

# PRAKTICKÁ DIAGNOSTIKA LYMFÓMOV GIT-u

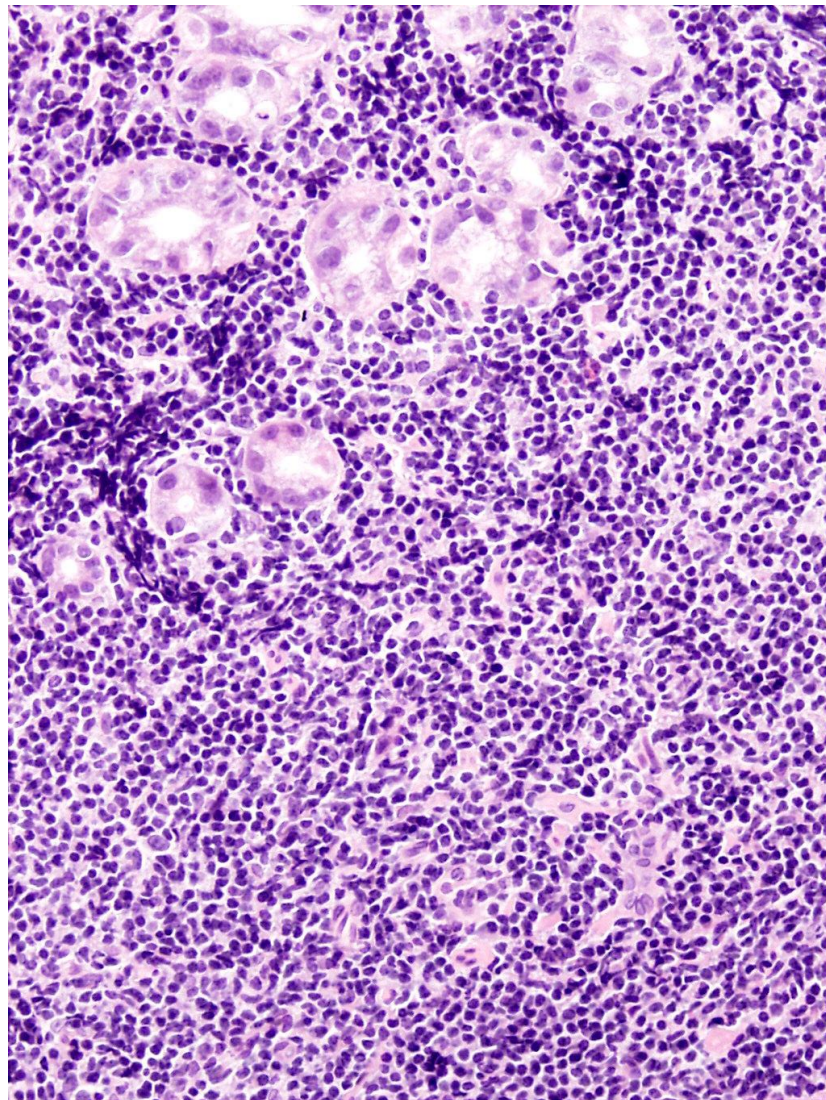
Peter Szépe

ÚPA UNM a JLF UK, Martin a KCBDOK

9. Východoslovenský bioptický seminár, 6.-7.jún 2019, Košice

# O čom to bude ?

- ▶ o lymfómoch
- ▶ o ich diagnostike
- ▶ o dg. nástrahách (pasce)
- ▶ o živote ...



# WHO 2017

## MATURE B-CELL NEOPLASMS

- Chronic lymphocytic leukemia /small lymphocytic lymphoma
  - **Monoclonal B-cell lymphocytosis\***
  - B-cell prolymphocytic leukemia
  - Splenic marginal zone lymphoma
  - Hairy cell leukemia
  - Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
  - Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
  - Hairy cell leukemia-variant
  - Lymphoplasmacytic lymphoma
  - Waldenström macroglobulinemia
  - **Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM\***
  - Mu heavy chain disease
  - Gamma heavy chain disease
  - Alpha heavy chain disease
  - **Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A\***
  - Plasma cell myeloma
  - Solitary plasmacytoma of bone
  - Extranasal plasmacytoma
  - **Monoclonal immunoglobulin deposition diseases\***
  - Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
  - Nodal marginal zone lymphoma
  - Pediatric nodal marginal zone lymphoma
  - Follicular lymphoma
    - **In situ follicular neoplasia\***
    - **Duodenal-type follicular lymphoma\***
- 
- **Pediatric-type follicular lymphoma\***
  - **Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement\***
  - Primary cutaneous follicle center lymphoma
  - Mantle cell lymphoma
    - **In situ mantle cell neoplasia\***
  - Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
  - T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
  - Primary DLBCL of the CNS
  - Primary cutaneous DLBCL, leg type
  - **EBV positive DLBCL, NOS\***
  - **EBV+ Mucocutaneous ulcer\***
  - DLBCL associated with chronic inflammation
  - Lymphomatoid granulomatosis
  - Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
  - Intravascular large B-cell lymphoma
  - ALK positive large B-cell lymphoma
  - Plasmablastic lymphoma
  - Primary effusion lymphoma
  - **HHV8 positive DLBCL, NOS\***
  - Burkitt lymphoma
  - Burkitt-like lymphoma with 11q aberration\*
  - **High grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements\***
  - **High grade B-cell lymphoma, NOS\***
  - B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma



# WHO 2017

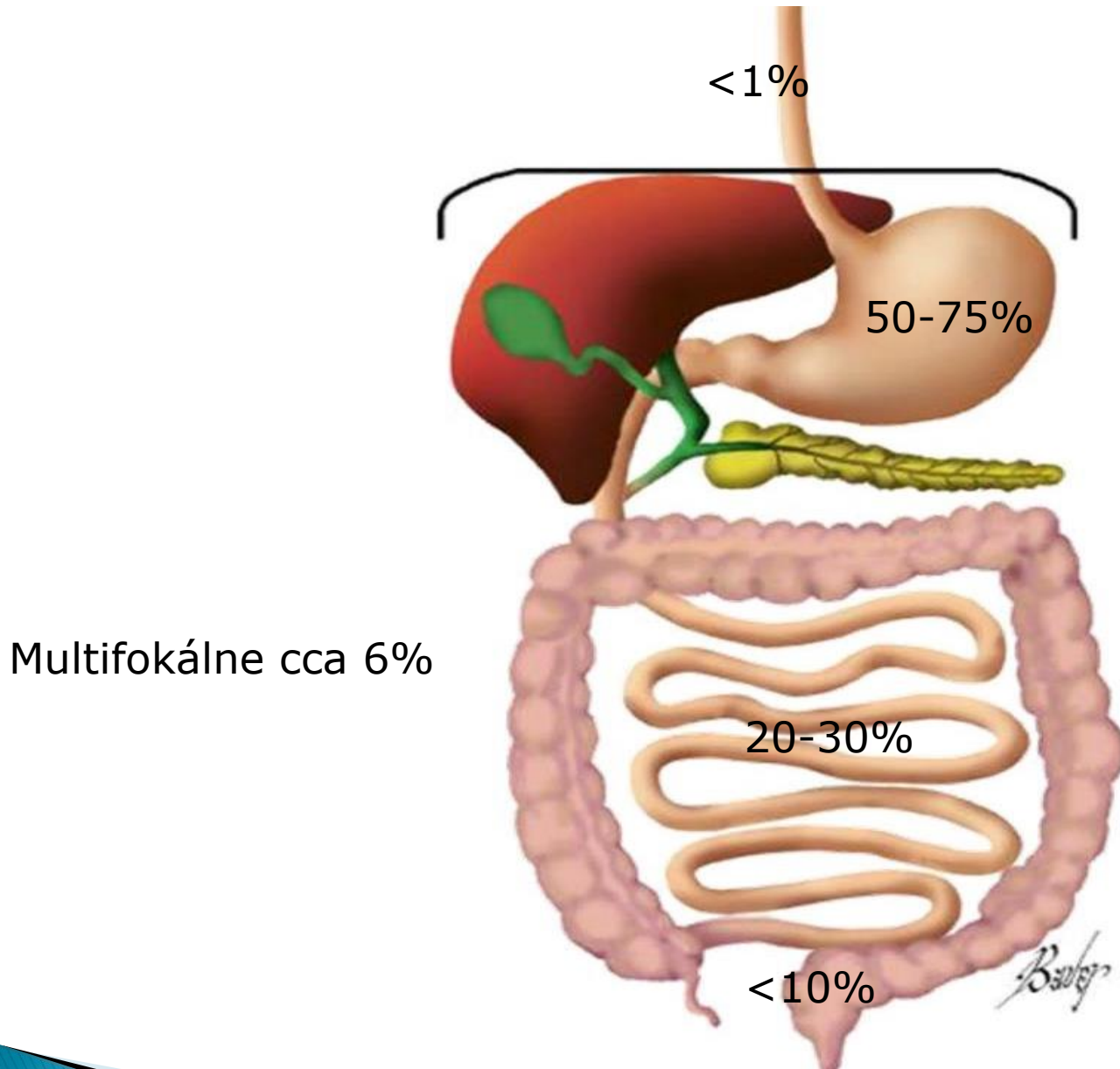
## MATURE T-AND NK-NEOPLASMS

- T-cell prolymphocytic leukemia
  - T-cell large granular lymphocytic leukemia
  - Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
  - Aggressive NK cell leukemia
  - Systemic EBV+ T-cell Lymphoma of childhood\*
  - Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder\*
  - Adult T-cell leukemia/lymphoma
  - Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
  - Enteropathy-associated T-cell lymphoma
  - Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma\*
  - Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract \*
  - Hepatosplenic T-cell lymphoma
  - Subcutaneous panniculitis- like T-cell lymphoma
  - Mycosis fungoides
  - Sézary syndrome
  - Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
    - Lymphomatoid papulosis
    - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
  - Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
  - Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
  - Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma\*
- Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder\*
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Follicular T-cell lymphoma\*
- Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype\*
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative \*
- Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma



# ML GIT-u

- ▶ primárne GIT lymfómy tvoria 1–4% všetkých nádorov GIT-u
- ▶ takmer vždy ide o **non-Hodgkinove lymfómy**, klasické Hodgkinove lymfómy sú v GIT-e zvyčajne sekundárne
- ▶ ide o najčastejšiu lokalizáciu **extranodálnych lymfómov** (4–20% všetkých NHL)
- ▶ v GIT-e ich výskyt súvisí často s inými primárnymi ochoreniami, ako sú infekcie, MAS, IBD, poruchy imunity (vrátane HIV) a s ich liečbou

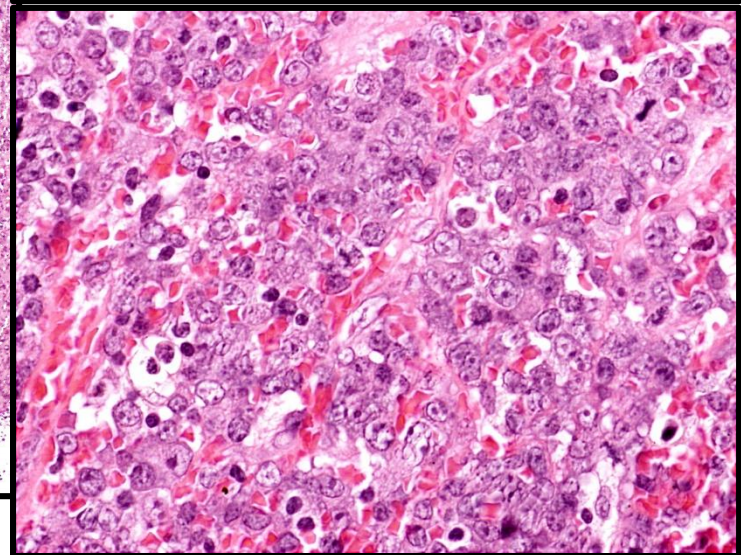
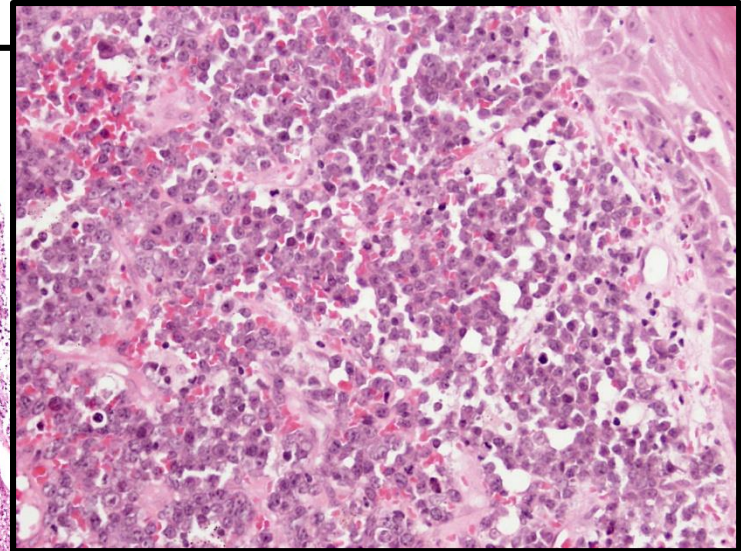
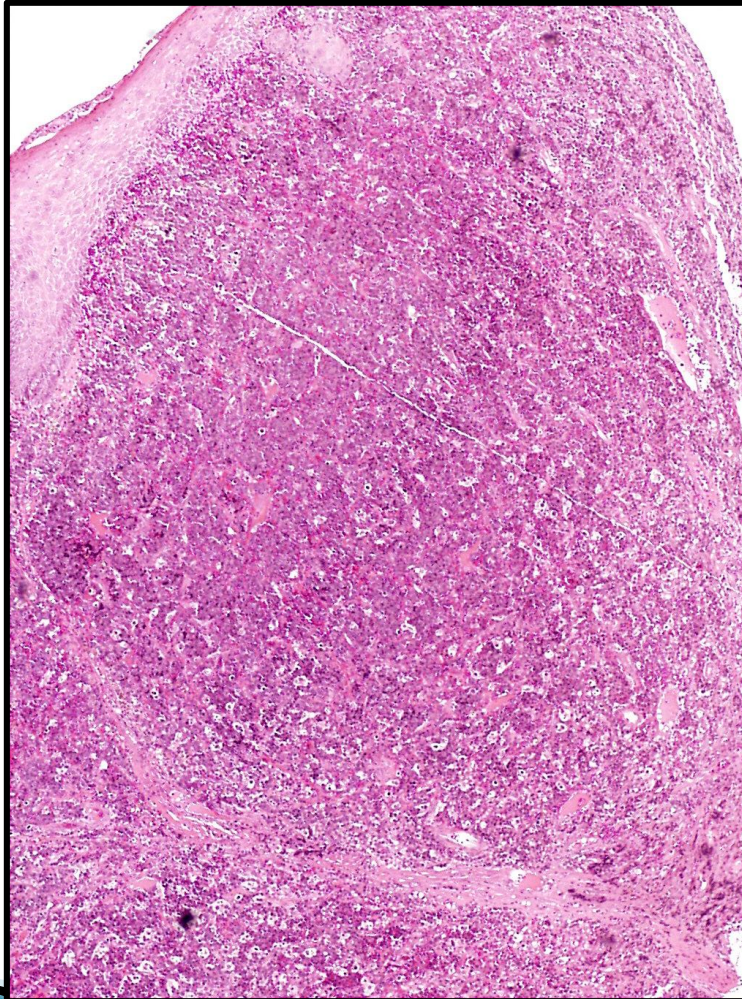


# Hlava a krk

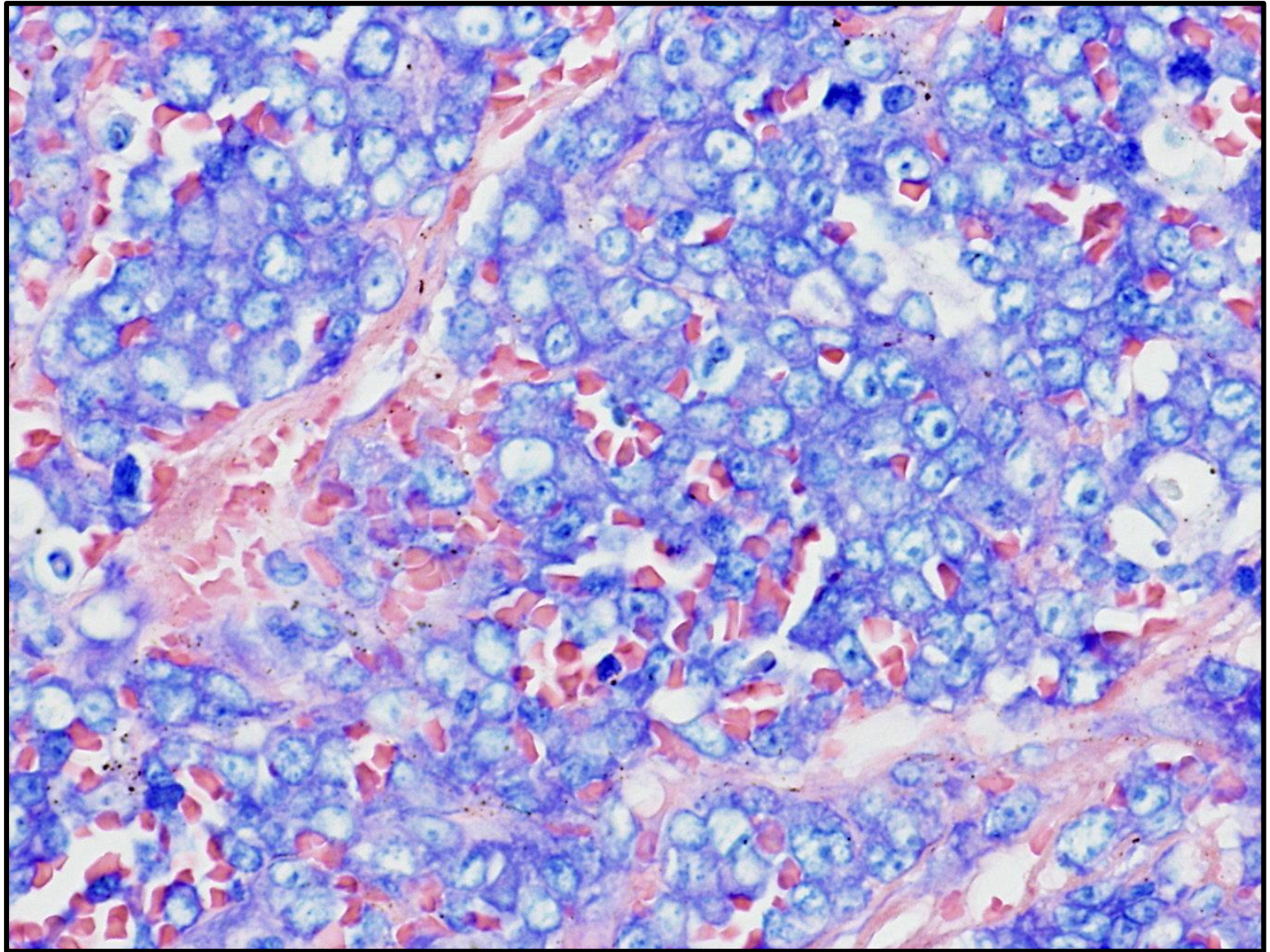
- ▶ lymfómy slinných žliaz (MALTómy)
- ▶ plazmoblastický NHL v súvisi s ID, vrátane HIV (dutina ústna)
- ▶ extranodálny NK/T bunkový lymfóm nazálneho typu



# Tumor maxily a dutiny ústnej, muž 40 r.

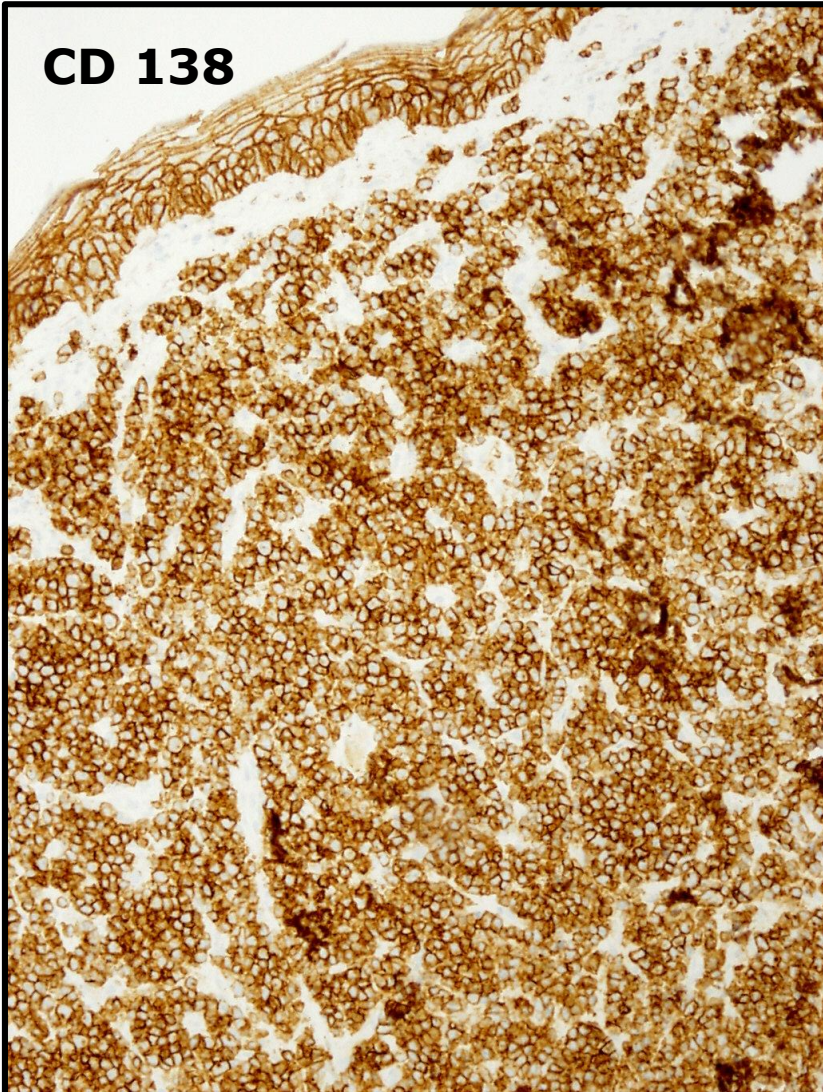




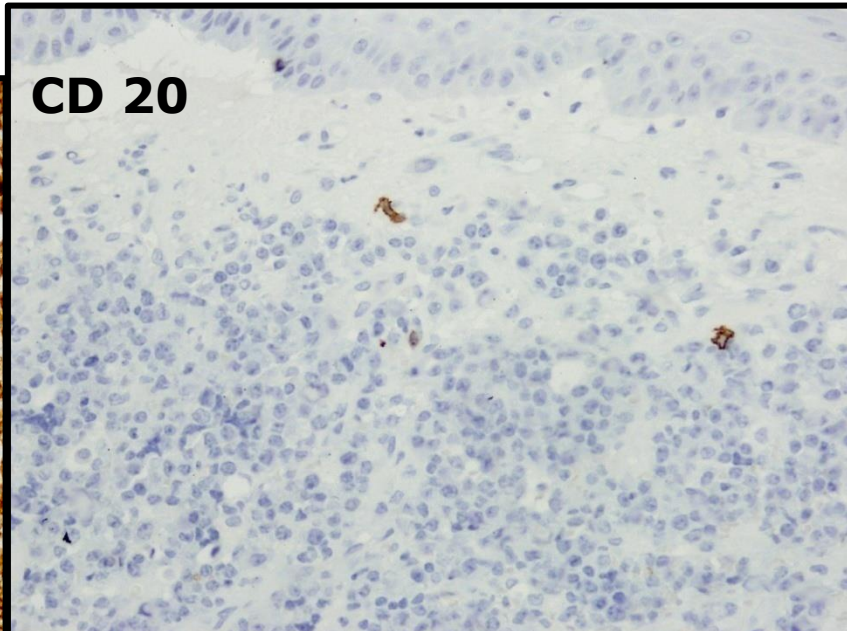




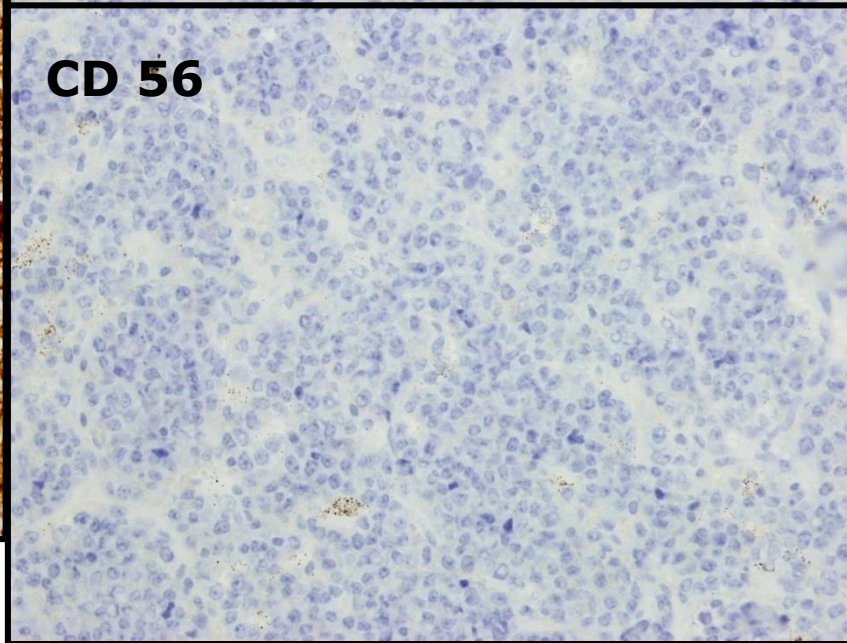
**CD 138**



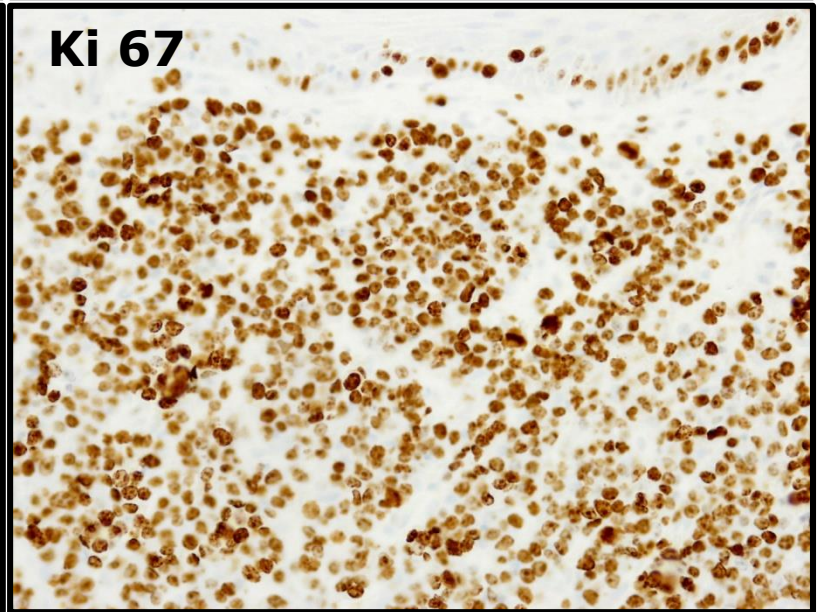
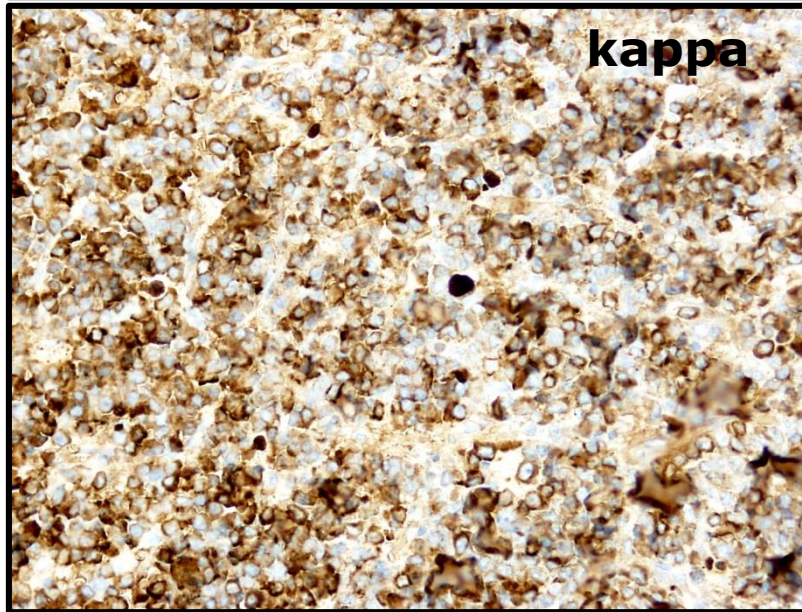
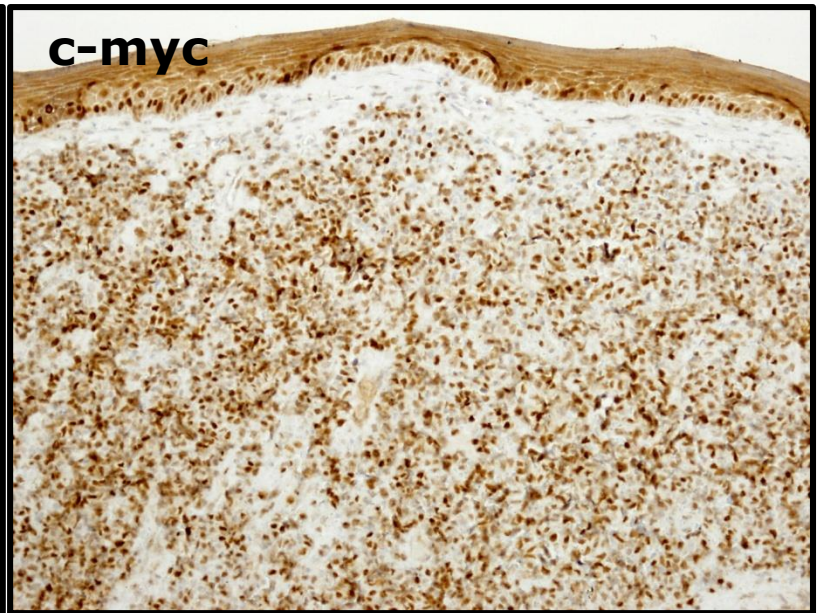
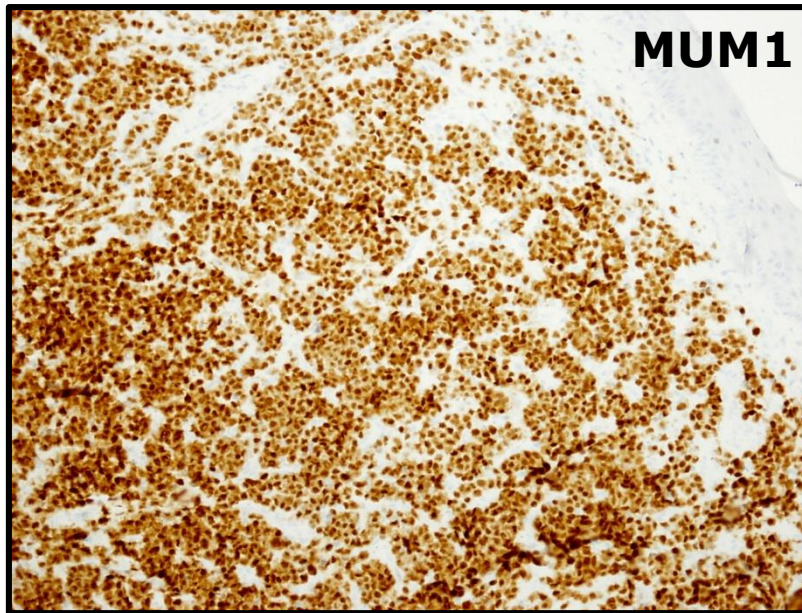
**CD 20**



