

---

# ЛИМФОМИ

ПРОФ.Д-Р СОЊА ГЕНАДИЕВА СТАВРИЌ  
Н.ДОЦ.Д-Р ГАЗМЕНД АМЗАИ

---

## **ЛИМФОМИТЕ се малигни заболувања, кои потекнуваат од неопластична трансформација на клетките од имуниот систем.**

Лимфниот систем е дел од одбрамбениот/имунолошкиот систем на телото и се состои од меѓусебно поврзани лимфни садови, лимфни јазли и органи кои вклучуваат: коскена срцевина, тимус, слезина и мукоза-асоцирано лимфно ткиво.

---

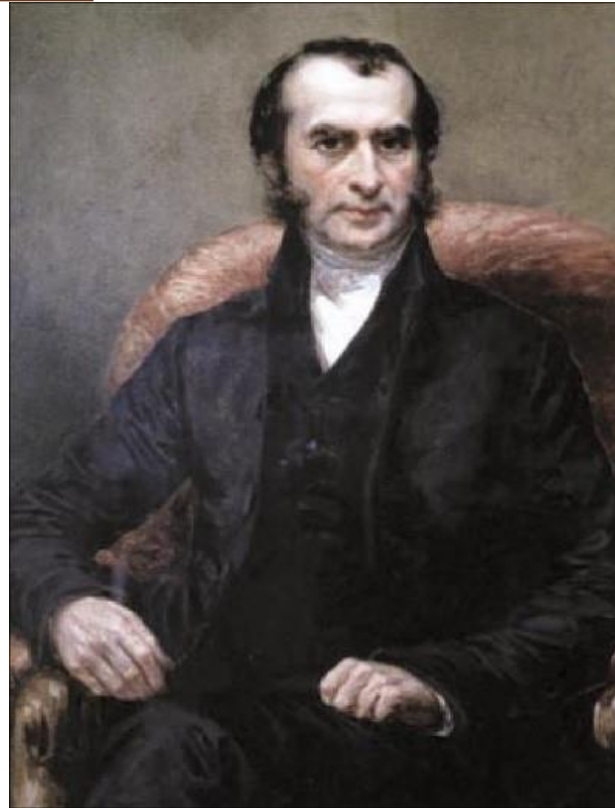
ПОСТОЈАТ ПОВЕЌЕ ОД 70 ТИПА НА ХЕТЕРОГЕНА ГРУПА НА БИОЛОШКИ И КЛИНИЧКИ РАЗЛИЧНИ ЛИМФОМИ, А ДВЕТЕ ГЛАВНИ КАТЕГОРИИ СЕ:

- **ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ (ХЛ) - 15%**
- **НЕ-ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ (НХЛ) - 85%**

# ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ

## Историја и дефиниција на заболувањето

- Хочкинов лимфом е лимфопрولیферативна малигна болест, а го носи името на англискиот лекар Томас Хочкин
- Прва прецизно опишана малигна болест
- Прва клинички „стејдирана“ неоплазма
- Прв канцер успешно третиран со хемотерапија и радиотерапија



Thomas Hodgkin (1798-1866)

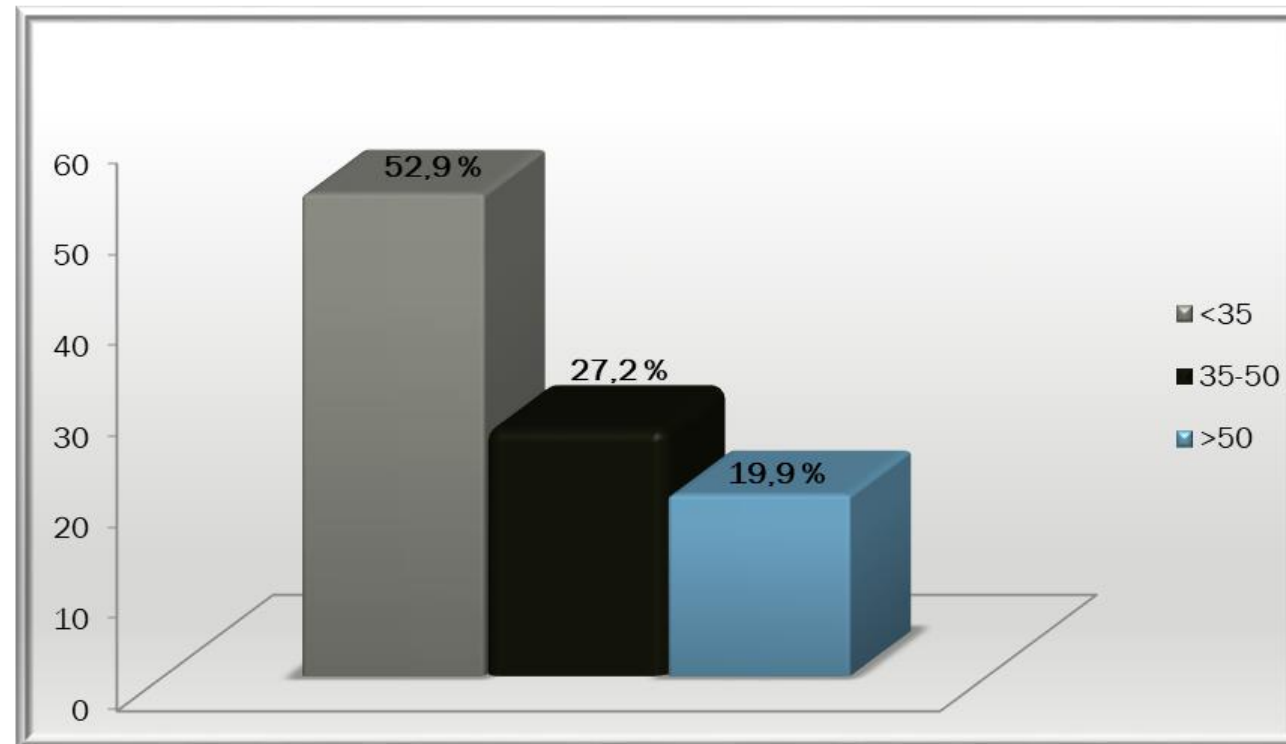
ON SOME  
MORBID APPEARANCES  
OF  
THE ABSORBENT GLANDS  
AND  
SPLEEN.  
BY DR. HODGKIN.  
PRESENTED  
BY DR. R. LEE.  
READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

