



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα»

Διευθύντρια ΠΜΣ

Π. Κορκολοπούλου Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,

Διευθύντρια Ά Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής  
ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Πρωτοπαθή λεμφώματα οστών. Βιβλιογραφική  
ανασκόπηση ιστοπαθολογικών οντοτήτων.

Όν/μο: Χρυσάνθη Πασχαλίδη

Αρ. Μητρώου: 7450702200016

Ιδιότητα: Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Επιβλέπων ΜΔΕ: Ελευθερία Λακιωτάκη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

Λακιωτάκη Ελευθερία (Επιβλέπουσα)

.....

Κορκολοπούλου Πηνελόπη

.....

Σακελλαρίου Στρατηγούλα

.....

## *Ευχαριστίες*

*Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, ολοκληρώνεται ένας ευχάριστος και πολύ σημαντικός κύκλος σπουδών. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Κα. Ελευθερία Λακιωτάκη για την υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε.*

*Επιπλέον, θα ήθελα να πω ένα ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.*

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## Περιεχόμενα

Ευρετήριο Πινάκων .....	6
Κατάλογος Εικόνων.....	7
Περίληψη .....	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή .....	10
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> .....	12
Δομή και λειτουργία των οστών .....	12
1.1 Η ανατομία των οστών .....	12
1.2 Μυελός των οστών.....	14
1.3 Τα κύτταρα των οστών .....	16
1.4 Σχηματισμός και ανάπτυξη των οστών.....	18
1.5 Αιμοποίηση.....	20
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> .....	21
Λεμφοειδείς νεοπλασίες και πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών.....	21
2.1 Λεμφοειδείς νεοπλασίες - Ταξινόμηση .....	21
2.2 Πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών .....	23
2.2.1 Ορισμός.....	23
2.2.2 Εντόπιση Πρωτοπαθούς Λεμφώματος Οστών .....	24
2.2.3 Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα .....	25
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> .....	26
Ιστοπαθολογικές οντότητες πρωτοπαθών λεμφωμάτων οστών .....	26
3.1 Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα των οστών (PB-DLBCL).....	26
3.2 Λεμφοζιδιακό λέμφωμα.....	31
3.3 Λέμφωμα οριακής ζώνης.....	38
3.4 Λεμφοβλαστικό λέμφωμα.....	47
3.5 ALK+ και ALK- αναπλαστικό T λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα.....	49

3.6 Άλλα σπανιότερα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών .....	52
Κεφάλαιο 4° .....	55
Συμπεράσματα .....	55
Βιβλιογραφία .....	57

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το λεμφοζιδιακό λέμφωμα.....	32
Πίνακας 2. Ιστολογικοί υπότυποι αναπλαστικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα .	50

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Στάδια χονδρογενούς οστεογένεσης .....	19
Εικόνα 2. Ιστολογική απεικόνιση διάχυτου μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος.....	27
Εικόνα 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση διάχυτου μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος .....	28
Εικόνα 4. Λεμφοξιδιακό λέμφωμα grade 1 και 2 .....	35
Εικόνα 5. Λεμφοξιδιακό λέμφωμα τρίτου βαθμού .....	36
Εικόνα 7. Μορφολογική απεικόνιση λεμφοκυττάρων σε ασθενή με σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης.....	39
Εικόνα 8. Ιστολογική ανάλυση σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης.....	40
Εικόνα 9. Ανοσοϊστοχημική χρώση λεμφώματος με θετικό CD20, CD43 και CD79a .....	41
Εικόνα 10. Απεικόνιση γαστρικού λεμφώματος τύπου MALT.....	43
Εικόνα 11. Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση γαστρικού λεμφώματος (a) και λεμφώματος θυρεοειδούς (b).....	44
Εικόνα 12. Ιστολογική απεικόνιση λεμφώματος τύπου MALT (παχέος εντέρου) .....	44
Εικόνα 13. Απεικονίσεις ανοσοϊστοχημικής χρώσης λεμφωμάτων από πρόδρομα κύτταρα (T-LBL, B-LBL).....	48
Εικόνα 14. Μορφολογική απεικόνιση και ανοσοχρώση του ALK+ αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλου κυττάρου .....	51

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη ιστολογικών οντοτήτων των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών. Η διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης πρόσφατων χρονολογικά άρθρων, τόσο στην ελληνική όσο και ξενόγλωσση βιβλιογραφία. Τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών αντιστοιχούν στο 1% όλων των λεμφωμάτων και στο 7% των κακοήθων όγκων των οστών. Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι, τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών εντοπίζονται κυρίως σε μακρά οστά, τη σπονδυλική στήλη και την πύελο και εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα ηλικίας 45-60 ετών, ενώ οι άνδρες παρουσιάζουν οριακώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από τις γυναίκες. Ανάλογα με τα μορφολογικά και ιστολογικά τους χαρακτηριστικά, τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών διακρίνονται σε επιμέρους κατηγορίες: Το διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα, το οποίο παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα, το λέμφωμα οριακής ζώνης, το λεμφοβλαστικό λέμφωμα το οποίο είναι πολύ επιθετικό είδος λεμφώματος, το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα καθώς και άλλους σπανιότερους τύπους λεμφώματος

**Λέξεις κλειδιά:** Πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών, Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, Λέμφωμα, Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, Κυτταρογενετική



## **Abstract**

The aim of this master thesis is the study of histological entities of primary bone lymphomas. The master thesis was carried out through a literature review of chronologically recent articles, both in the Greek and foreign language. Primary bone lymphomas are rare in frequency of occurrence and account for approximately 1% of all lymphomas and 7% of malignant primary bone tumors. Through literature review, it is evident that primary bone lymphomas are mainly located in long bones, spine and pelvis, occur with greater frequency in people aged 45-60 years, while men show a marginally higher incidence than women. Depending on their morphological and histological characteristics, primary bone lymphomas are divided into categories: diffuse large B-cell lymphoma, which shows the highest frequency of occurrence, follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, lymphoblastic lymphoma, which is a very aggressive type of lymphoma, anaplastic large cell lymphoma and other rarer lymphoma types.

Keywords: Primary bone lymphomas, Histopathological characteristics, Lymphoma, Pathoanatomical characteristics, Cytogenetics

## Εισαγωγή

Τα λεμφώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κακοηθειών που αναπτύσσονται από τον λεμφικό ιστό και εκδηλώνονται τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικο πληθυσμό (Λιάπης & Καρμίρης, 2010). Την τελευταία δεκαετία η ερευνητική δραστηριότητα για την κατανόηση των λεμφωμάτων έχει αυξηθεί, αποκαλύπτοντας τα ιδιαίτερα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά κάθε οντότητας, τα οποία επιφέρουν διαφορετική πρόγνωση.

Το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών αποτελεί ένα κακοήγη όγκο, ο οποίος εάν διαγνωστεί εγκαίρως παρουσιάζει υψηλά ποσοστά ίασης (Λαλαγιάννη, 2017). Έτσι θεωρείται σκόπιμο να πραγματοποιηθεί μία εις βάθος ανάλυση στα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών και την ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, μέσα από την ιστοπαθολογική περιγραφή των πρωτοπαθών λεμφωμάτων οστών, δίνεται η δυνατότητα ταξινόμησης και καλύτερης διάγνωσης της νόσου και κατά συνέπεια του σχεδιασμού της κατάλληλης θεραπείας του ασθενούς (Fend et al., 2024).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών μέσα από την βιβλιογραφική ανασκόπηση των ιστοπαθολογικών οντοτήτων.

Η δομή της διπλωματικής εργασίας αποτελείται από 4 επιμέρους κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται η δομή και η λειτουργία των οστών. Στις ενότητες που περιέχονται στο κεφάλαιο παρουσιάζεται η ανατομία των οστών, ο μυελός των οστών, τα κύτταρα που απαρτίζουν το μυελό των οστών, ο σχηματισμός και ανάπτυξη των οστών και η διαδικασία της αιμοποίησης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, παρουσιάζονται οι κυριότερες λεμφοειδείς νεοπλασίες που αναπτύσσονται στα οστά. Αρχικά, γίνεται η ταξινόμηση των λεμφοειδή νεοπλασιών, ενώ στη συνέχεια ορίζεται το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών, παρουσιάζεται η επιδημιολογία και η εντόπιση των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών, καθώς και η κλινική τους εικόνα.

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι ιστοπαθολογικές οντότητες των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών. Ειδικότερα, περιγράφονται, το διάχυτο

μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα, το λέμφωμα οριακής ζώνης, το λεμφοβλαστικό λέμφωμα και το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα Τ προέλευσης. Η διπλωματική εργασία ολοκληρώνεται με την παράθεση των συμπερασμάτων.

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

### Δομή και λειτουργία των οστών

#### 1.1 Η ανατομία των οστών

Το οστό αποτελεί έναν σύνθετο ιστό ο οποίος χαρακτηρίζεται ως ζωντανός καθώς μεταβάλλεται συνεχώς. Πρόκειται για έναν από τους πιο σκληρούς ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Τα οστά περιλαμβάνονται στο ερειστικό σύστημα, συνδέονται με αρθρώσεις και δημιουργούν τον ανθρώπινο σκελετό. Συνοπτικά αναφέρεται ότι, ο σκελετός στηρίζει το ανθρώπινο σώμα, καθορίζει τη μορφή του, σχηματίζει κοιλότητες στις οποίες υπάρχουν τα όργανα, συμβάλλει στην κίνηση του ατόμου, διαδραματίζει ρόλο στο αιμοποιητικό σύστημα μέσα από την παραγωγή κυττάρων στο μυελό των οστών, ενώ επίσης αποτελεί αποθήκη αλάτων και κυρίως ασβεστίου και φωσφόρου για τον οργανισμό.

Η εκτέλεση των βασικών λειτουργιών του οστού οφείλεται στην αρχιτεκτονική του δομή και την σύνθεση του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού. Το φλοιώδες οστό είναι πιο συμπαγές και άκαμπτο με αποτέλεσμα να ανταποκρίνεται πιο αργά στις αλλαγές των φορτίων, ενώ αντιθέτως το σπογγώδες οστό έχει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια ανά μονάδα όγκου και μεγαλύτερο ρυθμό μεταβολικής δραστηριότητας. Η εξωτερική και η εσωτερική επιφάνεια του οστού καλύπτεται από έναν συνδετικό ιστό που αποκαλείται αντίστοιχα ως περίοστεο και ενδόστεο. Στην πρώτη περίπτωση, το περίοστεο αποτελεί μια μεμβράνη που φέρει πυκνό συνδετικό ιστό, καλύπτοντας ολόκληρη την εξωτερική του επιφάνεια. Απουσία περιόστεου παρατηρείται σε σημεία που προσφύονται οι σύνδεσμοι και οι τένοντες, καθώς και στις αρθρικές επιφάνειες. Η βασική λειτουργία του περιόστεου είναι η θρέψη του οστίτη ιστού<sup>1</sup> και η ανακατασκευή του οστού. Αναφορικά με το ενδόστεο, πρόκειται για μια λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού, η οποία βρίσκεται στον μυελικό σωλήνα των μακρών οστών. Επισημαίνεται ότι τα οστά αποτελούνται κατά κύριο λόγο από

---

<sup>1</sup> Ο οστίτης ιστός αποτελείται από οστεοκύτταρα και μεσοκυττάρια ουσία, τα οποία δημιουργούν τα οστά.

τον οστίτη ιστό κυρίως, το συνδετικό ιστό (περιόστεο, ενδόστεο) και το χόνδρινο ιστό (αρθρικός χόνδρος που καλύπτει τις εξωτερικές επιφάνειες) (Καστορίνης κ. συν., 1999; Παπαδόπουλος κ. συν., 2011).

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## 1.2 Μυελός των οστών

Ο μυελός των οστών συναντάται στο μυελώδη αυλό των μακρών οστών και στις μυελοκυψέλες της σπογγώδους ουσίας και εμπεριέχεται σε ενήλικες κυρίως στα μακρά οστά, το στέρνο, τα οστά της πυέλου, τις πλευρές και τους σπονδύλους. Αποτελεί έναν συνδετικό ιστό μαλακού τύπου. Ουσιαστικά, ο μυελός των οστών αποτελεί μία ημίρρευστη ουσία, αποτελούμενη από αγγεία και νεύρα. Ο μυελός των οστών διακρίνεται σε δύο επιμέρους τύπους, οι οποίοι είναι οι εξής (Clarke, 2008; Καστορίνης κ. συν., 1999):

- ❖ Ο ερυθρός μυελός: το χρώμα του οφείλεται στην παρουσία πολλών ερυθροκυττάρων. Ο ερυθρός μυελός διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αιμοποιητική λειτουργία του οργανισμού και είναι πλούσιος σε κύτταρα του αίματος. Η παραγωγή των ερυθρών κυττάρων ξεκινάει από πριν από τη γέννηση του βρέφους, κατά το διάστημα της ολοκλήρωσης της εμβρυικής του ζωής. Μετά την γέννηση και μέχρι την παιδική ηλικία εκτός από ερυθροκύτταρα ο μυελός των οστών παράγει αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Κατόπιν, έως την ενηλικίωση του ατόμου η παραγωγή μειώνεται προοδευτικά, στα οστά όπου από ερυθρός μετατρέπεται σε ωχρός. Σημειώνεται βέβαια ότι, η διαδικασία της αιμοποίησης πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, καθώς ο ερυθρός μυελός παραμένει στις μεσοκυψέλες των σπονδύλων, του στέρνου, οστών της λεκάνης και τους κρανίου, αλλά και σε μεσοκυψέλες των πλευρών, σε αντίθεση με την βρεφική και παιδική ηλικία όπου εντοπίζεται σχεδόν σε όλα τα οστά.
- ❖ Ο ωχρός μυελός: είναι πλούσιος σε λιποκύτταρα για αυτό τον λόγο το χρώμα του είναι κίτρινο. Βρίσκεται στα περισσότερα μέρη των οστών του ενήλικα και δεν σχετίζεται με την αιμοποιητική λειτουργία, δηλαδή δεν παράγει κύτταρα του αίματος. Περίπου από την ηλικία των 20 ετών, ο ερυθρός μυελός των διαφύσεων αντικαθίσταται από ωχρό μυελό, εξαιτίας της συγκέντρωσης λίπους.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο μυελός των οστών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ανθρώπινο οργανισμό. Μεταξύ των βασικότερων λειτουργιών

του μυελού των οστών, περιλαμβάνονται οι κάτωθι (Καστορίνης κ. συν., 1999; Παπαδόπουλος κ. συν., 2011):

- Η αιμοποίηση
- Η αποθήκευση λίπους
- Η ανακατασκευή του οστού
- Η διάπλαση του οστού κατά την οστεογένεση

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

### 1.3 Τα κύτταρα των οστών

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο οστίτης ιστός αποτελεί τον κύριο ιστό από τον οποίο αποτελούνται τα οστά και αποτελείται από εξωκυττάρια ουσία, καθώς και από τρία διαφορετικά είδη κυττάρων, τα οποία είναι τα ακόλουθα (Παπαδόπουλος κ. συν., 2011):

- ❖ Οι οστεοβλάστες, οι οποίοι χρησιμεύουν για τη σύνθεση των οργανικών συστατικών της μεσοκυττάριας ουσίας.
- ❖ Τα οστεοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται μέσα στην μεσοκυττάρια ουσία.
- ❖ Οι οστεοκλάστες, οι οποίοι χρησιμεύουν για την απορρόφηση και ανακατασκευή του οστίτη ιστού.

Αναφορικά με τους οστεοβλάστες πρόκειται για κύτταρα που προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSC) και η μορφή τους είναι σε σχήμα κύβου. Οι οστεοβλάστες βρίσκονται κατά μήκος της επιφάνειας ενός οστού, αποτελούν περίπου έως το 6% των συνολικών μόνιμων οστικών κυττάρων και χρησιμεύουν για την λειτουργία του σχηματισμού του οστού. Ως πολωμένα κύτταρα, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν το οστεοειδές προς την μήτρα των οστών (Παγανού, 2019).

Τα οστεοκύτταρα αποτελούν σχεδόν το σύνολο του πληθυσμού των οστικών κυττάρων, καθώς ανέρχονται σε ποσοστό περίπου 90-95%. Τα οστεοκύτταρα, θεωρούνται από τα μακροβιότερα κύτταρα με διάρκεια ζωής που μπορεί να φτάσει έως και 25 έτη. Εν αντιθέσει με τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες που έχουν καθοριστεί από τις λειτουργίες τους κατά τον σχηματισμό και την απορρόφηση των οστών, τα οστεοκύτταρα λειτουργούν ως μηχανοαισθητήρες. Τα οστεοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύουν μηχανικές πιέσεις και φορτία που αναπτύσσονται, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν στην προσαρμογή του οστού στις καθημερινές μηχανικές του δυνάμεις. Για το λόγο αυτό, τα οστεοκύτταρα λειτουργούν ως ενορχηστρωτές ρυθμίζοντας τις δραστηριότητες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών.

