# LYMFÓMY A HISTIOCYTÁRNE LÉZIE CNS

Peter Szépe, Jozef Mičák

ÚPA UNM a JLF UK, Martin a KCBDOK

8. Východoslovenský bioptický seminár, 27.- 28.apríl 2018, Košice

# ... „dobří holubi se vracejí“ ...

...sú pekné mesto, v ktorom veľa dobrých ľudí jesto ...

# O čom to bude ...

- úvod - rozdelenie lymfoproliferatívnych ochorení
- primárne lymfómy CNS
- sekundárne lymfómy CNS
- histiocytárne proliferácie v CNS

# Lymfómy CNS

- patria medzi zriedkavé nádory
- prvý opis Bailey r. 1929 – „peritheliálny sarkóm“
- okrem CNS zahŕňajú aj lymfómy hlavových nervov, mozgových plien, miechy a oka
- 92-98% sú B-bunkové NHL
- môžu byť primárne alebo sekundárne

# Primárne lymfómy CNS

- najčastejšie ide o NHL B-pôvodu, reprezentované najmä difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (DLBCL)
- iné typy sú veľmi zriedkavé – intravaskulárny B-lymfóm, MALTóm dury a i.
- PTCL sú raritné (2%), zvyčajne ALCL
- klasické Hodgkinove lymfómy – extrémne zriedkavé

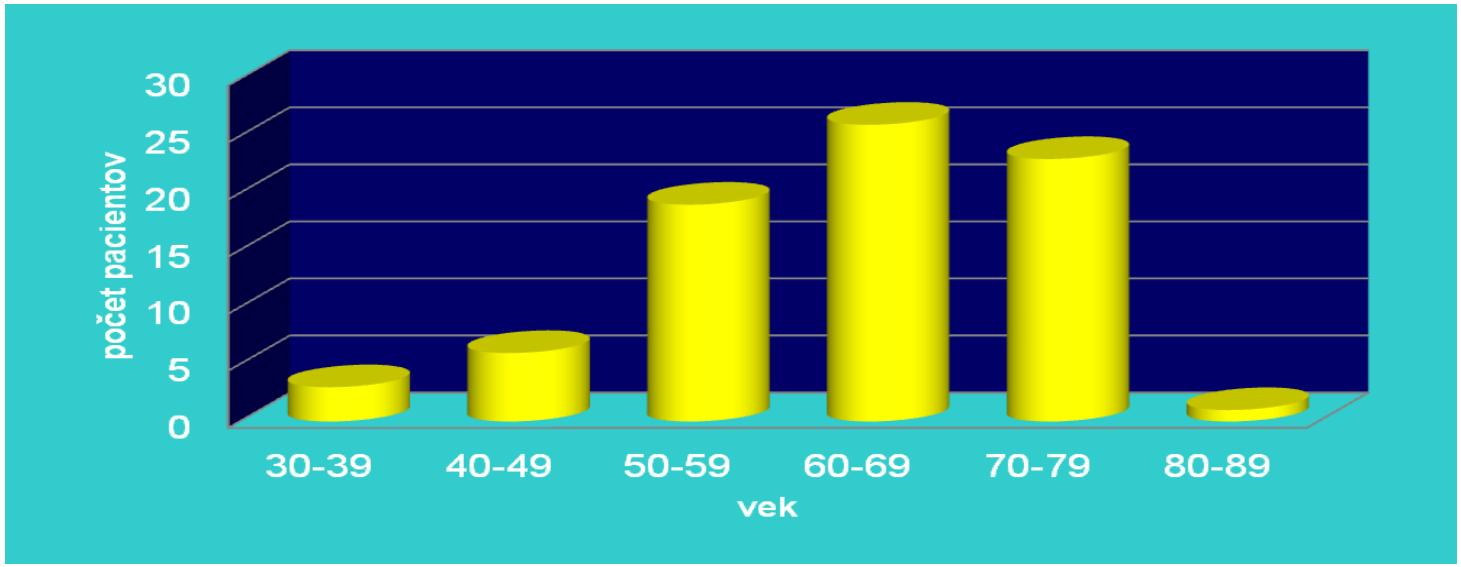
# Primárny DLBCL CNS – definícia WHO (M9680/3)

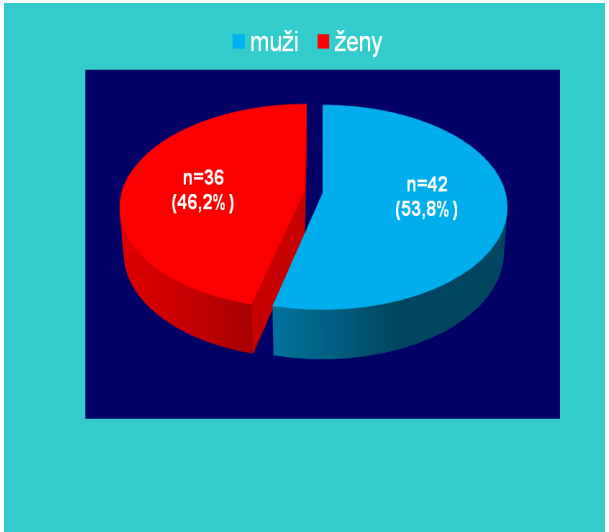
- je difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL) vznikajúci v mozgu, mieche, leptomenigoch a v oku
- vylúčené sú lymfómy tvrdej pleny, intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm, všetky systémové lymfómy ako aj lymfómy spojené s imunodeficienciou
- synonymum je PCNSL

# Epidemiológia PCNSL

- DLBCL CNS predstavuje menej ako 1% všetkých NHL a cca 3% všetkých nádorov mozgu
- postihuje pacientov v každom veku s maximom medzi 5.-7. decéniom
- medián veku je 56 rokov, pomer M:Ž je 3:2
- v posledných dvoch dekádach nárast počtu pacientov vo veku nad 60 rokov

