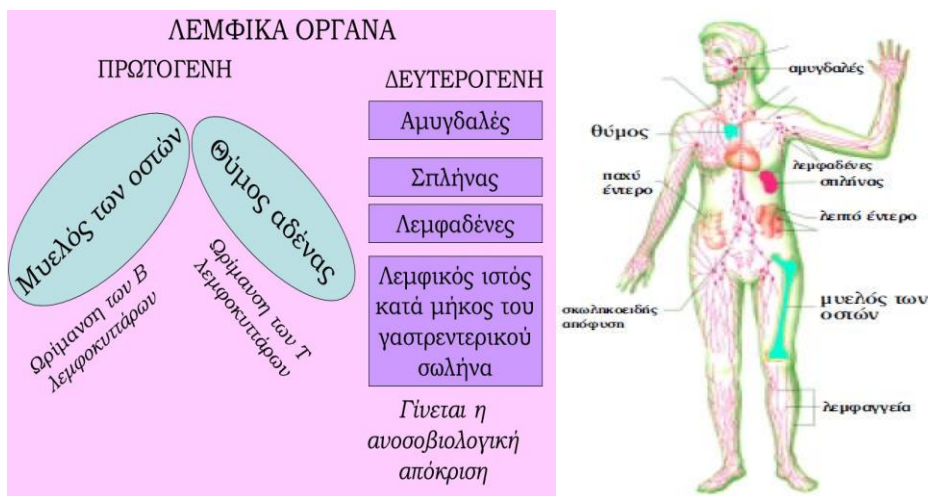
1. T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

1.1 Προέλευση T - λεμφοκυττάρων

Το ανοσιακό σύστημα είναι ένα απαραίτητο σύστημα για τον οργανισμό, υπεύθυνο για την άμυνα απέναντι σε βλαβερά ερεθίσματα του περιβάλλοντος τα οποία και το ενεργοποιούν. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι εξωγενή (μικροοργανισμοί) ή ενδογενή (νεοπλασματικά κύτταρα).

Μετά την ενεργοποίησή του αρχίζει μια σειρά χυμικών και κυτταρικών φαινομένων που αποτελούν την μη ειδική και την ειδική ανοσιακή απάντηση. Η μη ειδική ανοσιακή απάντηση εκδηλώνεται με την φαγοκυττάρωση και την φλεγμονώδη αντίδραση. Η ειδική εκδηλώνεται με την παραγωγή ειδικών κυτταρικών προϊόντων (αντισώματα, κυτταροκίνες) ή ευαισθητοποιημένων κυττάρων και ασκείται από ένα ειδικευμένο σύστημα, το λεμφικό. (Goldsby R et al, 2003).

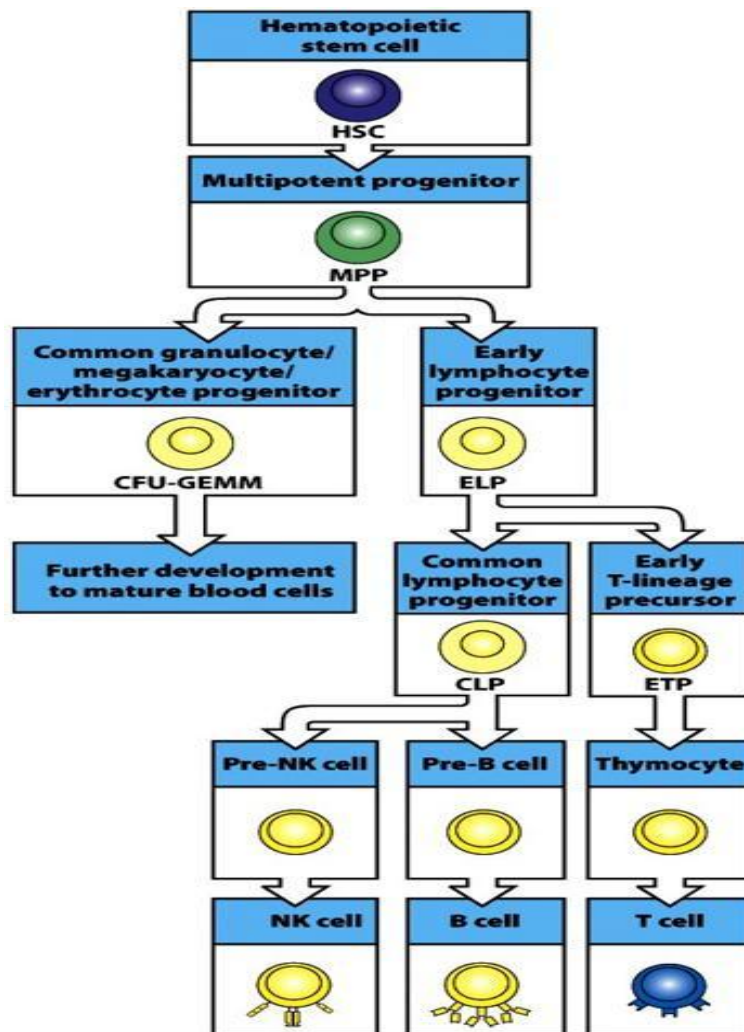
Το λεμφικό σύστημα αποτελείται από πρωτογενή και δευτερογενή λεμφικά όργανα. Στα πρώτα ανήκουν ο θύμος αδένας, ο μυελός των οστών. Στα δεύτερα λεμφικά όργανα ανήκουν οι λεμφαδένες, οι αμυγδαλές, ο σπλήνας και λεμφικός ιστός των βλεννογόνων (mucosa-associated lymphoid, MALT) στον οποίο υπάγονται, ο λεμφικός ιστός του εντέρου (gut-associated lymphoid tissue, GALT) και ο λεμφικός ιστός των βρόγχων (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT).



Εικόνα 1-2 Λεμφικά όργανα, Πρωτογενή λεμφικά όργανα (μπλε χρώμα) , δευτερογενή λεμφικά όργανα (κόκκινο χρώμα).

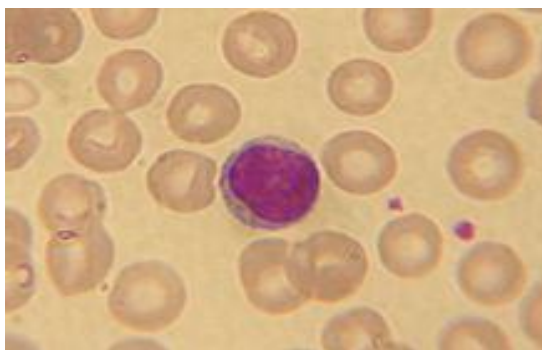
Τα κύτταρα που λαμβάνουν κυρίως μέρος στην ανοσιακή απάντηση ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Είναι τα κύτταρα τα οποία ειδικά αναγνωρίζουν και αντιδρούν στο ξένο αντιγόνο.

Προέρχονται από μητρικά κύτταρα του εμβρυϊκού ασκού. Τα μητρικά αυτά κύτταρα (stem cells) είναι πολυδύναμα, δηλαδή διαφοροποιούνται ανάλογα με το μικροπεριβάλλον που θα βρεθούν (θύμος, εμβρυϊκό ήπαρ, μυελός) και κάτω από την επίδραση τοπικών παραγόντων διαφοροποιούνται σε δεσμευμένα για το Τ-λεμφοκυτταρικό σύστημα προγονικά κύτταρα και σε δεσμευμένα για το Β-λεμφοκυτταρικό σύστημα προγονικά κύτταρα. Τα προγονικά αυτά κύτταρα διαφοροποιούνται ανάλογα με το μικροπεριβάλλον, και μετατρέπονται σε Τ και Β λεμφοκύτταρα (Janeway CA et al, 2001).

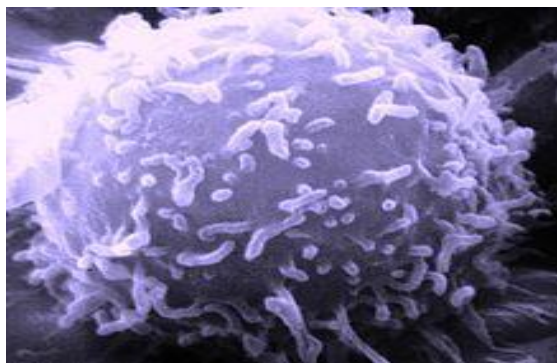


Εικόνα 3 Διαφοροποίηση των stem cells. Janeway's Immunobiology, 8ed. (Garland Science 2012).

Ένας πληθυσμός από μητρικά κύτταρα από το μυελό των οστών εισέρχεται στον θύμο και διαφοροποιείται σε μικρά λεμφοκύτταρα που ονομάζονται T και λαμβάνουν μέρος στην κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Στο θύμο τα προθυμικά πρόδρομα κύτταρα καθώς προχωρούν από το φλοιό στο μυελό διαφοροποιούνται με την επίδραση του επιθηλίου του θύμου.



Εικόνα 4 Εικόνα λεμφοκυττάρου σε επίχρισμα περιφερικού αίματος.

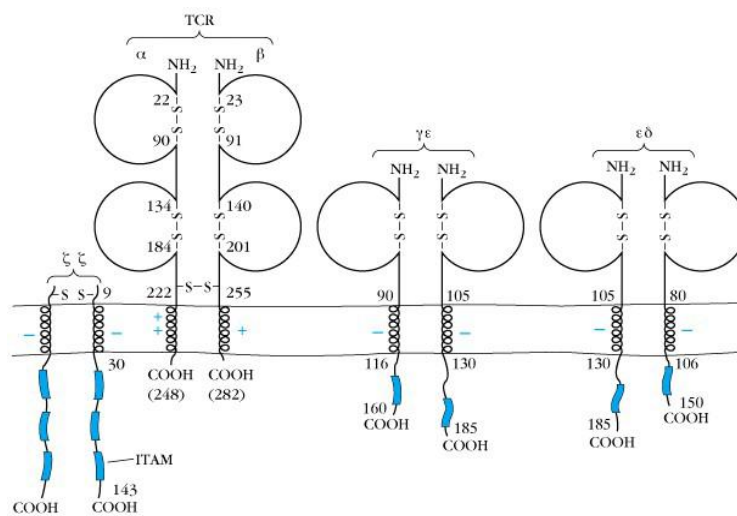


Εικόνα 5 Εικόνα λεμφοκυττάρου σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Η διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων στο θύμο εκδηλώνεται με την έκφραση μορίων γλυκοπρωτεϊνών (δεικτών) στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Για την ταξινόμηση αυτών των δεικτών χρησιμοποιείται το σύστημα CD (cluster designation) που σημαίνει μόρια της επιφάνειας των λευκοκυττάρων, τα οποία ανιχνεύονται με μονοκλωνικά αντισώματα και χρησιμεύουν για την ταυτοποίηση διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών. Οι δείκτες στο σύστημα έχουν την εξής μορφή : CD1 , CD2, CD3 κ.ο.κ.

1.2 Ο υποδοχέας των T-λεμφοκυττάρων

Η ειδικότητα των T-λεμφοκυττάρων για τα διάφορα αντιγόνα καθορίζεται από τον υποδοχέα του αντιγόνου (T cell receptor complex, TCR) της μεμβράνης των κυττάρων, ο οποίος αναγνωρίζει αντιγόνα που έχουν υποστεί επεξεργασία και παρουσιάζονται στην επιφάνεια των αντιγόνοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC) μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), τάξης I και II. (Smith-Garvin JE et al, 2009).



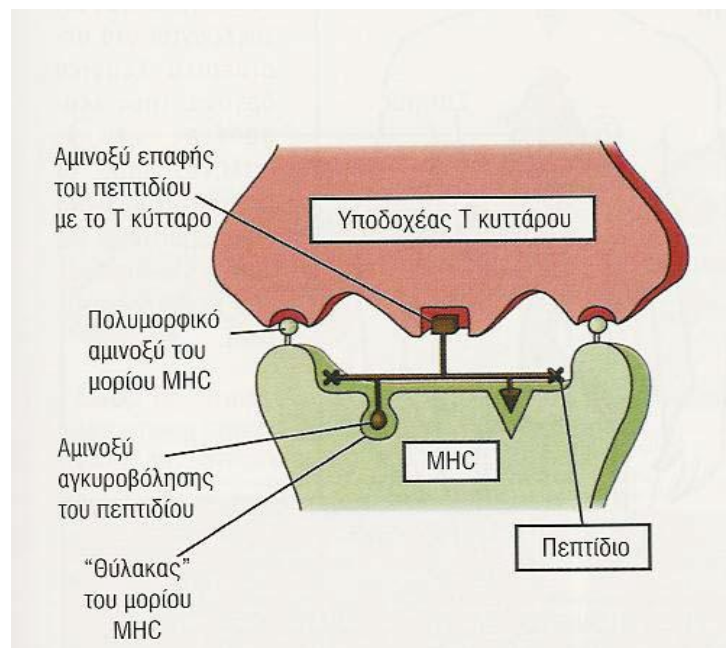
Εικόνα 6 Σύμπλεγμα TCR. Abbas et al : Cellular and Molecular Immunology 6ed.

Στους ανθρώπους, τα γονίδια MHC ονομάζονται HLA-A, HLA-B, HLA-C για το MHC τάξης I και HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ για το MHC τάξης II. Αυτά τα γονίδια έχουν υψηλό πολυμορφισμό, έτσι ώστε να μεγιστοποιείται ο αριθμός των διαφορετικών αντιγονικών πεπτιδίων που θα παρουσιαστούν στα T λεμφοκύτταρα. Ο TCR αποτελείται από ένα ετεροδιμερές, τις διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεϊνικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες $\alpha\beta$ ή $\gamma\delta$, που αποτελούν και την μονάδα σύνδεσης με το αντιγόνο και το MHC. Η εξωκυττάρια περιοχή κάθε αλυσίδας αποτελείται από μία περιοχή V (Variable, μεταβλητή) και μία C (Constant, σταθερή). Οι μεταβλητές περιοχές TCR $\alpha\beta$ ή TCR $\gamma\delta$ ενώνεται με μια σειρά πολυπεπτιδίων-CD3 (Janeway CA et al, 2001). Η ένωση αυτή χρειάζεται για την έκφραση του TCR

στην επιφάνεια του κυττάρου και τη μεταφορά μηνυμάτων στο εσωτερικό του κυττάρου.

Η έκφραση των αντιγονικών υποδοχέων των T λεμφοκυττάρων προκύπτει με την διαδικασία του ανασυνδυασμού (TCR gene rearrangement) (Janeway CA et al, 2001). Ο ανασυνδυασμός είναι η αναδιάταξη τμημάτων γονιδίων, που κωδικοποιούν τις μεταβλητές περιοχές των υποδοχέων μεταξύ των V και C περιοχών. Στην διαδικασία του ανασυνδυασμού συμμετέχουν αναφορικά τα παρακάτω ένζυμα :

- Ανασυνδυάση
- Λιγκάση
- Εξωνουκλεάσες
- Τελική δεοξυριβονουκλεοτιδική τρανσφεράση (Tdt)



Εικόνα 7 Ο TCR αναγνωρίζει το σύμπλεγμα ενός αντιγονικού πεπτιδίου.

1.3 Στάδια διαφοροποίησης T - λεμφοκυττάρων

- Προγονικά ανώριμα T- λεμφοκύτταρα εισέρχονται στον φλοιό του θύμου όπου αρχίζει ο ανασυνδιασμός των γονιδίων του TCR.
- Κύτταρα που εκφράζουν το γδ ετεροδιμερές μόριο του TCR διαχωρίζονται από εκείνα που εκφράζουν το αβ ετεροδιμερές.
- Τα διαφοροποιημένα T-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο μυελό του θύμου. Καθώς μετακινούνται από τον φλοιό στον μυελό γίνονται πιο ώριμα, εκφράζουν δηλαδή στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης τον TCR, καθώς και κάποια άλλα μόρια, ενώ παράλληλα χάνουν άλλα μόρια.
- Τα ώριμα T-λεμφοκύτταρα εγκαταλείπουν τον θύμο αδένα και εισέρχονται στην κυκλοφορία, έτοιμα να αντιμετωπίσουν τα αντιγόνα.

1.4 Οι φαινοτυπικές αλλαγές των λεμφοκυττάρων διακρίνονται σε τρία στάδια

1. Το α' στάδιο χαρακτηρίζεται από τις αναδιατάξεις των γονιδίων της TCRβ αλυσίδας, την έκφραση του CD3 στο κυτταρόπλασμα, αλλά όχι στην μεμβράνη και την απουσία CD4 και CD8. Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται διπλά αρνητικά (double negative thymocytes, DN). Τα διπλά αρνητικά κύτταρα αποτελούν τμήμα μιας ετερογενούς σειράς κυττάρων (~5% θυμοκυττάρων) που περιλαμβάνουν δυο πληθυσμούς περισσότερο ώριμων κυττάρων. Ο ένας πληθυσμός, που αντιπροσωπεύει το 20% όλων των διπλά αρνητικών κυττάρων, εκφράζει το γδ ετεροδιμερές μόριο του TCR, ενώ ο δεύτερος πληθυσμός που και αυτός αποτελεί το 20% περιλαμβάνει κύτταρα που μπορούν να εκφράσουν χαμηλά επίπεδα αβ ετεροδιμερούς μορίου.
2. Το β' στάδιο χαρακτηρίζεται από την έκφραση CD4 και CD8 στο ίδιο κύτταρο την αναδιάταξη των γονιδίων που κωδικοποιούν την TCRα αλυσίδα και την έκφραση των δυο αλυσίδων του TCR σε χαμηλή πυκνότητα στην επιφάνεια του κυττάρου σε συνδυασμό με τα πολυπεπίδια του CD3. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται διπλά θετικά θυμοκύτταρα (double positive thymocytes, DP) (Sheppard MC et al, 2013). Ανευρίσκονται στον φλοιό του θύμου και αποτελούν την πλειοψηφία

των θυμοκυττάρων στα νεαρά άτομα. Ένα μεγάλο ποσοστό τους πεθαίνει στον θύμο.