Τέλος, οι οστεοκλάστες αποτελούν πολυπύρηννα κύτταρα τα οποία προέρχονται από μονοπύρηννα κύτταρα του μυελού των οστών υπό την επίδραση πολλών παραγόντων. Συνήθως τα τμήματα των οστεοκλαστών απορροφούν οστίτη



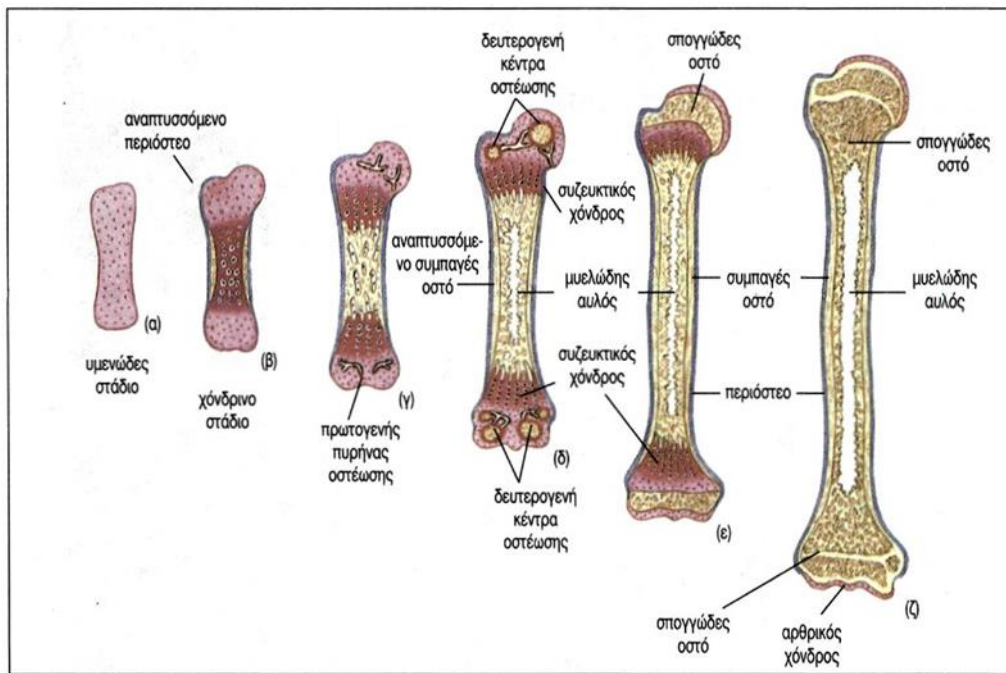
ιστό, ενώ άλλα παραμένουν αδρανή. Πρόκειται για κύτταρα που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίσουν ένα κατεστραμμένο ή παλαιό οστό, το οποίο στη συνέχεια καταστρέφουν (διαδικασία οστικής απορρόφησης). Μέσω της συγκεκριμένης διαδικασίας απελευθερώνονται πρωτεϊνικά μόρια τα οποία κινητοποιούν την δεύτερη ομάδα κυττάρων (οστεοβλάστες) για τον επανασχηματισμό του οστού. Επιπλέον, έχει καταγραφεί ότι, οι οστεοκλάστες πραγματοποιούν και άλλες λειτουργίες, όπως για παράδειγμα το γεγονός ότι παράγουν παράγοντες που ονομάζονται κλαστοκίνες για τον έλεγχο των οστεοβλαστών κατά την διαδικασία αναδιαμόρφωσης των οστών (Belido, 2014; Matsuo & Irie, 2008; Παγανού, 2019).

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

#### 1.4 Σχηματισμός και ανάπτυξη των οστών

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα οστά του ανθρώπου σχηματίζονται κατά την εμβρυική ζωή, όπου δημιουργείται μία ειδική μορφή συνδετικού ιστού αποτελούμενη από υμενώδη σκελετό. Στα περισσότερα οστά, ο υμενώδης ιστός αντικαθίσταται προοδευτικά, αρχικά με χόνδρινο ιστό και στη συνέχεια με οστίτη ιστό. Εξαιρέση αποτελούν τα οστά του κρανίου, όπου ο υμενώδης ιστός αντικαθίσταται απευθείας από οστίτη ιστό. Η συγκεκριμένη διαδικασία αποκαλείται ως ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση και αρχίζει όταν ομάδες κυττάρων στον υμενώδη ιστό διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, οι οποίοι αναπαράγονται και συγκροτούν το κέντρο οστεοποίησης. Οι οστεοβλάστες παράγουν το πρωτογενές κέντρο οστεοποίησης, το οποίο ακολούθως ασβεστοποιείται. Η προοδευτική αντικατάσταση του χόνδρινου ιστού ονομάζεται ως ενδοχόνδρια οστεοποίηση (Εικόνα 1). Στην προκειμένη περίπτωση, ο χόνδρινος ιστός αντικαθίσταται από οστίτη ιστό μέσα από προκαθορισμένες θέσεις, οι οποίες ορίζονται ως πρωτογενείς πυρήνες οστεοποίησης. Σε ένα μακρό οστό υπάρχει αρχικά ένας μόνο πυρήνας οστεοποίησης στις επιφύσεις, μέσα στο οποίο οι οστεοβλάστες παράγουν το οργανικό τμήμα του οστίτη ιστού. Όσο παράγεται ο οστίτης ιστός τόσο εγκλωβίζονται μέσα στους πυρήνες οστεοποίησης οι οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα.

Η αύξηση του οστικού οστού πραγματοποιείται κυκλικά γύρω από τον πυρήνα οστεοποίησης, ενώ κατά μήκος του οστού, η αύξηση του οστικού ιστού γίνεται προς τα δύο άκρα του οστού. Η αύξηση των οστών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της αυξητικής ορμόνης και των φυλετικών ορμονών. Σημειώνεται ότι, στα οστά πραγματοποιείται συνεχώς ανταλλαγή ουσιών, δηλαδή συνεχής απορρόφηση και εναπόθεσή τους. Από τη μία πλευρά, ο οστίτης ιστός αποικοδομείται από τους οστεοκλάστες και σχηματίζεται συνεχώς από οστεοβλάστες. Οι οστεοκλάστες από την πλευρά τους απομακρύνουν τα κατεστραμμένα οστεοκύτταρα και την μεσοκυττάρια ουσία, ενώ οι οστεοβλάστες αναλαμβάνουν τη δημιουργία νέας ουσίας (Καστορίνης κ. συν., 1999).



**Εικόνα 1. Στάδια χονδρογενούς οστεογένεσης**

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΗ

## 1.5 Αιμοποίηση

Η διαδικασία της αιμοποίησης σχετίζεται με την παραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό. Η εν λόγω διαδικασία περιλαμβάνει την αυτόματη ανανέωση των αιμοποιητικών κυττάρων, τη δέσμευση ορισμένων προγονικών κυττάρων προς συγκεκριμένη κατεύθυνση διαφοροποίησης, τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων (πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα) και τη διαφοροποίηση τους προς συγκεκριμένα ώριμα κύτταρα του αίματος.

Η διαδικασία της αιμοποίησης ξεκινά από τα πρώτες εβδομάδες της κύησης (3η εβδομάδα) και πραγματοποιείται εξωεμβρυικά στο λεκιθικό σάκο, μέσα στον οποίο βρίσκονται τα πρώτα αιμοποιητικά κύτταρα. Τα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται από τους αιμαγγειοβλάστες, οι οποίοι αποτελούν προγονικά κύτταρα που έχουν την ικανότητα να εξελιχθούν τόσο σε ενδοθηλιακά όσο και προς αιμοποιητικά κύτταρα.

Από την πέμπτη εβδομάδα της κύησης τα αιμοποιητικά κύτταρα μετακινούνται σε άλλες αιμοποιητικές περιοχές (κυρίως στο ήπαρ), ενώ την 10η εβδομάδα μετακινούνται προς τις οστικές κοιλότητες όπου και παραμένουν. Προς το τέλος της εμβρυικής ζωής η αιμοποίηση πραγματοποιείται σε ένα σύνθετο περιβάλλον μέσα στην κοιλότητα του μυελού των οστών που αποτελεί και την μοναδική φυσιολογική θέση της αιμοποίησης μετά τη γέννηση.

Ο μυελός των οστών είναι χαλαρός, συνδετικός ιστός, ένα τρισδιάστατο πλέγμα το οποίο αποτελείται από ινίδια, αγγεία, στρωματικά κύτταρα και μια άμορφη πρωτεϊνούχο εξωκυττάρια ουσία. Το πλέγμα σχηματίζει νησίδια, όπου βρίσκονται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται οι αιμοποιητικές κυτταρικές προβαθμίδες στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον. Όσον αφορά τα στρωματικά κύτταρα διακρίνονται σε: ινοβλάστες, λιποκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα δικτύου και ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η άμορφη πρωτεϊνούχος εξωκυττάρια ουσία περιλαμβάνει: το κολλαγόνο I, IV και πρωτεΐνες προσκόλλησης (γλυκοζαμινογλυκάνες, λαμινίνη, αιμονεκτίνη, φμπρονεκτίνη) (Καστορίνης κ. συν., 1999; Παπαδόπουλος κ. συν., 2011).

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

### Λεμφοειδείς νεοπλασίες και πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών

#### 2.1 Λεμφοειδείς νεοπλασίες - Ταξινόμηση

Τα λεμφώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κακοηθειών του λεμφικού ιστού. Οι προσπάθειες ταξινόμησης των λεμφωμάτων έχουν ξεκινήσει από τη δεκαετία του '90, όπου η διάκρισή τους στηρίζεται στα διακριτά διαμερίσματα της αρχιτεκτονική των λεμφαδένων και τα κυτταρολογικά τους χαρακτηριστικά. Τις τελευταίες δεκαετίες (από τη δεκαετία '00) έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ταξινόμηση των λεμφωμάτων, μέσα από την κατηγοριοποίηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, καθώς μέχρι τότε επικρατούσε σύγχυση ως προς τις διαφορετικές οντότητες (ανοσοϊστοχημικές, κυτταρογενετικές, νοσολογικές, κ.α.) που χρησιμοποιούνταν για την ταξινόμησή τους (Λιάπης & Καρμίρης, 2010).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα λεμφώματα αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες καθώς διαφέρουν ως προς τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, τα ανοσοφαινοτυπικά, κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα. Γενικά, τα λεμφώματα διακρίνονται στις εξής κατηγορίες (Jamil & Mukkamalla, 2023):

- Νεοπλάσματα από Β- κύτταρα: πρόκειται για νεοπλάσματα από πρόδρομα Β- κύτταρα, νεοπλάσματα από ώριμα Β- κύτταρα και υπερπλασίες Β- λεμφοκυττάρων οι οποίες δεν αποτελούν απαραίτητα κακοήθεια αλλά υπάρχει κίνδυνος να αναπτυχθούν στο έδαφός τους λεμφώματα στο μέλλον
- Νεοπλάσματα από Τ- κύτταρα και ΝΚ- κύτταρα: νεοπλάσματα από πρόδρομα Τ- κύτταρα και νεοπλάσματα από ώριμα Τ- κύτταρα και ΝΚ- κύτταρα.
- Λέμφωμα Hodgkin (νόσος Hodgkin).
- Λέμφωμα σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας (λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας).

Από τα παραπάνω, τα λεμφώματα από Β, Τ και ΝΚ- κύτταρα ανήκουν σε μία ευρύτερη κατηγορία η οποία αποτελεί τα μη- Hodgkin λεμφώματα (Jamil & Mukkamalla, 2023).

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

## 2.2 Πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών

### 2.2.1 Ορισμός

Το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών (Primary bone lymphoma - PBL) αποτελεί έναν υποτύπο λεμφώματος το οποίο επηρεάζει αποκλειστικά τον σκελετό (οστά ή/και μυελό των οστών) (Bindal et al., 2020). Ουσιαστικά, με την έννοια πρωτοπαθές προσδιορίζεται ότι το λέμφωμα έχει αναπτυχθεί εντός του οστού, με μονήρη ή πολλαπλές οστικές εντοπίσεις διαφορετικά αποκαλείται ως δευτεροπαθές (έχει επεκταθεί στο οστό ενώ έχει αναπτυχθεί σε άλλο σημείο). Πρόκειται για έναν σπάνιο κακοήγη όγκο, ο οποίος ως επί το πλείστον ανήκει στα μη Hodgking λεμφώματα (NHL), ενώ μόλις το 6% αυτών εκτιμάται ότι σχετίζεται με νόσο Hodgkin. Το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών περιγράφηκε αρχικά από τον Oberling (1929), ενώ από το 1939 ο εν λόγω τύπος λεμφώματος θεωρείται ως ξεχωριστή οντότητα, με διήθηση του οστού ή και των παρακείμενων μαλακών ιστών. Σημειώνεται ότι, εάν η διάγνωση πραγματοποιηθεί σε προχωρημένα στάδια της νόσου, είναι πιθανό να μην μπορεί να προσδιοριστεί εάν πρόκειται για πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές λέμφωμα (Muller et al., 2020).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών χαρακτηρίζεται από μεμονωμένες οστικές αλλοιώσεις χωρίς εμπλοκή περιφερικών λεμφαδένων ή με πολυοστική εμπλοκή, η οποία ωστόσο δεν σχετίζεται με άλλη σπλαχνική ή λεμφαδενική νόσο (Bindal et al., 2020).

### 2.2.2 Εντόπιση Πρωτοπαθούς λεμφώματος ιστών

Συνήθως, το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών παρουσιάζει μονήρη εκδήλωση (70%) κυρίως στο μηριαίο και εν συνεχεία στο βραχιόνιο οστό, ενώ όταν εμφανίζεται με πολυοστική μορφή, συνήθως αυτό συμβαίνει στη σπονδυλική στήλη (Λαλαγιάννη, 2017). Κατά κύριο λόγο το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών εντοπίζεται σε μακριά οστά, όπως η περιοχή του γόνατος και το μηριαίο οστό, ενώ επίσης συχνή εντόπιση παρουσιάζεται στο βραχιόνιο οστό, τα οστά της πυέλου, τους σπόνδυλους, τα οστά του κρανίου, την κνήμη και τα οστά του αυχένα. Βέβαια, η εντόπισή του μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετικού συστήματος. Στα σημεία που εντοπίζεται το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών συχνά παρατηρούνται κλινικά συμπτώματα όπως το τοπικό οίδημα, το οστικό άλγος, το παθολογικό κάταγμα και η σφύζουσα μάζα (Bindal et al., 2020; Yahyaoui et al., 2020).

Για τον εντοπισμό του πρωτοπαθούς λεμφώματος των οστών είναι αναγκαία η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI), καθώς μέσα από τη συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδο, πραγματοποιείται πρόιμη ανίχνευση πιθανής λεμφαδενοπάθειας, απεικόνιση του μυελού των οστών, αλλά και την κατάσταση που βρίσκεται ο φλοιός και πως επεκτείνεται ο νεοπλασματικός ιστός (Kapanos et al., 2023).



### 2.2.3 Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα

Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς λεμφώματος των οστών εκτιμάται από 3% έως 7% μεταξύ των πρωτοπαθών όγκων των οστών και λιγότερο από 2% επί του συνόλου των λεμφωμάτων στον ενήλικο πληθυσμό (Bindal et al., 2020). Το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών συναντάται συνήθως σε άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας (45-60 ετών), με το ποσοστό των ασθενών άνω των 30 ετών να ξεπερνά το 90%. Σε παιδιά κάτω των 10 ετών, εμφανίζεται σπανιότερα, ενώ ως προς το φύλο παρουσιάζεται μία οριακά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες με αναλογία Α/Θ – 1.2 έως 1.8.

Η έγκαιρη διάγνωση (πρώιμα στάδια ανάπτυξης) (Liu et al., 2020) και η θεραπεία του πρωτοπαθούς λεμφώματος (χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) συνδέεται με πρόγνωση περίπου 70% για διάστημα 5 ετών. Γενικότερα, σε σχέση με άλλους πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους, το πρωτοπαθές λέμφωμα παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση, ενώ αντίστοιχα, υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης παρατηρούνται και συγκριτικά με τα δευτεροπαθή λεμφώματα των οστών. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι, σε παιδιατρικό πληθυσμό με πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών, η πρόγνωση είναι ακόμα καλύτερη και πιο συγκεκριμένα ξεπερνά το 95% ποσοστό επιβίωσης στην πενταετία (Kanavos et al., 2023). Όσον αφορά την κλινική εικόνα των ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών, συνήθως παρατηρείται επώδυνη διόγκωση και απεικονιστικά διηθητική βλάβη, με επέκταση στα μαλακά μόρια (Λαλαγιάννη, 2017; Mayo Clinic, 2024; Ren et al., 2016).

Σημειώνεται βέβαια ότι ανάλογα με το σημείο που εντοπίζεται το πρωτοπαθές λέμφωμα, είναι πιθανό να προκαλούνται και άλλα συμπτώματα εξαιτίας των δυσλειτουργιών που ενδεχομένως εμφανίζονται στην περιοχή. Για παράδειγμα, το πρωτοπαθές λέμφωμα στο κροταφικό οστό συνδέεται με την απώλεια ακοής (κυρίως είναι προσωρινή) του ασθενούς (Jiang & Saadia-Redleaf, 2011), ή όταν εντοπίζεται κοντά στους οφθαλμούς μπορεί να εκδηλώνεται θόλωση της όρασης, κ.λπ. (Λαλαγιάννη, 2017). Επισημαίνεται βέβαια ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να είναι για μεγάλο χρονικό διάστημα ασυμπτωματικός (Λιάπης & Καρμίρης, 2010).