THE morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many

## Епидемиологија

- Хочкиновиот лимфом претставува 1% од сите малигни заболувања
- 2 - 3 на 100.000 жители се афектирани од оваа болест секоја година
- Два пика во фреквенцијата на појавување, меѓу 15 и 35 години и > 55 години
- Заболувањето е ретко кај деца под 5-годишна возраст

# Приказ на пациентите според возрастни групи во Р.Македонија (2005г-2015г.)



# Патогенезата на заболувањето

## Етиологија

- Точниот причинител е непознат
- Епидемиолошките и серолошките испитувања го поврзуваат со Epstein–Barr virus (EBV)?!

## Ризик фактори

- Еколошките фактори како земјоделски хемикалии, пестициди, бои за коса и други
- Фамилијарна историја на болеста
- ХИВ-инфекција, автоимуни болести, наследни или стекнати имунодефициенции, користење на имунолошка супресивна терапија

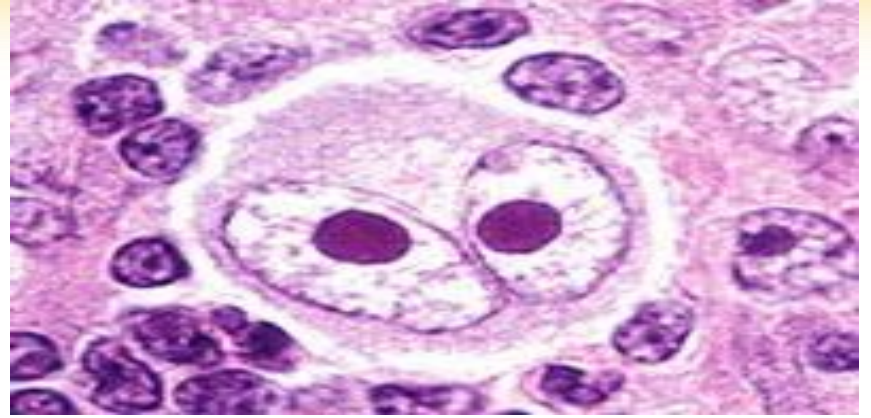
Лимфоидните клетки во различно време се под влијание на директни вирусни инфекции, генетски грешки, хронична стимулација од антиген и состојби на генерализирана имунодефициенција на домаќинот, односно **овие четири динамични фактори се вклучени во лимфомогенезата.**



## Клиничка слика

- Хочкинов лимфом е главно болест на лимфните јазли и обично се манифестира со типична асимптоматска лимфаденопатија
- Лимфните јазли на палпација се безболни и со гуместа конзистентност
- Иако се работи за болест најчесто лоцирана во лимфните јазли, може да биде зафатен било кој орган во текот на болеста
- кај 5% - 10% од пациентите, примарна екстранодална манифестација се јавува во белите дробови, црниот дроб и во коскената срцевина.
- кај 30% - 40% од пациентите може да се јави карактеристична клиничка симптоматологија со покачена телесна температура  $>38^{\circ}\text{C}$ , треска, ноќно потење, губење на телесна тежина ( $>10\%$  за претходните 6 месеци) и хроничен пруритус кои го дефинираат Б-клиничкиот тип на оваа болест

# Дијагноза



- анамнеза и физикален преглед
- дијагноза на Хочкинов лимфом може да се постави само со хируршка биопсија на зафатен лимфен јазол или зафатена екстранодална локализација и прецизна хистопатологија со имунофенотипизација
- присуство на неопластични гигантски бинуклеарни или мултинуклеарни клетки наречени Хочкин-Рид-Штернбергови клетки (HRS)
- Хочкин-Рид-Штернберговите клетки сочинуваат само 1-2% од вкупната туморска клеточна маса
- Лабораториските испитувања не се директно дијагностички корисни
- Имиџинг техники:
  1. Компјутеризирана томографија (КТ), универзален инструмент за снимање и најдобро проучен за „стејџинг“ и следење на болеста и
  2. Позитрон-емисиона томографија (ПЕТ) со [18F] флуороеоксиглукоза (ФДГ)