3. Το γ' στάδιο χαρακτηρίζεται από την παρουσία στην μεμβράνη του κυττάρου του CD3 σε συνδυασμό με τον αβTCR σε μεγάλη πυκνότητα και την εμφάνιση δυο ειδών κυττάρων που εκφράζουν CD4 ή CD8. Η ειδικότητα του TCR ενός θυμοκυττάρου παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκφραση του CD4 ή του CD8 και την απόκτηση της βοηθητικής ή κυτταροτοξικής ιδιότητας αντίστοιχα.

Το επόμενο βήμα στην ωρίμανση των T-λεμφοκυττάρων στον θύμο, είναι η επιλογή εκείνων των κυττάρων που αποτελέσουν τα ώριμα T-λεμφοκύτταρα που θα βγουν στην περιφέρεια. Η σύνδεση του TCR-MHC μπορεί να διευκολύνει στην ωρίμανση, την διαφοροποίηση, την επιβίωση ή τον θάνατο των λεμφοκυττάρων. Έτσι, η επιλογή των $\alpha\beta\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ χωρίζεται σε δυο φάσεις την θετική και την αρνητική επιλογή.

1.4.1 Θετική Επιλογή

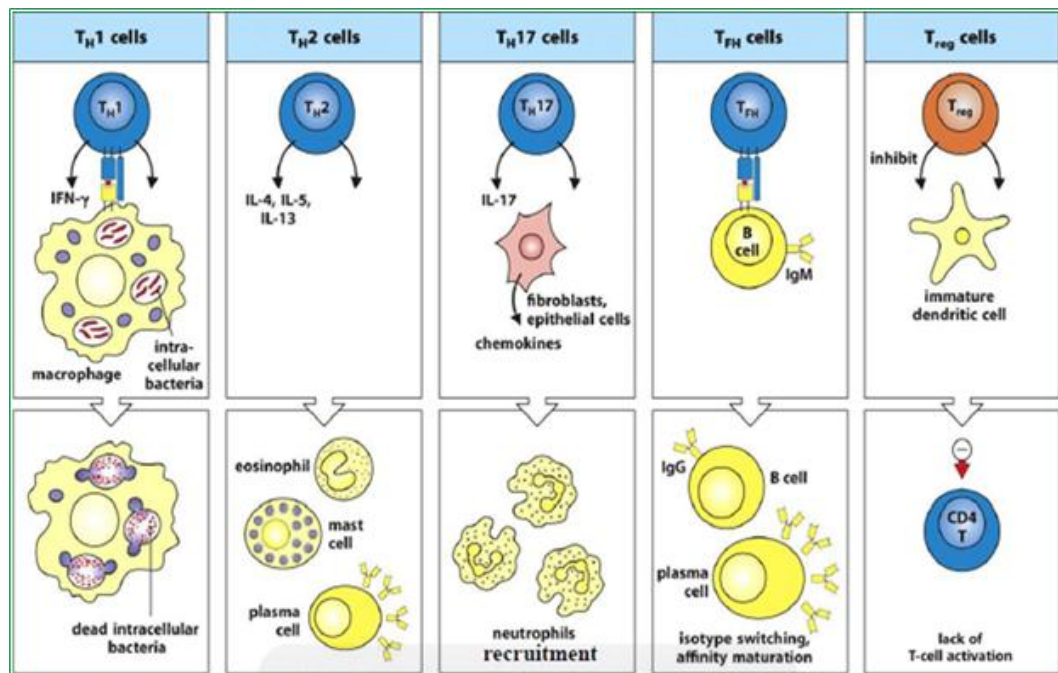
Στην διαδικασία αυτή επιβιώνουν μόνο τα T-λεμφοκύτταρα εκείνα των οποίων ο TCR συνδέεται με χαμηλή ένταση με το σύμπλεγμα ίδιο πεπτιδίο/ ίδιο MHC-μόριο. Στην περίπτωση που το σύμπλεγμα δεν αναγνωρίζεται από τον TCR υποδοχέα επέρχεται ο θάνατος των θυμοκυττάρων με την διαδικασία της απόπτωσης ή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Κατά την θετική επιλογή επιβιώνουν T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ξένα αντιγόνα, ίδια MHC -μόρια, καθώς και μερικά T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ίδια αντιγόνα.

Όταν αναγνωρίζεται από τον TCR το τάξης I MHC – μόριο επικρατεί το CD8^+ ενώ αντίθετα κατά την σύνδεση του TCR με το τάξης II MHC – μόριο επικρατεί το CD4^+ .

Οι δύο πληθυσμοί των ώριμων πλέον T-λεμφοκυττάρων CD4^+ (65%) και CD8^+ (35%) εγκαταλείπουν το θύμο και μεταναστεύουν στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές των δευτερογενών λεμφικών οργάνων ως βοηθητικά (TH) και κυτταροτοξικά (Tc) κύτταρα αντίστοιχως. Και οι δυο υποπληθυσμοί είναι CD2^+ , CD3^+ , CD5^+ . Ο υποπληθυσμός CD4^+ (TH) περιέχει τα επαγωγικά λεμφοκύτταρα της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, T-λεμφοκύτταρα που βοηθούν τα B-λεμφοκύτταρα να

μετατραπούν σε πλασματοκύτταρα, τα οποία παράγουν ανοσοσφαιρίνες, επάγουν δηλαδή την κυτταρική και χυμική ανοσιακή απάντηση και την κυτταρική συνεργασία. Τα TH λεμφοκύτταρα ανάλογα με την παραγωγή κυτταροκινών διακρίνονται σε υποπληθυσμούς TH1 και TH2. Τα TH1 λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για αντιδράσεις έναντι νεοπλασματικών κυττάρων, κυττάρων που έχουν προσβληθεί από ιούς ή άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς. Βοηθούν ακόμη τα Β-λεμφοκύτταρα στην παραγωγή IgG2 ενώ τα TH2 προάγουν την παραγωγή αντισωμάτων κυρίως IgE και IgG1.

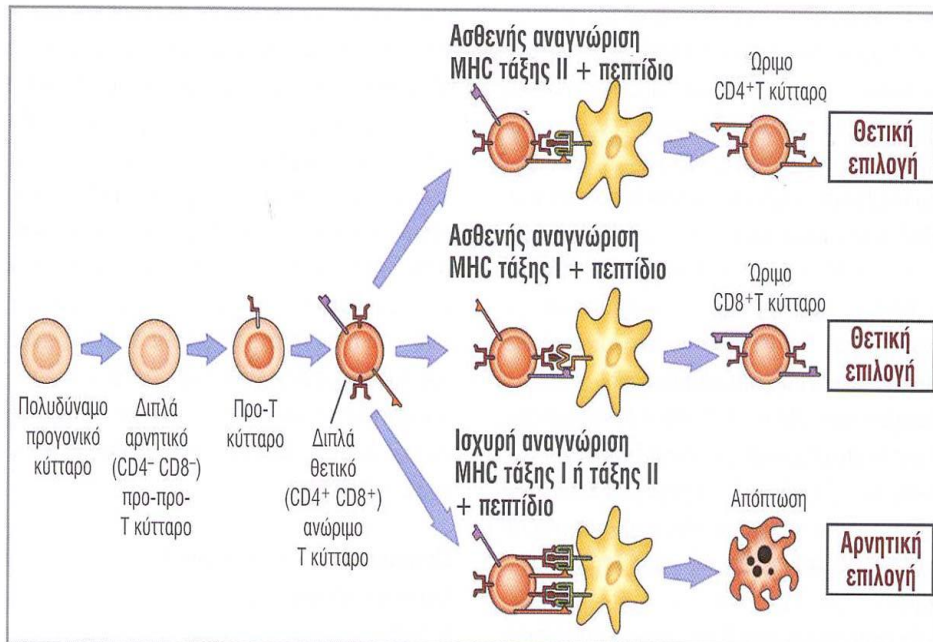
Ο υποπληθυσμός CD8⁺ περιέχει κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (Tc) και κατασταλτικά Τ-λεμφοκύτταρα (Ts). Τα πρώτα έχουν την ικανότητα να απομακρύνουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς και τα δεύτερα καταστέλλουν την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β και κυτταρικών ανοσοαντιδράσεων από τα Τ-λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 8 Υποπληθυσμοί CD4 T κυττάρων.

1.4.2 Αρνητική Επιλογή

Κατά την αρνητική επιλογή τα T-λεμφοκύτταρα στα οποία ο TCR συνδέεται με πολύ υψηλή ένταση με το σύμπλεγμα, οδηγούνται σε απόπτωση ή αδρανοποιούνται. Η διαδικασία της αρνητικής επιλογής γίνεται κατά την μετάβαση των θυμοκυττάρων από τον φλοιό στον μυελό του θύμου. Μερικά αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα ξεφεύγουν από την διαδικασία της αρνητικής επιλογής. Αυτό συμβαίνει γιατί όλα τα ίδια αντιγόνα δεν φτάνουν στον θύμο αδένα, επειδή το επιθήλιο του θύμου αδένα ίσως δρά σαν φίλτρο και τα περιορίζει. (Anderson MS et al, 2002; Liston A et al, 2003).



Εικόνα 9 Τα στάδια ωρίμανσης και επιλογής των T κυττάρων. Θετική και αρνητική επιλογή.

1.5 Υποπληθυσμός T-βοηθητικών κυττάρων (T-FH)

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω τα TH κύτταρα διαφοροποιούνται σε υποπληθυσμούς TH1, TH2. Ο αριθμός των υποπληθυσμών μετά απο πρωτοποριακές ανακαλύψεις έχει αυξηθεί και περιλαμβάνει TH9, TH17, TH22, ρυθμιστικά T κύτταρα και τον υποπληθυσμό T follicular helper (T-FH). (Deenick et al, 2011; Ma et al, 2012; Tangye et al, 2013).

Τα βοηθητικά T-FH κύτταρα περιγράφηκαν για πρώτη φορά πριν απο περίπου δέκα χρόνια ως CD4⁺ T κύτταρα του βλαστικού κέντρου τα οποία βρίσκονταν στις περιοχές B κυττάρων των δευτερογενών λεμφικών ιστών. (Breitfeld et al, 2000; Schaerli et al, 2000). Η ικανότητα των κυττάρων αυτών να εγκαταλείπουν την περιοχή τους και να μεταναστεύουν στις B περιοχές διευκολύνεται απο την ταυτόχρονη έκφραση της χημειοκίνης CXCL13 και του υποδοχέα της CXCR5 όπως και του υποδοχέα CCR7.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι τα κύτταρα αυτά παρέχουν βοήθεια στα B λεμφοκύτταρα του βλαστικού κέντρου με σκοπό να επιτευχθεί η ανοσολογική απάντηση, ενώ αποτελούν τα κύτταρα κλειδιά που απαιτούνται για τον σχηματισμό των βλαστικών κέντρων και την παραγωγή μακρόβιων κυττάρων μνήμης. (Vinuesa et al, 2005b; King et al, 2008; Crotty et al, 2011). Αυτή η βοήθεια παρέχεται με την μορφή έκφρασης μορίων όπως CD40L και κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 21 (IL-21).

Ανοσοφαινοτυπικά εκφράζουν δείκτες που σχετίζονται με το βλαστικό κέντρο όπως το BCL6 και το CD10, που εκφράζονται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στα B λεμφοκύτταρα. Ακόμη εκφράζονται CD4, CD57, PD1.

Αναλυτικότερα στον παρακάτω πίνακα θα παρουσιαστεί η λειτουργία του κάθε δείκτη που εκφράζεται από τα T-FH κύτταρα :

Πίνακας 1 Δείκτες και λειτουργία.

ΔΕΙΚΤΗΣ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
CD10 (μεμβρανικός)	Εκφράζεται από ένα ποσοστό φυσιολογικών T-FH κυττάρων
CD279 (μεμβρανικός)	Είναι μέλος της οικογένειας του CD28 συνδιεργετικού υποδοχέα. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων συνδεόμενος με τον αντίστοιχο υποδοχέα.
CD200 (μεμβρανικός)	Είναι μέλος της Ig υπεροικογένειας, συνδεόμενη με την CD200R αναστέλλει τις ανοσολογικές αποκρίσεις που διαμεσολαβούνται από τα T λεμφοκύτταρα.
ICOS (μεμβρανικός)	Μέλος της οικογένειας του CD28 συνδιεργετικού υποδοχέα, προάγει τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων και την παραγωγή της ιντερλευκίνης IL-4 και IL-10.
CXCL13 (κυτταροπλασματικός)	Συνδέτης του CXCR5 με αποτέλεσμα την στρατολόγηση των B και T λεμφοκυττάρων εντός βλαστικών κέντρων.
SAP (κυτταροπλασματικός)	Εμπλέκεται στην τελική διαφοροποίηση των T-FH και στην διέγερση αυτών και B κυττάρων του βλαστικού κέντρου.
BCL6 (πυρηνικός)	Είναι ο κυρίαρχος μεταγραφικός ρυθμιστής T-FH.
C-MAC (πυρηνικό)	Μεταγραφικός παράγοντας των T-FH.

Ο TFH φαινότυπος έχει συσχετιστεί με την πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια. Αναφορικά οι ασθένειες είναι :

- Σύνδρομο υπερ-IgM
- Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (XLP)
- HIV
- Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια που οφείλεται σε ανεπάρκεια ICOS
- Σύνδρομο υπερ-IgE

- Ευαισθησία με μυκοβακτηριακή ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις στην IL12RB1

Σε αυτοάνοσα νοσήματα :

- Μυασθένεια Gravis (Luo et al, 2013)
- Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς (Zhu et al, 2012)
- Νεανική δερματομυοσίτιδα (Morita et al, 2011)
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (Simpson et al, 2010; Le coz et al, 2013)
- Σύνδρομο Sjogren (Simpson et al, 2010)
- Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και Ρευματοειδής αρθρίτιδα (Ma et al, 2012)
- Σκλήρυνση κατά πλάκας

Τέλος τα κύτταρα με φαινότυπο T-FH ενοχοποιούνται και για νεοπλασίες. Το πρώτο λέμφωμα που μελετήθηκε είναι το Αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα (AITL). Στην συνέχεια ακολούθησαν το T περιφερικό λέμφωμα μη ειδικού τύπου (PCTL-NOS) , αλλά και το οζώδες υποσυνολό του (F-PTCL), Η σπογγοειδής μυκητίαση (MF) / Σύνδρομο Sezary και το πρωτοπαθές CD4⁺ λέμφωμα απο μικρά και μέσου μεγέθους κύτταρα.

1.5.1 Θεραπευτική στόχευση των κυττάρων T-FH

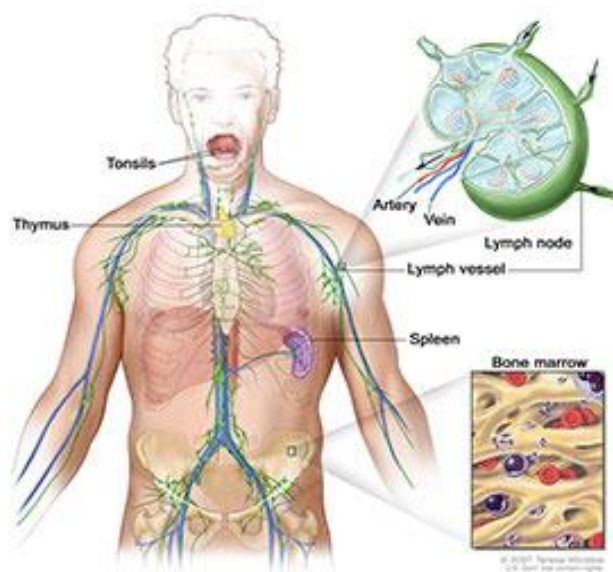
Η κατανόηση των υποδοχέων των T-FH κυττάρων, των ενδοκυττάρων οδών, των παραγόντων μεταγραφής και της σηματοδότησης κυτοκινών/χημειοκινών προσφέρει μια σειρά από νέες θεραπευτικές δυνατότητες για την στόχευση των νεοπλασματικών T-FH κυττάρων. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για την κλινική πράξη καθώς υπάρχουν ήδη αντισώματα και μικρά μόρια αναστολείς για το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα που βρίσκονται σε προκλινική αξιολόγηση και δοκιμές πρώιμης φάσης για αυτοάνοσες διαταραχές. Το σκεπτικό για την χρήση των θεραπευτικών αντισωμάτων προέρχεται απο την υψηλή έκφραση των πρωτεϊνών στην επιφάνεια των λεμφοκυτταρικών κυττάρων, το οποίο στηρίζεται σε πειραματικά δεδομένα σε ποντίκι. Είναι αναγκαίο λοιπόν να γίνουν προκλινικές μελέτες σε κά-

ποιους απο αυτούς τους παράγοντες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα
πρίν επεκταθούν σε κλινικές δοκιμές.

2. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

2.1 Ορισμός κακοήθους λεμφώματος

Τα κακοήθη λεμφώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικής μεταμόρφωσης των κυττάρων του λεμφικού ιστού και σχηματίζουν στατικούς όγκους σε ιστούς (Swerdlow et al, 2008). Έως τις αρχές της δεκαετίας του 1990 οι ταξινομήσεις των λεμφωμάτων βασίζονταν κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια (Rapaport, Lukes & Collins, Lenner, Working formulation). Το 1994 η εφαρμογή ανοσολογικών και μοριακών μεθόδων οδήγησε στην ταξινόμηση REAL (Revised European-American Lymphoma classification). Σήμερα χρησιμοποιείται η ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού Υγείας (WHO: World Health Organization).



Εικόνα 10 Ανατομία του λεμφικού συστήματος που δείχνει τα λεμφαγγεία και τα λεμφικά όργανα συμπεριλαμβανομένων λεμφαδένες, οι αμυγδαλές, ο θύμος αδένας, ο σπλήνας και ο μυελός των οστών. (Terese Winslaw, 2007).

Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες

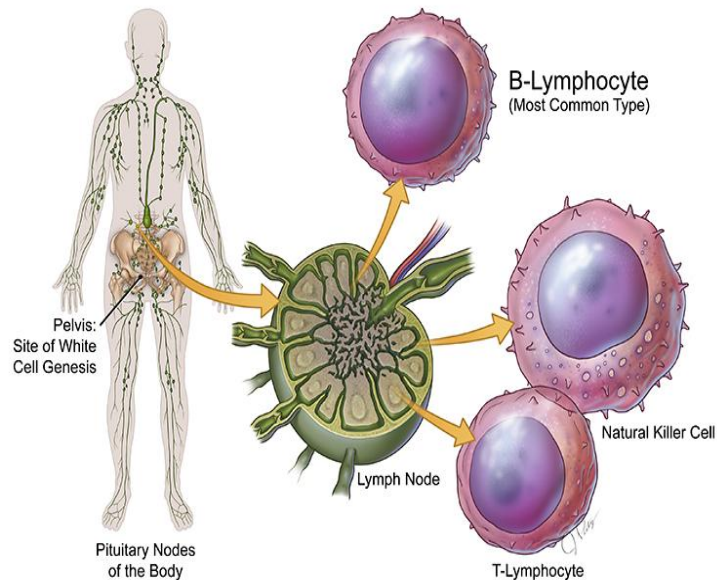
1. Λέμφωμα ή νόσος του Hodgkin (Hodgkin's Lymphoma – HL)
2. Τα μη Hodgkin λεμφώματα (Non Hodgkin's Lymphomas – NHL)

2.2 Λέμφωμα Non Hodgkin

2.2.1 Γενικά στοιχεία

Ορισμός – Επιδημιολογικά στοιχεία – Συχνότητα

Τα λεμφώματα είναι νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού στα οποία το νεοπλασματικό κύτταρο διηθεί λεμφικά και εξωλεμφαδενικά όργανα. Τα λεμφώματα μη Hodgkin's αφορούν τα Β και τα Τ λεμφοκύτταρα με το 15% των περιπτώσεων να είναι Τ προέλευσης ή από φονικά κύτταρα (Natural Killer, NK) (Shankland et al, 2012) και είναι αυτό που τα διαφοροποιεί από το λεμφώμα Hodgkin το οποίο χαρακτηρίζεται από λεμφοκύτταρα Reed-Stenberg. Αποτελεί το 5.1% των νεοπλασμάτων και είναι θανατηφόρο σε ποσοστό 2.7%. Είναι το όγδοο συχνότερο νεόπλασμα στους άνδρες και το εντέκατο στις γυναίκες (Boffetta et al, 2011).



Εικόνα11 The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2013).

Ανάλογα με την ταχύτητα που αναπτύσσονται χαρακτηρίζονται ως :

- Ήπια (indolent)
- Επιθετικά (aggressive)
- Πολύ επιθετικά (highly aggressive).

Παρόλο που η συχνότητα των υπόλοιπων μορφών καρκίνου μειώνεται, τα λεμφώματα αυξάνουν σε συχνότητα μολονότι η αιτία της αύξησης αυτής είναι άγνωστη (Cheson, 2004). Η επίπτωση στον γενικό πληθυσμό είναι 15 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού ετησίως (Cancel Mondial 2008).

Η συχνότητά τους αλλάζει ανάλογα με την γεωγραφική τους περιοχή. Έτσι στις ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλία είναι συχνότερα τα Β λεμφώματα, ενώ στην Ασία τα Τ λεμφώματα. (Burton et al, 2010).

Η μέση ηλικία εμφάνισής τους είναι μεταξύ 50 και 70 ετών με τους άρρενες να υπερέχουν A/Θ : 1.5/1.0.

2.2.2 Αιτιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή, ωστόσο κάποιοι παράγοντες ενοχοποιούνται για την αυξημένη επίπτωση της νόσου και αναφέρονται παρακάτω (Οικονομόπουλος, 2009 : 165-187).

1. **Λοιμώξεις:** Η νόσος είναι πιο συχνή σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, που έχουν έρθει σε επαφή με ιούς όπως Epstein Bar Virus (EBV) που προκαλεί την λοιμώδη μονοπυρήνωση, ο ανθρώπινος Τ λεμφοτρόπος ρετροϊός 1 (Human T-cell lymphotropic Virus, HTLV-I), ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), ο ιός της ηπατίτιδας C ή και κάποια βακτήρια όπως το ελικοβακτηρίδιο. Ο ερπητοϊός EBV είναι πολύ διαδεδομένος με αποτέλεσμα να μολύνει > 90% του παγκόσμιου πληθυσμού, συνήθως κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Ο EBV ενοχοποιείται στα πρωτοπαθή διάχυτα λεμφώματα και υψηλού βαθμού κακοήθειας NHL σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

2. **Συγγενή σύνδρομα που συνδυάζονται με ανοσοανεπάρκεια** : Παρατηρείται σε συγγενείς διαταραχές όπως τα σύνδρομα Chediak-Higashi, Wiskott-Aldrich, Klinefelter και Bloom.
3. **Αυτοάνοσα νοσήματα** : Τα αυτοάνοσα νοσήματα συνδέονται με αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Felty, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ο ερυθρελαιώδης λύκος, η ψωρίαση, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτις.
4. **Μεταμοσχεύσεις οργάνων - Χορήγηση χημειοθεραπείας - Ακτινοβολίας:** Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων και ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπεία ή έχουν κάνει ακτινοβολία έχουν αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν από NHL.
5. **Άλλες καταστάσεις** : Η κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια, η IgA ανεπάρκεια, η ατελεκτασία και η κοιλιοκάκη ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του NHL.
6. Μελέτες παρέχουν ενδείξεις για γενετική προδιάθεση σε μικρό ποσοστό (Wang et al, 2007). Απλοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) στα γονίδια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF) και της ιντερλευκίνης 10 (IL-10) έχουν συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης NHL (Rothman et al, 2006).

2.2.3 Συμπτωματολογία – Κλινική εικόνα

Το συνηθέστερο σύμπτωμα των μη Hodgkin λεμφωμάτων είναι μια ανώδυνη διόγκωση των λεμφαδένων στον τράχηλο (75% των ασθενών), τις μασχάλες ή τη βουβωνική χώρα. Ακόμη το αίσθημα κόπωσης, η ναυτία, τάση για έμετο ή στομαχικός πόνος, απώλεια βάρους. Έχει σημειωθεί σε ασθενείς κνησμός, ερυθρά στίγματα στο δέρμα.

Συχνά προσβάλλονται ο σπλήνας, οι μεσεντέριοι λεμφαδένες (στα χαμηλής κακοήθειας), ο δακτύλιος του Waldayer, οι πρόσθιοι ωτιαίοι οι υπινιακοί και οι επιτροχίλιοι λεμφαδένες.

Το ήπαρ προσβάλλεται ανεξαρτήτως της προσβολής του σπλήνα σε αντίθεση με το Hodgkin λέμφωμα. Η εξωλεμφαδενική εντόπιση είναι σχεδόν σε όλους τους ιστούς : δέρμα, μυελός των οστών, πεπτικός σωλήνας.

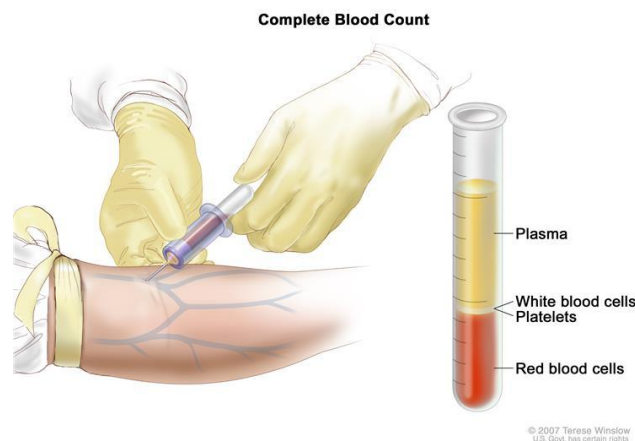
2.2.4 Διάγνωση

Εργαστηριακά ευρήματα

Στη γενική αίματος μπορεί να παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία, παθολογικά λεμφοκύτταρα όπως και ήπια αναιμία.

Η ΤΚΕ είναι αυξημένη έως και τριπλάσια.

Στον βιοχημικό έλεγχο, η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) που αποτελεί προγνωστικό κριτήριο μπορεί να είναι αυξημένη έως και πέντε φορές πάνω από το φυσιολογικό. Η αύξησή της εξαρτάται από το πόσο επιθετικό είναι το λέμφωμα. Η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της γ -GT και της χολερυθρίνης παρατηρούνται συχνά σε ηπατική προσβολή ή απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων από λεμφαδενικές μάζες εντοπιζόμενες στην πύλη του ήπατος. Όταν υπάρχει αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης χωρίς την γ -GT, πιθανός η νόσος εντοπίζεται στα οστά.



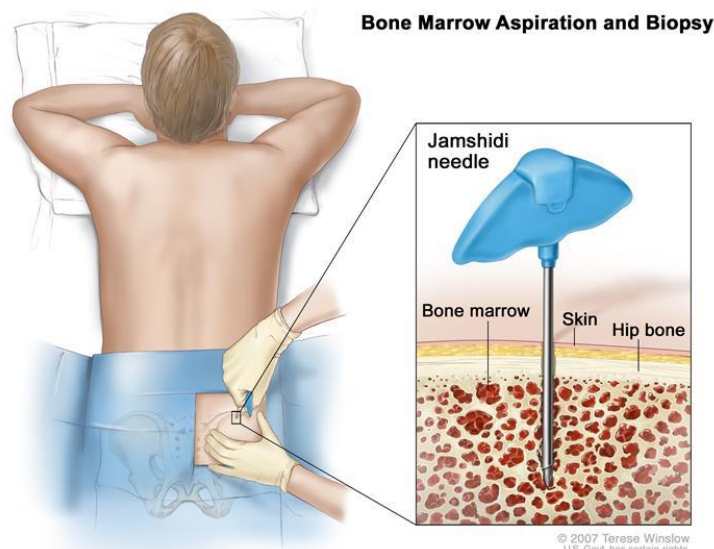
Εικόνα12 Λήψη αίματος

Ιστολογικά Ευρήματα

Συνήθως η διάγνωση γίνεται μετά από βιοψία λεμφαδένα. Επί πρωτοπαθών εξω-λεμφαδενικών λεμφωμάτων απαιτείται η βιοψία του οργάνου και η λήψη αντιπροσωπευτικού υλικού προς ιστολογική εξέταση.

Η ιστολογική διάγνωση μπορεί επίσης να γίνει με εξέταση του σπληνός και με ιστολογική εξέταση οστεομυελικής βιοψίας επί πρωτοπαθούς εντόπισης της νόσου στο μυελό των οστών η οποία είναι και απαραίτητη για την σταδιοποίηση της νόσου.

Τα επιχρίσματα μυελού των οστών μπορούν να δώσουν σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να υπάρχει διαφορά ιστολογικού τύπου μεταξύ των ευρημάτων της οστεομυελικής βιοψίας και εκείνων του λεμφαδένος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία δίνεται σύμφωνα με το επιθετικότερο στοιχείο που βρίσκεται στον λεμφαδένα. Μετά το πέρας της χημειοθεραπείας, το χαμηλής κακοήθειας στοιχείο του μυελού μπορεί να παραμείνει, ενώ η λοιπή νόσος να είναι σε ύφεση. Η κλινική και βιολογική σημασία του φαινομένου αυτού δεν είναι γνωστή.



Εικόνα 13 Οστεομυελική βιοψία.

Ο ανοσοφαινότυπος των λεμφωματικών κυττάρων προσδιορίζεται με κυτταρομετρία ροής, τεχνική που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση παραμέτρων των κυττάρων στο αίμα ή στο μυελό των οστών. Εναλλακτικά με ανοσοϊστοχημεία, τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανάδειξη πρωτεϊνών στο βιοπτικό υλικό.

Ένας σημαντικός τρόπος διάγνωσης σε δύσκολες περιπτώσεις είναι η τεχνική των μικροσυστοιχειών, μελετώντας το αποτύπωμα των γονιδίων και αναδεικνύονται πρότυπα γονιδιακής έκφρασης.

Απεικονιστικός Έλεγχος

Η ακτινογραφία μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εύρημα με την αποκάλυψη πνευμονικών διηθημάτων, πλευριτικής συλλογής, όπως και διεύρυνση του μεσοθωρακίου.

Η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της ενδοκοιλιακής λεμφαδενικής νόσου. Λεμφαδένες διαμέτρου > 1 εκ. κατατάσσονται σε παθολογικοί. Όταν υπάρχουν λεμφαδένες όπισθεν των σκελών του διαφράγματος υποδηλώνουν εικόνα συμβατή με τη διάγνωση του κακοήθους λεμφώματος.

2.2.5 Ταξινόμηση

Έως τις αρχές της δεκαετίας του 1990 οι ταξινομήσεις των λεμφωμάτων βασίζονταν κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια (Rappaport, Lukes & Collins, Lenner, Working formulation). Το 1994 η ευρεία εφαρμογή ανοσολογικών και μοριακών μεθόδων οδήγησε στην ταξινόμηση REAL (Revised European-American Lymphoma classification). Μετεξέλιξη της REAL αποτελεί η πιο πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO: World Health Organization). Στην ταξινόμηση WHO τα λεμφώματα διακρίνονται σε ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες, οι οποίες ορίζονται με βάση την μορφολογία, τα ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα, τα κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τον αντίστοιχο φυσιολογικό πληθυσμό λεμφοκυττάρων, όπου αυτός είναι προσδιορισμός (Harris et al, 1997).

Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων κατά WHO είναι οι εξής :

- Λεμφώματα από Β κύτταρα
- Λεμφώματα από T/NK κύτταρα
- Λέμφωμα Hodgkin
- Λέμφωμα σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας

Οι λεμφουπερπλαστικές εξεργασίες από NK κύτταρα συνήθως εξετάζονται μαζί με τα T λεμφώματα, λόγω των ανοσοφαινοτυπικών και λειτουργικών ομοιοτήτων με τα T λεμφοκύτταρα.

Στα λεμφαδενικά λεμφώματα που προέρχονται από T κύτταρα, συχνότερα είναι το T περιφερικό λέμφωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο (NOS), το αγγειοανοσοβλαστικό, και το T αναπλαστικό.

2.2.6 Ανοσοφαινότυπος

Τα T -λεμφώματα έχουν ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά των μετα-θυμικών T-λεμφοκυττάρων και προέρχονται τόσο από τα αβ όσο και από τα γδ T- λεμφοκύτταρα. Η διάκριση αυτή γίνεται με βάση τη δομή του T κυτταρικού υποδοχέα. Τα T λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα NK αποτελούν συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα να μη χρειάζονται ευαισθητοποίηση προκειμένου να είναι ενεργά.