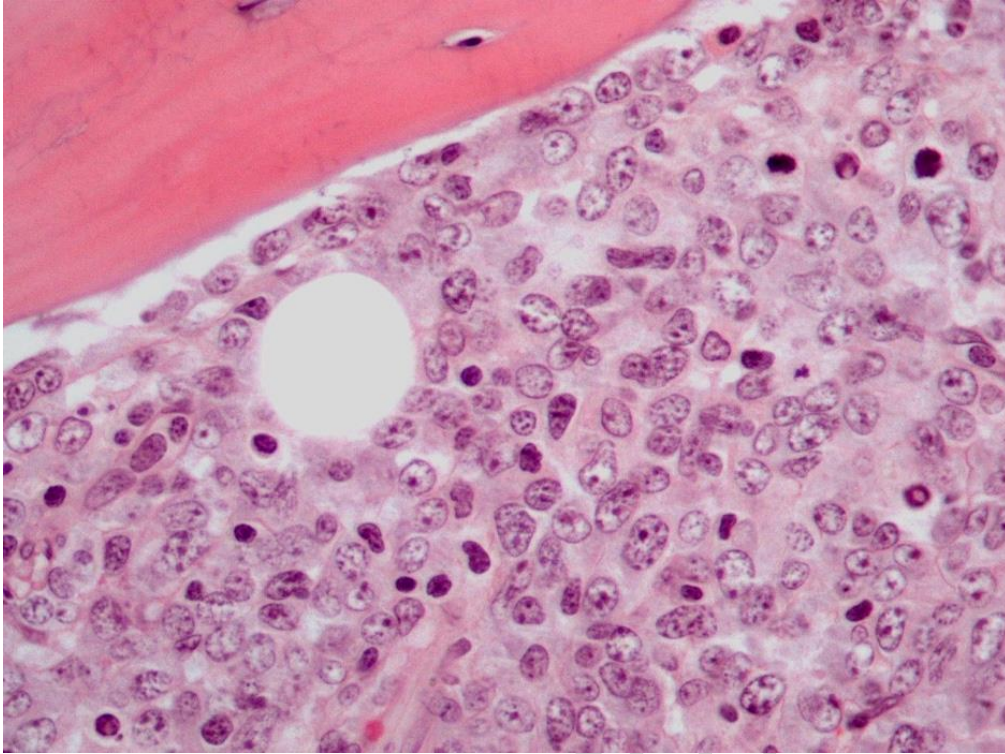
## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### Ιστοπαθολογικές οντότητες πρωτοπαθών λεμφωμάτων οστών

#### 3.1 Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα των οστών (PB-DLBCL)

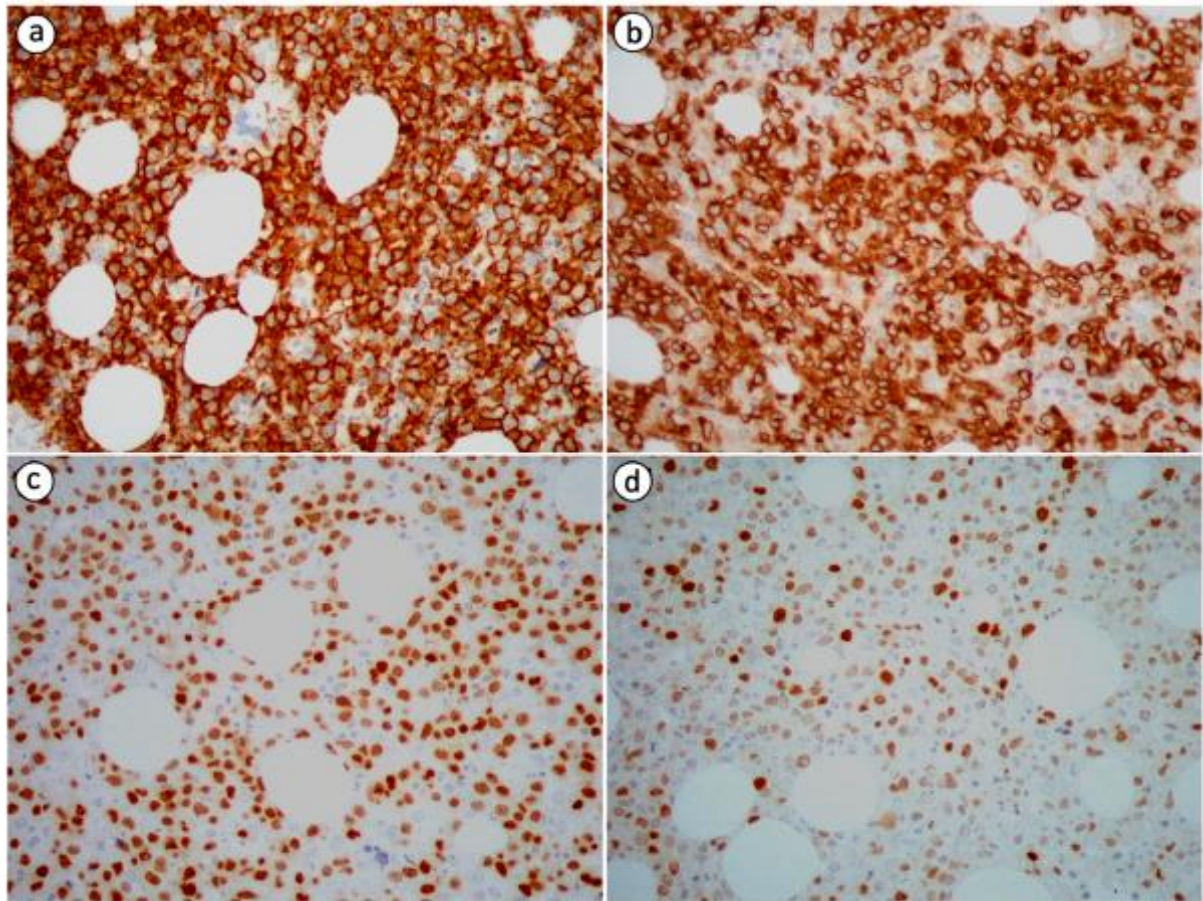
Το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο μέρος των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών, με το DLBCL να είναι ο κυρίαρχος ιστολογικός τύπος αποτελώντας περίπου το 80% των περιπτώσεων. Τα περιστατικά PB-DLBCLs παρουσιάζουν διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης (Εικόνα 2), τα κύτταρα είναι μεγάλα και άτυπα κύτταρα ή ένα μείγμα μικρών και μεγάλων κυττάρων, με άφθονο υπόστρωμα αποτελούμενο από T λεμφοκύτταρα. Το διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα μπορεί να παρουσιάζει ανοσοβλαστική μορφολογία και να χαρακτηρίζεται από αμφίφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνες που έχουν ακανόνιστο μέγεθος (Κανανος et al., 2023). Οι οστεοδοκίδες είναι φυσιολογικής μορφολογίας ή παχυσμένες, ενώ συνήθως το υπόστρωμα είναι ινωτικό.

Έχει αναφερθεί ότι τα κύτταρα του λεμφώματος μπορούν να αποκτήσουν ατρακτοκυτταρική μορφολογία καθώς διηθούν το οστόν και τα μαλακά μόρια. Επιπλέον, έχει υποτεθεί ότι τα κύτταρα του λεμφώματος μεσολαβούν στη διαδικασία πρόσληψης ατρακτόμορφης μορφολογίας εκκρίνοντας συγκεκριμένες κυτοκίνες, όπως TNF- $\alpha$ , παράγοντα ανάπτυξης των αιμοπεταλίων (PDGF) και μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα (TGF)- $\beta$ . Αυτές οι κυτοκίνες προκαλούν ίνωση και πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τα νεοπλασματικά κύτταρα συμπεριφέροντάς τα σε ατρακτόμορφο σχήμα.



**Εικόνα 2. Ιστολογική απεικόνιση διάχυτου μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος**

Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για δείκτες Β-κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των δεικτών CD19, CD20 (Εικόνα 3a), LCA/CD45, CD79a (Εικόνα 3b) και PAX5 (Εικόνα 3c). Από την άλλη πλευρά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι αρνητικά για δείκτες Τ-κυττάρων όπως οι δείκτες CD3 και CD5. Η ανοσοέκφραση των δεικτών CD10, BCL-6, MUM1 (Εικόνα 3d), καθώς και C-MYC είναι ποικίλη (Bellas et al., 2014; Kanavos et al., 2023; Kim et al., 2022; Sethi et al., 2019).



**Εικόνα 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση διάχυτου μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος**

Σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η συνέκφραση των δεικτών C-MYC και BCL2 χωρίς υποκείμενες διαμεταθέσεις των γονιδίων είναι ενδεικτικές δυσμενούς πρόγνωσης. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν το 20-30% των DLBCL (Kanavos et al., 2023).

Κάποιοι μελετητές όπως οι Lima και συνεργάτες και άλλοι χρησιμοποίησαν τον *in situ* φθορίζοντα υβριδισμό (FISH) για να εξετάσουν 63 περιπτώσεις PB-DLBCL και έλαβαν 32 ερμηνεύσιμα αποτελέσματα. Η σύντηξη t(14;18) (q32;q21) ανιχνεύθηκε στο 28% των περιπτώσεων. Αυτό το ποσοστό είναι σημαντικά υψηλότερο από αυτό που αναφέρεται σε περιπτώσεις εξωλεμφαδενικού DLBCL αλλά είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα που βρέθηκαν σε λεμφαδενικές εντοπίσεις, υποδηλώνοντας ότι το PB-DLBCL είναι πιο κοντά στο λεμφαδενικό παρά στο εξωλεμφαδενικό DLBCL. Αναδιατάξεις των C-MYC και BCL-2 ανιχνεύθηκαν στο 9 και 28% των περιπτώσεων αντίστοιχα, και μια περίπτωση παρουσίασε αναδιατάξεις

και στα δύο γονίδια, το οποίο αν και σπάνιο είναι κλασικό σε λεμφαδενικά επιθητικά B λεμφώματα. Παρόλο που το BCL-6 αναδιατάσσεται συχνά σε DLBCL λεμφαδενικής και εξωλεμφαδενικής εντόπισης, οι Lima και συνεργάτες ανέφεραν ότι το γονίδιο BCL-6 καθώς και τα γονίδια ALK, PAX 5 και κυκλίνη D1 δεν παρουσίασαν αναδιατάξεις σε όλες τις 32 περιπτώσεις που εξέτασαν. Σύμφωνα με τους συγγραφείς τα αποτελέσματα τους υποδηλώνουν ότι το PB-DLBCL αντιπροσωπεύει μια ξεχωριστή ομάδα εντός της κατηγορίας των εξωλεμφαδενικών B λεμφωμάτων με βάση τα ευρήματά τους.

Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες ανέφεραν περιπτώσεις PB-DLBCL με αναδιάταξη BCL-6. Μια κλινοπαθολογική μελέτη που διεξήχθη από τους Bhagavathi και συνεργάτες έδειξε αναδιατάξεις των γονιδίων C-MYC, BCL-2 και BCL-6 στο 9, 19 και 14% των εξεταζόμενων περιπτώσεων αντίστοιχα. Επιπλέον οι Li και συνεργάτες ανέφεραν αναδιατεταγμένα γονίδια C-MYC, BCL-2 και BCL-6 στις 29, 25 και 50% των εξεταζόμενων περιπτώσεων, αντίστοιχα και δήλωσαν ότι η συχνότητα αναδιάταξης του γονιδίου C-MYC βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στο PB-DLBCL (29%) σε σύγκριση με το μη οστικό de novo DLBCL (12%) και το λεμφαδενικό DLBCL (9%). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη οστικό DLBCL και δευτερογενή προσβολή των οστών από το DLBCL, οι ασθενείς με PB-DLBCL είχαν λιγότερο συχνά μεγάλη ηλικία, B συμπτώματα, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης ορού και υψηλό Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη κατά τη διάγνωση, είχαν συχνότερα υπότυπο βλαστικού κέντρου (GC) (περίπου 90%) και πλήρη ύφεση και είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση. Τα 5ετή ποσοστά ελεύθερα εξέλιξης της νόσου και συνολικής επιβίωσης των ασθενών με PB-DLBCL ήταν 80% και 93%, αντίστοιχα, ανώτερα τόσο από τους GC B-cell-like (GCB) όσο και από τους ενεργοποιημένους B κυτταρικούς υποτύπους του DLBCL. Περαιτέρω διαστρωμάτωση των μη οστικών υποτύπων κυττάρων προέλευσης DLBCL από κλινικούς παράγοντες έδειξε ότι το PB-DLBCL είχε παρόμοια ποσοστά επιβίωσης με τον υποτύπο κεντροκυτταρικής προέλευσης (CC) του DLBCL-GCB που ταξινομήθηκε από τον αλγόριθμο γονιδιακής υπογραφής που σχετίζεται με τα B-κύτταρα. Για την καλύτερη κατανόηση της ευνοϊκής έκβασης των ασθενών με PB-DLBCL, πραγματοποιήθηκε προφίλ γονιδιακής έκφρασης και προφίλ microRNA σε ένα μικρό υποσύνολο PB-DLBCL. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το PB-DLBCL είναι κλινικά διακριτό και το κύτταρο προέλευσης του PB-DLBCL προέρχεται από

κεντροκύτταρα στο GC, τα οποία βιολογικά αποδίδονται για την ευνοϊκή πρόγνωση του PB-DLBCL.

Στη μελέτη του Groen και των συνεργατών του, συνολικά συμπεριλήφθηκαν 103 ασθενείς με O-DLBCL και συγκρίθηκαν με 63 εξωλεμφοαδενικά μη οστικά (NO)-DLBCLs με φαινότυπο βλαστικού κέντρου B-κυττάρων (NO-DLBCL-GCB). Το κύτταρο προέλευσης προσδιορίστηκε με ανοσοϊστοχημεία και προφίλ γονιδιακής έκφρασης (GEP) χρησιμοποιώντας ανάλυση (εκτεταμένης)-NanoString/Lymph2Cx. Τα προφίλ μετάλλαξης εντοπίστηκαν με στοχευμένη βαθιά αλληλούχιση επόμενης γενιάς, συμπεριλαμβανομένων 52 γονιδίων σχετικών με λέμφωμα B-κυττάρων. Τα O-DLBCLs, συμπεριλαμβανομένων 34 PB-DLBCLs, ταξινομήθηκαν κυρίως ως φαινότυπος GCB με βάση την ανοσοϊστοχημεία (74%) και την ανάλυση NanoString (88%). Η μη εποπτευόμενη ιεραρχική ομαδοποίηση ενός με την πλατφόρμα NanoString/Lymph2Cx αποκάλυψε σημαντικά διαφορετικές ομάδες GEP για τα PB-DLBCL σε αντίθεση με το NO-DLBCL-GCB ( $P < .001$ ). Τα επίπεδα έκφρασης 23 γονιδίων από 2 διαφορετικά στοχευμένα πάνελ GEP έδειξαν έναν φαινότυπο τύπου κεντροκυττάρων για το PB-DLBCL, ενώ το NO-DLBCL-GCB παρουσίασε μια σύσταση που μοιάζει με κεντροβλάστη. Το PB-DLBCL είχε σημαντικά συχνότερες μεταλλάξεις σε τέσσερα γονίδια που σχετίζονται με το GCB (δηλαδή, B2M, EZH2, IRF8, TNFRSF14) σε σύγκριση με το NO-DLBCL-GCB ( $P = .031$ ,  $P = .010$ ,  $P = .047$  και  $P = .003$ , αντίστοιχα). Το PB-DLBCL, με το αντίστοιχο ειδικό προφίλ μετάλλαξης, συσχετίστηκε σημαντικά με ανώτερη επιβίωση σε σύγκριση με ισοδύναμο Ann Arbor περιορισμένου σταδίου I/II NO-DLBCL-GCB ( $P = .016$ ). Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει ότι το PB-DLBCL χαρακτηρίζεται από φαινότυπο GCB, με μοτίβο GEP που μοιάζει με κεντροκύτταρα και προφίλ μεταλλάξεων που σχετίζονται με το GCB (και τα δύο εμπλέκονται στην ανοσολογική επιτήρηση) και ευνοϊκή πρόγνωση. Αυτά τα νέα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη βιολογία παρέχουν στοιχεία ότι το PB-DLBCL αντιπροσωπεύει μια ξεχωριστή εξωλεμφοαδενική οντότητα DLBCL και το συγκεκριμένο μεταλλαγμένο τοπίο του προσφέρει δυνατότητες για στοχευμένες θεραπείες (π.χ. αναστολείς EZH2).

Συμπερασματικά, νεότερα δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι ασθενείς με PB-DLBCL είναι νεότεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς με συστηματικό DLBCL, είναι πιο πιθανή η απουσία B συμπτωμάτων, η απουσία αυξημένης LDH, το υψηλό IPI score και η καλύτερη ανταπόκριση στην αρχική ΧΜΘ (σημαντικά καλύτερες OS,

PFS) , ενώ υπάρχουν διαφορές στο γενωμικό προφίλ σε σχέση με το συστηματικό DLBCL με επινέμεση οστών ().