# Класификација

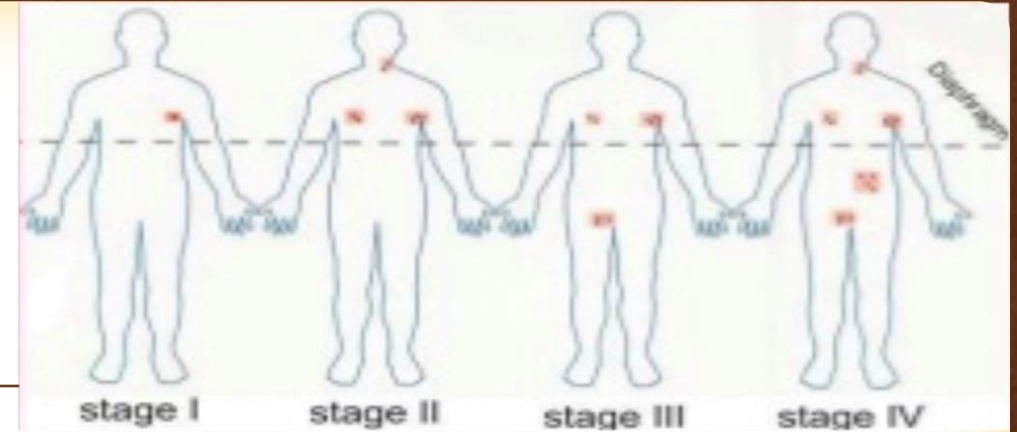
Светската здравствена организација (СЗО) за класификација на неоплазми на хематопоеетски и лимфоидни ткива, објавена во 2001 година, базирана на REAL (Revised European American Lymphoma) класификацијата и ревидирана во 2008 година, претставува светски консензус за дијагноза и за класификација и на Хочкиновиот лимфом \*

- Класичен Хочкинов лимфом (кНЛ):
  1. Нодуларна склероза (NS)
  2. Мешана целуларност (МС)
  3. Лимфоцитна преминација (LP)
  4. Лимфоцитна деплеција (LD)
- Нодуларна лимфоцитно преминантна форма на Хочкинов лимфом (NLP) (3-8% од случаите)

\* Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.

# Клинички стадиуми

Ann Arbor „стејџинг“ систем (модификација од Котсволдс)



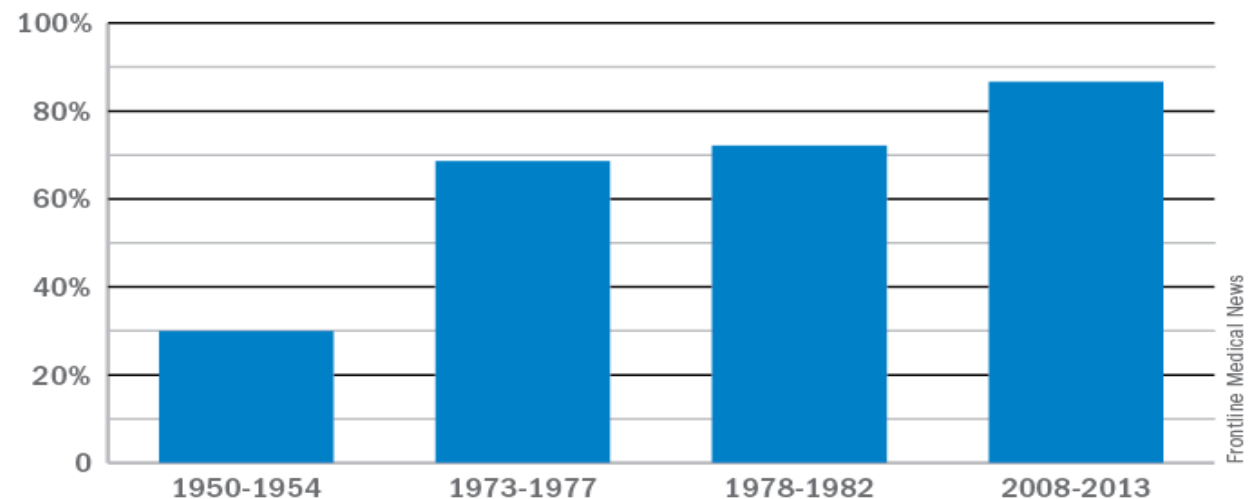
Стадиум	
<b>I</b>	Зафатеност на една регија на лимфни јазли или една лимфоидна структура (слезина, тимус, Валдееров прстен)
<b>II</b>	Зафатеност на две или повеќе регии на лимфни јазли на истата страна од дијафрагмата
<b>III</b>	Зафатеност на регии на лимфни јазли на двете страни од дијафрагмата
<b>III1</b>	Лимфни јазли на хилусот на слезината, целијакални или портални лимфни јазли
<b>III2</b>	Параортални, мезентеријални или илијачни лимфни јазли
<b>IV</b>	Зафатеност на екстралимфатична локализација (висцерални органи), на пр. црн дроб, бели дробови, коска
<b>A</b>	Без симптоми
<b>B</b>	Покачена телесна температура, треска, ноќно потење, губење на телесна тежина (>10% за претходните 6 месеци)
<b>X</b>	"Bulk" заболување (при медијастинална болест над 1/3 од максималниот интраторакален дијаметар или >10 cm димензија на нодалната маса.
<b>E</b>	Зафатеност на екстранодална локализација

# Прогностички модели

- Меѓународниот прогностички систем (International Prognostic Score - IPS), според кој вкупно 7 варијабли носат прогностичка сигнификантност
- Секој дополнителен позитивен фактор го намалува вкупното преживување без болест за 7%
- Нов алтернативен прогностички индекс IPS-3 со користење на возраста, стадиумот и нивото на хемоглобин како варијабли
- Иницијалниот висок волумен на метаболно активен тумор и максимално преземање на радиотрансерот во лезијата, се поврзуваат со несаканите исходи на ХЛ
- Висока експресија на CD68 е поврзано со несакан исход
- 9p24.1 амплификацијата асоцира со неповолна прогноза (бројот на промените PD-L1/PD-L2)
- Раниот iPET-2 е најкорисен прогностички фактор, со супер предиктивна моќ кај пациенти со напреднат стадиум на ХЛ

