

CAPITOLUL V. SINDROAME LIMFOPROLIFERATIVE CRONICE

20. Leucemia limfocitară cronică

Generalități

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă limfoproliferare cronică. Este datorată unui defect în apoptoză (moartea celulară programată), care determină acumularea de celule incompetente imunologic, care pot determina, la un moment dat boala, prin acumulare progresivă, inițial în măduva osoasă, ulterior în ganglioni, splină, eventual alte țesuturi.

Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate între 50-70 ani, extrem de rar sub vârsta de 30 ani, incidența crescând progresiv, după vârsta de 70 ani. Vârsta medie la diagnostic este 65 ani. Incidența bolii este în Europa de aproximativ 4 cazuri la 100 000 locuitori/an și crește la >30 cazuri la 100 000 de locuitori/an, la grupa de vârstă >80 ani.

Etiopatogeneză

Agregarea familială este întâlnită în special la rudele de gradul întâi ale pacienților cu LLC. Riscul apariției LLC crește progresiv cu vârsta, fiind de două ori mai mare la bărbați decât la femei. În LLC a fost descris fenomenul de anticipare, care înseamnă apariția unor forme mai severe de boală, la vârste din ce în ce mai tinere, la generații succesive. Boala este mai rară în Asia și există diferențe mari ale incidenței în diferite regiuni, speculându-se implicarea unor factori de mediu, care să explice aceste diferențe. Totuși, factorii de mediu nu par a juca un rol major în patogeneza LLC.

Principali factori predispozanți sunt:

- Factori ocupaționali. Se descriu cazuri de LLC la persoane cu expunere la agenți chimici sau industriali.
 - Agenți fizici. Radiațiile ionizante nu sunt dovedite ca agenți cauzali în LLC, în schimb, există date care susțin implicarea radiațiilor neionizante (câmpuri electromagnetice)
 - Agenți chimici: benzen, produse petroliere, industria de cauciuc, stireni și butadiene, etilen-oxid și derivate, industria chimică.
 - Îngrășăminte chimice (în special DDT) - fermieri și muncitori agricoli cu expunere
 - Alte ocupații: minerit, textile, coloranți de păr, șoferi.
 - Factori de mediu și stilul de viață. Se descrie o incidență crescută a LLC la fumători.
 - Istoricul medical: infecții, alergii, boli autoimune (lupus eritematos sistemic, scleroza multiplă, artrita reumatoidă), analize radiologice.
 - Agregarea familială. Istoricul de LLC sau altă limfoproliferare cronică ar constitui unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru apariția LLC.
- Limfocitele B se formează din precursorii medulari în etapa medulară a ontogenezei limfoide B, continuă diferențierea ca limfocit B matur naiv, secretor de imunoglobulină M (IgM), migrează către foliculii limfoizi din organele limfoide secundare (ganglioni, splină, plăci Peyer, etc.) unde își desăvârșește maturarea, în etapa postmedulară a ontogenezei. La intrarea în foliculul limfoid secundar, prin zona de manta, limfocitul naiv coexprimă CD5, un antigen de suprafață considerat de linie T. Limfocitul naiv se află în mod normal în zona mantalei foliculului limfatic și în cantitate foarte mică în sângele periferic la unii

indivizi, are origine fetală, self-reactivă, și este denumit convențional limfocit B-1a.

LLC este o boală de acumulare a acestor celulele B imature, naive, „arestate” în faza G0 a ciclului celular, care au păstrat o competență imunologică parțială. Noile date din literatură sugerează că derivă din limfocitele B competente, selectate prin expansiune clonală și eventual transformarea lor prin stimulare antigenică repetată și răspuns imun la antigenele proprii sau externe. Astfel se explică existența celor două tipuri evolutive diferite de LLC, indolent și progresiv, primul având ca celulă de origine limfocitul B cu mutație somatică („somatic mutated cell”) dependentă de celula T, iar al doilea având celulă de origine limfocitul B fără mutație somatică („somatic unmutated cell”), independentă de celula T.

Semnale intercelulare, apărute și ca urmare a micromediului în care se află aceste celule B, înclină balanța între semnalele anti-apoptotice și semnalele pro-apoptotice, în favoarea primelor și a supraviețuirii celulare, prin activarea genelor anti-apoptotice BCL₂, survivin, MCL₁.

Tablou clinic

Simptomatologie

Aproximativ un sfert dintre pacienții cu LLC sunt asimptomatici. Aceștia sunt diagnosticați întâmplător, cu ocazia unor investigații de control sau pentru o altă patologie, ocazie cu care se descoperă prezența leucocitozei cu limfocitoză >5000/mm³, în sângele periferic.

Pacienții simptomatici prezintă:

- simptome constituționale: astenie fizică, inapetență, scădere ponderală, febră, transpirații profuze
- simptome determinate de anemie: amețeli, cefalee, palpitații, dispnee
- manifestări hemoragipare, rare în LLC, datorate trombocitopeniei, în stadiile avansate

Examen clinic

- poliadenopatie generalizată. Adenopatiile sunt simetrice, de dimensiuni mici, cu diametrul de 1-2 cm, elastici, indolori, fără tendință de a forma conglomerate, fără fenomene de periadenită și fără tendința de a genera fenomene de compresie
- splenomegalia. Splina are dimensiuni moderate, grad II, III, dar există și forme splenomegalice în care splenomegalia domină tabloul clinic.
- hepatomegalia apare la 50% dintre pacienți
- paloare tegumentară, în stadiul avansat, când se instalează anemia de cauză centrală, prin infiltrat medular cu limfocite în procent crescut
- icter sclerotegumentar, la pacienții care prezintă anemie hemolitică autoimună secundară (AHAI), complicație frecventă în LLC
- rar se pot descrie infiltrări extraganglionare, cel mai frecvent descoperite la autopsy, chiar la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă. Evidențiază leucocitoză cu limfocitoză >5000/mm³ în valoare absolută. În stadiile avansate, există anemie și trombocitopenie. Pe frotiul de sânge periferic se identifică limfocite cu aspect morfologic matur și „umbre nucleare” Gumprecht, datorate fragilității limfocitelor maligne. Uneori, se descriu pe frotiu prolimfocite: limfocite de talie mare, cu nucleu cu cromatină condensată și nucleoli centrali proeminenți. În LLC clasică, prolimfocitele nu depășesc 10%, iar în LLC forma atipică sunt între 11-54%. Cazurile în care prolimfocitele din sângele periferic sunt >55% aparțin leucemiei prolimfocitare cronice, forma agresivă, care poate fi de novo sau poate apărea în evoluția LLC.

- investigații biochimice: GPT, GOT, bilirubină, glicemie, creatinină

- LDH seric, beta-2 microglobulina serică și acid uric seric

- test Coombs când se suspicionează hemoliza imună

- teste virale Atg HBs, anticorpi anti HCV, citomegalovirus (CMV), test HIV

- examenul morfologic al măduvei osoase hematogene. Nu este obligatoriu pentru diagnostic, dar se indică în situațiile în care există citopenii care nu pot fi explicate prin alt mecanism, de exemplu imun. Măduva osoasă în LLC e hiper celulară, cu aspecte variabile ale infiltratului limfoid care reprezintă >30%. Infiltratul medular este inițial nodular, dar poate deveni difuz în stadiile avansate.

- imunofenotiparea din sânge periferic identifică limfocite monoclonale cu imunofenotip specific > 5000/mm³: CD5+, CD19+, CD20+ slab, CD23+, sIg slab, CD43+, CD79b slab, CD200+ și clonalitate kappa sau lambda a lanțurilor ușoare confirmată prin flowcitometrie (restricție lanțuri ușoare kappa/lambda).

- examen citogenetic și de biologie moleculară. Se indică atunci când sunt întrunite criteriile de inițiere a terapiei specifice. Examenul citogenetic evidențiază anomalii citogenetice în 40% din cazuri: trisomia 12 sau deleția 13q cu prognostic favorabil, 11q - care se asociază cu masa tumorală mare. Examenul molecular, mai sensibil comparativ cu examenul citogenetic clasic, evidențiază anomalii moleculare clonale în 80% din cazuri. 17% dintre pacienți prezintă mutația p53 și/sau del 17p care se asociază cu eșec terapeutic și rezistență la tratament. Determinarea statusului nemutat, a del 17p și mutației p53 pe lângă prognosticul nefavorabil pe care îl asociază (supraviețuire globală 2-5 ani), sunt importante pentru alegerea terapiei de linia întâi. Statusul mutațional se determină o singură dată, pentru că rămâne neschimbat pe parcursul evoluției la același pacient. Statusul nemutat reprezintă 50% din cazurile de LLC, se caracterizează prin instabilitate genetică, cu tendința de a acu-

mula anomalii cu prognostic nefavorabil. Determinarea del 17p prin FISH și mutației p53 prin tehnici de biologie moleculară se recomandă de fiecare dată când pacientul are nevoie de tratament, deoarece pot apărea în evoluție și conferă rezistență la tratament.

- biopsia ganglionară cu examen histopatologic și imunohistochimic nu se indică pacienților cu LLC, deoarece este o metodă invazivă, care nu aduce informații suplimentare pentru diagnostic. Aspectul este de limfom limfocitic difuz, similar LLC, care se abordează similar terapeutic. Examenul histopatologic evidențiază un infiltrat limfoid pseudotrabeclar, nodular sau difuz. Diferența este reprezentată de faptul că, în limfomul limfocitic difuz domină componenta tumorală, iar în LLC, dominant este tabloul hematologic leucemic. Excepția o reprezintă suspiciunea de sindrom Richter, care pentru confirmare necesită obligatoriu biopsie ganglionară.

Diagnostic pozitiv

Criteriile obligatorii de diagnostic ESMO 2016 (European Society for Medical Oncology) pe baza recomandărilor IWCLL (Blood, 2008):

- Limfocitoză monoclonală cu celulă B >5 000/mm³ cu durată de cel puțin 3 luni
- Limfocitele B circulante sunt monoclonale și au imunofenotip specific: CD5+, CD19+, CD20+ slab, CD23+, sIg slab, CD43+, CD79b slab, CD200+ și raport kappa/lambda clonal dovedit prin imunofenotipare

Stadializare

În LLC sunt utilizate două sisteme de stadializare, Rai utilizată mai mult în Statele Unite și introdusă în practică în 1975 (tabelul 20.1) și stadializarea Binet, utilizată mai mult în Europa și introdusă în practică în 1981 (tabelul 20.2).

Tabelul 20.1 Stadializarea RAI

Stadiul	Grad de risc	Criterii	Supraviețuirea medie (ani)
0	Scăzut	Limfocitoză sânge periferic și măduvă osoasă (criterii de diagnostic)	>10
I	Scăzut	Limfocitoză + limfadenopatii	
II	Intermediar	Limfocitoză + splenomegalie și/sau hepatomegalie +/- limfadenopatii	7
III	Intermediar	Limfocitoză + anemie Hb <11 g/dl +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	
IV	Crescut	Limfocitoză + trombocitopenie <100 000/mm ³ +/- anemie +/- limfadenopatii +/- splenomegalie +/- hepatomegalie	1,5

Tabel 20.2 Stadializarea Binet

Stadiul	Grad de risc	Criterii	Supraviețuirea medie (ani)
A	Scăzut	Arii limfoide implicate < 3	>10
B	Intermediar	Arii limfoide implicate >3	5
C	Crescut	Anemie și/sau trombocitopenie	2

Evaluarea prognosticului utilizând ca și criteriu numai stadializarea clinică nu este suficientă. În special în stadiile inițiale, sunt necesari factori prognostici suplimentari. În plus, stadializarea clinică nu face diferența între anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia imună și anemia și trombopenia cauzate de infiltrarea medulară.

Diagnostic diferențial

- limfocitoze reactive, benigne:
 - infecții bacteriene (TBC)
 - infecții virale (mononucleoza infecțioasă, citomegalovirus, pertussis)
 - limfocitoza persistentă cu celulă B policlonală (familială sau la fumători)
 - splenomegalia hiperreactivă din malarie cu limfocitoză B.
- limfocitoza monoclonală B (MBL - Monoclonal B Lymphocytosis). Limfocitoza monoclonală B a fost recent introdusă, ca

entitate distinctă, în clasificarea OMS din 2016 a neoplaziilor limfoide. Se caracterizează prin prezența în sângele periferic a limfocitelor cu imunofenotip similar celui din LLC, dar numărul absolut de limfocite nu depășește 5 000/mm³, lipsesc adenopatiile, splenomegalia, anemia și/sau trombocitopenia. Incidența crește cu vârsta: 0,3% sub 40 de ani, 2,1% între 40-60 de ani și 5,2% între 60-90 de ani. Rudele de gradul I ale pacienților cu LLC au o incidență mai mare a MBL. Progresia către leucemie limfocitară cronică este de 1-2% pe an.

- alte limfoproliferări cronice cu descărcare în sângele periferic, cu limfocitoză: limfomul zonei de manta, limfomul zonei marginale, limfomul MALT sau folicular. Diagnosticul de certitudine îl stabilește imunofenotiparea din sângele periferic, coroborată cu examenul histopatologic și imunohistochimic al biopsiei ganglionare.
- macroglobulinemia Waldenstrom. Se caracterizează prin organomegalie și pre-

zența unui component monoclonal seric de tip IgM

➤ leucemia prolimfocitară. Diagnosticul necesită prezența în sângele periferic a mai mult de 55% prolimfocite, celule mari cu nucleu rotund/ovalar, cu nucleol vizibil. Clinic există splenomegalie gigantă, adenopatiile fiind absente sau ne semnificative. Imunofenotipic, celula malignă nu exprimă CD5 și exprimă CD20 intens pozitiv.

➤ limfomul splenic cu limfocite viloase. Leucocitoza este moderată, de obicei nu depășește 25 000/mm³, iar în sângele periferic se identifică limfocite cu fine prelungiri citoplasmice, asemănătoare celulelor “hairy”, din leucemia cu celule păroase, dar de dimensiuni mai mici. Imunofenotiparea stabilește diagnosticul de certitudine.

➤ limfoproliferații cu celulă T: sindromul Sezary, leucemia prolimfocitară T, leucemia-limfomul cu celulă T a adultului (ATLL), leucemia cu limfocite mari granulare, limfomul cu celulă T tip periferic cu limfocitoză. Pot evolua cu descărcare leucemică și limfocitoză, însă imunofenotiparea stabilește apartenența limfoproliferării la linia T.

Evoluție și prognostic

Evoluția în LLC este în general indolentă, presărată cu perioade asimptomatice, în care pacientul necesită numai supraveghere, și perioade de boală activă, în care este necesar tratamentul specific.

Prognosticul este însă individual, existând cazuri în care boala progresează rapid, are un comportament agresiv, cu supraviețuire foarte scăzută, care nu depășește 2-3 ani.

Principalii markeri prognostici în LLC sunt:

- clinici și serologici
- genetici și moleculari

Factorii prognostici validați în cadrul trialurilor clinice includ:

- analiza citogenetică – tehnica FISH: del 17p (sau/și mutația p53 prin sec-

vențiere) prezentă în 5% din cazuri la diagnostic și până la 10% în evoluție, del 11q, 12p

- statusul mutațional IgHV, expresia mutației IgHV varianta V3.21

- markeri imunofenotipici: expresia CD38, expresia ZAP-70

Similar limfoamelor maligne, în LLC a fost elaborat un indice de prognostic internațional (IPI-LLC), în funcție de cinci parametri. Pentru fiecare parametru se acordă un punctaj, iar prin adunarea punctelor se obține scorul prognostic.

Calcularea scorului prognostic la diagnostic este utilă deoarece estimează timpul mediu până când pacientul nou diagnosticat necesită inițierea terapiei. IPI-CLL este prezentat în tabelul 20.3, iar categoriile de risc prognostic, conform IPI-LLC, sunt prezentate în tabelul 20.4.

Întrucât analizele moleculare pentru identificarea statusului mutațional sunt costisitoare și nu sunt disponibile pe scară largă în practica clinică, au apărut publicații în care se propune înlocuirea statusului mutațional cu timpul de dublare al limfocitelor, deoarece statusul nemutat se corelează cu o rată mare a proliferării, deci cu o scădere a timpului de dublare al limfocitelor.

Urmează ca această înlocuire a parametrilor pentru calcularea scorului prognostic, să fie validată în studii clinice.

Tabelul 20.3 Scorul prognostic IPI-LLC

<i>Factor prognostic</i>	<i>Puncte prognostice</i>
Del17p sau mutația p53	4
Status nemutat	2
Beta2 microglobulina >3,5 mg/l	2
Stadiul I-IV Rai	1
Vârsta > 65 ani	1

Tabelul 20.4 Categorii de risc prognostic în LLC, conform IPI-LLC

<i>Scor prognostic</i>	<i>Categoria prognostică</i>	<i>Perioada liberă de tratament la 5 ani</i>
0-1	Risc scăzut	78%
2-3	Risc intermediar	54%
4-6	Risc crescut	32%
7-10	Risc foarte crescut	0%

Complicații

Complicațiile LLC se pot datora bolii sau pot fi induse de tratamentul specific.

➤ Complicațiile autoimune în LLC

- anemia hemolitică autoimună. În special AHAI cu anticorpi la cald, mai frecventă în stadiile avansate și la pacienții tratați cu Fludarabina sau Leukeran în monoterapie.
- trombocitopenia autoimună. Este mult mai rară decât AHAI, aproximativ 2%, și uneori poate să coexiste cu AHAI (sindrom Evans), iar în peste 1/3 din cazuri, testele pentru imunoglobulinele antitrombocitare sunt pozitive.
- neutropenia autoimună. Este mult mai frecventă în leucemia limfocitară cu limfocite mari granulare (LGL), dar poate apărea și în LLC.
- aplazia eritroidă pură. Apare mai frecvent tot în LGL, dar poate apărea uneori și în LLC.

➤ Complicații infecțioase. Infecțiile reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la pacientul cu LLC. Aproape 80% dintre pacienți prezintă complicații infecțioase în cursul evoluției bolii. Cauzele sunt imunosupresia determinată de boală (hipogamaglobulinemia), dar și de tratament (corticosteroizi, analogi de purine, alchilanți, anticorpi monoclonali). Cele mai frecvente infecții sunt cele bacteriene, care afectează tractul respirator, dar și infecțiile cu germeni oportuniști (candida, herpesvirusuri), datorate imunosupresiei prelungite a celulelor T. Incidența complicațiilor infecțioase se corelează cu stadiul bolii, terapiile anterioare, răspunsul tera-

peutic, vârsta, gradul de neutropenie, hipogamaglobulinemia, alterarea funcției renale.

➤ Nefropatia urică. Prezența unei mase tumorale importante, la pacientul cu LLC, crește riscul unei descărcări mari în ser a acidului uric, rezultat al metabolismului proteic al celulelor tumorale. La apariția hiperuricemiei, contribuie și eliberarea crescută de acid uric, prin distrugerea celulelor tumorale, în timpul chimioterapiei.

➤ Transformarea Richteriană/Sindromul Richter. Transformarea histologică a unei limfoproliferări cronice de grad mic ("low grade") într-o limfoproliferare de grad mai înalt, se numește transformare richteriană. Incidența sindromului Richter în LLC se situează între 2-10% și transformarea este în marea majoritate a cazurilor (90%) în limfom malign nonHodgkin difuz cu celulă mare B (DLBCL). În restul, de 10%, transformarea Richteriană este predominant de tip limfom Hodgkin.

➤ Transformarea prolimfocitară. Survine la 2% dintre pacienți. Boala este agresivă, cu prognostic nefavorabil.

➤ Apariția celei de a doua neoplazii. Este favorizată de statusul imunodeprimat al pacienților, dar și de faptul că supraviețuirea în LLC este de lungă durată. A doua neoplazie poate fi cel mai frecvent nonhematologică (neoplasm pulmonar, melanom malign, carcinom bazocelular, sarcoame de părți moi, etc.), dar și hematologică, mult mai rar, <1% din cazuri (mielom multiplu, leucemie acută, hairy cell leukemia, macroglobulinemie Waldenstrom).

➤ Insuficiența medulară. Insuficiența medulară apare de obicei în faza terminală a

bolii, sau poate fi secundară tratamentului chimioterapic. Există ipoteze care susțin o patogenie autoimună.

Principii de tratament

În LLC evoluția fiind indolentă, 1/3 dintre pacienți nu necesită terapie, 1/3 au nevoie de inițierea terapiei la un moment dat în timpul monitorizării, 1/3 necesită tratament de la diagnostic.

Principii generale ale abordării terapeutice în LLC:

- se confirmă diagnosticul de certitudine pe baza criteriilor de diagnostic, enumerate mai sus
- se stabilește necesitatea inițierii terapiei specifice prin identificarea a cel puțin unui criteriu obligatoriu de inițiere a terapiei
- la pacienții cu masă tumorală mare, înaintea inițierii terapiei specifice, se realizează profilaxia sindromului de liză tumorală (hidratare, uricozurice)
- pacienții cu hipogamaglobulinemie, care primesc regimuri ce conțin Fludarabină sau sunt candidați la corticoterapie pe termen lung necesită profilaxie antiinfecțioasă
- evaluarea pacientului și încadrarea în una din grupe: pacienți tineri fără comorbidități candidați la chimioimunoterapie agresivă („fit”) sau vârstnici, tratați cu comorbidități care nu tolerează chimioimunoterapia agresivă („non fit”)
- se alege strategia terapeutică în funcție de vârsta și comorbiditățile pacientului
- pacienții tineri fără comorbidități, „fit”, au indicație de chimioimunoterapie. Standardul “de aur” este reprezentat de combinația Rituximab+Fludarabină+ Ciclofosamidă (RFC) 6 cicluri la 28 zile.
- pacienți tratați, cu comorbidități sau vârstnici „non-fit” au indicație de tratament cu regimuri terapeutice cu monoterapie cu Ibrutinib, Idelalisib, sau asocieri Venetoclax cu Obinutuzumab, noi anticorpi monoclonali anti CD20, (Ofatumumab sau Obinutuzumab) asociați cu clo-

rambucil sau analogi purinici (Fludarabina) sau combinații FC „lite” (Fludarabina și Ciclofosamidă), BR (Bendamustină și Rituximab), imunomodulatori (Lenalidomidă).