Λεμφώματα από T/NK κύτταρα

Ανοσοφαινοτυπικές ενδείξεις ύπαρξης νεοπλασίας αποτελούν :

- Η έκτοπη έκφραση αντιγόνων (CD20, CD43)
- Η απουσία ενός ή περισσότερων δεικτών που εκφράζονται στα φυσιολογικά T- κύτταρα
- Η επικράτηση ενός μόνον πληθυσμού CD4, CD8
- Το αυξημένο ποσοστό συγκεκριμένων υποπληθυσμών (NK, T-LGL)
- Τα παθολογικά επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων των T-κυττάρων (TCR)

Η Ταξινόμηση κατά WHO (2008) των λεμφωμάτων από T/NK κύτταρα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 2 Ταξινόμηση λεμφωμάτων κατα WHO 2008

Λευχαιμικά/διάχυτα

- T προλεμφοκυτταρική λευχαιμία (T-PLL)
- T λευχαιμία απο μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα (T-LGL)
- Επιθετική λευχαιμία απο NK κύτταρα
- EBV+ λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή της παιδικής ηλικίας
- T λευχαιμία / λέμφωμα των ενηλίκων (ATLL)

Λεμφαδενικά

- Αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα
- Περιφερικό T λέμφωμα μη ειδικού τύπου
- Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό T λέμφωμα CD30+
- Αναπλάστικό μεγαλοκυτταρικό T λέμφωμα CD30-

Δερματικά

- Σπογγοειδής μυκητίαση
- Σύνδρομο Sezary
- Πρωτοπαθές CD30+ T-λεμφοϋπερπλαστική αλλοίωση του δέρματος
- Πρωτοπαθές δερματικό γδ-T λέμφωμα

Άλλα Εξωλεμ-
φαδενικά

- Ρινικού τύπου T/NK εξωλεμφαδενικό λέμφωμα
- T λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια
- Ηπατοσπληνικό T λέμφωμα
- T λέμφωμα του τύπου της υποδοριϊτιδος

Λειτουργικά, τα T λεμφώματα σχετίζονται με τις δύο τάξεις του ανοσοποιητικού συστήματος : την εγγενή (φυσική) και την προσαρμοστική (επίκτητη) ανοσία. Τα T λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν αντιγόνα επί απουσίας αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα των βλεννογόνων. Τα λεμφώματα αυτά συχνά προσβάλλουν το δέρμα και τους βλεννογόνους και είναι αυτά που αναπτύσσονται σε παιδιά και σε νέους ενήλικες. Η έκφραση των κυτταροτοξικών μορίων σε αυτά τα λεμφώματα μπορεί να σχετίζεται με την ενίσχυση του μηχανισμού της απόπτωσης από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Το ηπατοσπληνικό λέμφωμα είναι ένα συστηματικό λέμφωμα αυτής της κατηγορίας, που προέρχεται από λειτουργικά άωρα δραστικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Τα περισσότερα λεμφαδενικά T λεμφώματα σχετίζονται με το σύστημα της επίκτητης ανοσίας και αναπτύσσονται κυρίως σε ενήλικες.

2.2.7 Προγνωστικοί Παράγοντες

Το 1993 εκδόθηκε ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (International Prognostic Index, IPI) των NHL (The International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993) με σκοπό την βελτιστοποίηση της σταδιοποίησης και την θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ο IPI λάμβανε υπόψη του πέντε κλινικούς παράγοντες για την πρόγνωση της θεραπευτικής απόκρισης των ασθενών.Οι παράγοντες αυτοί είναι :

- Αύξηση των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στον ορό
- Κατάσταση σωματικής απόδοσης (δείκτης Kamofsky) < 70
- Παρουσία εξωλεμφαδενικών εστιών.
- Ηλικία > 60 έτη
- Στάδιο Ann Arbor III ή IV

Σύμφωνα με τους παραπάνω παράγοντες οι ασθενείς κατατάσσονται στις ακόλουθες ομάδες επικινδυνότητας :

- Χαμηλής επικινδυνότητας με πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 73%
- Χαμηλής-ενδιάμεσης επικινδυνότητας με πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 51%
- Υψηλής-ενδιάμεσης επικινδυνότητας με πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 43%
- Υψηλής επικινδυνότητας με πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 26% (Armitage et al, 2005).

2.2.8 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η Θεραπευτική αντιμετώπιση των NHL είναι στάσιμη για πάρα πολλά χρόνια. Η θεραπεία πρώτης γραμμής βασίζεται σε μία ομάδα φαρμάκων κυκλοφωσφαιμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CHOP) με μικρές διαφοροποιήσεις (Friedberg et al, 2011). Στους επόμενους θεραπευτικούς κύκλους χορηγούνται χημειοθεραπευτικοί παράγοντες με βάση τις πλατίνες, όπως το DHAP με υψηλή περιεκτικότητα κυταραβίνης και σισπλατίνης ή το ICE που περιέχει ιφοσφαμίδη, καρβοπλατίνη και ετοποσίδη (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) (Hagberg et al, 2006).

Η προσπάθεια για θεραπεία με στοχευμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα με παράγοντες που στοχεύουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα ενισχύουν την αποτελεσματικότητα των ήδη χορηγούμενων σκευασμάτων και μειώνουν την τοξικότητα. Τα σχήματα αυτά βασίζονται κυρίως στην στόχευση κυτταρικών επιφανειακών αντιγόνων και υποδοχέων με μονοκλωνικά αντισώματα ή μικρών ενδοκυττάρων μορίων με ογκογόνο δράση (Younes et al, 2011). Η αποτελεσματικότητα αυτών μπορεί να γίνει ακόμα μεγαλύτερη με ομαδοποίηση των παρατηρούμενων λειτουργικών μεταβολών των νεοπλασματικών κυττάρων και στόχευση των αντίστοιχων σηματοδοτικών οδών (Younes et al, 2012).

II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αγγειοανοσοβλαστικό Λέμφωμα (AITL)

1.1 Ορισμός- Επιδημιολογία

Το αγγειοανοσοβλαστικό είναι ένα λεμφαδενικό T περιφερικό λέμφωμα , σπάνιο αλλά επιθετικής μορφής με μέσο χρόνο επιβίωσης 1-3 έτη. (de leval L et al, 2010). Η αναλογία ανδρών-γυναικών είναι ίση. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη. Αποτελεί το 15-20% των T-λεμφωμάτων αλλά μόλις το 1-2% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

1.2 Κλινική εικόνα

Παρατηρείται γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια με ηπατοσπληνομεγαλία. Συχνά είναι τα Β συμπτώματα και οι δερματικές αλλοιώσεις. (Dogan A et al, 2008; Mourad N et al, 2008; Federico M et al, 2013). Άλλα συμπτώματα είναι ο κνησμός, οιδήματα, πλευριτική συλλογή, αρθρίτιδα, ασκίτης. Η αρχιτεκτονική δομή του λεμφαδένα υφίσταται διήθηση από μικρού έως μεσαίου μεγέθους νεοπλασματικά T λεμφοκύτταρα .

Συχνά η βιοψία του λεμφαδένα είναι αυτή που δίνει την διάγνωση, αν όχι με την πρώτη βιοψία γίνεται και δεύτερη.

Εργαστηριακά η ηωσινοφιλία, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, και η υπεργαμμασφαιριναιμία (Dogan A et al, 2008; Mourad N et al, 2008; Federico M et al, 2013) είναι τα κύρια ευρήματα. Περιγράφονται ακόμη τα αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ιστών, θετικός ρευματοειδής παράγοντας.

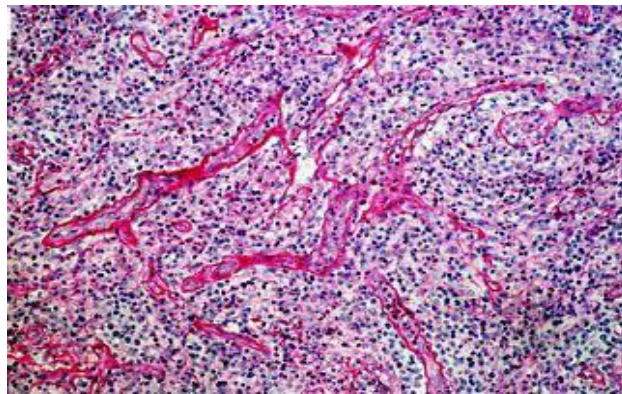
1.3 Διάγνωση της νόσου

Η διάγνωση της νόσου τίθεται απο την βιοψία του λεμφαδένα και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα.

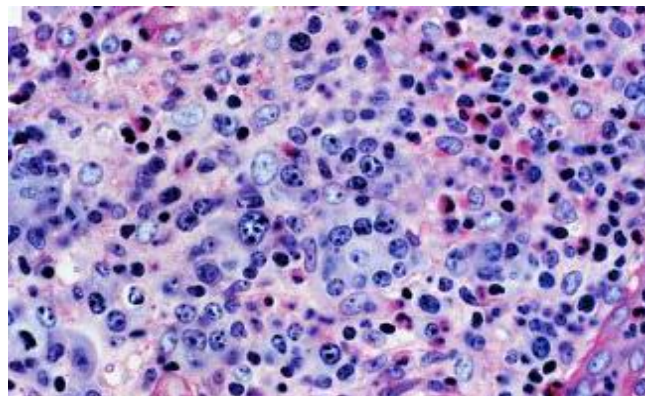
1.4 Ιστολογική εικόνα

Ιστολογικά ανευρίσκονται μικρά έως μεσαίου μεγέθους λεμφοκύτταρα, με στρογγυλό ή ελαφρώς ανώμαλο πυρήνα και άφθονο κυτταρόπλασμα (Willenbrock K et al, 2005), ιστιοκύτταρα, ηωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα και ανοσοβλάστες. Ακόμη, άφθονα μετατριχοειδικά φλεβίδια, συχνά διακλαδούμενα (arborizing vessels) και αθροίσεις δενδριτικών κυτταρών εκτός των βλαστικών κέντρων. Η ανάπτυξη είναι διάχυτη και σπάνια οζώδης (Dogan A et al, 2008).

Η διήθηση του μυελού των οστών δεν είναι εκσεσημασμένη και εμφανίζει οζώδες πρότυπο με παραδοκιδώδη ή μη κατανομή ή διάχυτο πρότυπο. Συχνά συνυπάρχει υπερπλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφαγοκυττάρωση, μυελοϊνωση και ηωσινοφιλία. (Πάγκαλης ΑΓ, 2008).



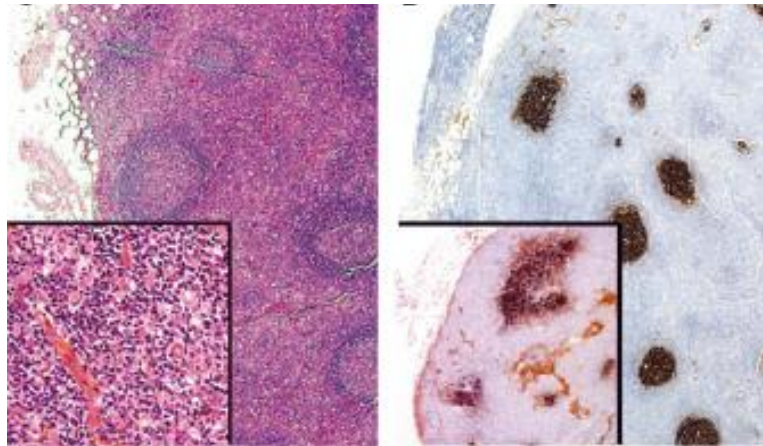
Εικόνα 14 Διακλαδούμενα μετατριχοειδικά φλεβίδια



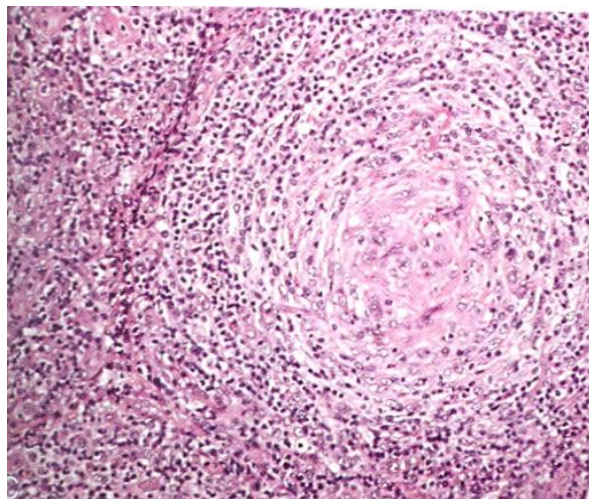
Εικόνα 15 Πολύμορφος πληθυσμός

Παρατηρείται μερική ή πλήρης κατάλυση του λεμφαδένα με τρία πρότυπα :

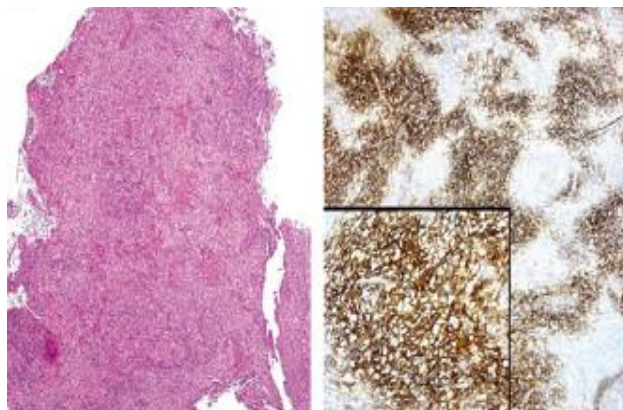
1. Πρότυπο I : Ανευρίσκονται υπερπλαστικά βλαστικά κέντρα σε ποσοστό 15%. Το πρότυπο αυτό έχει την καλύτερη πρόγνωση.
2. Πρότυπο II : Παρουσιάζονται ατροφικά βλαστικά κέντρα σε ποσοστό 20%.
3. Πρότυπο III : Απόντα βλαστικά κέντρα κατά 65%.



Εικόνα 16 Πρότυπο I



Εικόνα 17 Πρότυπο II, υποστραφέν βλαστικό κέντρο



Εικόνα 18 Πρότυπο III

Το πρότυπο II και III θεωρείται ότι είναι περισσότερο τυπικό "AITL". (Attygalle A et al, 2002).

1.5 Ανοσοφαινότυπος

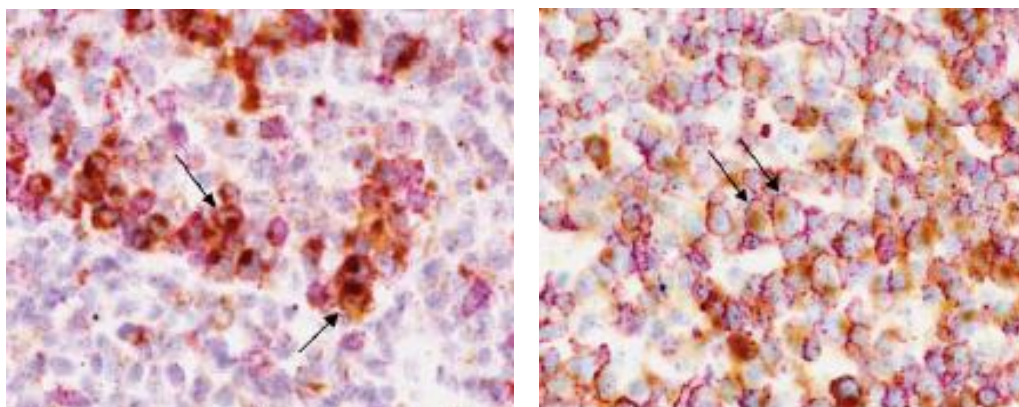
Η μορφολογία του αγγειοανοσοβλαστικού λεμφώματος είναι χαρακτηριστική αλλά όχι μοναδική με αποτέλεσμα η διάγνωση να βασίζεται στον ανοσοφαινότυπο, στην ιστολογική εξέταση και στην μοριακή ανάλυση για T κλωνικότητα.

Ανοσοφαινοτυπικά εκφράζονται οι δείκτες CD2, CD3 (ενίοτε ασθενώς), CD4, CD5, CD10 και ενίοτε CD7. Ο δείκτης CD20 είναι θετικός σε μεγάλα βλαστομορφα κύτταρα. (Attygalle et al, 2002).

Πλασματοκύτταρα ανευρίσκονται συνήθως πολυκλωνικά.

Τρεις τουλάχιστον δείκτες με φαινότυπο T-FH εκφράζονται. Σε μεγάλο ποσοστό ο CD10 θεωρείται ειδικός δείκτης (Bisig B et al, 2012) του αγγειοανοσοβλαστικού λεμφώματος και η έκφρασή του μαζί με PD1 και CXCL13 υποστηρίζει την προέλευση του λεμφώματος από T βοηθητικά κύτταρα βλαστικού κέντρου. Η ανάλυση του CD10 πρέπει να γίνεται σε όλα τα λεμφώματα ανεξαρτήτως έκφρασης CD3 γιατί έχει παρατηρηθεί σε απώλεια CD3⁻ να χάνεται και η συνέκφραση του CD10. Ο δείκτης BCL6 (Ree et al, 1999), CXCL13 (Dupuis et al, 2006; Grogg et al, 2006), PD1 (Rodriguez-Pinilla et al, 2008), ICOS (Marafioti et al, 2010), CD200, c-MAF και SAP ανήκουν στην κατηγορία των T-FH δεικτών.

Σπάνια εκφράζονται ο CD15⁺ και CD30⁺ σε μεγάλα κύτταρα κυρίως B προέλευσης (Wornke et al, 2007). Παρατηρείται επίσης έκφραση CD21, CD23, CD35 και clusterin από τα δενδριτικά κύτταρα εκτός των βλαστικών κέντρων.



Εικόνα 19 Έκφραση CXCL13/CD10 Mourad, Blood 2008 Εικόνα 20 Έκφραση CXCL13/CD5 Mourad, Blood 2008

Οι παραπάνω δείκτες θα πρέπει να συναξιολογούνται και όχι να λαμβάνονται υπ' όψιν μεμονωμένα.

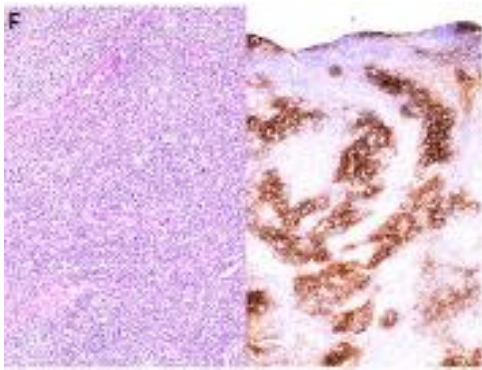
1.6 Μοριακά και γονοτυπικά ευρήματα

Αναδιάταξη του TCR απαντάται στο 75% των περιπτώσεων (Khokhar FA et al, 2010, Brauninger A et al, 2001, Tan BT et al, 2006), και κλωνική αναδιάταξη βαριών αλύσεων ανοσοσφαιρινών στο 10%.