# Терапија

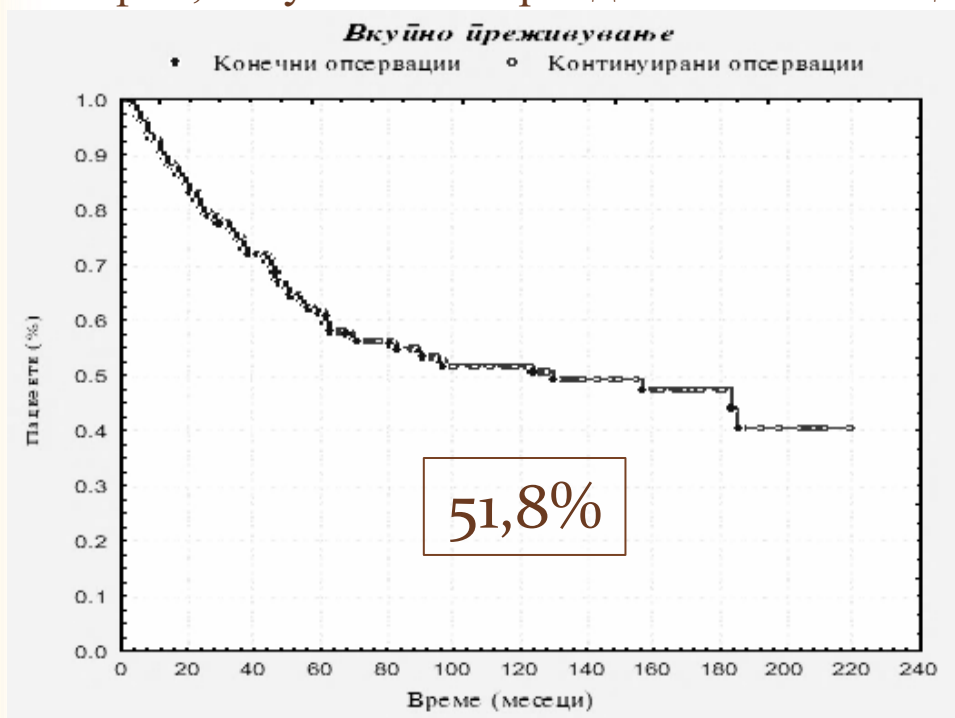
- Високо ефикасниот третман довел до намалување на смртноста за околу 20,1% помеѓу 1980-2014 година
- Хочкиновиот лимфом е меѓу 6 од 29 најчестите малигни заболувања каде е постигната стапката на 5-годишно преживување над 85%
- Преживувањето на Хочкин лимфом тројно се зголемило последните 6 декади. Во 1950-1954, пет годишното преживување изнесувало 30%, споредено со 86,6% во 2008-2013



Note: Based on data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

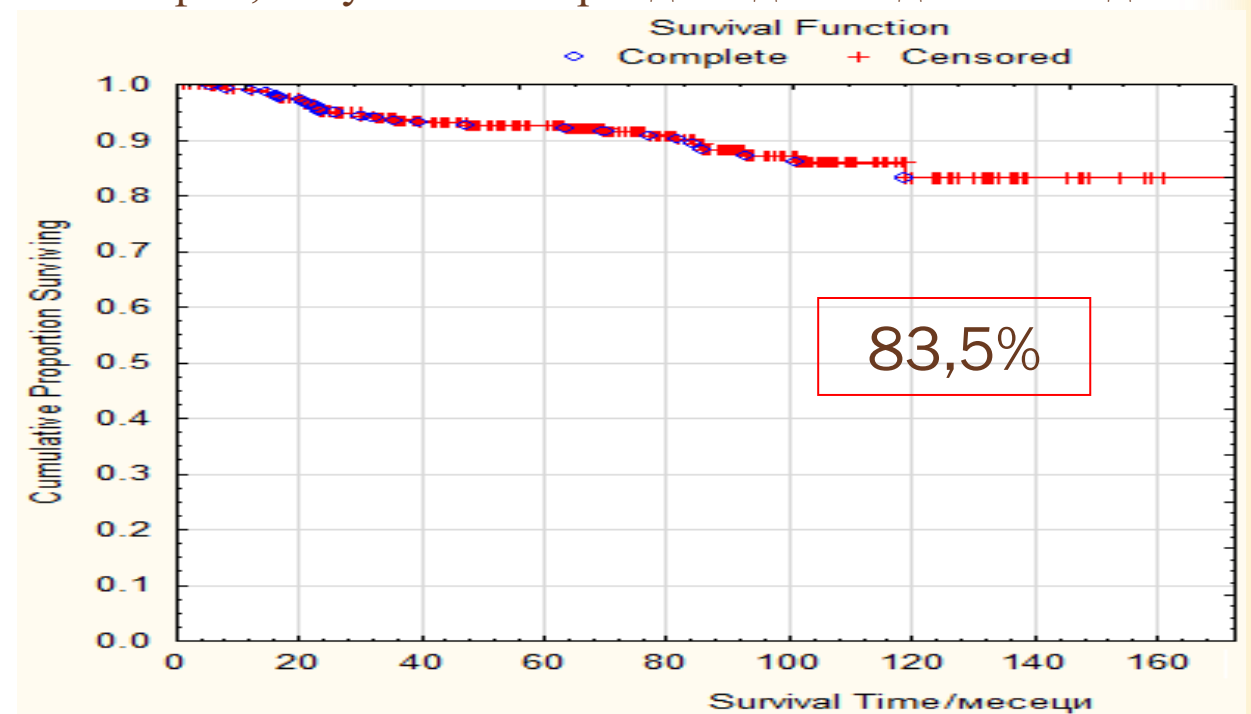
# Еволуција и прогрес во лекувањето на Хочкинова болест во Р.Македонија во два различни календарски периоди

Вкупно преживување на пациенти со Хочкинов лимфом, лекувани во периодот 1980-2000 година<sup>1</sup>



1. Каранфилски О.: Докторска дисертација. Скопје, јуни 2000 г.