- la pacienții cu deleție 17p sau mutație a p53, opțiunea de tratament este de a depăși chimiorezistența prin regimuri terapeutice bazate pe Ibrutinib, (Idelalisib sau Venetoclax ca alternative), Alemtuzumab și transplant de celule stem cu intensitate redusă (RIC-SCT).

Fiind o boală incurabilă, obiectivul terapiei specifice este reprezentat de asigurarea unei bune calități a vieții, prevenirea complicațiilor și creșterea supraviețuirii. Predispoziția de a dezvolta neoplazii secundare este un argument în plus de amânare a terapiei specifice la pacienții asimptomatici, datorită adăugării riscului indus de terapia citostatică de a dezvolta o altă neoplazie.

Criterii OMS de inițiere a terapiei specifice:

- prezența simptomatologiei de tip B (febră, scădere ponderală semnificativă, astenie fizică marcată, transpirații nocturne ce obligă la schimbarea lenjeriei)
- stadiile avansate când există insuficiență medulară care determină $Hb < 10g/dl$, și/sau trombocitopenie $< 100\ 000/mm^3$
- splenomegalie importantă (> 6 cm sub rebordul costal), progresivă sau simptomatică
- adenopatie semnificativă (> 10 cm diametru), progresivă sau simptomatică
- limfocitoză progresivă cu $> 50\%$ în 2 luni sau dublarea limfocitozei în mai puțin de 6 luni
- apariția complicațiilor autoimune care nu cedează la corticoterapie
- determinări extranodale simptomatice: cutanate, pulmonare, etc.

Pacienții în stadiile 0 sau A sunt supravegheați și monitorizați pentru apariția simptomatologiei sau a unuia dintre criteriile de inițiere a terapiei („watch and wait”).

Pacienții în stadiile I-IV sau B-C, beneficiază de unul dintre următoarele mijloace terapeutice care pot fi grupate astfel:

- Monochimioterapia+/-imunoterapie
 - Chlorambucil (Chl)+Rituximab sau Ofatumumab sau Obinutuzumab (anticorpi anti CD20).
 - Bendamustină+Rituximab (BR)
- Polichimioterapia+/-imunoterapie
 - Fludarabina+Ciclofosfamida+Rituximab (FCR)
 - Ciclofosfamida+Vincristina+/-Adriblastina+Prednison+Rituximab (RCHOP/RCVP)
- Medicamente inovative
 - anticorpi monoclonali: Alemtuzumab+/-Rituximab, Ofatumumab
 - imunomodulatori: Lenalidomida
 - inhibitori ai BTK (Brutonkinază): Ibrutinib
 - inhibitori ai PI3K (Inozitol-3-fosfatkinaza): Idelalisib
 - inhibitori ai BCL₂: Venetoclax
- Terapii complementare
 - Splenectomia este o atitudine terapeutică rar utilizată în LLC, în hipersplenism cu citopenii rezistente la corticoterapie și chimioterapie, anemie hemolitică și/sau trombocitopenie autoimună rezistente la corticoterapie, splenomegalie tumorală, simptomatică.
 - Radioterapia, excepțional utilizată în LLC, pentru ameliorarea simptomelor datorate compresiei nervoase sau a organelor vitale, osteolize, „bulky disease”.
 - Leucafeza reduce organomegalia și îmbunătățește numărul trombocitelor și nivelul hemoglobinei, utilă pentru pacienții cu insuficiență medulară care sunt refractari la terapia standard, sau pentru pacienții cu limfocitoză extremă.
- Tratament suportiv.
 - Hiperuricemia se corectează prin hidratare și administrarea de uricozurice (Allopurinol, Rasburicase, etc). Acestea se administrează și pentru profilaxia

sindromului de liză tumorală, în special la pacienții cu masă tumorală mare în momentul instituirii terapiei specifice.

- Substituția cu masă eritocitară se indică pacienților cu anemie severă. Pacienții la care anemia apare prin mecanism autoimun, au indicație de corticoterapie (ex. Prednison 1 mg/kgc/zi).
- Splenectomia este indicație de excepție, atunci când terapiile medicamentoase nu se dovedesc eficace, și complicațiile autoimune persistă, splenectomia devine obligatorie.
- Tratamentul profilactic cu Aciclovir se indică pacienților aflați în tratament chimioimunoterapic.

Anticorpii monoclonali

- Anticorpi monoclonali anti CD20: generația întâi, Rituximab, sau generația a doua Ofatumumab, Obinutuzumab. Se administrează în monoterapie sau în asociere cu Clorambucil. Combinația este indicată la pacienții cu comorbidități/less fit. Se administrează 6 cicluri la interval de 28 zile. Combinația RFC reprezintă standardul de tratament la pacienții „fit”, care poate induce o perioadă liberă de boală între 3-5 ani. Se administrează 6 cicluri la interval de 28 de zile.
- Anticorpii monoclonali anti CD52 Alemtuzumab (MabCampath-1H) utilizat în special în tratamentul pacienților cu prezența mutației p53 și/sau del 17p. Asocierea Alemtuzumab cu Rituximab se însoțește de risc de reactivare virală CMV foarte mare. Combinația poate fi utilă în tratamentul pacienților cu trombocitopenie. Se administrează pe o perioadă de 12 săptămâni, 3 administrări pe săptămână plus Rituximab, săptămânal.

Pacienții care au indicație de tratament cu anticorpi monoclonali, necesită evaluarea infecției cu virus B. Pacienții care prezintă anticorpi anti HBs la un titru care nu asigură protecția, au indicație de terapie antivirală cu Entecavir concomitent cu terapia specifică. Tratamentul este monito-

rizat în colaborare cu medicul de boli infecțioase.

Antitirozin kinaze

▪ Ibrutinib (inhibitor al tirozin kinazei Bruton) este alegerea de linia I la pacienții less fit sau cu del 17p/mutație p53, dar și la pacienți fără comorbidități (ghidurile NCCN) sau la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior. Se administrează zilnic, până la progresia bolii sau intoleranță.

▪ Idelalisib (inhibă PI3Kδ). Se recomandă în asociere cu Rituximab la pacienții care nu tolerează sau au contraindicație de Ibrutinib.

Inhibitori de BCL₂

- Venetoclax. Reprezintă o alternativă:
 - când nu este posibilă administrarea de primă linie a Ibrutinibului sau Idelalisibului sau la cazurile recăzute/refrac-tare. Se administrează în monoterapie.
 - când se constată recădere după chimioimunoterapie și Ibrutinib. Se administrează în monoterapie.
 - în prima linie, în special la pacienții cu comorbidități, combinația Venetoclax cu Obinutuzumab (administrare 24 luni) a fost recent aprobată
 - la pacienții cu recădere sau boală refractară la prima linie de tratament, Venetoclax în combinație Rituximab (administrare 24 luni)

Transplantul allogen cu celule stem

În LLC este indicat la pacienții tineri care nu au răspuns la terapia de prima linie cu analogi de purine, cu recădere timpurie sub 12 luni după terapii incluzând analogi de purine sau care prezintă deleția 17p sau mutația p53. Decizia pentru indicație de allotransplant nu este una de rutină și este restricționată de o serie de factori: vârsta pacientului, existența unui donator compatibil, comorbiditățile pacientului. Decizia pentru efectuarea allotransplantului trebuie luată după o discuție cu pacientul și aprecierea raportului risc/beneficiu, rata de mortalitate fiind semnificativă.

Fiind o boală incurabilă, recăderile sunt o constantă în LLC.

Pacienții care recad în primii 2-3 ani după terapie de primă linie cu RFC, sau care sunt refractari la RFC au indicație de terapie cu Ibrutinib sau combinația Venetoclax cu Rituximab.

Pentru pacienții recăzuți tardiv, după 2-3 ani de la prima remisiune, se poate repeta linia întâi sau se poate iniția Ibrutinib sau combinația Venetoclax cu Rituximab.

Inhibitorii de BCL₂ (Venetoclax) se indică pacienților cu del 17p care au primit cel puțin o linie de terapie anterioară sau sunt rezistenți la Ibrutinib.

21. Limfomul Hodgkin

Generalități

Limfomul Hodgkin (LH) a fost descris de către Thomas Hodgkin în anul 1832. Este o limfoproliferare cronică particulară prin aceea că celulele maligne reprezintă o minoritate din totalul masei tumorale, reprezentând numai 1-2%, restul masei tumorale fiind reprezentată de infiltratul inflamator reactiv polimorf.

Incidența se situează în jur de 10% din totalul limfoamelor maligne și 0,5% din totalul neoplaziilor. Este cea mai comună neoplazie la adolescenții între 15-19 ani. La adulți, distribuția pe vârste are caracter bimodal, cu două vârfuri, primul în jurul vârstei de 30 de ani și cel de al doilea în jurul vârstei de 60 de ani.

Etiopatogeneza

Etiologia este încă incomplet elucidată, în ciuda progreselor înregistrate în identificarea celulei de origine a limfomului Hodgkin, care pentru mult timp a fost greu de stabilit.

Celula malignă din limfomul Hodgkin exprimă markeri de limfocit B, T, NK și chiar de celule dendritice, de aceea, imunofenotiparea nu a reușit să stabilească apar-

tenența acesteia la una dintre liniile celulare. Celula malignă are capacitatea de a pierde și a câștiga markeri de suprafață, în încercarea de a supraviețui. Stabilirea apartenenței cu certitudine la linia limfoidă B, a fost posibilă prin tehnici de biologie moleculară, care au demonstrat prezența rearanjamentului clonal al genelor care codifică porțiunea variabilă a lanțurilor grele ale imunoglobulinei de suprafață, receptorul pentru antigen al limfocitului B.

La nivelul centrului germinativ din foliculul limfatic, în cursul maturării antigen-dependente a limfocitului B se produc mutații somatice la nivelul regiunii hipervariabile a receptorului pentru antigen. Scopul este acela de a rezulta limfocite B cu receptor cu specificitate înaltă pentru antigen. În cursul acestui proces, rearanjamentul receptorului pentru antigen poate fi și unul nefavorabil, rezultând limfocite cu receptor fără specificitate înaltă în recunoașterea antigenului. În condiții normale, aceste celule, cu rearanjament eșuat, intră în apoptoză și nu traversează centrul germinativ.

În limfomul Hodgkin una dintre aceste celule este salvată de la apoptoză, pierde și capătă markeri noi cu scopul de a scăpa sistemului de supraveghere al organismului, de a șunca apoptoza și de a supraviețui. Celula capătă un aspect monstruos, supraviețuiește și proliferază clonal determinând apariția limfomului Hodgkin clasic.

În forma atipică a limfomului Hodgkin celula de origine este un limfocit B cu rearanjament reușit al receptorului pentru antigen, care a traversat centrul germinativ și care, la un moment dat, suferă transformare și proliferare clonală.

Factorii care declanșează transformarea malignă rămân necunoscuți. În forma clasică se pare că un rol important, în 50-70% din cazuri, îl are virusul Epstein Barr (VEB).

Factorii etiologici implicați în limfomul Hodgkin sunt:

➤ factori virali. Rolul exact al VEB în apariția limfomului Hodgkin nu este în

totalitate elucidat. Deși virusul este ubiquitar și poate fi detectat în stare latentă la un număr mare de purtători, doar unul din 1 000 de purtători dezvoltă patologia neoplazică. Riscul de îmbolnăvire este de 4 ori mai mare la pacienții cu un episod de mononucleoză infecțioasă, timpul până la debutul limfomului Hodgkin fiind în medie de 4 ani. 50% din forma clasică a limfomului Hodgkin este VEB+, cel mai frecvent până la 70% în tipul histologic cu celularitate mixtă. Implicarea VEB este susținută și de identificarea ARN-ului viral în celulele tumorale.

➤ factori genetici. Componenta genetică este explicată prin riscul crescut de limfon Hodgkin la rudelor pacienților diagnosticați. Totodată, riscul de a dezvolta limfom de tip Hodgkin, este de până la 100 de ori mai crescut, în cazul gemenilor monoziagoți.

➤ statusul imunodeprimat. Incidența limfomului Hodgkin este de aproximativ 15 ori mai mare la pacienții cu infecție HIV. Majoritatea cazurilor sunt VEB+. Limfomul Hodgkin este mai frecvent la pacienții care au primit un transplant de organ sau pacienții cu istoric de boli autoimune: lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă.

Clasificare

Clasificarea OMS a limfomului Hodgkin, identifică două mari forme: forma atipică și forma clasică cu patru subtipuri, cu caracteristici histopatologice, imunohistochimice și terapeutice distincte.

➤ Limfom Hodgkin cu predominanță limfocitară, forma nodulară - 5% (forma atipică)

➤ Limfom Hodgkin forma clasică - 95%

- cu scleroză nodulară
- cu celularitate mixtă
- cu depleție limfocitară
- forma clasică bogat limfocitară

Limfomul Hodgkin cu predominanță limfocitară forma atipică: are prognostic favorabil. Celula malignă este celula "pop-corn", pozitivă pentru CD20. În infiltratul

inflamator reactiv polimorf domină limfocitele B. Prognosticul este favorabil, cu o rată a remisiunilor complete foarte mare și o rată a recăderilor foarte redusă.

Limfomul Hodgkin clasic forma cu scleroză nodulară este cel mai frecvent tip histologic, reprezentând aproximativ 70% din formele clasice. Histologic, se caracterizează prin prezența celulelor lacunare și Sternberg Reed, separate de benzi de fibroză. În 80% din cazuri evoluează cu tumoră mediastinală și în 50% din cazuri cu tumoră cu diametrul mai mare de 10 cm (bulky).

Limfomul Hodgkin clasic forma cu celularitate mixtă reprezintă 20-25% din totalul formelor clasice. Este mai frecvent la pacienții HIV pozitivi. Proteina latentă membranară 1 (LMP₁) și ARN-ul viral ale VEB, sunt identificate în celulele tumorale, în 70% din cazurile cu celularitate mixtă.

Limfomul Hodgkin clasic forma cu depleție limfocitară este cea mai rară variantă histologică, <1% și are prognosticul cel mai sever.

Tablou clinic

Simptomatologie

Acuzele pacienților cu limfom Hodgkin sunt nespecifice: astenie fizică, inapetență, scădere ponderală, transpirații predominant în jumătatea superioară a corpului, prurit generalizat, febră undulantă. Importante în stadializarea bolii, sunt simptomele de tip B, care trebuie obligatoriu identificate, dacă sunt prezente:

- scădere ponderală semnificativă >10% din greutatea corporală anterioară, în ultimele 6 luni
- transpirații profuze, care obligă la schimbarea lenjeriei
- febră, în absența unei infecții

Pacienții cu mase tumorale importante pot prezenta fenomene de compresiune: sindrom de compresiune pe vena cavă superioară cu edem și cianoză "în pelerină", la pacienții cu tumoră mediastinală

importantă, sindrom Claude Bernard Horner (ptoză palpebrală, enoftalmie, mioză) prin compresiune pe simpaticul cervical, hidronefroză unilaterală prin compresiunea ureterului, când există masă tumorală abdominală importantă.

Durerile osoase pot fi explicate de determinări osoase, care apar la 5-30% dintre pacienți. Aspectul leziunilor osoase poate fi de tip osteolitic, osteocondensant sau mixt și cel mai frecvent apar prin contiguitate.

Examen clinic

Adenopatiile sunt semnul clinic cel mai constant. De cele mai multe ori pacienții se prezintă la medic pentru apariția de adenopatii, cu debut clasic la nivel laterocervical stâng înalt. Ganglionii au consistență crescută, sunt indolori, pot forma conglomerate, nu modifică tegumentul de acoperire.

Progresia în limfomul Hodgkin, de regulă, se realizează din aproape în aproape, din stație limfatică în stație limfatică. O particularitate a adenopatiilor din limfomul Hodgkin este faptul că devin dureroase, la scurt timp după ingestia de alcool.

Splenomegalia. Când este prezentă încadrează pacientul în stadiul III de boală, splina fiind prima stație limfatică subdiafragmatică. Este în general de gradul I sau II, rareori de grad mai mare.

Pacienții cu tumoră mediastinală pot prezenta la examenul obiectiv circulație colaterală la nivelul toracelui anterior.

Datorită pruritului persistent, rebel la tratamentul cu antihistaminice, pot fi prezente leziuni de grataj. 10% din cazuri prezintă debut subdiafragmatic, cu adenopatii intraabdominale, retroperitoneale.

Explorări paraclinice

Investigațiile obligatorii în diagnosticul și evaluarea limfomului Hodgkin se pot grupa în următoarele categorii:

Investigații necesare stabilirii diagnosticului de certitudine:

▪ biopsia ganglionară cu examen histopatologic și imunohistochimic. Biopsia ganglionară (sau de organ, în rarele cazuri în care nu există afectare ganglionară) reprezintă investigația diagnostică standard. Aceasta presupune excizia unui ganglion sau a unui grup ganglionar. Testele imunohistochimice diferențiază forma clasică de forma atipică: celulele maligne din forma clasică sunt CD15, CD30 pozitive și CD20 negative, iar cele din forma atipică sunt pozitive pentru CD20 și negative pentru CD15, CD30.

Investigații pentru evaluarea statusului biologic al pacientului:

- hemoleucograma completă cu formula leucocitară
- VSH, fibrinogen sunt crescute
- LDH seric crescut
- acid uric seric
- albumina serică
- evaluarea funcțiilor hepatică și renală
- ionograma serică
- testare virală: virusuri hepatitice B, C, virusul HIV, anticorpi anti VEB de tip IgM sau IgG

Investigații pentru stabilirea extensiei bolii, necesare pentru stadializare.

- radiografie cord-pulmon postero-anterioară și profil
- ecografie abdominală
- computer tomograf torace, abdomen, pelvis.
- tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este indicată atât în cadrul bilanțului preterapeutic, cât și pentru evaluarea răspunsului la chimioterapie (terapie ghidată PET-CT).
- biopsia osteomedulară cu examen histopatologic se indică pentru evaluarea afectării măduvei osoase, dacă PET-CT nu este disponibilă la diagnostic. Utilizarea PET-CT apreciază mai corect afectarea medulară, comparativ cu biopsia osteomedulară, deoarece evaluează întreaga măduvă osoasă hematogenă.

Investigații opționale, în funcție de particularitățile cazului:

- hormoni tiroidieni
- biopsie hepatică în caz de colestază fără cauză cunoscută
- rezonanța magnetică nucleară (RMN) pentru determinările osoase
- ecografie cardiacă cu aprecierea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEV) înainte de utilizarea antraciclinelor
- test de sarcină pentru femeile în perioada fertilă. Se recomandă recoltarea și păstrarea de ovocite sau spermă pentru pacienții tineri, care pot deveni infertili post chimioterapie.

Examenul histopatologic al biopsiei ganglionare evidențiază prezența celulelor maligne înconjurate de un infiltrat inflamator reactiv polimorf alcătuit din limfocite, plasmocite, eozinofile... Celula malignă în limfomul Hodgkin este denumită celula Sternberg Reed și are un aspect particular: diametrul mare, aproximativ 50 microni, cu citoplasmă abundentă eozinofilă/amfofilă, nucleul mare, polilobat, cu multiple incizuri, cromatina nucleară fină. Nucleul prezintă 1-2 nucleoli mari dispuși "în ochi de bufniță". Este întâlnită în forma clasică, în special în forma cu scleroză nodulară. Pe lângă aceasta, există alte trei variante ale acesteia: celula Hodgkin, celula lacunară și celula "popcorn". Celula Hodgkin este varianta mononucleară a celulei Sternberg-Reed, are dimensiuni mai mici, nucleu rotund sau ușor ovalar, central, cu un singur nucleol. Celula lacunară are citoplasma retractată, existând un gol între nucleu și membrană (artefact în urma fixării preparatului histologic). Se întâlnește frecvent în formă cu scleroză nodulară. Celula "popcorn" este denumită astfel după aspectul nucleului. Este o celulă de dimensiuni mici, cu nucleul răsucit, citoplasmă redusă cantitativ. Este celula caracteristică formei atipice a limfomului Hodgkin.

Examenul imunohistochimic evidențiază, pe suprafața celulelor Sternberg-Reed, a unor antigene prezente pe limfocitele activate: CD30 (Ki₁), CD 25, HLA-DR, CD

71. Fenotipul celulelor maligne diferă, după tipul histologic. În forma atipică, celula malignă exprimă markeri de linie B CD19, CD20, CD22, CD75. În formele histologice clasice celulele maligne sunt negative pentru CD20 și CD 45, dar pozitive pentru CD15 și CD30. În tabelul 21.1 sunt prezentate principalele diferențe între forma atipică și forma clasică.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de certitudine este susținut de aspectul examenului histopatologic al unui ganglion limfatic, care evidențiază prezența celulelor maligne într-un infiltrat inflamator reactiv polimorf. Testele imunohistochimice completează exa-

menul histopatologic și încadrează boala în forma atipică sau clasică, în funcție de markerii identificați pe suprafața celulelor maligne.