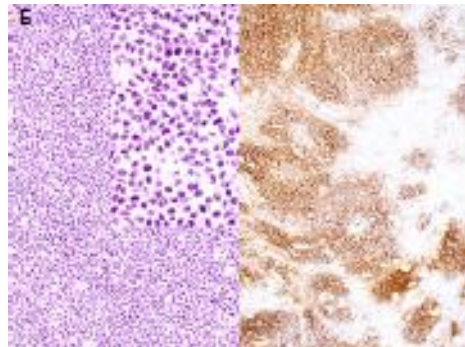
Παρατηρούνται μεταλλάξεις Isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) στο 20-45% (Cairns, Blood 2012), Tet Methylcytocine dioxygenase 2 (TET2) σε ποσοστό 47-76% και DNA(cytocine-5)-methyltransferase 3A (DNMT3A) 10-33%. Τέλος σπάνια αναφέρεται t(5;9) (Attygale, AJSP 2013). Συχνότερα ανευρίσκονται καρυοτυπικές ανωμαλίες όπως οι τρισωμίες 3,5,21, ή απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 6. Ακόμη, παρατηρείται η παρουσία υπεράριθμου X χρωμοσώματος.

1.7 Ποικιλίες Αγγειανοσπλαστικού λεμφώματος

- ❖ Ποικιλία πλούσια σε νεοπλασματικά κύτταρα (tumour-cellrich, variant)



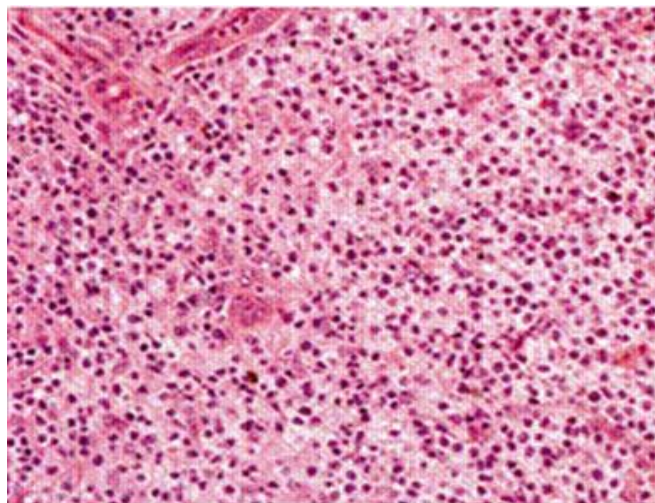
Εικόνα 21 1η βιοψία CD21



Εικόνα 22 2η βιοψία CD21

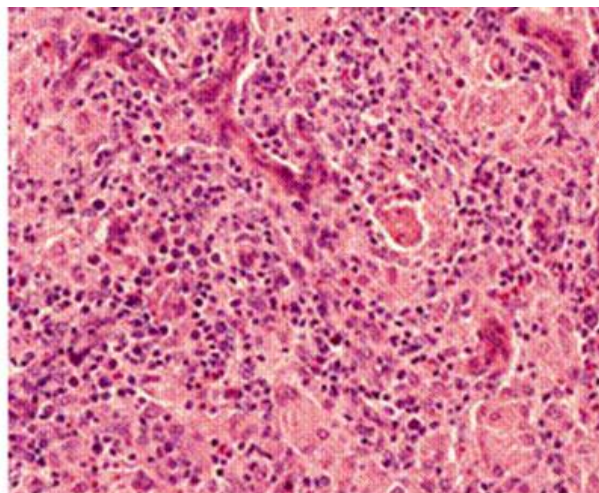
Στις παραπάνω εικόνες διακρίνεται η αύξηση νεοπλασματικών κυττάρων και μείωση του πολύμορφου περιβάλλοντος.

- ❖ Ποικιλία με πρωτογενή λεμφοζίδια, χωρίς έκπτυξη δενδριτικών κυττάρων



Εικόνα 23 Αθροίσεις από διαυγή κύτταρα

- ❖ Ποικιλία πλούσια σε επιθηλοειδή κύτταρα, ομοιάζουσα με λεμφοεπιθηλιοειδή ποικιλία PTCL-NOS (λέμφωμα Lennert).



Εικόνα 24 Έκπτυξη δενδριτικών κυττάρων και T-FH

Ο φαινότυπος T-FH αποτελεί το στοιχείο της διαφορικής διάγνωσης απο το λέμφωμα Lennert (Mourad, Blood 2008).

1.8 Συσχέτιση AITL με T-FH φαινότυπο

Το Αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα (AITL) είναι το πρότυπο νεόπλασμα προερχόμενο από TFH κύτταρα. (de Leval L et al, 2007). Παρατηρείται υπερέκφραση διαφόρων γονιδίων χαρακτηριστικών των T-FH κυττάρων (CXCL13, BCL-6, PDCD1, CD40L, NFATC1, PD1).

Στο μοριακό προφίλ του AITL κυριαρχεί η υπερέκφραση των B γονιδίων δενδριτικών κυττάρων βλαστικού κέντρου, χημειοκινών, και γονιδίων που σχετίζονται με με την εξωκυττάρια ουσία και τα αγγεία. (Fazilleau N et al, 2009). Τα παραπάνω συνηγορούν ότι το AITL προέρχεται από το TFH κύτταρο.

1.9 Θεραπεία

Η κορτιζόνη δίνεται ως μονοθεραπεία με θετικά αποτελέσματα και υποχώρηση των συμπτωμάτων αλλά με γρήγορη ανάπτυξης αντοχής. (Pangalis GA et al, 1983). Η ΧΜΘ δεν συνιστάται, η αντιμετώπιση τους γίνεται κατα κύριο λόγο με τη χορήγηση κορτικοειδών και του μονοκλωνικού αντισώματος CD20 (Rituximab). Σχήματα με ανθρακυκλίνη σε συνδιασμό με CHOP έχουν ποσοστά πλήρους ύφεσης 50-70%.

Έρευνες έχουν δείξει ότι 8 στους 9 ασθενείς παρουσιάζουν πλήρη ύφεση με την χορήγηση R-CHOP ως θεραπεία πρώτης γραμμής. (Joly B et al, 2005).

Υπάρχουν όμως και ασθενείς που υποτροπιάζουν, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η χορήγηση σχημάτων χημειοθεραπείας διάσωσης, εν συνεχεία μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Με το σχήμα αυτο το 1/3 των ασθενών που υποτροπίασαν μπορούν να επιβιώσουν. (Schetelig J et al, 2003; Angelopoulou MK et al, 2003). Σχήματα διάσωσης είναι ESHAP, DHAP, ICE, MIME, miniBEAM κ.τ.λ.

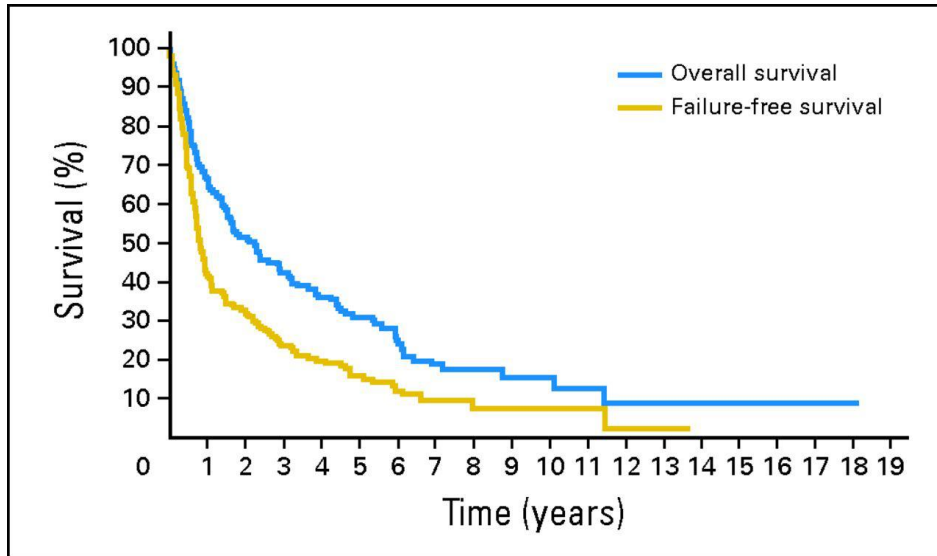
Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης με συνδυασμούς χημειοθεραπείας και μονοκλωνικών αντισωμάτων. (Zinzani PL et al 1998; Arkenau HT et al, 2007; Gallamini A et al, 2007).

1.10 Πρόγνωση και εξέλιξη νόσου

Όπως αναφέρθηκε το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα είναι ένα επιθετικό λέμφωμα με μέση επιβίωση λιγότερη από τρία χρόνια. Συχνά εξελίσσεται σε μεγαλοκυτταρικό B λέμφωμα EBV+. Με την πάροδο του χρόνου σημειώνεται αύξηση του αριθμού των μεγάλων T κυττάρων. (Federico M et al, 2013).

Σύμφωνα με τον προγνωστικό δείκτη για τα T λεμφώματα (PIT) υπάρχουν τέσσερις ομάδες αναφορικά με (Gallamini A et al, 2004) :

- ❖ ηλικία
- ❖ κατάσταση φυσικής ικανότητας
- ❖ τιμή LDH
- ❖ διήθηση μυελού των οστών



Διάγραμμα 1 Διάγραμμα χρόνου- επιβίωσης ασθενών

1.11 Διαφορική Διάγνωση - AILT

Η διαφορική διάγνωση αφορά σε τρία διαφορετικά λεμφώματα

1. Λέμφωμα Hodgkin μικτής κυτταροβρίθειας. Στο λέμφωμα αυτό απουσιάζουν αθροίσεις δενδριτικών κυττάρων που είναι χαρακτηριστικό του AILT, μέσου μεγέθους T λεμφοκύτταρα και αγγειακό δίκτυο με διακλαδούμενα αγγεία.
2. Περιφερικό T λέμφωμα μη ειδικού τύπου (PTCL-NOS) και οζώδες πρότυπο. Η διαμετάθεση (5;9) (q33;q32) η οποία εμπλέκει τις ΙTK –SYK τυροσινικές κινάσες έχει αναφερθεί στο T- περιφερικό οζώδες λέμφωμα (F-PTCL) αλλά όχι στο αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα, ένα χαρακτηριστικό που παρέχει στοιχεία ότι πρόκειται για δύο ξεχωριστές οντότητες. (Streubel B et al, 2006).
3. Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό B λέμφωμα πλούσια σε T λεμφοκύτταρα. Απουσιάζει ο EBV και η αναδιάταξη του TCR. Ανοσοφαινοτυπικά τα T λεμφοκύτταρα είναι CD8⁺ παρά CD4⁺.

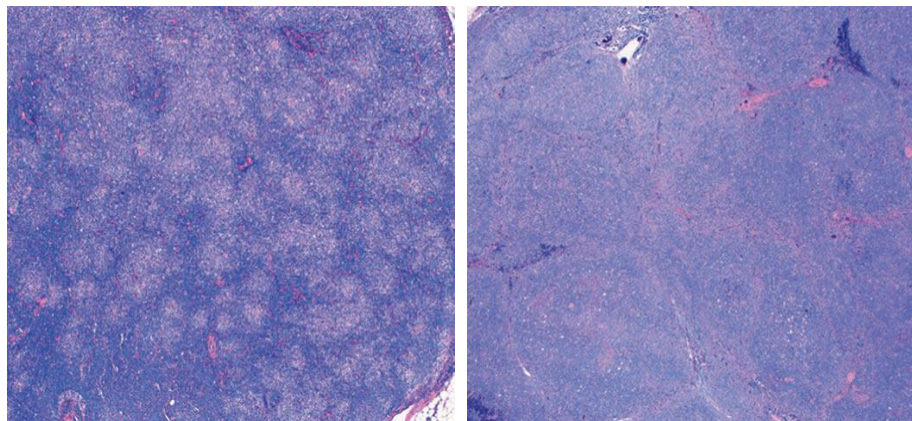
2. T – Περιφερικό οζώδες λέμφωμα (F-PTCL)

2.1 Ορισμός

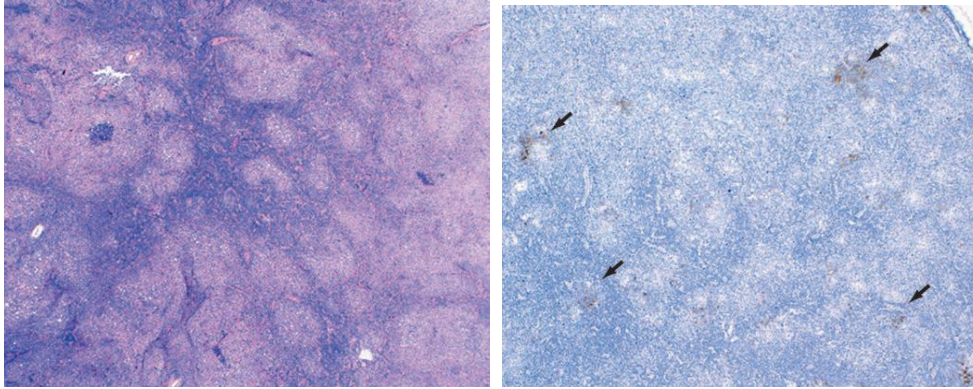
Πρόσφατα έχει περιγραφεί ένα ασυνήθιστο υποσύνολο του T- περιφερικού λεμφώματος με οζώδες πρότυπο, που αναφέρεται ως T- περιφερικό οζώδες λέμφωμα στο Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) (HuangY, et al. 2009). Ανήκει σε μια από τις τρεις μορφολογικές ποικιλίες των T – περιφερικών λεμφωμάτων μη ειδικού τύπου (NOS) .

2.2 Ιστολογική Εικόνα

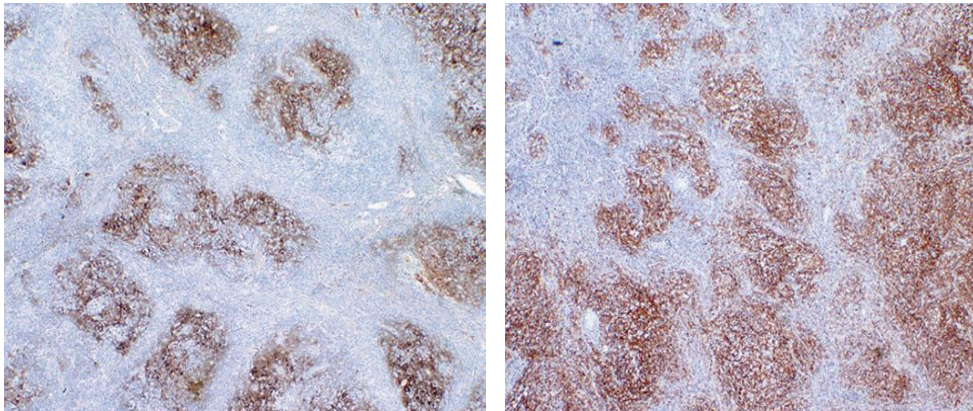
Αποτελείται από διαυγή άτυπα κύτταρα σε ομάδες εντός των λεμφοζιδίων τα οποία σχηματίζουν μικρές αθροίσεις σε υπόστρωμα προοδευτικώς τροποποιημένων βλαστικών κέντρων και αθροίσεις γύρω από υπερπλαστικά λεμφοζίδια. Το πρότυπο της ποικιλίας αυτής θυμίζει λεμφοζιδικό λέμφωμα.



Εικόνα 25-26 Μορφολογικά και Ιστολογικά ευρήματα f-PTCL. (A) πολυάριθμα ρόζ ωοθυλάκια αποτελούμενα απο καρκινικά κύτταρα (B) Μεγάλα ασαφή ωοθυλάκια προοδευτικά μεταμορφωμένα σε βλαστικά κέντρα



Εικόνα 27-28 (Α) Κύτταρα σε διάφορα μεγέθη και διάχυτος πολλαπλασιασμός, (Β) Ελάχιστα υπολλείματα δικτύου δενδριτικών κυττάρων



Εικόνα 29-30 (Α) Περιορισμένο δίκτυο εντός όζων , (Β) Εκπτυξη δενδριτικών κυττάρων

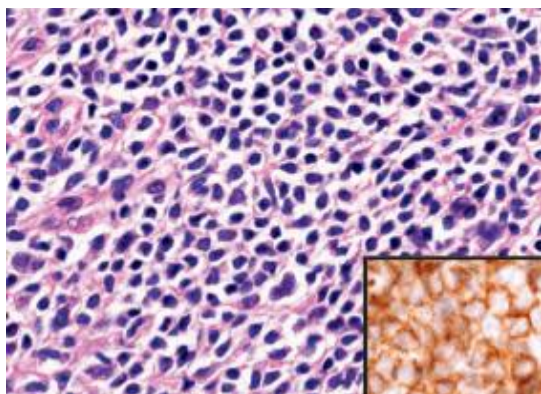
2.3 Ανοσοφαινότυπος

Έχει διαπιστωθεί ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα του οζώδους προτύπου εκφράζουν το CD10 και το CD4 γεγονός που τα κατατάσσει στα λεμφώματα με T-FH φαινότυπο. (King C et al, 2008).