Вкупно преживување на пациенти со Хочкинов лимфом, лекувани во периодот од 2005 до 2015 година<sup>1</sup>



2. Амзаи Г.: Докторска дисертација. Скопје, јуни 2018 г.

❖ Разликата во резултатите од 30% на 10 годишното вкупно преживување



# Терапија

- Четири ефективни терапевски модалитети: комбинирана индукциона хемотерапија, зрачна терапија, „salvage“ - хемотерапија и високодозна хемотерапија со автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки
  - **МОРР** (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone)
  - **АВВД** (doxorubicin, bleomycin, vinblastine и dacarbazine)
  - **ВЕАСОРР** (beomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine и prednisone)
- **Радиотерапија**
  1. комбиниран модалитет на третман - над зафатените регии (involved field), или уште попрецизно, над зафатените нодуси (involved node)
  2. адјувантна – дополнителна терапија над резидуалната туморска маса

# Ризик - стратификација

- Поволен ран стадиум

2 циклуса на АВVD проследено со 20 Gy на IFRT е стандардна опција на тераписки пристап

- Неповолен ран стадиум

4 циклуса на АВVD плус 30 Gy IFRT, кај пациенти  $\leq 60$  години со добар перформанс статус, предвид доаѓа и поинтензивен третман со два циклуса на ВЕАСОРР проследен со два циклуса на АВVD и 30 Gy IFRT

- Напреднат стадиум

6 циклуса на АВVD кај пациенти со напреднат стадиум на ХЛ ( $IPI \leq 3$ ), групата на пациенти кои имаат супоптимален одговор после 2 циклуса на АВVD (дефинирана со инетрим PET-2) понатаму продолжуваат со интензификација со 4 циклуса на ескалиран ВЕАСОРР

За пациентите со напреднат стадиум ( $IPI \geq 4$ ) и помлади од 60 години стандарден третман е 6 циклуси на ВЕАСОРР

# Примарни рефрактерни и релапсни пациенти

- 5-10% од пациентите имаат незадоволителен одговор или прогресија на болеста во тек на терапија
- Кај 10-30% од пациентите се јавува рецидив (релапс) по претходно постигната комплетна ремисија
- Конвенционалните агресивни хемотерапии резултираат со долготрајно преживување без болест кај 10% и помалку од пациентите
- Стандардна препорачана опција за постигнување на втора комплетна ремисија кај рефрактерни и пациенти со рани релапси, до 12 месеци по постигната ремисија е високодозната хемотерапија следена со автологна трансплантација
- 50% од пациентите ќе постигнат долготрајна ремисија после HDT-ASCT.
- Пациентите кои рецидивираат после HDT-ASCT, имаат средно време на преживување од 2,4 години и се кандидати за имунотерпија, а кај дел од нив се применува алогена трансплантација

## Нови лекови во третманот на Хочкинов лимфом

- **Brentuximab vedotin (BV)** (anti-CD30 коњугирано антителио насочено кон CD30 маркерот кој се наоѓа на малигната HRS)
  - 34% од рефрактерни и релапсните пациенти после HDT-ASCT ќе постигнат комплетен одговор
  - 5-годишното вкупно преживување е 41% и 22% е преживувањето без прогресија на болеста
- **Nivolumab и pembrolizumab** (anti-PDL-1 моноклонални антителиа кои го таргетираат PD-1)
  - вкупната стапка на одговор е од 66% - 75% и комплетен одговор од 9% - 24%
  - 72% од пациентите рефракторни на BV реагираат на nivolumab

# Доцни компликации кај лекувани пациенти со Хочкинов лимфом

## □ СЕКУНДАРЕН МАЛИГНИТЕТ

- Солидни тумори, како и хематолошки неоплазми: лимфоми, акутни леукемии, миелодиспластичен синдром
  - Само хемотерапијата носи релативен ризик за секундарен малигном од 3,3, само зрачна терапија 6,8 и како комбинирани модалитети 7,6
  - Ризикот почнува да го достигнува врвот на 5-9 години по третманот, а расте и останува висок и по 15 години
- 

## □ НЕМАЛИГНИ КОМПЛИКАЦИИ

- Кардиолошки (3-5 пати поголема инциденца во споредба со општата популација; кардиомиопатија, најчесто дилатационен тип; промени на валвуларниот апарат; дефекти во спроводливоста, аритмии; но идентификуван е и зголемен ризик за коронарна артериска болест и за акутен миокарден инфаркт, doxorubicin)
- Пулмонални компликации (10-25%, се манифестира како пневмонитис или прогресивна белодробна фиброза)
- Стерилитет (алкилирачките цитостатици -cyclophosphamide, procarbazine, melphalan, chlorambucil, busulphan и кај мажите и кај жените се високо поврзани со стерилитетот)



# НЕ-ХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ

Неопластична трансформација на зрелите Б-клетки, Т-клетки и поретко, клетките природни убијци (НК), кои обично иницијално ги зафаќат лимфните јазли, но може да биде зафатен било кој орган на телото.