Stadializare

Stadializarea Ann Arbor (tabelul 21.2), este cel mai vechi sistem de stadializare utilizat, atât în limfomul Hodgkin cât și în limfoamele nonHodgkiniene. Este încă folosită în practica clinică, dar trebuie utilizată coroborat cu factorii de risc.

Fiecare stadiu se subîmparte în A sau B în funcție de absența, respectiv prezența semnelor simptomelor de tip B. În cazul afectării localizate extralimfatice, prin contiguitate, se notează la stadiu, indice E.

Tabel 21.1 Principalele diferențe limfom Hodgkin forma atipică/forma clasică

Caracteristici	Limfom Hodgkin forma atipică	Limfom Hodgkin forma clasică
Celula Sternberg-Reed	Rară/absentă	Întotdeauna prezentă
CD15	-	+
CD30	Uneori +	+
CD20	+	-
CD45	+	-
VEB	-	30-50 70%
Infiltrat reactiv	Bogat în limfocite B	Bogat în limfocite T

Tabelul 21.2 Stadializarea Ann Arbor

Stadiul	Caracteristici
I	o singură afectare limfatică +/- afectare extralimfatică cu caracter localizat
II	două sau mai multe arii limfatice interesate de aceeași parte a diafragmului +/- afectare extralimfatică cu caracter localizat
III	două sau mai multe arii limfatice interesate de o parte și de alta a diafragmului +/- afectare extralimfatică cu caracter localizat
IV	afectare difuză, prin diseminare pe cale hematogenă a unui organ extralimfatic: plămân, ficat, măduvă osoasă hematogenă

Deși pacienții cu limfom Hodgkin se vindecau în procent foarte mare, morbiditatea și mortalitatea determinate de complicațiile tardive, apărute la mai mult de zece ani de la terminarea chimioterapiei și/sau radioterapiei, erau semnificative. A apărut, astfel, necesitatea reducerii intensității terapiei, fără ca aceasta să aibă impact asupra ratei remisiunilor complete, a vindecărilor și a supraviețuirii pe termen lung. Abordarea terapeutică actuală este ghidată PET-CT, s-a renunțat la iradierea pe câmpuri extinse, iar numărul și intensitatea ciclurilor de chimioterapie se stabilesc în funcție de stadiul prognostic.

Având la bază stadializarea Ann Arbor, s-au definit stadii prognostice preterapeutice, tratamentul de fond fiind adaptat acestor stadii. Conform acestei stadializări preterapeutice există trei stadii: limitat, intermediar și avansat (tabelul 21.3).

Factorii de risc sunt cei enumerați mai jos, cu mențiunea că este suficientă prezența numai a unuia dintre aceștia pentru a încadra pacientul în stadiul prognostic intermediar:

- masă tumorală mediastinală cu diametrul mai mare cu 1/3 din diametrul transvers al toracelui, apreciat pe radiografia cordului pulmon posteroanterioară.
- vârsta peste 50 de ani.
- VSH mai mare de 50 mm/h în absența simptomatologiei de tip B, sau VSH mai mare de 30 mm/h în prezența simptomatologiei de tip B.
- mai mult de patru teritorii ganglionare interesate.

Diagnostic diferențial

- adenopatii infecțioase. Apar în context infecțios, sunt sensibile spontan și la palpare, pot prezenta fenomene celsiene locale, regresează prin tratarea infecției și administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene. În mononucleoza infecțioasă, adenopatiile se pot însoți și de o ușoară splenomegalie și alterarea testelor hepatice. Determinarea anticorpilor anti VEB evidențiază nivel crescut al anticorpilor de tip IgM.
- tuberculoza ganglionară. Adenopatiile din tuberculoză se însoțesc de fenomene celsiene locale, au tendința de a fistuliza, eliminând cazeum.
- metastazele ganglionare ale unor neoplazii solide. Adenopatiile au consistență crescută, dură, formează conglomerate și apar în contextul clinic al bolii de bază.
- alte limfoproliferații maligne. Diagnosticul diferențial de certitudine este susținut de testele imunohistochimice, citogenetice și de biologie moleculară.

Evoluție și prognostic

Cu tratament specific, evoluția în limfomul Hodgkin este favorabilă, cu o rată a supraviețuirii la 5 ani în jur de 92% pentru stadiul limitat și 75% pentru stadiul avansat. Boala Hodgkin a fost prima neoplazie hematologică curabilă. Rata curabilității este de 80-90%. Totuși 15-20% dintre pacienți prezintă rezistență primară la tratament sau recad, frecvent în primii 2 ani. Recăderile după 5 ani sunt excepționale.

Tabelul 21.3 Stadializarea preterapeutică în limfomul Hodgkin

Stadiul	Caracteristici
limitat	stadiul I sau II Ann Arbor fără factori de risc (supradiafragmatic)
intermediar	stadiul I sau II Ann Arbor cu cel puțin un factor de risc (supradiafragmatic)
avansat	stadiile III și IV Ann Arbor

Prognosticul în stadiile localizate I sau II este determinat de factorii de risc prezentați mai sus, care subîmpart stadiul localizat în stadiul localizat cu prognostic favorabil (stadiul prognostic limitat) și stadiul localizat cu prognostic nefavorabil (stadiul prognostic intermediar).

Alți factori cu impact prognostic negativ în limfomul Hodgkin sunt:

- stadiul avansat
- tipul histologic cu depleție limfocitară
- sexul masculin
- limfopenia $<600/\text{mm}^3$ și monocitoza $>900/\text{mm}^3$
- albumina serică scăzută. Se corelează cu valori crescute ale IL6, TNF alfa, IL1, citokine responsabile de simptomatologia de tip B.
- nivel seric crescut al beta2 microglobulinei. Beta2 microglobulina este o componentă a sistemului HLA-I, prezentă pe suprafața celulelor nucleate. Este sintetizată de către limfocite, iar producția este stimulată de citokinele inflamatorii. Este marker prognostic în numeroase limfoame, inclusiv în limfomul Hodgkin. În funcție de stadiu, prezintă valori crescute la 5-30% dintre pacienți. Valorile crescute se asociază cu risc de recădere.

Complicații

Complicațiile în limfomul Hodgkin pot fi determinate de boală sau pot fi determinate de terapia specifică. Complicațiile tardive sunt responsabile de morbiditate și mortalitate ridicate.

Complicațiile bolii:

- compresii determinate de adenopatii voluminoase
- leziuni osoase osteolitice prin contiguitate de la ganglionii de vecinătate
- citopenii de cauză centrală, la pacienții în stadiul IV, cu măduvă osoasă invadată de celulele neoplazice
- manifestări neurologice
- infecții, în special virale, datorită alterării imunității de tip celular

Complicațiile tardive, legate de terapia specifică:

- fibroză pulmonară
- pericardită de iradiere
- enterită de iradiere
- sterilitate la pacienții tineri
- disfuncții tiroidiene
- neoplasme secundare: neoplazii solide pulmonare, de sân, tiroidiene, gastrice, col uterin. Riscul este de 13% la 15 ani și crește la 22% la 25 de ani.
- alte neoplazii hematologice: leucemii acute nonlimfoblastice

Principii de tratament

Tratamentul specific al limfomului Hodgkin are intenție curativă.

Principii generale de tratament în limfomul Hodgkin:

- se stabilește diagnosticul pozitiv de certitudine prin examen histopatologic și imunohistochimic
- se stabilește extensia bolii conform stadializării Ann Arbor
- se încadrează pacientul în unul dintre stadiile prognostice preterapeutice
- tratamentul de fond constă în chimioterapie sistemică asociată cu radioterapie localizată
- cura standard este ABVD (Doxorubicină $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ iv, zilele 1 și 15, Bleomycin $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v, zilele 1 și 15, Dacarbazină $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v, zilele 1 și 15, Vinblastină $6 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v, zilele 1 și 15)
- la pacienții tineri, care necesită intensificarea chimioterapiei, se utilizează BEACOPP escaladat (Doxorubicină $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v ziua 1, Ciclofosamidă $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v, ziua 1, Etoposid $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v zilele 1-3, Bleomycin $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v, ziua 8, Vincristină 2 mg i.v, ziua 8, Procarbazină $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ p.o, zilele 1-7, Prednison $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ p.o, zilele 1-14)
- în forma atipică, la chimioterapia clasică se asociază anticorp monoclonal anti CD20 (Rituximab), întrucât celulele maligne sunt CD20 pozitive

- tratamentul este ghidat PET-CT
- confirmarea răspunsului complet se realizează prin PET-CT
- la recădere, se indică repetarea biopsiei ganglionare cu examen histopatologic și imunohistochimic
- pacienții recăzuți/refractari au indicație de chimioterapie intensivă urmată de autotransplant de celule stem periferice
- pacienții cu recădere postautotransplant au indicație de tratament cu anticorpi monoclonali anti CD30, în forma clasică (Brentuximab Vedotin)
- pacienții care recad după Brentuximab Vedotin au indicație de tratament cu inhibitori de PD-1 (Programmed Death Cell Protein 1 - Nivolumab)
- pacienții cu multiple recăderi sau chimioresistență sunt încurajați pentru înscrierea în trialuri clinice

- allotransplantul medular nu este o indicație de rutină în limfomul Hodgkin, dar poate fi o opțiune la cazuri selectate, la fel ca și CAR T-cell (Chimeric Antigen Receptor T-cell)

În stadiul limitat (figura 21.1), se administrează două cicluri de polichimioterapie tip ABVD asociat cu radioterapie localizată 20 Gy, dacă evaluarea PET-CT nu este disponibilă.

Când PET-CT este disponibil, pacienții cu stadiu limitat sunt evaluați PET-CT după primele două cicluri ABVD. În cazul în care, PET-CT-ul nu evidențiază leziuni active metabolic, se continuă cu un ciclu ABVD și radioterapie localizată 20 Gy. Dacă PET-CT-ul evidențiază leziuni active metabolic, se intensifică chimioterapia și se administrează două cicluri BEACOPP escaladat și radioterapie localizată 30 Gy.

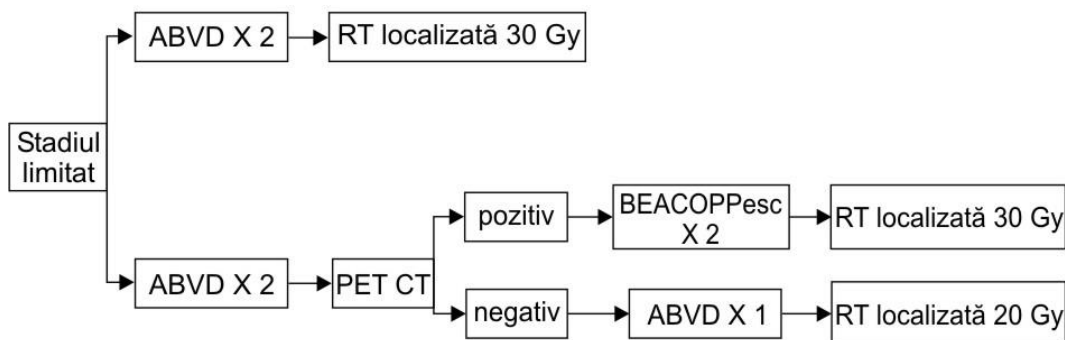


Figura 21.1 Abordarea terapeutică în limfomul Hodgkin stadiul limitat

În stadiul intermediar (figura 21.2), se administrează patru cicluri ABVD urmate de radioterapie localizată 30 Gy, dacă evaluarea PET-CT nu este disponibilă.

La pacienții tineri, sub 60 de ani, care tolerează chimioterapie mai agresivă se poate opta pentru chimioterapie mai intensivă care constă în două cicluri BEACOPP escaladat, două cicluri ABVD și radioterapie localizată 30 Gy.

Când PET-CT este disponibil, pacienții cu stadiu intermediar sunt evaluați PET-CT după primele două cicluri de chimioterapie. În cazul în care, PET-CT-ul nu evidențiază leziuni active metabolic, se continuă cu două

cicluri ABVD și radioterapie localizată 30 Gy. Dacă PET-CT-ul evidențiază leziuni active metabolic, se continuă cu două cicluri BEACOPP escaladat, urmate de radioterapie localizată 30 Gy.

În stadiul avansat (figura 21.3), dacă evaluarea PET-CT nu este disponibilă, se administrează 6 cicluri ABVD sau 6 cicluri BEACOPP escaladat la pacienții tineri sub 60 de ani, care tolerează chimioterapia agresivă, urmate de radioterapie localizată, dacă există tumoră reziduală cu diametrul mai mare de 2,5 cm.

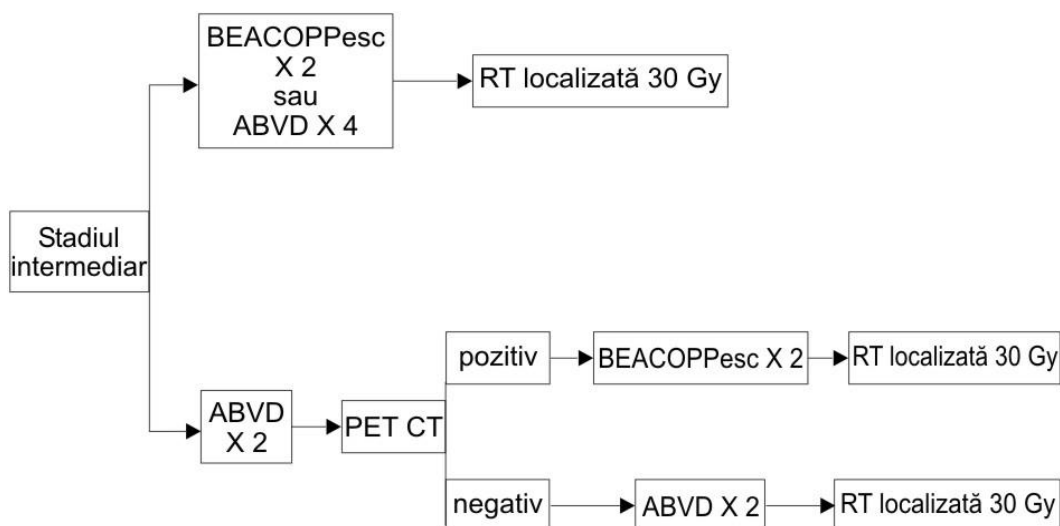


Figura 21.2 Abordarea terapeutică în limfomul Hodgkin stadiul intermediar

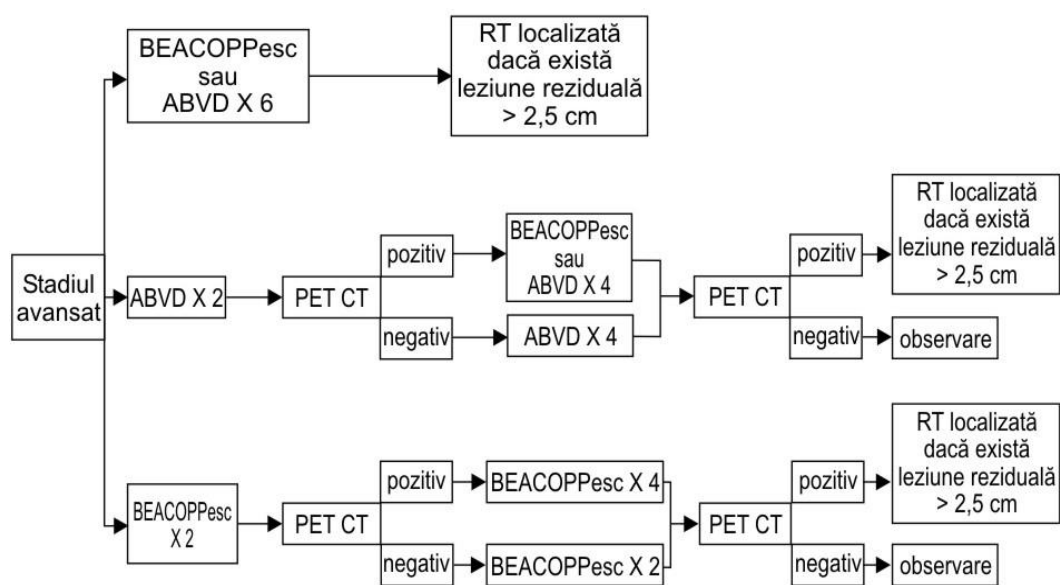


Figura 21.3 Abordarea terapeutică în limfomul Hodgkin stadiul avansat

Când PET-CT este disponibil, evaluarea PET-CT se efectuează după primele două cicluri de chimioterapie. În funcție de absența sau prezența leziunilor captante, se continuă cu același regim chimioterapic sau

se optează pentru intensificare, până la 6 cicluri de chimioterapie.

Pacienții cu leziuni active de boală, PET-CT pozitive cu diametrul mai mare de 2,5 cm după 6 cicluri, au indicație de

radioterapie localizată, ținut pe leziunile reziduale active.

Pacienții cu PET-CT negativ întrerup terapia specifică.

Tratamentul formei atipice:

Stadiul IA

- necesită extirparea ganglionului afectat, după care, se poate opta pentru expectativă sau se poate administra radioterapie localizată 30 Gy

- în caz de recădere – Rituximab în monoterapie

Stadiile IB-IV

- atitudine similară celei din forma clasică
- se asociază Rituximab, 375 mg/m², în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie

Monitorizarea pacienților cu limfom Hodgkin după terminarea protocolului terapeutic:

- evaluarea la 3 luni în primele 6 luni prin examen clinic, HLG, VSH și teste biochimice

- evaluare la 6 luni în intervalul 6 luni și 4 ani prin examen clinic, HLG, VSH și teste biochimice

- evaluare anuală după 4 ani prin examen clinic, HLG, VSH și teste biochimice

- evaluarea prin tomografie computerizată nu se recomandă în absența simptomatologiei clinice

- evaluarea după 5 ani:

- funcția cardiacă deoarece antracinele de tipul Doxorubicină sau Epirubicină au toxicitate cardiacă și pot determina cardiomiopatie dilatativă. În plus, pacienții cu iradiere pe mediastin pot dezvolta, tardiv, pericardită de iradiere.

- tensiunea arterială și hormonii tiroi-dieni datorită riscului crescut de cancer tiroidian după iradiere cervicală

- hemoleucograma completă, existând riscul de LAM secundară chimio/radio-terapie

- mamografie anuală, deoarece, iradierea mediastinală sau axilară, crește riscul apariției cancerului de sân

22. Limfoame maligne nonHodgkiniene (LMNH)

Generalități

Limfoamele maligne sunt proliferări maligne, clonale, ale celulelor care aparțin țesutului limfoid (limfocite, histiocite). Caracteristicile clinico-biologice sunt extrem de variate, transformarea malignă surprinzând celulele în diferite etape ale maturării lor. Datorită faptului că celulele limfoide circulă în întreg organismul, afectarea este cel mai frecvent generalizată.

Pot debuta la nivelul ganglionilor limfatici, dar până la 25% din cazuri debutează extraganglionar: limfoame primitive gastrice, hepatice, ale SNC, testiculare, ale oro-faringelui... Marii diversități a celulelor limfoide îi corespunde o mare diversitate a tipurilor de limfoame maligne.

Reprezintă aproximativ 5% din totalul neoplaziilor, sunt cea mai frecventă hemopatie malignă, pot afecta orice vârstă, inclusiv copiii, dar incidența crește cu vârsta, fiind mai frecvente după vârsta de 30 de ani. Vârsta medie la diagnostic este 60-65 de ani. La copii, LMNH ocupă locul trei ca frecvență, după leucemiile acute și tumorile cerebrale. La adulți, există o ușoară predominanță la sexul masculin.

LMNH de linie B sunt mai frecvente în Europa (80-85% comparativ cu 10-15% de linie T), în timp ce în Japonia, incidența LMNH de linie T este în jur de 50%. La adult, LMNH sunt de cinci ori mai frecvente comparativ cu limfomul Hodgkin.

Etiopatogeneză

Rolul limfocitelor B este acela de a sintetiza anticorpi împotriva antigenelor, în timp ce limfocitele T au rol principal în recunoașterea antigenului în colaborare cu celulele prezentatoare de antigen. Cooperarea între celulele limfoide are drept consecință funcționarea eficientă a sistemului imunitar și protecția împotriva infec-

țiilor. Stimularea antigenică repetată determină o proliferare exagerată a limfocitelor B, care crește riscul apariției unor anomalii genetice întâmplătoare responsabile de transformarea malignă și care predispun la acumularea unor anomalii ulterioare, successive, responsabile de inducerea avantajului de creștere și supraviețuire a celulelor transformate malign.

