

## Maligne lymfoproliferative sygdomme, malignt lymfom og lymfocytær leukæmi

### Generelle forhold

Definition: maligne sygdomme, ofte klonale, udgået fra lymfocytter eller lymfoide stamceller.

Forekomst: ca. 1600 pr. år i DK, hyppigst hos ældre, undtaget Hodgkin og ALL, der er hyppigst hos børn og unge.

Undertyper klassifikation: inddeles i 3 hovedgrupper og en lang række undergrupper. De 3 hovedgrupper er:

1. Hodgkin lymfom
2. B-celle lymfom/leukæmi
3. T-celle lymfom/leukæmi

Præsentation/klinik: Kan debutere i mange organsystemer og inddeles ofte i 3 kliniske undergrupper efter lokalisationen på diagnosetidspunktet.

1. lymfocytær leukæmi, infiltrater i blod og knoglemarv
2. nodale maligne lymfomer, infiltrater i lymfeknuder, milt eller andre lymfatiske organer
3. ekstranodale maligne lymfomer, infiltrater udenfor marv og lymfatiske organer, eksempelvis mavetarmkanal, lunger, mamma, thyreoidea, CNS, hud, gonader

Symptomer afhænger af lokalisation. Ved infiltrater i marven ses tegn på marvfortrængning (anæmi, leukopeni, trombocytopeni), ved infiltrater i lymfeknuder eller milt ses lymfadenopathi eller splenomegali, ved infiltrater i andre organer kan ses eksempelvis hudtumorer, tumorer i CNS, ulcussymptomer (ved lymfomer i ventriklen) etc.

Forløb/prognose: afhænger primært af den histologiske undertype og af sygdomsudbredningen (stadiet) på diagnosetidspunktet. Man skelner ofte mellem 3 undergrupper.

1. indolente med et langvarigt forløb (eks. CLL, follikulært lymfom)
2. aggressive med et hurtigt forløb (eks. diffust storcellet B-celle lymfom)
3. meget aggressive med et hyperakut forløb (eks. ALL, Burkitt lymfom).

## De vigtigste undertyper af malignt lymfom/lymfocytær leukæmi (efter WHO klassifikationen)

### Hodgkin lymfom

1. lymfocyte predominance
2. nodulær sclerose
3. mixed cellularity
4. lymphocyte depletion

### B-celle lymfom/leukæmi

1. Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)/lymfoblastlymfom
2. Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)/småcellet lymfocytært lymfom
3. Follikulært lymfom
4. Diffust storcellet B-celle lymfom
5. Burkitt lymfom
6. Lymfoplasmacytoidt lymfom (mb. Waldenström)
7. Myelomatose

### T-celle lymfom/leukæmi

En lang række undertyper (se lærebøgerne), de fleste er sjældne, aggressive og vanskelige at diagnosticere og klassificere.

## Hodgkin lymfom

Hodgkin lymfom er defineret ved forekomsten af et blandet infiltrat bestående af neoplastiske Hodgkin- og Reed-Sternberg-celler (HRS) sammen med benigne betændelsesceller i form af små lymfocytter, granulocytter, plasmaceller og makrofager. Sygdommen har navn efter *Thomas Hodgkin*, der beskrev tilstanden i 1832. RS-cellerne blev beskrevet 70 år senere af *Carl Sternberg* og *Dorothy Reed*.

### *Forekomst*

120 tilfælde årligt, bimodal aldersfordeling, overvægt af mænd i forhold til kvinder (1,5:1).

### *Histologisk inddeling*

Inddeles efter WHO-klassifikationen (2001) i følgende undertyper afhængig af mængden og arten af neoplastiske og reaktive elementer:

1. Lymphocyte predominance (10%)
2. Klassisk Hodgkin
  - a) Nodulær sklerose (60%)
  - b) Mixed cellularity (20%)
  - c) Lymfocyt-rig klassisk Hodgkin (<5%)
  - d) Lymphocyte depletion (<5%)

### *Lymphocyte predominance*

Ved lymphocyte predominance ses nodulære infiltrater, der er domineret af benigne betændelsesceller i form af små lymfocytter og makrofager. Imellem de benigne celler ses spredte HRS-celler af popkorn-celle typen. Popkorn-celler er mindre end klassiske HRS-celler, og har en anderledes kernestruktur med polyloberede, uregelmæssige cellekerner med mindre, mere diskrete nukleoler end i de klassiske varianter.

