

LYMFOMY 2.

14.12.2023

Lymfomy

B lymfomy

Prekurzorové B neoplázie

Zralé (periferní) B lymfomy

(Včetně: Myelom

Hodgkinův lymfom)

T a NK lymfomy

Prekurzorové T a NK neoplázie

Zralé (periferní) T a NK lymfomy

Zralé B lymfomy

Difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)

Nádor z velkých B-lymfocytů (s jádry obdobné nebo větší velikosti než jádra makrofágů nebo víc než dvakrát většími než jsou jádra zralých lymfocytů), které vykazují difuzní charakter růstu a obvykle velmi vysokou proliferační aktivitu.

Heterogenní skupina nádorů, které nemohou být blíže zařazeny do jednotlivých definovaných subtypů.
5-leté přežití kolem 70 %.

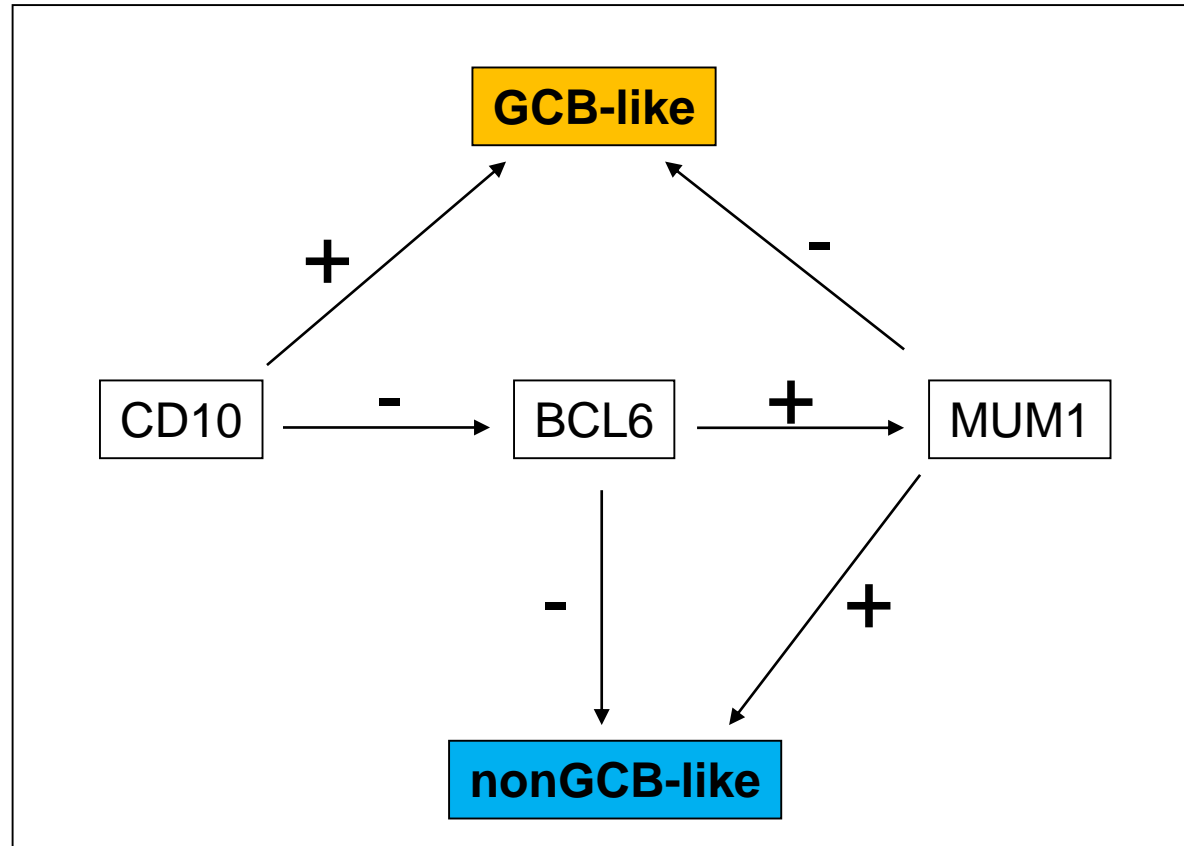
DLBCL, var. centroblastická

DLBCL, var. imunoblastická

DLBCL, var. anaplastická

DLBCL - cell of origin (COO), gene expression profiling

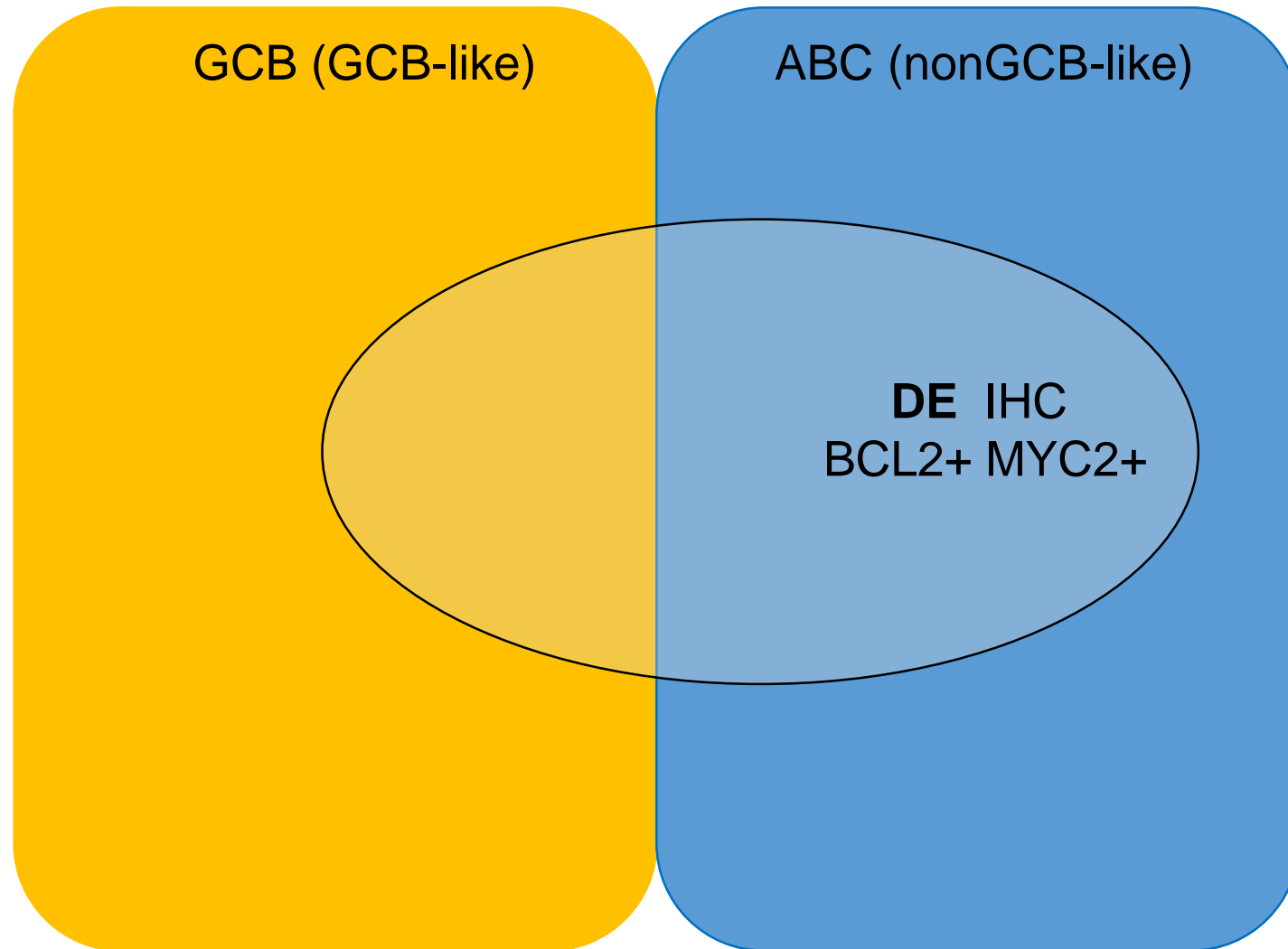
DLBCL – cell of origin (COO), immunohistologie