**Хетерогена група на малигни лимфопрлиферативни заболувања со различни:**

- Хистопатолошки подтипови
- Клинички манифестации (нодални и/или екстранодални)
- Туморски раст (локализиран или дисеминиран)
- Имунолошки карактеристики
- Генетски карактеристики
- Тераписки одговор и прогноза

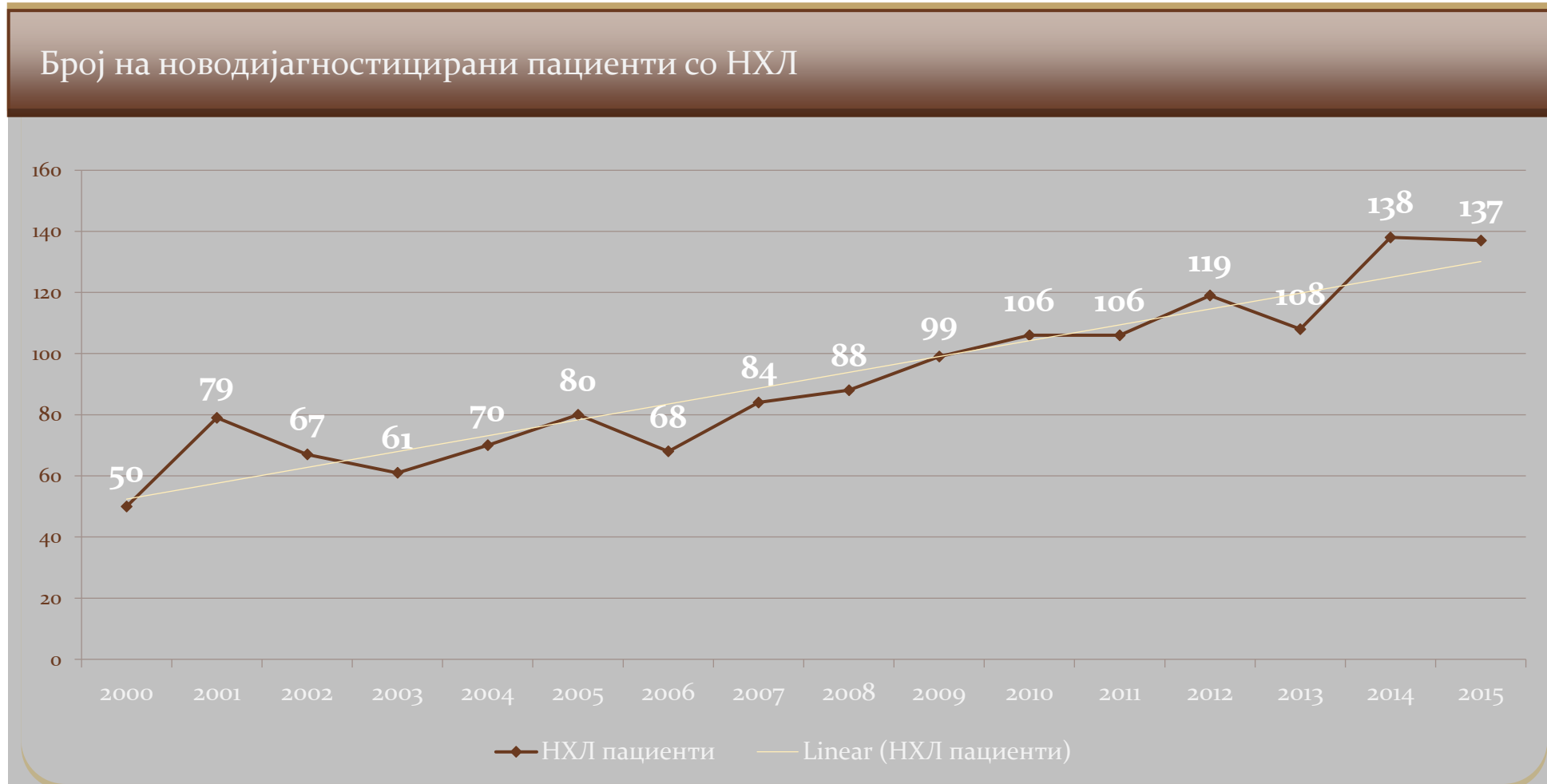
## Етиологија на НХЛ

- Лимфотропни и ретровируси (EBV, HTLV)
- Генетска предиспозиција
- Примарни и секундарни имунодефициентни состојби
- Канцерогени хемиски супстанции
- Фактори од животната средина
- Микроорганизми од типот на *Helicobacter pylori* (MALT лимфоми)

# Епидемиологија на НХЛ

- 7-мо по честота малигно заболување кај двата пола<sup>1</sup>
- Мажите заболуваат почесто од жените во сооднос 2:1
- Повеќето луѓе со не-Хочкин лимфом се постари од 60 години
- Б клеточно потекло 85% ; Т клеточно потекло 15% (полоша прогноза)
- Инциденцата е во пораст во споредба со 70-тите години од минатиот век (зголеме на за околу 80 %)<sup>2</sup>

# Епидемиологија на НХЛ во Р.Македонија



Податоци од ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Скопје (2016)

# Клиничка слика на НХЛ

**Лимфаденопатијата е главен клинички знак во мозаикот на клиничката слика на не-Хочкиновите лимфоми.**

\*Зголемен лимфен јазол е **алармантна состојба** ако:

-не се повлече после ординираната терапија (антибиотици), перзистира подолг период а причината е непозната

-не е поврзан со локална инфекција

Се зема во предвид различната етиологија кај три возрастни групи (деца, возрастни < 40 год., возрастни > 40 год.