### *Nodulær sklerose*

Ved nodulær sklerose ses fibrose af kapslen og fibrøs opsplitning af parenkymet i større og mindre noduli. Noduli består af en blanding af celletyper med reaktive celler, HRS-celler og HRS-cellevarianter, herunder lakunarceller, der i histologiske snit ligger i små hulrum, som ligner lakuner (heraf navnet).

### *Mixed cellularity*

Ved mixed cellularity ses diffuse infiltrater bestående af talrige reaktive celler og mange klassiske HRS-celler.

### *Klinik og forløb*

Hodgkins lymfom viser sig ved forstørrede lymfeknuder i en eller flere regioner, ofte på hals og i mediastinum, men lymfeknuder i andre gebeter kan også være involveret, fx aksil, inguin, abdomen og retroperitoneum. Der er ofte infiltrater i milten, og i mere fremskredne tilfælde også i andre organer, fx lever, knoglemarv og lunger. Infiltrater i ekstranodale organer er sjældne og optræder kun ved avanceret sygdom. Sygdommen kan ledsages af almensymptomer, såkaldte B-symptomer, i form af træthed, feber, vægttab og svedtendens. B-symptomer ses fortrinsvis ved avanceret sygdom og er et dårligt prognostisk tegn. Prognosen er herudover primært bestemt af sygdomsudbredningen (stadiet) på diagnosetidspunktet. Prognosen er god i de tidlige stadier med en 5-års overlevelse på mere end 80% hos patienter i stadium 1 og 2 uden almensymptomer. Hos patienter med almensymptomer og/eller mere fremskreden sygdom er prognosen ringere. Den histologiske subtype har også en vis prognostisk betydning. Prognosen er god ved lymphocyte predominance, ringe ved lymphocyte depletion og middel ved de øvrige subtyper.

## B-celle akut lymfoblastær leukæmi (B-ALL) og lymfoblastlymfom (B-LB)

B-ALL og B-LB er klonale sygdomme, der udgår fra lymfoide stamceller af B-celletype. De neoplastiske celler er positive for stamcellemarkører (TdT, CD34) og B-celleantigener (CD79). Patienter med B-ALL debuterer med leukæmi med maligne celler i blod og knoglemarv. Ved B-LB ses primært infiltrater i andre organer, fx hud, gonader, knogler, mediastinum og centralnervesystem.

### *Forekomst*

Der forekommer ca. 80 nye tilfælde om året i Danmark. Medianalderen er ca. 15 år. B-ALL er den hyppigste

maligne sygdom i barnealderen.

#### *Patoanatomy*

De neoplastiske infiltrater domineres af lymfoblaster. Lymfoblaster indeholder karakteristiske cellekerner med åben kromatintegning og en eller flere små nukleoler. Cellekernerne er ofte ensartede, runde, men de kan også være større og mere uregelmæssige.

#### *Klinik og forløb*

Debutsymptomerne ved ALL er feber, træthed og blødningstendens. Forløbet er hyperakut, og hurtig behandling er essentiel. Hos børn er langtidsoverlevelsen 70% varierende med risikogruppen fra 60 til 100%. Hos voksne bliver kun 30-40% langtidsoverlevende.

OBS. ALL og LB kan også udgå fra T-lymfoblaster, men sjældnere (ca. 15-20 tilfælde pr. år i DK). Forløb og prognose er som for B-ALL/LB.

### B-celle kronisk lymfatisk leukæmi (B-CLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL)

B-CLL/SLL er klonale sygdomme domineret af små lymfocytter med sparsomt cytoplasma og regelmæssige cellekerner. Cellerne har en karakteristisk fænotype (CD79a+, CD5+, CD10-, CD23+). Patienter med B-CLL har pr. definition leukæmi med maligne celler i blod og marv. Aleukæmiske varianter (B-SLL) med isolerede infiltrater i lymfeknuder eller milt forekommer, men er sjældne.