DLBCL, GCB-like, „double-expressor“

IHC: CD20+ CD10+ BCL6+ MUM1+ BCL2+ MYC+ Ki67+(přes 75%)

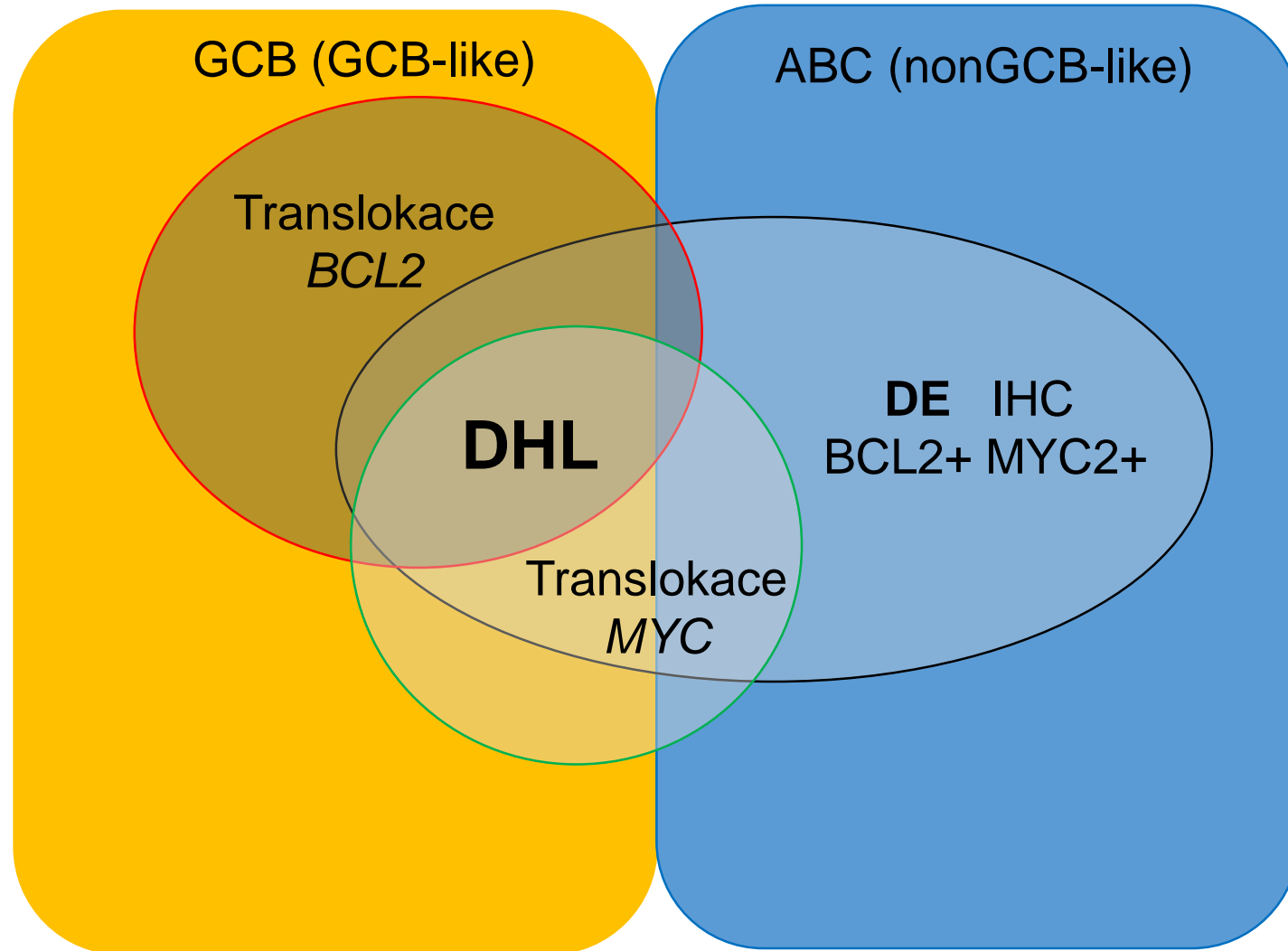
DLBCL, „double-expressor“



Podle Rosenthal and Younes 2016

koexpresse **proteinů** BCL2 (nad 50 %) a MYC (nad 50 %)