**CD 56**





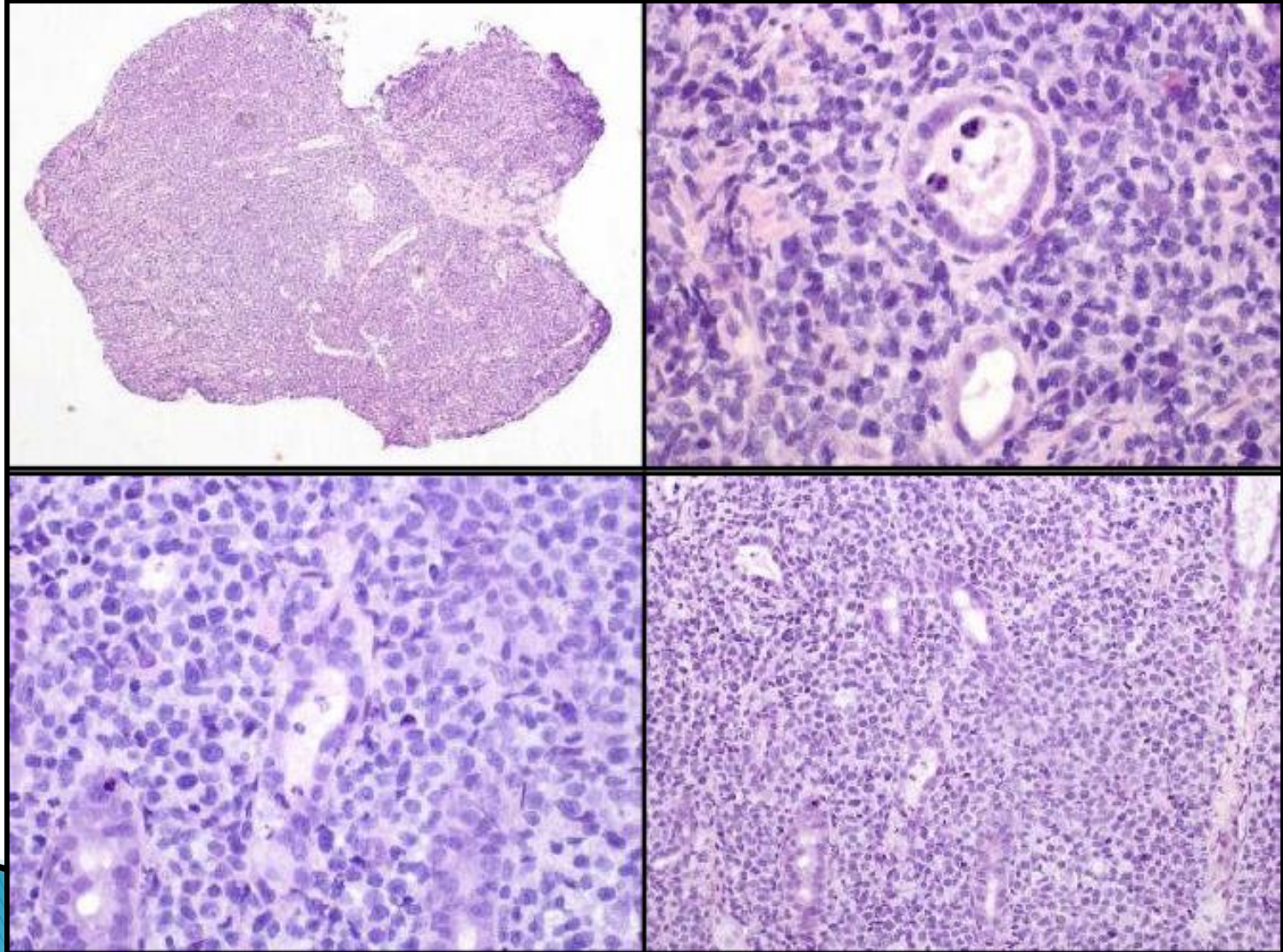




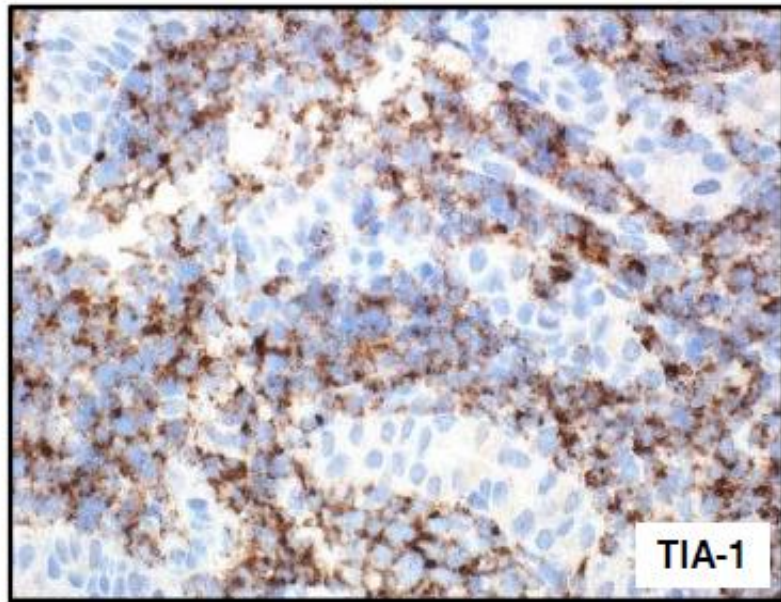
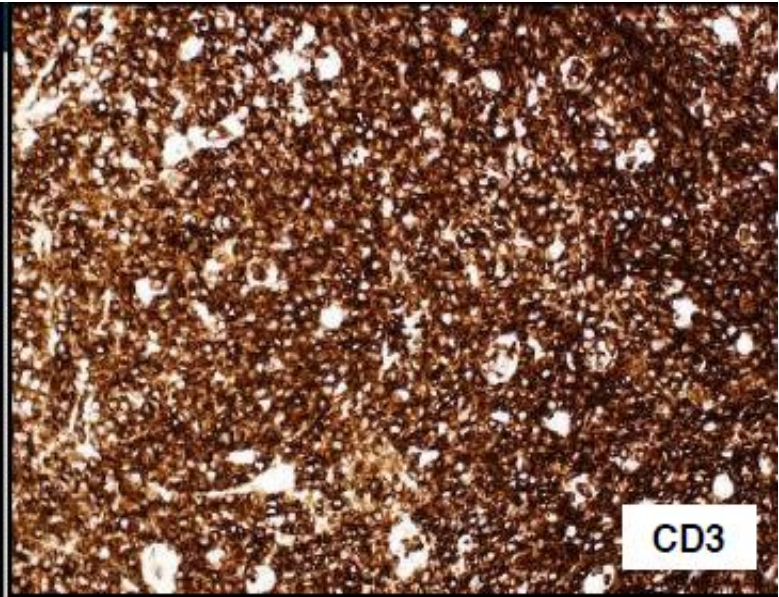
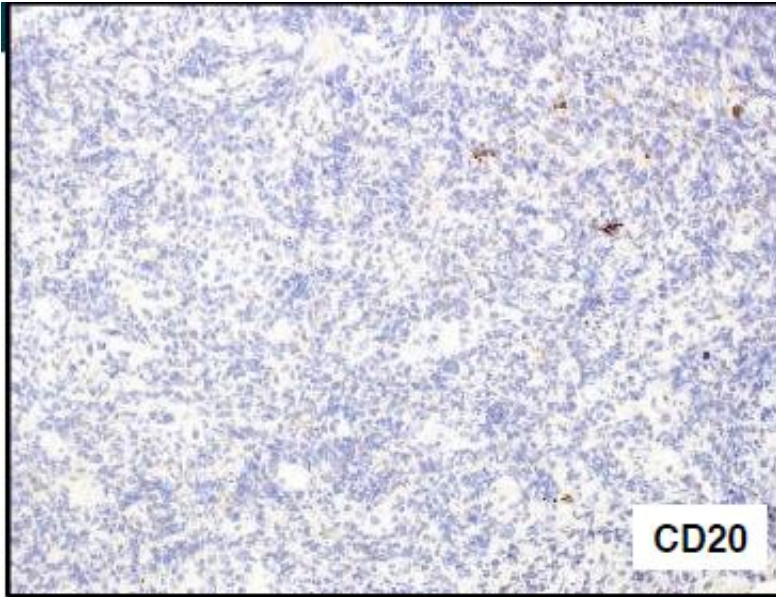
# Plazmoblastový lymfóm (M9735/3) asociovaný s HIV

- ▶ dutina ústna – jedna z predilekčných lokalizácií
- ▶ môže sa vyskytnúť aj na iných miestach v GIT-e
- ▶ vyskytuje sa predominate u pacientov s ID
- ▶ často asociovaný s EBV infekciou (EBER+, LMP-)
- ▶ CD56 v tumore dutiny ústnej zvyčajne negatívny, prestavba MYC v cca 50% prípadov
- ▶ Ki-67 nad 90%, prognóza celkovo zlá, medián prežitia 6–11 mesiacov, prestavba MYC ju ešte zhoršuje

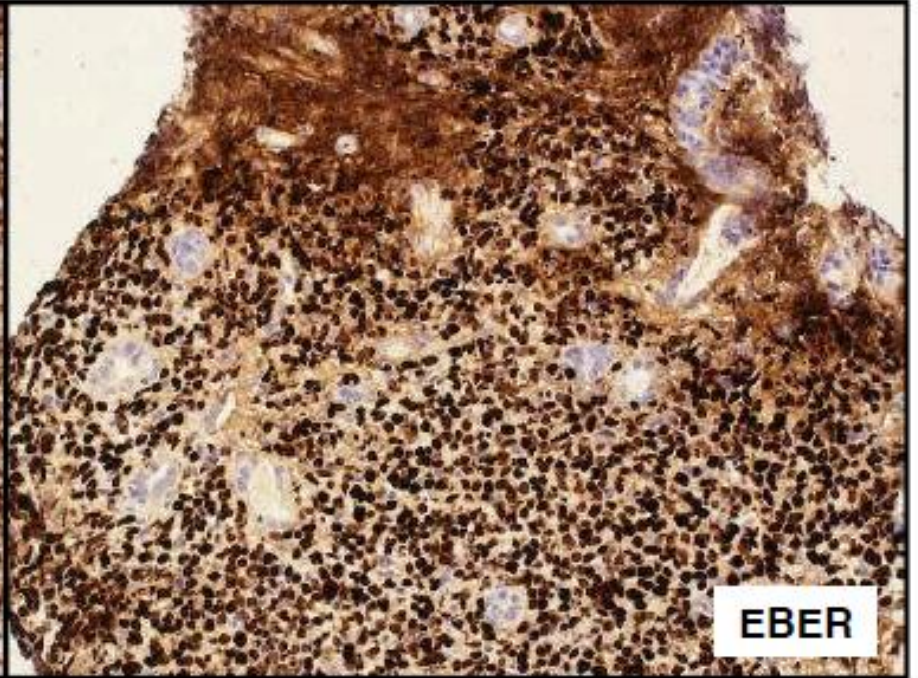
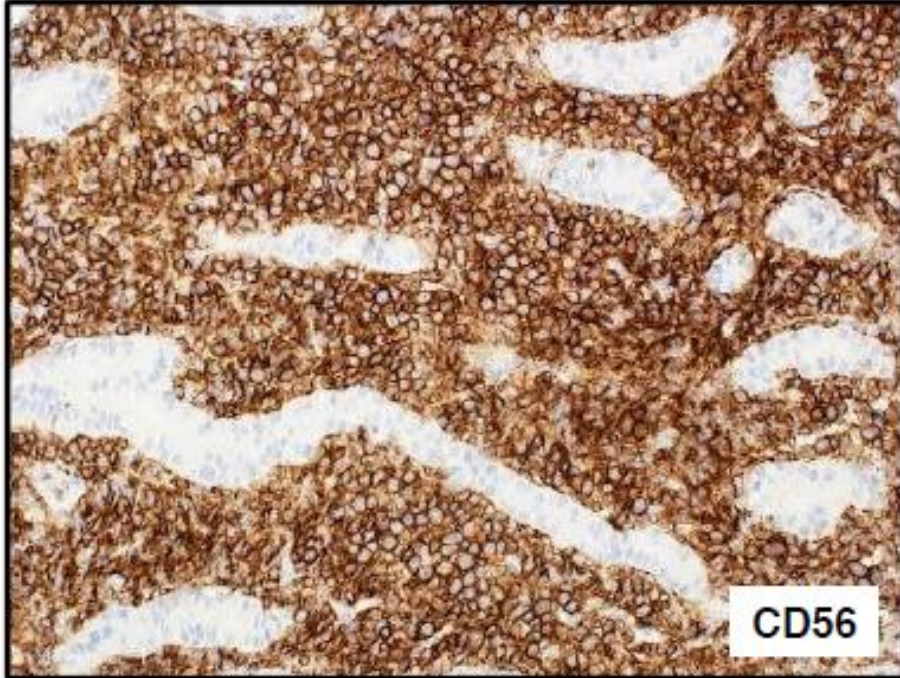
# Tumor prínosových dutín, žena 27 r.











# Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu (M9719/3)

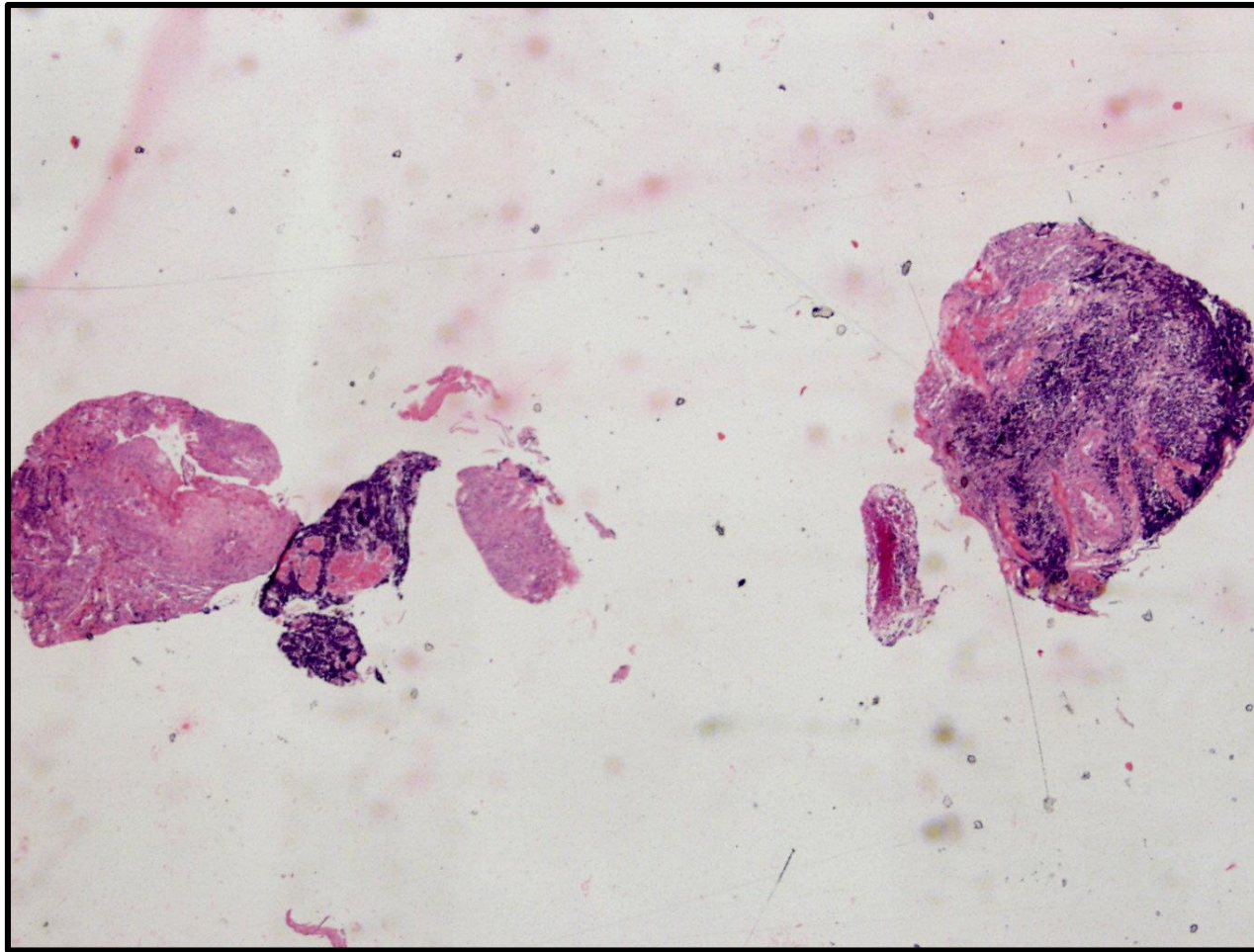
- ▶ aerodigestívny trakt (nosová dutina, sínusy, ...)
- ▶ extranazálny postih: GIT, koža, semenníky
- ▶ široké spektrum histocytológie
- ▶ vysoko agresívny typ ML s krátkym prežívaním
- ▶ zlá odpoveď na liečbu
- ▶ imuno: CD2+, CD3+, CD4-, CD8, CD56+, EBV+,  
cytotoxické markery (granzým B+, TIA+)



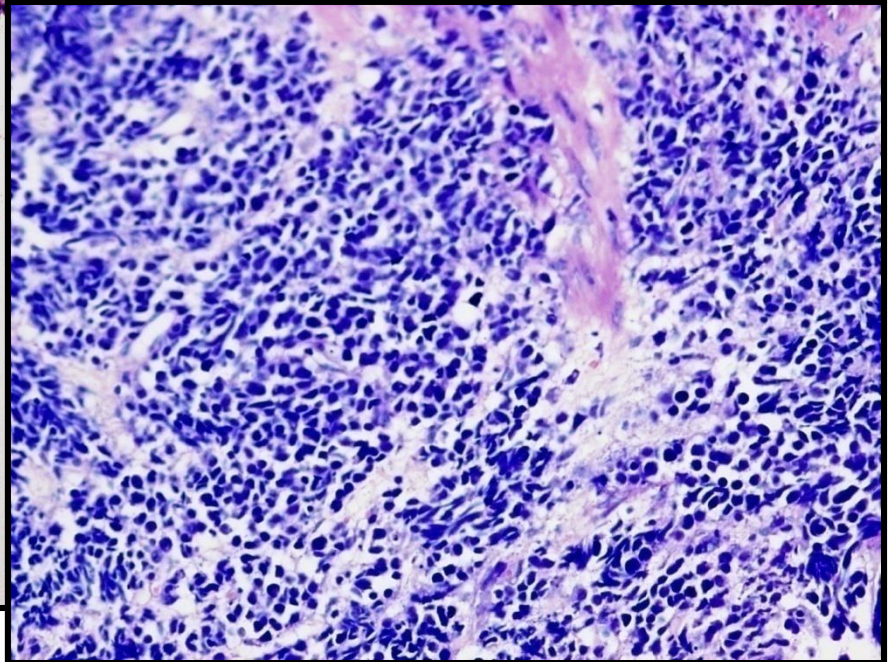
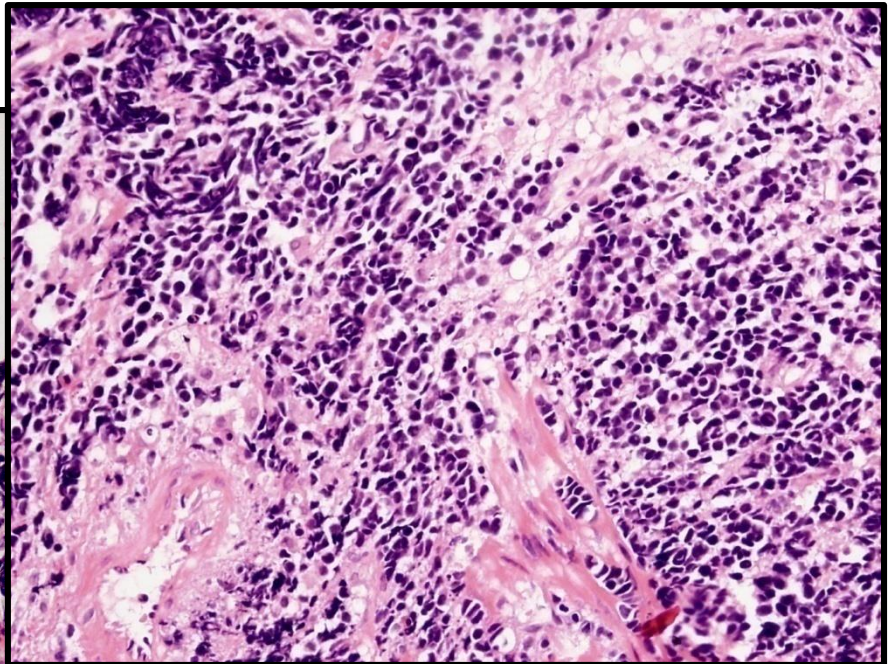
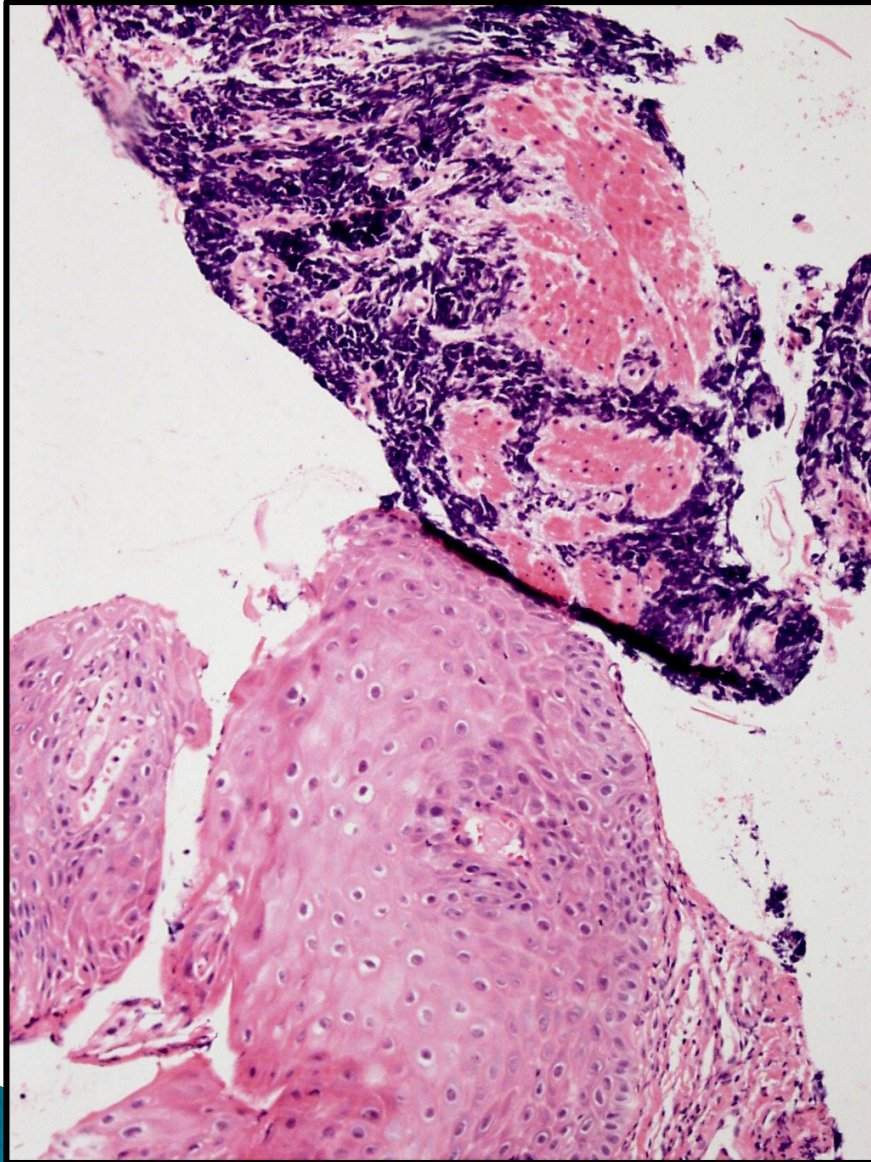
# Pažerák

- ▶ extrémne zriedkavá primárna lokalizácia
- ▶ najčastejšie infiltrácia NHL zo žalúdka (MZBL, DLBCL)
- ▶ sekundárne prerastanie z mediastína (PMBL)
- ▶ iné nádory z „malých modrých“ buniek (NCa)