#### *Forekomst*

Ca. 250 tilfælde pr. år i Danmark, dobbelt så hyppig hos mænd som hos kvinder, gennemsnitsalderen er 65 år.

#### *Patoanatomy*

B-CLL-lymfocytter er små med en kromatintæt kerne med små til utydelige nukleoler, og varierende mængde cytoplasma fra sparsomt til mere moderat. Der ses ofte også lidt større lymfoide celler med nukleoler, de såkaldte prolymfocytter. Knoglemarven kan vise udbredte, diffuse infiltrater, eller infiltraterne kan være mere beskedne, nodulære og/eller interstitielle. Udbredt marvinfiltration er en dårlig prognostisk indikator.

#### *Klinik og forløb*

B-CLL er indolent, langsomt progredierende. Patienterne har typisk moderat splenomegali, moderat forstørrede lymfeknuder i flere regioner, samt tegn på immunparalyse med hypogammaglobulinæmi. Ved udbredte marvinfiltrater ses tegn på marvfortrængning med anæmi og/eller trombocytopeni. I sjældne tilfælde og som regel efter lang tids sygdom kan CLL transformere til diffust storcellet B-cellelymfom (Richters syndrom). Prognosen er herefter dårlig.

De vigtigste *differentialdiagnoser* er lymfoplasmacytoidt lymfom i leukæmisk fase og 2 sjældne B-celle leukæmier: B-celle prolymfocytleukæmi og hårcelleleukæmi (se lærebøgerne).

### Follikulært lymfom

Follikulært lymfom består af B-lymfocytter, der ligner normale kimcenterceller, dvs. centrocytter og centroblaster. De neoplastiske lymfocytter har en karakteristisk fænotype (CD79+, CD5-, CD10+, CD23-) og i 80% af tilfældene en karakteristisk genetisk abnormitet med translokation mellem immunoglobulingenerne på kromosom 14 og onkogenet bcl-2 på kromosom 18.

#### *Forekomst*

Der er ca. 300 tilfælde om året i Danmark. Sygdommen forekommer overvejende hos ældre og midaldrende.

#### *Patoanatomy*

Infiltraterne er helt eller delvis follikulære og består af en blanding af små celler med uregelmæssige cellekerner (centrocytter) og store celler med vesikulære cellekerner med en eller flere nukleoler (centroblaster). Man kan skelne mellem forskellige prognostiske grupper afhængig af antallet af centroblaster. Tilfælde med mange centroblaster (grad III) har alt andet lige en ringere prognose end tilfælde med is centroblaster (grad I).

### Klinik og forløb

Sygdommen er indolent, men ofte dissemineret med maligne celler i lymfeknuder, knoglemarv, blod og andre organer. Varige remissioner er sjældne, men de fleste tilfælde har et langvarigt forløb med en median overlevelse på 7 år. Transformation til storcellet, diffust B-cellelymfom ses hos 30%. Forløbet er herefter mere hurtigt.

Differentialdiagnoserne til follikulært lymfom er bl.a. mantlecellelymfom og marginal zone lymfom (se lærebøgerne).

### Diffust, storcellet B-cellelymfom

Ved diffust, storcellet B-cellelymfom ses diffuse infiltrater bestående af en blanding af store lymfocytter med vesikulære cellekerner med nukleoler og mitoser. Cellerne er positive for et eller flere pan-B-celleantigener (*CD19, 20, 22, 79*), og har i 30% af tilfældene translokation mellem immunoglobulingenerne på kromosom 14 og *bcl-2*-genet på kromosom 18. Sygdommen er hyppig, ca. 300 tilfælde per år i Danmark, kan ses i alle aldersklasser, men er hyppigst hos ældre og midaldrende. Infiltraterne er hyppigst nodale, men ekstranodale tilfælde forekommer også, bl.a. i muskulatur, bløddele og gonader. En speciel variant ses i mediastinum. Forløbet er aggressivt, men varige remissioner ses hos ca. 40% af patienterne.