DLBCL/high-grade B lymfom s přestavbami *MYC* a *BCL2* („double hit lymphoma“)



Přestavba genů *MYC* a *BCL2*

Podle Rosenthal and Younes 2016

Burkittův lymfom

Burkittův lymfom (BL) je agresivní zralý B-lymfom tvořený monomorfními středně velkými blastoidními buňkami. Typický je fenotyp GCB, prakticky 100% proliferace a přestavba *IG::MYC* - nejčastěji t(8;14).

U nás tvoří asi 1 % lymfomů.

Při soudobé terapii dlouhodobé přežití přesahuje 90 % u dětí a 80 % u dospělých.

WHO HAEM 4R:

1. Endemický
2. Sporadický
3. Spojený s imunodeficitem

WHO HAEM 5:

1. EBV-pozitivní
2. EBV-negativní

Agresivní (velkobuněčné) B lymfomy

Difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)

nejčastější lymfom u nás

difuzně rostoucí nádor ze silně proliferujících velkých B lymfocytů

uzlinový nebo extranodální

vznik *de novo* nebo transformací indolentních lymfomů (CLL, FL, MZL)

dělení podle COO (cell of origin)

GCB (germinal centre B cell) resp. GCB-like

ABC (activated B cell) resp. nonGCB-like

Samostatně uváděné důležité typy velkobuněčných B lymfomů:

velkobuněčný B lymfom bohatý na T lymfocyty a histiocyty (THRBCL)

DLBCL imunitně vyloučených lokalizací (CNS, oko, varle)

primární kožní DLBCL „leg-type“

primární mediastinální velkobuněčný B lymfom (PMBL)

lymfomy vznikající v imunodeficitu (potransplantační lymfoproliferace, ...)

Důležitá diferenciální diagnóza velkobuněčných B lymfomů:

„double hit“ lymfom (DLBCL/HGBL s přestavbou *MYC* a *BCL2*)

Burkittův lymfom

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) je nádor z B lymfocytů zárodečných center folikulů (typicky centrocytů i centroblastů v různém poměru zastoupení), který má obvykle alespoň částečně folikulární stavbu. Při diagnóze je typicky v pokročilém stádiu (až v 70 % je infiltrace dřeně).

Indolentní onemocnění s opakovanými relapsy a pozvolnou progresí, medián přežití nad 17 roků.

Růst folikulární, nodulární, difuzní se sklerotizací

Translokace $t(14;18)(q32;q21)$ *BCL2::IgH*

Transformace folikulárního lymfomu

Extranodální lymfom marginální zóny („MALT lymfom“)

Primárně extranodální B lymfom histologicky i cytologicky upomínající slizniční lymfoidní tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) Peyerských plátů.

Obvykle vzniká na podkladu chronického zánětu infekční či autoimunitní etiologie.

Indolentní lymfom s opakovanými relapsy, 10-leté přežití kolem 80 %.

Nodální lymfom marginální zóny (NMZL)

Splenický lymfom marginální zóny (SMZL)

Primární kožní lymfom marginální zóny

Lymfom z buněk pláště (MCL)

Lymfom z buněk pláště (mantle cell lymphoma, MCL) je zralý B lymfom vycházející z folikulárního pláště. Typicky je tvořen monomorfními menšími až středně velkými lymfoidními buňkami s nepravidelnou („centrocytoidní“) konturou jader, které aberantně exprimují CD5 a cyklin D1 při přestavbě genu *CCND1*.

Onemocnění je agresivnější než ostatní „malobuněčné B lymfomy“, medián přežití se pohybuje kolem 3 roků.