# Tumor pažeráka, muž 64 r.

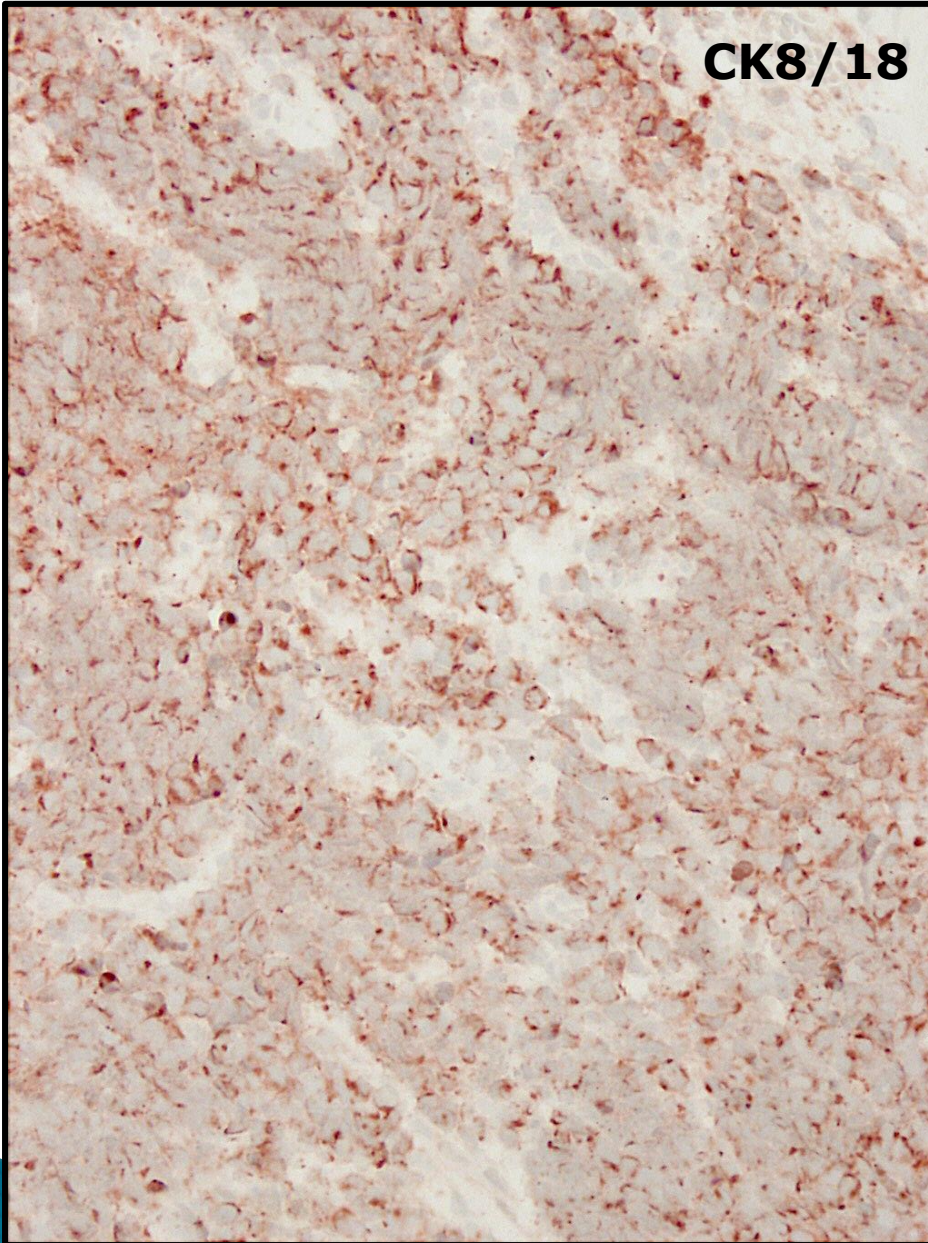




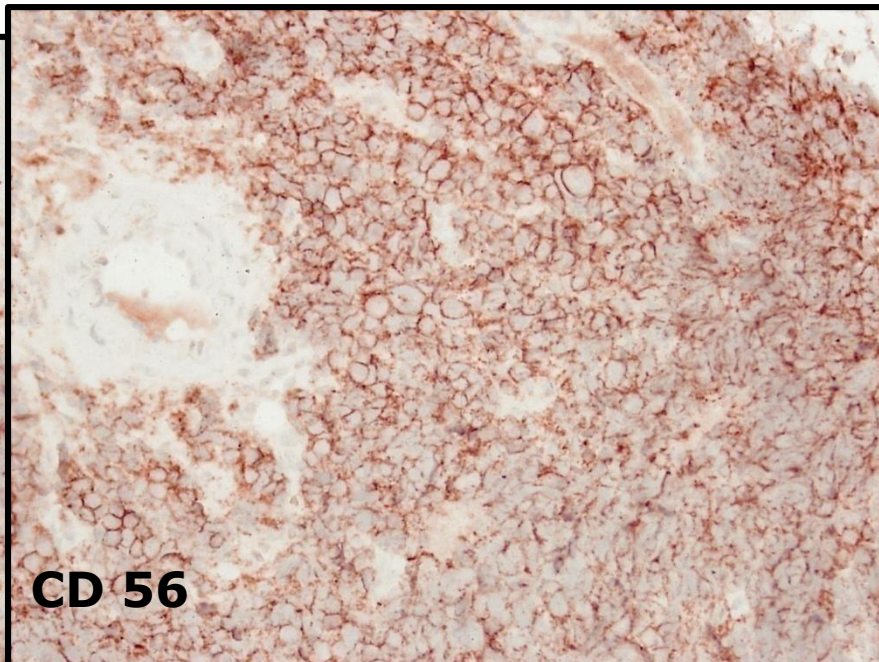




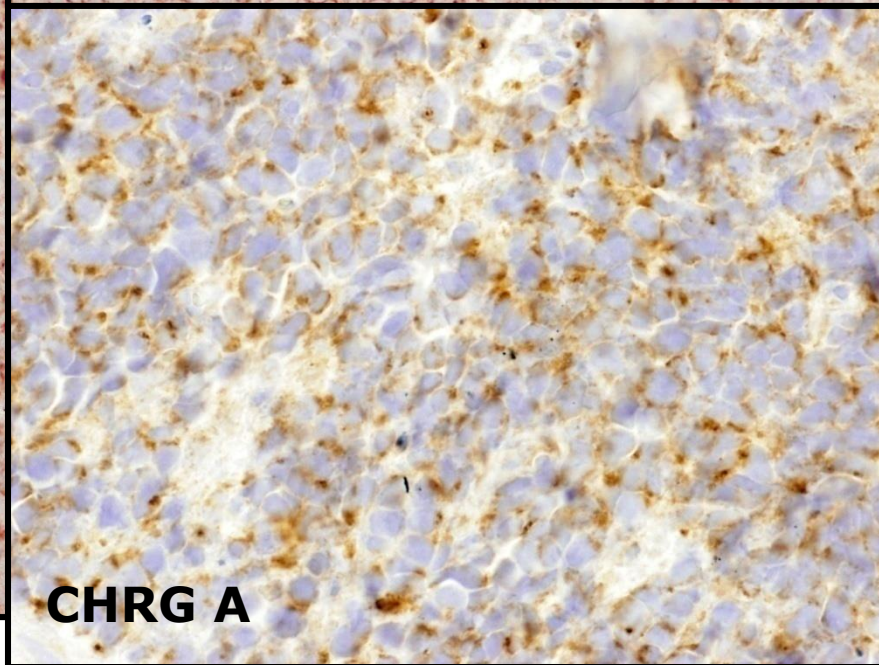
**CK8/18**



**CD 56**



**CHRG A**



# Diagnóza

Infiltrácia pažeráka „high-grade“  
neuroendokrinným karcinómom,  
najskôr NSLSC



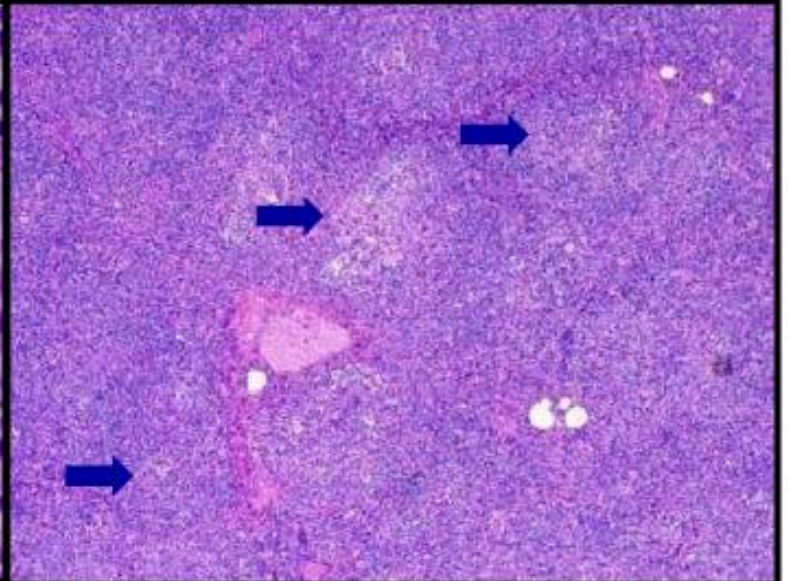
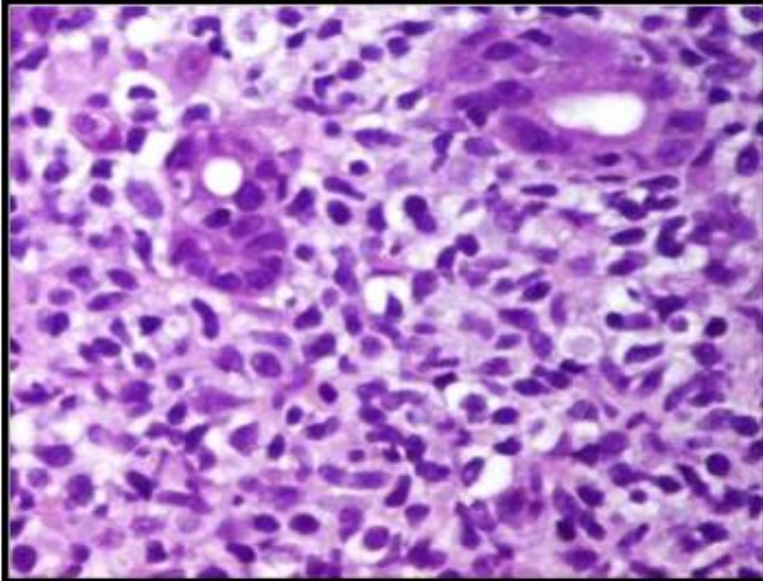
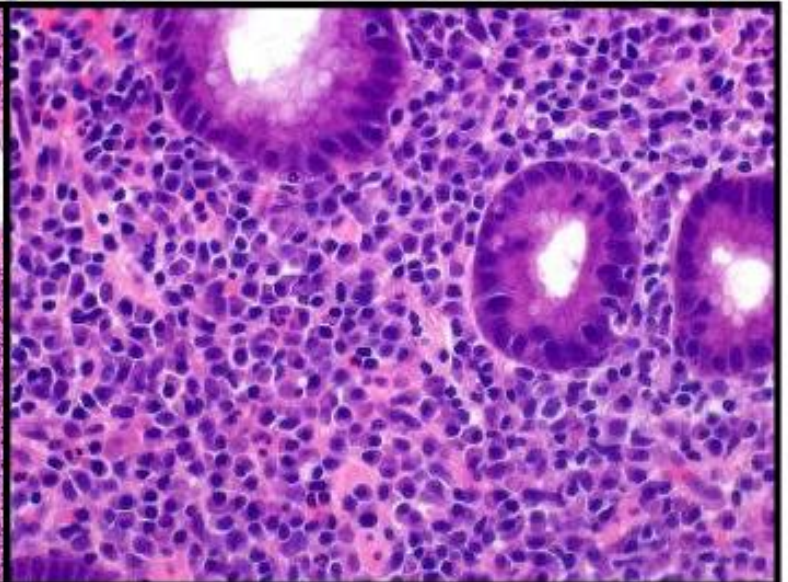
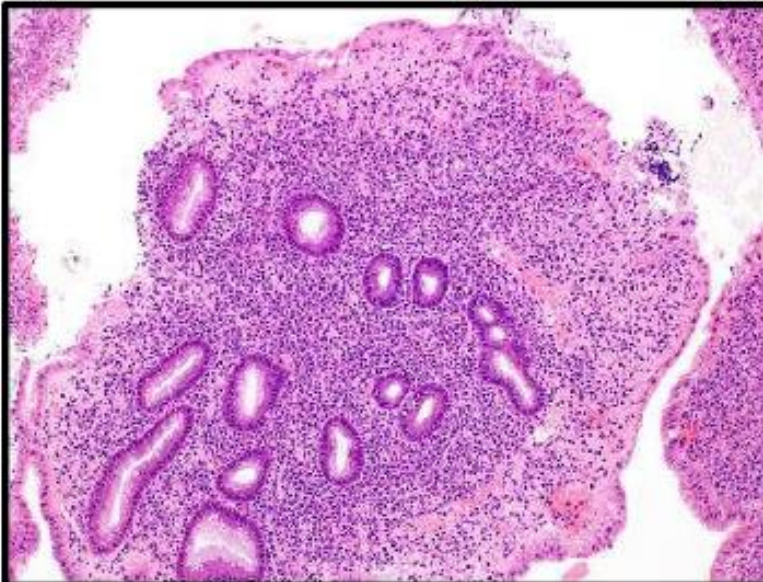
# Žalúdok

- ▶ najčastejšia lokalizácia v rámci GIT
- ▶ výrazná prevaha B–NHL, až 90% tvorí malobunkový extranodálny MZBL typu MALT (MALTóm) a difúzny veľkobunkový B–lymfóm (DLBCL), z ktorých časť pochádza z MALTómu
- ▶ iné typy sú menej časté – MCL, FL, LPL, BL
- ▶ PTCL sú tu zriedkavé – EATL, ALCL, PTCL (NOS), NK
- ▶ klasické Hodgkinove lymfómy – extrémne zriedkavé

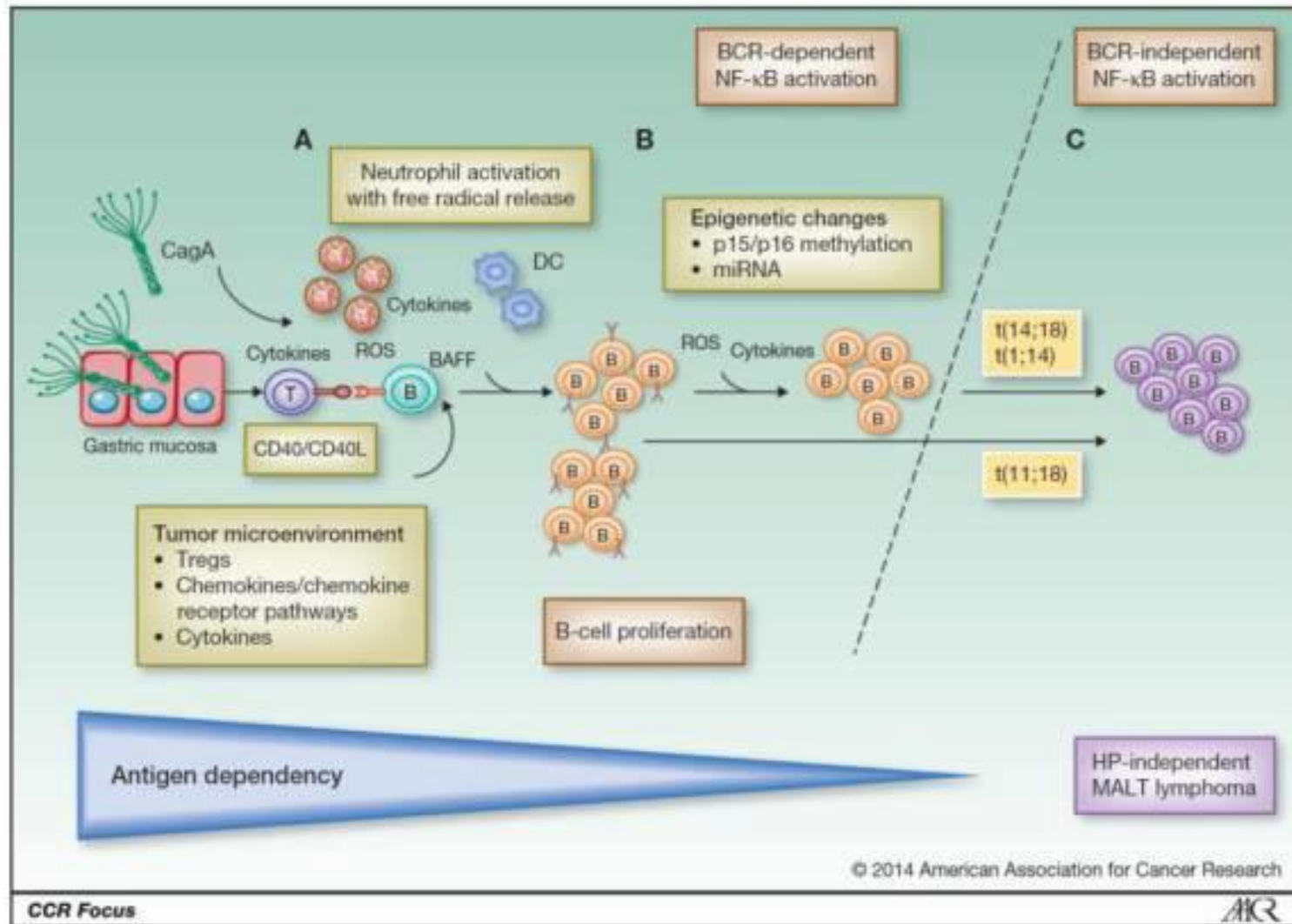
# MZBL typu MALT (C88.40, M9699/3)

- ▶ extranodálny lymfóm z buniek marginálnej zóny typu MALT
- ▶ tvorí 7–8% všetkých B–NHL a až 50% primárnych lymfómov žalúdka
- ▶ **konceptia** vytvorená P.G.Isaacson a D.H. Wright (Cancer, 52, 1983, s.1410–16)
- ▶ modifikované kritériá podľa Dawsona
- ▶ **morfológia:**
  - heterogenénna, prevažne malobunková lymfoproliferácia tzv. centrocytoidného alebo monocytoidného vzhľadu s prímiesou blastov, +/- plazmocytová diferenciácia
  - prítomnosť limpoepitelových lézií (LEL)





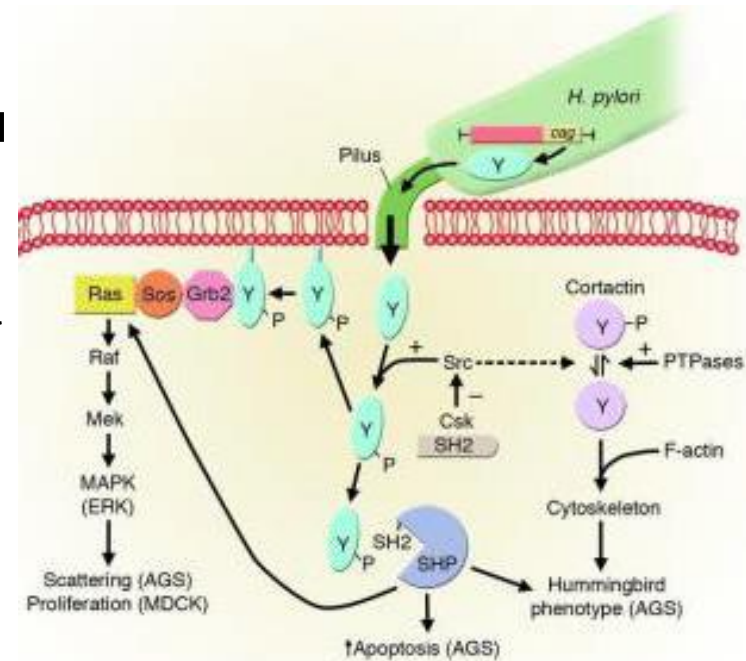
# Patogenéza MALT-lymfómu





# Význam *H.pylori*

- ▶ pôvodne až v 90% prípadov *H.p.*+, dnes cca 20–30% *H.p.* negatívnych
- ▶ eradikácia vedie k regresii a k remisii u 60–80% pacientov (vrátane 50–60% *H.p.*+ DLBCL vo včasnom štádiu)
- ▶ úlohu hrá virulencia mikroorganizmu a imunitný stav hostiteľa
- ▶ nepriama stimulácia nádorového rastu rôznymi *H.p.* a T-bunkovými mediátormi
- ▶ translokácia *H.p.* virulentného faktoru *cagA* do B-lymfocytov vedie priamo k aktivácii onkogénnych signálnych dráh a je asociovaná s odpoveďou na eradikáciu



Morgner et al, JCO 2001; Chen et al, JCO 2001; Chen JNCI 2005; Adam et al, BJH 2014; Raderer et al, Ann Hematol 2015; Kuo et al, Blood 2012, 2017; Govi et al, Blood 2011

# Genetika MALTómov

- ▶ trizómie 3 (30%) a 18
- ▶ translokácie:
  - t(11;18)(q21;q21) – 30–40%
  - t(1;14)(p22;q32),
  - t(14;18)(q32;q21),
  - t(3;14)(q27;q32),
  - t(3;14)(p14.1;q32).v
- ▶ **t(11;18)(q21;q21) – prediktor straty odpovede na eradikčnú liečbu H.pylori**



# Malobunková lymfoproliferácia v žalúdku (najmä v endoskopiách)

Hodnotenie	Histológia
0 Norma	Disperzné plazmocyty v lamina propria (LP), bez lymfatických folikulov
1 Chronická aktívna gastritída	Zhluky lymfocytov v LP, bez folikulov, bez lymfoepitelových lézií (LEL)
2 Chronická aktívna gastritída s tvorbou MALT	Lymfatické folikuly s plášťovou zónou a plazmocytmi, bez LEL
3 Suspektný lymfoidný infiltrát, pravdepodobne reaktívny	Lymfatické folikuly obklopené malými lymfocytmi, ktoré infiltrujú LP a ojedinele prenikajú do epitelu
4 Suspektný lymfoidný infiltrát, pravdepodobne lymfóm	Lymfatické folikuly s proliferáciou marginálnej zóny s difúznou infiltráciou LP a prenikajúce do epitelu v zhlukoch
5 MZBL typu MALT	Denzný difúzny infiltrát centrocytoidného vzhľadu v LP s prominentými LEL



modif. podľa Wotherspoon, A et al, Lancet 1993

Potreba imunohistochemie +/- molekulárnej genetiky

# MALTóm – vezmite si domov

- ▶ biopsia je prvou voľbou pri infekcii H.pylori v prípade podozrenia na MALT lymfóm
- ▶ H. pylori negatívni pacienti s gastrickým MALT lymfómom môžu profitovať z eradikačnej liečby H. pylori
- ▶ dôkaz monoklonality (PCR Biomed-2) nie je prerekvizitou pre diagnózu MALT lymfómu
- ▶ monoklonalita B buniek bola dokázaná v 1–4% prípadov inak typickej chronickej gastritídy
- ▶ dnešné poznatky nepodporujú potrebu vyšetrenia klonality v pacientov po liečbe gastrických MALT lymfómov

EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT

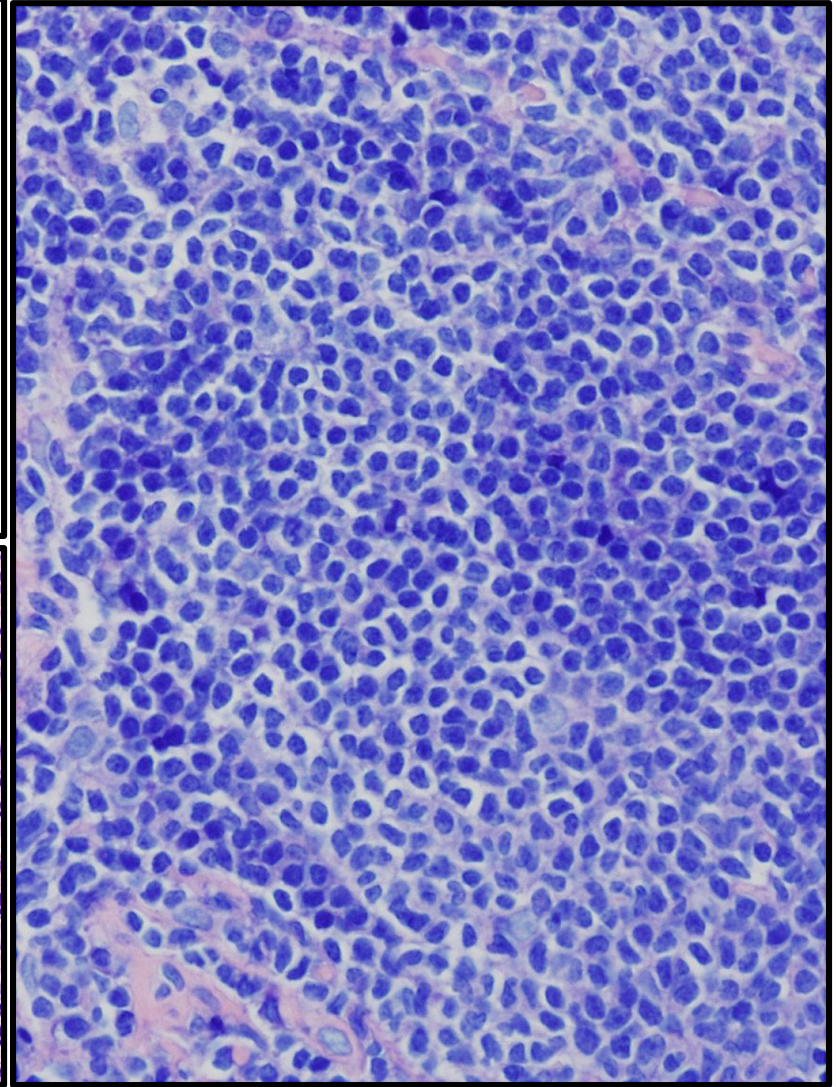
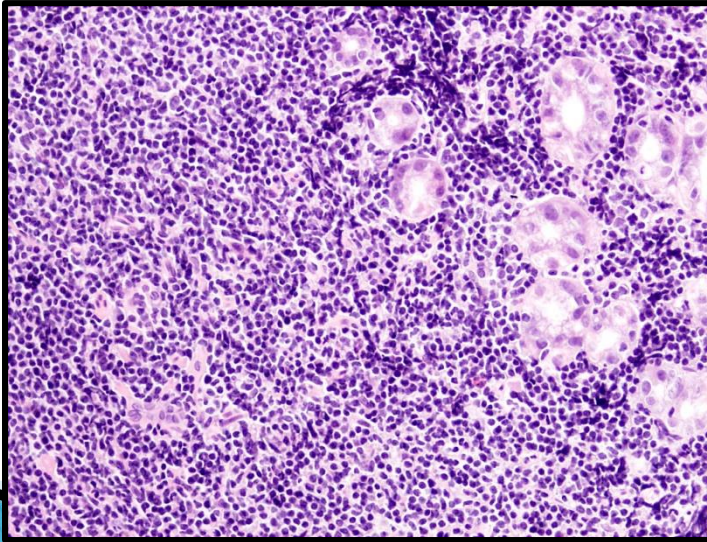
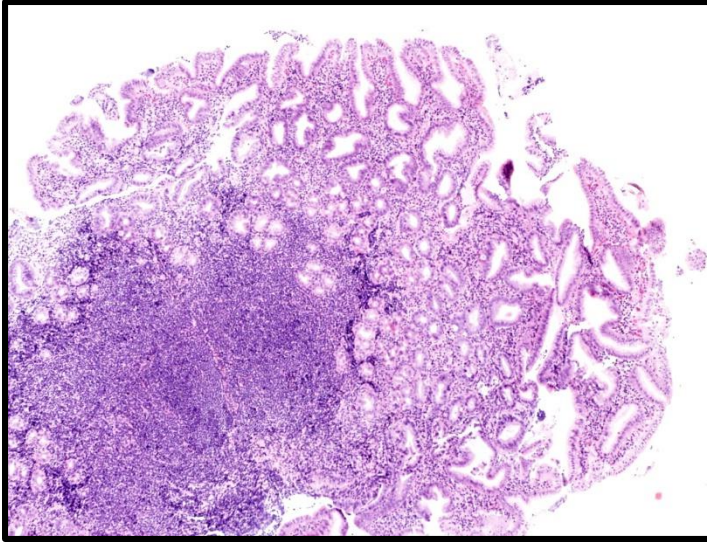
*Gut* 2011;**60**:747–758. doi:10.1136/gut.2010.224949