### 3.2 Λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα (Follicular Lymphoma) είναι ο δεύτερος πιο συχνός ιστολογικός τύπος λεμφωμάτων των οστών και αντιπροσωπεύει περίπου το 25% του συνόλου των συστηματικών λεμφωμάτων. Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη διαμετάθεσης t(14;18) (q32;q21), δίνοντας πλεονέκτημα επιβίωσης στα λεμφωματικά κύτταρα μέσω υπερέκφρασης της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης BCL-2 (Αποστολίδης, 2013; Shastri et al., 2017).

Επιδημιολογικά, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Αμερική και σε χώρες της Δυτικής Ευρώπης. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες με την αναλογία αρρένων/ θηλέων να είναι 1/1,7. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων στη διάγνωση του λεμφοζιδιακού λεμφώματος παρουσιάζεται γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ενώ στο δεύτερο ή τρίτο στάδιο βρίσκονται περίπου το ένα τρίτο των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Cerhan, 2020).

Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα εντοπίζεται ως επί το πλείστον στους λεμφαδένες, ενώ επίσης μπορεί να εντοπιστεί στον σπλήνα, τον μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και τον δακτύλιο του Waldeyer. Σε γενικευμένες νόσους, ο εντοπισμός του λεμφοζιδιακού λεμφώματος μπορεί να πραγματοποιηθεί και στο γαστρεντερικό σύστημα (γαστρεντερικός σωλήνας) και τα μαλακά μόρια. Όταν εντοπίζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα ενδέχεται να είναι πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό, το οποίο εμφανίζεται συχνά στο δωδεκαδάκτυλο. Αναφέρεται επίσης ότι, όταν είναι πρωτοπαθές με εξωλεμφαδενική εντόπιση, μπορεί να διαγνωστεί σε σημεία όπως οι οφθαλμοί, ο μαστός και οι όρχεις.

Συνήθως, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον εστιακά οζώδες πρότυπο ανάπτυξης, το οποίο αποτελείται από πυκνά διατεταγμένους όζους. Σημειώνεται ότι, στους νεοπλασματικούς όζους απουσιάζει συνήθως η ζώνη

του μανδύα. Επιπλέον, οι τύποι των κυττάρων (κεντροβλάστες και κεντροκύτταρα) παρουσιάζουν μικτή κατανομή, ενώ επίσης δεν αναγνωρίζονται τα μακροφάγα εντός των όζων.

Για την ταξινόμηση του λεμφοζιδιακού λεμφώματος πραγματοποιείται διαβάθμιση βάσει του αριθμού των κεντροβλαστών (μεγάλα κύτταρα). Η εν λόγω ταξινόμηση (grading) προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας βάσει της οποίας τα λεμφοζιδιακά λεμφώματα ανήκουν σε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες (Khanlari & Champan, 2022; Kurz et al., 2023):

- Grade 1: αναγνωρίζονται λιγότερες από 5 κεντροβλάστες ανά μεγάλο οπτικό πεδίο
- Grade 2: εντοπίζονται από 6 έως 15 κεντροβλάστες σε μεγάλο οπτικό πεδίο
- Grade 3A: περισσότερες από 15 κεντροβλάστες σε μεγάλο οπτικό πεδίο, με παρουσία κεντροκυττάρων
- Grade 3B: απουσία κεντροκυττάρων

Στη νέα ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2022) η βαθμοποίηση των λεμφοζιδιακών λεμφωμάτων καταργείται, ενώ διατηρείται στην ταξινόμηση του ICC (2022). Ιστολογικά χαρακτηριστικά των επιμέρους κατηγοριών συνοψίζονται στον Πίνακα που ακολουθεί (Khanlari & Champan, 2022).

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το λεμφοζιδιακό λέμφωμα**

Grade	Ταξινόμηση	Ανοσοϊστοχημεία - Κυτταρογενετική
1	0-5 κεντροβλάστες/ HPF <sup>2</sup> (Μεγάλο Οπτικό Πεδίο)	IHC <sup>3</sup> CD10: + (95% - 100%) BCL2: + (85% - 90%) FISH
2	6-15 κεντροβλάστες/ HPF	BCL2 διαμετάθεση: + (80% - 90%) BCL6 αναδιάταξη: + (3% - 15%) Ki-67 <sup>4</sup> : < 20%

<sup>2</sup> HPF= High Power Field [0.159 mm<sup>2</sup> (×40 objective)]

<sup>3</sup> Immunohistochemistry (IHC) = ανοσοϊστοχημεία

<sup>4</sup> Ki-67 = δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού



3	> 15 κεντροβλάστες/ HPF	IHC CD10: + (80% - 95%) BCL2: + (50% - 75%)
3A	Παρουσία κεντροκυττάρων	FISH BCL2 διαμετάθεση: + (60% - 70%) BCL6 αναδιάταξη: + (30% - 40%) Ki-67: > 20%
		IHC CD10: + (40% - 85%) BCL2: + (45% - 75%)
3B	Απουσία κεντροκυττάρων	FISH BCL2 διαμετάθεση: + (15% - 30%) BCL6 αναδιάταξη: + (40% - 50%) CD10-IRF4/MUM1+: κοινό Ki-67: > 50%

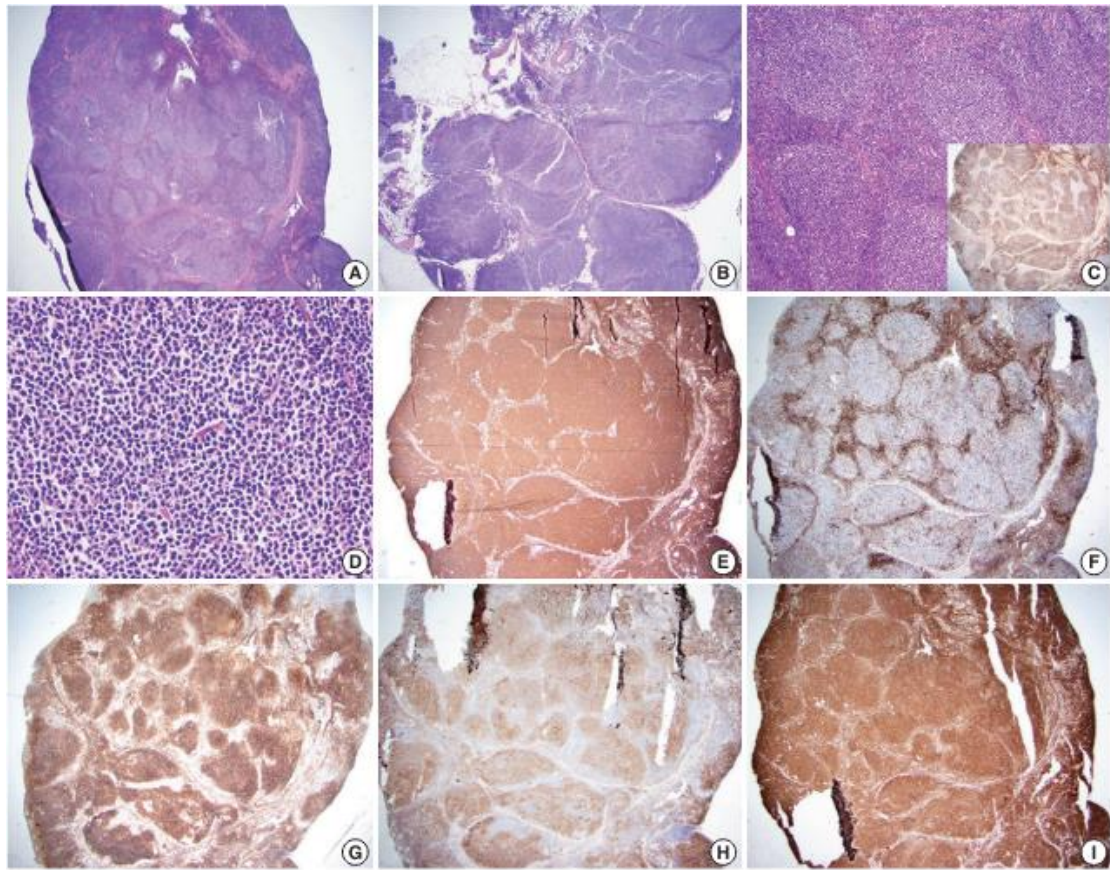
Οι περιπτώσεις 1 και 2 αξιολογούνται ως χαμηλού ιστολογικού βαθμού. Εφόσον δεν διαφαίνεται υψηλή παρουσία κεντροβλαστών, η κλινική συμπεριφορά είναι ήπια, οπότε χρησιμοποιείται ο όρος: βαθμός κακοήθειας 1/2. Σημειώνεται ωστόσο ότι, σε περίπτωση που σε ένα λεμφοζιδιακό λέμφωμα που έχει χαρακτηριστεί ως χαμηλού ιστολογικού βαθμού, αλλά παρατηρηθεί κάποια περιοχή με βαθμό 3, τότε η κλινική διάγνωση του λεμφώματος θα εκτιμηθεί με βάση τον συνδυαστικό βαθμό κακοήθειας (Khanlari & Champan, 2022). Επίσης, αναφέρεται ότι μεταξύ των βαθμών 3A και 3B, στην πρώτη περίπτωση συχνά απουσιάζει η t(14;18) και ποικίλει η έκφραση του CD10, ενώ στον βαθμό 3B, τα λεμφώματα μοιάζουν περισσότερο βιολογικά με διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα B λεμφοκύτταρα (Αποστολίδης, 2013).

Στις εικόνες που ακολουθούν παρουσιάζονται ιστολογικά χαρακτηριστικά των λεμφοζιδιακών λεμφωμάτων μέσα από λήψη βιοψιών και ανοσοϊστοχημικών χρώσεων.

Στην πρώτη Εικόνα αποτυπώνεται η αρχιτεκτονική των λεμφαδένων στην οποία υπάρχουν πολυάριθμοι όζοι με λέπτυνση ή απουσία μανδύα. Στην προκειμένη περίπτωση, τα λεμφοζιδιακά λεμφώματα ανήκουν στα πρώτα στάδια, όπου

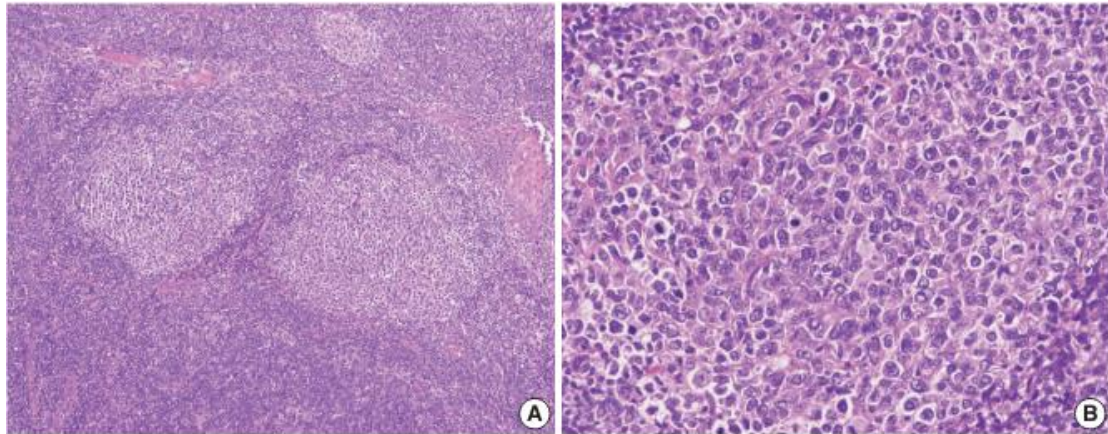
χαρακτηρίζονται ως χαμηλού ιστολογικού βαθμού. Οι Εικόνες 4A έως 4D προέρχονται από εικόνες H&E, ενώ οι Εικόνες 4E έως 4I (συμπεριλαμβανομένης της ένθετης Εικόνας XXC) είναι εικόνες ανοσοϊστοχημικών χρώσεων. Στο τμήμα A εντοπίζονται σημεία σκλήρυνσης, ενώ στις εικόνες B και C το νεόπλασμα επεκτείνεται και λεπτύνεται η ζώνη μανδύα, αντίστοιχα. Στο ένθετο τμήμα της εικόνας 4C απεικονίζεται η ανοσοχρώση δενδριτικών κυττάρων CD21. Στο τμήμα D αποτυπώνεται η παρουσία πολυάριθμων κεντροκυττάρων και λιγότερων κεντροβλαστών.

Επιπλέον, παρατηρείται η ανοσοχρώση για το CD20, η οποία αποτυπώνει την ύπαρξη B λεμφοκυττάρων σε οζώδεις περιοχές εντός του νεοπλασματικού όγκου (E), η ανοσοχρώση για το CD3 (T-κύτταρα) όπου αποτυπώνεται η οζώδης κατανομή των κυττάρων του λεμφώματος (F) και η ανοσοχρώση για το CD10, η οποία αποτυπώνει την ύπαρξη νεοπλασματικών κυττάρων στα βλαστικά κέντρα των κυττάρων (ασθενώς χρωματισμένη περιοχή) (G). Στην Εικόνα 4H απεικονίζεται η ανοσοχρώση για BCL-6, ενώ στην 4I, η ανοσοχρώση για BCL-2 (Khanlari & Champan, 2022).



Εικόνα 4. Λεμφοζιδιακό λέμφωμα grade 1 και 2

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται η μορφολογία ενός λεμφοζιδιακού λεμφώματος υψηλού ιστολογικού βαθμού (grade 3). Από την εικόνα H&E παρατηρείται ότι τα περισσότερα κύτταρα είναι κεντροβλάστες και απουσιάζουν τα κεντροκύτταρα (Khanlari & Champan, 2022).



**Εικόνα 5. Λεμφοζιδιακό λέμφωμα τρίτου βαθμού**

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΗ

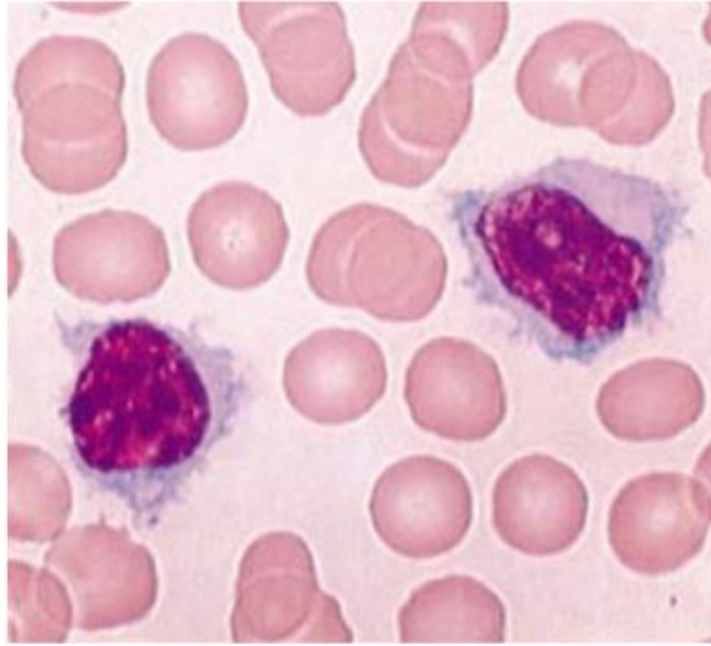
Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα συνήθως εξαπλώνεται στα οστά, σπανίως όμως εμφανίζεται στα οστά πρωτοπαθώς. Οι Sarro και συνεργάτες μελέτησαν 16 ασθενείς (12 άνδρες:4 γυναίκες, μέση ηλικία 60 έτη) που παρουσίασαν πόνο στα οστά και/ή σκελετικές ακτινολογικές ανωμαλίες που αποκάλυπταν λεμφοζιδιακό λέμφωμα των οστών. Οι βλάβες ήταν πολυεστιακές σε 11 ασθενείς (σπονδυλική στήλη ± περιφερικός σκελετός) και μονήρεις σε 5 ασθενείς (μηριαία, κνημιαία ή σπονδυλική βλάβη). Ένα διήθημα κεντροκυττάρων και κεντροβλαστών (CD20+ CD5- CD10+ BCL2+ BCL6+) με άφθονα αντιδραστικά T κύτταρα και αυξημένη ίνωση του υποστρώματος αντικατέστησε μαζικά τα διαστήματα του μυελού μεταξύ των διατηρημένων οστικών δοκίδων. Το πρότυπο ανάπτυξης ήταν διάχυτο και/ή οζώδες, συχνά με παραδοκιδώδη επίταση και/ή περιφερειακή παραδοκιδώδη επέκταση. Το Ki-67 ήταν συνήθως <15%. Δύο περιπτώσεις είχαν νέκρωση. Η αναδιάταξη του γονιδίου BCL2 αναδείχθηκε σε 14 από τις 14 αξιολογήσιμες περιπτώσεις (με ταυτόχρονη αναδιάταξη του γονιδίου BCL6 σε μία). Η αλληλούχιση υψηλής απόδοσης αποκάλυψε ότι τα γονίδια BCL2, KMT2D και TNFRSF14 είναι τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια. Μετά τη σταδιοποίηση, 5 ασθενείς αποδείχθηκαν για ως πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα των οστών και 11 είχαν συστηματικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα που διηθούσε τα οστά, σταδίου IV. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν rituximab ± πολυχημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής και 7 έλαβαν τοπική θεραπεία (6 ακτινοθεραπεία και 2 χειρουργικές επεμβάσεις). Τρεις ασθενείς παρουσίασαν εκτροπή σε DLBCL. Στην τελευταία παρακολούθηση (15/16, διάμεσος 48 μήνες), 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ύφεση, συμπεριλαμβανομένων όλων των περιπτώσεων με πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα των οστών και των περισσότερων ασθενών με περιορισμένη εξωοστική νόσο (επιβίωση 3 ετών χωρίς εξέλιξη 71%). Ένας ασθενής πέθανε από άσχετη αιτία (3ετής συνολική επιβίωση 91%). Συμπερασματικά, το λεμφοζιδιακό λέμφωμα μπορεί να εκδηλωθεί ως εντοπισμένη ή πολυοστική νόσος των οστών. Μια μειοψηφία αντιπροσωπεύει πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα των οστών, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς φέρουν συστηματική νόσο η οποία διηθεί τα οστά (Sarro et al., 2024).