În etiologia LMNH, cei mai importanți factori implicați, sunt:

➤ anomalii citogenetice și moleculare. Transformarea malignă în LMNH este o acumulare a unor anomalii genetice și moleculare care implică proto-oncogene sau gene supresoare tumorale, a căror consecință este imortalizarea celulelor care poartă aceste anomalii. Astfel, celulele purtătoare ale acestor anomalii se caracterizează prin creșterea proliferării și supraviețuirii. Anomaliile genetice identificate în LMNH pot fi grupate în:

- primare. Sunt anomalii recurente asociate cu un anumit tip histologic și care sunt implicate în procesul de transformare malignă. Majoritatea anomaliilor primare sunt translocatii care implică cromozomii pe care se găsesc localizate genele care codifică lanțul greu și lanțurile ușoare ale imunoglobulinei de suprafață (SIg), receptorul pentru antigen al limfocitului B (cromozomul 14 pentru lanțul greu, cromozomul 2 pentru lanțul ușor kappa și cromozomul 22 pentru lanțul ușor lambda), cromozomul 8, care găzduiește oncogenul C-MYC, cromozomul 11, pe care se găsește oncogenul BCL₁, cromozomul 18, pe care se găsește oncogenul BCL₂. Translocatiile care implică acești cromozomi determină ruperea echilibrului între oncogene și antioncogene, ceea ce înseamnă activarea unor oncogene sau supresia unor antioncogene. Dintre antioncogene, cea mai importantă este antioncogenul p53, denumită și “gardianul genomului uman”. Exemple de anomalii citogenetice recurente în LMNH:

t(14;18) cu supraexpresia BCL₂ în limfomul folicular, t(11;14) cu supraexpresia BCL₁ în limfomul de manta, t(8;14) cu supraexpresia C-MYC în limfomul Burkitt.

- secundare. Sunt anomalii care au specificitate mai redusă și care sunt implicate în progresia procesului malign.

➤ infecții. În cazul infecțiilor virale, ADN-ul viral este încorporat în genomul celulei gazdă, celulă care capătă proprietăți de autoreplicare și suferă transformarea malignă. Proliferarea exagerată și transformarea malignă a limfocitelor B, se însoțesc de supresia limfocitelor T. Principalele virusuri implicate în etiopatogeneza limfoproliferărilor maligne sunt:

- virusul Epstein-Barr (VEB), care are tropism pentru limfocitul B. Este implicat într-o varietate de limfoame, în special la pacienții cu imunosupresie congenitală sau dobândită, iar în Africa, unde infecția are caracter endemic, VEB este asociat limfomului Burkitt endemic.
- Human T Leukemia Virus 1 (HTLV₁), care are tropism pentru limfocitul T. Infecția cu HTLV₁ are răspândire endemică în Japonia, Caraibe, Africa. Pacienții purtători ai virusului pot dezvolta, în 5% din cazuri, un sindrom limfoproliferativ de tipul leucemia/limfomul cu celule T a adultului (ATLL).
- virusul imunodeficienței umane (HIV). Datorită imunosupresiei severe, asociată infecției, pacienții cu infecție HIV au risc de până la 100 de ori mai mare de a dezvolta limfom malign, care, frecvent, este agresiv sau înalt agresiv, de tipul limfomului difuz cu celulă mare B sau a limfomului Burkitt.
- infecția cu *Helicobacter pylori* este implicată în etiopatogeneza limfoamelor maligne ale țesutului limfatic asociat mucoaselor (MALT). Tratarea infecției cu *Helicobacter pylori* determină, în stadiile incipiente, vindecarea bolii.

- virusul hepatitic C. Persistența virusului în organism determină stimularea proliferării clonale a limfocitelor B. În cursul proliferării, pot apare erori genetice întâmplătoare, majoritatea fiind cele care afectează rearanjamentul genetic al lanțurilor imunoglobulinei. Acestea crează premisele supraviețuirii unor celule care au capacitatea de a acumula anomalii noi, celule care proliferază și supraviețuiesc excesiv.
 - Herpes virus 8 (HHV8), implicat în patogenia sarcomului Kaposi și a bolii Castleman.
- factori de mediu. Printre factorii de mediu incriminați se numără substanțele chimice (pesticide, ierbicide, solvenți organici), expunerea la radiații, dar și tratamente chimioterapice în antecedentele pacientului.
- imunosupresia. Afecțiunile care asociază imunosupresie, crează condițiile unui risc crescut de apariție a LMNH, fie că este vorba de imunodeficiențe congenitale (sindromul Wiscott Aldrich, imunodeficiențe congenitale combinate...), imunodeficiențe dobândite (infecția HIV) sau de stări de imunodeficiență induse de tratament (tratamentul a la long cu imunosupresoare). La pacienții imunodeprimați, sunt mai frecvente limfoamele cu debut extraganglionar, afectarea cea mai comună fiind la nivelul tractului gastrointestinal.
- boli autoimune. Pacienții cu sindrom Sjogren au risc de a dezvolta limfoame de tip MALT. Tiroidita autoimună Hashimoto este prezentă la 25-50% dintre pacienții cu limfoame primitive tiroidiene, cel mai frecvent tip histologic fiind limfomului difuz cu celulă mare B.

Clasificare

Ultima clasificare a neoplaziilor limfoide a fost actualizată de OMS în 2016.

Aceasta ia în considerare linia celulară proliferantă, stadiul de maturare al celulei care suferă transformarea malignă, particularitățile morfologice, genetice și moleculare.

Pentru prima dată, în clasificare, au fost incluse și câteva entități provizorii.

Clasificarea OMS (tabelul 22.1) a neoplaziilor limfoide cuprinde >40 de neoplazii limfoide B și >25 de neoplazii limfoide T și NK.

Tabelul 22.1 Clasificarea OMS a neoplaziilor limfoide

Neoplazii limfoide B cu imunofenotip central

Leucemia acută limfoblastică/ Limfomul limfoblastic B

Neoplazii limfoide B cu imunofenotip periferic

Leucemia limfocitară cronică/ Limfomul limfocitic difuz

Limfocitoza monoclonală B*

Leucemia prolimfocitară B

Limfomul de zonă marginală splenică

Hairy cell leukemia (Leucemia cu celule păroase)

Limfomul/leucemia splenic cu limfocite B neclasificabilă

Limfomul splenic difuz al pulpei roșii cu limfocite B mici

Hairy cell leukemia -variante

Limfomul limfoplasmocitic

Macroglobulinemia Waldenstrom

Gamapati monoclonală cu semnificație nedeterminată, IgM*

Boala lanțurilor grele μ

Boala lanțurilor grele γ

Boala lanțurilor grele α

Gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS), IgG/A*
 Mielom multiplu
 Plasmocitom solitar osos
 Plasmocitomul extraosos
 Boala depozitelor de imunoglobuline monoclonale*
 Limfomul zonei marginale extraganglionare a țesutului limfatic asociat mucoaselor (MALT)
 Limfomul zonei marginale ganglionare
 Limfomul zonei marginale ganglionare pediatric
 Limfomul folicular
 Neoplazia foliculară in situ*
 Limfomul folicular duodenal*
 Limfomul folicular pediatric*
*Limfomul cu celulă mare B cu rearanjament IRF4**
 Limfom centrofolicular primitiv cutanat
 Limfomul zonei de manta
 Neoplazia in situ cu celule ale zonei de manta*
 Limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL), NOS
 Cu fenotip de centru germinativ*
 Cu fenotip activat*
 Limfomul cu celulă mare B bogat în limfocite T/histiocite
 DLBCL primitiv al sistemului nervos central (SNC)
 DLBCL primitiv cutanat, tip picior
 DLBCL EBV+, NOS*
*Ulcer cutaneo-mucos EBV+**
 DLBCL asociat cu inflamația cronică
 Granulomatoza limfoidă
 DLBCL primitiv mediastinal (timic)
 DLBCL intravascular
 Limfomul cu celulă mare B ALK1+
 Limfomul plasmablastic
 Limfomul primitiv al seroaselor
*DLBCL HHV8+, NOS**
 Limfomul Burkitt
*Limfomul Burkitt-like cu anomalie 11q**
 Limfom B înalt agresiv cu rearanjament C-MYC și BCL2 și BCL6
 Limfom B înalt agresiv nespecificat altfel, NOS*
 Limfom B neclasificabil, cu aspect intermediar între DLBCL și limfomul Hodgkin clasic
Neoplazii limfoide T cu imunofenotip central
 Leucemia acută limfoblastică/ Limfomul limfoblastic T
Neoplazii limfoide T și NK cu imunofenotip periferic
 Leucemia prolimfocitară T
 Leucemia cu limfocite mari granulare T
Limfoproliferații cronice cu celule NK
 Leucemia cu celule NK
 Limfomul T sistemic EBV+ al copilăriei
 Leucemia /limfomul cu celule T a adultului

Limfomul extraganglionar cu celule NK-T, tip nazal
 Limfomul T asociat enteropatiei
 Limfomul cu celule T intestinal monomorfic epiteliotrop*
*Limfoproliferări indolente cu celule T ale tractului gastrointestinal**
 Limfomul T hepatosplenic
 Limfomul T subcutanat paniculitic like
 Mycosis fungoides
 Sindrom Sezary
 Limfoproliferări T primitiv cutanate, CD30+
 Papuloza limfomatoidă
 Limfom cu celule mari anaplazice primitiv cutanat
 Limfom primitiv cutanat $\gamma\delta$ T
Limfom primitiv cutanat CD8⁺, agresiv, cu limfocite T citotoxice, epidermotrop
*Limfom primitiv cutanat CD8⁺**
*Limfoproliferări cu celulă mică/medie T CD4⁺**
 Limfom T periferic nespecificat altfel, NOS
 Limfom T angioimunoblastic
*Limfom folicular T**
*Limfom T periferic cu debut ganglionar cu fenotip T helper**
 Limfom cu celule mari anaplazice ALK+
 Limfom cu celule mari anaplazice ALK-*
*Limfomul cu celule mari anaplazice asociat implantului mamar**
Neoplazii ale celulelor histiocitare și dendritice
 Sarcomul histiocitic
 Histiocitoza Langerhans
 Tumori cu celule dendritice interdigitate
 Sarcom folicular cu celule dendritice
 Tumoră cu celule reticulare fibroblastice
 Xantogranulomul juvenil diseminat
 Maladia Erdheim-Chester*
Limfoproliferări posttransplant (PTLD- posttransplant lymphoproliferative disorders)
 Hiperplazia plasmatică PTLD
 Mononucleoza infecțioasă PTLD
 Hiperplazia foliculară floridă PTLD*
 Limfoproliferări polimorfice PTLD
 Limfoproliferări monomorfice PTLD (cu celule tip NK)
 Limfom Hodgkin clasic PTLD

Entitățile provizorii sunt marcate cu italic.

*Entitățile nou introduse, comparativ cu clasificarea OMS din 2008, sunt marcate cu *.*

Clasificarea limfoamelor în funcție de agresivitatea clinică este importantă, întrucât abordarea terapeutică este diferită. Aceasta identifică trei categorii clinico-evolutive:

- Limfoame indolente (de mică malignitate). Se caracterizează prin evoluție lentă, oscilantă, pot prezenta spontan perioade de remisiune, pot fi asimptomatice pentru perioade îndelungate și sunt incurabile.

Exemple: limfomul limfocitic difuz, limfomul limfoplasmocitoid, limfoame MALT, limfomul folicular de gradul 1 și 2, limfomul zonei marginale

- Limfoame agresive (de malignitate înaltă). Evoluția este rapidă în absența tratamentului devin rapid simptomatice, sunt curabile în proporție variată prin chimioterapie agresivă. Exemple: limfomul difuz cu celulă mare B, limfomul folicular, limfomul anaplastic.

- Limfoame înalt agresive, cu evoluție și tratament similare leucemiei acute. Sunt limfoproliferări cu evoluție rapid fatală în câteva săptămâni în lipsa tratamentului. Se tratează cu regimuri polichimioterapice utilizate în leucemia acută. Exemple: limfomul limfoblastic, limfomul Burkitt, limfomul cu celule B înalt agresiv cu rearanjament C-MYC și BCL₂ și BCL₆.

Tablou clinic

Simptomatologie

Simptomatologia clinică în LMNH este heterogenă. În LMNH indolente, poate exista o perioadă asimptomatică, care se poate întinde chiar pe parcursul mai multor ani. În limfoamele agresive, debutul simptomatologiei este rapid, în câteva luni.

- simptome de tip B: febră fără context infecțios evident, scădere ponderală semnificativă >10% din greutatea anterioară în ultimele 6 luni, transpirații profuze care obligă la schimbarea lenjeriei. Sunt mai frecvente în limfoamele agresive și este important de identificat prezența acestora în limfoamele indolente, deoarece reprezintă un criteriu de inițiere a terapiei specifice.

- jenă în hipocondrul stâng și senzație de sațietate precoce, în formele care evoluează cu splenomegalie importantă

- fenomene de compresiune determinate de mase tumorale ganglionare. Sunt mai frecvente în LMNH agresive. Prezența unei tumori mediastinale poate determina tuse seacă, dispnee, compresiune pe vena cavă

superioară cu edem și cianoza “în pelerină”. Compresiunea ureterului prin conglomerate ganglionare intraabdominale poate determina hidronefroza unilaterală. Compresiuni pe rădăcinile nervoase care pot determina pareze sau paralizii.

- în limfomul limfoblastic, pacienții pot prezenta la debut sindrom hemoragipar clinic manifest, datorat trombocitopeniei secundare prin infiltrarea măduvei osoase cu celule neoplazice, tabloul clinic fiind asemănător leucemiilor acute

- limfedem al membrelor, mai frecvent inferioare, determinat de stânjenirea circulației de întoarcere, datorită unor conglomerate ganglionare inghinale

Examen clinic

- paloare tegumentară și echimoze, purpură, peteșii la pacienții cu pancitopenie de cauză centrală. Afectarea măduvei osoase hematogene este frecventă în limfoamele indolente, în special în limfomul de zonă marginală, limfomul zonei de manta. Frecvența mai mare a determinărilor medulare în limfoamelor indolente se explică prin perioada lungă asimptomatică, majoritatea pacienților cu limfoame indolente fiind diagnosticați în stadii avansate. Descărcarea limfocitelor în sângele periferic realizează aspecte leucemice.

- adenopatiile periferice sunt generalizate, indolore. În LMNH indolente, ganglionii sunt de dimensiuni mici, 1-2 cm, mobili, elastici, indolori, nu au tendința de a forma conglomerate (figura 22.1a), nu modifică tegumentul, nu se însoțesc de fenomene celsiene și excepțional pot da fenomene de compresiune. În LMNH agresive, adenopatiile sunt asimetrice (figura 22.1b), au consistență crescută, au tendința de a forma conglomerate și dau mai frecvent fenomene de compresiune. La pacienții asimptomatici, descoperirea întâmplătoare a unei adenopatii, conduce la stabilirea diagnosticului

- splenomegalia este prezentă la examenul clinic în majoritatea cazurilor, are

**a****b**

Figura 22.1. Adenopatii laterocervicale. Limfom folicular gradul 2 (a), adenopatii simetrice, consistență elastică, mobile. Limfom difuz cu celulă mare B (b), conglomerat ganglionar laterocervical drept, 12/7 cm, consistență crescută, aderent la planurile profunde.

dimensiuni variabile. Uneori este cea mai importantă organomegalie, adenopatiile fiind nesemnificative, de exemplu în limfomul zonei marginale splenice sau în leucemia cu celule păroase.

- hepatomegalia în cadrul limfoproliferării se explică prin existența determinărilor de boală la nivel hepatic. Afectarea hepatică poate apare atât în limfoamele indolente cât și în cele agresive. Când există determinări hepatice în limfoamele indolente, funcția hepatică este, în general, conservată, în timp ce în limfoamele agresive, determinările hepatice se însoțesc de alterarea funcției hepatice.

- leziunile cutanate pot apărea rareori, ca determinări secundare în limfoamele cu debut ganglionar. În limfoamele primare cutanate se pot prezenta sub formă de plăci infiltrative, noduli, ulceratii diseminate pe întreg tegumentul sau pot îmbrăca aspect de tumoră localizată.

- determinări extralimfatice: SNC cu pareze și paralizii de nervi cranieni, pulmonare, cutanate sunt mai frecvente în limfoamele agresive

- afectarea inelului Waldayer. Impune investigarea endoscopică a stomacului, asociindu-se frecvent cu determinare gastrică

Explorări paraclinice

Screening obligatoriu

- hemoleucograma completă. Poate evidenția citopenii (anemie, trombocitopenie) în stadiile avansate, care pot fi de cauză centrală sau de cauză imună.

În limfomul limfoblastic, în stadiul IV, în formula leucocitară, se pot identifica limfoblaști.

În limfomul zonei marginale sau în limfomul zonei de manta, poate apărea aspect de descărcare leucemică (leucocitoză cu limfocitoză).

- VSH

- analize biochimice uzuale pentru evaluarea funcției hepatice, renale: transaminaze, fosfataza alcalină, gamaglutamiltransaminaza, bilirubina, uree, creatinina, glicemie

- LDH seric și beta2 microglobulina serică, indicatori ai masei tumorale

- acid uric seric

- electroforeza proteinelor serice. În limfomul limfoplasmocitoid evidențiază prezența unui component monoclonal seric, în zona gama a benzii de electroforeză.

- reticulocite și test Coombs în cazul suspiciunii de anemie hemolitică

- screening viral: antigen HBs, anticorpi antiHVC, VEB, CMV, test HIV
- ecografie cardiacă și determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEV)
- examenul lichidului cefalorahidian (LCR) în limfoamele înalt agresive în stadiul IV

Investigații în scop diagnostic

- biopsia ganglionară sau a structurii extralimfatice interesate cu examen histopatologic, imunohistochimic, citogenetic și de biologie moleculară.

Investigații care stabilesc extensia bolii, necesare stadializării

- radiografie cord-pulmon postero-anterioară
- ecografie abdominală
- computer tomografie torace, abdomen, pelvis pentru identificarea adenopatiilor profunde și a determinărilor extralimfatice
- PET-CT este foarte eficientă în stabilirea extensiei bolii și în special în ceea ce privește afectarea măduvei osoase hematogene, pentru că evaluează întreaga măduvă, spre deosebire de biopsia osteomedulară. Pentru cazurile în care PET-CT nu este disponibil, pentru evaluarea afectării măduvei osoase, se indică biopsia osteomedulară cu examen histopatologic și imunohistochimic. Biopsia osteomedulară (BOM) are dezavantajul că evaluează numai o zonă limitată din măduvă și poate fi fals negativă, dacă infiltratul medular malign este focal și nu difuz.
- radiografie osoasă, dacă se suspicionează leziuni osoase prin contiguitate de la ganglionii de vecinătate
- rezonanța magnetică nucleară (RMN), dacă se suspicionează interesări nervoase sau compresiuni.

Diagnostic pozitiv

La un pacient cu suspiciune de limfoproliferare la care se practică biopsia ganglionară în scop diagnostic, este important:

- să se diferențieze proliferarea reactivă de proliferarea malignă, clonală
- să se încadreze limfoproliferarea malignă în unul dintre subtipurile histopatologice

Diagnosticul pozitiv de certitudine necesită, așadar, biopsia ganglionară sau a unei structuri extralimfatice afectate, piesa de biopsie fiind analizată histologic, imunofenotipic, citogenetic și molecular.

Examenul histopatologic

Informațiile oferite de examenul histopatologic sunt limitate. Prin examen histopatologic se poate aprecia dacă proliferarea este cu celulă mică sau mare, dacă arhitectura ganglionară este păstrată sau distrusă, dacă infiltratul cu celule maligne este focal sau difuz.

Examenul imunohistochimic

Analiza imunohistochimică diferențiază în primul rând o proliferare reactivă, policlonală de una malignă, clonală. În plus reușește stabilirea cu certitudine a apartenenței celulei proliferante la linia celulară. Tot prin imunohistochimie se pot identifica proteine codificate de anumite oncogene (proteina BCL₂, C-MYC, BCL₆), proteine implicate în ciclul celular care dau informații asupra ratei de proliferare (Ki₆₇ Proliferating Cell Nuclear Antigen) sau proteine virale (proteina de latență membranară LMP₁, asociată infecției cu VEB). Utilizează anticorpi monoclonali care identifică markerii de pe suprafața celulei maligne. Antigenele de suprafață specifice liniei B sunt CD19, CD20, CD22, SIg cu un singur tip de lanț ușor, iar cele specifice liniei T sunt CD2, CD3, CD7. Markerul CD30 este pozitiv în limfoamele anaplastice, dar este exprimat și pe suprafața celulelor Sternberg-Reed și pe limfocitele B și T activate.

Examenul citogenetic

Identifică anomaliile citogenetice recurente, asociate unui anumit tip histopatologic de limfom. Cele mai frecvente anomalii citogenetice în limfoamele maligne sunt:

➤ t(14;18) (q32;q21). Apare în >85% din cazurile de limfom folicular și peste 25% din cazurile de limfoame agresive. În schimbul de material genetic sunt implicate oncogene BCL₂ localizată pe cromozomul 18 și gena care codifică lanțul greu al SIg, receptorul pentru antigen al limfocitului B. Supraexpresia BCL₂ exercită efect antiapoptotic.

➤ t(11;14) (q13;q32). Este întâlnită în limfomul zonei de manta. În translocatie sunt implicate oncogene BCL₁, reglatoare a ciclului celular situată pe cromozomul 11 și gena care codifică lanțul greu al SIg situată pe cromozomul 14.

➤ t(2;5) (p23;q35). Se întâlnește în majoritatea limfoamelor anaplastice. Sunt implicate nucleofosmina (NPM) și gena kinazei limfomului anaplastic (ALK₁).