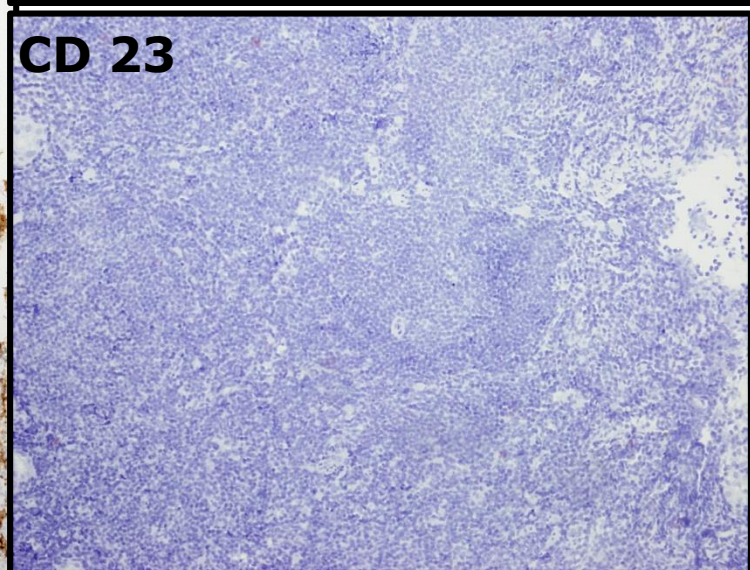
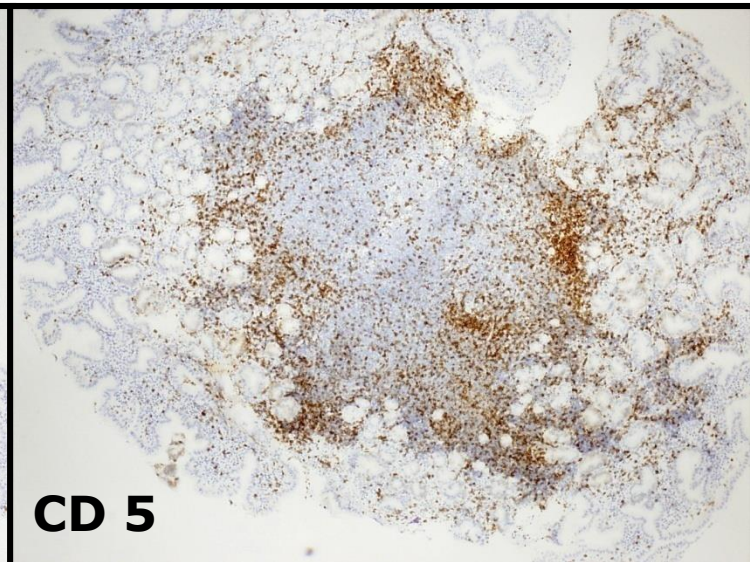
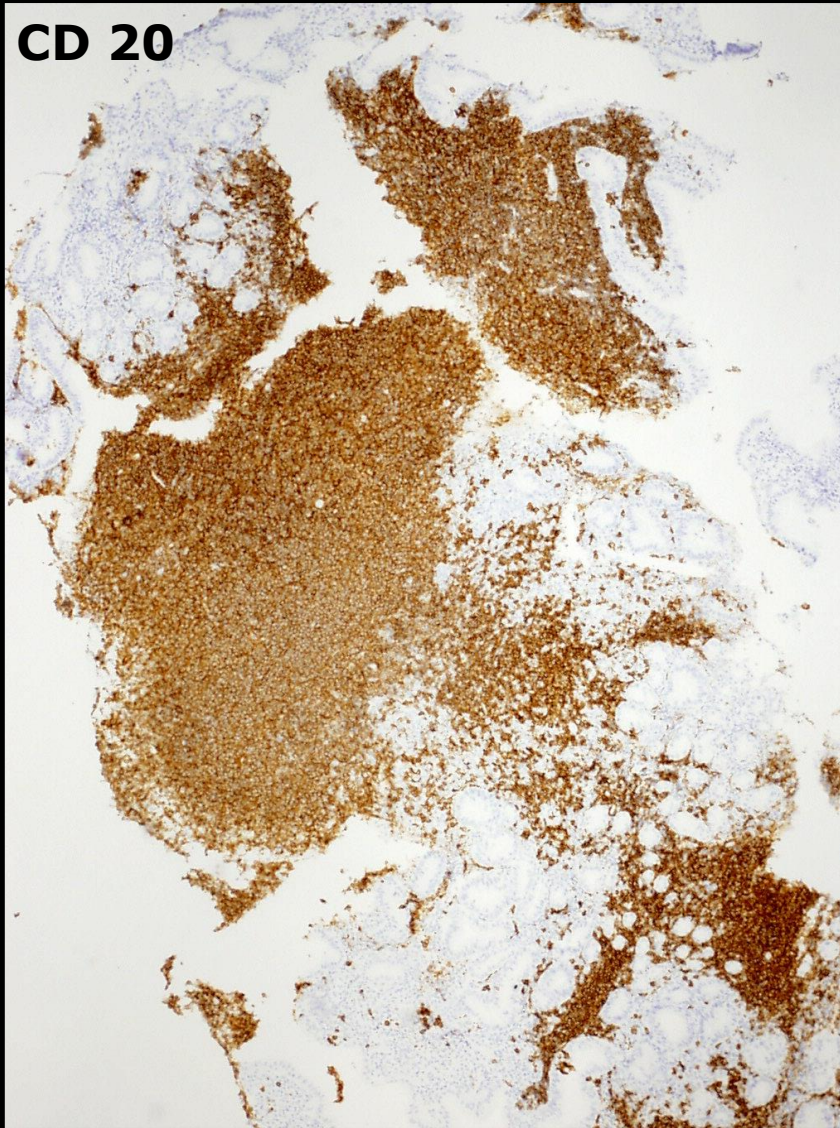
# Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

- ▶ primárne sa vyskytuje v najmä v črevnom trakte, v žalúdku je extrémne zriedkavý
- ▶ pri multifokálnom výskyte sa manifestuje ako tzv. lymfomatózna polypóza
- ▶ dnes klinicky zjavne nehomogénna skupina, ide o dve choroby
- ▶ morfológicky konvenčný, plemomorfný a blastoidný variant – dif. dg. DLBCL, HGCL, *LB*
- ▶ časť prípadov negatívnych pri dôkaze CD5, alebo cyklínu D1 – potreba genetiky, resp. SOX11

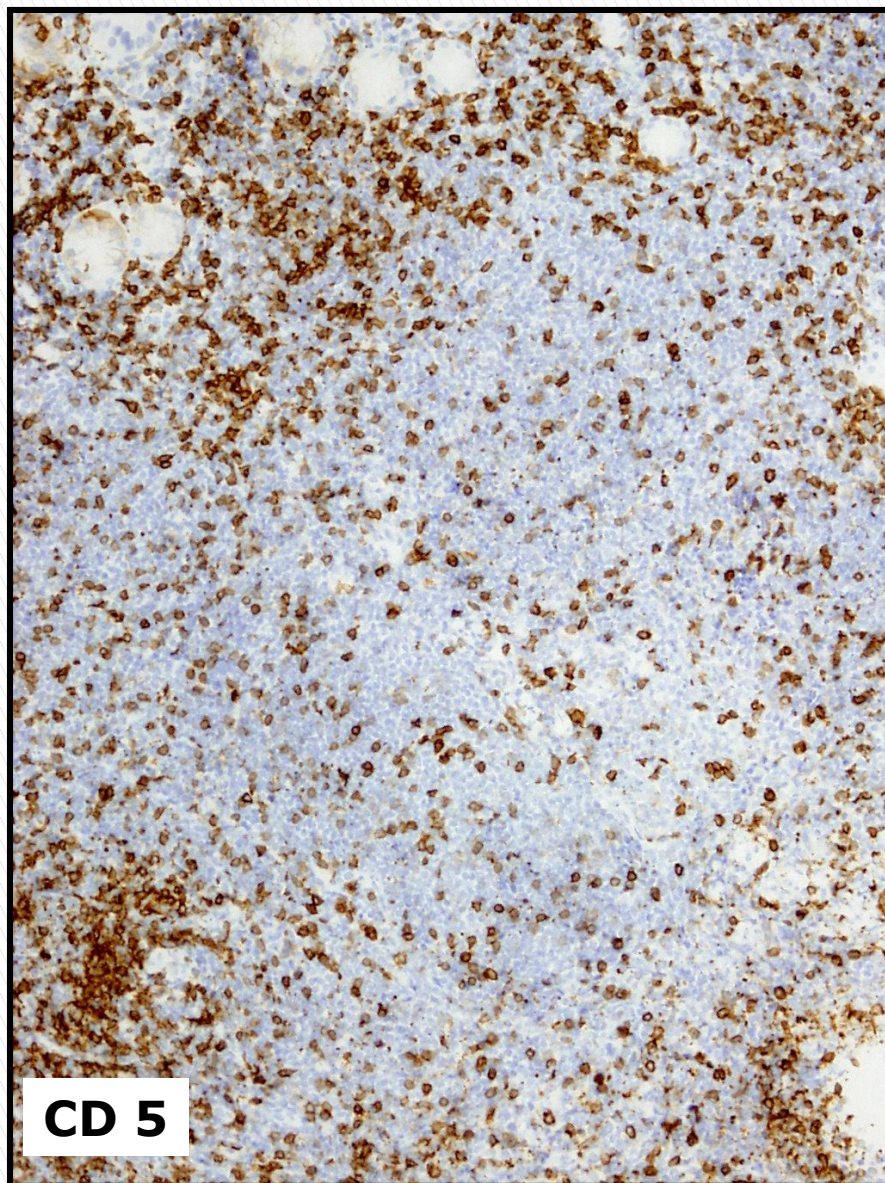
# Muž, 64 r., klinická dg. CLL



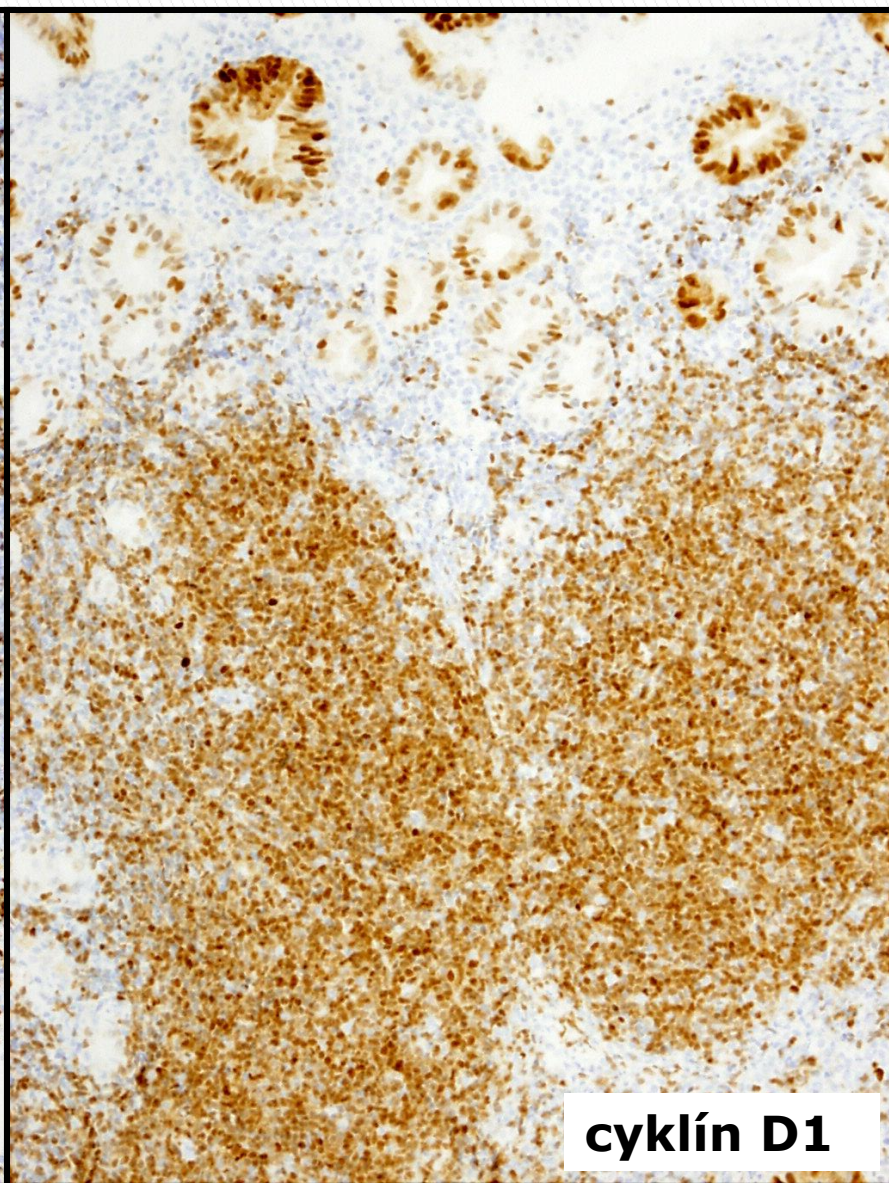








**CD 5**



**cyklín D1**



# Diagnóza

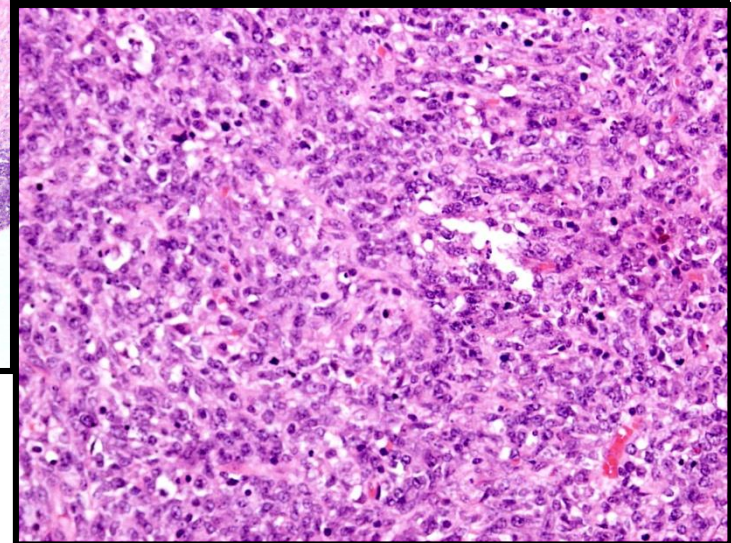
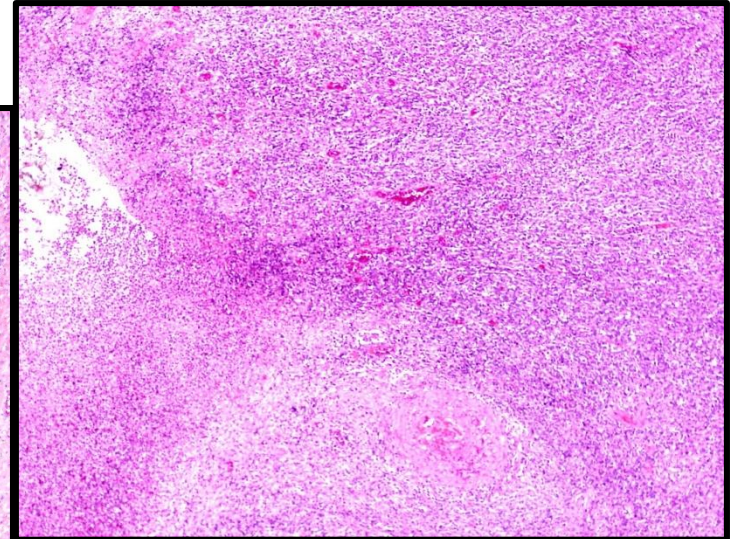
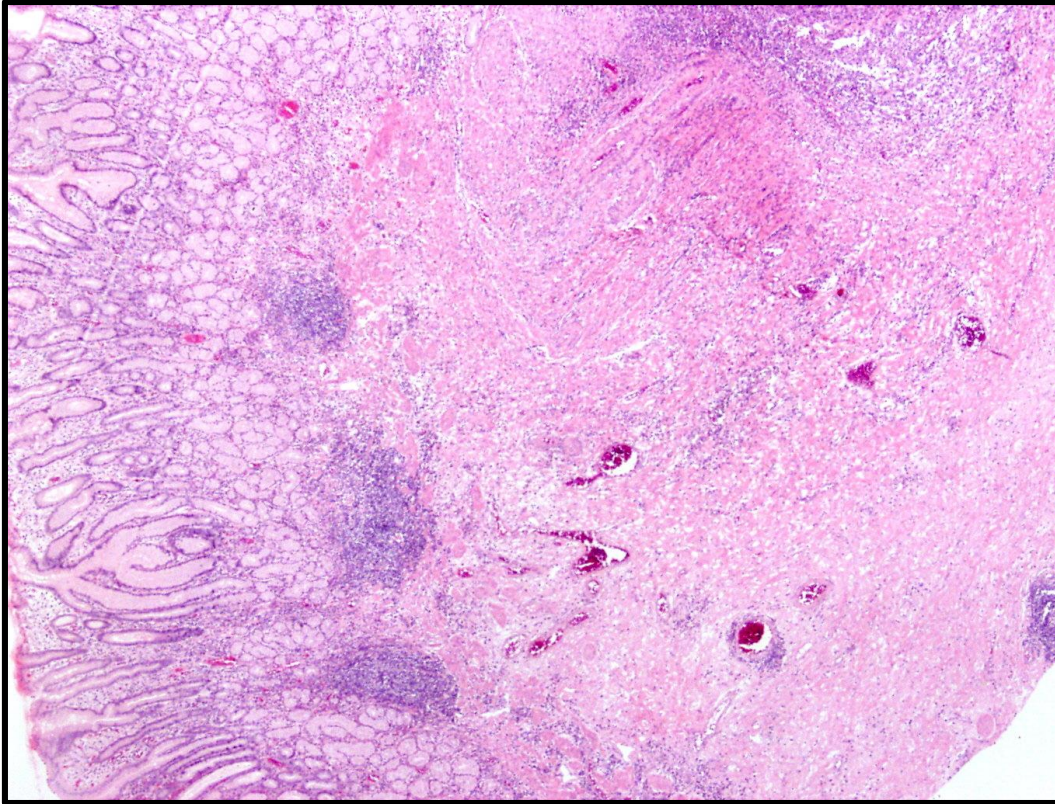
MCL, CD5 negatívny konvenčný typ

# Blastické B-NHL (bb. 2x väčšie ako lymfocyt)

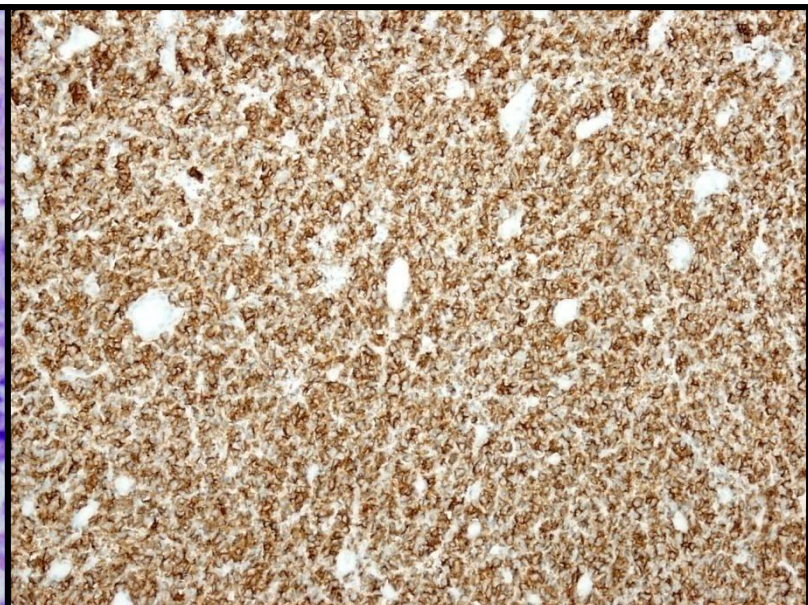
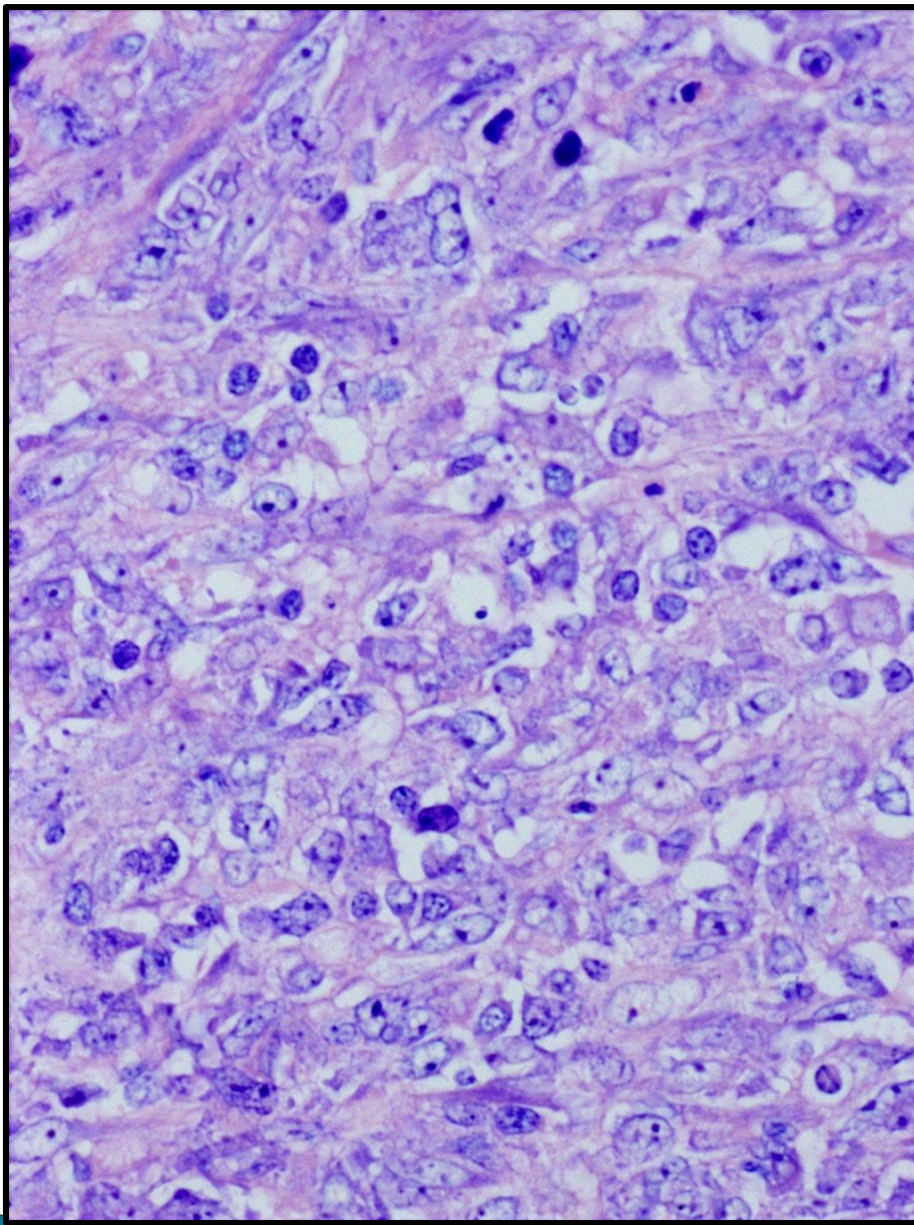
- ▶ DLBCL – môže vzniknúť „de novo“, alebo transformáciou z MALTómu (30–50%)
- ▶ WHO neodporúča používať termín „high grade MALTóm“
- ▶ odlíšenie primárnych DLBCL a sekundárne blasticky transformovaných DLBCL nie je klinicky významné
- ▶ subtypizácia je analogická s nodálnymi DLBCL
- ▶ dif. dg. odlíšenie od epitelových a iných nádorov
- ▶ iné typy – BL, prípadne HGBL, vrátane tzv. DH/TH



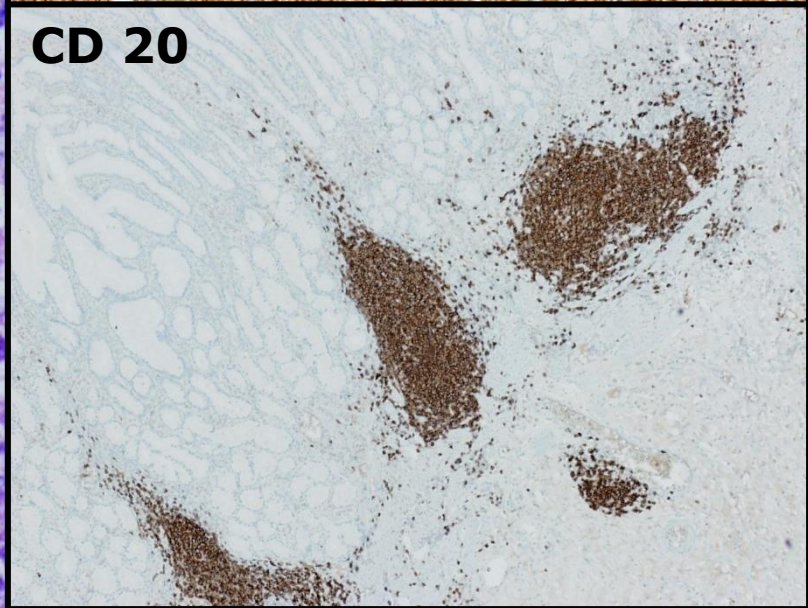
žena, 62 r., chronický ulkus žalúdka, opakovane histologizovaný bez dôkazu malignity, liečba PPI bez efektu, podozrenie na ulkus Ca