Růst perifolikulární, nodulární, difuzní

Typ klasický (centrocytoidní), pleomorfní (anaplastický), blastoidní

„Mnohotná lymfomatozní polypóza“

Leukemický non-nodální MCL

Indolentní („malobuněčné“) B lymfomy

Folikulární lymfom (FL)

2. nejčastější lymfom u nás

alespoň částečně nodulárně rostoucí nádor z B lymfocytů zárodečných center folikulů (centrocytů a centroblastů), časté postižení dřeně při diagnóze
translokace t(14;18) *BCL2::IGH*, imunohistologicky exprese BCL2
možnost transformace do DLBCL

Lymfom marginální zóny (MZL)

většinou extranodální v terénu MALT na podkladu infekčního nebo autoimunitního zánětu
nejčastěji žaludek (*H.pylori*) a jinde v GIT, plíce a jinde v resp. traktu, slinné žlázy (Sjögrenův syndrom), štítná žláza (Hashimotova thyreoiditida), oční spojivka, ...
lymfoepitelové léze, často plazmocytoidní diferenciaci
další MZL: splenický, uzlinový, kožní

Lymfom z buněk pláště (MCL)

klinicky agresivnější

centrocytoidní buňky z pláště folikulů s aberantní expresí CD5

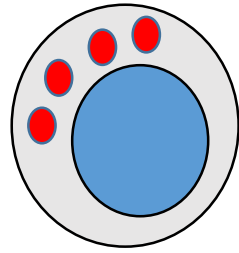
translokace t(11;14) *CCND1::IgH*, imunohistologicky exprese cyklinu D1

Malobuněčný B lymfom typu CLL (B-CLL/SLL)

Zralé (periferní) T a NK lymfomy

Vrozený imunitní systém

Adaptivní imunitní systém



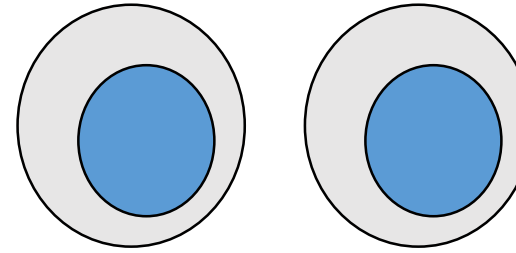
$\gamma\delta$ T, NK/T, NK

Toll-like receptory
(bez účasti MHC)