### 3.3 Λέμφωμα οριακής ζώνης

Το λέμφωμα οριακής ζώνης διακρίνεται σε τρεις επιμέρους τύπους. Πρόκειται για το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, το λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης και το εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης τύπου MALT, το οποίο διακρίνεται περαιτέρω σε γαστρικό και μη γαστρικό λέμφωμα οριακής ζώνης. Το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης αποτελεί μία κλινική οντότητα η οποία περιλαμβάνει το σπλήνα, τους λεμφαδένες στην πύλη του σπλήνα, τον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα (Καρακατσάνης & Καρμίρης, 2013; Mollejo & Piris, 2020; Spina et al., 2021). Συνήθως, στο σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, οι περιφερικοί λεμφαδένες δεν προσβάλλονται. Στο εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης τύπου MALT περίπου το 1/3 των ασθενών διαγιγνώσκονται όταν η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Το λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης αντιστοιχεί περίπου σε ποσοστό 10% για τους ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης (Καρακατσάνης & Καρμίρης, 2013).

Το σπληνικό λέμφωμα αποτελεί τον δεύτερο πιο κοινό υποτύπο λεμφώματος οριακής ζώνης και αντιστοιχεί περίπου στο 20% των λεμφωμάτων οριακής ζώνης. Σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία, το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης αντιπροσωπεύει λιγότερο από 1% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Επιπλέον, η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση του εν λόγω λεμφώματος υπολογίζεται στα 69 έτη (dos Santos et al., 2017).

Ιστολογικά, τα B λεμφοκύτταρα στο σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης είναι μικρού έως μεσαίου μεγέθους, με στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες και αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται λαχνωτά λεμφοκύτταρα με βασεόφιλο πρωτόπλασμα στο περιφερικό αίμα (Εικόνα 7). Θεωρείται χαρακτηριστική η ενδοκολποειδική διήθηση του μυελού των οστών. Ο σπλήνας παρουσιάζει μικροοζώδη διήθηση του λευκού πολφού με ή χωρίς διήθηση του ερυθρού. Συχνά παρατηρείται διφασικό πρότυπο διήθησης (Καλπαδάκη κ. συν., 2013).

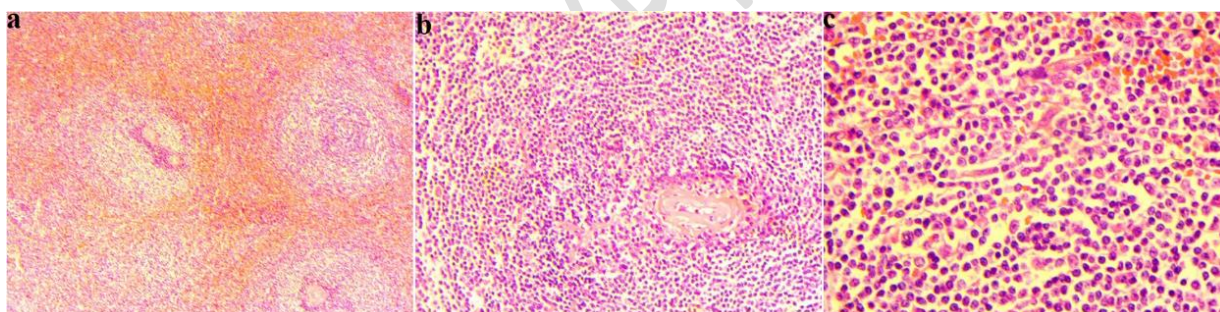


**Εικόνα 6. Μορφολογική απεικόνιση λεμφοκυττάρων σε ασθενή με σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης**

Ως προς τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης, αναφέρεται ότι δεν έχει καθοριστεί κάποιο συγκεκριμένο ανοσοφαινοτυπικό πρότυπο για το εν λόγω λέμφωμα (Πατεράκης, 2013). Γενικότερα, τα λεμφωματικά κύτταρα παρουσιάζουν μέτρια ή έντονη έκφραση στους παν B - δείκτες CD19, CD20, CD22, CD79a και στην επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη IgM ± IgD. Θετικοί παρουσιάζονται και οι δείκτες CD79b, FMC7, CD24 και CD27. Από την άλλη πλευρά, εντοπίζονται αρνητικοί δείκτες σε CD10, ενώ οι δείκτες CD23 και CD5 ενώ είναι θετικοί με ποσοστά 15 – 25%, συνήθως δεν εντοπίζεται συνέκφραση. Οι δείκτες CD11c και CD25 είναι συχνά θετικοί (50% και 25% αντίστοιχα), ενώ οι CD103 και CD123 είναι κατά κύριο λόγο αρνητικοί (<10% των περιπτώσεων). Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για CD19, CD20, CD45RA, CD45RB, CD38, CD79a, PAX5/BSAP, IgD, Bcl-2, DBA-44 και TRAP. Αρνητικές είναι οι χρώσεις CD3, CD5, CD10, CD23, CD43, κυκλίνη D1, ανεξίνη-A1 και BCL6 (dos Santos et al., 2017; Zucca et al., 2020). Επιπλέον, ο Ki67/Mib1 (δείκτης πολλαπλασιασμού) είναι χαμηλός με χαρακτηριστικό μοτίβο, όπου είναι υψηλό στο βλαστικό κέντρο και την οριακή ζώνη και χαμηλός στα υπόλοιπα σημεία (Donzel et al., 2021).

Σε κυτταρογενετικό επίπεδο, τα σπληνικά λεμφώματα οριακής ζώνης παρουσιάζουν συνήθως παθολογικό καρυότυπο (70%-80%) όπου εντοπίζονται περισσότερες από τρεις ανωμαλίες. Οι πιο συχνά παρατηρήσιμες ανωμαλίες είναι, οι +3/3q (30-50%) και οι τρισωμίες (15-20%) (Καλπαδάκη κ. συν., 2013). Η συχνότερη είναι η έλλειψη του μακρού σκέλους στο χρωμόσωμα 7 και αναφέρεται κυρίως στις περιοχές 7q32 έως 7q35, με αποτέλεσμα πολλές φορές να χρησιμοποιείται και ως κύριος διαγνωστικός δείκτης (Donzel et al., 2021).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται δύο εικόνες με την ιστοπαθολογική απεικόνιση σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης. Αρχικά, παρατηρείται ότι, το λέμφωμα παρουσιάζει οζώδες πρότυπο<sup>5</sup> (Εικόνα 8a). Στη συνέχεια, σε μεγαλύτερη μεγέθυνση (H&E x 100) (Εικόνα 8b) και (H&E x 200) (Εικόνα 8c) παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός λεμφικών κυττάρων, τα οποία ήταν κυρίως μικρού μεγέθους και στρογγυλού σχήματος (Zhang et al., 2020).

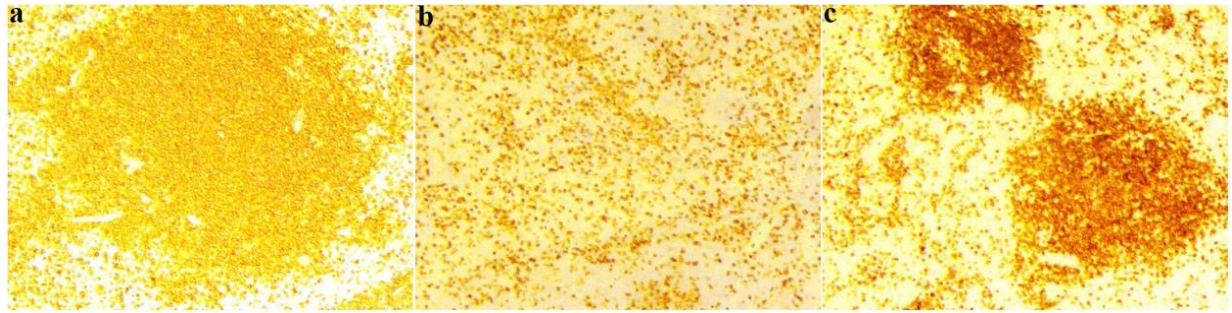


**Εικόνα 7. Ιστολογική ανάλυση σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης**

Ως προς την ανοσοϊστοχημική απεικόνιση, όπως παρατηρείται και από την ακόλουθη εικόνα (χειρουργικό δείγμα), παρατηρείται έντονη θετική έκφραση για CD20 (Εικόνα 9a), CD43 (Εικόνα 9b) και CD79a (Εικόνα 9c) (Zhang et al., 2020).

<sup>5</sup> Αιματοξυλίνη και ηωσίνη (H&E) × 40





**Εικόνα 8. Ανοσοϊστοχημική χρώση λεμφώματος με θετικό CD20, CD43 και CD79a**

Τα εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης αναπτύσσονται και υποτροπιάζουν σε περιοχές όπου υπάρχει MALT, φυσιολογικά ή επίκτητα και παραμένουν στην θέση στην οποία εντοπίστηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αναπνευστικό σύστημα, τους οφθαλμούς, το θυρεοειδή, το ήπαρ, τους σιελογόνους αδένες, το μαστό, το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών) και το θύμο αδέν. Το εξωλεμφοαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης αντιπροσωπεύει περίπου το 50-70% των λεμφωμάτων οριακής ζώνης, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζεται ως ο πιο κοινός υποτύπος λεμφωμάτων οριακής ζώνης, ενώ συνολικά ως προς τα μη Hodgkin λεμφώματα, αντιστοιχεί σε ποσοστό περίπου 8% αυτών (Di Roco et al., 2022). Τα εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα τύπου MALT αναπτύσσονται μετά από κάποιο χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό που οφείλεται συνήθως σε μικροβιακά παθογόνα ή/και αυτοαντιγόνα (Τσακρακλίδης, 2011). Ειδικότερα, έχουν συσχετιστεί με μικροβιακούς παράγοντες όπως: η λοίμωξη, από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) (γαστρικό MALT), η λοίμωξη από *Campylobacter jejuni* (λεπτό έντερο IPSID), η λοίμωξη από *Borrelia Burgdoferito* (δερματικό λέμφωμα οριακής ζώνης) και το βακτήριο *Clamydia psittaci* (οφθαλμολογικό λέμφωμα οριακής ζώνης) (Kaddu-Mulindwa et al., 2022; Di Roco et al., 2022).

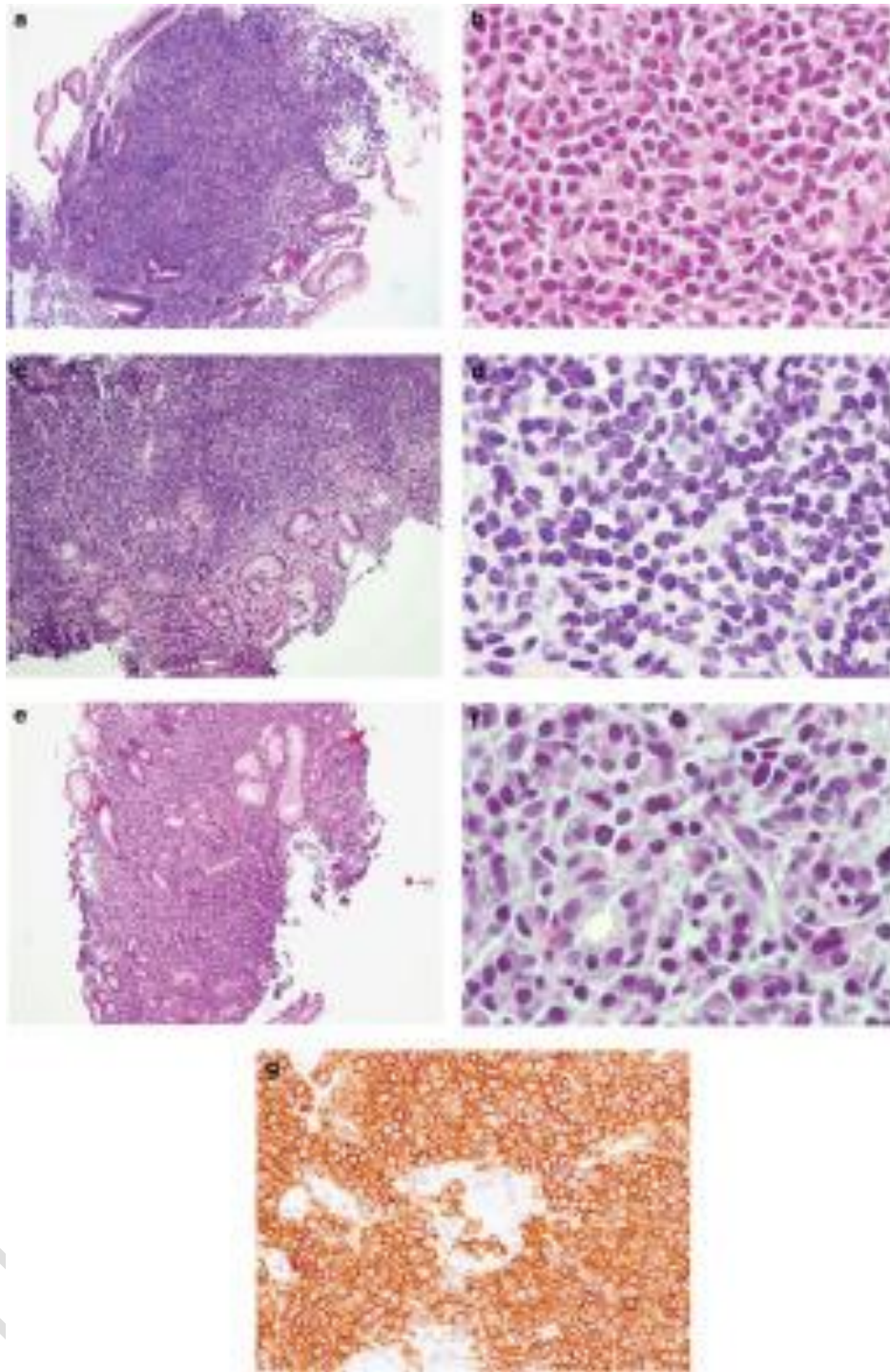
Σε ιστολογικό επίπεδο, τα εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη μικρών κυττάρων τα οποία είναι πιθανό να είναι μονοκυτταροειδούς τύπου (Εικόνα 10a,b). Στην προκειμένη περίπτωση, τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από αυξημένη ποσότητα κυτταροπλάσματος, έχουν ευκρινή χρωματίνη, καθώς και κεντρικά τοποθετημένους αλλά δυσδιάκριτους πυρήνες. Ακόμη, τα κύτταρα είναι πιθανό να είναι μικρού

μεγέθους και να υπάρχει λιγιστό κυτταρόπλασμα (Εικόνα 10c,d), ενώ επίσης μπορεί να χαρακτηρίζονται από πλασματοκυτταροειδή διαφοροποίηση με την εμφάνιση νεοπλασματικών κυττάρων με αυξημένο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 10e,f) (Wang et al., 2009). Ωστόσο, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να έχουν και μεγαλύτερο μέγεθος (μεσαία και μεγάλα) και να παρουσιάζουν μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως προεξέχοντες ή/και φυσαλιδώδεις πυρήνες (Εικόνα 12) (Marinova et al., 2021).