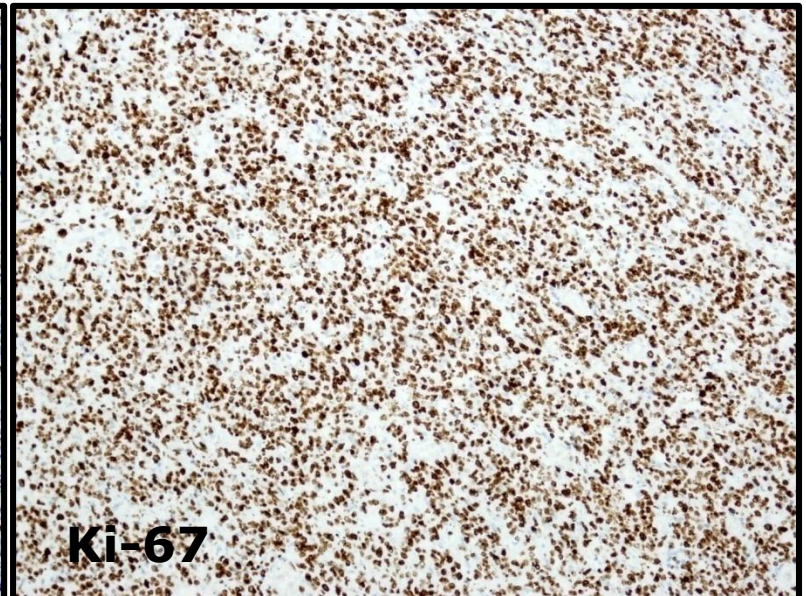
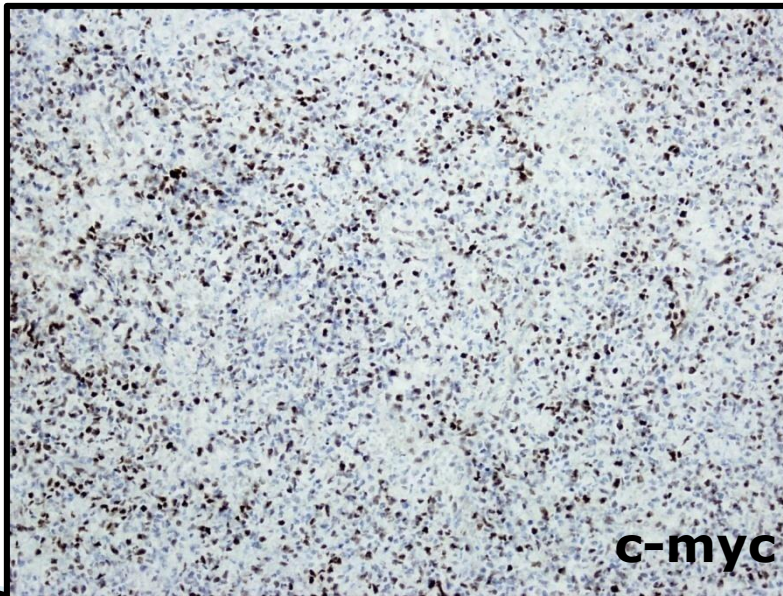
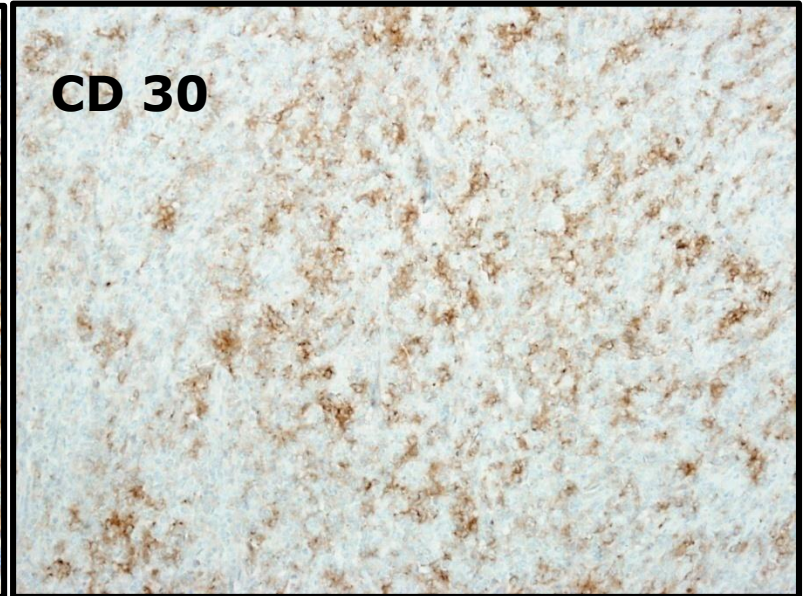
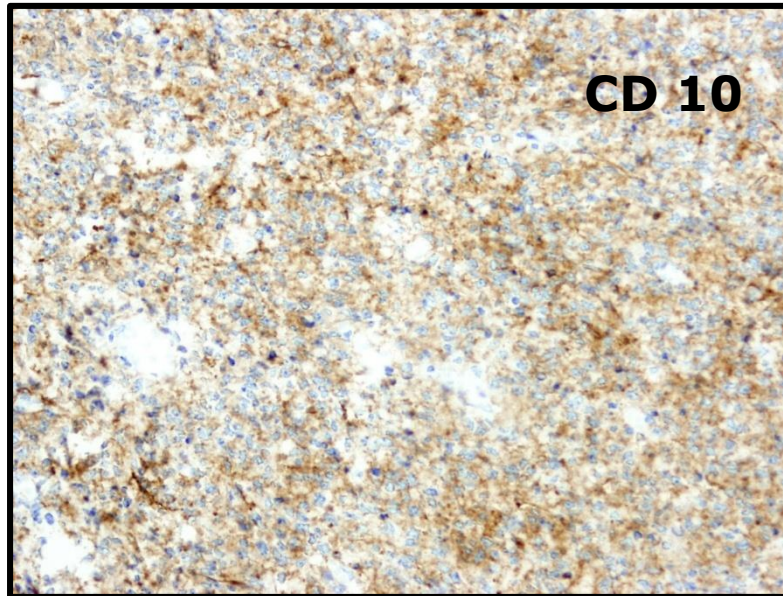




**CD 20**





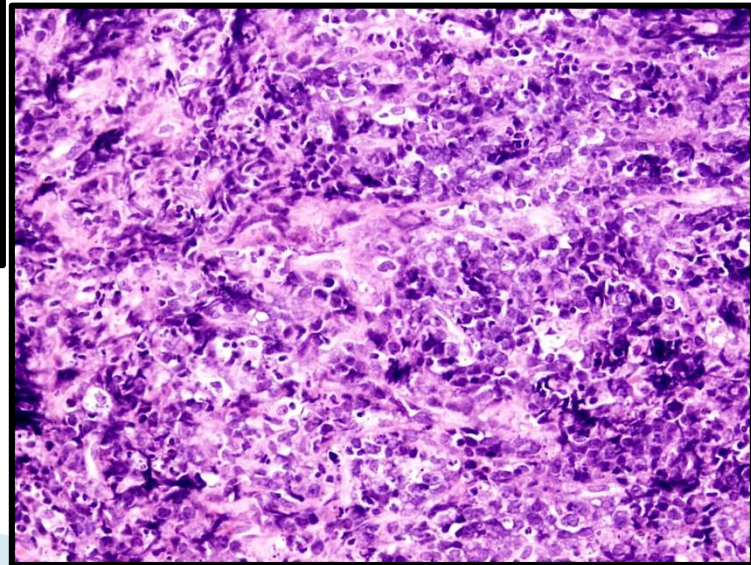
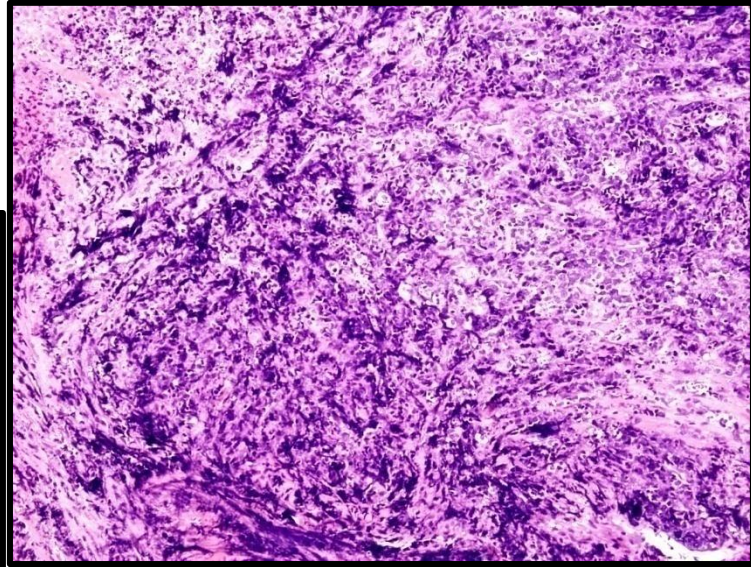
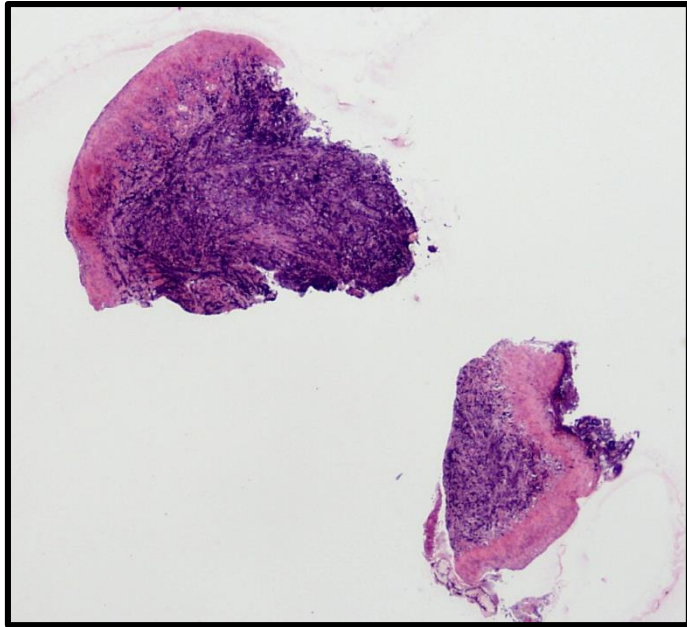


# Diagnóza

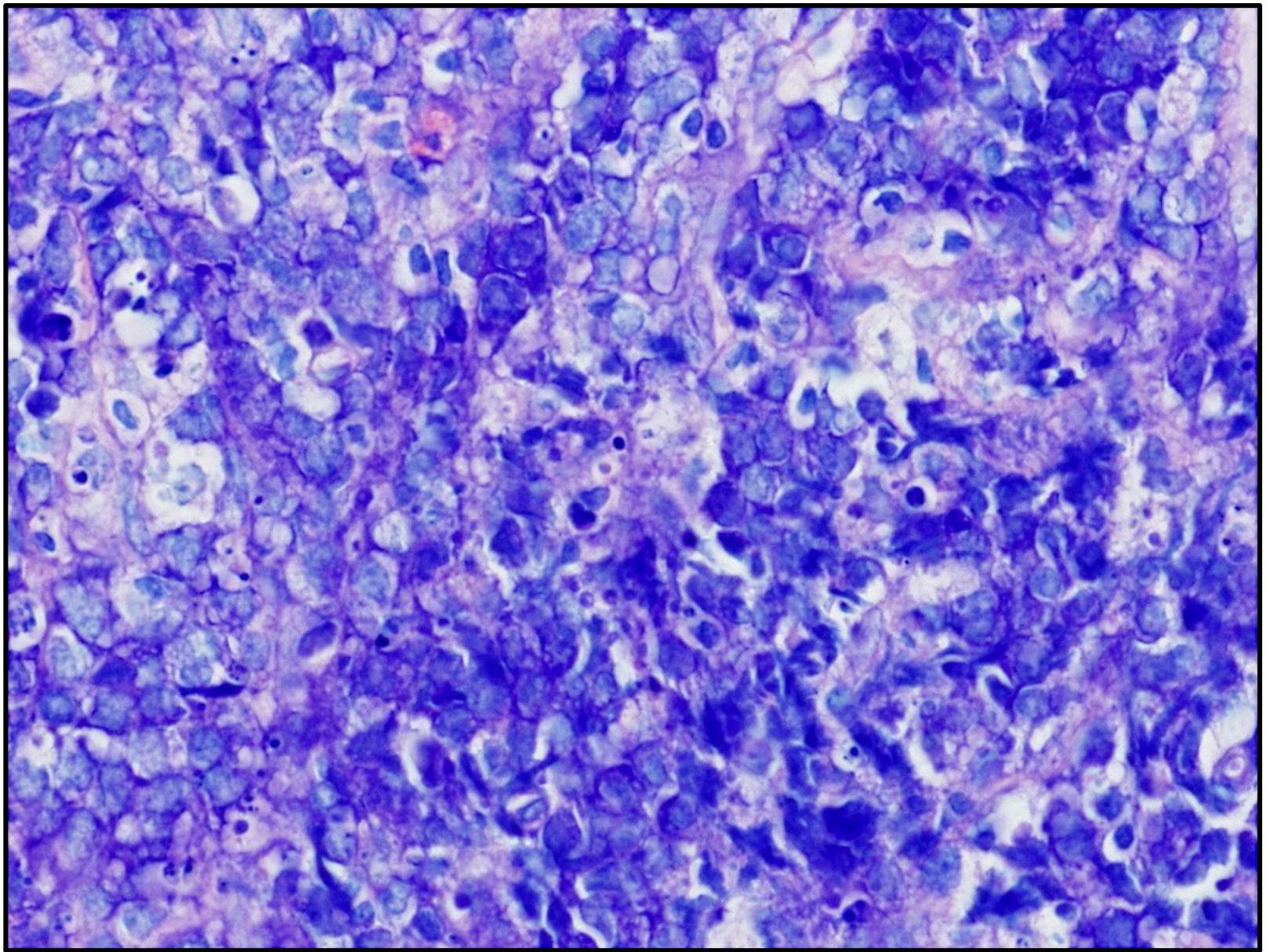
Blastický B-NHL, typu DLBCL (NOS), anaplastický variant s GCB fenotypom



# žena, 56r., tumorózna exulcerácia pyloru a duodena

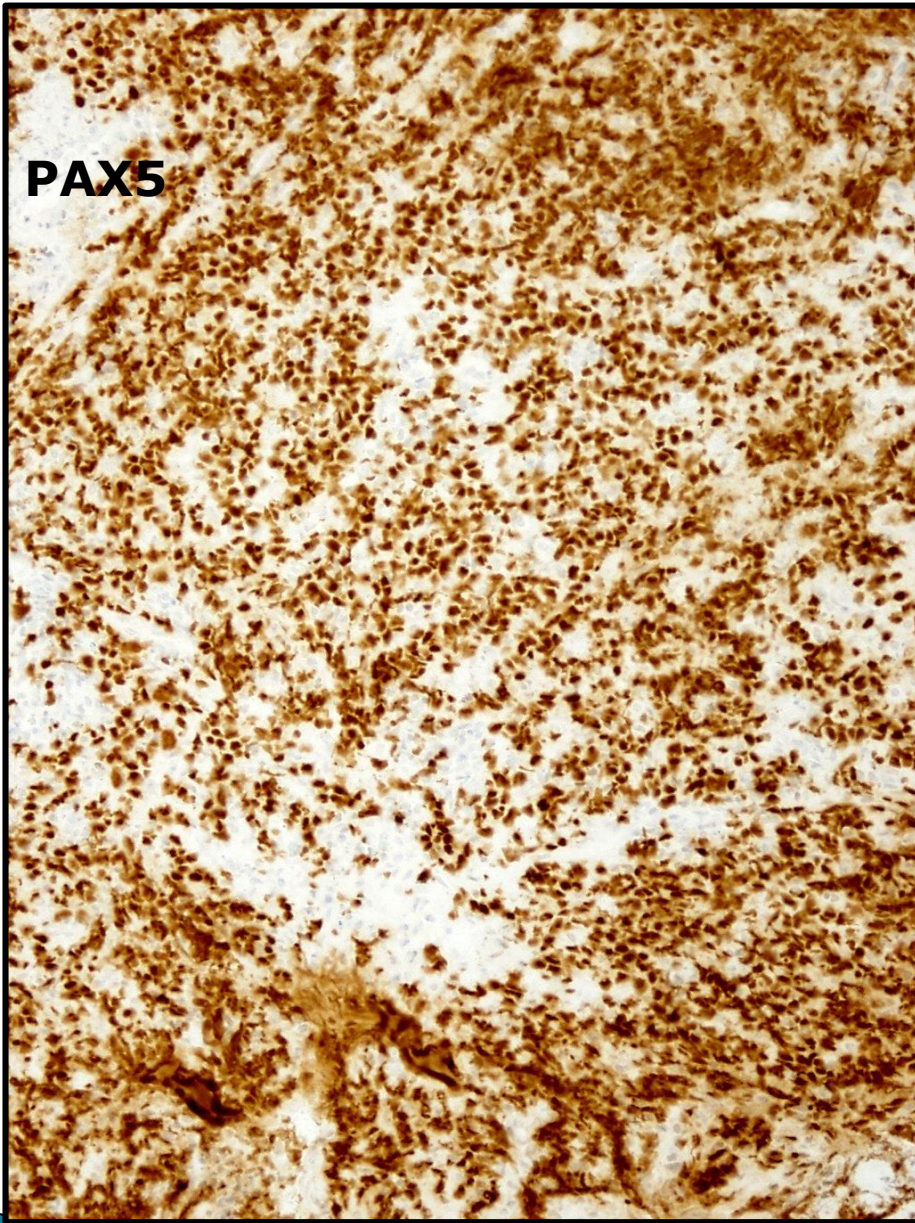




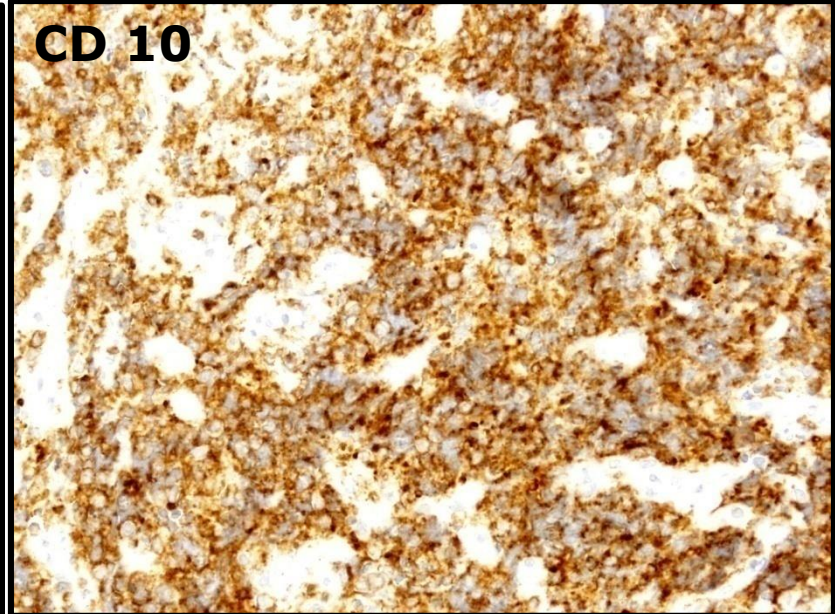




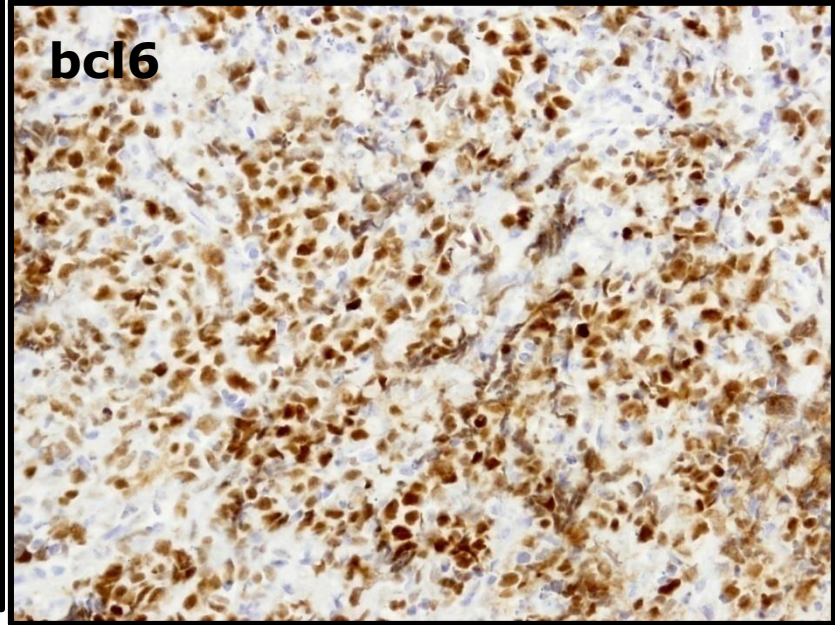
**PAX5**



**CD 10**

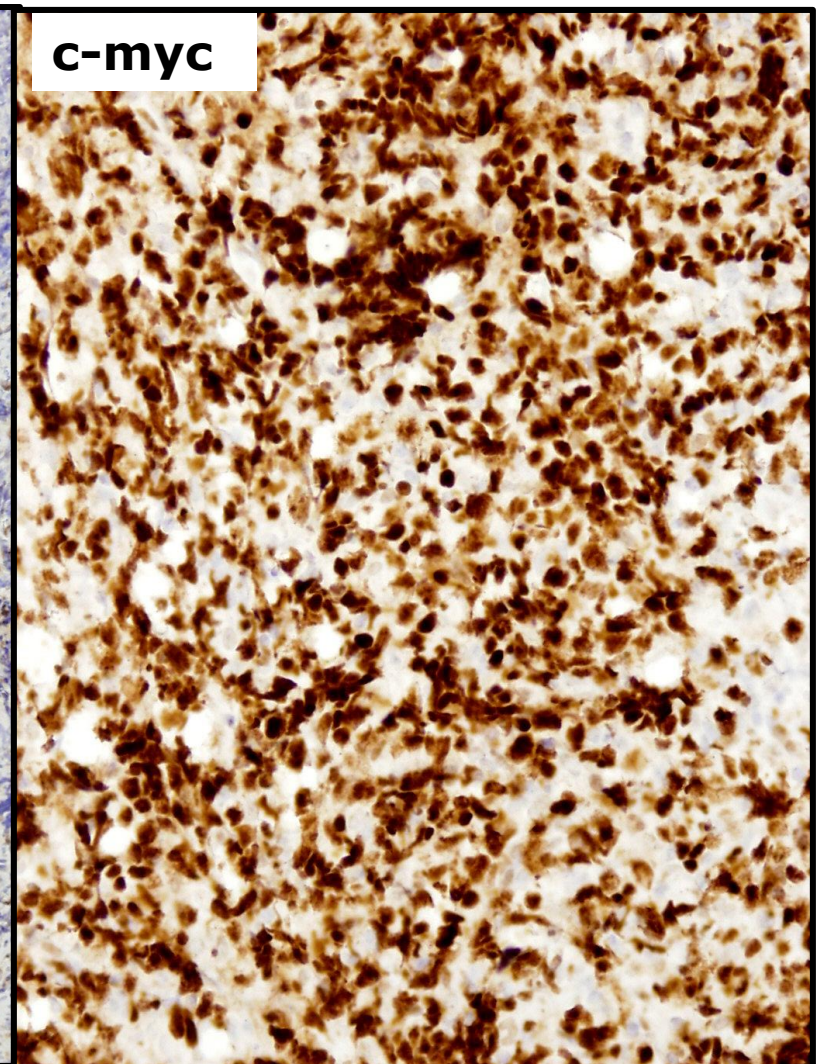
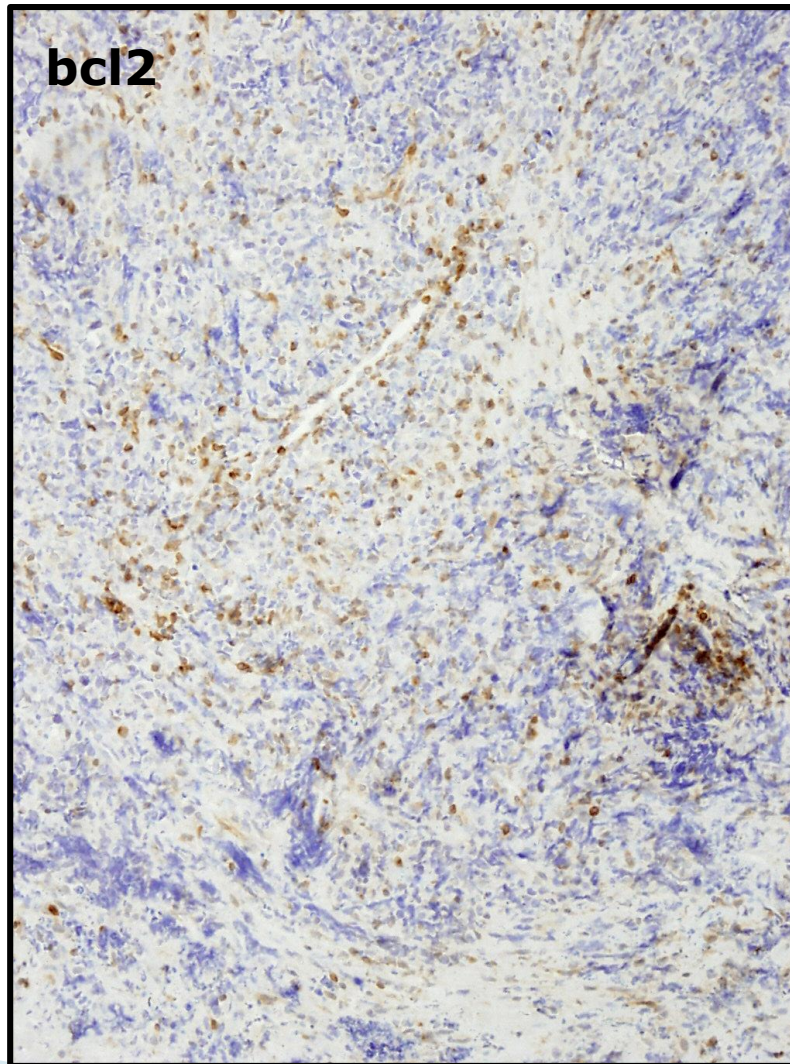


**bcl6**





# dokázaná prestavba MYC ...

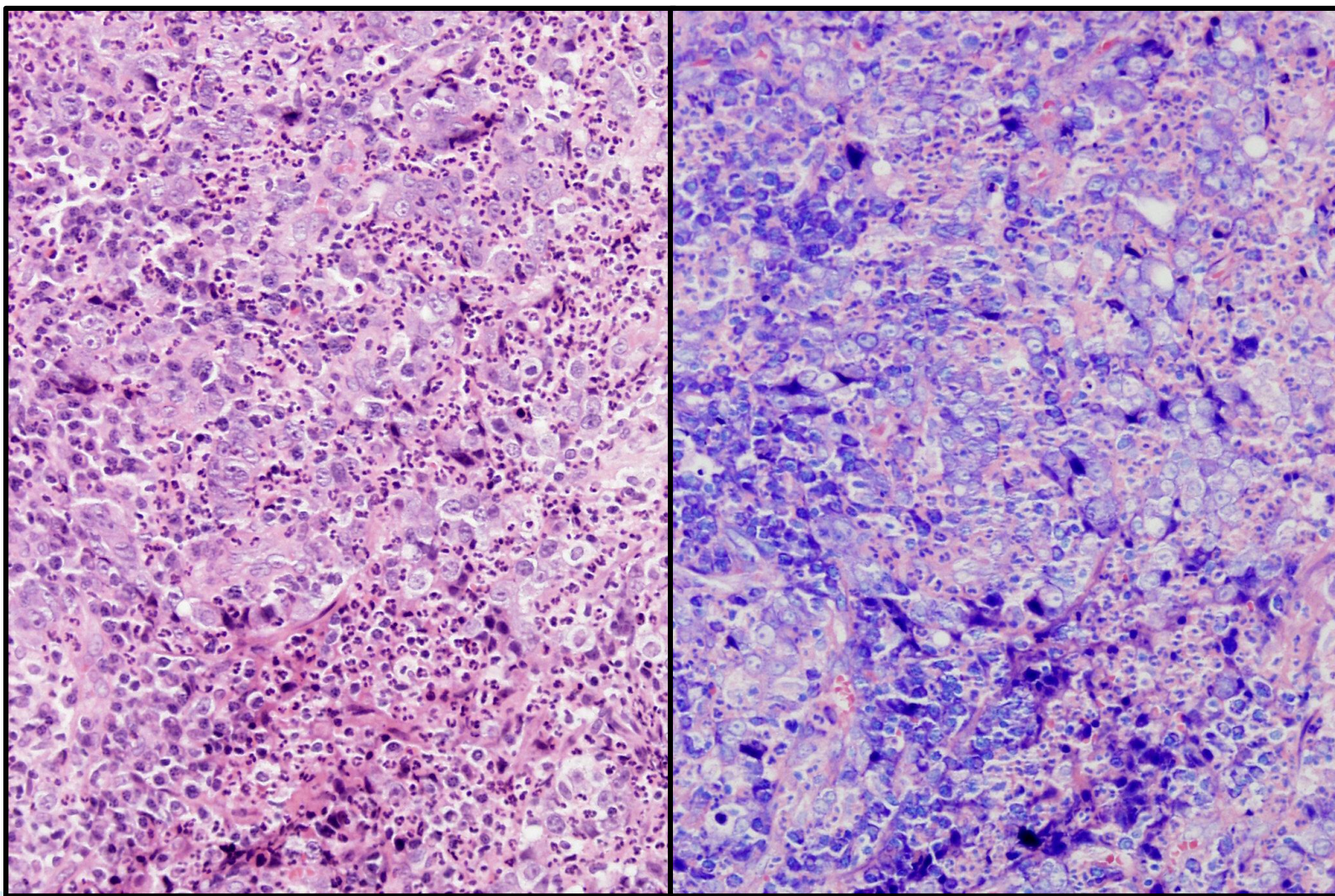




# Diagnóza

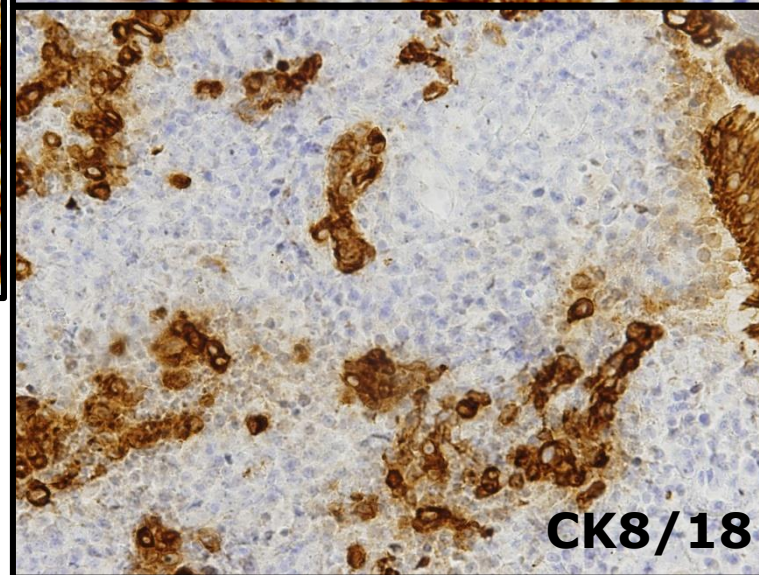
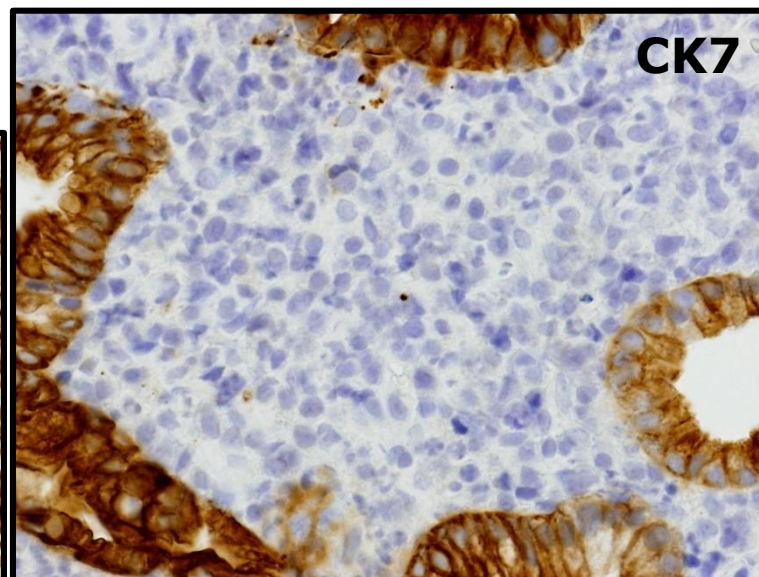
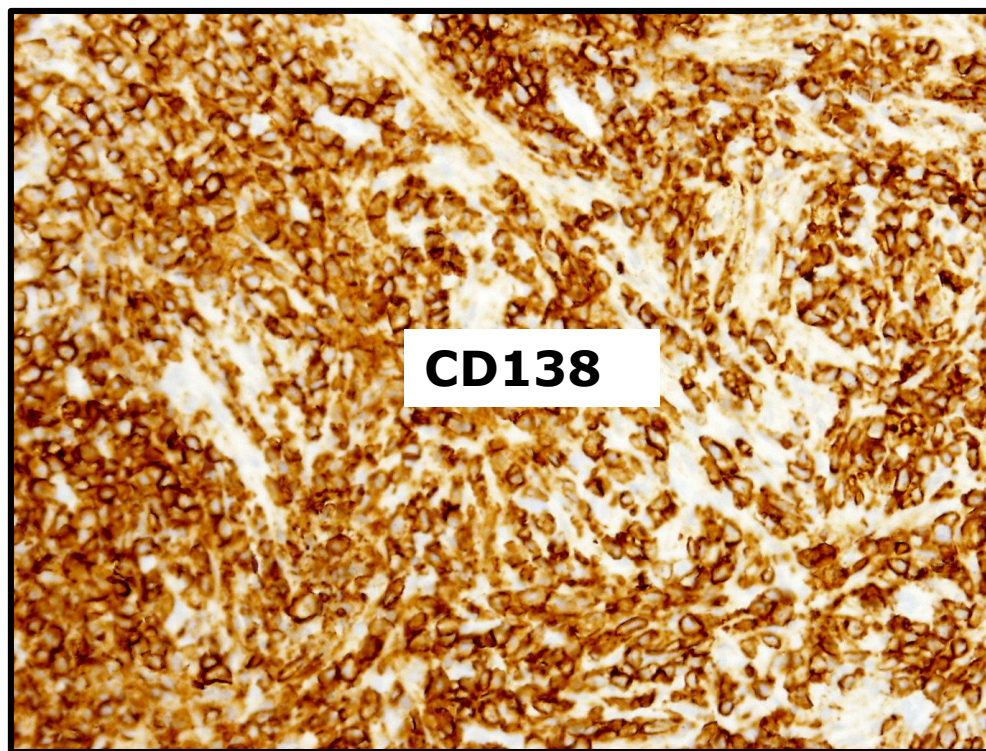
Blastický B-NHL, NOS s dokázanou  
prestavbou MYC génu, BL verzus HGBL