# Epidemiólogia - naše dáta



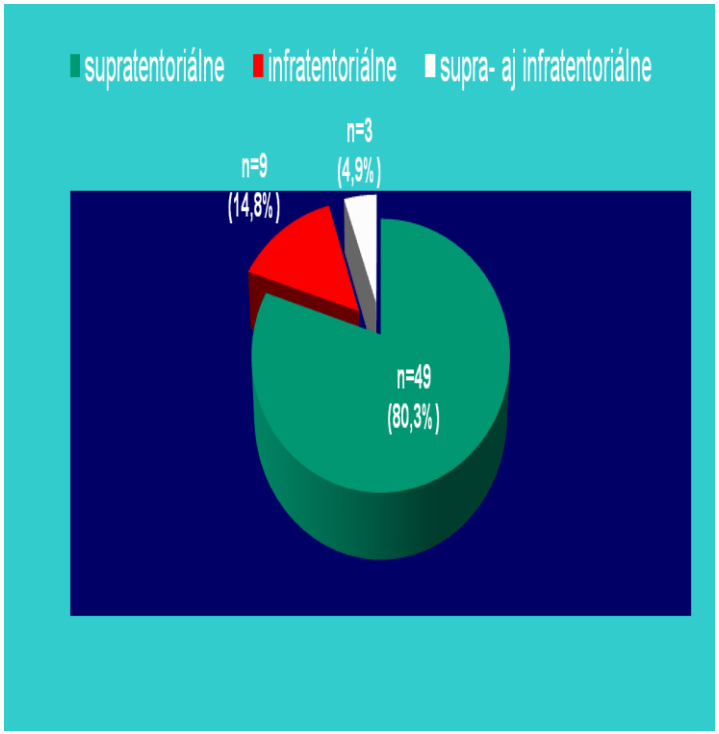



# Lokalizácia PCNSL

- asi 60% je supratentoriálnych, z toho FL 15%, TL 8%, PL 7%, OL 3%, BG a periventrikulárna oblasť 10% a CC 5%
- zadná jama 13%, miecha 1%
- v 60-70% sú unifokálne, zvyšok multifokálne
- leptomenigy môžu byť postihnuté, ale ich postih bez postihu mozgu je nezvyčajný
- asi 20% pac. má intraokulárne lézie a 80-90% pac. s intraokulárnym DLBCL vyvinie kontralaterálne postihnutie a propagáciu v mozgovom tkanive
- extraneurálna diseminácia (vrátane KD) je veľmi zriedkavá, ak je prítomná, tak predilekčnou lokalizáciou je testis

# Lokalizácia – naše dáta

| Unifokálne postihnutie n=50 (82%) | | Multifokálne postihnutie n=11 (18%) |
|---|---|---|
| F | n=16 (32%) | |
| T | n=11 (22%) | |
| P | n=3 (6%) | |
| O | n=1 (2%) | |
| M | n=7 (14%) | |
| CC a HŠM | n=10 (20%) | |
| MO | n=2 (4%) | |



# Etiológia

- u imunokompetentných pacientov neznáma
- vírusy (napr. EBV, HHV6, HHV8, polyoma SV40) nemajú význam
- interakcia tumoróznych a endotelových buniek s aktiváciou IL4 prispieva k vzniku mikroprostredia
- stimulácia signalizácie B-bunkového receptoru
- úloha „homingu" do imunitnej svätyne (CNS, oko, testis)
- pokles alebo absencia expresie proteínov HLA tr. I. a II. v PCNSL a DLBCL testis umožňuje únik z imunitného dozoru