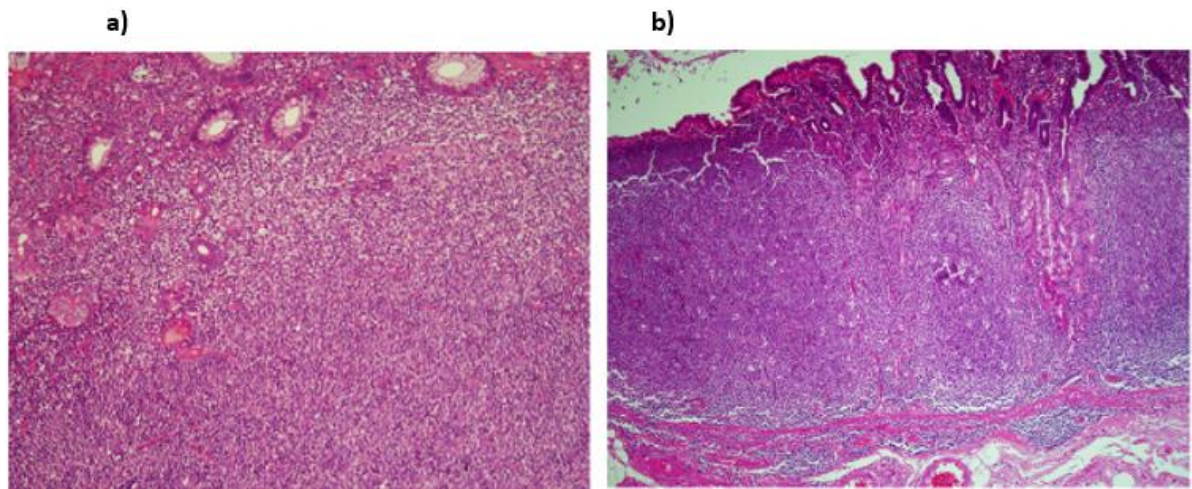
Ως προς τις κυτταρογενετικές αλλοιώσεις, εντοπίζονται συχνά τρισωμίες στα χρωμοσώματα 3, 12 και 18, ενώ παρουσιάζονται τουλάχιστον οι ακόλουθες χρωμοσωμικές μεταθέσεις (65% του συνόλου των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων) (Φαμέλη-Παυλάκη, 2008):

- t(11;18) (q21;q21) / API2-MALT1
- t(1;14) (p22;q32) / IGH-BCL10
- t(14;18) (q32;q21) / IGH-MALT1
- t(3;14) (p14;q32) / IGH-FOXP1

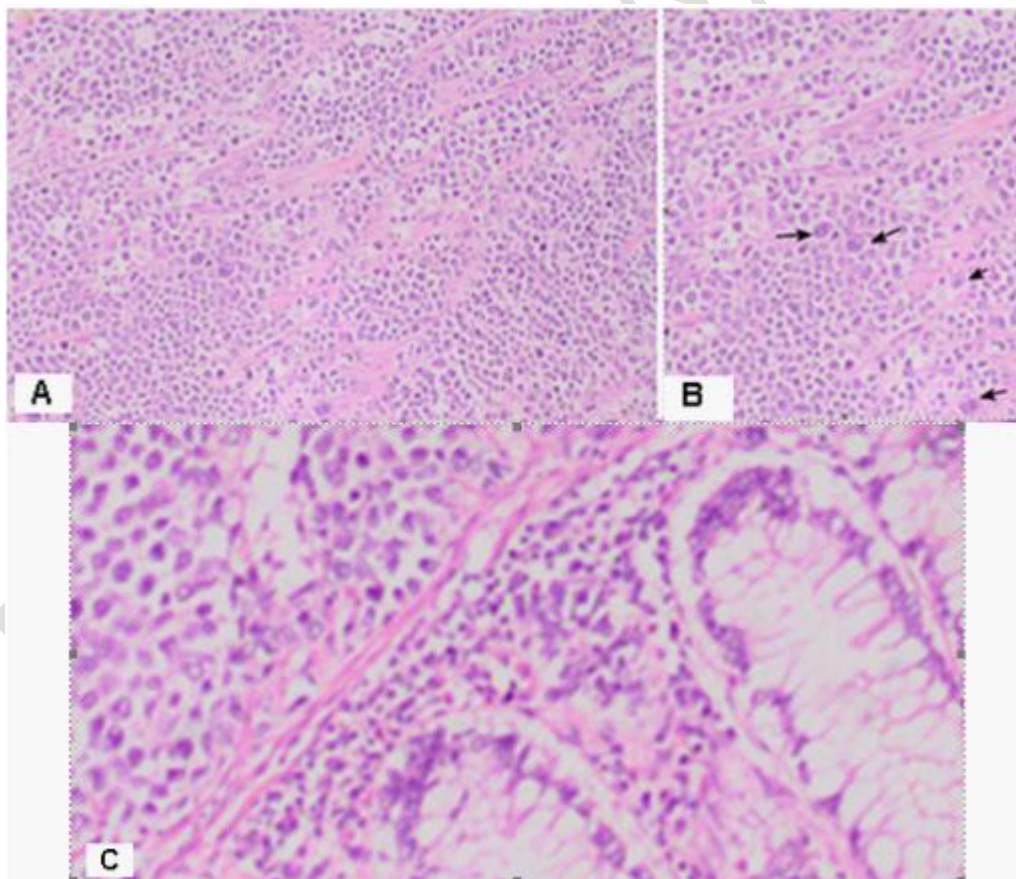
Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του εξωλεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης αποτελούν ο αποικισμός των βλαστικών κέντρων και η διήθηση ή/και καταστροφή των αδενικών σχηματισμών (Εικόνα 10g, Εικόνα 11) (Wotherspoon, 2020). Όσον αφορά την ανοσοϊστοχημεία, τα λεμφώματα τύπου MALT δεν παρουσιάζουν κάποιο συγκεκριμένο ανοσοϊστοχημικό προφίλ. Ο ανοσοφαινότυπος των συγκεκριμένων λεμφωμάτων είναι παρόμοιος με αυτόν των B- κυττάρων της οριακής ζώνης που υπάρχει στον σπλήνα, στις Παυέριες πλάκες του εντέρου και στους λεμφαδένες (Φαμέλη-Παυλάκη, 2008).



**Εικόνα 9. Απεικόνιση γαστρικού λεμφώματος τύπου MALT**



Εικόνα 10. Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση γαστρικού λεμφώματος (a) και λεμφώματος θυρεοειδούς (b)



Εικόνα 11. Ιστολογική απεικόνιση λεμφώματος τύπου MALT (παχέος εντέρου)

Τέλος, το λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης αποτελεί το πιο σπάνιο από τα λεμφώματα οριακής ζώνης. Η διάμεση ηλικία εμφάνισης του συγκεκριμένου υποτύπου είναι, τα 50 έως 67 έτη, ενώ ως προς το φύλο εντοπίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Συνήθως οι ασθενείς εμφανίζονται με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο (Καλπαδάκη κ. συν., 2013). Στο λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης, δεν προσβάλλονται εξωλεμφαδενικοί ιστοί ούτε ο σπλήνας. Μορφολογικά, τα λεμφωματώδη κύτταρα παρουσιάζουν διάφορη μορφολογία, όπως τα μονοκυτταροειδή λεμφοκύτταρα, τα μικρά λεμφοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα κεντροκυτταροειδούς τύπου, τα οποία διηθούν την οριακή ζώνη και διάμεση περιοχή μεταξύ λεμφοζιδίων και λεμφαδένων. Γενικότερα, σε ιστολογικό και ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο, το λεμφαδενικό λέμφωμα παρουσιάζει ομοιότητες με το σπληνικό και το εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης. Αρχικά, τα λεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης παρουσιάζουν έντονη ετερογένεια με συνδυασμό προτύπων διήθησης (τύπου οριακής ζώνης, διαλεμφοζιδιακό, ενδολεμφοζιδιακό - οζώδες και διάχυτο) (Καλπαδάκη κ. συν., 2013). Ανοσοφαινοτυπικά, τα λεμφωματώδη κύτταρα στο λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης δεν παρουσιάζουν κάποιο ειδικό ανοσοφαινοτυπικό δείκτη. Στην πλειοψηφία τους εκφράζουν θετικούς B- δείκτες CD20 και CD79a, θετική πρωτεΐνη BCL-2, παρουσιάζουν ποικίλη θετικότητα για CD5, CD23, CD43, ενώ είναι αρνητικοί οι δείκτες CD10, κυκλίνη D1 και BCL-6 (Παπαδάκη, 2013).

Όσον αφορά το πρωτοπαθές λέμφωμα οριακής ζώνης των οστών, οι Diaz-Perez και συνεργάτες εξέτασαν δείγματα γαγγραινώδους ακρωτηριασμού και αρθροπλαστικής μεγάλων αρθρώσεων για διάγνωση απροσδόκητου λεμφώματος, από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Ιανουάριο του 2020. Η παθολογία και τα ιατρικά αρχεία εξετάστηκαν για να καθοριστεί η διάγνωση, η θεραπεία και το αποτέλεσμα. Πέντε περιπτώσεις (0,08%) απροσδόκητου πρωτοπαθούς λεμφώματος οριακής ζώνης (MZL) με επίκεντρο τα οστά εντοπίστηκαν σε 1.624 ακρωτηριασμούς για γάγγραινα και 4.163 δείγματα αρθροπλαστικής. Η κατανομή μεταξύ γυναικών και ανδρών ήταν 3:2. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος, 62-87). Οι 3 περιπτώσεις που προέκυψαν από τη ρύθμιση της γάγγραινας αφορούσαν τις φάλαγγες των πρώτων δακτύλων, τα μετατόρσια και η μηριαία κεφαλή συμμετείχε σε όλες τις περιπτώσεις αρθρίτιδας (2 περιπτώσεις). Το οστό έδειξε ποικίλη (10%-80%) διήθηση από πυκνούς πληθυσμούς μικρών λεμφοειδών κυττάρων με ανοσοφαινότυπο συμβατό με λέμφωμα οριακής

ζώνης. Ένας ασθενής πέθανε από σήψη 18,5 μήνες μετά τη διάγνωση. Όλοι οι άλλοι είναι ζωντανοί με διάμεση παρακολούθηση 27,45 μηνών. Οι Diaz-Perez και συνεργάτες κατέληξαν ότι η εξέταση μη νεοπλασματικών ορθοπεδικών δειγμάτων εντοπίζει απροσδόκητο πρωτοπαθές λέμφωμα οριακής ζώνης των οστών σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων. Αυτό το νεόπλασμα μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας αντιγονικής διέγερσης σε ορισμένες περιπτώσεις (Diaz-Perez et al., 2023).

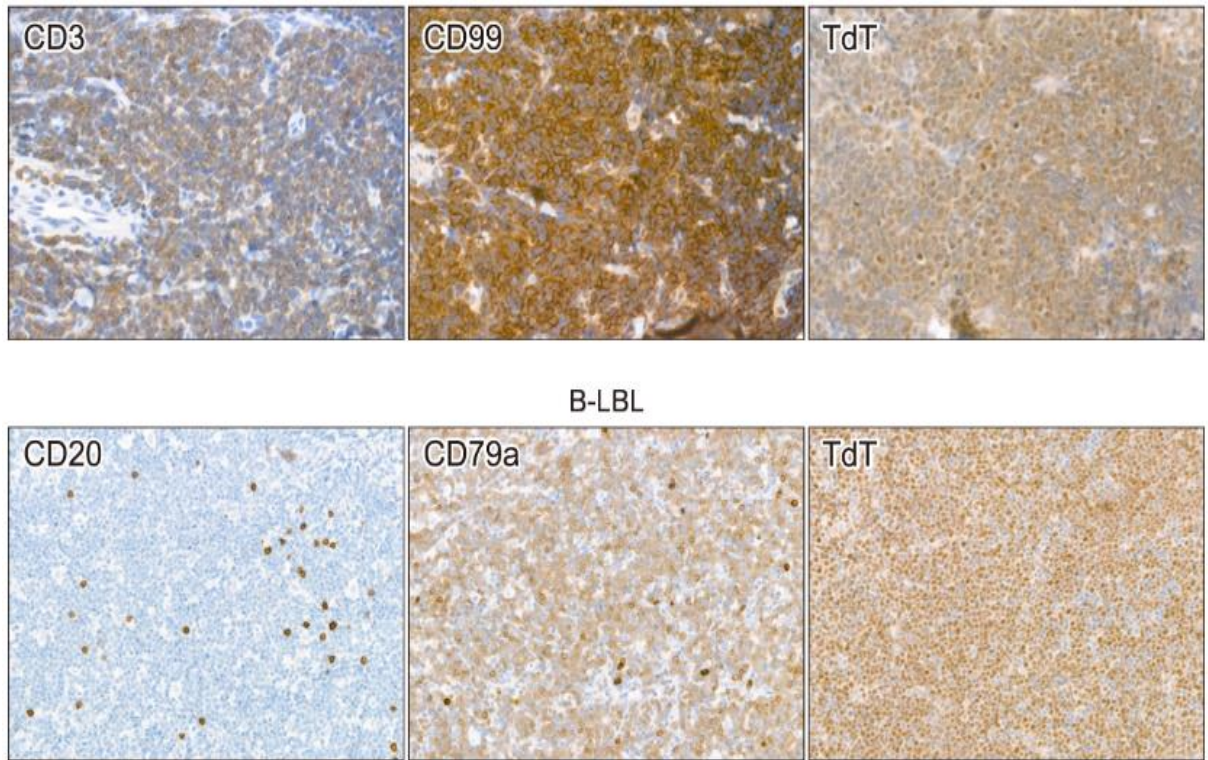
Οι Ahmadi και συνεργάτες ανέφεραν περίπτωση πρωτοπαθούς λεμφώματος της σπονδυλικής στήλης που διαγνώστηκε σε έναν 65χρονο άνδρα με προοδευτική παραπάρηση. Υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση της κύριας μάζας όγκου της σπονδυλικής στήλης, η οποία επεκτάθηκε στον επισκληρίδιο χώρο από το σπονδυλικό σώμα Θ3 έως Θ7. Η χειρουργική επέμβαση ακολουθήθηκε από 10 συνεδρίες τοπικής ακτινοβολίας για συνολική δόση 31 Gy. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση το 2010, ο ασθενής ήταν σε καλή υγεία χωρίς σημάδια υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου (Ahmadi et al., 2012).

### 3.4 Λεμφοβλαστικό λέμφωμα

Το λεμφοβλαστικό λέμφωμα (Lymphoblastic Lymphoma, LBL) εντάσσεται στα πολύ επιθετικά λεμφώματα (Τσακρακλίδης, 2011) και παρουσιάζει κοινά μορφολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Σακελλάρη, 2017). Προέρχεται από πρόδρομα Β ή Τ αιμοποιητικά κύτταρα και πρόκειται για μία νόσο που εκδηλώνεται κυρίως στην παιδική ηλικία (75% των ασθενών είναι μικρότεροι από 6 έτη) και με ασθενώς υψηλότερη συχνότητα στα άρρενα (Temple et al., 2023).

Ανοσοφαινοτυπικά, το Τ λεμφοβλαστικό λέμφωμα μπορεί να είναι είτε ενδιάμεσου (CD1+, CD3-, CD4+, CD8+) είτε ώριμου (CD3+, CD4+, CD8+) τύπου Τ-κυττάρων. Το Β λεμφοβλαστικό λέμφωμα είναι πάντοτε θετικό στους δείκτες Β-κυττάρων CD19, CD79a και CD22. Το CD10, το οποίο είναι κοινό αντιγόνο με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και το PAX5 εκφράζονται στις περισσότερες περιπτώσεις. Ακόμη, η έκφραση του CD20 και του αντιγόνου CD34 είναι μεταβλητή στα κύτταρα και το CD45 μπορεί να απουσιάζει (Bassan et al., 2015; Kansal, 2023).

Ένα κοινό ανοσοϊστοχημικό χαρακτηριστικό του λεμφοβλαστικού λεμφώματος είναι η θετική έκφραση στην ανοσοχρώση TdT, η οποία εντοπίζεται σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων και χρησιμεύει ως δείκτης αωρότητας. Παρόλο που ένα άωρο λεμφοειδές νεόπλασμα τεκμηριώνεται μέσα από την χρώση της TdT και CD99, είναι αναγκαίο στη συνέχεια να προσδιοριστεί εάν το λέμφωμα αντιστοιχεί στη σειρά Τ-κυττάρων ή Β-κυττάρων. Το Τ-LBL συνήθως εκφράζει το CD3, αλλά το Β-LBL συχνά δεν εκφράζει το CD20. Επομένως, εάν και τα δύο CD3 και CD20 είναι αρνητικά, η πιθανότητα σειράς Β-κυττάρων θα πρέπει να επιβεβαιωθεί μέσω πρόσθετης χρώσης CD79a, PAX5 ή CD19 (Εικόνα 13) (Cho, 2022).



**Εικόνα 12. Απεικονίσεις ανοσοϊστοχημικής χρώσης λεμφωμάτων από πρόδρομα κύτταρα (T-LBL, B-LBL)**



### 3.5 ALK+ και ALK- αναπλαστικό T λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

Το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα διαχωρίζεται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την έκφραση της κινάσης ALK. Πρόκειται για το ALK- αναπλαστικό λέμφωμα όπου προσδιορίζει μία καθορισμένη νοσολογική οντότητα, καθώς και το ALK+ αναπλαστικό λέμφωμα το οποίο οφείλεται σε υποκείμενες αναδιατάξεις του γονιδίου ALK, με συχνότερη την t(2;5) (p23;q35) (Εικόνα 14E,F). Παρόλο που οι δύο κατηγορίες παρουσιάζουν ομοιότητες σε επίπεδο κλινικών και ιστολογικών ευρημάτων, ωστόσο διαφέρουν ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα μοριακά ευρήματα και την πρόγνωση της νόσου. Το ALK+ αναπλαστικό λέμφωμα εντοπίζεται συνήθως σε μικρότερες ηλικίες, σε αντίθεση με το ALK- αναπλαστικό λέμφωμα που εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία. Επιπλέον, το ALK+ αναπλαστικό λέμφωμα παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες, εν αντιθέσει με το ALK- αναπλαστικό λέμφωμα που εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες. Όσον αφορά την πρόγνωση, η θετική έκφραση της ALK σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση του αναπλαστικού λεμφώματος.