muž, 64 r. tumor žalúdka, CD45+



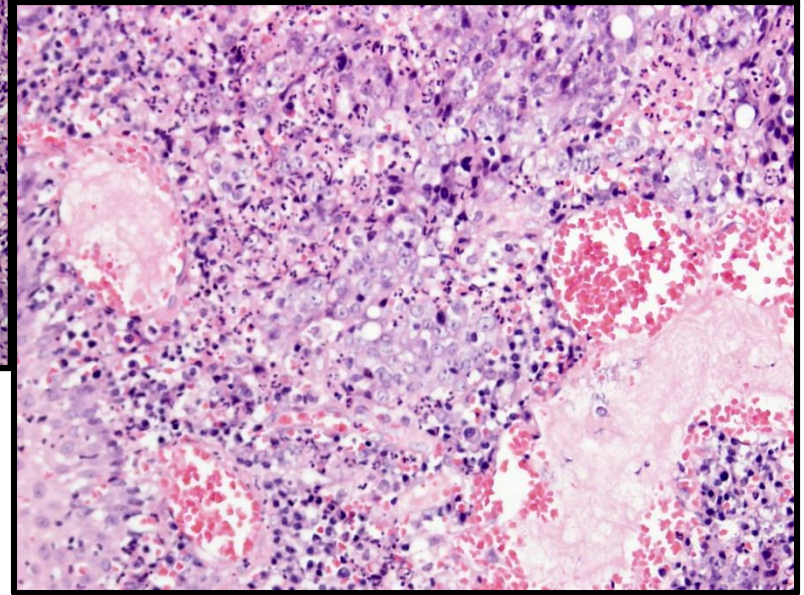
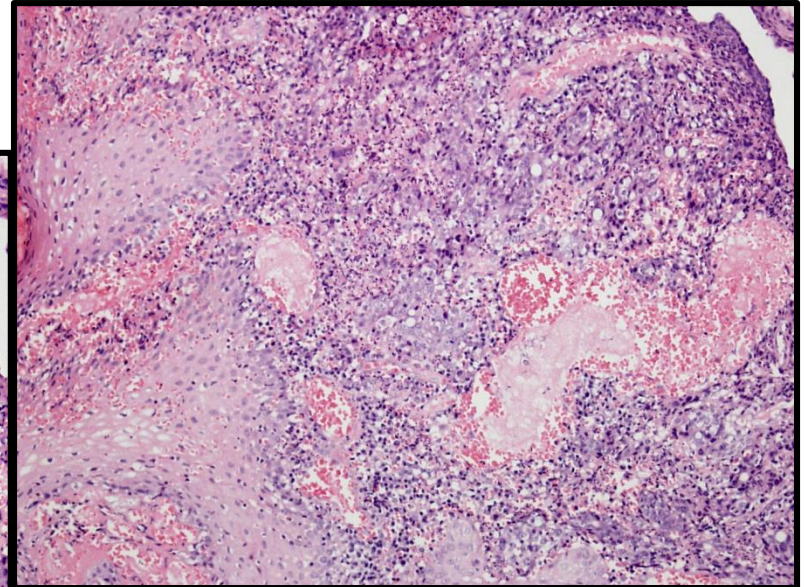
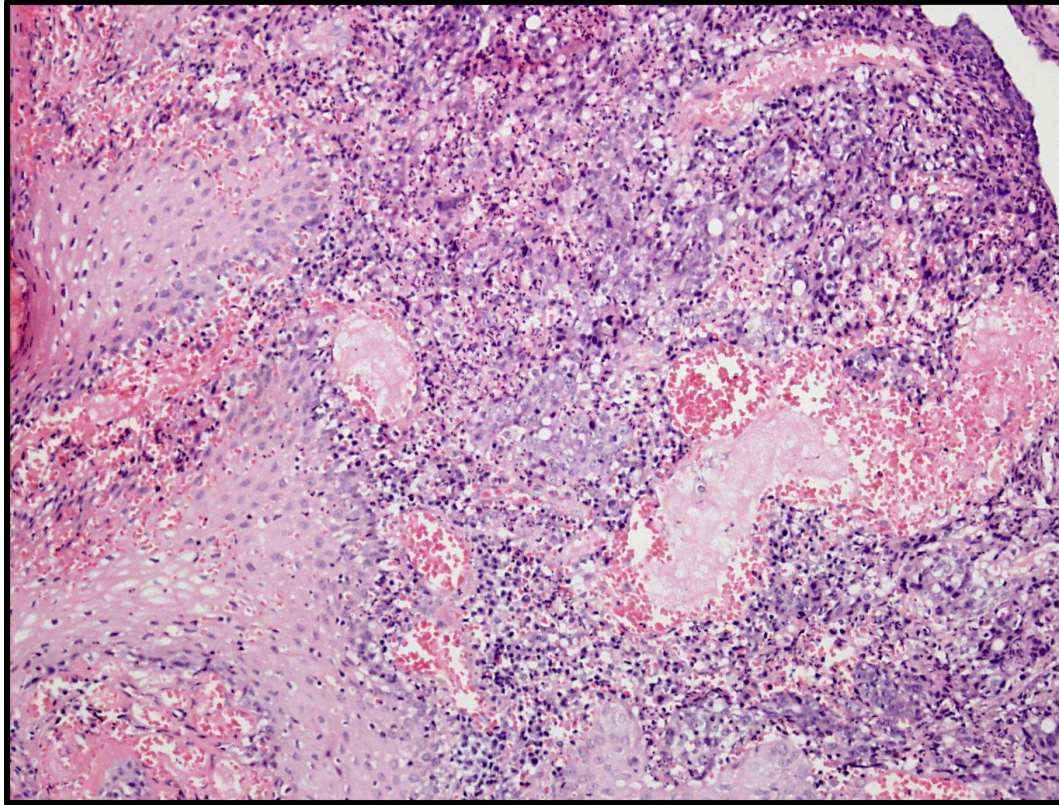


Fenotyp: CK7-, CK8/18-, KL-1-, CD20-, PAX-5-, CD3-, CD5-, CD10-, CD30-, CD43 a bcl-2 sčasti+, granzým B- , CD138+, bez exprese monotypického c-Ig.

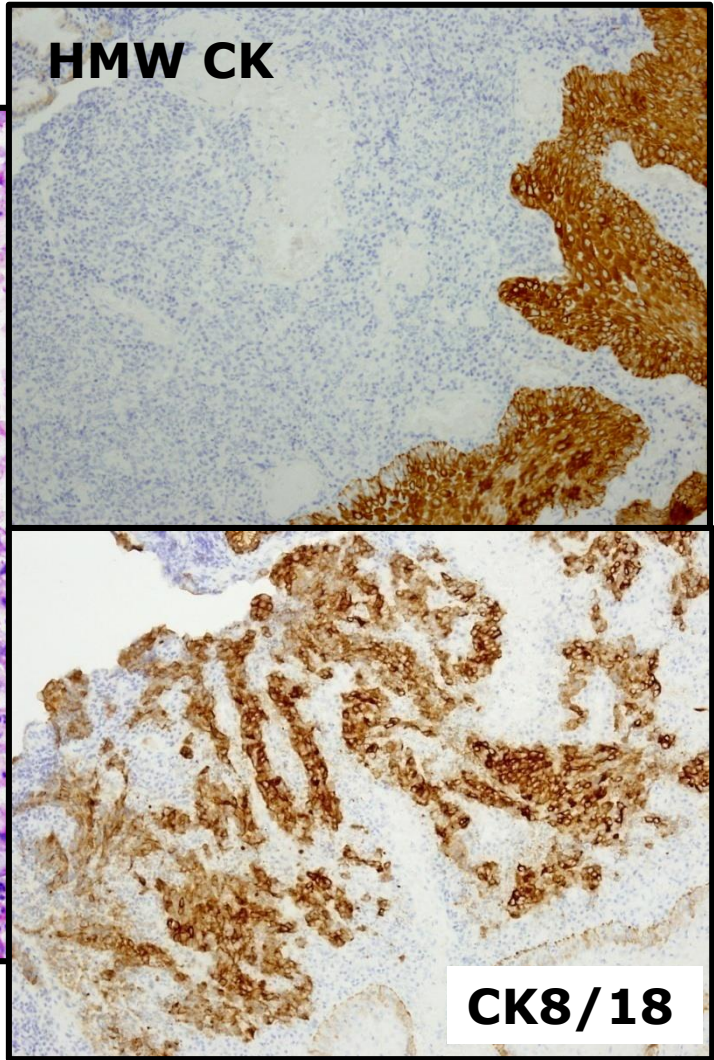
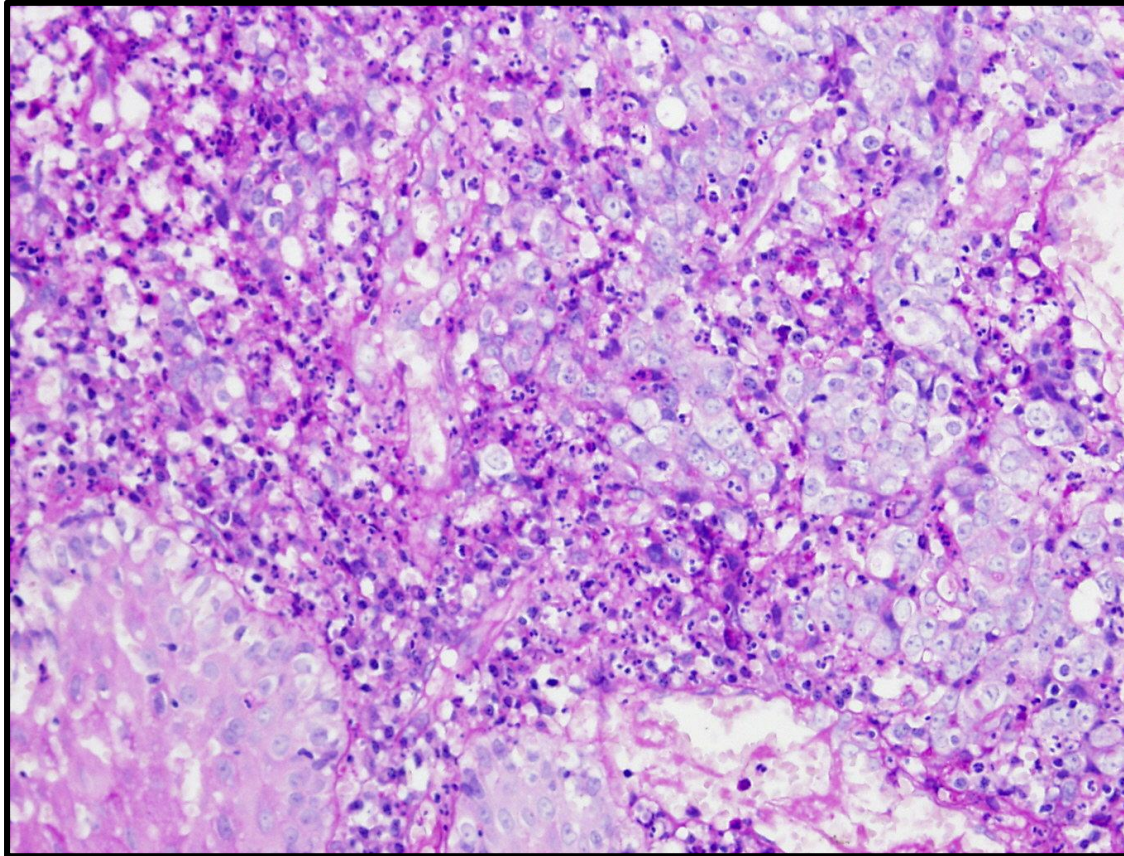




# rebiopsia

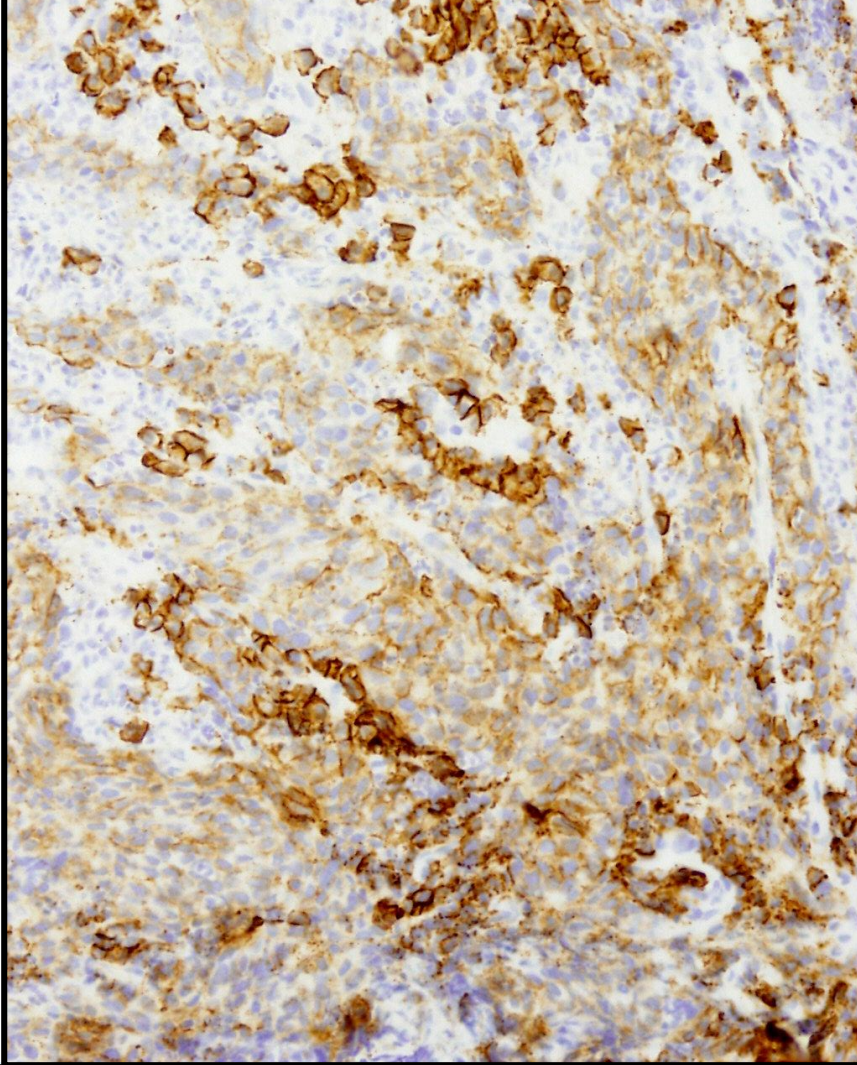




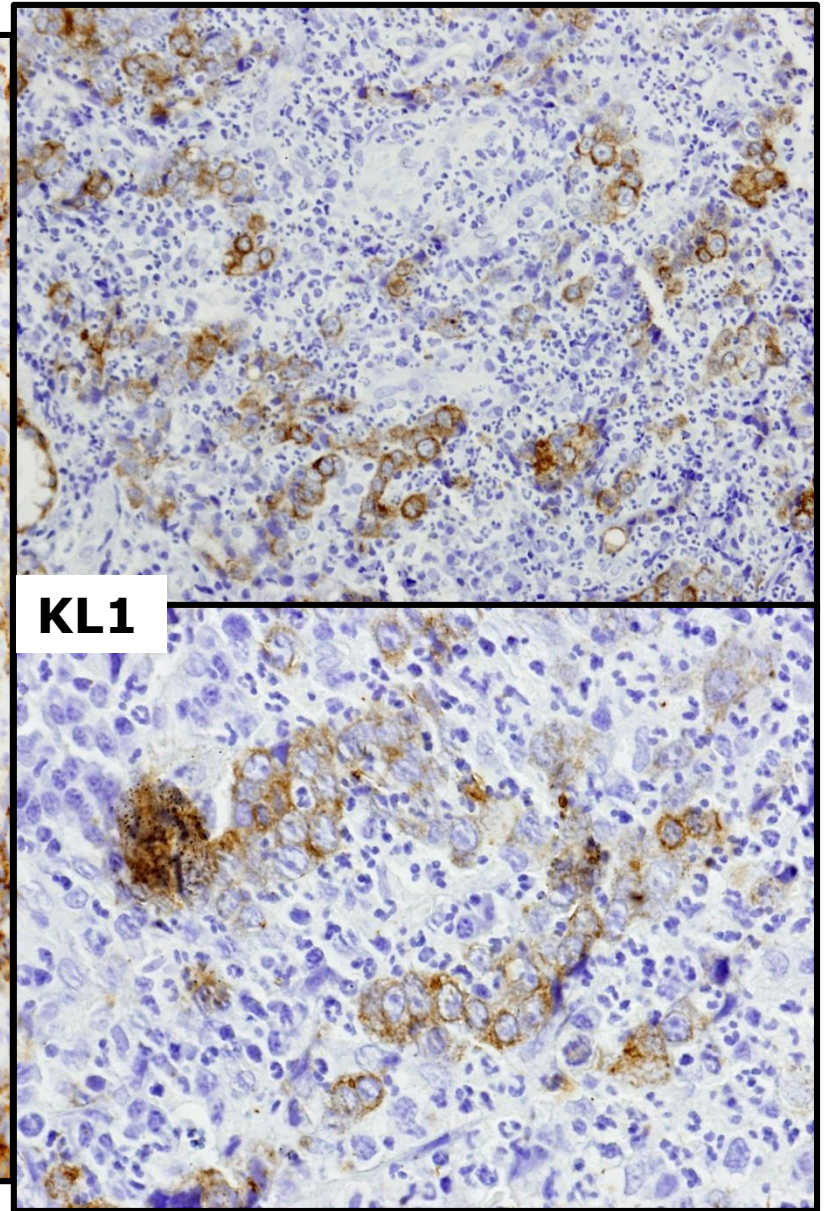




**CD138**



**KL1**

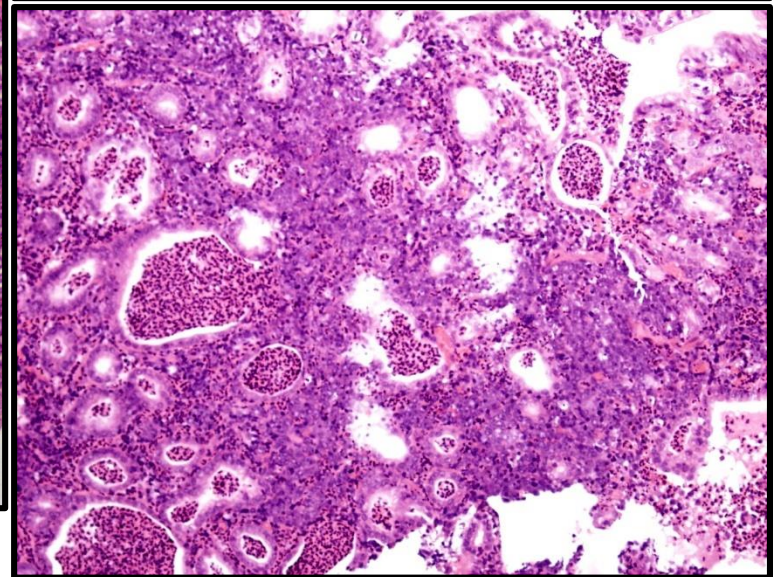
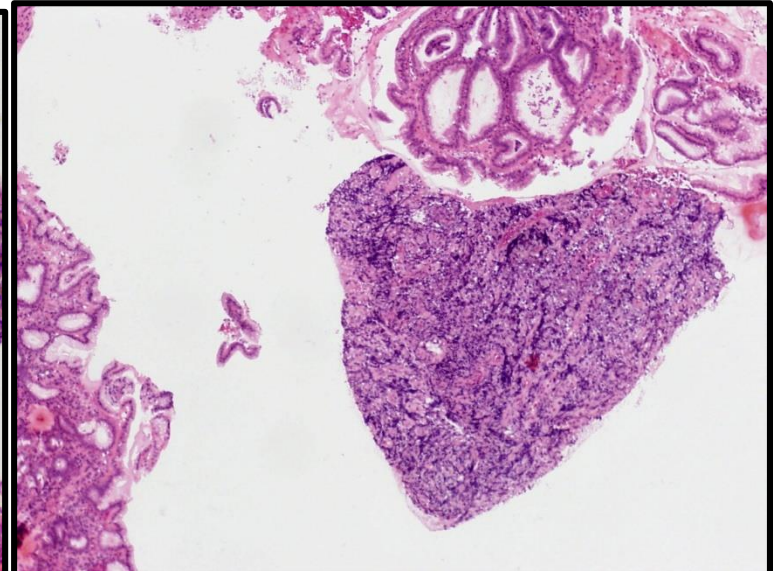
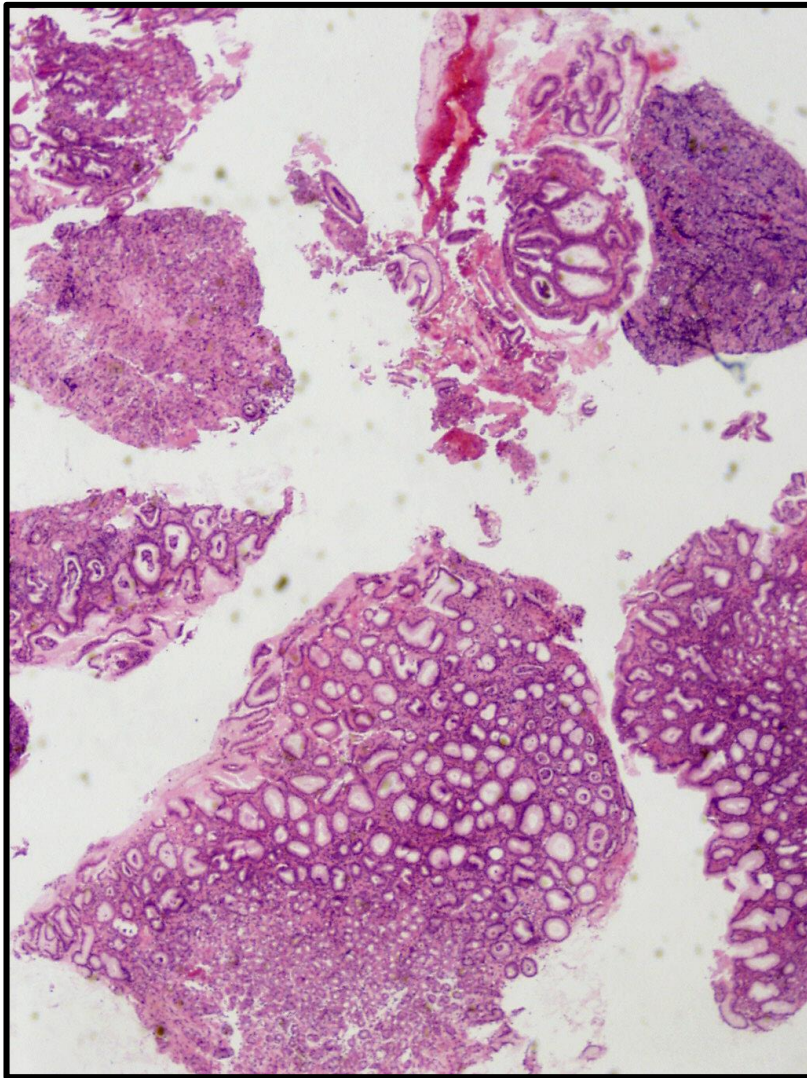