# Patogenéza PCNSL (WHO 2017)

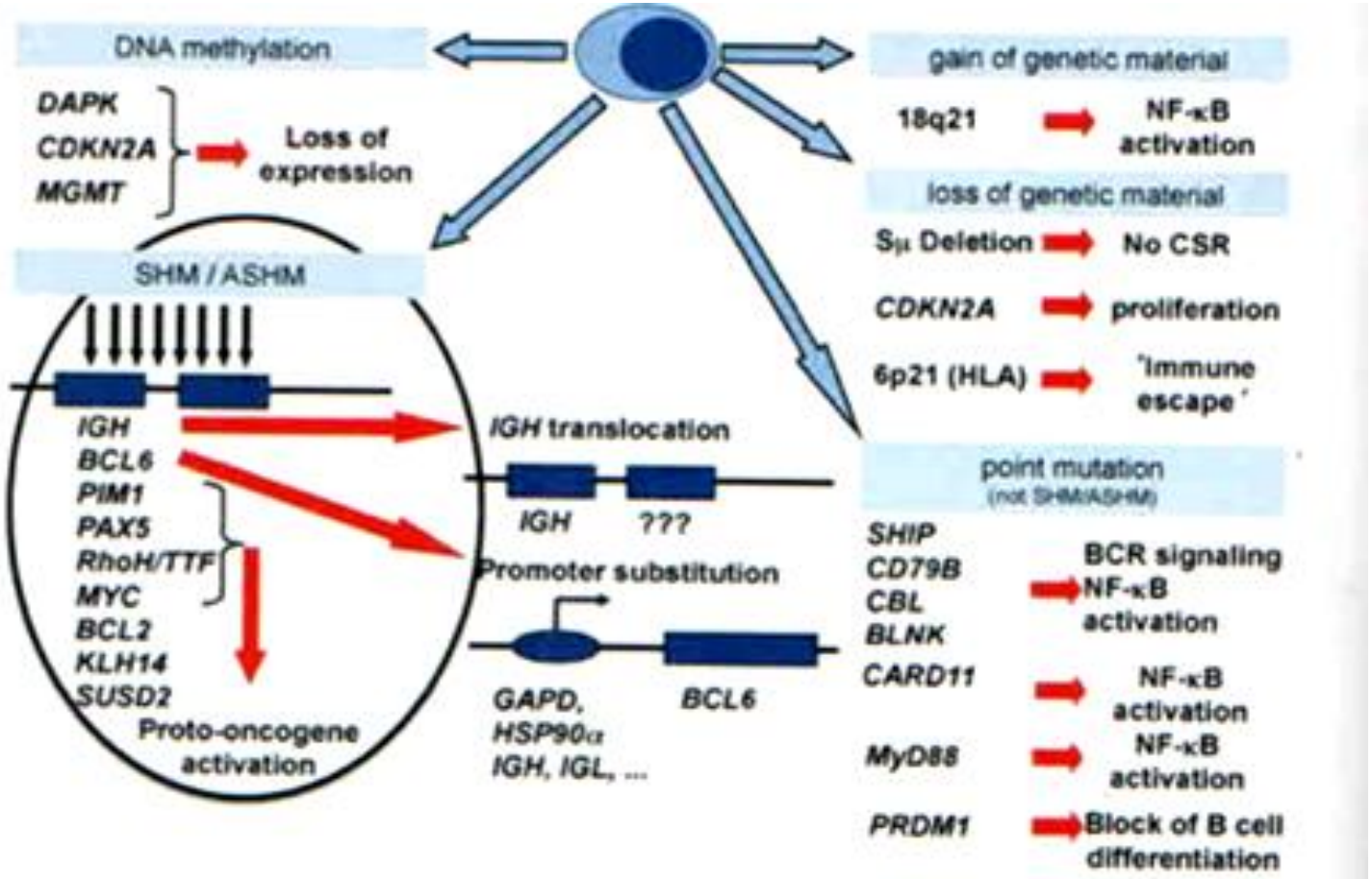
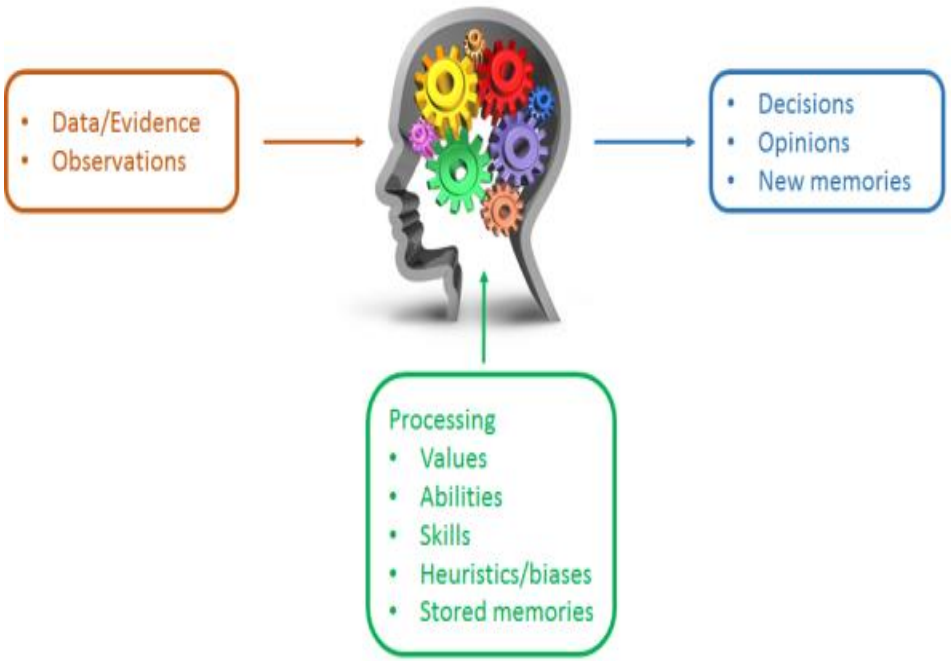


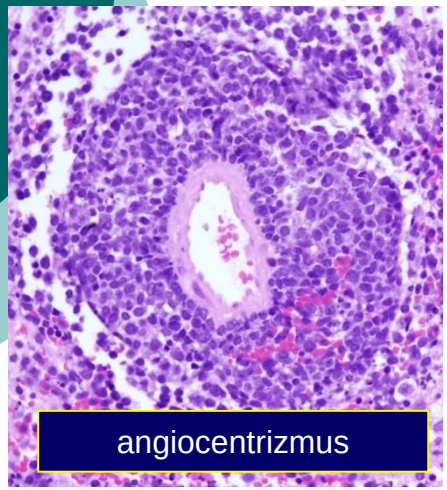

**Fig. 13.113** Pathogenesis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (PCNSL). ASHM, aberrant somatic hypermutation; BCR, B-cell receptor; CSR, class-switch recombination. SHM, somatic hypermutation.

# Klinický obraz PCNSL

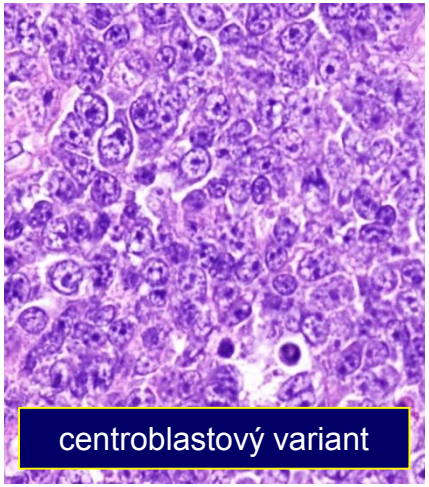
- kognitívna dysfunkcia
- psychomotorické spomalenie
- fokálne neurologické symptómy (bolesť hlavy, záchvaty, poruchy mozgových nervov)
- poruchy videnia