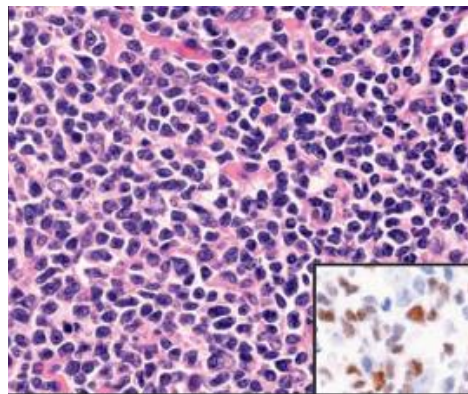
Εκφράζονται οι δείκτες CD3, CD4, TCRαβ καθώς οι T-FH δείκτες (PD1⁺(29%), ICOS⁺, CXCL13⁺, Bc16, CD10^{+/-}, CD57^{+/-}) (Bisig et al, 2011; Rudiger T et al, 2000; de Leval L et al, 2001; Hatano B et al, 2002; Ikonomidou IM et al, 2006; Rodriguez-Pinilla SM et al, 2008; Huang Y et al, 2009).

Πολύ πρόσφατα έχει περιγραφεί η διαμετάθεση t (5;9) (q33;q32) η οποία εμπλέκει τις ΙΤΚ –SYK τυροσινικές κινάσες σε ποσοστό 20% των T- περιφερικών οζωδών

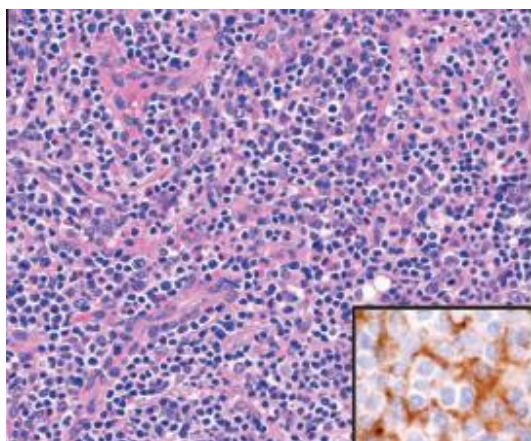
λεμφωμάτων η οποία υποδεικνύει σχέση μεταξύ των AITL και του F-PTCL. (Streubel B et al, 2006).



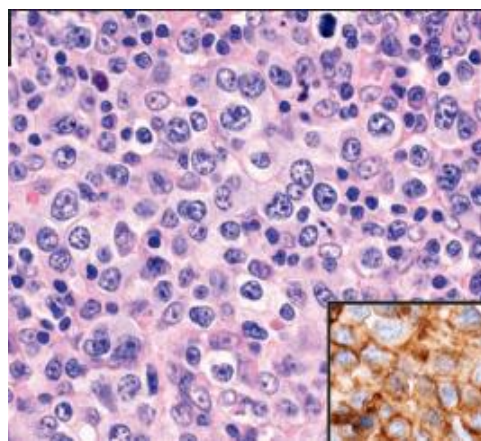
Εικόνα 31 CD4+



Εικόνα 32 Bcl-6



Εικόνα 33 CXCL13



Εικόνα 34 PD1

2.5 Διαφορική Διάγνωση

Απο την στιγμή που οι Rudiger T et al αναφέρθηκαν για πρώτη φορά στο F-PTCL, οι περισσότερες μελέτες έχουν περιγράψει κάποιες ομοιότητες μεταξύ του F-PTCL και AITL εκτός από την προέλευσή τους. Οι περισσότερες περιπτώσεις F-PTCL είχαν τουλάχιστον ένα ιστολογικό χαρακτηριστικό του AITL. (Rodríguez-Pinilla SM et al, 2006 κ.α). Κλινικά χαρακτηριστικά του Αγγειοανοσοβλαστικού λεμφώματος όπως υπεργαμμασφαιριναιμία, θετική Coombs παρατηρήθηκαν και σε περιπτώσεις F-PTCL. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι αυτοί οι δύο τύποι λεμφωμάτων ανήκουν στο ίδιο φάσμα. Η απουσία στο F-PTCL περιαγγειακών αθροίσεων δενδριτικών κυττάρων και διακλαδούμενων μετατριχοειδικών φλεβιδίων ή Β-βλαστών αποτελούν τις βασικές διαφορές. (de Leval L et al, 2001). Το Πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα διακρίνεται από την απουσία συνέκφρασης Bcl6 και CD4 από τα μεγαλύτερα κύτταρα, T κλωνικότητας και παρουσίας Β κυττάρων μικρού μεγέθους. (de Leval L et al, 2001).

3. T-περιφερικό λέμφωμα μη ειδικού τύπου (PTCL-NOS)

3.1 Ορισμός -Επιδημιολογία

Αυτή η κατηγορία λεμφώματος αποτελεί περίπου το 50% του συνόλου των λεμφοadenικών T- περιφερικών λεμφωμάτων και περιλαμβάνει αυτά τα T- περιφερικά λεμφώματα που δεν ταξινομούνται σε άλλες κατηγορίες.

Η ηλικία αιχμής είναι τα 55 έτη, με τους άνδρες να υπερέχουν. (Jaffe ES et al, 2008).

3.2 Κλινική εικόνα

Συνήθως η διάγνωση γίνεται σε προχωρημένο στάδιο III/IV στο 70-80% των περιπτώσεων. Κλινικά χαρακτηριστικά είναι η λεμφαδενοπάθεια, προσβολή του σπλήνα και διήθηση του μυελού των οστών (25-30%) και άλλων εξωλεμφοadenικών θέσεων. Οι λεμφοadenές εμφανίζουν διάχυτη διήθηση από μεσαίου και μεγάλου μεγέθους νεοπλασματικά κύτταρα, με έντονη πολυμορφία. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών έχουν εξωλεμφοadenική νόσο κυρίως στο ήπαρ, σπλήνα, δέρμα και μυελό των οστών. (Went P et al, 2006).

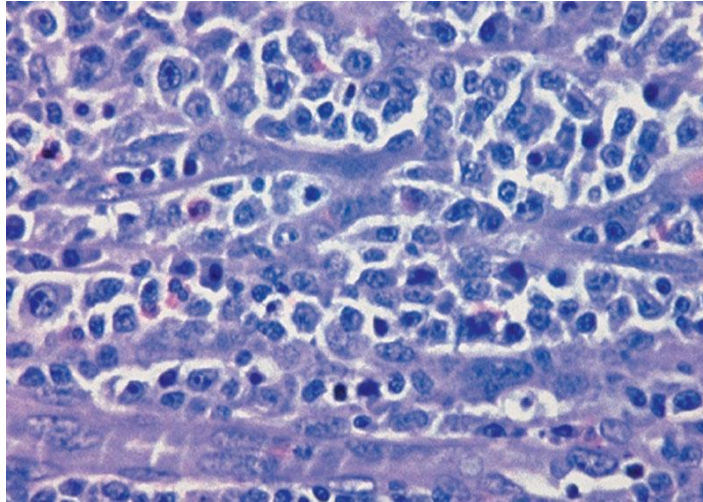
Εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν η αναιμία, η θρομβοπενία και ηωσινοφιλία. Παρατηρείται αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) περίπου στο 50% των ασθενών. (Rudiger T et al, 2002).

3.3 Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη με αποτέλεσμα να προκύπτει πολλές φορές μετά από αποκλεισμό των υπόλοιπων T - περιφερικών λεμφωμάτων που διαθέτουν πιο χαρακτηριστικό φαινότυπο.

Το βασικό πρότυπο διήθησης του λεμφοadenά είναι διάχυτο ή παραφλοιώδες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους με ανώμαλους πυρήνες. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται σε ένα φλεγμονώδες περιβάλλον αποτελούμενο,

από ηωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα, Β μεγάλα κύτταρα και αντιδραστικά λεμφοκύτταρα. (Pileri SA et al, 2008).



Εικόνα 34 Διάχυτη διήθηση από μεγάλα λεμφοκύτταρα με πλειόμορφους ακονόνιστους πυρήνες.

3.4 Ανοσοφαινότυπος

Ο ανοσοφαινότυπος είναι ετερογενής χωρίς σημαντικές υποκατηγορίες. Εκφράζονται CD2, CD3, CD5, CD7 με τις περισσότερες φορές να απουσιάζει το CD7 και πιο σπάνια το CD5 (Went P et al, 2006). Ο φαινότυπος CD4 εκφράζεται στο 65% των περιπτώσεων ενώ ο CD8 στο 15%. Μπορεί να εκφραστεί ο CD30, αντιγόνα ενεργοποίησης όπως HLA-DR, CD25, CD71 και κυτταροτοξικά μόρια όπως περφορίνη. Σε εξωλεμφαδενικές περιπτώσεις συχνά παρατηρείται έκφραση του CD56. Ο υψηλός δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67 δείχνει κακή πρόγνωση.

Τα γονίδια του T-κυτταρικού υποδοχέα (TCR) είναι αναδιατεγμένα και πιο συχνά του TCR γ γονιδίου με μεγάλη διαγνωστική αξία. (Delvys Rodriguez-Abreu et al, 2008; Zucca 2005).

Τέλος, τα λεμφώματα αυτής της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από πολλαπλές καρυοτυπικές ανωμαλίες. Πιο συχνά είναι προσθήκες και αφορούν τα χρωμοσώματα 7q, 8q, 17q και 22q, και πιο σπάνια ελλείψεις στα 4q, 5q, 6q, 9q, 10q, 12q, 13q. (de Leval L et al, 2009).

3.5 Συσχέτιση PTCL-NOS με T-FH φαινότυπο.

Υπάρχει συσχέτιση του T περιφερικού λεμφώματος μη ειδικού τύπου με μοριακή υπογραφή T-FH και την πιθανή έκφραση των T-FH δεικτών. Ιστολογικά εμφανίζονται χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε αγγειοανοσοβλαστικό T λέμφωμα με αποτέλεσμα διαφορική διάγνωση από αγγειοανοσοβλαστικό T λέμφωμα.

3.6 Θεραπεία

Λίγα αποτελέσματα επιφέρει η θεραπεία πρώτης γραμμής η οποία περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη με CHOP και τις παραλλαγές του. (Sung Hj et al. 2006, Sonner R et al. 2005). Λόγω των χαμηλών ποσοστών μακροχρόνιας ύφεσης των ασθενών έγιναν κλινικές έρευνες με χρήση πιο εντατικοποιημένων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών. Ένα παράδειγμα αυτών το ACVBP της GELA που χρησιμοποιεί αυξημένες δόσεις ανθρακυκλίνης. (Tilly H et al, 2000; Escalon MP et al, 2005; Bouabdallah R et al, 2005). Η αποτελεσματικότητα της αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.

Η μεγαθεραπεία συστήνεται σε χημειοευαίσθητους ασθενείς με μελέτες να την υποστηρίζουν ως θεραπεία εδράιωσης σε νέους ασθενείς με υψηλό IPI μετά από χημειοθεραπεία 1ης γραμμής. (Mounier N et al, 2004).

Σε ασθενείς με υποτροπή ή ανθεκτικότητα στα παραπάνω, χρησιμοποιούνται νέοι συνδυασμοί και φάρμακα, όπως ανάλογα νουκλεοτιδίων, αντιμεταβολίτες, βιολογικοί παράγοντες, ανοσοθεραπείες και μονοκλωνικά αντισώματα.

3.7 Πρόγωση και εξέλιξη νόσου

Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και συνολικής επιβίωσης είναι 18-30% και 25-40% αντίστοιχα. (Rudiger T et al, 2002; Gisselbrecht C et al, 1998; Sonner R et al, 2005).

4. Πρωτοπαθές δερματικό CD4⁺ λέμφωμα απο μικρού/μεσαίου μεγέθους κύτταρα

4.1 Ορισμός

Το πρωτοπαθές δερματικό CD4⁺ λέμφωμα απο μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα πρόσφατα εντάχθηκε στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) (Slater, 2005).

4.2 Κλινική εικόνα

Συναντάται σε ενήλικες με μονήρη συνήθως αλλοίωση στο άνω ήμισυ του σώματος. Η απουσία κηλίδων και πλακών βοηθά στην διαφορική διάγνωση από τη σπογγοειδή μυκητίαση. Το λέμφωμα αυτό συνοδεύεται από άφθονα Β αντιδραστικά λεμφοκύτταρα, συνήθως μεγάλου μεγέθους και αναδιατάξεις TCR. Η πρόγνωση είναι καλή.



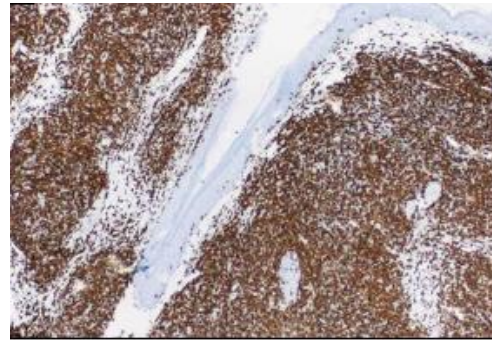
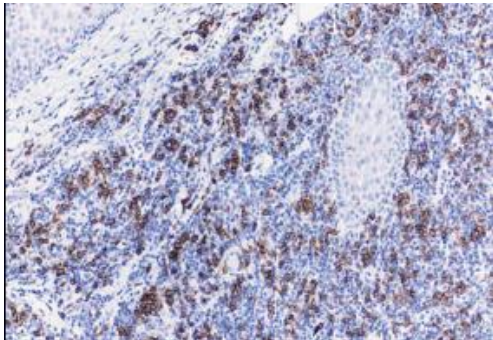
Εικόνα 35 Μονήρης αλλοίωση

4.3 Ιστολογική εικόνα

Ιστολογικά παρατηρείται διήθηση του χορίου με επέκταση στον υποδόριο ιστό. Το διήθημα αποτελείται από άτυπα κύτταρα μικρού και μέσου μεγέθους που αναμιγνύονται με ιστιοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Η απουσία επιδερμοτροπισμού είναι ένα ακόμα στοιχείο διαφορικής διάγνωσης από τη σπογγοειδή μυκητίαση.

4.4 Ανοσοφαινότυπος

Παρουσιάζεται έκφραση CD3, CD4, και $\beta F1^+$ με απώλεια του CD2, CD5 και CD7. Τα άτυπα αυτά κύτταρα είναι συνήθως κλωνικά T λεμφοκύτταρα $CD10^+$, $Bcl^{+/-}$, $PD1^+$, $CXCL13^{+/-}$. Σημειώνονται άφθονα B λεμφοκύτταρα συχνά μεγάλα και $CD8^+$ μικρά T λεμφοκύτταρα. Τέλος μεγάλα $CD4^+$ T κύτταρα εξ ορισμού αποτελούν $< 30\%$ του πληθυσμού.



Εικόνα 36 $PD1^+$ Quintanilla-Martinez, AJCP 2013 Εικόνα 37 $CD4^+$ Quintanilla-Martinez, AJCP 2013

4.5 Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση από την σπογγοειδής μυκητίαση γίνεται από την απουσία κηλίδων και πλακών και την απουσία επιδερμοτροπισμού. Επιπλέον τα T αντιδραστικά λεμφοκύτταρα του πρωτοπαθούς δερματικού λεμφώματος οριακής ζώνης αποτελούν στοιχείο διαφορικής διάγνωσης. Οι κλωνικές αναδιατάξεις του TCR και η απώλεια των T δεικτών αποτελούν την διαφορική διάγνωση από το T - ψευδολέμφωμα.

4.6 Συσχέτιση με φαινότυπο T-FH

Εκφράζει αρκετούς δείκτες των κυττάρων T-FH εκτός από τον CD10.

5. Σπογγοειδής Μυκητίαση (MF)

5.1 Επιδημιολογία - Αιτιολογία

Η σπογγοειδής μυκητίαση (mycosis fungoides, MF) είναι ένας από τους πιο κοινούς τύπους χαμηλής κακοήθειας δερματικών T - λεμφωμάτων (CTCL—cutaneous T cell lymphoma) όπου τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι CD4⁺ T βοηθητικά κύτταρα εντοπισμένα στο δέρμα (mycosis cells) (Wolf K. et al, 2005). Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό είναι 1:1.000.000 και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς με μέση ηλικίας έναρξης τα 55-60 έτη, χωρίς όμως αυτό να αποκλείει και μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Η αναλογία ανδρών - γυναικών είναι 1.6-2.0 : 1.0. Η γενετική προδιάθεση ίσως παίζει κάποιο ρόλο.

Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη ενοχοποιείται η λοίμωξη από τον ιό HTLV-I (Cerroni et al, 2009). Στην παθογένεια εμπλέκεται και ο κυτταρομεγαλοϊός, καθώς και ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός με πιθανό περιβαλλοντικό αντιγόνο. Τέλος, και η βιομηχανική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες συγκαταλέγεται στους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες.

5.2 Κλινική εικόνα

Οι βλάβες εμφανίζονται στα κατώτερα μέρη του κορμού και τους γλουτούς ενώ στις γυναίκες εντοπίζεται και στο στήθος. Συνηθέστερα εντοπίζονται στις προστατευμένες από τον ήλιο περιοχές. Καθώς η νόσος προχωράει μπορεί να προσβληθεί όλο το σώμα και το κεφάλι με το τριχωτό της κεφαλής.