➤ t(14;18) (8q24). Se întâlnește în limfomul Burkitt și Burkitt-like, în special formele asociate infecției HIV. Rezultatul anomaliei este alterarea expresiei C-MYC, protooncogenă care codifică o fosfoproteină nucleară implicată în ciclul celular și apoptoză.

➤ t(11;18) (q21;q21) și t(1;14) (p22;132). Sunt prezente în limfoamele MALT. În translocatie sunt implicate genele MALT₁, respectiv BCL₁₀. Supraexpresia MALT₁ și BCL₁₀ determină sinteza unor proteine implicate în activarea factorului nuclear kappaB (NF-kappaB), consecința fiind activarea și stimularea limfocitelor B.

Biologie moleculară

Există mai multe tehnici de analiză moleculară: hibridizare în situ, Southern Blot, reacția în lanț a polimerazei (PCR). PCR-ul are avantajul sensibilității ridicate. Poate identifica anomalii moleculare prezente într-un număr redus de celule, de aceea este utilă și în detectarea bolii minime reziduale. Utilizează ADN extras din fragmente de țesuturi. Este utilizată frecvent în practica medicală, devenind din ce în ce mai accesibilă. Studiul expresiei genice prin secvențiere de ultimă generație

NGS (Next Generation Sequencing) este costisitor și nu se utilizează, încă, de rutină în practica medicală. Oferă informații despre funcționarea celulei.

În fiecare celulă a organismului, care conține un set complet de gene identice, numai o parte dintre acestea sunt exprimate, în funcție de caracteristicile celulei respective. Analiza expresiei genice se referă la identificarea informației genice codante. Genele active codifică sinteza unor proteine implicate în funcționarea normală a celulei. Prin determinarea tipului și cantității de ARNm (ARN mesager), se poate determina care dintre gene este activă și cum reacționează celula la acțiunea unor stimuli. Tehnica microrețelei de ADN (DNA microarray) permite analiza expresiei a sute sau mii de gene în același timp, prin determinarea fragmentelor de ARNm legate specific de gena codantă care le-a generat.

Prin utilizarea tehnicilor microarray, au fost descrise subtipuri clinice și biologice noi, de exemplu limfomul difuz cu celulă mare B cu fenotip de centru germinativ și limfomul difuz cu celulă mare B cu fenotip activat, subtipuri ale aceleiași boli, DLBCL.

Stadializare

Stadializarea Ann Arbor (tabelul 22.2) utilizată pentru mult timp atât în limfoamele nonHodgkin cât și în limfomul Hodgkin, identifică patru stadii, în funcție de extensia bolii.

Dacă există afectare extralimfatică prin contiguitate, se adaugă la stadiu E.

Fiecare stadiu se subîmparte în A (fără semne generale) sau B cu semne generale (febră peste 38°C în absența unei infecții, ce durează de peste două săptămâni, pierdere ponderală peste 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni, transpirații abundente care obligă la schimbarea lenjeriei).

Tabelul 22.2 Stadializarea Ann Arbor

Stadiul	Caracteristici
I	afectarea unei singure arii limfatice/a unei singure structuri limfoide +/- o afectare extralimfatică cu caracter localizat
II	afectarea a două sau mai multe arii limfatice de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat o singură localizare, ganglionii hilari bilaterali sunt considerați două localizări) +/- afectare extralimfatică cu caracter localizat
III	afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului +/- afectare extralimfatică cu caracter localizat
IV	afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului cu determinare obligatorie extraganglionară, prin diseminare pe cale hematogenă și afectare extralimfatică cu caracter difuz (măduvă osoasă, ficat, determinări pulmonare multiple, bilateral).

În 2014, o echipă multidisciplinară de experți propune un nou sistem de stadializare, denumit stadializarea Lugano sau Ann Arbor modificată (tabel 22.3), adoptată ulterior în 2015 în ghidurile NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Recomandările care stau la baza acestui nou sistem de stadializare sunt:

- PET-CT se recomandă în evaluarea preterapeutică a limfoamelor cu captare crescută pentru fluorodeoxiglucoză: DLBCL, limfomul folicular, limfomul Hodgkin. Pentru celelalte tipuri histologice cu captare scăzută, se recomandă în evaluarea preterapeutică utilizarea CT.

Tabelul 22.3. Stadializarea Lugano

Stadiul	Caracteristici
Limitat	
I	Un singur ganglion, un singur grup ganglionar sau o singură structură limfatică interesată: splina, inel Waldayer, timus
II	Adenopatii multiple de aceeași parte a diafragmului. Toate adenopatiile mediastinale sunt considerate o singură regiune limfatică interesată, adenopatiile hilare se numără separat de mediastin. Numărul ariilor limfatice interesate se notează ca indice. Ex. II ₃ Adenopatie unică sau adenopatii multiple plus afectare extralimfatică localizată prin contiguitate
II bulky*	Stadiul II cu tumoră bulky (tumoră cu diametrul >10 cm)
Avansat	
III	Adenopatii multiple de ambele părți ale diafragmului sau adenopatii supradiafragmatice și interesare splenică de boală
IV	Afectarea difuză a unui sau mai multor organe extralimfatice, cu sau fără determinări ganglionare

- CT cu substanță de contrast este recomandată înaintea iradierii, deoarece măsoară cu precizie dimensiunea tumorii

- afectarea splenică este evaluată prin PET-CT, luând în considerare o limită inferioară a diametrului splinei de 13 cm

- dacă evaluarea PET-CT este disponibilă, biopsia osteomedulară nu se indică

- evaluarea afectării hepatice se realizează prin PET-CT care poate descrie creșterea difuză sau focală a captării

- se renunță la substadializarea A sau B în funcție de absența sau prezența semnelor generale, deoarece nu are implicații prognostice

Stadializarea Lugano este importantă din punct de vedere al abordării terapeutice, cu mențiunea că stadiul II bulky poate fi considerat stadiu limitat sau avansat în funcție de tipul histologic de limfom și de factorii prognostici.

Diagnostic diferențial

- adenopatii de cauză infecțioasă: mononucleoza infecțioasă, infecția HIV, tuberculoza ganglionară, boala ghearelor de pisică... În general, adenopatiile apar în context clinic infecțios, au dimensiuni moderate, sunt sensibile spontan și la palpare, regresează total sau parțial prin tratarea infecției și tratament antiinflamator. Adenopatiile din tuberculoza ganglionară se însoțesc de fenomene celsiene și au tendința de a fistuliza.

- metastaze ganglionare ale unor neoplazii solide: neoplasm gastric, de sân, pulmonar... Au consistență rescută, uneori dură/lemnoasă, nu se însoțesc de fenomene inflamatorii locale și apar în contextual clinic al bolii neoplazice.

- sarcoidoza. Trebuie diferențiată de limfomul primitiv mediastinal. În sarcoidoză, valorile angiotensinconvertazei sunt în majoritatea cazurilor crescute. Biopsia formațiunii tumorale cu examen histopa-

tologic și imunohistochimic stabilește diagnosticul de certitudine.

Evoluție și prognostic

Limfoamele maligne indolente au o evoluție care se întinde pe mai mulți ani, frecvent >10 ani, de aceea, prognosticul ad vitam este unul bun. În unele cazuri, perioada asimptomatică până în momentul în care pacienții necesită terapie specifică poate fi de câțiva ani. După inițierea terapiei, evoluția este marcată de perioade de remisiune completă și recăderi repetate.

Limfoamele agresive devin rapid simptomatice, în câteva săptămâni sau luni. Fiind caracterizate de o rată mare de proliferare, chimioterapia intensivă poate induce remisiune completă în proporție de până 60-80%. Restul de 20-40% dintre pacienți nu obțin remisiune completă la terapia de linia întâi. Aproximativ jumătate dintre cei care obțin remisiunea completă recad și necesită reluarea terapiei.

Pentru aprecierea riscului prognostic, în limfoamele agresive, a fost elaborat indicele de prognostic internațional (IPI), calculat în funcție de 5 parametri: vârsta, statusul de performanță ECOG, LDH-ul seric, numărul determinărilor extralimfatice, stadiul bolii (tabelul 22.4).

Tabelul 22.4 Scorul prognostic IPI

Parametru	Prognostic negativ
Vârsta	>60 ani
ECOG	>1
LDH –ul seric	crescut
Număr de determinări extralimfatice	>1
Stadiul bolii	III sau IV

Statusul de performanță ECOG se definește astfel:

ECOG	Definiție
0	capabil să desfășoare o activitate normală, fără restricții
1	activitate fizică limitată, dar pacientul poate desfășura o activitate moderată
2	pacient în ambulator, capabil să se îngrijească singur, dar nu poate lucra
3	pacientul se poate ocupa de sine în mod limitat, peste 50% din timp îl petrece în pat

Pentru fiecare factor de prognostic negativ se acordă un punct prognostic și, prin însumarea lor, se calculează scorul prognostic. În funcție de acest scor, pacientul nou diagnosticat este încadrat în una dintre grupele prognostice prezentate în tabelul 22.5.

Tabelul 22.5 Grupe de risc prognostic IPI

Grupe de risc	Scor prognostic
Scăzut	0 - 1
Intermediar scăzut	2
Intermediar crescut	3
Crescut	4 - 5

Rata remisiunilor complete de boală, la pacienții din grupele de risc intermediar crescut și crescut, se situează în jur de 45%, comparativ cu cei din grupele de risc scăzut și intermediar scăzut care obțin remisiunea completă în 85% din cazuri. Supraviețuirea la 5 ani este de trei ori mai mică pentru pacienții cu risc crescut comparativ cu cei cu risc scăzut (25% versus 75%).

Similar scorului prognostic elaborat pentru limfoamele agresive, în limfoamele foliculare se utilizează indicii de prognostic internațional în limfomul folicular (FLIPI) prezentat în tabelul 22.6, calculat prin cumularea punctelor prognostice acordate pentru fiecare dintre următorii parametri: vârsta, stadiul Ann Arbor, valoarea hemoglobinei și numărul determinărilor extraganglionare.

Pentru fiecare factor de prognostic negativ se acordă un punct prognostic și se calculează scorul prognostic prin însumarea punctelor. În funcție de acest scor, pacientul nou diagnosticat este încadrat în

una dintre grupele prognostice de risc scăzut, intermediar sau crescut (tabel 22.7).

Tabelul 22.6 Scorul prognostic FLIPI

Parametru	Prognostic negativ
Vârsta	>60 ani
Stadiul Ann Arbor	III - IV
Hemoglobină	<12 g/dl
LDH-ul seric	crescut
Numărul determinărilor ganglionare	>4

Tabelul 22.7 Grupe de risc prognostic FLIPI

Grupe de risc	Scor prognostic
Scăzut	0 - 1
Intermediar	2
Crescut	3 - 5

Scorul FLIPI se calculează în momentul diagnosticului și este predictiv pentru supraviețuirea globală. Supraviețuirea globală la 10 ani depășește 70% pentru pacienții încadrați în grupa de risc prognostic scăzut comparativ cu numai 30-32% pentru grupa pacienților cu risc crescut.

Ulterior, acesta a devenit scor FLIPI₁, fiind elaborat scorul FLIPI₂ (tabelul 22.8), care se calculează utilizând următorii parametri: vârsta, valoarea hemoglobinei, diametrul celei mai mari adenopatii, afectarea măduvei osoase hematogene și valoarea beta2 microglobulinei serice. Se calculează pentru pacienții cu limfom folicular în momentul în care se stabilește necesitatea inițierii terapiei specifice și este predictiv pentru supraviețuirea fără progresie de boală.

Tabelul 22.8 Scorul prognostic FLIPI2

<i>Parametru</i>	<i>Prognostic negativ</i>
Vârsta	>60 ani
Afectarea măduvei osoase hematogene	prezentă
Hemoglobina	<12 g/dl
Beta2microglobulina	crescută
Adenopatie semnificativă	diametrul maxim >6 cm

În funcție de scorul prognostic se identifică trei grupe: cu risc scăzut (0-1 puncte prognostice), cu risc intermediar (2 puncte prognostice) și cu risc crescut (3-5 puncte prognostice). Grupa de risc prognostic se corelează cu supraviețuirea fără progresie de boală (76% în grupa cu risc scăzut comparativ cu 29% în grupa cu risc crescut) și supraviețuirea globală la 5 ani (96% în grupa cu risc scăzut comparativ cu 59% în grupa cu risc crescut).

Principii de tratament

Principii generale ale tratamentului specific în LMNH:

- abordarea terapeutică în LMNH este diferită în funcție de agresivitatea clinică, astfel încât un diagnostic pozitiv corect, complet și încadrarea în grupa limfoamelor indolente sau agresive sunt obligatorii
- identificarea prezenței simptomatologiei de tip B, important în special în limfoamele indolente
- scopul terapiei specifice în limfoamele indolente este paleativ, cu excepția limfoamelor diagnosticate în stadiul IA, curabile prin exereză chirurgicală și radioterapie localizată. Cazurile diagnosticate însă în stadiul curabil sunt foarte rare, întrucât evoluția este asimptomatică, de obicei pacienții cu limfoame indolente fiind diagnosticați în stadiul avansat.
- limfoamele indolente asimptomatice, indiferent de stadiu, necesită supraveghere

➤ terapia specifică se inițiază în limfoamele indolente simptomatice, cu masă tumorală mare, când sunt prezente complicații sau semne de progresie

➤ recăderea de boală este o constantă în limfoamele indolente și este obligatoriu să fie confirmată prin repetarea biopsiei, pentru a exclude o eventuală transformare histologică agresivă

➤ scopul terapiei specifice în limfoamele agresive este vindecarea, la pacienții care tolerează chimioterapia agresivă

➤ tratamentul specific în limfoamele agresive se inițiază imediat după stabilirea diagnosticului pozitiv de certitudine

➤ în scopul obținerii răspunsului optim la tratament, respectarea ritmului ciclurilor de chimioterapie și a dozelor complete sunt extrem de importante în limfoamele agresive cu intenție curativă

➤ pentru a facilita tratamentul specific optim, tratamentul suportiv și administrarea factorilor de creștere granulocitari și a eritropoietinei sunt recomandate

➤ tratamentul standard de linia întâi în limfoamele agresive este reprezentat de cura CHOP (Ciclofosamidă, Adriblastină, Oncovin și Prednison). În limfoamele de linie B, se asociază la CHOP, anticorp monoclonal anti CD20 (Rituximab).

➤ anumite forme histologice de LMNH beneficiază de tratament de menținere, de exemplu limfomul folicular sau limfomul zonei de manta în care se recomandă tratament de menținere cu Rituximab la interval de 2 luni, în următorii 2 ani după obținerea răspunsului complet

➤ limfomul limfoblastic se tratează cu protocoale similare celor din leucemia acută

➤ suspiciunea de recădere necesită repetarea biopsiei ganglionare pentru confirmare histopatologică și imunohistochimică a recăderii de boală

➤ pacienții cu limfoame agresive recăzuți/refractari au indicație de chimioterapie agresivă urmată de autotransplant de celule stem periferice

➤ radioterapia. În limfoame se recomandă a se utiliza radioterapia țintită, cu determinarea volumului tumorii prin simulare CT.
➤ evaluarea răspunsului la terapia specifică, în limfoamele agresive, se realizează prin PET-CT

Principalele mijloace terapeutice sunt:

Chimioterapie clasică

În limfoamele de mică malignitate utilizarea Leukeran monoterapie sau asociat corticoterapiei se indică pacienților vârstnici. Cure de tip CVP (Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison) pot fi o opțiune pentru aceeași grupa de pacienți. La pacienții tineri, se poate opta pentru combinația Leukeran cu anticorpi monoclonali (Rituximab).

Agenți alkilanți

Bendamustina în asociere cu Rituximab se indică la pacienții cu limfom de zonă marginală, sau folicular ca terapie de linia întâi.

Anticorpii monoclonali

Rituximabul, anticorp monoclonal anti CD20, în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie clasică sau cu analogi de purină și-au dovedit eficiența în limfoamele B indiferent de agresivitatea lor. Anticorpi monoclonali anti CD20 de generația a doua: Obinutuzumab.

Brentuximab Vedotin, anticorp monoclonal anti CD30 se utilizează în asociere cu chimioterapie la pacienții cu limfoame maligne T, atât la pacienții nou diagnosticați cât și la cei cu recădere de boală.

Alemtuzumab, anticorp monoclonal anti CD52 este utilizat în limfoamele de linie T, recăzute.

Analogii de purină

Fludarabina se poate administra în monoterapie sau în asociere cu Ciclofosfamidă. Pacienții care primesc tratament cu Fludarabină au risc crescut de infecții și nu se recomandă a se asocia cu corticoterapie.

Cladribina este analogul de purină de elecție în leucemia cu celule păroase.

Inhibitori de fosfoinozitol 3 kinaza (Idelalisib)

Reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții cu limfom limfocitic difuz sau limfom folicular după minim două linii de terapie anterioare.

Inhibitori de Bruton tirozinkinază

Ibrutinib. Indicat în linia a doua de tratament la pacienții cu limfom al zonei de manta, limfom al zonei marginale.

Imunomodulatori: Lenalidomida

Inhibitori de proteazomi

Bortezomib. Se indică în asociere cu chimioterapie pacienților cu limfom al zonei de manta sau DLBCL cu fenotip activat.

Autotransplantul de celule stem periferice în limfoamele agresive recăzute

Allotransplantul de celule stem periferice la cazuri selectate

CAR T-cell (Chimeric Antigen Receptor T cell) la cazuri selectate, pacienți tineri cu limfoame refractare la mai multe linii de tratament, recăzuți după transplant de celule stem.

Tratamentul suportiv

Anemia, când este determinată de infiltrarea măduvei cu celule maligne se corectează prin tratamentul specific și suport transfuzional, indicat în funcție de valoarea hemoglobinei și de modul în care pacientul tolerează anemia. Pacienții cu anemie hemolitică, secundară limfoproliferării, au indicație de tratament corticoterapic. Când valoarea hemoglobinei este cuprinsă între 8-10 g/dl și anemia este indusă de chimioterapie, se indică corectarea anemiei prin administrarea de eritropoietină, 40 000 UI/săptămână, s.c, până la o valoare a hemoglobinei de maxim 12 g/dl. Continuarea administrării eritropoietinei peste această valoare, predispune la complicații trombotice.

Profilaxia neutropeniei asociată chimioterapiei, poate fi:

- primară, atunci când pacientul primește regimuri chimioterapice asociate cu risc de neutropenie >20% sau risc de neutropenie între 10-15% dar cumulează și alți factori

de risc cum sunt vârsta, stadiul avansat, anemie...

- secundară, atunci când pacientul a experimentat un episod de neutropenie la ciclurile anterioare de chimioterapie.

Se utilizează factori de creștere granulocitari cu administrare zilnică (Filgrastim) sau se poate opta pentru formele cu acțiune prelungită (Peg-Filgrastim). Acestea din urmă sunt preferate în cazul regimurilor chimioterapice cu administrare la 21 zile, aceasta fiind și perioada lor de acțiune. Factorii de creștere granulocitari se administrează la 24-48 ore de la terminarea ciclului de chimioterapie.

Profilaxia sindromului de liză tumorală manifestat prin hiperuricemie, hiperfosfatemie, hiperpotasemie și hipocalcemie, în special la pacienții cu limfoame agresive și cu masă tumorală mare la diagnostic. Se realizează prin hidratarea abundentă și administrarea de Allopurinol 300-600 mg/zi sau Rasburicase, doză unică 3-6 mg.

Profilaxia antivirală cu Entecavir la pacienții purtători de antigen HBs care primesc tratament cu anticorpi monoclonali anti CD20, datorită riscului reactivării infecției virale. Tratamentul cu Entecavir se menține 12 luni după terminarea chimioterapiei.

Pacienții care primesc terapie de salvare cu Metotrexat în doză mare necesită alcalinizare urinară cu 24 ore anterior administrării. Cytosarul în doză mare poate determina conjunctivită, care poate fi prevenită prin administrarea profilactică de picături oftalmice care conțin cortizon.

Limfomul limfoblastic

Este o neoplazie a celulelor precursorare T în >90% din cazuri sau a celulelor precursorare B în <10% din cazuri. În clasificarea OMS a neoplaziilor limfoide, limfomul limfoblastic și leucemia acută limfoblastică sunt considerate o singură entitate, denumită leucemia acută limfoblastică/limfom limfoblastic. În limfomul lim-

foblastic, tabloul clinic este dominat de masa tumorală (adenopatii, tumoră mediastinală importantă, splenomegalie). Când sunt prezente determinările ganglionare și/sau extralimfatice, iar infiltrarea cu limfoblaști a măduvei osoase hematogene este <20%, se utilizează termenul de limfom limfoblastic. Dacă în măduvă există >20% limfoblaști, se utilizează termenul de leucemie acută limfoblastică. Diferențierea este mai mult didactică, întrucât tratamentul este același.

Limfomul limfoblastic reprezintă 2% din totalul limfoamelor nonHodgkiniene. Incidența limfomului limfoblastic este mică, în jur de 0,2 cazuri noi la 100 000 locuitori, cu două vârfuri ale incidenței, în jurul vârstei de 20 și respectiv 50 de ani.

Din punct de vedere al agresivității clinice, limfomul limfoblastic este o limfoproliferare înalt agresivă, curabilă însă, la 75% dintre pacienții copii și 50% dintre pacienții adulți, prin chimioterapie intensivă.