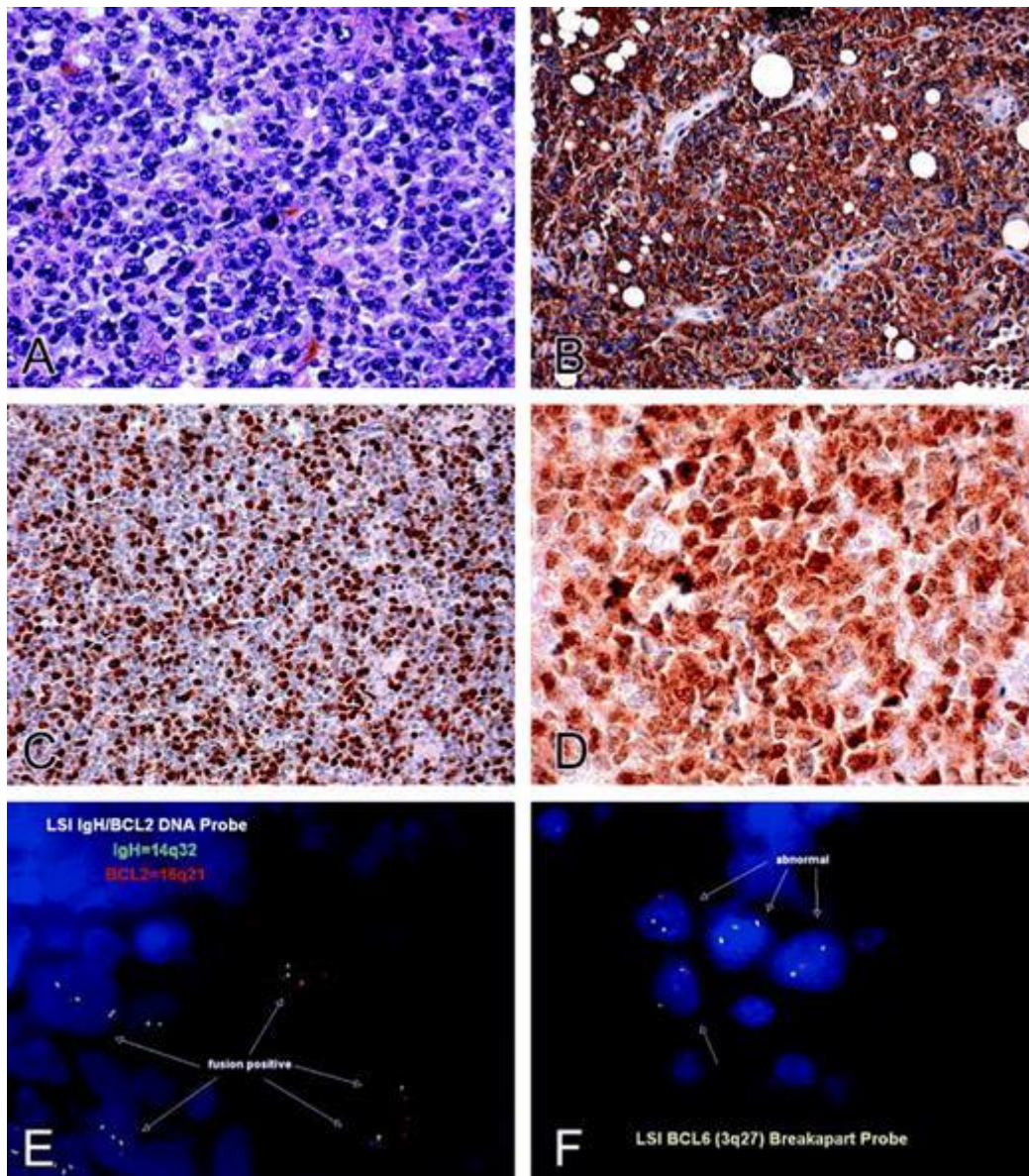
Το αναπλαστικό λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων χαρακτηρίζεται από σχετικά αυξημένη συχνότητα εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων και σε ποσοστό 30% οι ασθενείς παρουσιάζουν μονήρη εστία, ενώ στο 20% η εντόπιση είναι πολυεστιακή.

Το αναπλαστικό λέμφωμα μπορεί να παρουσιαστεί με ποικίλη μορφολογική και ιστολογική εικόνα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (περίπου 80%) υπάρχει ο κλασσικός τύπος, ενώ σε ποσοστό 15% διακρίνονται δύο υπότυποι (λεμφοϊστικοκυτταρικός και μικροκυτταρικός), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από 7 σπάνιους υποτύπους (Πίνακας 2). Στον κλασσικό υπότυπο εντοπίζονται μεγάλου μεγέθους κύτταρα με ιδιαίτερα αυξημένο βασεόφιλο, ηωσινόφιλο ή/και διανγές κυτταρόπλασμα (Εικόνα 14F) και άτυπους πυρήνες, με χαρακτηριστικά σχήματα το νεφροειδές και/ή πεταλοειδές (Εικόνα 14A,B) (Kaseb et al., 2023; Ρασιδάκης & Βασιλακόπουλος, 2010; Tsuyama et al., 2017).

**Πίνακας 2. Ιστολογικοί υπότυποι αναπλαστικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα**

Ιστολογικός τύπος	Συχνότητα
Κλασσικός – συνήθης υπότυπος	70%-80%
Λεμφοϊστικοκυτταρικός	<15%
Μικροκυτταρικός	
Τύπου Hodgkin	
Σαρκοματώδης	
Με αυξημένα γιγαντοκύτταρα	
Με αυξημένα ουδετερόφιλα	< 5%
Με αυξημένα ηωσινόφιλα	
Υποκυτταρικός	
Με κύτταρα «σφραγιστήρος δακτυλίου»	

Ανοσοφαινοτυπικά, τα αναπλαστικά λεμφώματα εκφράζουν τον δείκτη ενεργοποίησης CD30, τόσο στην κυτταρική μεμβράνη όσο και στις περιοχές Golgi (Εικόνα 14C,G,H). Οι παν-T δείκτες CD2 και CD3 εκφράζονται συχνότερα σε ALK- λεμφώματα, ενώ οι CD4 και CD8 εκφράζονται εξίσου σε ALK- και ALK+ περιπτώσεις. Επιπλέον, σε ALK- λεμφώματα εντοπίζεται έκφραση CD15+, ενώ τα ALK+ δεν εκφράζουν το CD15. Αντίθετα, σε ALK+ περιπτώσεις παρατηρείται συχνότερα έκφραση των κυτταροτοξικών μορίων TIA-1, granzyme B και περφορίνης και του EMA ή MUC-1 (Ρασιδάκης & Βασιλακόπουλος, 2010; Tsuyama et al., 2017).



**Εικόνα 13. Μορφολογική απεικόνιση και ανοσοχρώση του ALK+ αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλου κυττάρου**

Οι Hemanta και συνεργάτες παρουσίασαν μία ενδεικτική περίπτωση άνδρα 50 ετών με πολλαπλές λυτικές βλάβες των οστών που αφορούσαν το κρανίο, τη λεκάνη και τις πλευρές και συναφή χαρακτηριστικά αναιμίας, υπερασβεστιαμίας, αζωθαιμίας και στη συνέχεια βρέθηκε ότι είναι αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα σε βιοψία από μάζα μαλακών ιστών στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα ως αιτιολογία. Ο άνδρας δεν παρουσίαζε οργανομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια και η οστεομυελική βιοψία ήταν αρνητική για διήθηση (Nayak et al., 2013).

### 3.6 Άλλα σπανιότερα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών

Πέρα από τα πρωτοπαθή λεμφώματα που παρουσιάστηκαν ανωτέρω, υπάρχουν ορισμένοι τύποι λεμφωμάτων των οστών που παρουσιάζονται σπανιότερα, όπως άλλοι τύποι T λεμφωμάτων συμπεριλαμβανομένου του T λεμφώματος μη ειδικού τύπου και του αγγειοανοσοβλαστικού T λεμφώματος, το λέμφωμα Hodgkin και το λέμφωμα Burkitt με κλασική εντόπιση των οστών της γνάθου όπου είναι ενδημικό.

Τα πρωτοπαθή οστικά T λεμφώματα είναι εξαιρετικά σπάνια. Μόνο αναφορές περιπτώσεων και μικρές σειρές περιπτώσεων, εξ όσων γνωρίζουμε, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Σε μια μελέτη των Ostrowski και συν. (όπως αναφ. ο Bhagavathi, 2009) αναφέρθηκε 1 περίπτωση πρωτοπαθούς οστικού T λεμφώματος από 422 λεμφώματα οστών (ποσοστό 0,2%). Αυτή η μελέτη περιλάμβανε επίσης συστηματικά λεμφώματα που εξαπλώθηκαν στα οστά. Μια ιαπωνική σειρά από τους Ueda ανέφερε επίπτωση 8,8%. Αυτό θα μπορούσε να είναι συνάρτηση του υψηλότερου επιπολασμού του λεμφώματος εκ T κυττάρων στην Ιαπωνία σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες. Ο ανοσοφαινότυπος μελετήθηκε κυρίως με ανοσοϊστοχημεία και σπάνια με αναδιάταξη γονιδίων υποδοχέα T- κυττάρων.

Τέλος, αναφέρεται το λέμφωμα Hodgkin (HL) το οποίο αποτελεί μια συστηματική νόσο όπου το 10% έως 20% των περιπτώσεων δείχνουν συμμετοχή του οστού κατά την εξέλιξη της νόσου. Το πρωτοπαθές HL των οστών είναι ακόμη πιο σπάνιο από το πρωτοπαθές λέμφωμα μη-Hodgkin των οστών. Λίγες αναφορές περιστατικών πρωτοπαθούς HL οστών που αφορούν είτε μεμονωμένα είτε πολλαπλά οστά έχουν, εξ όσων γνωρίζουμε, περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Τα οστά που εμπλέκονται συχνά είναι τα οστά της πυέλου, το βραχιόνιο, ο σπόνδυλος και το μηριαίο οστό. Το λέμφωμα Hodgkin των οστών συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως οστεομυελίτιδα λόγω των παρόμοιων κλινικών και ακτινολογικών χαρακτηριστικών. Ακτινολογικά, το HL των οστών παρουσιάζει οστεόλυση, οστεοσκλήρυνση ή μικτή οστεοσκλήρυνση/οστεόλυση. Οι διαφορικές διαγνώσεις περιλαμβάνουν οστεομυελίτιδα, μη Hodgkin λέμφωμα, μετάσταση, λευχαιμία και πρωτοπαθές σάρκωμα των οστών. Οι ιστολογικοί τύποι της μικτής κυτταροβρίθειας και της οζώδους σκλήρυνσης παρατηρούνται συνήθως ως υπότυποι του HL. Για τη

διάγνωση απαιτείται ταυτοποίηση των κυττάρων Reed-Stenberg ή των παραλλαγών τους στο κατάλληλο μη νεοπλασματικό υπόβαθρο, που αποτελείται από λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ινοβλάστες. Η αντιδραστικότητα των κυττάρων Reed-Stenberg για CD 30 και CD15 επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Το λέμφωμα Burkitt (BL) είναι ένα επιθετικό νεόπλασμα από ώριμα B-κύτταρα που αποτελείται από μονόμορφα, μεσαίου μεγέθους κύτταρα με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, πολλαπλούς μικρούς πυρήνες, φαινότυπο βλαστικού κέντρου, υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και την αναδιάταξη IG::MYC. Η εξωλεμφαδενική εντόπιση είναι πιο συχνή από τη λεμφαδενική. Ωστόσο, υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στις παρατηρούμενες εντοπίσεις. Στο ενδημικό BL, η κάτω γνάθος και η άνω γνάθος, καθώς και άλλα οστά του προσώπου, παραδοσιακά αναφέρθηκαν ως πιο συχνά εμπλεκόμενα. Πιο πρόσφατη βιβλιογραφία περιγράφει συνήθως συχνές κοιλιακές εκδηλώσεις. Το σποραδικό BL συνήθως περιλαμβάνει την κοιλιά, τους μαλακούς ιστούς του κόγχου, το δακτύλιο Waldeyer, τα ούλα, το θυρεοειδή αδένα, τις ωοθήκες, τους όρχεις, και το μαστό. Οι περιπτώσεις BL σε έδαφος ανοσοκαταστολής έχουν συχνότερα λεμφαδενική συμμετοχή, αν και η εξωλεμφαδενική εντόπιση είναι επίσης συχνή. Παρατηρείται διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης από μονόμορφα μεσαίου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, στρογγυλούς πυρήνες με λεπτώς συσσωρευμένη και διασκορπισμένη χρωματίνη και πολλαπλά βασεόφιλα και παρακεντρικά τοποθετημένα πυρήνια. Τα κύτταρα εμφανίζουν κάποιο βαθμό συνοχής, με άφθονες μιτώσεις και απόπτωση. Πολλά μακροφάγα με φαγοκυτταρική δραστηριότητα που περιέχουν αποπτωτικά υπολείμματα φαίνονται στο υπόστρωμα. Η παρουσία tangible-body μακροφάγων τα οποία φαγοκυτταρώνουν κυτταρικά υπολείμματα έχουν ως αποτέλεσμα το κλασικό - αν και όχι συγκεκριμένο - μοτίβο έναστρου ουρανού. Η ηπική νέκρωση είναι συχνή. Τα αντιδραστικά μικρά λεμφοκύτταρα είναι σπάνια. Το BL εκφράζει αντιγόνα παν-B-κυττάρων (CD19, CD20, CD79a, CD22 και PAX5) και αντιγόνα που σχετίζονται με το βλαστικό κέντρο (CD10 [ιδιαίτερα ισχυρά], BCL6, CD38, HGAL και MEF2B). Τα κύτταρα μπορεί να είναι θετικά για τον δείκτη βλαστικού κέντρου GCET1 και σταθερά αρνητικά για LMO2 και συχνά εμφανίζουν με ισχυρή έκφραση IgM. Ανώμαλη έκφραση των CD43, LEF1 και TCL1A παρατηρείται. Έντονη πυρηνική έκφραση MYC σε > 80% κύτταρα σημειώνεται

σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις δεν υπάρχει θετικότητα MYC παρά την παρουσία αναδιάταξης MYC λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου ή άλλων μηχανισμών. Η έκφραση Ki-67 είναι τυπικά > 95%. Ασθενής έκφραση BCL2 μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπου 20% των περιπτώσεων και δεν αποκλείει τη διάγνωση. Η ισχυρή έκφραση του BCL2 και η έκφραση της κυκλίνης D1 ή TdT δεν είναι συμβατές με τη διάγνωση του BL. Η έλλειψη έκφρασης MYC θα καθιστούσε τη διάγνωση της BL όχι πολύ πιθανή. Το πρωταρχικό γενετικό συμβάν στο BL είναι η διαμετάθεση IG::MYC που αντιπαραθέτει το MYC είτε στο γονίδιο της IGH με τη μετατόπιση t(8;14)(q24;q32) (στο 80% των περιπτώσεων) ή, λιγότερο συχνά, στο γονίδιο των IGL ή IGK [διαμεταθέσεις t(8;22)(q24;q11) και t(2;8)(p12;q24)], με αποτέλεσμα την έκφραση MYC (International Agency for Research on Cancer, 2024).

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### Συμπεράσματα

Τα λεμφώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κακοηθειών που αναπτύσσονται από τον λεμφικό ιστό, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Μεταξύ των λεμφωμάτων περιλαμβάνεται και το πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών με στόχο να πραγματοποιηθεί μία εις βάθος ανάλυση για την ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν. Τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών αντιστοιχούν στο 1% όλων των λεμφωμάτων και στο 7% των κακοήθων όγκων των οστών. Ακόμη, η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Σε αυτό συμβάλλει σημαντικά η δυνατότητα αξιολόγησης των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών των πρωτοπαθών λεμφωμάτων, μέσα από την οποία επιτυγχάνεται η καλύτερη ταξινόμησή τους και άρα, έλεγχος της πορείας εξέλιξης της νόσου. Για το λόγο αυτό, η κυτταρολογική ταξινόμηση και προσδιορισμός των ιστολογικών οντοτήτων των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών, θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική τόσο σε θεωρητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.

Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών εντοπίζονται κυρίως σε μακρά οστά, τη σπονδυλική στήλη και την πύελο και εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα ηλικίας 45-60 ετών, ενώ οι άνδρες παρουσιάζουν οριακώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από τις γυναίκες. Ένα σημαντικό εύρημα που προέκυψε και θα μπορούσε να καταστεί χρήσιμο στην προσπάθεια αντιμετώπισης των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών είναι ότι, παρουσιάζουν σχετικά καλή πρόγνωση σε σχέση με άλλα λεμφώματα.