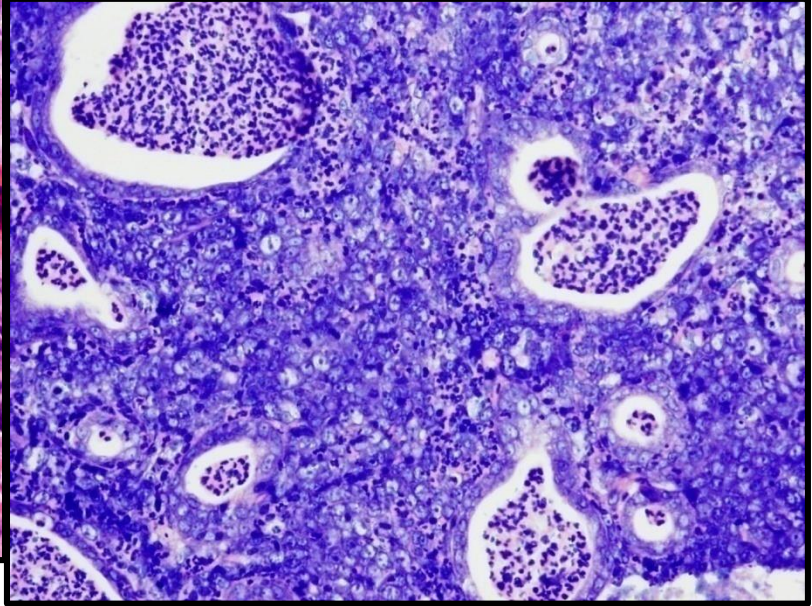
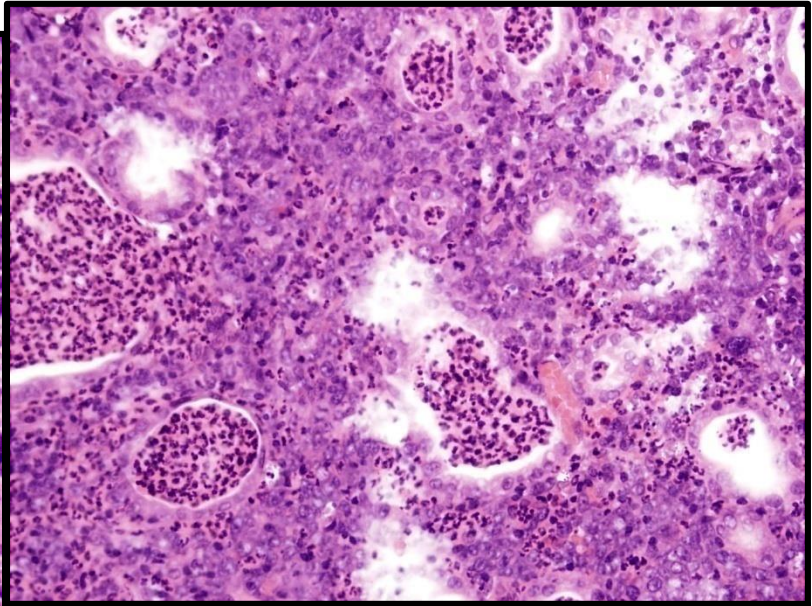
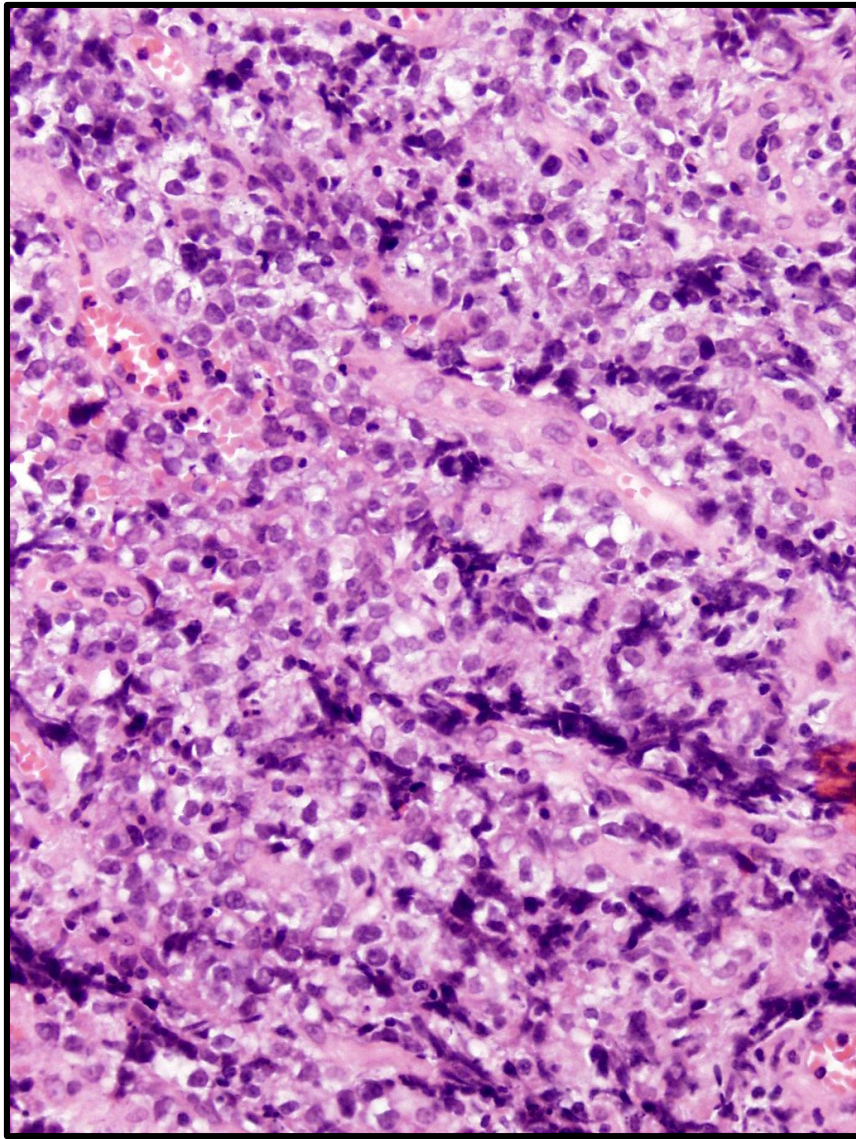
# Diagnóza

Nediferencovaný adenokarcinóm  
imitujúci blastický B-NHL

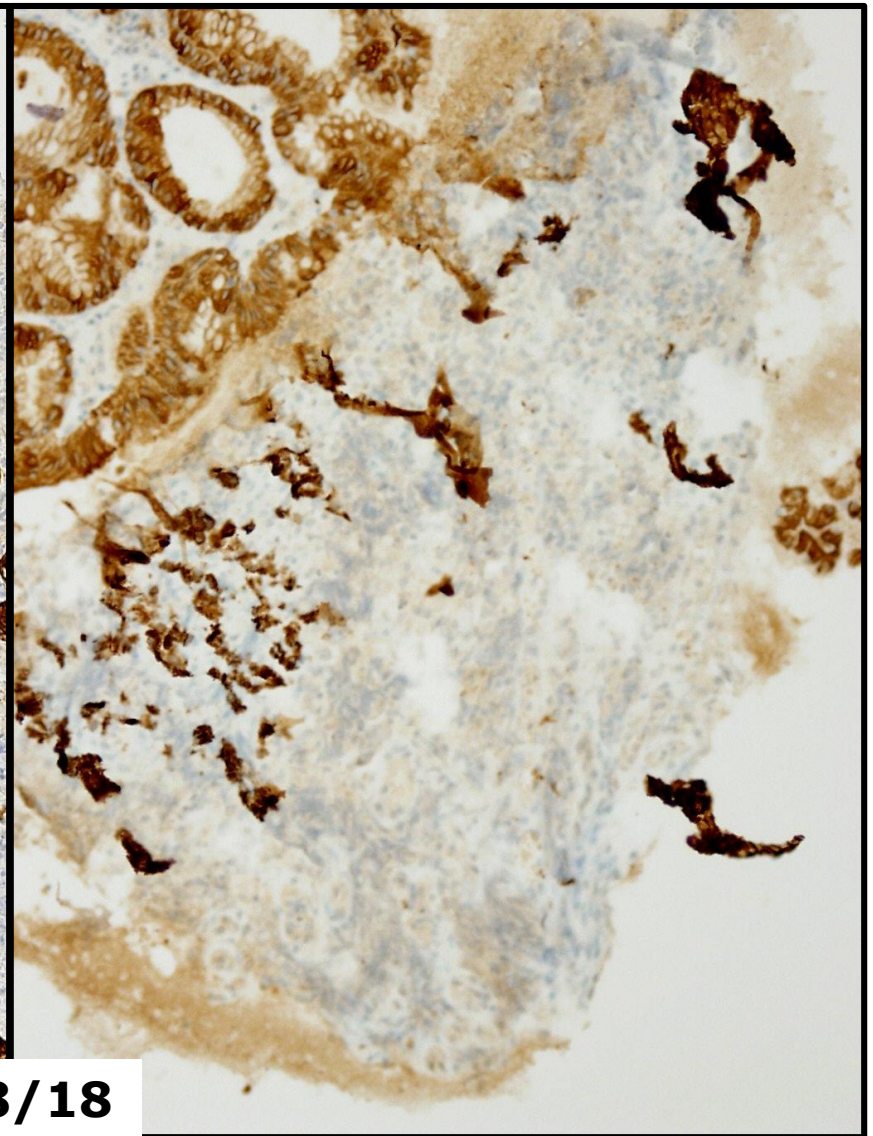
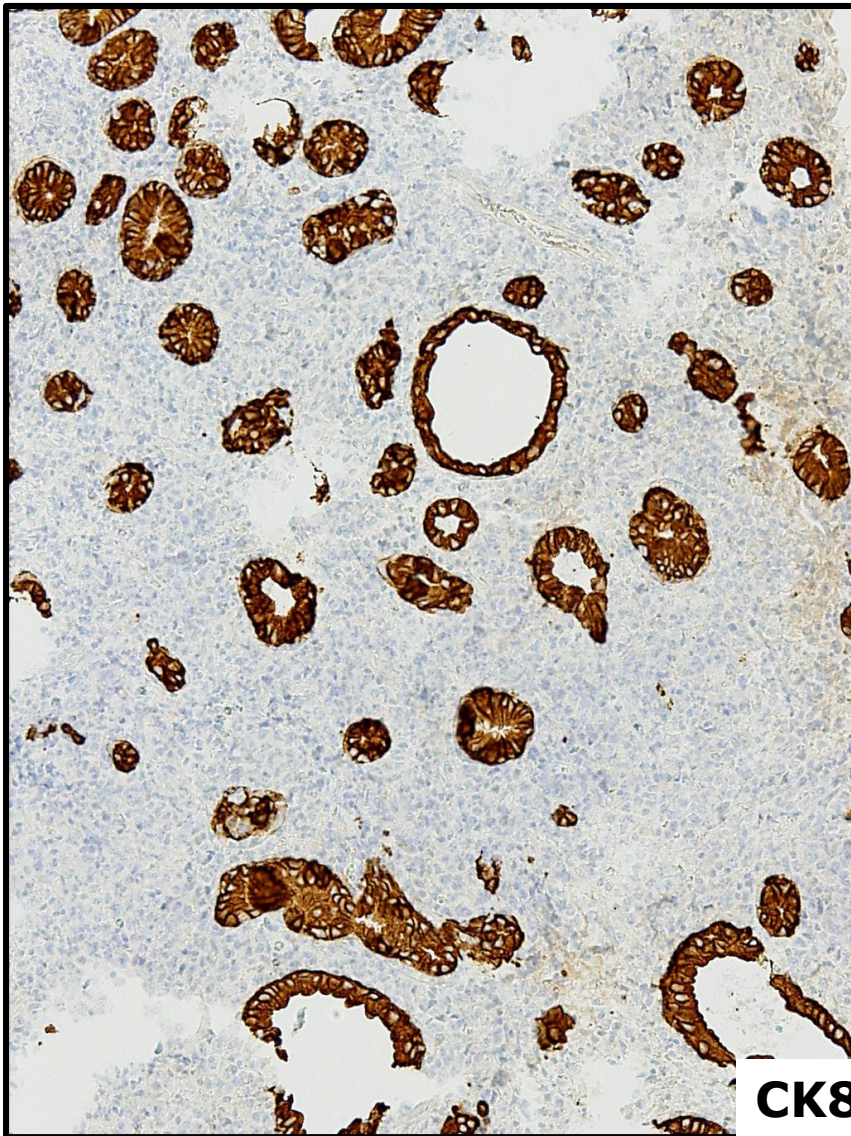
# muž, 57 r., vřed a polyp žalúdka







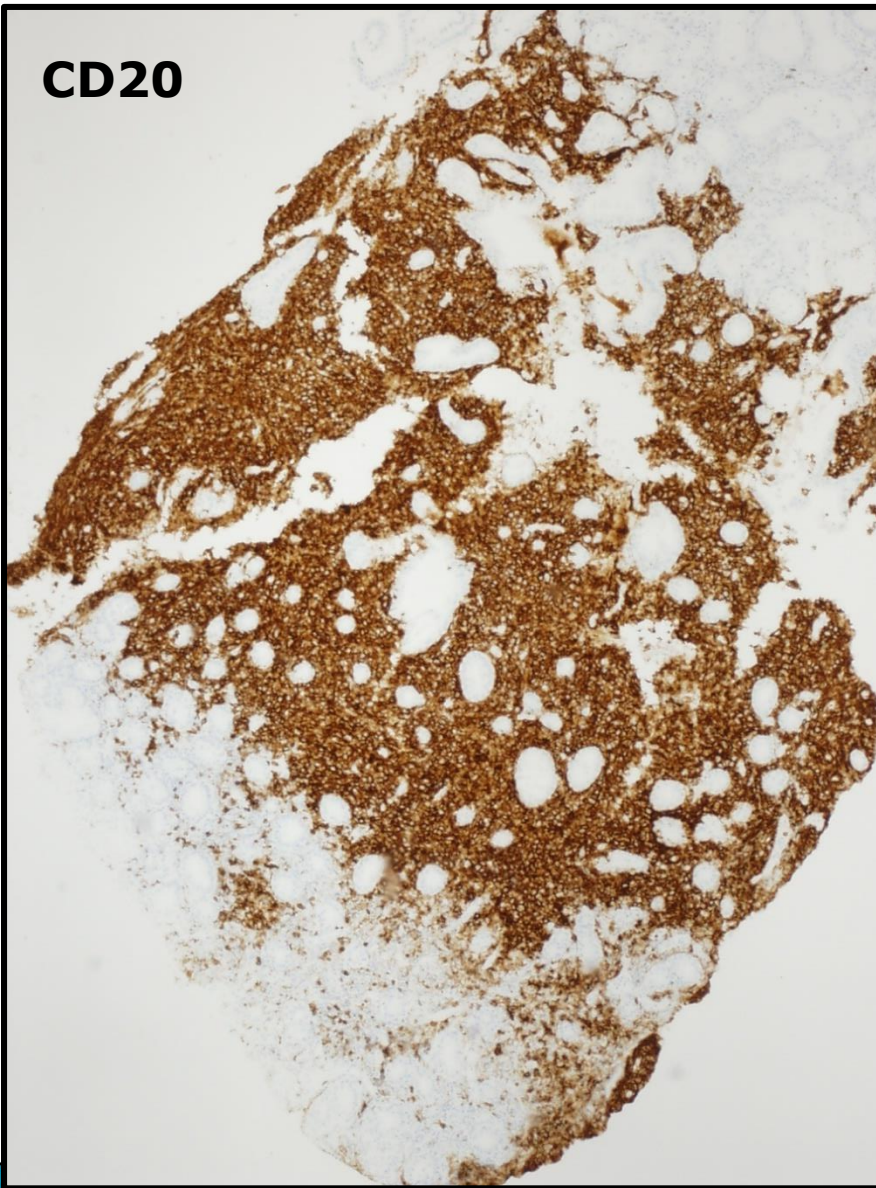




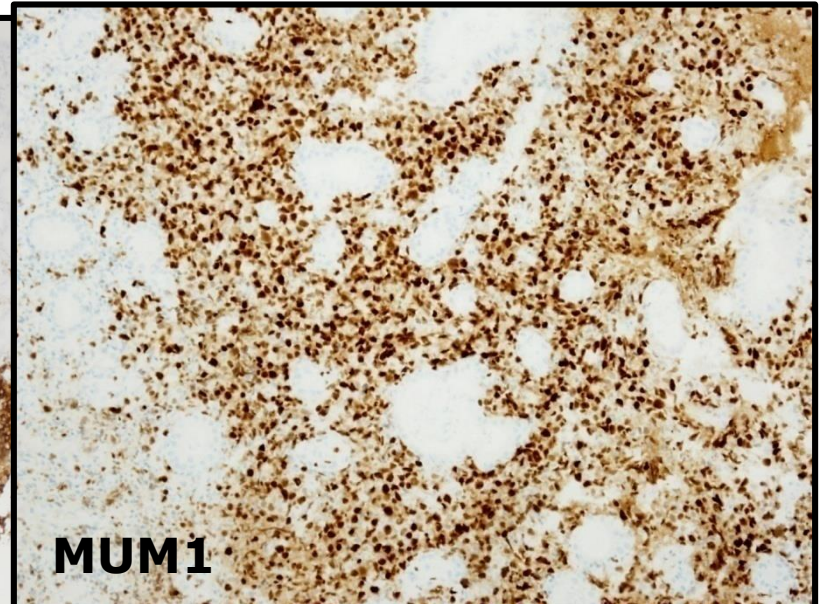
**CK8/18**



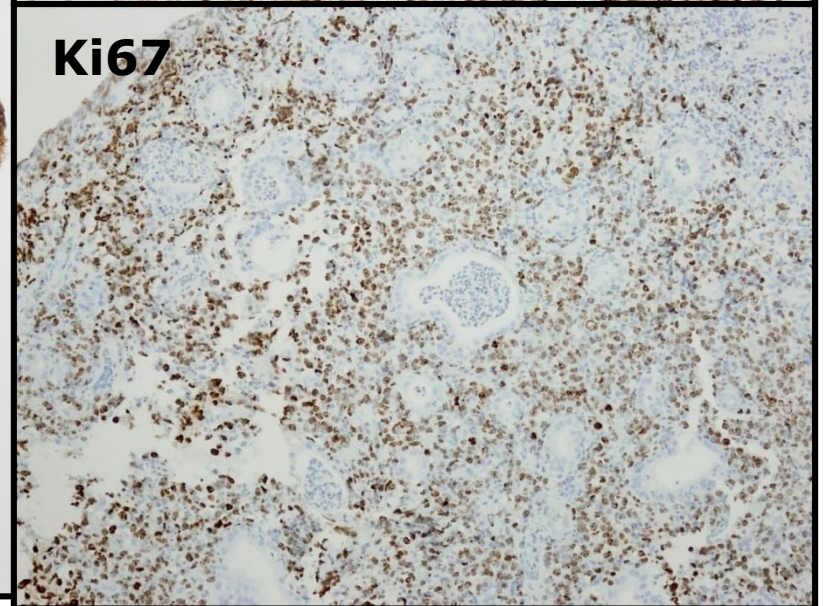
**CD20**



**MUM1**



**Ki67**



# Diagnóza

**Blastický B-NHL, typu DLBCL, NOS**



# Tenké črevo

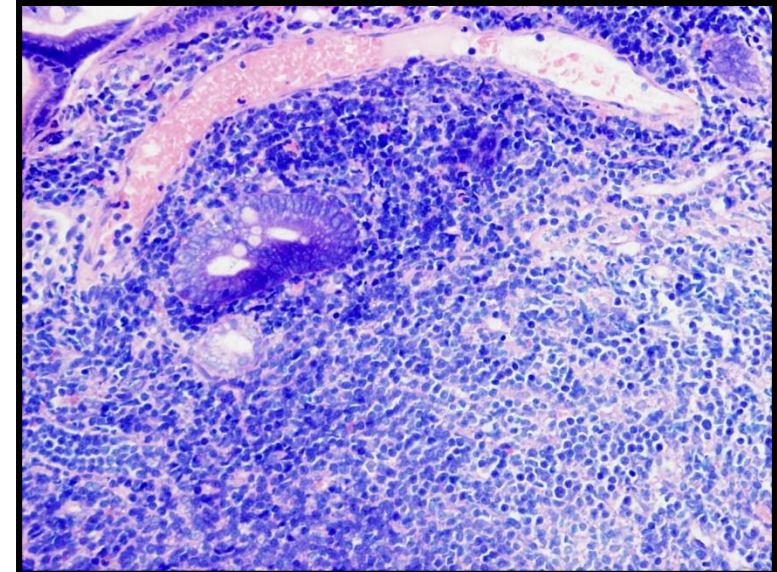
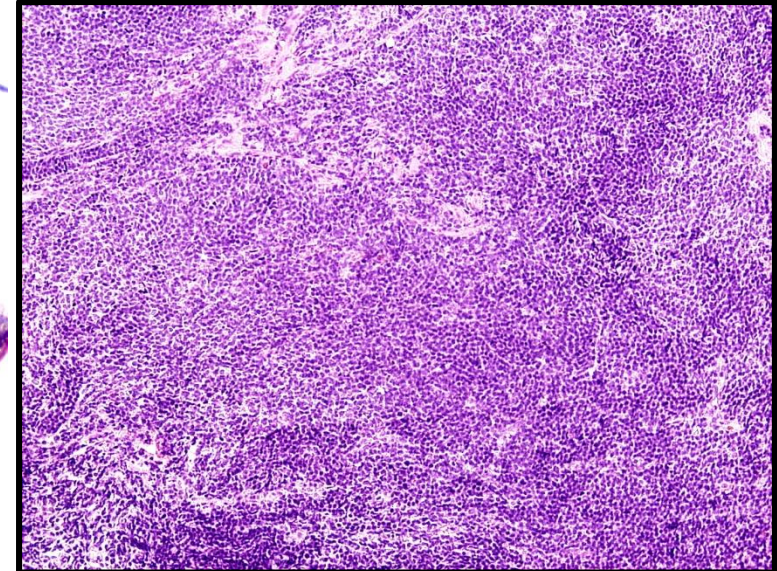
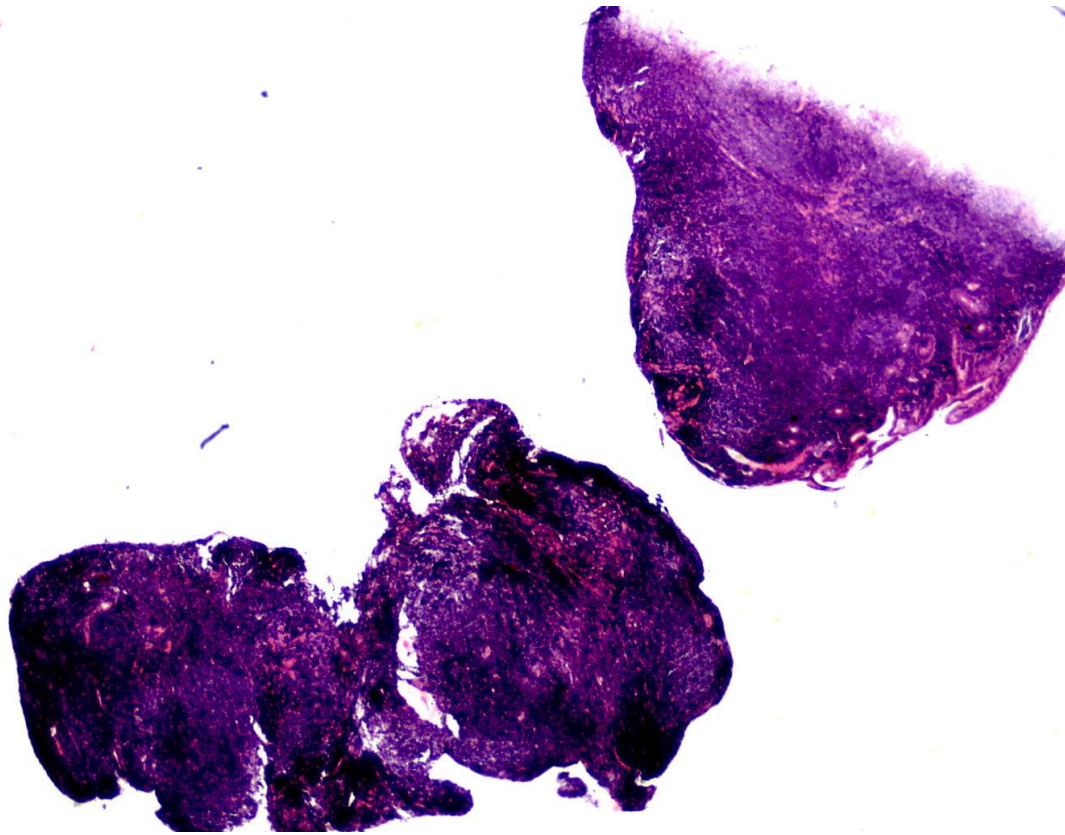
## B-NHL

- ▶ tvoria 60–70% NHL
- ▶ **malobunkové (20–30%)**
  - MALTóm
  - MCL
  - FL (duodenálny typ)
  - IPSID
- ▶ **blastické (60–70%)**
  - DLBCL
  - BL
  - PBL
  - HGBL

## T-NHL

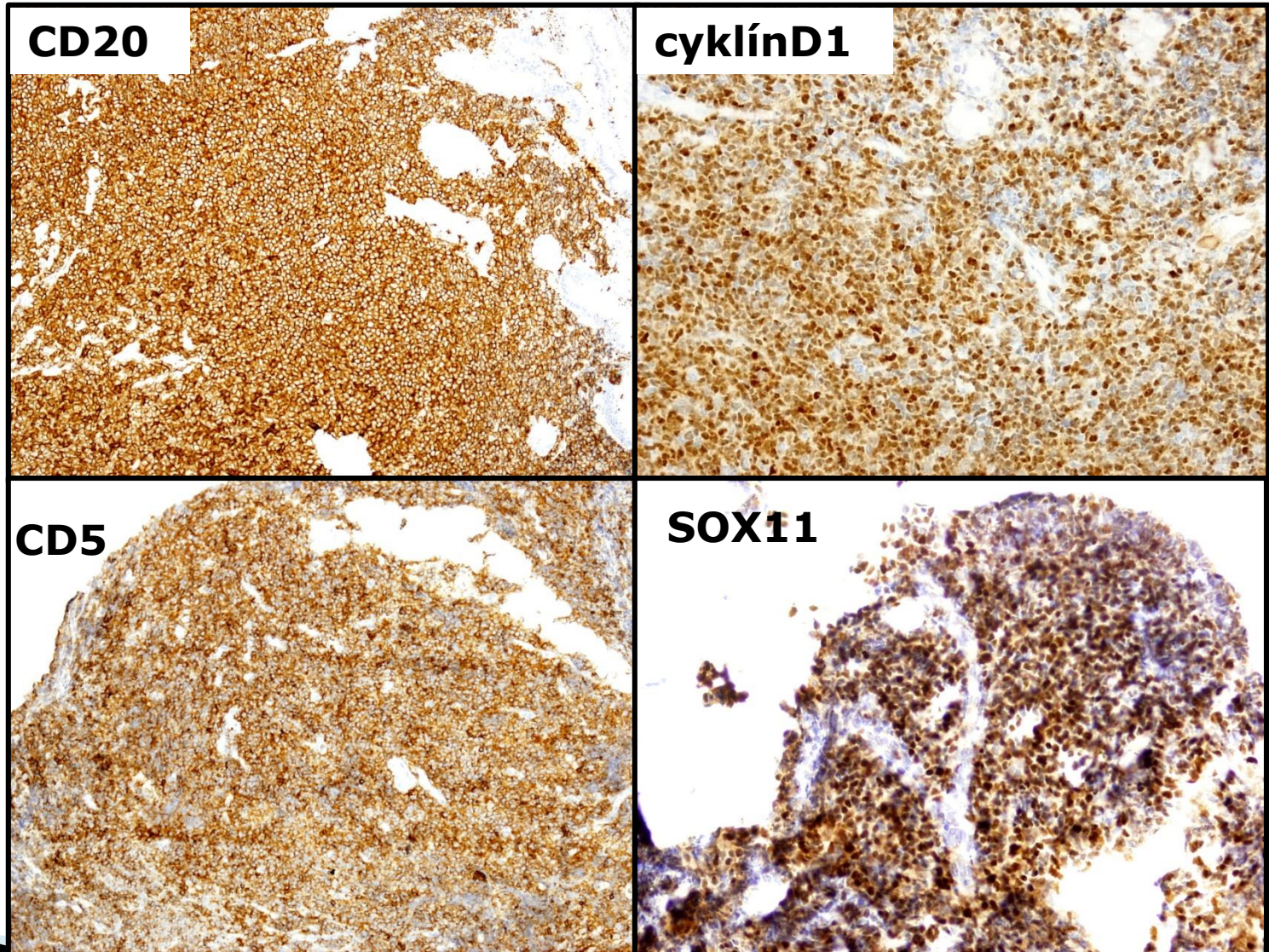
- ▶ EATL
- ▶ MEITL
- ▶ NK/T, nazálneho typu
- ▶ ALCL (ALK+ / ALK-)
- ▶ ITCL, NOS (M9717/3)
- ▶ ITLPO GIT-u

muž, 55 r., difúzny patologický proces žalúdka a duodena s deformáciou steny a bulbu duodena