# Morfológia PCNSL

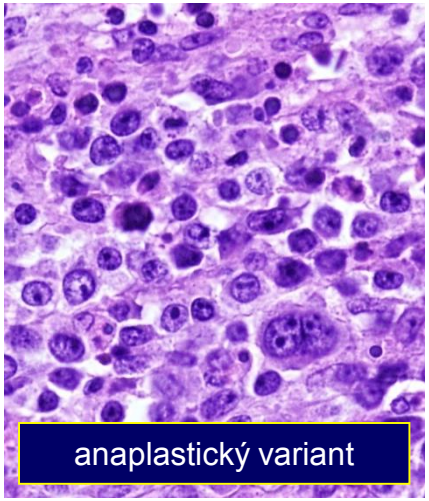


angiocentrizmus



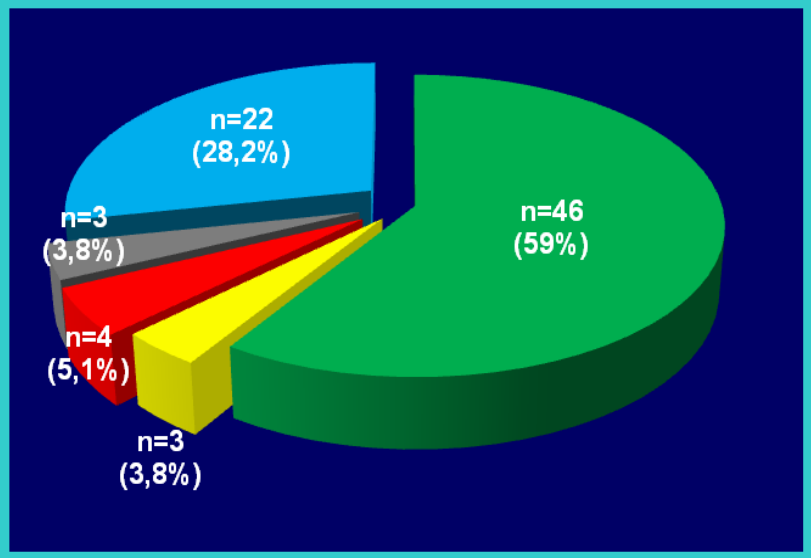
centroblastový variant

imunoblastový variant

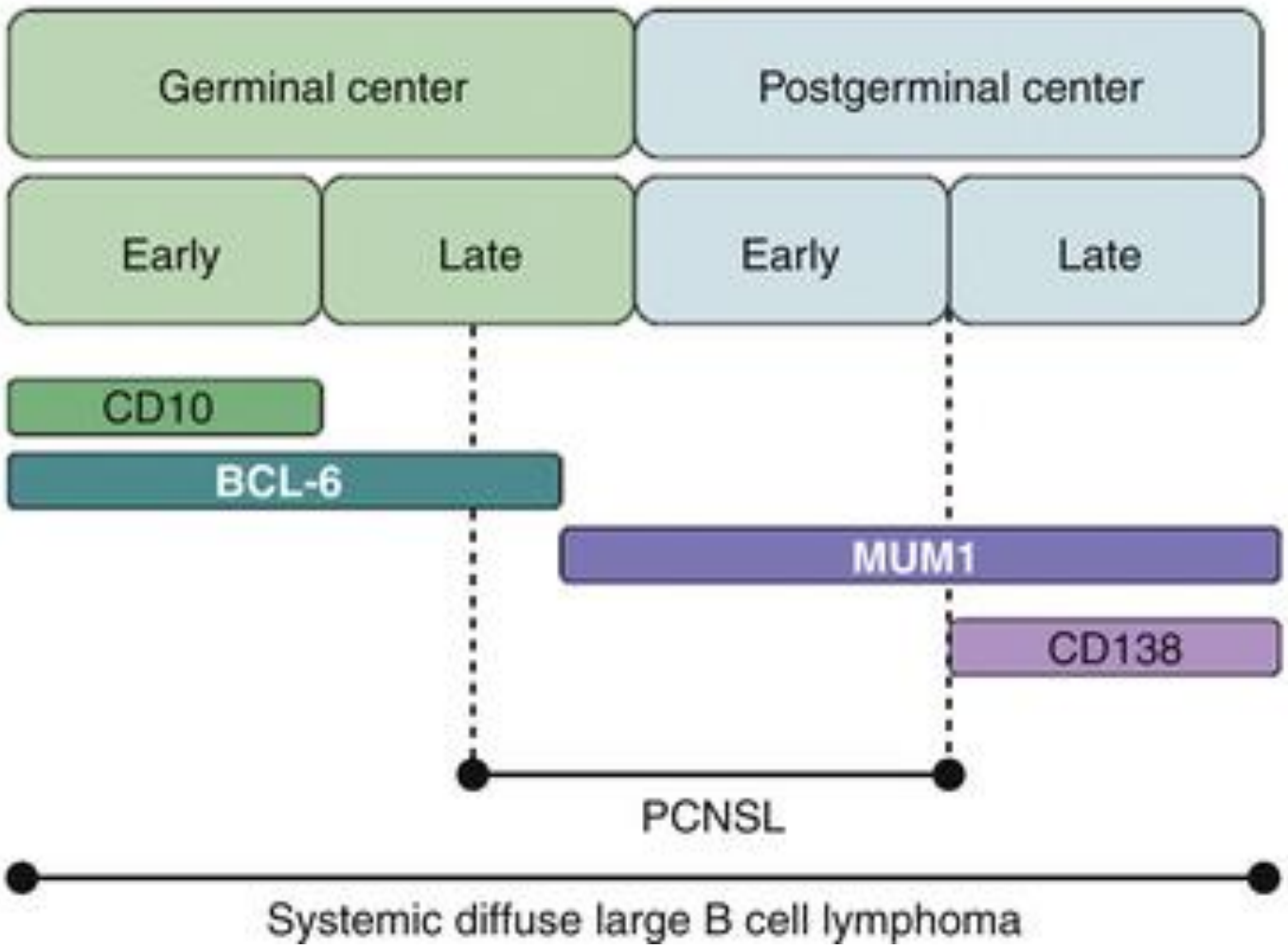


anaplastický variant

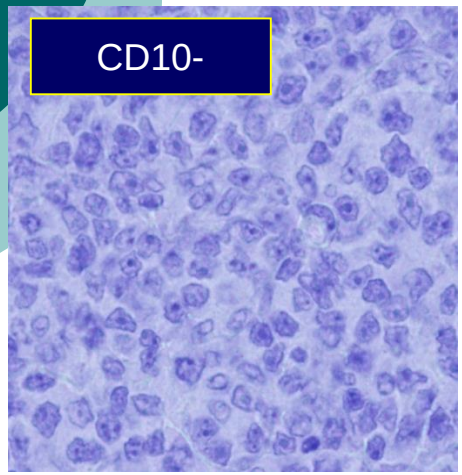
**Zastúpenie morfologických variantov v súbore PCNSL v ÚPA UNM**

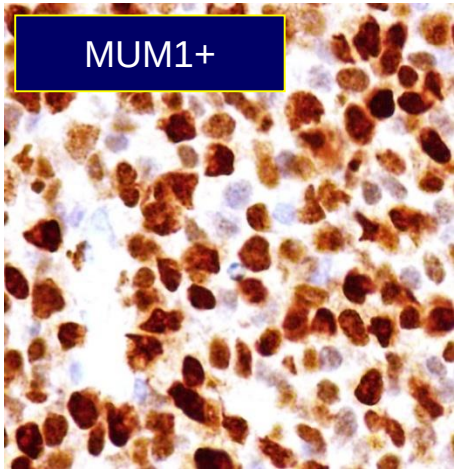


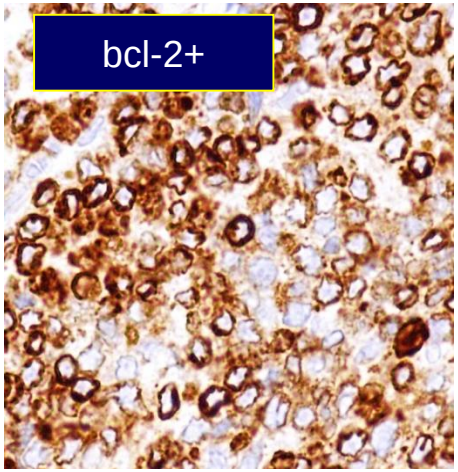
# Histogenéza PCNSL

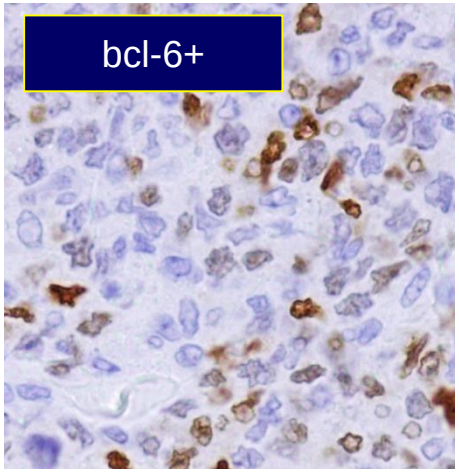


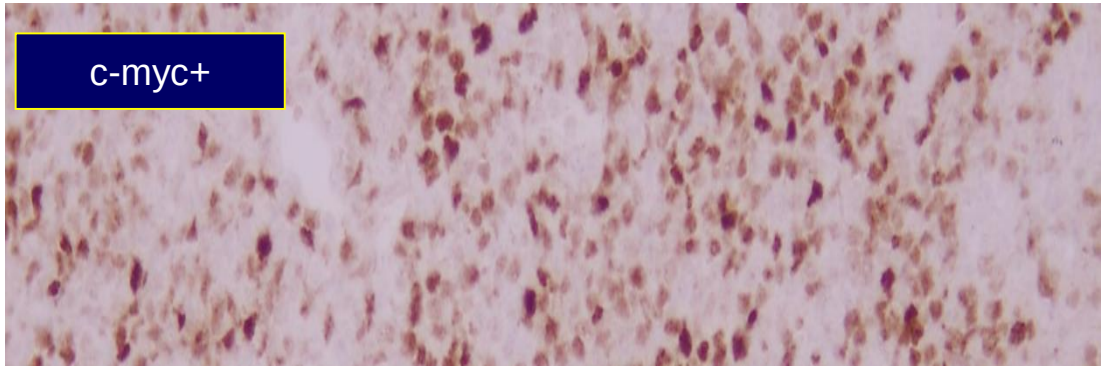
# Fenotyp PCNSL



# Fenotyp PCNSL – naše dáta

| Expresia antigénu | Vyšetrené prípady | Pozitívna expresia (+) | Negatívna expresia (-) | Nevyšetrené prípady |
|---|---|---|---|---|
| **CD10** | n=62 (79,5%) | n=9 (14,5%) | **n=53 (85,5%)** | n=16 (20,5%) |
| **MUM1** | n=51 (65,4%) | **n=50 (98%)** | n=1 (2%) | n=27 (34,6%) |
| **bcl-6** | n=49 (62,8%) | **n=37 (75,5%)** | n=12 (24,5%) | n=29 (37,2%) |
| **bcl-2** | n=63 (80,8%) | **n=57 (90,5%)** | n=6 (9,5%) | n=15 (19,2%) |
| **c-myc** | n=36 (46,2%) | n=23 (63,9%) | n=13 (36,1%) | n=42 (53,8%) |