( Кај возрастни >40 год. ЗА СЕКОЈА ЛИМАДЕНОПАТИЈА СЕ ПОСТАВУВА СОМНЕНИЕ ЗА МАЛИГНОМ)



## Клиничка слика на НХЛ

- Инфилтрација во коскената срцевина (анемија, тромбоцитопенија)
- Екстранодален лимфом (онаму каде има присутно лимфно ткиво: желудник, црева, тонзили) – екстранодално зафаќање почесто од ХЛ
- Невролошки симптоми (зафаќање на ЦНС и/или рбетен мозок)
- Зафаќање на кожа
- Компресија на дишни патишта (кашлица и гушење)
- Други симптоми - Општи симптоми (“Б”) (покачени температури, губиток на телесна тежина, ноќно потење, изгубен апетит)

## Дијагноза и клинички стадиум (исто како и кај Хочкинов лимфом)

- **анамнеза** (присуство или отсуство на конституционални симптоми)
- **физикален преглед** (палпација на врат и лице како и други регии за постоење на наголемени лимфни јазли: супраклавикуларно, аксили, препони, палпација на абдоминални органи)

-локализација на лимфаденопатија (локализирана или генерализирана), големина на ЛГЛ, конзистентност, болна на палпација, срасната за подлогата, формрање на когломерати...

### **ЈАСНО АБНОРМАЛНИ ТУМЕФАКТИ СЕ УПАТУВААТ ЗА НАТАМОШНИ ИСЛЕДУВАЊА**

- **Тенкоиглена биопсија под ултразвук** (претставува брза, евтина, безбедна, минимално-инвазивна дијагностичка процедура)
  - Честопати само сугерира дијагноза (бенигно-воспаление/малигно) и ја намалува анксиозноста и чувството на исчекување кај пациентот
  - Можни лажно позитивни и лажно негативни резултати

## Дијагноза и клинички стадиум (исто како и кај Хочкинов лимфом)

Цитолошкиот наод од тенкоиглена биопсија се класифицира во 5 групи (кл.гр.3-5 одат на хирушка биопсија):

група 1 – промената е бенигна; група 2 – промената е бенигна со воспалителен карактер;

група 3 – промената е најверојатно бенигна, но содржи атипични клетки кои може да се резултат на реактивни промени во ткивото или се навистина добро диференцирани туморски клетки. Ваков наод мора понатаму да се докаже со биопсија на ткиво за да се отфрли или докаже сомнението за присуство на тумор.

група 4 – промената е веројатно малигна, но во размаските има мал број клетки кои не ги задоволуваат критериумите за дефинитивна потврда на присуство на малигни тумор. Во овој случај или се повторува пункцијата или се прави биопсија на ткивото.

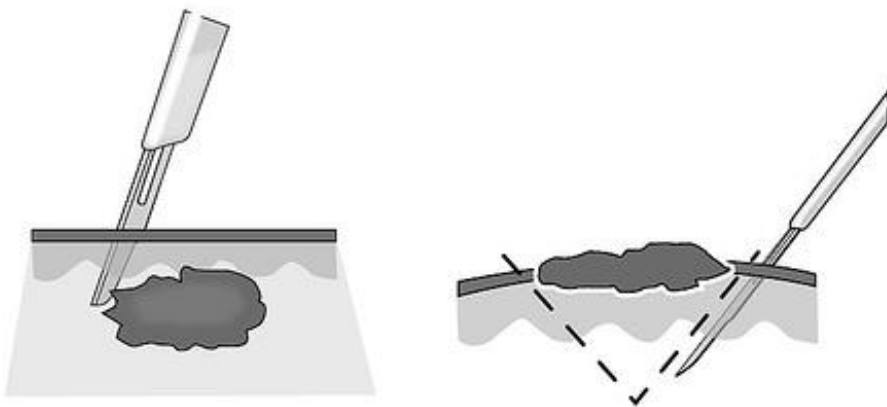
група 5 – пунктираната промена содржи малигни клетки и туморот мора да се извади

- Хирушка биопсија

# БИОПСИЈА НА ЛИМФЕН ЈАЗОЛ

## Ексцизиона биопсија

поголемо парце ткиво за испитување  
евалуација на архитектурата на лимфниот  
јазол.



# Дијагностички алгоритам за лимфомите





# Фреквенција на лимфоми по РЕАЛ класификација

- **Индолетни лимфоми**

(бавно прогресивни)

- Фоликуларне лимфоми 22%
- МАЛТ лимфоми 8%
- Хронична лимфоцитна леукемија/ситно клеточен лимфом 7%
- Лимфоплазмоцитен лимфом 1%