cytokiny
chemokiny
komplement

apoptóza, nekróza

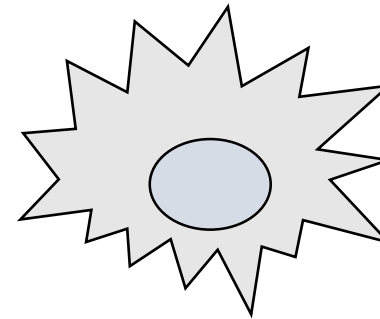
1. linie obrany
bariérová imunita



B

T

APC

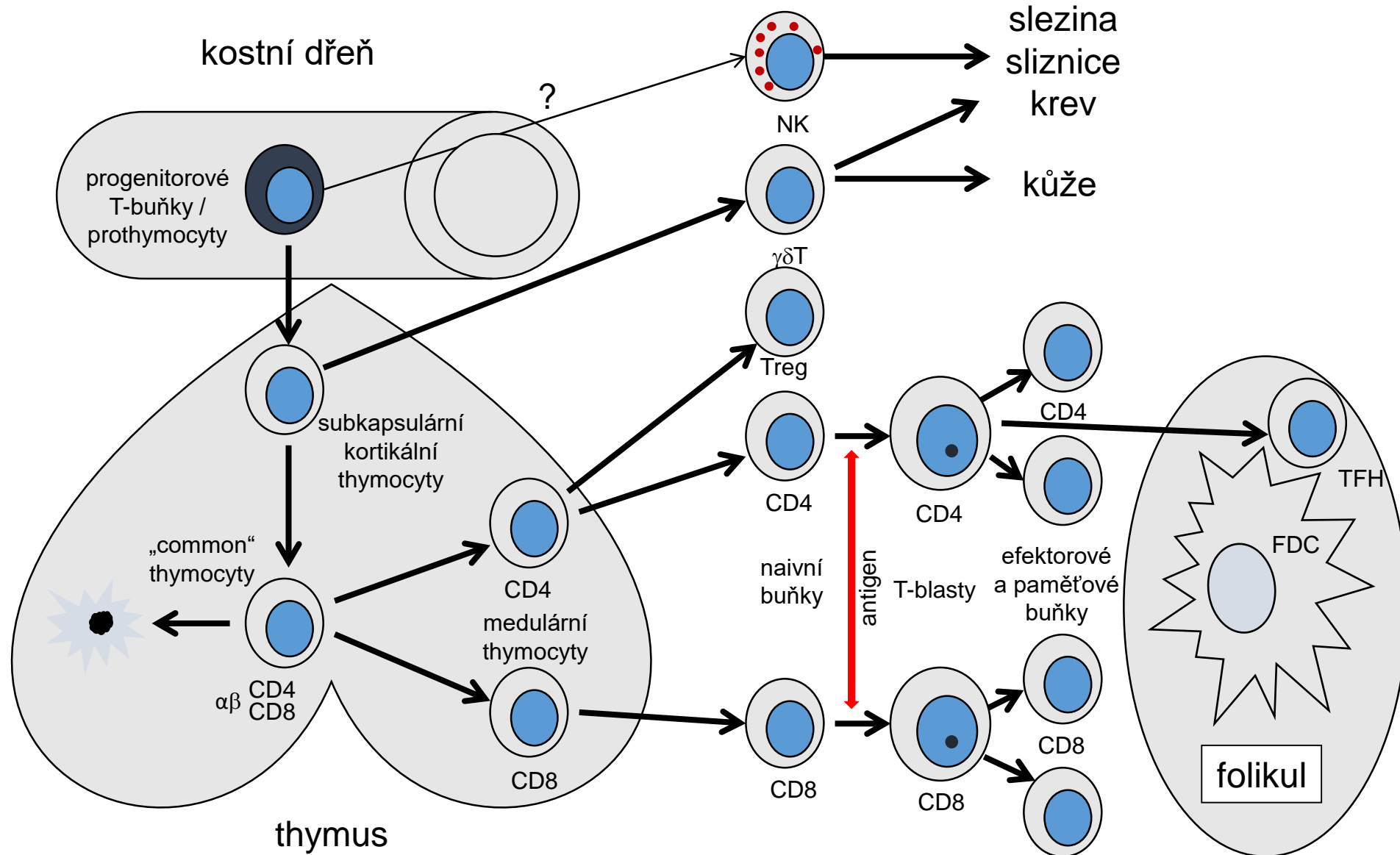


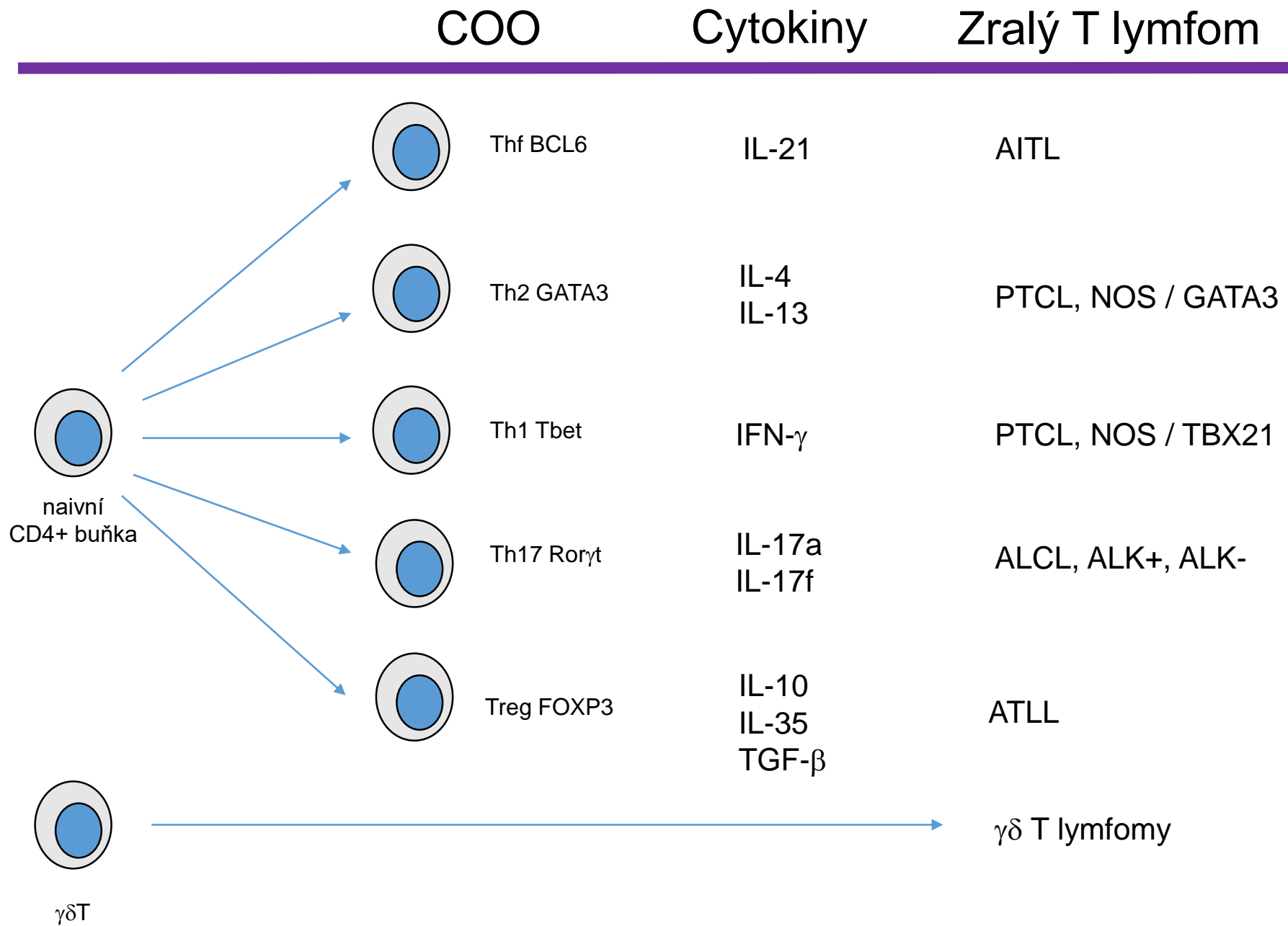
atg-spec. receptory MHC

imunologická obrana
specifická, paměť

Centrální lymfoidní tkáň

Periferní lymfoidní tkáň





Periferní T lymfom, blíže neurčený (PTCL, NOS)

Nodální nebo extranodální zralý (periferní) lymfom. Obvykle je tvořen paměťovými CD4+ T lymfocyty adaptivního imunitního systému. Vzniká *de novo* nebo transformací indolentního T lymfomu. Klinický průběh bývá agresivní (5-leté přežití kolem 30 %).

Podobně jako DLBCL se jedná o heterogenní skupinu nádorů, které nemohou být zařazeny do nějaké specifické jednotky.

ALK-pozitivní anaplastický velkobuněčný lymfom (ALK+ ALCL)

Nádor z aktivovaných zralých cytotoxických T-lymfocytů s imunofenotypem CD30+ ALK+ a přestavbou genu *ALK1* (nejčastěji s translokací t(2;5) *ALK1::NPM*). Postihuje zejména dětské pacienty, chování je relativně příznivé (dlouhodobé přežití kolem 80 %).

ALK-negativní ALCL

Uzlinový či extranodální lymfom z aktivovaných zralých cytotoxických T-lymfocytů morfologicky charakteru ALK+ ALCL, exprese ani přestavba *ALK1* však není přítomna.

Postihuje převážně dospělé pacienty, chování je agresivnější (5-leté přežití kolem 50 %).

Angioimunoblastický T lymfom (AITL)

Obvykle primárně uzlinový zralý (periferní) T lymfom s tendencí k postižení sleziny, jater, kůže, dřeně aj. provázený systémovými příznaky (teploty, kožní vyrážky, hypergamaglobulinémie, ascites, AIHA, trombocytopenie).