# Genetika PCNSL

- prestavba a somatická mutácia IG génov s „ongoing" somatickými hypermutáciami
- GC program – perzistentná aktivita BCL6, ale možnosť zapojenia aj iných génov BCL2, MYC, PIM1, PAX5, RHOH...
- translokácia IG génov v 38% a BCL6 v 14-47% prípadov, ale MYC zriedkavé a BCL2 bez prestavby

# Genetika DLBCL

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

R. Schmitz, G.W. Wright, D.W. Huang, C.A. Johnson, J.D. Phelan, J.Q. Wang, S. Roulland, M. Kasbekar, R.M. Young, A.L. Shaffer, D.J. Hodson, W. Xiao, X. Yu, Y. Yang, H. Zhao, W. Xu, X. Liu, B. Zhou, W. Du, W.C. Chan, E.S. Jaffe, R.D. Gascoyne, J.M. Connors, E. Campo, A. Lopez-Guillermo, A. Rosenwald, G. Ott, J. Delabie, L.M. Rimsza, K. Tay Kuang Wei, A.D. Zelenetz, J.P. Leonard, N.L. Bartlett, B. Tran, J. Shetty, Y. Zhao, D.R. Soppet, S. Pittaluga, W.H. Wilson, and L.M. Staudt

n engl j med 378;15 nejm.org April 12, 2018

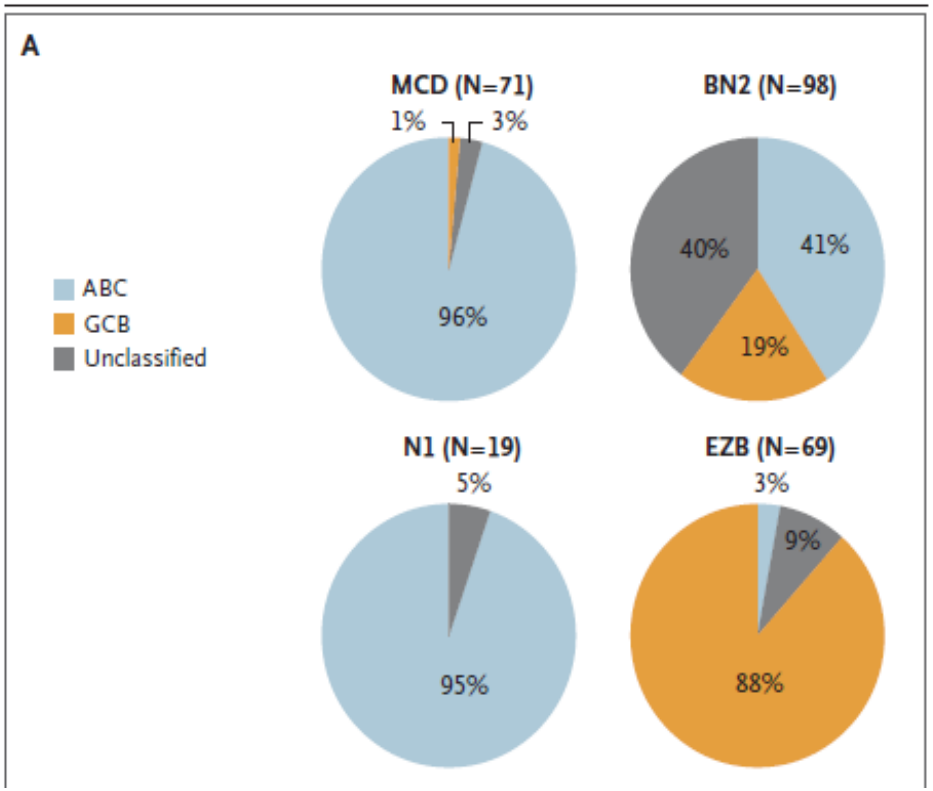
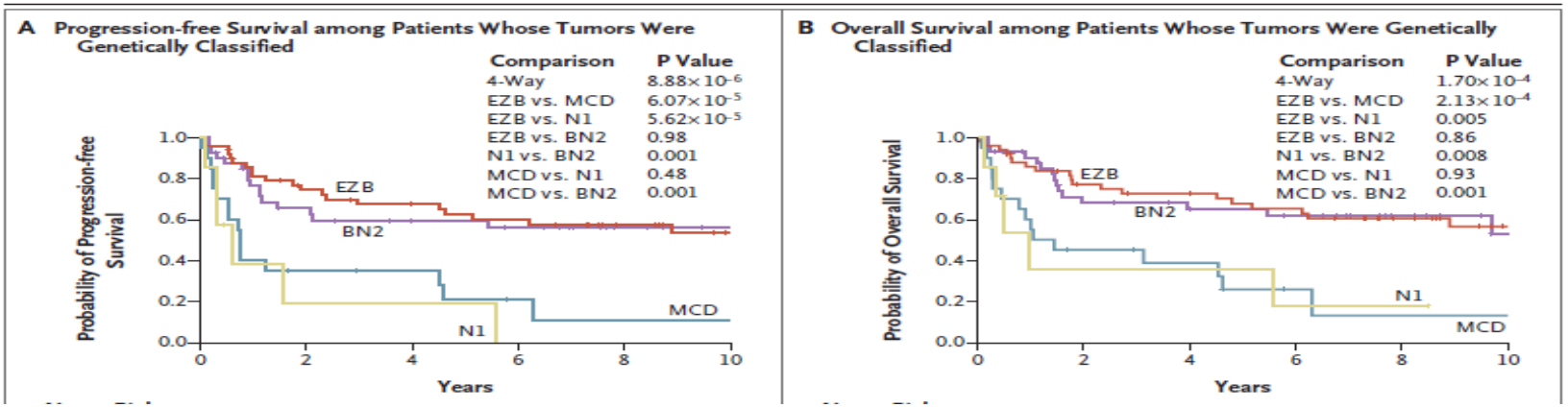



**Figure 2. Genetic Aberrations That Distinguish Genetic Subtypes of DLBCL.**

Panel A shows the distribution of gene-expression subgroups within genetic subtypes, termed MCD (based on the co-occurrence of *MYD88*$^{L265P}$ and *CD79B* mutations), BN2 (based on *BCL6* fusions and *NOTCH2* mutations), N1 (based on *NOTCH1* mutations), and EZB (based on *EZH2* mutations and *BCL2* translocations).