Clinic evoluează cu mase tumorale importante, tumoră mediastinală bulky, epanșamente pleurale, pericardice, sindrom de compresiune pe vena cavă superioară, determinări extralimfatice la nivelul sistemului nervos central, testicular, cutanat... Adenopatiile periferice sunt prezente la marea majoritate a pacienților. Tumora mediastinală importantă apare în limfomul limfoblastic T și poate determina dispnee, tuse seacă iritativă, disfagie. Simptomele de tip B sunt prezente de la debut. 80% dintre cazuri se prezintă în stadiul IV de boală. Determinările la nivelul SNC sunt prezente la 5-10% dintre cazuri la diagnostic, dar afectează în evoluție până la o treime dintre pacienți. Sindromul hemoragipar apare la pacienții aflați în stadiul IV, cu afectarea măduvei osoase și trombocitopenie severă. Ca și în leucemia acută limfoblastică, afectarea testiculară poate fi prezentă.

Factorii cu importanță prognostică în limfomul limfoblastic, sunt:

- vârsta >30 de ani

- stadiile avansate (III sau IV din stadializarea Ann Arbor)
- afectarea măduvei osoase hematogene
- afectarea SNC
- prezența simptomelor de tip B
- IPI >2
- LDH seric crescut
- timpul până la obținerea răspunsului complet la tratament

Diagnostic pozitiv

Se stabilește pe baza examenului histopatologic și imunohistochimic al unui ganglion limfatic.

Examenul histopatologic evidențiază prezența unor celule cu dimensiuni medii, cu cromatină nucleară fină, cu nucleoli care, fie nu se disting, fie sunt în număr mic, 1-2, citoplasmă bazofilă, redusă cantitativ, celule care morfologic nu pot fi diferențiate de limfoblaștii din LAL1 din clasificarea FAB.

Examenul imunofenotipic stabilește diagnosticul de certitudine. Imunofenotipul în limfomul limfoblastic T evidențiază CD3+, CD4+ CD8+ or CD4- CD8-, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-, TdT+, CD34+/-, CD10+/-, iar în limfomul limfoblastic B CD19+, CD10+, CD20+/-, CD22+/-, TdT+, HLA-DR+, CD34+/-, SIg-.

Limfomul limfoblastic este o boală curabilă prin chimioterapie intensivă. Terapia de fond urmărește aceleași principii, etape și utilizează aceleași protocoale din LAL.

Limfomul zonei de manta

Limfomul zonei de manta este denumit astfel întrucât celula de origine este limfocitul B din zona de manta a foliculului limfatic. Reprezintă aproximativ 3-5% din totalul cazurilor de limfoame nonHodgkin. Anual sunt diagnosticate 1-2 cazuri noi la 100 000 locuitori, incidența fiind mai mare la sexul masculin, raport 3/1.

Deși, din punct de vedere histologic, este încadrat în grupa limfoamelor indolente, există cazuri cu evoluție agresivă,

fiind considerat cel mai agresiv limfom indolent. Datorită posibilității de a evolua agresiv, este abordat terapeutic similar limfoamelor agresive.

Clinic pacienții cu limfom al zonei de manta devin rapid simptomatici, prezintă simptome de tip B, iar tabloul clinic este dominat de splenomegalie în formele agresive. Există și forme indolente, asimptomatice mult timp. Frecvent evoluează cu descărcare leucemică în sângele periferic.

Diagnosticul pozitiv

Necesită biopsie ganglionară cu examen histopatologic și imunohistochimic, examen citogenetic și molecular. În prezența descărcării leucemice care confirmă afectarea medulară, biopsia osteomedulară cu examen histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea din sângele periferic pot susține diagnosticul, prin identificarea celulelor maligne cu imunofenotip particular.

Examenul histopatologic identifică prezența în zona de manta a foliculului limfatic a unei populații de limfocite atipice, mici sau medii, cu nucleu neregulat, incizat, citoplasma redusă, cu mitoze frecvente. În stadiile inițiale infiltratul are aspect nodular. Pe măsură ce boala progresează, centrul folicular nu mai poate fi distins și arhitectura ganglionară este distrusă. Acest aspect este întâlnit în forma clasică. Forma agresivă a bolii, forma blastoidă, prezintă la examenul histopatologic infiltrat cu numeroase celule de talie medie sau mare, de aspect blastoid-like.

Testele imunohistochimice identifică imunofenotipul particular al celulei proliferante: CD5+, CD19+, CD20+, Ciclina D1+ intens, SIgM/SIgD, FMC7 + raport clonal kappa/lambda, CD23 slab+ sau negativ, CD200 slab+ sau negativ. Absența CD10 diferențiază limfomul zonei de manta de limfomul folicular. Cazurile negative pentru Ciclina D1 sunt SOX11+ (proteina codificată de gena SOX11 care face parte din factorii transcripționali). Testele imunohistochimice trebuie să includă și

determinarea Ki_{67} , indice de proliferare nucleară care oferă informații asupra agresivității formei histologice. Formele cu $Ki_{67} < 30\%$ au evoluție indolentă. Totuși valoarea Ki_{67} nu ghidează strategia terapeutică. Studiul expresiei genice nu a evidențiat diferențe între cazurile pozitive pentru Ciclina D1 și cele negative, ceea ce înseamnă caracteristici clinico-patologice similare pentru cele două entități. Atitudinea este similară în ambele forme.

Examenul citogenetic evidențiază prezența t(11;14), anomalie citogenetică recurentă în care sunt implicați cromozomii 11, pe care se găsește gena care codifică Ciclina D1 și cromozomul 14 pe care se găsește gena care codifică lanțul greu al SIg. Rezultatul este reprezentat de supraexpresia Ciclinei D1, implicată în ciclul celular.

Examenul molecular precizează caracterul clonal al limfoproliferării prin demonstrarea rearanjamentului clonal al genelor care codifică lanțul greu al SIg. Este util, alături de SOX11+, pentru diagnosticul cazurilor Ciclină D1 negative. Mutația p53 este asociată formei blastoide, cu $Ki_{67} > 30\%$ și răspuns nefavorabil la chimioterapia convențională și chiar la transplant de celule stem periferice.

Pe baza examenului clinic, histopatologic, imunohistochimic și a testelor de biologie moleculară, sunt identificate două subtipuri clinico-morfologice și moleculare de limfom al zonei de manta: forma clasică cu status nemutat SIg, SOX11+ și forma leucemică (10-20%), cu status mutat al SIg, afectarea măduvei, descărcare leucemică, splenomegalie.

Evoluție și prognostic

Prognosticul în limfomul zonei de manta este nefavorabil, chiar cu tratament specific. Prognosticul este mai bun la pacienții tineri tratați cu chimioterapie intensivă urmată de autotransplant de celule stem periferice. Supraviețuirea medie este de 3 ani și numai 5-10% dintre pacienți supraviețuiesc la 10 ani.

Cei mai importanți factori cu impact prognostic negativ în limfomul zonei de manta sunt:

- statusul de performanță scăzut
- afectarea SNC la diagnostic
- forma blastoidă
- $Ki_{67} > 30\%$
- statusul nemutat
- mutația p53 sau supraexpresia p53 la imunohistochimie
- cariotip complex. Minim trei anomalii cromozomiale suplimentare, exceptând t(11;14)

- grupa de risc crescut conform MIPI

MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognosis Index) se calculează în funcție de vârstă, statusul de performanță, valoarea LDH-ului seric și numărul de leucocite și identifică trei grupe prognostice: risc scăzut, risc intermediar și crescut, cu diferențe înalt semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupa pacienților cu risc scăzut și cea a pacienților cu risc crescut.

Principii de tratament

Limfomul zonei de manta este o boală incurabilă, scopul tratamentului fiind controlul simptomatologiei și creșterea supraviețuirii. Deși este un limfom indolent, strategia "watch and wait" aplicată în limfoamele indolente asimptomatice este potrivită numai în cazuri selectate, cu masă tumorală mică, localizate, asimptomatice. Nu există factori predictivi ai progresiei bolii.

Limfomul zonei de manta se abordează terapeutic în funcție de stadiu și masa tumorală.

În stadiile I sau II cu masă tumorală mică se poate opta pentru radioterapie localizată, 30-36 Gy, sau 2-3 cicluri de chimioterapie urmate de radioterapie localizată de consolidare, similar terapiei DLBCL. Dacă masa tumorală este mare, sau există factori de prognostic negativ, se indică chimioterapie sistemică, de tip R-CHOP.

Stadiile III sau IV la pacienții simptomatici și cu masă tumorală mare au

indicație de chimioterapie sistemică. În alegerea terapiei de linia întâi trebuie să se ia în calcul vârsta pacientului, simptomele și factorii de risc. La pacienții tineri, care tolerează chimioterapie intensivă, se preferă inducția cu doze mari de Cytosar în asociere cu Rituximab, sau Rituximab Hyper CVAD, urmată de autotranplant de celule stem periferice. Pentru restul pacienților, standardul de tratament este reprezentat de 6 cicluri R-CHOP. Inducția cu regimuri chimioterapice care conțin Bortezomib au demonstrat o dublare a supraviețuirii fără progresie de boală. Pacienții cu status biologic alterat, cu multiple comorbidități primesc regimuri chimioterapice mai puțin intense sau tratament suportiv.

Terapia de menținere în limfomul zonei de manta, cu Rituximab monoterapie la pacienții cu inducție R-CHOP este obligatorie, întrucât a demonstrat beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie de boală și supraviețuirea globală.

Recăderea este o constantă în evoluția limfomului zonei de manta. Când se suspicionează recăderea, se indică obligatoriu repetarea biopsiei cu examen histopatologic și imunohistochimic care să confirme recăderea și să excludă o eventuală a doua neoplazie.

Opțiuni terapeutice la recădere:

Ibrutinib. Inhibitor de Bruton tirozinkinază, care inhibă proliferarea și supraviețuirea celulelor neoplazice. Recent s-a demonstrat că Ibrutinibul traversează bariera hematoencefalică, ceea ce ar putea fi un argument pentru utilizarea sa în linia întâi de tratament la pacienții cu afectare SNC. Pacienții care primesc Ibrutinib la prima recădere, obțin răspuns în 77% din cazuri, cu 37% răspunsuri complete, răspunsuri care se mențin în medie 36 de luni, comparativ cu cei care primesc Ibrutinib după mai multe linii de tratament. 11% dintre pacienții tratați cu Ibrutinib dezvoltă fibrilație atrială, necesită monitorizare

cardiacă și au contraindicație pentru tratament anticoagulant cu antivitamine K datorită riscului hemoragic crescut. Alți inhibitori de Bruton tirozinkinază: Acalabrutinibul, are risc hemoragic și de fibrilație atrială mai scăzut, comparativ cu Ibrutinibul.

Rămâne încă o problemă managementul tratamentului la pacienții care sunt intoleranți sau sunt rezistenți la inhibitori de Bruton tirozinkinază și care trebuie să întrerupă tratamentul, studii clinice ulterioare urmând să stabilească opțiunile terapeutice eficiente pentru această categorie de pacienți.

Ibrutinib în combinație cu Rituximab s-a dovedit o asociere eficientă în studii clinice

Chimioterapia are rezultate inferioare Ibrutinibului.

Inhibitori de BCL₂ (Venetoclax). Asocierea Venetoclax cu Ibrutinib se află în fază de studii clinice, pentru pacienții cu recădere de boală.

Lenalidomida cu Rituximab, rezultate inferioare Ibrutinibului, dar poate fi o opțiune pentru pacienții refractari sau intoleranți la Ibrutinib.

Allotransplantul de celule stem periferice poate fi o opțiune pentru pacienții tineri cu risc crescut, cu mutație p53. 30% dintre pacienții care primesc allotransplant, supraviețuiesc pe termen lung.

CAR T-cell, pentru pacienții tineri, cu recăderi multiple, chimiorezistente, cu progresie după inhibitori de Bruton tirozinkinază. Asociază rată crescută de mortalitate.

Limfomul zonei marginale

Limfomul zonei marginale are ca celulă de origine limfocitul B din zona marginală a foliculului limfatic din ganglionul limfatic, din zona marginală splenică sau din țesutul limfatic asociat mucoaselor.

Rezultă astfel trei entități distincte, cu caracteristici clinico-biologice, evolutive și terapeutice diferite.

Limfoamele zonei marginale reprezintă între 5-15% din totalul limfoamelor non-Hodgkiniene, aproape 70% dintre acestea fiind reprezentate de formele extranodale, cu debut în țesutul limfatic asociat mucoaselor. Limfomul zonei marginale splenice reprezintă aproximativ 20%, cele mai rare fiind formele nodale, cu o incidență <10%.

*Limfomul zonei marginale extranodal
al țesutului limfatic asociat mucoaselor
MALT (Mucosa-associated Lymphoid
Tissue)*

Are evoluție indolentă, prognostic favorabil, supraviețuirea la 5 ani depășind 85%. Pe lângă tractul digestiv, cel mai frecvent afectat, debutul poate fi în țesutul limfatic din plămân, tiroidă, sân, glande salivare etc. Simptomatologia este dependentă de aceste localizări.

Etiopatogeneza. În etiopatogeneza limfomului zonei marginale cu debut în țesutul limfatic asociat mucoaselor sunt implicate infecțiile cronice care determină stimularea antigenică repetată a celulelor B: *Helicobacter pylori* în limfomul MALT gastric, *Campylobacter jejuni* în limfomul MALT al intestinului subțire, *Achromobacter xylosoxidans* în limfomul MALT pulmonar...

Statusul imun pare să joace un rol în etiopatogeneza, tiroidita Hashimoto și sindromul Sjogren putând fi factori de risc pentru evoluția către sindrom limfoproliferativ în limfomul MALT tiroidian și respectiv limfomul MALT al glandelor salivare.

Limfomul MALT gastric, cea mai frecventă localizare a limfomului de zonă marginală extranodal, debutează în jurul vârstei de 60 de ani și are o incidență mai mare la sexul feminin. Apariția limfomului MALT este de obicei precedată de o perioadă de inflamație cronică, infecția cu *Helicobacter pylori* determinând stimularea antigenică repetată a limfocitelor B, dintre

acestea selectându-se celula care va da naștere clonei maligne.

Simptomatologia este nespecifică: epigastralgie, sindrom dispeptic, hemoragii digestive.

Investigațiile paraclinice recomandate pacienților cu limfom MALT gastric sunt:

- hemoleucograma completă
- evaluarea funcțiilor hepatice și renale
- LDH seric și beta2 microglobulina pentru aprecierea masei tumorale
- teste serologice pentru *Helicobacter pylori* și/sau determinarea antigenului în scaun
- endoscopia digestivă superioară (EDS) cu biopsie în scop diagnostic: leziunile sunt frecvent multiple
- ecoendoscopia care apreciază profunzimea leziunilor la nivelul peretelui gastric
- teste virale: Atg HBs, anticorpi anti HCV, test HIV
- teste imagistice pentru a exclude alte determinări de boală
- biopsia osteomedulară pentru a exclude determinările la nivelul măduvei osoase hematogene

Diagnosticul pozitiv

Se stabilește pe examenul histopatologic și imunohistochimic al leziunii gastrice.

Examenul histopatologic evidențiază infiltrat cu limfocite de aspect morfologic heterogen, cu aspect de centrocite, unele cu aspect monocitoid, printre care se găsesc centroblaste și imunoblaste. Prezența leziunilor limfoepiteliale nu este patognomonică pentru limfomul MALT, fiind prezentă și în alte limfoproliferații reactive sau clonale.

Examenul imunohistochimic identifică pe suprafața celulelor maligne prezența markerilor CD20, IgM, CD79a, CD21, CD35 și absența CD5, CD10, CD23 și Ciclina D1 (care susțin diagnosticul diferențial cu limfomul folicular și limfomul zonei de manta).

Examenul citogenetic nu este obligatoriu pentru diagnosticul pozitiv, dar în 30-50% din cazuri evidențiază prezența t(11;18), în care este implicată gena

MALT₁. În urma translocației, rezultă o genă de fuziune care codifică o proteină ce stimulează proliferarea și supraviețuirea celulară, inhibând în același timp apoptoza, prin activarea căii factorului nuclear kB (NF-kB). Alte anomalii citogenetice sunt trisomiile cromozomilor 3 și 18.

Stadializarea utilizată în limfomul gastric MALT este stadializarea Lugano (tabelul 22.9).

Prognosticul în limfomul MALT gastric se apreciază prin calcularea scorului prognostic internațional, denumit MALT-IPI, în funcție de: vârstă >70 de ani, stadiul IV și valoarea crescută a LDH-ului seric. Pentru fiecare se acordă un punct prognostic, pacienții cu risc scăzut cumulează un punct prognostic, cei din grupa intermediară 2 puncte prognostice, iar cei din grupa de risc crescut, 3 puncte prognostice. Supraviețuirea fără evenimente legate de boală scade de la 70% pentru pacienții cu risc scăzut, la 29% pentru pacienții din grupa de risc crescut.

Principii de tratament

Boala este curabilă în stadiile localizate prin eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* sau radioterapie localizată.

Stadiul localizat I-IIIE

- tratamentul de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* se indică la toți pacienții cu limfom MALT gastric, indiferent de stadiu, inclusiv la cei *Helicobacter pylori*

negativi, deoarece pot fi implicate alte specii de *Helicobacter*. Se recomandă tripla asociere: Claritromicină plus Amoxicilină sau Metronidazol 14 zile și obligatoriu un inhibitor de pompă de protoni, 4 săptămâni. Evaluarea răspunsului la tratament se efectuează la 2 săptămâni de la întreruperea terapiei.

- pacienții care nu răspund la tratamentul de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*, au indicație de radioterapie localizată, care să cuprindă stomacul și ganglionii perigastrici, cu o doză totală de 24-30 Gy, administrată fracționat în 3-4 săptămâni.

- chimioterapia sistemică, chimioimunoterapia sau imunoterapia se indică la:

- pacienți simptomatici în stadiul avansat
- pacienți cu contraindicație pentru radioterapie
- pacienții cu boală recăzută după terapia de eradicare a infecției sau radioterapiei
- când există evidențe de transformare histologică

Fiind limfom CD20+, în limfomul zonei marginale, Rituximabul monoterapie sau în combinație cu Clorambucil, Bendamustină sau Lenalidomidă și-au dovedit eficiența, administrate pentru 4-6 cicluri.

Terapia de menținere nu influențează perioada liberă de boală sau supraviețuirea globală.

Tabel 22.9 Stadializarea Lugano în limfomul MALT gastric

Stadiul	Caracteristici
I	Leziune unică sau leziuni multiple localizate strict la nivelul stomacului
II	Extensie intraabdominală
II₁	Afectare ganglionară locoregională
II₂	Afectare ganglionară intraabdominală la distanță
III	Leziunea gastrică depășește seroasa și invadează local organele sau țesuturile de vecinătate
IV	Leziune unică sau leziuni multiple localizate strict la nivelul stomacului Afectare extranodală diseminată, sau afectare ganglionară de ambele părți ale diafragmului

Evaluarea răspunsului la tratament presupune biopsii seriate gastrice, efectuate la

2-3 luni de la întreruperea terapiei și, ulterior, de două ori pe an, pentru a confirma

remisiunea histologică. Supravegherea endoscopică a stomacului este necesară și datorită riscului de șase ori mai mare de apariția a adenocarcinomului gastric, la pacienții cu limfom gastric de zonă marginală. Chiar dacă leziunile histologice persistă, sau reapar la evaluările ulterioare, pentru pacienții asimptomatici, fără boală diseminată sau masă tumorală mare, monitorizarea este suficientă. Reluarea terapiei se indică pacienților simptomatici, cu masă tumorală mare sau cu leziuni gastrice progresive.

Limfomul zonei marginale splenice

Limfomul zonei marginale este cel mai comun tip histologic de limfom cu origine în splină. Este o limfoproliferare indolentă, cu speranță de viață care depășește 10 ani, deși o treime din cazuri pot evolua agresiv, situație în care supraviețuirea nu depășește 4 ani. Ca și alte tipuri de limfoame indolente, poate evolua către un limfom agresiv, DLBCL, însă excepțional, în <5% din cazuri. Celula de origine este limfocitul B din zona marginală din pulpa albă splenică.

Vârsta medie la debut este de 65 de ani, fără diferențe a repartiției pe sexe.

Etiopatogeneza. În etiopatogeneza limfomului de zona marginală splenică, similar limfoamelor MALT, stimularea antigenică repetată poate acționa ca factor declanșator al proliferării maligne. A fost descrisă asocierea între limfomul de zonă marginală splenică și purtătorii de virus C, existând posibilitatea ca eradicarea infecției să inducă remisiunea bolii hematologice.

Tabloul clinic este dominat de splenomegalie, adenopatiile în general lipsesc sau sunt nesemnificative. Ficatul și măduva osoasă hematogenă sunt afectate secundar. Uneori, la pacienții asimptomatici, boala poate fi diagnosticată pornind de la investigarea unor citopenii (anemie, trombocitopenie) care pot fi de cauză imună sau secundare hipersplenismului. Splenomegalia importantă se manifestă clinic prin

discomfort abdominal, dureri abdominale, constipație prin compresiune.