- **Агресивни лимфоми**

-Дифузен големоклеточен Б-лимфом 31%

-Лимфом на зрели (периферни) Т-лимфоцити 8%

-Мантел клеточен лимфом 7%

-Анапластичен крупноклеточен лимфом 2%

## **Многу агресивни**

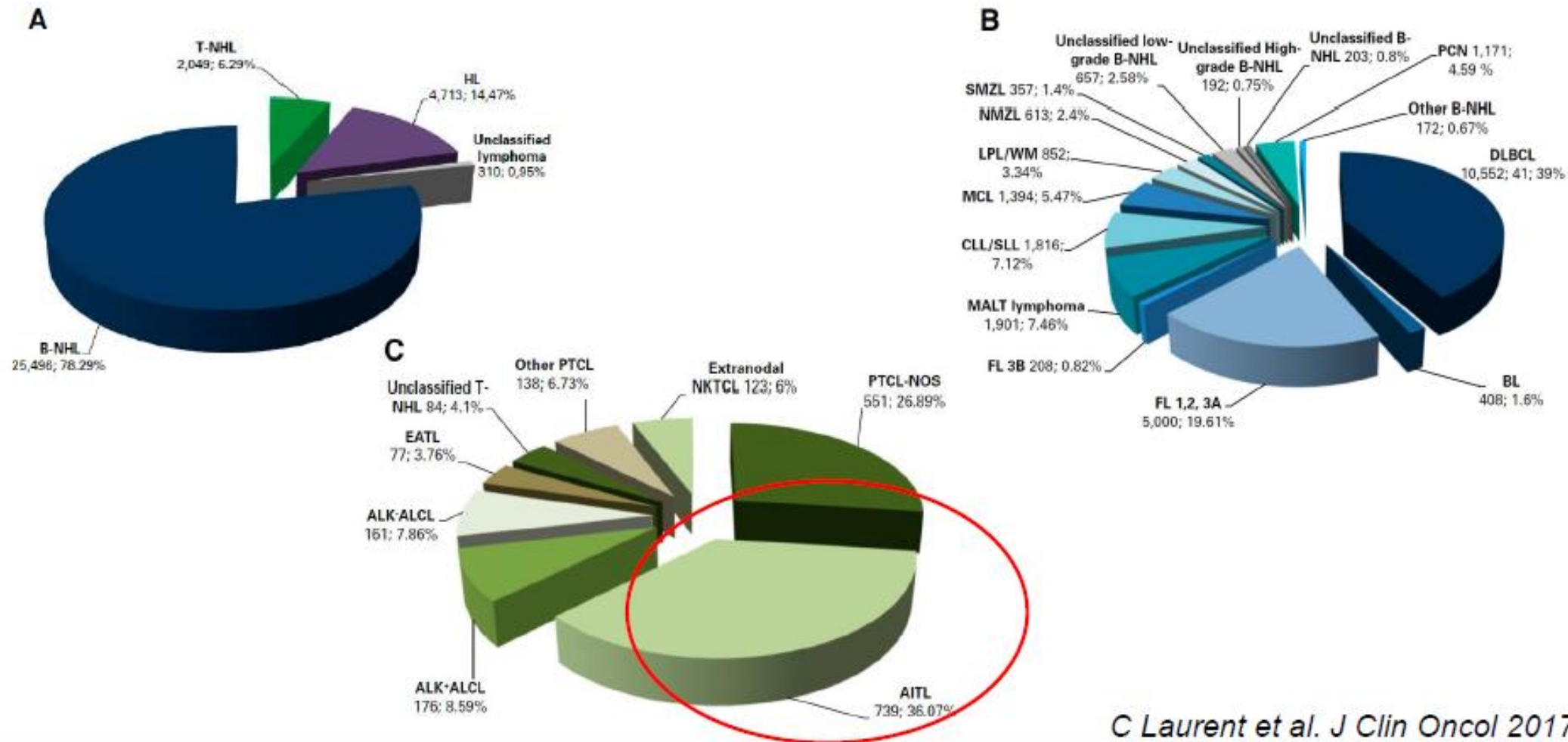
-Буркит лимфоми 2 %

Лимфобластни лимфот на прекурзорни Т-клетки 2 %

- ✓ Светската здравствена организација (СЗО) во 2008 ја рефидираше РЕАЛ класификацијата соодавајќи листа на клиничко патолошки добро карактеризирани лимфом по морфологија, имунофенотипот, генотипот и клиничко однесување

# A complex situation: more than 100 disease entities!

*Lymphopath, 2010-2013, (32 528 non-cutaneous lymphomas)*



# Прогностички фактори

- Хистолошки стадиум на болеста
- Општа состојба
- Конституциони Б сипмотми – неповолни
- Возраст (неповолна >60 год.)
- Дисеминирана болест (стадиум III/IV –неповолни)
- Есктрандолана болест -неповолен
- Голема туморска маса –bulky disease (лимаденопатија >10cm)-неповолен
- Покачена вредност на сермуски LDH-неповолен
- Покачена вредност на серумски Б2 микроглобулин – неповолен
- Висока стпка ма порлиферација докажана со имунохемиски анализи- неповолна
- Т-Клеточен фенотип – неповолен
- Трансформација на слабо диференциран во високо диференциран лимфом - неповолен

✓ Со различна комбинација на овие предиктори се развиени различни прогностички скоринг системи

# Третман на не-Хочкинов лимфом

- Се избира за секој пациент посебно – индивидуализиран пристап
- Изборот зависи од повеќе фактори:
  - новодијагностициран или релапсен лимфом
  - агресивен или индолентен
  - стадиумот на заболувањето
  - општата здравствена состојба на пациентот

- ✓ Целта на третманот е да доведе до конечно излекување на болеста или постигнување на долготрајна ремисија
- ✓ 5-годишното преживување е 70%<sup>1</sup>

## Терапија на НХЛ

- Опсервација/Внимателно следење - ‘Watch, wait and worry’ (кај индоленти лимфоми, 20% од нив нема да имаат потреба од третман 10 години)
- Имунохемотерапија (anti CD 20 antitelo – hemotearpija :R-CVP, R-CHOP, R-Bendamustine, G-CVP, G-CHOP, G- Bendamustine....)
- Радиотерапија
- Трансплантација на матични хематопоеетски клетки