# FISH analýza PCNSL - naše dáta

| Analyzovaný gén | Vyšetrené prípady | Pozitívne prípady | | Negatívne prípady | Nehodnotiteľné prípady | Nevyšetrené prípady |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***C-MYC*** | n=51 (65,4%) | **3‘ DELÉCIA n=3 (5,9%)** | | n=40 (78,4%) | n=8 (15,7%) | n=27 (34,6%) |
| ***IGH/C-MYC*** | n=51 (65,4%) | n=0 (0%) | | n=43 (84,3%) | n=8 (15,7%) | n=27 (34,6%) |
| ***BCL2*** | n=51 (65,4%) | **ZLOM n=1 (2%)** | | n=42 (82,4%) | n=8 (15,7%) | n=27 (34,6%) |
| ***BCL6*** | n=51 (65,4%) | n=10 (19,6%) | | n=32 (62,7%) | n=9 (17,6%) | n=27 (34,6%) |
| | | **ZLOM n=6 (60%)** | **5‘ DELÉCIA n=3 (30%)** | | | |
| | | **ZLOM + 5' DELÉCIA n=1 (10%)** | | | | |
| ***IGH*** | n=51 (65,4%) | **ZLOM n=1 (2%)** | | n=2 (3,9%) | n=48 (94,1%) | n=27 (34,6%) |

# FISH analýza PCNSL - naše dáta

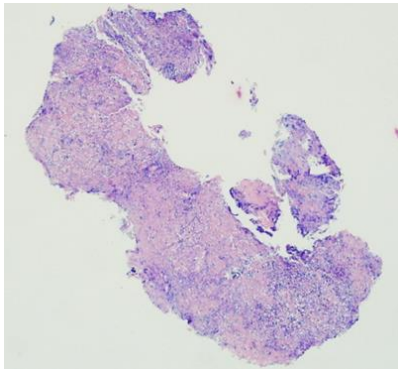
| Pacient | *C-MYC* | *IGH/C-MYC* | *BCL2* | *BCL6* | *IGH* |
|---|---|---|---|---|---|
| **1.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **2.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **3.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **4.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **5.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **6.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM | nehodnot. |
| **7.** | negat. | negat. | negat. | ZLOM, 5' DELÉCIA | nehodnot. |
| **8.** | negat. | negat. | negat. | 5' DELÉCIA | nehodnot. |
| **9.** | negat. | negat. | negat. | 5' DELÉCIA | ZLOM |
| **10.** | 3' DELÉCIA | negat. | negat. | negat. | nehodnot. |
| **11.** | 3' DELÉCIA | negat. | negat. | negat. | nehodnot. |
| **12.** | negat. | negat. | ZLOM | negat. | nehodnot. |
| **13.** | 3' DELÉCIA | negat. | negat. | 5' DELÉCIA | nehodnot. |

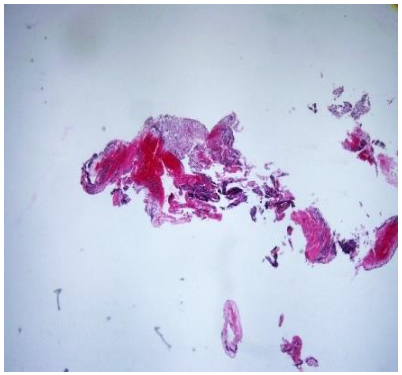
# PCNSL v ÚPA UNM Martin

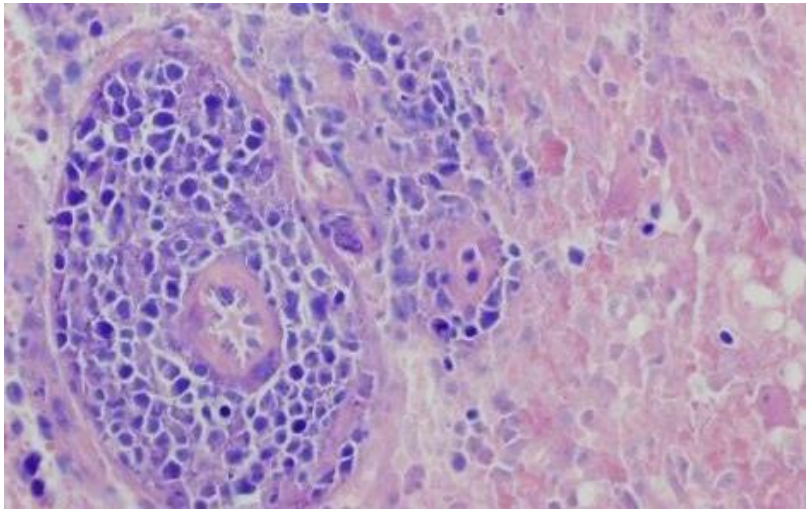
- výrazná prevaha B-NHL mozgu a miechy B-pôvodu
- jednoznačná prevaha primárnych veľkobunkových B-lymfómov mozgu a miechy typu (PCNSL)
- prevaha výskytu týchto nádorov u starších jedincov (nad 60 rokov) s miernou prevahou výskytu u pacientov mužského pohlavia
- výskyt PCNSL bez vzťahu k imunodeficiencii spôsobenej HIV infekciou – žiaden z pacientov nebol HIV pozitívny
- prevaha supratentoriálnej lokalizácie nádorov s predominantným postihnutím frontálneho laloka, postihnutie miechy bolo zriedkavé
- diagnosticky, biologicky a prognosticky relevantné parametre PCNSL, medzi ktoré patrí:
  - „typický" fenotyp
  - častá expresia bcl-2 proteínu, bez súčasnej prestavby *IGH* alebo *BCL2* génov
  - častejší výskyt prestavby *BCL6* a *C-MYC* génu, resp. dvoch génov súčasne pri vysokej pozitívnej expresii bcl-6 a c-myc proteínu
  - častý výskyt koexpresie c-myc a bcl-2 proteínu