Investigațiile paraclinice recomandate pacienților cu limfom de zonă marginală splenică sunt:

- hemoleucograma completă cu reticulocite
- evaluarea funcțiilor hepatice și renale
- LDH seric și beta2 microglobulina pentru aprecierea masei tumorale
- screening pentru virusul hepatitic C
- teste virale: Atg HBs, test HIV
- test Coombs
- teste imagistice pentru a exclude alte determinări de boală
- biopsia osteomedulară

Diagnosticul pozitiv

Întrucât afectarea medulară este urmată de descărcarea celulelor maligne în sângele periferic, pentru diagnostic nu este necesară splenectomia, acesta fiind susținut pe analiza imunofenotipică a celulelor maligne din sânge sau examenul imunohistochimic al fragmentului de os obținut prin biopsie osteomedulară. Celulele tumorale exprimă CD20, SIgM, CD79a și sunt negative pentru CD5, CD23 și CD10, CD43, CD103. Absența CD103 și anexina 1 negativă diferențiază limfomul zonei marginale splenice de leucemia cu celule păroase.

Screeningul pentru virusul hepatitic C este important, deoarece cazurile pozitive beneficiază de terapie antivirală.

Prognosticul este în general favorabil, dar există o serie de factori cu prognostic nefavorabil, cu impact asupra supraviețuirii:

- anemia și trombocitopenia
- prezența adenopatiilor generalizate, altele decât cele din hilul splenic
- LDH seric crescut
- valori scăzute ale albuminei serice

Principii de tratament

Limfomul de zonă marginală splenică este o limfoproliferare indolentă în care terapia specifică are intenție paleativă. De aceea, la pacienții asimptomatici, fără cito-

penii, tratamentul specific nu se inițiază, cu excepția pacienților purtători de virus C care au indicație de tratament antiviral. Inițierea precoce a terapiei specifice nu aduce niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie de boală sau supraviețuirea globală.

Ghidul ESMO stabilește drept criterii de inițiere a terapiei specifice următoarele:

- splenomegalia progresivă
- citopenii progresive:
 - anemie <10 g/dl
 - granulocite $<1\,000/\text{mm}^3$
 - trombocitopenie $<80\,000/\text{mm}^3$

Prima opțiune terapeutică la pacienții care necesită tratament este Rituximabul în monoterapie, $375\text{ mg}/\text{m}^2/\text{săptămână}$, 4-8 administrări. Răspunsul este rapid favorabil la $>80\%$ dintre pacienți și durabil, 60% dintre pacienți fiind fără progresie de boală la 10 ani.

Alte opțiuni terapeutice:

- agenți alkilanți: Clorambucil, Ciclofosfamidă monoterapie, sau în combinație cu Rituximab

- splenectomia. Se indică pacienților care nu răspund la tratamentul cu Rituximab.

- chimioimunoterapia de tip R-CHOP se indică pacienților cu boală generalizată, cu simptome constituționale (scădere ponderală semnificativă, astenie fizică marcată, transpirații abundente) sau care prezintă semne de transformare în limfom agresiv.

Limfomul zonei marginale ganglionare (nodal)

În limfomul zonei marginale nodal, celula de origine este limfocitul B din zona marginală a foliculului limfatic din ganglionul limfatic. Este cea mai rară formă de limfom al zonei marginale și reprezintă aproximativ $1,5\%$ din neoplaziile limfoide. Vârsta medie de debut este 60 de ani, ambele sexe fiind afectate în mod egal.

Etiopatogeneza rămâne necunoscută. Similar celorlalte două forme de limfom de zonă marginală, se pare că inflamația

cronică joacă un rol important în transformarea malignă, fără a se putea stabili însă o corelație directă între infecțiile virale sau boli autoimune care să explice inflamația cronică.

Tabloul clinic este dominat de prezența poliadenopatiei periferice, cel mai frecvent cu localizare laterocervicală.

Majoritatea pacienților se prezintă la medic în stadii avansate (III sau IV), boala fiind asimptomatică mult timp. Numai un sfert dintre pacienți prezintă la debut simptome de tip B. Alte simptome cum sunt amețeli, dispnee, cefalee, palpitații, sindrom hemoragipar pot fi explicate de citopeniile de cauză centrală, determinate de infiltrarea măduvei osoase cu celule neoplazice.

Investigații paraclinice

- hemoleucograma completă cu reticulocite

- evaluarea funcțiilor hepatice și renale

- LDH seric și beta2 microglobulina

pentru aprecierea masei tumorale

- teste virale: Atg HBs, anticorpi anti HCV, test HIV

- biopsie ganglionară cu examen histopatologic și imunohistochimic

- teste imagistice: CT cervical, torace, abdomen, pelvis pentru stabilirea extensiei bolii. Examenul PET-CT se recomandă cazurilor cu suspiciune de transformare în limfom agresiv

- biopsia osteomedulară

Diagnosticul pozitiv

Necesită coroborarea datelor obținute prin examenul histopatologic și imunohistochimic ale unui ganglion limfatic cu datele obținute prin investigațiile imagistice care exclud determinările extranodale sau splenice.

Examenul histopatologic evidențiază o populație morfologic heterogenă de celule, reprezentată de centrocite, monocitoide, limfoplasmocite, centroblaste și imuno-blaști, fiind foarte asemănător cu examenul histopatologic din limfomul zonei marginale extranodal.

Examenul imunohistochimic evidențiază markeri de linie B: CD20, CD79a și PAX5. Între 45-100% din cazuri sunt pozitive pentru BCL₂.

Prognosticul

Prognosticul este în general bun, cu supraviețuiri de lungă durată. Există studii în care utilizarea indicelui de prognostic FLIPI din limfoamele foliculare s-a dovedit util în aprecierea prognosticului. Fiind limfom indolent, pacienții pot rămâne asimptomatici perioade lungi de timp, evoluția pe termen lung fiind o succesiune de perioade asimptomatice și perioade simptomatice.

Principii de tratament

Tratamentul în limfomul zonei marginale cu debut ganglionar are intenție paliativă, nu este standardizat și în general, strategia terapeutică este cea din limfomul folicular.

Pacienții cu boală localizată au indicație de radioterapie țintită.

În formele simptomatice, cu citopenii datorate infiltrării medulare, masă tumorală mare cu fenomene de compresie, se indică chimioterapie sistemică în combinație cu Rituximab. Intensitatea terapiei se stabilește în funcție de vârstă, comorbiditățile și statusul de performanță ale pacientului.

Limfomul folicular

Limfomul folicular este al doilea cel mai frecvent tip de limfom malign, după limfomul difuz cu celulă mare B. Reprezintă 20% din totalul limfoamelor non-Hodgkiniene și aproximativ 70% din totalul limfoamelor indolente. Anual sunt diagnosticate 5 cazuri noi la 100 000 locuitori.

Limfomul folicular apare cel mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie fiind de 65 ani, rareori fiind diagnosticat sub 18 ani.

Etiopatogeneza. În etiopatogeneza limfomului folicular au fost implicați mai mulți factori: boli autoimune, imunodefici-

ențe congenitale sau dobândite, pesticidele, insecticidele, fumatul, sprayurile de păr.

Celulele maligne își au originea în limfocitele B din centrul germinativ de la nivelul foliculului limfatic secundar (centrocite și centroblaști), având un pattern de creștere folicular. Formele cu număr mare de centroblaști au evoluție agresivă. La acest nivel, al centrului folicular, în mod normal, se produce proliferarea și diferențierea antigen dependentă a limfocitelor către celule B de memorie și plasmocite.

Tablou clinic

Aproximativ 80% dintre pacienții cu limfom folicular sunt asimptomatici la debut, restul prezentând simptome de tip B. Adenopatiile tumorale care dau fenomene de compresie și afectarea altor organe extralimfatice sunt rare în limfomul folicular, dar pot fi prezente în formele agresive.

Maduva osoasă hematogenă este invadată rapid, la 2/3 dintre pacienți.

Investigații paraclinice

- hemoleucograma completă
- investigații biochimice uzuale
- LDH seric, beta2 microglobulina
- acid uric seric
- electroforeza proteinelor serice
- antigen HBs, anticorpi anti HCV, test

HIV

- biopsie ganglionară cu examen histopatologic, imunohistochimic

- examen citogenetic și molecular pentru evidențierea rearanjamentului BCL₂ (opțional)

- EKG și ecografie cardiacă pentru aprecierea fracției de ejeție a ventriculului stâng

- investigații imagistice pentru stabilirea extensiei bolii: ecografie abdominală, CT. PET-CT se recomandă în stadiile localizate, pentru excluderea altor determinări de boală, sau, în cazul suspiciunii de transformare agresivă.

Diagnostic pozitiv

Necesită biopsia ganglionară cu examen histopatologic și imunohistochimic. Examenul citogenetic și molecular nu sunt

obligatorii pentru diagnosticul pozitiv, dar evidențiază anomalii citogenetice recurente și supraexpresia unor oncogene implicate în proliferarea clonală.

Examenul histopatologic identifică, din punct de vedere histologic, conform OMS, trei grade de limfom folicular, în funcție de numărul de centroblaști aflați pe câmpul de examinare (magnificație 40x): gradul 1 între 0-5 centroblaști pe câmp, gradul 2 între 6-15 centroblaști pe câmp și gradul 3 cu mai mult de 15 centroblaști pe câmp. Gradul 3 este subîmpărțit în 3A (sunt prezente și centrocite) și 3B (foliculi compuși din centroblaști). Cele mai frecvent întâlnite sunt formele de grad 1 și 2. Gradul 1, 2 și gradul 3 A sunt considerate forme indolente, iar gradul 3 B este inclus în categoria limfoamelor agresive.

Imunohistochimic, celulele maligne exprimă CD19, CD20, CD22, CD79a și CD10 (60%), BCL₂, fiind negative pentru CD5, CD43, CD23 (în cea mai mare parte) și CD11c. În cazul limfomului folicular de grad 1 și 2, indicele de proliferare Ki₆₇ este exprimat în mai puțin de 20% din celulele tumorale. Celulele tumorale pot exprima BCL₆ într-o proporție mică, mai frecvent în limfomul folicular de grad 3B și are prognostic nefavorabil.

Citogenetic, în 85% dintre limfoamele foliculare, se evidențiază t(14;18), translocare întâlnită și în DLBCL (30% din cazuri) și care produce supraexpresia BCL₂. Aceasta duce la blocarea apoptozei celulelor maligne.

Examenul molecular identifică rearanjamentul BCL₂ și alte anomalii moleculare cu rol în supraviețuirea și proliferarea celulelor tumorale.

Prognosticul

Deși prognosticul limfomului folicular este în general unul foarte bun, boala poate fi fatală pentru subgrupul pacienților la care apare transformarea histologică în forme agresive.

Prognosticul este apreciat prin calcularea indicelui de prognostic internațional

pentru limfomul folicular FLIPI₁ sau FLIPI₂, prezentate în partea generală. Limfoamele foliculare de grad 1 sau 2 pot evolua către limfom agresiv de grad 3B sau DLBCL.

Supraviețuirea globală la 10 ani, în era Rituximab, este apreciată la peste 80%, principala cauză a mortalității legată de boală fiind determinată de transformarea histologică în forme agresive.

Principii de tratament

Tratamentul pentru stadiul I și II constă în radioterapie pe câmpurile implicate (IFRT), cu doză totală de 24 Gy, împărțită în 12 fracțiuni. Rezultatele sunt foarte bune, supraviețuirea globală la 10 ani se situează între 60-80%, cu o mediană a supraviețuirii de 19 ani. Din păcate, fiind forme asimptomatice, mai puțin de 10% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiile I sau II. Pacienții care recad după radioterapie au prognostic bun și răspund favorabil la tratamentul chimioimunoterapic.

Alte alternative pentru stadiile localizate sunt: watch and wait la pacienții cu risc prognostic scăzut (după o mediană de 7 ani de urmărire, 63% dintre pacienți nu au necesitat tratament specific), imunoterapie (Rituximab) sau chimioimunoterapie (R-CVP) la pacienții cu risc prognostic crescut.

În stadiile avansate, III și IV, pacienții asimptomatici sunt supravegheați clinicobiologic periodic, tratamentul specific fiind inițiat dacă este prezent unul dintre următoarele criterii, deoarece, în 10-20% din cazuri poate apărea regresia spontană:

- adenopatii cu diametrul >7 cm (bulky) sau adenopatii cu diametrul >3 cm în trei arii ganglionare distincte
- splenomegalie simptomatică
- compresii tumorale, epanșamente pleurale sau pericardice
- LDH seric sau beta2 microglobulina crescute
- simptome de tip B prezente

Pentru pacienții cu indicație de tratament specific se administrează cure de tip R-CHOP, repetate la 21 zile, în total 6

cicluri, urmate de terapie de menținere cu Rituximab la interval de 2 luni, timp de 2 ani.

În cazul suspiciunii de recădere, se indică rebiopsiere ganglionară pentru confirmare, datorită riscului de transformare în forme histologice agresive. La recădere se utilizează regimuri chimioterapice care conțin un anticorp monoclonal anti CD20. Asocierea Rituximab cu Bendamustină s-a dovedit eficientă în câteva trialuri clinic, atât în linia întâi cât și la recădere. Inhibitorii PI3K cum ar fi Copanlisib, Duvelisib, Idelalisib, sunt indicați în cazul bolii recăzute sau refractare, pentru care s-au utilizat 2 linii terapeutice anterioare. Transplantul autolog de celule stem periferice poate fi o alternativă pentru pacienții cu recădere precoce, în primul an al remisiunii, dar nu reprezintă o indicație de rutină. Pacienții tineri cu recăderi multiple, cu boală chimiosensibilă pot fi propuși pentru allotransplant de celule stem sau CAR T-cell, de asemenea, indicate de excepție, la cazuri selectate.

Limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL)

DLBCL este cel mai frecvent subtip histologic de limfom nonHodgkin, reprezentând aproximativ 30% din totalul limfoamelor nonHodgkiniene, anual fiind diagnosticate 3,8 cazuri noi la 100 000 de locuitori.

Factorii de risc identificați în DLBCL sunt:

- antecedente heredocolaterale de limfoame maligne
- boli autoimune
- infecția HIV
- obezitatea la adulții tineri
- expunerea la toxice

În funcție de celula de origine și de căile de activare celulară, există două forme de DLBCL cu evoluție clinică, prognostic și răspuns la tratament diferite:

➤ DLBCL cu fenotip de centru germinativ.

- Celula de origine este limfocitul B din centrul germinativ
- Mecanismul oncogenic implică t(14;18), cu supraexpresia oncogenei BCL2
- Exprimă pe suprafață markeri de linie B: CD10+, BCL6+, CD5+/-, CD23+/-, BCL2+/-, MUM1-, Cyclin D1-

Evoluția este de obicei favorabilă, cu o supraviețuire la 5 ani de 60%

➤ DLBCL cu fenotip activat

- Celula de origine este limfocitul B post centru germinativ, în stadiul plasmablastic
- Mecanismul oncogenic implică activarea constitutivă a căii NF-KB
- Exprimă pe suprafață markeri de linie B: CD20+, BCL6+/-, CD10-, CD79a+, CD5+/-, CD23+/-, BCL2+/-, MUM1+, Cyclin D1-

Evoluția este de obicei nefavorabilă, cu o supraviețuire la 5 ani de 35%

Din punct de vedere imunohistochimic, cazurile cu expresia proteinei C-MYC și BCL₂ sunt denumite dublu expresor, majoritatea aparținând categoriei DLBCL cu fenotip activat. Dubla expresie C-MYC și BCL₂ la testele imunohistochimice, reprezintă factor de prognostic nefavorabil.

DLBCL prezintă o mare heterogenitate din punct de vedere molecular.

C-MYC este o protooncogenă localizată pe cromozomul 8, care codifică sinteza unui factor transcripțional cu rol în proliferarea și supraviețuirea celulară. BCL₂ este o oncogenă situată pe cromozomul 18 care codifică proteina BCL₂, cu rol antiapoptotic. BCL₆ este o oncogenă care reglează expresia altor gene cu rol în proliferarea, maturarea și supraviețuirea celulară.

Cazurile care, la examenul molecular, prezintă rearanjament C-MYC, BCL₂ și/sau BCL₆ sunt denumite dublu și respectiv triplu hit. Ambele sunt incluse în categoria denumită limfoame B cu grad înalt de malignitate cu rearanjament C-MYC, BCL₂

și/sau BCL₆ (HG-DLBCL - High-Grade Diffuse B-Cell Lymphoma), în noua clasificare OMS a neoplaziilor limfoide. În aceeași categorie sunt incluse și cazurile cu aspect histopatologic de tranziție între DLBCL și limfomul Burkitt. HG-DLBCL reprezintă între 6-13% din totalul DLBCL și au evoluție clinică înalt agresivă.

Tablou clinic

Pacienții cu DLBCL se prezintă de obicei cu mase adenopatice ce cresc rapid în dimensiuni, majoritatea la nivel cervical sau abdominal.

Adenopatiile sunt în general de dimensiuni mari, au tendința de a forma conglomerate și pot da frecvent fenomene de compresiune. Simptomatologia de tip B este prezentă la aproximativ 30% din pacienți la debut. Determinările extra-nodale și afectarea neoplazică a măduvei osoase hematogene, sunt prezente la aproximativ o treime dintre pacienți.

Investigații paraclinice

- hemoleucograma completă
- investigații biochimice uzuale
- LDH seric
- acid uric seric
- beta2 microglobulina
- electroforeza proteinelor serice și determinarea valorii albuminei serice
- antigen HBs, anticorpi anti HCV, test HIV
- biopsie ganglionară cu examen histopatologic, imunohistochimic
- examen citogenetic și molecular
- EKG și ecografie cardiacă pentru aprecierea fracției de ejeție a ventriculului stâng
- investigații imagistice pentru stabilirea extensiei bolii: ecografie abdominală, CT. PET-CT este cea mai eficientă investigație de stabilire a extensiei bolii și stadializare. Evaluarea afectării măduvei osoase hematogene prin PET-CT oferă informații superioare celor obținute prin biopsie osteomedulară, de aceea, când investigația PET-CT este disponibilă, biopsia osteomedulară nu se indică.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de certitudine se stabilește în urma biopsiei ganglionare care presupune excizia unui ganglion limfatic cu diametrul mai mare de 1 cm, cu examen histopatologic și imunohistochimic.

La examenul histopatologic se evidențiază infiltrarea difuză cu celule de talie medie-mare, cu nucleoli mari și citoplasmă abundentă, care distrug arhitectura ganglionară în totalitate.

Imunohistochimic, celulele maligne sunt pozitive pentru CD19, CD20, CD22, CD79a, CD45, SIgG. Formele cu fenotip de centru germinativ sunt pozitive pentru IRF4/MUM1 (Multiple Myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4 protein).

Din punct de vedere citogenetic un factor de prognostic negativ este reprezentat de t(14;18), cu supraexpresia BCL₂, care ridică suspiciunea de transformare din limfom folicular în DLBCL.

Prognosticul

Este apreciat prin încadrarea pacientului în una dintre grupele prognostice conform IPI, prezentat în partea generală. În plus, formele cu fenotip activat au prognostic nefavorabil comparativ cu formele cu celule ale centrului germinativ. Formele dublu expresor au prognostic nefavorabil, deși majoritatea aparțin categoriei cu fenotip de centru germinativ. Cel mai nefavorabil prognostic este asociat HG-DLBCL cu rearanjament C-MYC, BCL₂ și/sau BCL₆.

Principii de tratament

DLBCL este limfom agresiv, curabil prin chimioimunoterapie intensivă. Răspunsuri favorabile (complete) la chimioimunoterapie se obțin la 50-60% dintre pacienții cu DLBCL cu fenotip de centru germinativ și la numai 30% dintre pacienții cu DLBCL cu fenotip activat.

Strategia de tratament se alege în funcție de vârstă, IPI, stadiul bolii și capacitatea pacientului de a tolera chimioterapia intensivă.

Stadiu localizat (I sau II) cu masă tumorală <7,5 cm:

- 3 cicluri R-CHOP + radioterapie localizată sau

- 4-6 cicluri R-CHOP +/- radioterapie localizată

Stadiu localizat (I sau II) cu masă tumorală >7,5 cm:

- 6 cicluri R-CHOP + radioterapie localizată

Stadiu avansat (III sau IV)

- 6 cicluri R-CHOP cu evaluarea PET-CT a răspunsului la tratament după 2-4 cicluri.

La tineri, fără comorbidități, în formele cu prognostic nefavorabil se poate opta pentru inducerea remisiunii complete cu asocieri citostatice mai intense, în combinație cu Rituximab: R-ACVBP, R-DA-EPOCH.

Pacienții care nu răspund la terapia de inducere a remisiunii complete, au indicație de intensificare a terapiei, boala fiind declarată refractară. Pacienții tineri, primesc chimioterapie intensivă urmată de autotransplant de celule stem periferice.

Cazuri selectate cu risc prognostic înalt și mai mult de o recădere de boală, pot fi recomandate pentru allotransplant de celule stem sau CAR T-Cell.

În mod special pentru cazurile cu risc prognostic crescut, HG-DLBCL este încurajată înscrierea într-un trial clinic.

Pentru formele BCL₂ pozitive, asocierea Venetoclax la chimioterapia standard, a demonstrat rezultate încurajatoare.

Întrucât în DLBCL cu fenotip activat este implicată calea de activare a factorului de necroză tumorală TNF α , asocierea Bortezomibului (inhibitor de proteozomi) și-a dovedit eficiența. Ibrutinibul (inhibitor de tirozinază Bruton) și Lenalidomida (imunomodulator) în asociere cu chimio-

terapia standard au rezultate promițătoare în studii clinice.