### Burkitts lymfom

Burkitts lymfom optræder endemisk i Afrika og sporadisk i den vestlige verden. I endemiske områder ses sygdommen især hos børn, ofte i kæben eller andre ansigtsknogler. Sporadiske tilfælde er sjældne, ses i alle aldersklasser og forekommer med øget hyppighed hos patienter med immunodefektsyndrom. Sporadiske tilfælde optræder hyppigt abdominalt og/eller i gonaderne. Sygdommen kan sprede sig til bl.a. blod, knoglemarv og centralnervesystem. Histologisk er der ingen forskelle mellem endemiske og sporadiske tilfælde. Infiltraterne er diffuse og består af mellemstore celler med rigeligt, basofilt cytoplasma, ofte med vakuolisering. Der er tit et såkaldt *starly sky-monster* (stjernehimme) med talrige, reaktive makrofager mellem de neoplastiske celler. Immunfænotypisk ses positive reaktioner for et eller flere pan-B-celleantigener (*CD 19, 20, 22, 79*). Næsten alle endemiske og knapt halvdelen af de sporadiske tilfælde er positive for Epstein-Barr virus. Et andet næsten konstant fund er forekomsten af translokation mellem *c-myc*-onkogenet på kromosom 8 og immunoglobulingenerne på kromosom 2, 14 eller 22. Sygdommen har ubehandlet et hyperakut, hurtigt forløb. Varige remissioner ses hos ca. 50% af patienterne.

### Lymfoplasmacytoidt lymfom (*mb. Waldenström*)

Forekommer hos ældre, ofte med dissemineret sygdom med maligne celler i blod, marv og andre organer. De neoplastiske celler er en blanding af små lymfocytter, plasmocytoide lymfocytter og plasmaceller. Cellerne er monoklonale, ofte IgM-positive, og et karakteristisk paraklinisk fund er forekomst af M-komponent i serum. Hvis M-komponenten er høj, kan man se symptomer på hyperviskositet, fx svimmelhed. Der kan optræde nyrepåvirkning og amyloidose. Prognose er som ved B-CLL.

### Myelomatose

#### Definition

Myelomatose er en monoklonal sygdom med ophobning af atypiske plasmaceller i knoglemarven. Diagnosen beror på en kombineret vurdering af patoanatomiske og kliniske forhold. Per definition skal der være mindst 5% atypiske plasmaceller i knoglemarven kombineret med mindst et af følgende tre ledsagesymptomer: 1. Osteolytiske knoglefoci, 2. M-komponent i serum i høj koncentration (IgG >30g/l, IgA >20g/l, IgM >20g/l) eller 3. Udskillelse af kappa- eller lambda-lette kæder i urinen (Bence-Jones' proteinuri) i højkoncentration (>60g/l). Tilfælde med isolerede infiltrater (plasmocytomer) i knogler eller bløddele forekommer, men er sjældne, og progredierer ofte senere til manifest myelomatose.

#### Forekomst

Der forekommer ca. 300 nye tilfælde pr. år i DK, de fleste efter 40-års alderen.

#### Patoanatomi

Makroskopisk ses knogleinfiltrater som rødlige, ofte osteolytiske processer. Histologisk består infiltraterne af atypiske plasmaceller, som er monoklonale, positive for enten kappa eller lambda lette kæder. De tunge kæder er hyppigst IgG eller IgA.

#### *Klinik og forløb*

Symptomerne er knoglesmerter eller spontan fraktur, samt infektioner og træthed. Knogleforandringerne skyldes formentlig, at de maligne plasmaceller fremkalder osteoklastaktivering, idet de producerer mediatorer som IL-1 og IL-6 samt TGF-beta. Disse giver anledning til osteolytiske foci eller mere diffus osteoporose med forhøjet serumcalcium. I nyrerne kan ses tubuluskade pga. udfældning af lette kæder (*Bence Jones' protein*), calciumudfældninger, plasmacelleinfiltrater, infektioner eller amyloide aflejringer. Myelomatose kan ikke helbredes, men stråleterapi kan forhindre alvorlige komplikationer fra skelettet som fx tværsnitssyndrom. Kemoterapi kan anvendes palliativt og kan muligvis forsinke progressionen. Median overlevelse er 3 år. Nyrebehandling med højdosis kemoterapi efterfulgt af autolog marvtransplantation har bedret prognosen signifikant. Myelomatose kan i sjældne tilfælde transformere til plasmacelleleukæmi defineret ved mere end  $2 \times 10^9$  plasmaceller/l i blodet.