# Limity diagnostiky

- zlatý štandard- strereotaktická biopsia
- malé množstvo tkaniva
- odberové artefakty
- nekrobiotické zmeny
- prímes T-lymfocytov, penovitých makrofágov a glie
- predošlá liečba, najmä kortikoidy – efekt „vanishing lymphoma“ (50%)







# DIF.DG. PCNSL verzus DLBCL (sek.)

A: Biopsia:

- angiocentrizmus
- „typický" fenotyp
- negatívna stagingová trepanobiopsia KD)

B: Klinicky:

- nádor postihoval mozog alebo miechu a u pacienta v čase stanovenia dg. neboli identifikované iné ložiská nádoru
- negatívne hematologické vyšetrenia

A. Biopsia:

- v minulosti nami verifikovaný primárny nádor lokalizovaný mimo oblasť mozgu a miechy
- pozitívna stagingová trepanobiopsia KD (diskordantná alebo konkordantná infiltrácia)

B: Klinicky

- údaje o B-ML v anamnéze a sledovanie pacienta hematológom pre NHL

# Prognóza a prediktívne faktory PCNSL

- horšia ako u pacientov so systémovým DLBCL bez postihnutia CNS
- vek nad 65 rokov je považovaný za najnegatívnejší prognostický faktor
- RAT može zlepšiť prežívanie, ale prináša riziko neurotoxicity
- medián PFS je 12 mesiacov, OS je 3 roky
- prítomnosť perivaskulárnych CD3+ T-lymfocytov v biopsii je prognosticky priaznivá
- epresia LMO2 proteínu býva asociovaná s predĺžením OS, význam expresie BCL6 je nejasný

# PCNSL pri poruchách imunity

- porucha imunity – zvýšené riziko PCNSL
- pacienti  s HIV
- pacienti po transplantácii orgánov a imunosupresii (19% PTLD s postihom CNS)
- klúčová úloha EBV infekcie v patogenéze
- zvyčajne agresívny B-lymfóm, veľmi zlá prognóza (až 88% mortalita do 6 mes.)

# Iné primárne lymfómy CNS

- intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm – horšia prognóza ako PCNSL, ale je chemosenzitívny
- ALCL – zriedkavý, rapídne fatálny, pozitívny prognostický význam má ALK1+ a nízky vek pacienta
- MZBL (MALTóm) tvrdej pleny
- plazmocytóm, LPL
- NK/T-bunkový lymfóm
- Hodgkinove lymfómy

# Sekundárne lymfómy CNS

- postihnutie mozgu, obalov a mozgových nervov pri systémovom ochorení
- dôležitosť vyšetrenia liquoru
- rôzne typy ML, vrátane leukemických prekurzorových aj periférnych NHL
- zlá prognóza

# Histiocytárne proliferácie

- LCH
- non-LCH - Rosai-Dorfman
  - Erdheim-Chester
  - hemofygocytová lymfohistiocytóza
  - juvenilný xantogranulóm
  - histiocytový sarkóm

# Histiocytárne proliferácie - LCH

- Langerhansova histiocytóza je klonálna neoplastická proliferácia Langerhansových buniek
- stimulácia TNF a faktoru stimulujúceho granulocytovo/monocytovú kolónu má význam v patogenéze (podobne ako HHV6)
- najčastejšia u detí vo veku 1-4 roky (incidencia 2-5/milión za rok, ale môže byť v akomkoľvek veku
- častejšie u mužov (M:Ž = 2:1)
- výnimočne postihuje primárne mozog, ale ako komplikácia sa vyskutuje u 1–4% patientov so systémovou chorobou
- typicky manifestácia 5–20 rokov od stanovenia dg., najmä v prípadoch postihnutia lebečných kostí

# Histiocytárne proliferácie v CNS

- Chester-Erdheim:

- veľmi zriedkavá, menej ako 100 prípadov
- zriedkavo postihuje CNS
- zvyčajne hypothalamus and zadný lalok hypofýzy (diabetes insipidus), retroorbitálny priestor a dura
- prognóza závisí od rozsahu extraosseálnej choroby

- Rosai- Dorfman:

- až v 43% môže byť EN lokalizácia
- extrémne zriedkavo izolovaný postih CNS (dura), ale może byť pri systémovom ochorení
- zvyčajne mladí ľudia

- histiocytový sarkóm

- pleomorfia, nekrózy, hemofagocytóza, bez angiodeštrukcie
- histiocytocý profil, variabilne S-100, MIB >20%

# Záver

- lymfoproliferácie sú len kvapkou v mori nádorov CNS
- ich diagnostika musí byť komplexná
- obraz DLBCL s črtami angiocentrizmu a fenotyp sú kľúčom k diagnóze PCNSL
- perivaskulárne agregáty T-buniek majú v PCNSL majú prognostický význam
- pozor na pasce – zajtrajší virtuálny SS

# Ďakujem za pozornosť