Εκτός της κλασσικής μορφής αναφέρεται η σπάνια μορφή με εμφάνιση όγκων από την αρχή, η ερυθροδερμική, η ποικιλοδερματοειδής και η υπόχρωμη. Η ερυθροδερμική μορφή μπορεί να εμφανιστεί de novo ή να αποτελέσει εξέλιξη μίας ήδη διαγνωσμένης σπογγοειδής μυκητίαση.

Ο μέσος χρόνος από την στιγμή της εμφάνισης του εξανθήματος έως την διάγνωση του λεμφώματος είναι περίπου έξι χρόνια (Διαμαντίδου E et al, 1996).

Εξελικτικά η σπογγοειδής μυκητίαση εμφανίζει τρία στάδια : το κηλιδώδες (Patch), των πλακών (Plaque), των όγκων (Tumor) ή σε γενικευμένη ερυθροδερμιά (Katsambas et al, 2005).

- Το προμυκητιασικό ερέθισμα, χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό και διαδοχική εμφάνιση μη διηθημένων πλακών (επίπεδες ερυθματώδεις κηλίδες ή ελαφρά επηρμένες πλάκες με λεπτή απολέπιση).
- Το στάδιο των διηθημένων και περιγεγραμμένων πλακών.
- Το στάδιο των όγκων οι οποίοι τείνουν να εξελκωθούν.

Αυτές οι τρεις φάσεις είναι δυνατόν να αλληλοκαλύπτονται ή να εμφανίζονται ταυτόχρονα.

Οι βλεννογόνοι παραμένουν συνήθως ελεύθεροι, ενώ όταν προσβληθούν οι λεμφαδένες αυτοί εμφανίζονται σκληροί, διογκωμένοι, ανώδυνοι και ευκίνητοι.



Εικόνα 38 Κηλίδες και όζοι (Αρχείο Α.Π.Κ, Λαϊκό)



Εικόνα 39 Ερυθροδερμία σε ΣΣ (Αρχείο Α.Π.Κ , Λαϊκό)



Εικόνα 40 Όγκοι (Αρχείο Α.Π.Κ., Λαϊκό)

Κλινική Σταδιοποίηση (ISCL-EORTC 2007)

Πίνακας 3 Κλινική σταδιοποίηση

T(Δέρμα)

T₀: Κλινικά / Ιστολογικά ύποπτη βλάβη

T₁: Κηλίδες, βλατίδες +/- πλάκες < 10% επιφάνειας σώματος

T_{1α}: Μόνο κηλίδες

T_{1β}: Κηλίδες +/- πλάκες

T₂: T₁ σε έκταση > 10% επιφάνειας σώματος

T_{2α}: Μόνο κηλίδες

T_{2β}: Κηλίδες +/- πλάκες

T₃: Ένας ή περισσότεροι όγκοι (> 1εκ διάμετρο)

T₄: Ερυθροδερμία > 80%

N(Λεμφαδένες)

N₀: Μη ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια

N₁: Λεμφαδενοπάθεια με ιστολογική εικόνα Gr1 (Dutch) ή LNO-2(NCI)

N_{1α} TCR(-)

N_{1β} TCR(+)

N₂: Λεμφαδενοπάθεια με ιστολογική εικόνα Gr2 (Dutch) ή LNO-2 (NC1)

N_{2α} TCR(-)

N_{2β} TCR(+)

N₃: Λεμφαδενοπάθεια με ιστολογική εικόνα Gr3-4 ή LN4 ανεξαρτήτως TCR

N_x: Λεμφαδενοπάθεια χωρίς ιστολογική εξέταση

M(Εσωτερικά όργανα)

M₀: Όχι σπλαγχνική νόσος

M₁: Σπλαγχνική νόσος (περιγραφή του οργάνου και ιστολογική τεκμηρίωση)

B(Αίμα)

B₀: Άτυπα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία τύπου Sezary < 5% των κυττάρων

B₁: Άτυπα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία > 5% των κυττάρων

B₂: > 1000 άτυπα κύτταρα

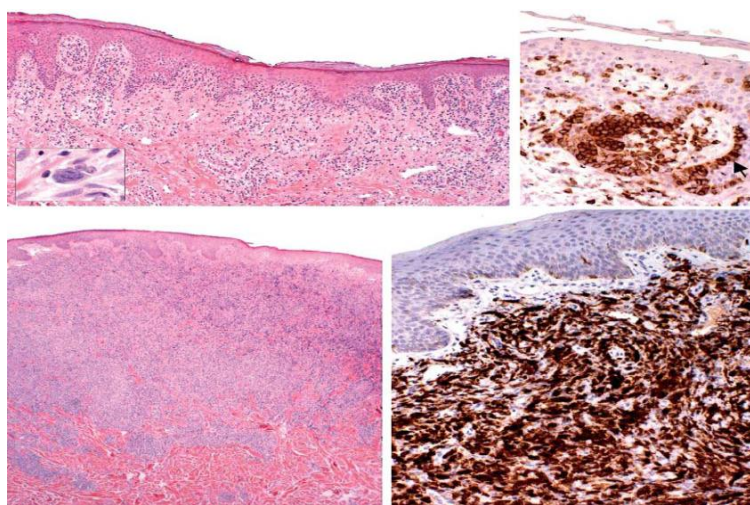
Πίνακας 4 Κλινική Σταδιοποίηση κατά ISCL / EORTC

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1	0	0-1
IIB	3	0-1	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

5.3 Ιστολογική Εικόνα

Ιστολογικά παρατηρείται πυκνή κυτταρική διήθηση του χορίου, μεγάλου βαθμού πολυμορφία των λεμφοειδών κυττάρων με μεγάλους βαθυχρωματικούς και με ανώμαλου σχήματος πυρήνες (κύτταρα σπογγοειδούς μυκητίασης) και παρουσία στην επιδερμίδα νεοπλασματικών κυτταρικών αθροίσεων (μικροαποστημάτια Pautrier) (Murphy GF & Schwarting R, 2005).

Οι κηλίδες που εμφανίζονται μακροσκοπικά χαρακτηρίζονται μικροσκοπικά από διήθηση ανώτερου χορίου και της βασικής στοιβάδας της επιδερμίδας από μικρά λεμφοειδή κύτταρα με ακανόνιστους πυρήνες.



Εικόνα 41 Άτυπα λεμφοκύτταρα με άλω στην επιδερμίδα, μικροαποστημάτια Pautrier, επιδερμοτροπισμός.

5.4 Ανοσοφαινότυπος

Στην σπογγοειδή μυκητίαση εκφράζονται οι δείκτες CD2 , CD3, CD4, CD5, CLA, TCRαβ στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ο δείκτης CD25 είναι θετικός περίπου στο 60% των περιπτώσεων σε αντίθεση με τον δείκτη CD26 που απουσιάζει. Συναντάμε CD8⁺ ή TCRγδ⁺ σε σπάνιες περιπτώσεις. Ο δείκτης CD7 είναι συνήθως αρνητικός χωρίς ποθογνομικό χαρακτήρα, λόγω έλλειψης του και σε καλοήθεις βλάβες. Οι κυτταροτοξικές πρωτεΐνες εκφράζονται σε προχωρημένες βλάβες. (Ravandi et al, 2005; Nikolaou et al, 2009; Vonderheid et al, 2002).

Η παρουσία αυξημένου ποσοστού > 25% μεγάλων CD30⁺ κυττάρων σηματοδοτεί εκτροπή της νόσου και επιβαρύνει την πρόγνωση. Συχνά εκφράζονται το δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο (cutaneous lymphocyte antigen CLA) και ο skin-homing receptor CCR4. Οι κυτταροτοξικές πρωτεΐνες εκφράζονται μόνο σε προχωρημένες βλάβες.

Σε μικρό ποσοστό MF και μεγαλύτερο SS παρατηρείται μετά από έρευνες φαινότυπος συμβατός με T-FH κύτταρο, CD10, BCL6, PD1 (Wada et al, 2011).

5.5 Σπογγοειδής μυκητίαση : ποικιλίες και υποκατηγορίες

- Θυλακιοτρόπος Σπογγοειδής μυκητίαση

Χαρακτηρίζεται από διηθημένες πλάκες στην περιοχή των οφρύων που συνοδεύονται από αλωπεκία. Εντοπίζονται συνήθως στην κεφαλή και τον τράχηλο και ο κνησμός είναι τις περισσότερες φορές εντονότερος από την κλασσική μυκητίαση. Τα ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά της σπογγοειδούς μυκητίασης (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻), με παρουσία άτυπων (εγκεφαλοειδών) CD4⁺ T λεμφοκυττάρων στους τριχοθυλάκους, με ή χωρίς θυλακική βλεννίνωση.



Εικόνα 42 Θυλακιοτρόπος ογκόμορφη σπογγοειδής μυκητίαση (Αρχείο Α.Π.Κ, Λαϊκό)

- Παζετοειδής δικτύωση

Είναι μια σπάνια μορφή < 1% των δερματικών λεμφωμάτων με αργή εξέλιξη. Κλινικά εμφανίζεται ως μια ψωριασιόμορφη, υπερκερατωτική ή μυρμηκιώδης πλάκα που εντοπίζεται κυρίως στα άκρα. Παρατηρείται ενδοεπιδερμικός πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών T- κυττάρων. Στην παζετοειδή δικτύωση το πάχος του όγκου οφείλεται στην ακάνθωση που συνοδεύει τον επιδερμοτροπισμό, σε αντίθεση με την σπογγοειδή μυκητίαση όπου έχουμε διήθηση του χορίου και επέκταση των νεοπλασματικών κυττάρων. (HaghghiBetal, 2000).

Ανοσοϊστοχημικά συχνά εκφράζονται CD4⁺ ή CD8⁺ μέσω ή μεγάλους μεγέθους T λεμφοκύτταρα , CD30⁺ . Όλη η οικογένεια CD45⁺ χάνεται από την κυτταρική μεμβράνη των άτυπων ενδοεπιδερμικών λεμφοκυττάρων και ίσως αυτό να εξηγεί την μη επιθετική φύση της παζετοειδούς δικτύωσης. (Sterry W et al, 1991).

Κοκκιωματώδες χαλαρό δέρμα

Είναι μια εξαιρετικά σπάνια μορφή που εντοπίζεται στις μασχάλες-μηροβουβωνικές περιοχές ως μεγάλη πλάκα χαλαρού δέρματος. Έχει αναφερθεί η σχέση του με μη Hodgkin λεμφώματα στο 1/3 των περιπτώσεων.

Ο ανοσοφαινότυπος είναι ίδιος με αυτόν της κλασσικής σπογγοειδής μυκητίασης, παρατηρείται εκ σεσημασμένη κοκκιωματώδης αντίδραση και CD4⁺ κλωνικά T λεμφοκύτταρα. Τέλος, απουσιάζει ο επιδερμοτροπισμός.

5.6 Θεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Πίνακας 5 Modified from Dr Steve Horwitz

ΙΔΑΝΙΚΟΙ	ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΙ
Θεραπεία	Ανακούφιση συμπτωμάτων
Αύξηση προσδόκιμου επιβίωσης	Ποικίλες ανταποκρίσεις στη θεραπεία
Ανακούφιση συμπτωμάτων	Αύξηση προσδόκιμου επιβίωσης
Μακροχρόνιες ανταποκρίσεις στη θεραπεία	Θεραπεία
Υψηλές ανταποκρίσεις στη θεραπεία	

Η θεραπεία της σπογγοειδής μυκητίασης περιλαμβάνει δύο κατηγορίες α) την τοπική και β) συστηματική θεραπεία, που επιλέγεται σύμφωνα με το στάδιο της νόσου.

Σε ασθενείς με αρχικού σταδίου νόσο (IA, IB, IIA) επιλέγεται ήπια θεραπεία που αφορά τοπικά στο δέρμα όπως :

- ✓ τοπικά στεροειδή με καλή ανταπόκριση
- ✓ τοπική χημειοθεραπεία με μεχλοροθαμίνη (HN2)
- ✓ καρμουστίνη (BCNU)
- ✓ τοπικό ρετινοειδές (μπεξαροτένη), ρετινοειδές που δεσμεύεται στον υποδοχέα Retinoid X Receptor (RXR) των ρετινοϊδών υποδοχέων, με ανταπόκριση 60% στο στάδιο κηλίδων και πλακών (Duvic M et al. 2001)
- ✓ φωτοθεραπεία με UVB
- ✓ φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) σε συνδιασμό με ψωραλένιο με κλινική και συμπτωματική βελτίωση (Antonίου C et al. 2009)
- ✓ επιφανειακή X ακτινοβολία (Herrmann JJ et al. 1995., Jones G et al.1995., Gathers RC et al. 2002)
- ✓ ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια σε όλη την έκταση του δέρματος
- ✓ τοπικό imiquimod
- ✓ hexadecylphosphocholine
- ✓ φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) σε λίγες περιπτώσεις (Berthelot C et al 2008).
- ✓ TSEB με μεγάλα ποσοστά ύφεσης και ελευθέρως νόσου (Jones G et al. 1995)

Σε μορφές ανθεκτικές πρώτων σταδίων σαν θεραπεία 2ης γραμμής χρησιμοποιείται :

- ✓ ιντερφερόνη-α (IF-α) με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε συνδιασμό όμως με τοξικότητα
- ✓ νεότερο ρετινοειδές μπεξαροτένη (Targretin)
- ✓ μεθοτρεξάτη

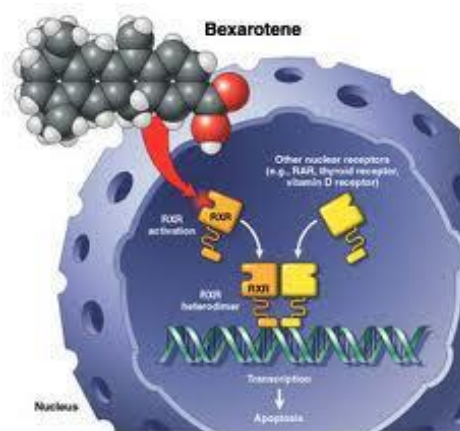
Σε προχωρημένα στάδια αποτελεσματικότητα (IB) μπορεί να έχει :

- ✓ PUVA με χημειοθεραπεία
- ✓ Ο συνδιασμός PUVA με μπεξαροτένη

- ✓ PUVA με IF-α



Εικόνα 43 Μηχάνημα φωτοθεραπείας



Εικόνα 44 Μπεξαροτένη

Η χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία γίνεται με τα παρακάτω φάρμακα :

- ✓ Methotrexate
- ✓ Pegylated liposomal doxorubicin
- ✓ Gemcitabine
- ✓ Cyclophosphamide
- ✓ Chlorambucil
- ✓ Fludarabine
- ✓ Etoposide
- ✓ Pralatrexate
- ✓ Lenalidomide

Συνδυασμός με χημειοθεραπεία συνιστάται :

- ✓ Σε ασθενείς ανθεκτικούς σε μονοθεραπείες
- ✓ Εκτεταμένη σπλαγχνική ή λεμφαδενική συμμετοχή

Το θεραπευτικό σχήμα είναι:

Cyclophosphamide, vincristine, prednisone, Adriamycin (CHOP)

Cyclophosphamide, vincristine, prednisone (CVP)

Cyclophosphamide, Adriamycin, vincristine, etoposide (CAVE)

CVP, methotrexate

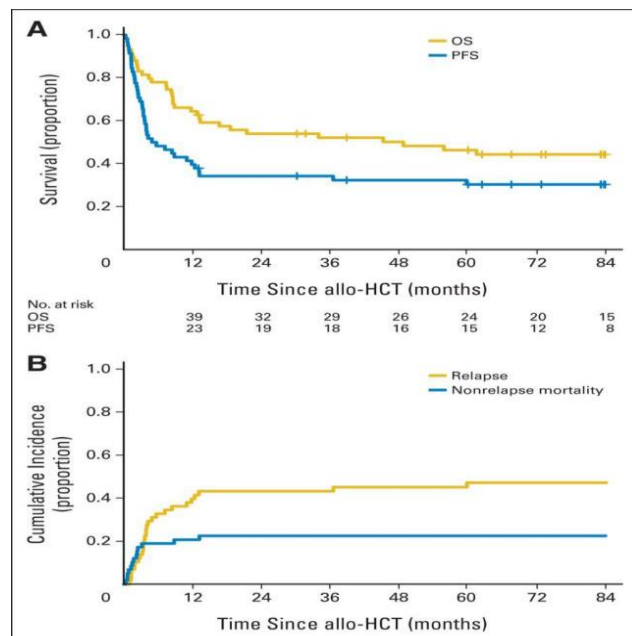
Η συστηματική θεραπεία δεν είναι πάντα αποτελεσματική και πολλές φορές χωρίς όφελος στην επιβίωση του ασθενή. Για καλύτερα αποτελέσματα πρέπει να γίνεται μοριακή ανάλυση του όγκου για εξατομικευμένη θεραπεία.

Η επιλογή της συστηματικής θεραπείας εξαρτάται από :

- Την ηλικία
- Τη γενική κατάσταση του ασθενούς
- Το στάδιο

Μεταμόσχευση

- ❖ Η αυτόλογη μεταμόσχευση δεν συστήνεται λόγω χαμηλής και μικρής διάρκειας ανταπόκρισης. Η νόσος προοδεύει σε λιγότερο από δύο μήνες.
- ❖ Η αλλογενής μεταμόσχευση φαίνεται να οδηγεί σε πλήρη ύφεση μεγάλο ποσοστό ασθενών, αν και η θνησιμότης σχετιζόμενη με την θεραπεία παραμένει ακόμη υψηλή. Η πενταετής επιβίωση είναι στο 46% και με επταετή επιβίωση στο 44%. Συστήνεται σε νέους ασθενείς, προχωρημένου σταδίου που δεν ανταποκρίνονται σε βιολογικούς παράγοντες.