Ανάλογα με τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά και τις ιστοπαθολογικές οντότητες, τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών διακρίνονται σε επιμέρους κατηγορίες. Την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζει το πρωτοπαθές διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα των οστών. Διαγιγνώσκεται κυρίως σε άτομα άνω των 65 ετών και διακρίνεται από μεγάλη ετερογένεια τόσο σε γονιδιακό όσο και σε μορφολογικό επίπεδο. Νεότερα δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι ασθενείς με PB-

DLBCL είναι νεότεροι σε ηλικία σε σχέση με αυτούς με συστηματικό DLBCL, είναι πιο πιθανή η απουσία Β συμπτωμάτων, η απουσία αυξημένης LDH, το υψηλό IPI score και η καλύτερη ανταπόκριση στην αρχική ΧΜΘ (σημαντικά καλύτερες OS, PFS) , ενώ υπάρχουν διαφορές στο γενωμικό προφίλ σε σχέση με το συστηματικό DLBCL με επινέμεση οστών. Ο δεύτερος πιο συχνός τύπος είναι το λεμφοζιδιακό λέμφωμα. Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα χαρακτηρίζεται από οζώδες πρότυπο ανάπτυξης, το οποίο αποτελείται από πυκνά διατεταγμένους όζους. Στα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών περιλαμβάνονται και το λέμφωμα οριακής ζώνης, καθώς και λεμφοβλαστικό λέμφωμα. Το λεμφοβλαστικό λέμφωμα περιλαμβάνεται στα πολύ επιθετικά λεμφώματα και παρουσιάζει κοινά μορφολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ακόμη, παρουσιάστηκε το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, το οποίο διακρίνεται σε ALK- αναπλαστικό λέμφωμα και ALK+ αναπλαστικό λέμφωμα, με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Τέλος, στα πιο σπάνια πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών περιλαμβάνονται τα διάφορα είδη λεμφωμάτων από Τ λεμφοκύτταρα, το λέμφωμα Burkitt και το λέμφωμα Hodgkin.



## Βιβλιογραφία

Ahmadi, S.A., Frank, S., Hänggi, D. & Eicker, S.O. (2012) “Primary spinal marginal zone lymphoma: case report and review of the literature”, *Neurosurgery*, 71(2), pp. 495-508.

Αποστολίδης, Ι. (2013) “Λεμφοζιδιακό λέμφωμα: βιολογία, πρόγνωση και θεραπεία”, *Haema*, 4(2), σελ. 183-192.

Bhagavathi, S. (2009) “Primary bone lymphoma”, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 133(11), pp. 1868-1871.

Bassan, R., Maino, E. & Cortelazzo, S. (2015) “Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment”, *European Journal of Haematology*, 96, pp. 447-460.

Bellas, C., Garcia, D., Vicente, Y., Kilany, L., Abaira, V., Navarro, B., Provencio, M. & Martin, P. (2014) “Immunohistochemical and Molecular Characteristics with Prognostic Significance in Diffuse Large B-Cell Lymphoma”, *PLOS ONE*, 9(6), pp. 1-9.

Bellido, T. (2014) “Osteocyte-driven bone remodeling”, *Calcified Tissue International*, 94(1), pp. 25-34.

Bindal, P., Desai, A., Delasos, L., Mulay, S. & Vredenburg, J. (2020) “Primary Bone Lymphoma: A Case Series and Review of Literature”, *Case Reports in Hematology*, 2020(4254803), pp. 1-6.

Cerhan, J.R. (2020) “Epidemiology of Follicular Lymphoma”, *Hematology Oncology Clinics of North America*, 34(4), pp. 631-646.

Cho, J. (2022) “Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis”, *Blood Research*, 57, pp. 55-61.

Clarke, B. (2008) “Normal bone anatomy and physiology”, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), pp. 131-139.

de Groen, R.A.L., van Eijk, R., Bohringer, S., van Wezel, T., Raghoo, R., Ruano, D., Jansen, P.M., Briaire-de Bruijn, I., de Groot, F.A., Kleiverda, K., Te Boome, L., Terpstra, V., Levens, H., Nicolae, A., Posthuma, E.F.M., Focke-Snieders, I., Hardi, L., den Hartog, W.C.E., Bohmer, L.H., Hogendoorn, P.C.W., van den Berg, A., Diepstra, A., Nijland, M., Lugtenburg, P.J., Kersten, M.J., Pals, S.T., Veelken, H., Bovée, J.V.M.G., Cleven, A.H.G. & Vermaat, J.S.P. (2021) “Frequent mutated B2M, EZH2, IRF8, and TNFRSF14 in primary bone diffuse large B-cell lymphoma reflect a GCB phenotype”, *Blood Advances*, 5(19), pp. 3760-3775.

Diaz-Perez, J.A., Poveda, J.C., Chapman, J.R., Velez-Torres, J.M., Vega, F. & Rosenberg, A.E. (2023) “Unexpected primary extranodal marginal zone lymphoma of bone in amputation and arthroplasty specimens”, *American Journal of Clinical Pathology*, 156(6), pp. 1038-1043.

Di Rocco, A., Petrucci, L., Assanto, G.M., Martelli, M. & Pulsoni, A. (2022) “Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment”, *Cancers (Basel)*, 14(1742), pp. 1-14.

Donzel, M., Baseggio, L., Fontaine, J., Pesce, F., Ghesquières, H., Bachy, E., Verney, A. & Traverse-Glehen, A. (2021) “New Insights into the Biology and Diagnosis of Splenic Marginal Zone Lymphomas”, *Current Oncology*, 28(5), pp. 3430-3447.

dos Santos, T.S., Tavares, R.S. & Cordeiro de Farias, D.L. (2017) “Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges”, *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*, 39(2), pp. 146-154.

Fend, F., van den Brand, M., Groenen, P., Quintanilla-Martinez, L. & Bagg, A. (2024) “Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies”, *Virchows Archiv*, 484, pp. 195-214.

Frauenfeld, L., Castrejon-de-Anta, N., Ramis-Zaldivar, J.E., Streich, S., Salmerón-Villalobos, J., Otto, F., Mayer, A.K., Steinhilber, J., Pinyol, M., Mankel, B., Ramsower, C., Bonzheim, I., Fend, F., Rimsza, L.M., Salaverria, I., Campo, E., Balague, O. & Quintanilla-Martinez, L. (2022) “Diffuse large B-cell lymphomas in adults with aberrant coexpression of CD10, BCL6, and MUM1 are enriched in IRF4 rearrangements”, *Blood Advances*, 6(7), pp. 2361-2372.

Fyllos, A., Zibis, A., Markou, A. & Karantanas, A. (2021) “Clinical and imaging features of primary bone lymphoma: a pictorial essay”, *Hellenic Journal of Radiology*, 6(2), pp. 32-43.

Jamil, A. & Mukkamalla, S.K.R. (2023). Lymphoma. Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/> (15/09/2024)

Gouveia, G.R., Coelho Siqueira, S.A. & Pereira, J. (2012) “Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma”, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 34(6), pp. 447-451.

International Agency for Research on Cancer. (2024) [cited YYYY Mmm D]. WHO classification of tumours. Haematolymphoid tumours (5th ed., vol. 11). Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.

Jegalian, A.G., Eberle, F.C., Pack, S.D., Mirvis, M., Raffeld, M., Pittaluga, S. & Jaffe, E.S. (2011) “Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma”, *Blood*, 118(11), pp. 2976-84.

Jiang, Y.Z. & Saadia-Redleaf, M. (2011) “Primary lymphoma of the temporal bone presenting as XIIth cranial nerve weakness”, *ENT- Ear, Nose & Throat Journal*, 90(3), pp. 125-127.

Kaddu-Mulindwa, D., Thurner, L., Christofyllakis, K., Bewarder, M. & Kos, I.A. (2022) “Management of Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Present and Upcoming Perspectives”, *Cancers (Basel)*, 14(3019), pp. 1-26.

Καλπαδάκη, Χ., Πάγκαλης, Γ., Αγγελοπούλου, Μ. & Βασιλακόπουλος, Θ. (2013) “Μη-MALT λεμφώματα οριακής ζώνης: διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις”, *Haema*, 4(2), 151-160.

Kanavos, T., Birbas, E., Papoudou-Bai, A., Hatzimichael, E., Kitsouli, A., Karpathiou, G. & Kanavaros, P. (2023) “Primary Bone Lymphoma: A Review of the Literature with Emphasis on Histopathology and Histogenesis”, *Diseases*, 11(42), pp. 1-16.

Kansal, R. (2023) “Diagnosis and Molecular Pathology of Lymphoblastic Leukemias and Lymphomas in the Era of Genomics and Precision Medicine: Historical Evolution

and Current Concepts—Part 2: B-/T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemias”, *Lymphatics*, 1(2), pp. 118-154.

Καρακατσάνης, Σ. & Καρμίρης, Θ. (2013) “ Πότε και ποια είναι η ιδανική θεραπεία πρώτης γραμμής για τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα;”, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 30(3), σελ. 289-298.

Kaseb, H., Mukkamalla, S.K.R. & Rajasurya, V. (2023). Anaplastic Large Cell Lymphoma. Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537150/> (12/05/2024)

Καστορίνης, Α., Κωστάκη-Αποστολοπούλου, Μ., Μπαρώνα-Μάμαλη, Φ., Περάκη, Β. & Πιαλόγλου, Π. (1999) *Βιολογία Α' Γενικού Λυκείου*. Διόφαντος: Αθήνα.

Khanlari, M. & Chapman, J. (2022) “Follicular lymphoma: updates for pathologists”, *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 56, pp. 1-15.

Kim, D.H., Li, S., Garces, S. & Xu, j. (2022) “Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement and follicular Pattern: A differential diagnosis of follicular lymphoma”, *Human Pathology Reports*, 27(300602), pp. 1-4.

Kurz, K.S., Kalmbach, S., Ott, M., Staiger, A.M., Ott, G. & Horn, H. (2023) “Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data”, *Cancers*, 15(785), pp. 1-20.

Λαλαγιάννη, Χ. (2017) “Πρωτοπαθές διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και άλλα σπάνια πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα”, *Haema*, 8(1), σελ. 64-73.

Λιάπης, Κ. & Καρμίρης, Θ. (2010) “Θεραπευτική αντιμετώπιση του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος”, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 27(1), σελ. 48-65.

Liu, C.X., Xu, T.Q., Xu, L., Wang, P.P., Cao, C., Gao, G.X. & Zheng, Y.H. (2020) “Primary lymphoma of bone: a population-based study of 2558 patients”, *Therapeutic Advances in Hematology*, 11, pp. 1-14.

Li, X., Xu-Monette, Z.Y., Yi, S., Dabaja, B.S., Manyam, G.C., Westin, J., Fowler, N., Miranda, R.N., Zhang, M., Ferry, J.A., Medeiros, L.J., Harris, N.L. & Young, K.H. (2017) “Primary bone lymphoma exhibits a favorable prognosis and distinct gene expression signatures resembling diffuse large B-Cell lymphoma derived from centrocytes in the germinal center”, *The American Journal of Surgical Pathology*, 41, pp. 1309-1321.

Marinova, L., Yordanova, B., Evgeniev, N., Kulinski, R. & Alkushcheva, A. (2021) “Primary MALT lymphoma of the colon - Pathohistological and immunohistochemical analysis, prognosis and complex treatment”, *Japanese Journal of Gastroenterology Research*, 1(3), pp. 1-6.

Matsuo, K. & Irie, N. (2008) “Osteoclast-osteoblast communication”, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), pp. 201-209.

Mayo Clinic. (2024). *Non-Hodgkin's lymphoma*. Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/non-hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20375680> (20/05/2024)

Mollejo, M. & Piris, M. (2020) “The complex pathology and differential diagnosis of splenic and nodal marginal zone lymphoma”, *Annals of Lymphoma*, 4(18), pp. 1-14.

Muller, A., Dreyling, M., Roeder, F., Baur-Melnyk, A., Knosel, T., Klein, A., Birkenmaier, C., Jansson, V. & Roland Durr, H. (2020) “Primary bone lymphoma: Clinical presentation and therapeutic considerations”, *Journal of Bone Oncology*, 25(100326), PP. 1-6.

Nayak, H.K., Nishant, R., Sinha, N.K. & Daga, M.K. (2013) “Anaplastic large T-cell lymphoma presenting as an isolated osseous involvement: a case report and review of the literature”, *BMJ Case Reports*, bcr2013009308. doi: 10.1136/bcr-2013-009308.

Παγανού, Μ. (2019) *Διερεύνηση ασκησιογενών μεταβολών της οστεοκαλσίνης σε υγιείς εθελοντές* (Διπλωματική εργασία). Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο: Αθήνα.

Παπαδάκη, Θ. (2013) “B-λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας από μικρά λεμφοκύτταρα: Παθολογοανατομική διάγνωση και διαφορική διάγνωση”, *Haema*, 4(2), σελ. 103-116.

Παπαδόπουλος, Τ., Ρίζου, Ε., Διαμαντοπούλου, Μ. & Μαρκαντωνάκης, Π. (2011) *Ανατομία Φυσιολογία – Γ’ ΕΠΑ.Α. Διόφαντος*: Αθήνα.

Πατεράκης, Γ. (2013) “Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση B- χρόνιων λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων”, *Haema*, 4(2), pp. 117-127.

Ρασιδάκης, Γ. & Βασιλακόπουλος, Θ. (2010) “Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα”, *Haema*, 1(1), σελ. 29-41.

Ren, S., Tao, Y., Jia, L., Cheng, P., Zhang, J. & Zhang, H. (2016) “Fever and arthralgia as the initial symptoms of primary bone marrow diffuse large B-cell lymphoma: A case report”, *Oncology Letters*, 11, pp. 3428-3432.

Σακελλάρη, Ι. (2017) “Ο ρόλος της αυτόλογης και αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στα επιθετικά Β-λεμφώματα”, *Haema*, 8(1), σελ. 83-94.

Sarro, R., Bisig, B., Guey, B., Missiaglia, E., Cairoli, A., Omoumi, P., Letovanec, I., Ferry, J.A., Hasserjian, R.P. & de Leval, L. (2024) “Follicular lymphoma presenting with symptomatic bone involvement: a clinicopathologic and molecular analysis of 16 cases. *Modern Pathology*, 37(4), 100440.

Sethi, A., Tandom, A., Mishra, H. & Singh, I. (2019) “Diffuse large B-cell lymphoma: An immunohistochemical approach to diagnosis”, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23, pp. 284-288.

Shastri, A., Janakiram, M., Mantzaris, I., Yu, Y., Londono, J., Verma, A. & Barta, S. (2017) “Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with stage 1 follicular lymphoma”, *Oncotarget*, 8(45), pp. 78410-78418.

Spina, V., Mensah, A. & Arribas, A. (2021) “Biology of splenic and nodal marginal zone lymphomas”, *Annals of Lymphoma*, 5(6), pp. 1-15.

Stefanini, F.S., Gois, F.W.C., Arruda, T.C.S.B., Bitencourt, A.G.V. & Cerqueira, W.S. (2020). “Primary bone lymphoma: pictorial essay”, *Radiologia Brasileira*, 53(6), pp. 419–423.



Temple, W.C., Mueller, S., Hermiston, M. & Burkhardt, B. (2023) “Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults”, *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 36(101449), pp. 1-10,

Τσακρακλίδης, Β. (2011) *Παθολογία του λεμφικού συστήματος*. Ιατρικά Βιβλία: Αθήνα.

Tsuyama, N., Sakamoto, K., Sakata, S., Dobashi, A. & Takeuchi, K. (2017) “Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects”, *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, 57(3), pp. 120-142.

Φαμέλη-Παυλάκη, Μ. (2008). “Διάγνωση και θεραπεία σε MALT λέμφωμα”, *Πρακτικά 13<sup>ου</sup> Ελληνικού Συνεδρίου για το ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού*, σελ. 212-223.

Wang, G., Auerbach, A., Wei, M., Dow, N., Barry, T.S., Hodge, A., Schaffer, D., Sobin, L. & Aguilera, S. (2009) “t(11;18)(q21;q21) in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in stomach: a study of 48 cases”, *Modern Pathology*, 22, pp. 79-86.

Wotherspoon, A. (2020) “Pathology of extranodal marginal zone lymphoma at different anatomic sites”, *Annals of Lymphoma*, 4(15), pp. 1-11.

Yahyaoui, M., Aharram, S., Agoumi, O. & Daoudi, A. (2020) “Primary bone lymphoma of the humerus (about a case and literature review)”, *PAMJ - Clinical Medicine*, 3(125), pp. 1-6.

Yang, H., Xun, Y., Ke, C., Tateishi, K. & You, H. (2023) “Extranodal lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment”, *Molecular Biomedicine*, 4(29), pp. 1-38.

Zhang, S., Xuan, Z., Zhang, L. Lu, J., Song, P. & Zheng, S. (2020) “Splenic marginal zone lymphoma: a case report and literature review”, *World Journal of Surgical Oncology*, 18(259), 1-7.

Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., Johnson, P.W., Ponzoni, M., Raderer, M., Ricardi, U., Salar, A., Stamatopoulos, K., Thieblemont, C., Wotherspoon, A. & Ladetto, M. (2020) “Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology*, 31(1), pp. 17-29.

ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