Je tvořen CD4+ T lymfocyty zárodečného centra (T follicular helper, TFH), přítomny jsou EBV+ velké B lymfocyty a proliferující síť FDC. Prognóza je špatná, 3-leté přežití se pohybuje kolem 50 %.

Extranodální NK/T-lymfom

Extranodální pleomorfní lymfom z cytotoxických T/NK buněk s angiocentrickým a angiodestruktivním růstem, s tendencí k nekrotizaci, ulceracím a rozpadu („lethal midline granuloma“). Je spojen s infekcí EBV.

Klinický průběh býval agresivní, při současné terapii se 5-leté přežití pohybuje až kolem 70 %.

Enteropatický T lymfom (EATL)

Extranodální zralý (periferní) lymfom z intraepiteliálních T-lymfocytů (IEL) střevní sliznice, typicky vznikající na podkladu céliakie (glutenová enteropatie). Klinicky se často prezentuje jako tzv. ulcerativní jejunitida nebo perforace v tumoru. Prekurzorovou lézí je refrakterní céliakie II. typu.

Prognóza je špatná (medián přežití pod 10 měsíců).

Refrakterní celiakie (RCD)

Perzistující atrofie klků s hyperplázií krypt a množením IEL při striktní bezlepkové dietě přetrvávající déle než 12 měsíců
anebo
s těžkými symptomy vyžadujícími intervenci.

RCD I typu: IEL přiměřeného imunofenotypu, polyklonální
CD3+ CD8+ TCR $\alpha\beta$ + CD103+

RCD II typu: IEL s aberantním imunofenotypem a klonální přestavbou TCR
sCD3- cyCD3+ CD8-/+ TCR $\alpha\beta$ - CD103+

Mycosis fungoides

Nejčastější primární kožní lymfom tvořený zralými CD4+ T lymfocyty s hyperkonvolutovanými jádry a obvykle s vyznačeným epidermotropismem (tzv. Pautrierovy pseudoabscesy). Klinicky postupný rozvoj šupících se erythrodermických ložisek a infiltrátů (patches, plaques) a terminálně tumorů s extrakutánní generalizací.

Klinický průběh je dlouhodobý, prognóza při limitovaném onemocnění je dobrá.

Primární kožní ALCL (cALCL)

Druhý nejčastější primární kožní T lymfom tvořený velkými až anaplastickými CD30+ buňkami. Klinický průběh je dlouhodobý, prognóza je dobrá (10-leté přežití nad 90 %).

Sézaryho syndrom

Leukémie z velkých granulárních lymfocytů (T/NK LGL-L)

Zralé T a NK lymfomy

u nás vzácné (zhruba 5 % lymfomů), obecně prognóza mnohem horší než u B lymfomů uzlinové, extranodální (vč. kožní) a diseminované (leukemické)

Periferní T lymfom, blíže neurčený (PTCL, NOS)

nejčastější T lymfom, vznik *de novo* nebo transformací; obvykle z CD4+ T lymfocytů, agresivní chování

Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

silně atypická až anaplastická cytologie, CD30+

ALK+ ALCL častější u dětí, relativně dobrá prognóza

přestavba ALK – nejčastěji translokace t(2;5) *ALK::NPM1*

ALK- ALCL častější u starších lidí, chování nepříznivé

Angioimunoblastický T lymfom (AITL)

generalizovaný lymfom se systémovými příznaky, vychází z CD4+ folikulárních helperů (TFH)

Extranodální T lymfomy

extranodální NK/T lymfom (EBV-pozitivní)

enteropatický T lymfom (a refrakterní céliakie 2. typu), aj.

mycosis fungoides – nejčastější primární kožní lymfom

Leukemické T lymfomy (Sézaryho syndrom, leukemie z velkých granulárních lymfocytů, ...)

Lymfomy v dětském a adolescentním věku

Akutní B lymfoblastická leukémie / lymfom (B-ALL/LBL)

Akutní T lymfoblastická leukémie / lymfom (T-ALL/LBL)

Difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)

Burkittův lymfom (BL)

Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza (NSCHL)

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom (PMBL)

ALK-pozitivní anaplastický velkobuněčný lymfom (ALK+ ALCL)