Διάγραμμα 2 Επιβίωσης DuarteRF, et al J Clin Oncol 2014

5.7 Διαφορική Διάγνωση

Η Σπογγοειδής μυκητίαση μπορεί να μιμηθεί > 50 κλινικές οντότητες (Nashan D et al. 2007). Η διάγνωση βασίζεται στο συνδυασμό κλινικής και ιστολογικής εικόνας.

5.8 Σύνδρομο SEZARY (SS)

Πρόκειται για ένα σύνδρομο που αποτελεί το λευχαιμικό ανάλογο της σπογγοειδούς μυκητίασης με διαφορετική γενετική σφραγίδα (van Doorn R et al, 2000; Barberio E et al, 2007). Το σύνδρομο Sezary ορίζεται ως το σύνδρομο που προκαλεί ερυθροδερμία > 80% της επιφάνειας του σώματος, λεμφαδενοπάθεια και λεμφοκύτταρα με εγκεφαλοειδή πυρήνα. Ο αριθμός των κακοήθων κύτταρων με χαρακτηριστικό εγκεφαλοειδή πυρήνα (κύτταρα Sezary) που κυκλοφορούν στο αίμα είναι πάνω από 1000 κύτταρα/mm³. Η επίπτωση του συνδρόμου είναι εξαιρετικά σπάνια με μόλις 0,3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος.

Κλινικά χαρακτηριστικά είναι η αναφερθείσα ερυθροδερμία, ο έντονος κνησμός, αλωπεκία, παλάμες και πέλματα πεπαχυσμένα με ρωγμές. (Hwang ST et al. 2008).

Προσφατά έχει χαρακτηριστεί υποκατηγορία του συνδρόμου με φαινότυπο T-FH. Ανοσοφαινοτυπικά εκφράζει CD2, CD3, TCRβ, και CD5. Σε αρκετές περιπτώσεις είναι CD4+ ενώ η έκφραση CD8 είναι σπάνια. Τα κύτταρα Sezary είναι θετικά για CLA και τον υποδοχέα CCR4. Χαρακτηριστική είναι και η έλλειψη CD7 και CD26. (Bermengo MG et al, 2001).

Abstract

Follicular center helper T-cells (T-fh cells) are a subset of CD4⁺ T-cell which are linked to several human autoimmune conditions, primary immunodeficiency and cancer. T-fh cells characteristically produce IL21 and IL4 and show high expression of surface markers such as CXCR5, PD1, ICOS and the chemokine CXCL13. Their role is pivotal in the activation of B-cells in the germinal centers of secondary lymphoid organs.

Many studies have demonstrated that T-fh are the cells of origin of specific lymphoma subtypes : AITL, 20-30% of PTCL-NOS, F-PTCL, Mycosis Fungoids, Sezary Syndrome and primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized T-cell lymphoma.

The understanding of T-fh cell intracellular pathways, receptors, transcription factors and chemokines/cytokines offers possible treatment by targeting the malignant T-fh cells.

Moreover, autoimmune disorders related to T-FH could be repaired by targeted new therapies.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas AK, et al. Basic Immunology: Functions and disorders of the Immune system, 2012.
2. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. 5th edition Philadelphia: WB Saunders, 2003.
3. Anderson MS, et al. Projection of an Immunological Self-Shadow Within the Thymus by the Aire Protein. *Science*.2002; 298(5597):1395-1401.
4. Angelopoulou MK, Nademane A, Daxis A, et al. Comparison of Outcome Of High Dose Chemotherapy And Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) In Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL) Vs Diffuse Large B Cell Lymphoma (B-DLCL). *Blood*.2003;102:247a
5. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methyprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Hematological*. 2007; 92(2):271-272.
6. Armitage JO, Largo DL. Malignancies of lymphoid cells. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, New York. 2004; p653. Antoniou C, Nikolaou V, Siakantaris M, et al. A chart review of patients with early-stage mycosis fungoides treated with psoralen plus ultraviolet A *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(2):218-219.
7. Attygale AD, AI Jehani R, Diss TC, et al. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*. 2002; 99:627-633.
8. Attygale AD, Cabecadas J, Gaulard P, Jaffe ES, et al. : Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and there mimics; taking a step forward – report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Haematopathology.
9. Bacon CM, Paterson JC, Liu H, et al. Peripheral T-cell lymphoma with a follicular growth pattern: derivation from follicular helper T cells and relationship to angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008; 143:439-441.
10. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, et al. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol*. 2007; 157:284-289.
11. Bermengo MG, Novelli M, Quaglino P, Lisa F et al. The relevance of the CD4⁺. CO26⁻ subset in the indentification of circulating Sezary cells. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 125-135.

12. Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(7):655-666.
13. Bisig B, Thielen C, Herens C, et al. c-Maf expression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma reflects follicular helper T - cell derivation rather than oncogenesis. *Histopathology.* 2012; 60:371-376.
14. Boffetta P. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 2 (supplement 4):iv27-iv31 2011.
15. Bouabdallah R, Delmer A, Xerri L, Mounier N, et al. ESHAP chemotherapy regimen and 13-cis-retinoic acid in elderly patients with untreated poor-prognosis peripheral T-cell lymphoma: a GELA phase II trial of feasibility and efficacy. *Ann Oncol.* 2005; 16:v131, (abstr #322).
16. Brauninger A, Spieker T, Willenbrock K, et al. Survival and clonal expansion of mutating "forbidden" (immunoglobulin receptor-deficient) Epstein Barr virus-infected B cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *J Exp Med* 2001; 194: 927-940.
17. Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *JExp Med* 2000; 192:1545-1552.
18. Burton C, Jack A, Adamson P, Roman E. Descriptive epidemiology. In Magrath IT.
19. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Skin lymphoma the illustrated guide 2009; 3:77-79.
20. Cho YU, Chi HS, Park CJ, Jang S, et al. Distinct features of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131:640-646.
21. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:621-663. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101400>.
22. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 148: 673-689.
23. de Leval L, Rickman DS, Thielen C, et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates molecular link between

- angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood*. 2007; 109:4952-4963.
24. de Leval L, Savilo E, Longtine J, et al. Peripheral T-cell lymphoma with follicular involvement and a CD4+/bcl-6+ phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 395-400.
 25. Deenick EK, Ma CS, Brink R, Tangye SG. Regulator of T follicular helper cell formation and function by antigen presenting cells. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 111-118.
 26. Delvys Rodriguez-Abreu, Volmar Belisario Filho and Emanuele Zucca. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. *Hematol Oncol*. 2008; 26:8-20.
 27. Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2003; 121:681-691.
 28. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008; 309-311.
 29. Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A, Freeman GJ. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:802-810.
 30. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cell. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:490-494.
 31. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced stage cutaneous T cell lymphoma: multinational phase II-III trial results/ *J Clin Oncol* 2001; 19:2456-2471.
 32. Duvic M, Martin A, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 trial of oral Bexarotene for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001; 137:581-593.
 33. Eric Hsi. *Hematopathology, Foundations in diagnostic pathology*. John R. Goldblum ed. 2007

34. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2005; 103:2091-2098.
35. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams L.J, McHeyzer-Williams MG. Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity*. 2009; 30:324-335.
36. Federico, M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani B.N, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *Journal of Clinical Oncology*.2013; 31:240-246.
37. Friedberg JW, New strategies in diffuse large B-cell lymphoma: translating findings from gene expression analyses into clinical practise. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17:6112-6117.
38. Friedberg JW. New strategies in diffuse large B-cell lymphoma: translating findings from gene expression analyses into clinical practise. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17:6112-6117.
39. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet*. 1974; 1(7866):1070-1073.
40. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Intergruppo Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; 103(7):2474-2479.
41. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*. 2007; 110:2316-2323.
42. Gatheres RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 191-197
43. Gaulard P, de Leval L. Pathology of peripheral T-cell lymphomas: Where do we stand? *Seminars in Hematology* 2014; 51:5-16.
44. Gaulard P, de Leval L. Follicular helper T cells: implications in neoplastic hematopathology. *Semin Diagn Pathol*. 2001; 28:202-2013.

45. Gisselbrecht C, Gauland P, Lepage E et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte (GELA). *Blood*. 1998; 92:76-82.
46. Goldsby R, Kint TJ, Osborne BA, Kuby J. Cells and organs of the Immune System. Immunology 5 ed. New York: W. H. Freeman and Company. 2003; 24-56.
47. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a neoplasm of germinal-center T-helper cells? *Blood*. 2005; 106:1501-1502.
48. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol*. 2006; 19:1101-1107.
49. Hagberg H, Gisselbrecht C, Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomization to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006; 7 (4): iv31-iv32.
50. Haghghi B, Smoller BR, Leboit PE, et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular and clinicopathology study. *Mod Pathol* 2000; 13:502-510.
51. Harris NL. Principles of the revised European lymphoma classification (from the International Lymphoma Study Group). *Annals of Oncology* 8. 1997; (2):11-16.
52. Hatano B, Fukushima T, Honda M, et al. Peripheral T-cell lymphoma with a nodular growth pattern. *Pathol Int*. 2002; 52:400-405.
53. Hermann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long term follow up. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33:234-242.
54. *Histopathology* 2014, 64:171-199.
55. Huang Y, Moreau A, Dupuis J, et al. Peripheral T-cell Lymphoma with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cell (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:682-690.

56. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet*. 2008; 371:945-957.
57. Ikonomidou IM, Tierens A, Troen G, et al. Peripheral T-cell lymphoma with involvement of the expanded mantle zone. *Virchows Arch*. 2006; 449:78-87.
58. International Peripheral T-cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. International T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4124-4130.
59. Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115:1026-1036.
60. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E et al. Introduction and Overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, (eds). In *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
61. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: the Immune System in Health and Disease*. 5th ed. 2001
62. Jiang L, Jones D, Jeffrey LJ, et al. Peripheral T-cell lymphoma with a "follicular" pattern and the perifollicular sinus phenotype. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123:448-455.
63. Jones G, Hoppe R, Glastein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Haematol Oncol Clin North Am*. 1995; 9:1057-1076
64. Katsambas AD, Lotti TM. Θεραπευτική των δερματικών νοσημάτων. 2η έκδοση. Εκδόσεις Παρισσιανού, Αθήνα, 2005 :288-299.
65. Khokhar FA, Payne WD, Talwalker SS, et al. F Angioimmunoblastic T-cell lymphoma in bone marrow: a morphologic and immunophenotypic study. *Hum Pathol*. 2010; 41(1):79-87.
66. King, C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu. Rev. Immunol*. 2008; 26:741-766. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090344>.
67. Krenacs L, Schaerli P, Kis G, et al. Phenotype of neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma is consistent with activated follicular B helper T cells. *Blood* 2006; 108:1110-1111.

68. Latkowski J, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in: Freedberg I, Eisen A, Wolf K (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill: New York 2003; 1537-1541.
69. Le Coz C, Joublin A, Pasquali JL, Korganow AS, et al. Circulating TFH subset distribution is strongly affected in lupus patients with an active disease. *Plos One*. 2013; 8:e75319.
70. Leung CY, Ho FC, Srivastava G, Loke SL, Liu YT, Chan AC. Usefulness of follicular dendritic cell pattern in classification of peripheral T-cell lymphomas. *Histopathology*. 1993; 23:433-437.
71. Liston A, et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol* 4. 2003; 4:350-354.
72. Loly B, Frenkel V, Gaulard P, et al. Rituximab in combination with CHOP regimen in AITL. Preliminary results in 9 patients treated in a single institution *Blood* 2005; 106 (abstr # 2686).
73. Lopez - Giuillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L Classification. *Ann Oncol*. 1998; 9:849-855.
74. Luo C, Li Y, Liu W, Feng H, et al. Expansion of circulating counterparts of follicular helper T cell in patients with myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology* 2013; 256:55-61.
75. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* 2012; 209:1241-1253.
76. Ma J, Zhu C, Ma B, Tian J, et al. Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012:1-7.
77. Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, et al. The inducible T-cell costimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation. *Haematologica*. 2010; 95:432-439.
78. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 89:4514-45-20.

79. Morita RN, Schmitt SE, Bentebibel R, Ranganathan L, et al. Human blood CXCR5(+) CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*.2011; 34:108-121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.12.012>
80. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA). *Ann Oncol*.2004; 15:1790-1797.
81. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA) trials. *Blood*. 2008; 111:4463-4470.
82. Murphy GF, Swartz R. Cutaneous lymphomas and leukemias. In Elder D (ed) *Lever's Histopathology of the skin*. Lippincott: Philadelphia, 2005; p 950.
83. Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, et al. Clinical characteristics and course of CD8⁺ cytotoxic variant of mycosis fungoides : a case series of seven patients. *Br J Dermatol*. 2009; 161(4):826-830.
84. Pangalis GA, Moran EM, Nathwani BN, Zelman RJ, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Long-term follow-up study. *Cancer*. 1983; 52:318-321.
85. Pangalis GA, Moran EM, Rappaport H. Blood and bone marrow findings in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Blood*. 1978; 51:71-83.
86. Pauli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphoma (including rare types). *Current concepts*. *Haematologica* 2004:1372-1381.
87. Piccaluga PP, Agostinelli C, Califano A, et al. Gene expression analysis of angioimmunoblastic lymphoma indicates derivation from T follicular helper cells and vascular endothelial growth factor deregulation. *Cancer Res*. 2007; 67:10703-10710.
88. Pileri SA, Weisenburger DD, Sing I, Jaffe ES. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. In: *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.

89. Qubaja M, Audouin J, Moulin JC, et al. Nodal follicular helper T-cell lymphoma may present with different patterns. A case report. *Hum Pathol.* 2009; 40:264-269.
90. Ravandi F, O' Brien S. Chronic Lymphoid Leukemias Other Than Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(12): 1660-1674.
91. Ree HJ, Kadin ME, Kikuchi M, Ko YH, et al. Bcl-6 expression in reactive follicular hyperplasia, follicular lymphoma, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centers: heterogeneity of intrafollicular T-cells and their altered distribution in the pathogenesis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Hum Pathol.* 1999; 30:403-411.
92. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, et al. T-cell non Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006; 107:1255-1264.
93. Rodriguez-Pinilla SM, Atienza L, Murillo C, et al. Peripheral T- cell lymphoma with follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32:1787-1799.
94. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al. Genetic variation in TNF and IL 10 and risk of non -Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol.*2006; 7:27-38.
95. Rudeger T, Ichinohasama R, Ott MM, et al. Peripheral T-cell lymphoma with distinct perifollicular growth pattern: a distinct subtype of T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:117-122.
96. Rudiger N, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 2002; 13:140-149.
97. Schaerli P, Willimann K, Lang AB, Lipp M, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular hominng T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000; 192 :1553-1562.
98. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, et al. Long- term disease-free survival in patients with angiomunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Haematologica.*2003; 88:1272-1278.
99. Shankland K.R, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 2012; 380:848-857.

100. Sheppard MR, Kumar V, Abbas AK. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders. 9th ed. 2013
101. Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:234-244.
102. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *British Journal of Dermatology*. 2005; 153:874-880.
103. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Immunol*. 2009; 27:591-619.
104. Sonner R, Schidt W, Muller-Hermelink H, Schmitz N. The international prognostic index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2005; 129:366-372.
105. Sterry W, Hauschild A. Loss of leucocyte common antigen (CD45) on atypical lymphocytes in the localized but not disseminated type of pagetoid reticulosis. *Br J Dermatol* 1991; 238-242.
106. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, et al. Novel t(5;9) (q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006; 20:313-318.
107. Sung HJ, Kim SJ, Seo YH, et al. Prospective analysis of treatment outcome and prognostic factors in patients with T-cell lymphomas treated by CEOP-B: single institutional study. *Br J Haematol*. 2006; 134:45-53.
108. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL eds. WHO classification of tumors of Hematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon 2008:306-308.
109. Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and epstein-barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn*.2006; 8:466-475.
110. Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK. The good, the bad and the ugly - TFH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:412-426.
111. Tilly H, Mounier N, Ledelin P, et al. Randomized Comparison of ACVBP and BACOD in the Treatment of Patients With Low-risk Aggressive Lymphoma: The LNH87-1 Study. *J Clin Oncol*. 2000; 18:1309-1315.

112. van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000; 136:504-510.
113. Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, Mackay CR. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2005b; 5:853-865. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1714>
114. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:95-106.
115. Wada DA, Wilcox RA, Harrington SM, et al. Programmed death 1 is expressed in cutaneous infiltrates of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Am J Hematol* 2011;86: 325-327.
116. Willenbrock K, Renne C, Gaulard P, Hansmann ML. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch.* 2005; 446(1):15-20.
117. Wolf K, Johnson R. A Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology 2005; 19:528-533.
118. Younes, A. Beyond chemotherapy: new agents for targeted treatment of lymphoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 85-96.
119. Younes, A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009: 507-519.
120. Zhu C, Ma J, Liu Y, Tong J, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012; 97: 943-950.
121. Zinzani PL, Nagagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1998; 9:1351-1353.
122. Zucca E, Zinzani PL. Understanding the group of peripheral T-cell lymphomas, unspecified. *Curr Hematol Rep.* 2005; 4:23-30.
123. Πάγκαλης ΑΓ <<Αιματολογία στην Κλινική Πράξη>>, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, 2008.