Limfoame cu celule T periferice

Limfoproliferările maligne care au drept celulă de origine un limfocit T sau NK matur, periferic, care a traversat timusul, sunt denumite limfoame cu celule T periferice. Reprezintă un grup heterogen de limfoproliferări cronice, care reprezintă aproximativ 10-15% din totalul limfoamelor maligne. Pot avea debut nodal (ganglionar) sau extranodal. Limfoproliferările cronice cu imunofenotip T au prognostic nefavorabil comparativ cu limfoproliferările cronice cu imunofenotip B. Limfoamele T periferice cu debut cutanat sunt entități distincte în clasificarea neoplaziilor limfoide a OMS și sunt definite ca limfoproliferări cu celule T care debutează la nivel cutanat, fără alte determinări extracutanate la diagnostic. Principalele tipuri de limfoame cu celule T periferice sunt prezentate în tabelul 22.10.

Etiopatogeneza este necunoscută, totuși, limfomul T asociat enteropatiei apare la pacienți cu boală celiacă și este mai frecvent la populația nordică europeană.

Leucemia/Limfomul cu celule T periferice este mai frecvent în Japonia și Caraibe, incidența crescută fiind explicată prin infecția cu caracter endemic cu HTLV₁ (Human T Leukemia Virus 1).

Principalele mecanisme implicate în patogeneza limfoamelor T sunt:

- dereglarea căilor de semnalizare care controlează diferențierea și maturarea limfocitelor T

- modificări ale micromediului peritumoral

- infecția cu virusuri limfotrope (HTLV₁)

Tabelul 22.10 Limfoame cu celule T periferice

Limfoame cu celule T periferice nodale	Limfoame cu celule T periferice NOS Limfomul T angioimunoblastic Limfom anaplazic ALK+ Limfom anaplazic ALK- <i>Limfom anaplazic ALK- asociat implantului mamar (entitate provizorie)</i>
Limfoame cu celule T periferice extranodale	Limfom T asociat enteropatiei Limfomul cu celule NK/T Limfomul T hepatosplenic
Limfoame cu celule T periferice primare cutanate	Mycosis fungoides Sindrom Sezary Limfoproliferari cutanate primare CD30+ • Limfom primitiv cutanat anaplazic • Papuloza limfoplasmocitoidă Limfom T paniculitic-like Limfom extranodal cu celule NK/T, tip nazal Limfom primar cutanat cu celule T periferice NOS (not otherwise specified) • Limfom primar cutanat T γ/δ • Limfom primar cutanat TCD8+ epidermotropic cu limfocite T citotoxice • Limfom primar cutanat T acral CD8+ • Limfoproliferari cutanate primare cu limfocite T mici/medii CD4+
Forme leucemice	Leucemia prolimfocitară T Leucemia cu limfocite T mari granulare Leucemia cu celule NK Leucemia/Linfomul T al adultului

Clinic

În general, pacienții se prezintă cu poliadenopatie generalizată și simptome de tip B de la debut.

Limfomul angioimunoblastic este diagnosticat deseori în stadii avansate și afectarea măduvei osoase, splinei, ficatului dar și cea cutanată, sunt frecvente.

În limfomul anaplazic apar determinările la nivelul SNC. De asemenea, anemia hemolitică autoimună este o complicație mai frecventă în acest tip de limfoproliferare.

Leucemia/Linfomul cu celule T a adultului afectează predominant adultul tânăr. Este o formă extrem de agresivă, care evoluează cu invadarea măduvei osoase cu >20% celule neoplazice și mase tumorale bulky, în special cu localizare mediastinală.

Limfoamele T cutanate pot îmbrăca aspecte clinice variate, de la leziuni sub formă de plăci, noduli, tumori localizate, la infiltrări cutanate difuze și până la aspect de eritrodermie generalizată. Câteva aspecte particulare în limfoamele cutanate sunt prezentate în figura 22.1.

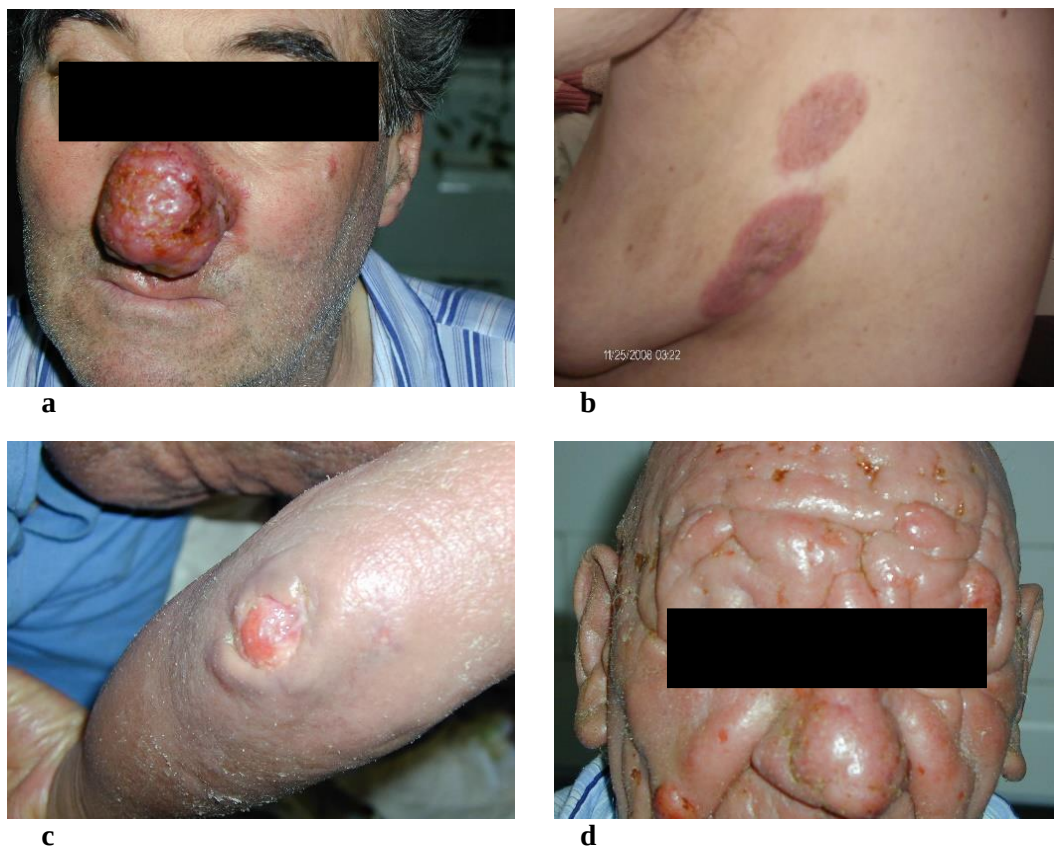


Figura 22.1 Aspecte clinice de *Mycosis fungoides*: forma tumorală (a), plăci (b), forma ulcerată (c), forma infiltrativă (d).

Diagnostic pozitiv

Necesită coroborarea datelor oferite de examenul clinic cu investigațiile paraclinice. Diagnosticul pozitiv de certitudine se stabilește pe baza examenului histopatologic al unui ganglion limfatic sau fragment cutanat în formele cutanate cu teste imuno-histochimice, citogenetice și moleculare.

În limfomul anaplastic ALK+ (Anaplastic Lymphoma Kinase), celulele maligne au nucleu excentric, reniform cu o zonă perinucleară eozinofilă și citoplasma abundentă. Dimensiunea celulelor variază de la mici la mari. În varianta clasică, celulele maligne sunt de dimensiuni mari și uneori de tip Sternberg Reed-like. Când citoarhi-

tectura ganglionară este distrusă parțial, celulele maligne sunt dispuse intersusoidal și pot mima aspectul metastazelor tumorale.

Celulele maligne sunt pozitive pentru CD30, CD2, ALK+, EMA+, CD25+, CD4+/-, CD3+/- . Majoritatea cazurilor, 60%, se însoțesc de t(2;5), în urma căreia rezultă gena de fuziune NPM1-ALK.

Proteina ALK, produsul de sinteză al genei de fuziune are activitate oncogenă.

Aspecul histopatologic și imunohistochimic este similar în limfomul anaplastic ALK-, cu excepția pozitivității pentru ALK. Forma ALK- are prognostic mai bun comparativ cu cea ALK+, formele ALK- asociind frecvent rearanjamentul p53.

În limfomul angioimunoblastic, infiltratul cu celule maligne este difuz și conține celule neoplazice alături de limfocite, histiocite, imunoblaști, plasmocite. Se evidențiază proliferarea endoteliului venulelor. În zona paracorticală sunt prezenți imunoblaști. Imunohistochimic celulele neoplazice sunt pozitive pentru CD3, CD4, CD10, BCL₆. Imunoblaștii din zonele interfoliculare sunt pozitivi pentru CD20, CD79a. În 70-80% din cazuri, la examenul citogenetic, se evidențiază trisomii ale cromozomilor 3 sau 5.

În Mycosis fungoides, aspectul histopatologic nu este caracteristic și poate fi confundat cu infiltratul inflamator. Totuși, sunt prezente câteva celule atipice cu dimensiuni mici sau medii și nucleu cerebriform în epiderm. Au tendința de a se dispune linear în stratul bazal al epidermului. Microabcese Pautrier sunt sugestive pentru Mycosis fungoides, dar nu sunt obligatorii pentru diagnostic. Imunohistochimic, celulele maligne sunt pozitive pentru CD3, CD4, CD5 și negative pentru CD8, frecvent fără expresia CD7. În sindromul Sezary, forma cu descărcare leucemică, celulele maligne cu nucleu convolut similar celor din țesutul cutanat, sunt prezente în sângele periferic și pot fi identificate prin flowcitometrie, având același profil al markerilor de suprafață.

Examenul molecular evidențiază rearanjamentul clonal al genelor care codifică receptorul pentru antigen al limfocitului T (TCR), demonstrând caracterul clonal al limfoproliferării T.

Evoluție și prognostic

Limfoamele cu celule T periferice nodale sunt limfoame agresive, pentru care aprecierea riscului prognostic se realizează prin utilizarea IPI. Sexul masculin este factor de prognostic nefavorabil. Răspunsul la tratament este nefavorabil, numai o treime dintre pacienții cu limfoame cu celule T periferice obținând răspunsuri de lungă durată. Recăderile sunt agresive și în general rezistente la tratament.

În cele mai frecvente limfoame T cutanate, respectiv Mycosis fungoides și forma generalizată a acestuia, sindromul Sezary, au fost identificați următorii factori independenți de prognostic:

- stadiul bolii
- vârsta >65 ani
- transformarea histologică în limfom cu celula mare

Mycosis fungoides și sindromul Sezary sunt afecțiuni incurabile, cu excepția stadiului IA. Pacienții din stadiul IA au o speranță de viață similară cu cea a populației generale, de 97-98%, la 10 ani. Mediana supraviețuirii în formele tumorale, stadiul IIB, este de 3,2 ani, în stadiul III (eritrodermie generalizată) de 4-6 ani și scade la 1,5 ani pentru pacienții aflați în stadiul IVA sau IVB.

Principii de tratament

Nu există tratament standardizat în limfoamele T, strategia terapeutică fiind adaptată vârstei, scorului IPI și comorbidităților. Înscrierea într-un trial clinic este o opțiune în limfoamele T.

Principii generale:

- în formele nodale se recomandă 6 cicluri CHOP sau CHOEP. Pacienții cu boală localizată (stadiul I) primesc 3 cicluri CHOP sau CHOEP și radioterapie localizată de consolidare.
- alte opțiuni: asocieri medicamentoase care conțin Metotrexat, Gemcitabină, Ifosfamidă, Carboplatin, sunt recomandate în special în formele extranodale
- la pacienții cu limfom anaplastic ALK+ cu IPI >2, se recomandă consolidare prin autotransplant de celule stem periferice
- pacienții cu Mycosis fungoides stadiul IA sau IB, au indicație de terapie cu: topice locale cu corticoizi sau PUVA terapie (Psoralen and Ultraviolet A). Alte opțiuni: topice locale cu mecloretamin, Interferon.
- pacienții cu Mycosis fungoides (tabelul 22.11) în stadii avansate, au indicație de chimioterapie sistemică care să conțină Doxorubicină lipozomală, Gemcitabină, dar răspunsul este de scurtă durată.

Tabel 22.11 Stadializarea limfoamelor cutanate Mycosis fungoides/Sindrom Sezary

Stadiul	Descriere
IA	Leziuni cutanate sub formă de pete sau plăci <10% din suprafața corporală
IB	>5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³
IIA	- Leziuni cutanate sub forma de pete sau plăci >10% din suprafața corporală >5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³ - IA sau IB - Adenopatii clinic prezente cu/fără confirmare histologică, dar cu păstrarea arhitecturii ganglionare
IIB	>5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³ - Tumori cutanate - Adenopatii absente sau clinic prezente cu/fără confirmare histologică, dar cu păstrarea arhitecturii ganglionare
III	>5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³ - Eritrodermie generalizată - Adenopatii absente sau clinic prezente cu/fără confirmare histologică, dar cu păstrarea arhitecturii ganglionare
IVA₁	>5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³ - Pete, plăci, tumori sau eritrodermie generalizată - Adenopatii absente sau clinic prezente cu/fără confirmare histologică, dar cu păstrarea arhitecturii ganglionare
IVA₂	>1 000 celule Sezary/mm³ identificate prin imunofenotipare - Pete, plăci, tumori sau eritrodermie generalizată - Adenopatii periferice cu confirmare histologică și distrugerea arhitecturii ganglionare
IVB	- Oricare dintre: <5% celule Sezary, dar <1 000/mm³ sau >5% din limfocitele circulante sunt celule Sezary, dar <1 000/mm³ sau > 1 000 celule Sezary/mm³ identificate prin imunofenotipare - Pete, plăci, tumori sau eritrodermie generalizată - Oricare dintre: - adenopatii absente sau - adenopatii clinic prezente cu/fără confirmare histologică, dar cu păstrarea arhitecturii ganglionare sau - adenopatii prezente cu confirmare histologică și cu distrugerea arhitecturii ganglionare, dar cu - Afectare viscerală

se obțin la pacienții cu Mycosis fungoides în stadii avansate sau sindrom Sezary care sunt pozitive pentru CD30, prin utilizarea Brentuximab Vedotin, anticorp monoclonal anti CD30. Mai mult de jumătate dintre pacienți obțin răspuns, după o medie de 12

săptămâni de tratament, cu o durată medie a răspunsului de 32 săptămâni.

La pacienții tineri, cu boală refractară, o opțiune terapeutică este reprezentată de allotransplantul de celule stem periferice.

Bibliografie

1. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2489-2495.
2. Alberti-Violetti S, Talpur R, Schlichte M et al. Advanced-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome: survival and response to treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: e105–e112.
3. Ansell SM. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: The Road Ahead. *Trends Immunol*. 2019;40(5): 380-386.
4. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(11):1574-1583.
5. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704-715.
6. Becnel MR, Nastoupil LJ. Follicular Lymphoma: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 May 24;19(7):32.
7. Byrd JC, Lin TS, Grever MR. Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia: old and new therapies. *SeminOncol*. 2006;33(2): 210-219.
8. Böll B, Görgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2019;184(1):82-92.
9. Borchmann S, Engert A. The genetics of Hodgkin lymphoma: an overview and clinical implications. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):307-314.
10. Broadfoot J, Johnson PWM. Response-adapted therapy in Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2017;35 Suppl 1:33-36.
11. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(1):93-104.
12. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2008; 44:2470e2476.
13. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, Fitzgibbon J. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 12;5(1):83.
14. Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma. *Review Br J Haematol*. 2019;186(4):513-523.
15. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24:1163-1171.
16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. Doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
17. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*. 2019 Sep;103(3):152-163.
18. D'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W, Specht L, Bjerregaard M, Pedersen1 & Ladetto M. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v108–v115.
19. Deepesh P. Lad, V. Tejaswi, Nishant Jindal, Pankaj Malhotra, Alka Khadwal, Gaurav Prakash, et al. Modified CLL International Prognostic Index (CLLLIPI) using lymphocyte doubling time (LDT) in place of IgHV mutation status in resource-limited settings predicts time to first treatment and

- overall survival. *Leukemia & Lymphoma* 2020, Vol. 61, No. 6, 1512–1515.
20. Delgado J, Pillai S, Phillips N, et al. Dose reduced-intensity allogeneic-transplantation confer a survival advantage to patients with poor prognosis chronic lymphocytic leukaemia? A case control retrospective analysis. *Ann Oncol.* 2009; 20(12):2007-2012.
 21. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg, Walewski J and Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 4): iv62–iv71.
 22. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v83–v90.
 23. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3898-3905.
 24. Eichhorst B et al, 2015. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice – Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
 25. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1:92-94.
 26. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017; 130(17): 1903- 1910.
 27. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer.* 2013; 119: 3662-3671.
 28. Faizan M, Kashif RUA, Anwar S, Safdar M. Familial Hodgkin Lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(9):572-573.
 29. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):514-520.
 30. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779–790.
 31. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management Review *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):710-725.
 32. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018; 31: 65e72.
 33. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *LeukLymphoma.* 2002; 43(9): 1755-1762.
 34. Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-Line Treatment of HighGrade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(4):207-218.
 35. Kuo PY, Jatiani SS, Rahman AH, et al. SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. *Blood.* 2018; 131(20): 2247- 2255.
 36. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1:87-91.

37. Landsburg DJ, Hughes ME, Koike A, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory double-expressor B-cell lymphoma treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv.* 2019;3(2):132-135.
38. Longley J, Johnson PWM. Options for first line therapy of Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1(Suppl Suppl 1):82-86.
39. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018; 132(16): 1647-1656.
40. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol.* 2016;53(3): 139-147.
41. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al.: Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000; 95 (9): 2786-92.
42. Michiel van den Brand, J. Han, van Krieken JM. Recognizing Nodal Marginal Zone Lymphoma: Recent Advances and Pitfalls. *A Systematic Review. Haematologica.* 2013; 98(7).
43. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 379: 934-947.
44. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood.* 2018;131(15):1654-1665.
45. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(7): 591-596.
46. Nagavalli Somasundaram and Soon Thye Lim. Overview of T-cell Lymphomas. Chapter in *Peripheral T-cell Lymphomas.* Intech Open, 2019. 1-13.
47. Parikh SA, Strati P, Tsang M, et al. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;127 (14):1752-1760.
48. Patrascu AM, Rotaru I, Surlin V, Patrascu S. Diffuse large B-cell lymphoma. Intech Open. Chapter in *Normal and and Malignant B-cell,* 2020. eBook (PDF) ISBN: 978-1-78985-602-6.
49. Patrascu AM, Rotaru I, Olar L, Patrascu S et al. The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma. *Rom J Morphol Embryol* 2017, 58(3):837-843.
50. Preetesh Jain, Michael Wang. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94:710-725.
51. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): An international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet (London, England).* 2017;390 (10094):555-566.
52. Rotaru I, Ciurea T, Foarfa C, Tanase AD, Gaman G. The Diagnostic Characteristics of a Group of Patients with Primary Gastric Lymphoma : Macroscopic, Histopathological and Immunohistochemical Aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2012, 53(2):343-350.
53. Rotaru I, Tanase AD, Nacea JG, Patrascu S, Olteanu OA, Patrascu AM. Heterogeneity among diffuse large B-cell lymphoma: new entities in WHO classification, a first step in personalized therapy. *Rom J Morphol Embryol* 2019, 60(1):41-48.
54. Rozovski U, Keating MJ, Estrov Z. Why is the immunoglobulin heavy chain gene mutation status a prognostic indicator in chronic lymphocytic leukemia? *Acta Haematol.* 2018;140(1):51-54.

55. Savage KJ, Mottok A, Fanale M. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53(3):190-202
56. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004; 104: 1258-1265.
57. Spinner MA, Advani RH, Connors JM, Azzi J, Diefenbach C. New Treatment Algorithms in Hodgkin Lymphoma: Too Much or Too Little? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38 :626-636.
58. Straus DJ. Limited-Stage Hodgkin Lymphoma: Minimizing Toxicity [published correction appears in *Cancer J.* 2019 Mar/Apr;25(2):164]. *Cancer J.* 2018; 24(5): 223-229.
59. Tam CS, Khouri I. The role of stem cell transplantation in the management of chronic lymphocytic leukaemia. *HematolOncol.* 2009;27(2):53-60.
60. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood.* 2017; 130: 1409e1417
61. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017; 30: 109e117.
62. Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Se´zary syndrome – update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74
63. Tsimberidou AM, Keating MJ. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2009;115(13):2824-2836.
64. Virmani P, Zain J, Rosen ST et al. Hematopoietic stem cell transplant for mycosis fungoides and Se´zary syndrome. *Dermatol Clin* 2015; 33: 807–818
65. Von Keudell G, Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;184(1):105-112.
66. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 1;28(10):1749-55.
67. Willemze R, Hodak E, Zinzani P, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018.
68. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8018e8024.
69. Xu J, Wang L, Li J, et al. SOX11-negative mantle cell lymphoma: Clinicopathologic and prognostic features of 75 patients. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(5): 710- 716.
70. Yoshida I. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58 (10):1973-1982.
71. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2019;77: 44-56.
72. 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. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020. Volume 31, Issue 1; 17-29.
73. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47: 8.