# Fenotyp

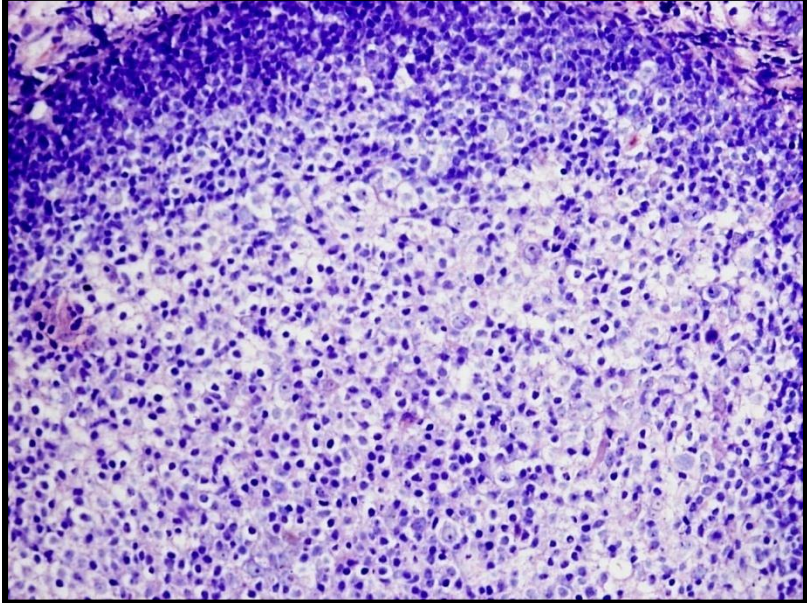
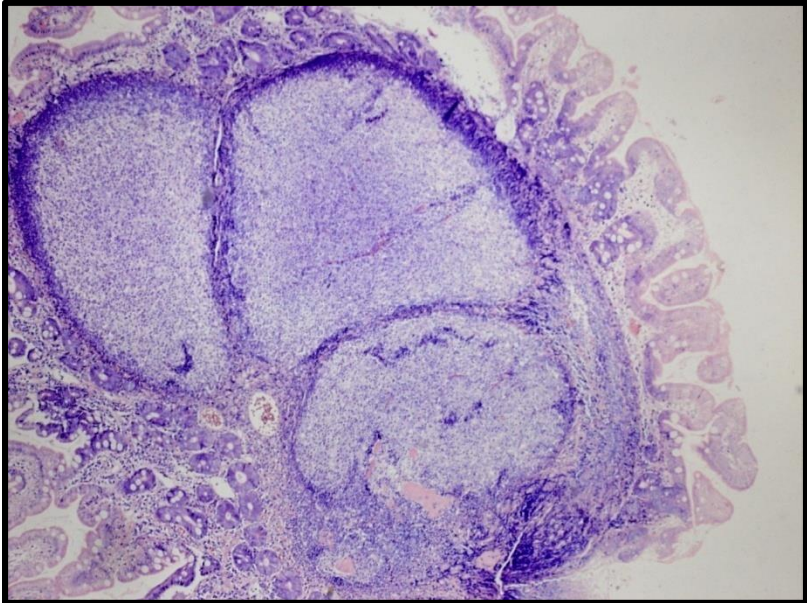
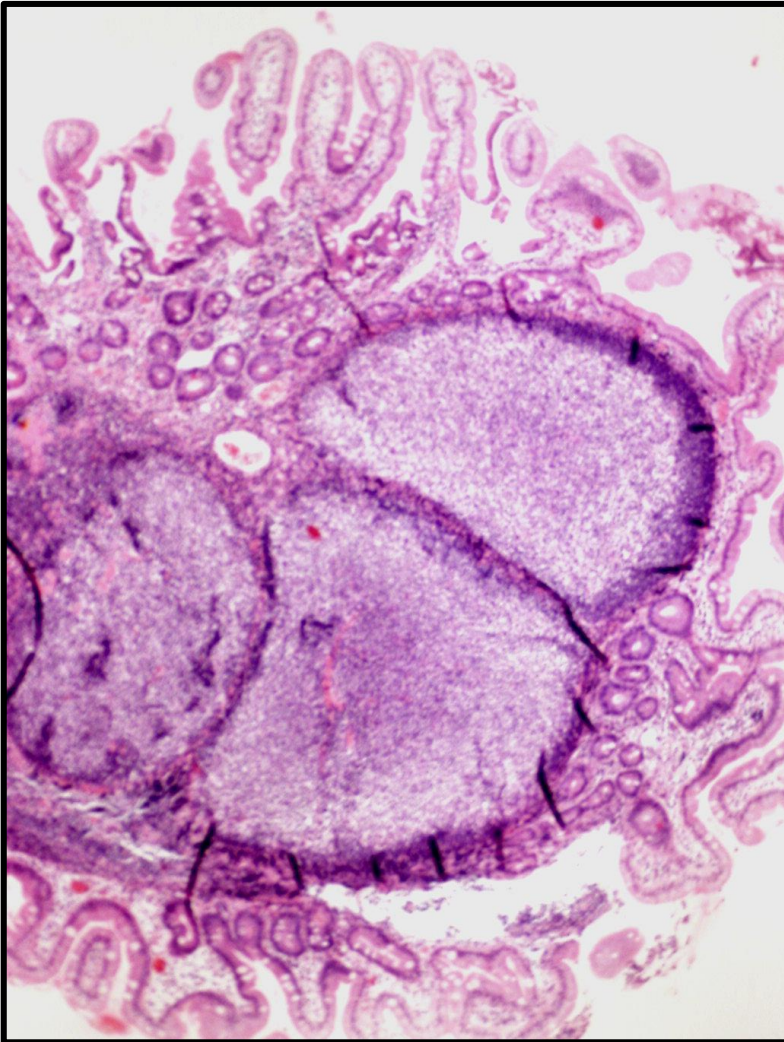


# Diagnóza

MCL, SOX11 pozitívny konvenčný  
variant

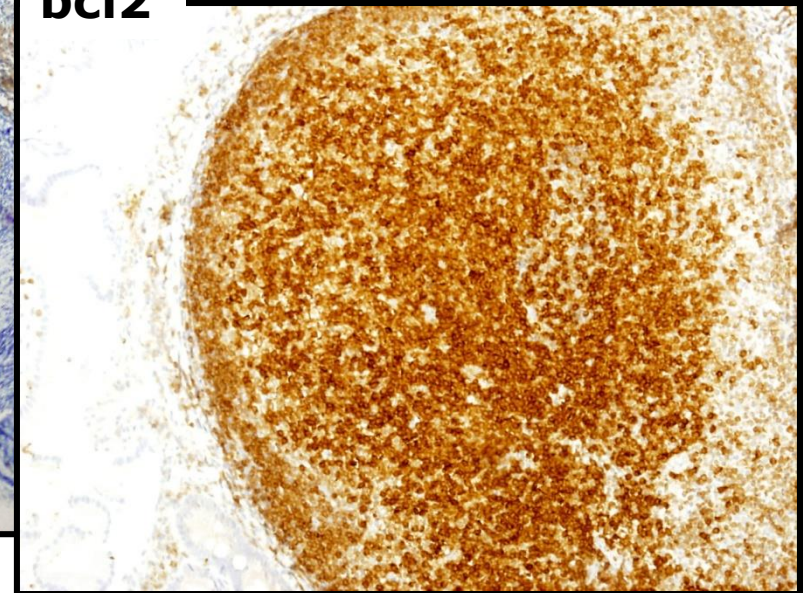
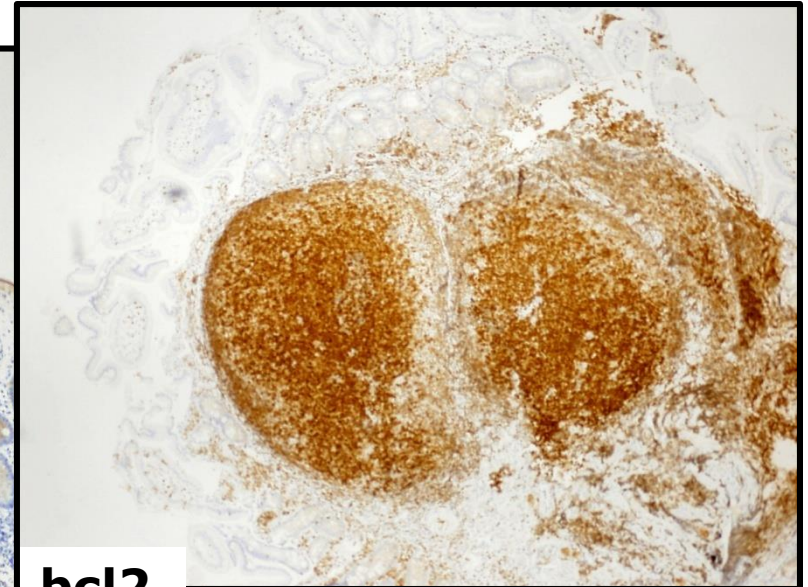
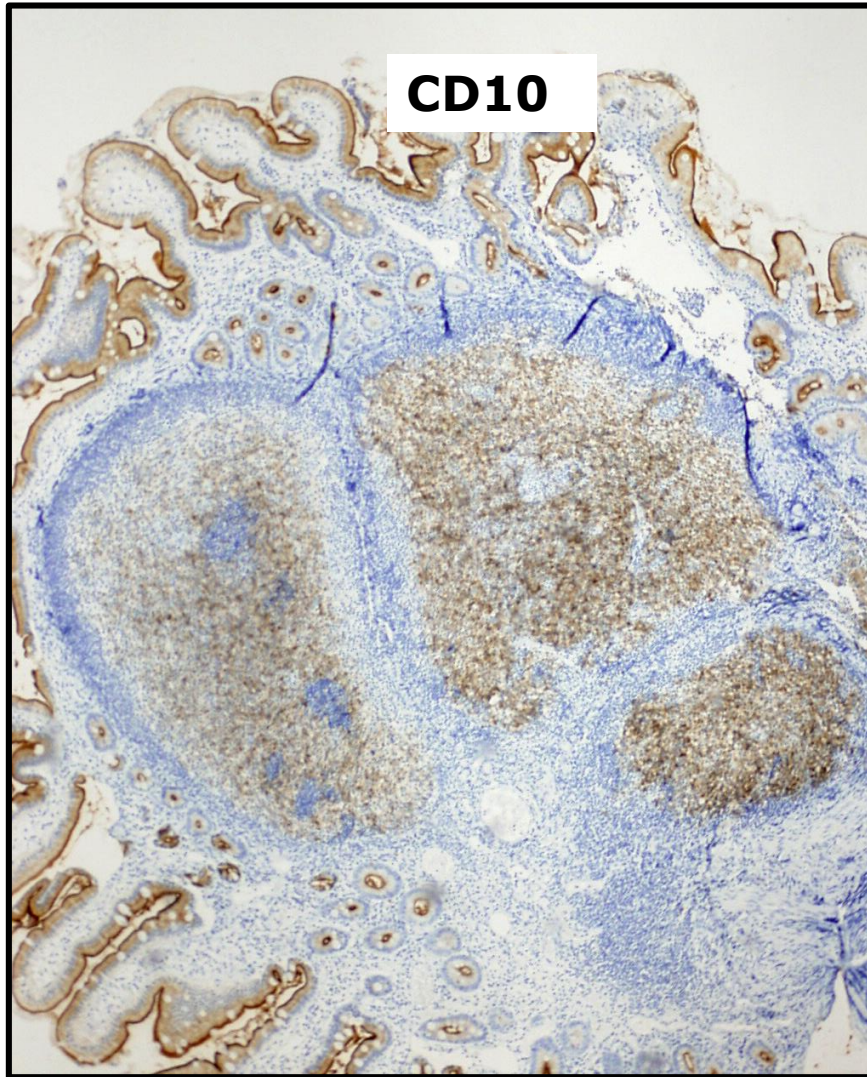


# Žena, 58 rokov, sliznica D3





# Fenotyp





# Primárny FL GIT-u

Original article

*Annals of Oncology* 14: 623-629, 2003  
DOI: 10.1093/annonc/mdg168

## **Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review**

G. Damaj<sup>1\*</sup>, V. Verkarre<sup>1</sup>, A. Delmer<sup>2</sup>, P. Solal-Celigny<sup>3</sup>, I. Yakoub-Agha<sup>5</sup>, C. Cellier<sup>4</sup>,  
F. Maurschhauser<sup>5</sup>, R. Bouabdallah<sup>6</sup>, V. Leblond<sup>7</sup>, F. Lefrère<sup>1</sup>, D. Bouscary<sup>8</sup>, J. Audouin<sup>2</sup>, B. Coiffier<sup>9</sup>,  
B. Varet<sup>1</sup>, T. Molina<sup>2</sup>, N. Brousse<sup>1</sup> & O. Hermine<sup>1</sup>  
On behalf of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

## **Primary Follicular Lymphoma of the Gastrointestinal Tract**

**A Clinical and Pathologic Study of 26 Cases**

Jinru Shia, M.D., Julie Teruya-Feldstein, M.D., Dorothy Pan, M.D.,  
Abhijith Hegde, M.D., David S. Klimstra, M.D., R. S. K. Chaganti, Ph.D.,  
Jing Qin, Ph.D., Carol S. Portlock, M.D., and Daniel A. Filippa, M.D.

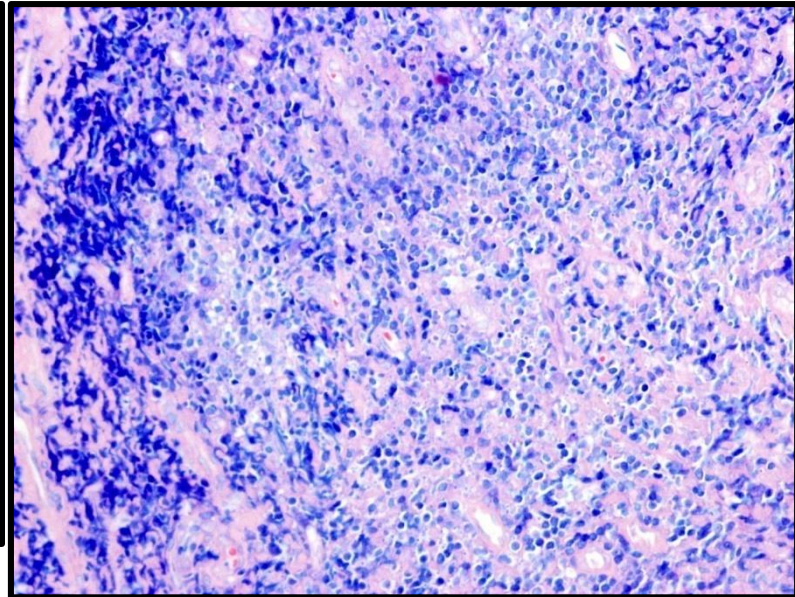
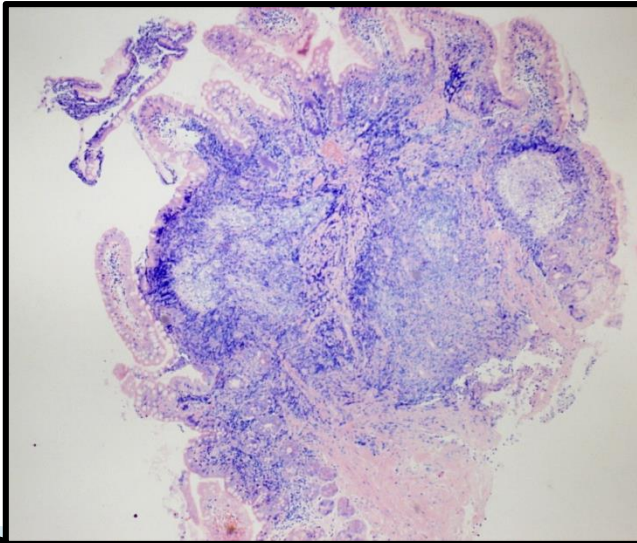
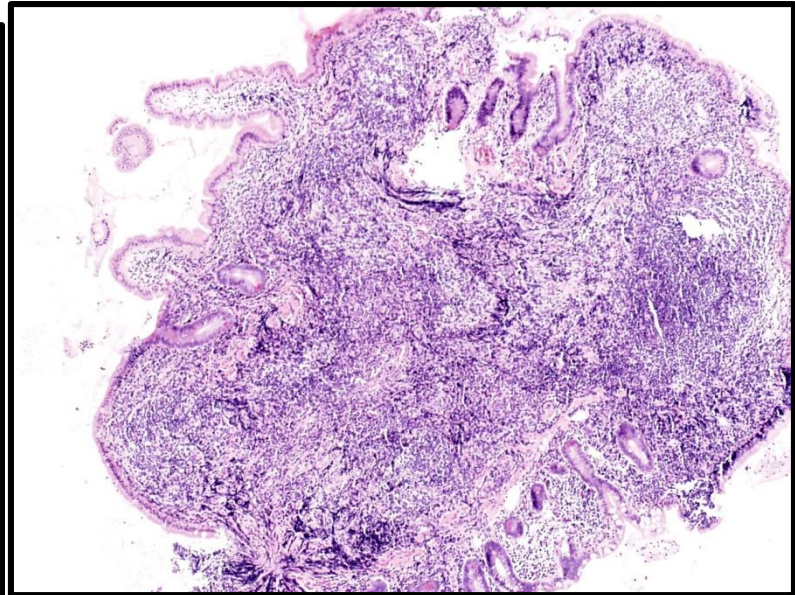
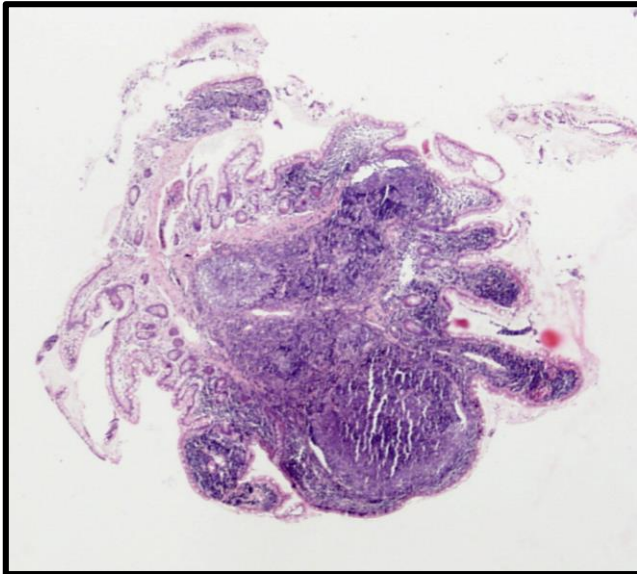
*The American Journal of Surgical Pathology* 26(2): 216-224, 2002

# Duodenálny typ FL (DFL, M9695/3)

- ▶ najčastejšie sa vyskytuje v D2, ale môže byť aj v ostatných častiach čreva
- ▶ viacpočetné polypy bez klinických prejavov, náhodný nález pri endoskopickom vyšetrení
- ▶ morfológia a fenotyp identický s nodálnym FL, ale genetický podpis je odlišný
- ▶ väčšina pacientov má lokalizované ochorenie
- ▶ excelentná prognóza aj bez liečby (WaW stratégia)
- ▶ potreba odlíšenia od MALTómu a systémového FL

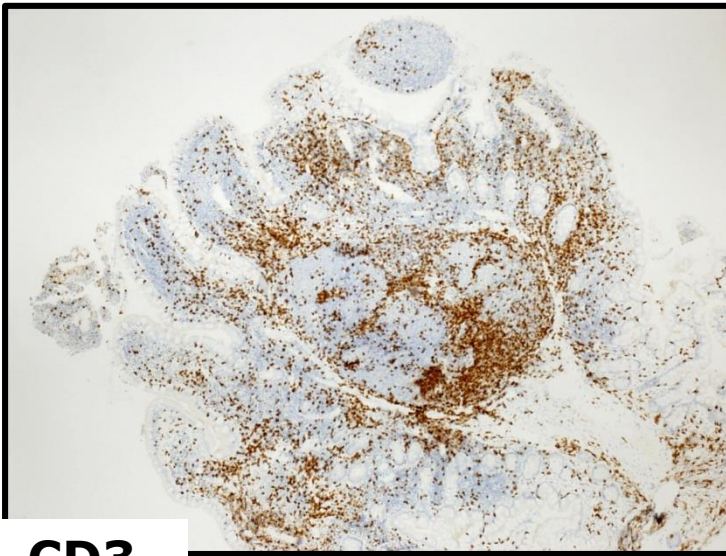
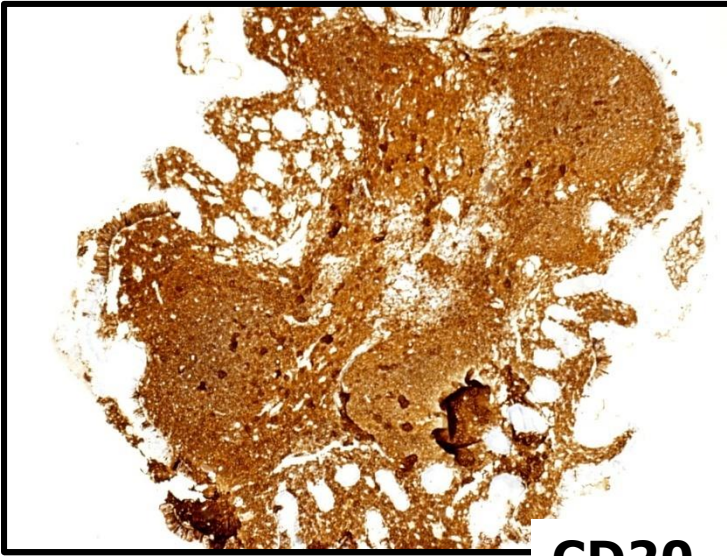


# Morfología

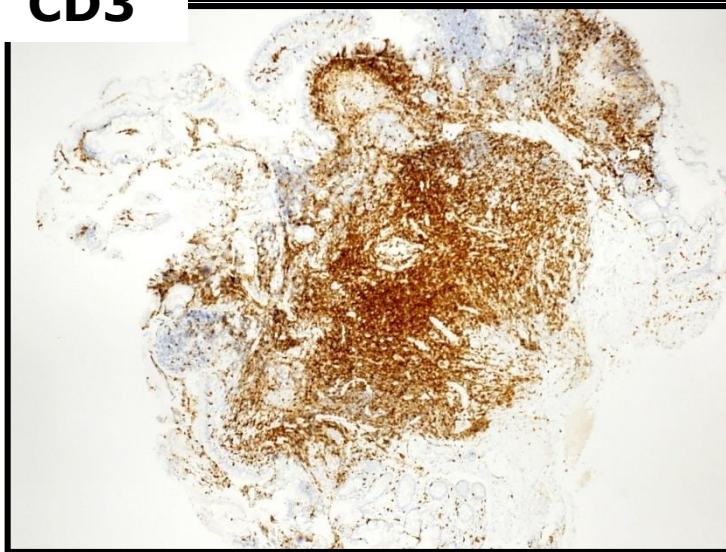
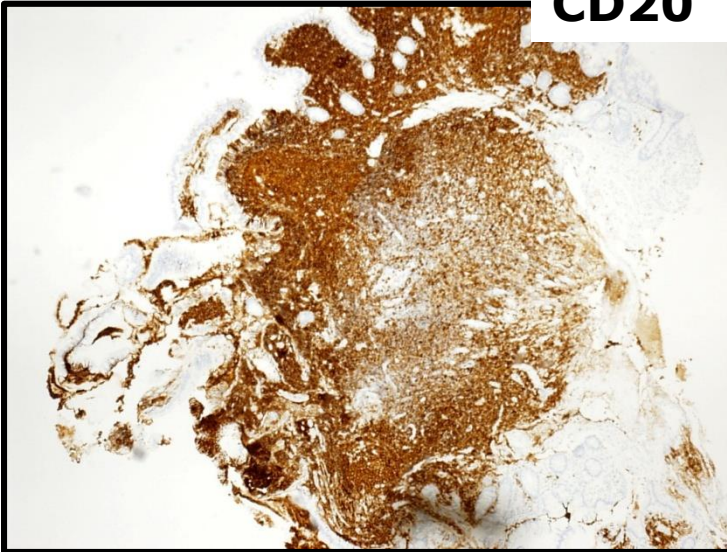




# Fenotyp - pozor na zmes B- a T-buniek



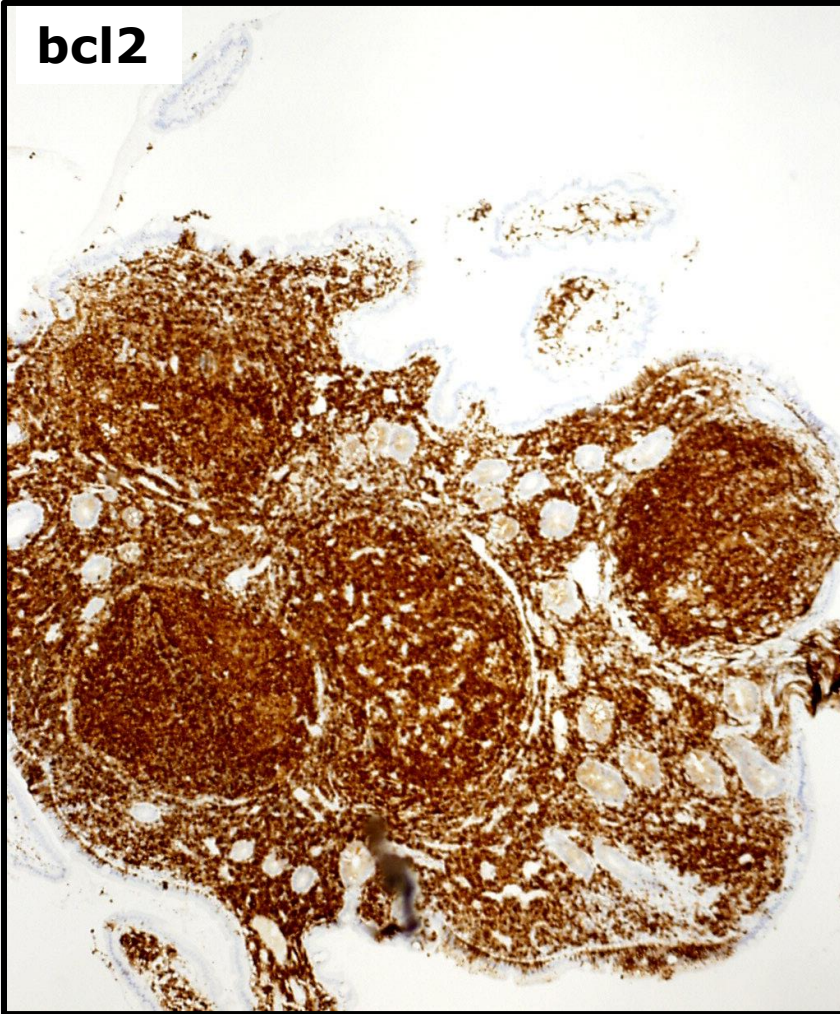
**CD20**      **CD3**



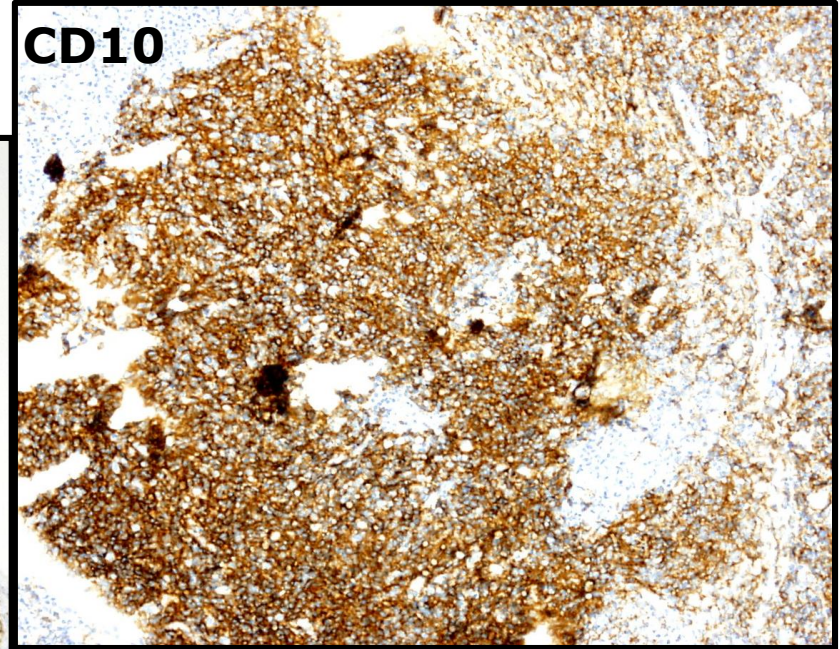


# Fenotyp

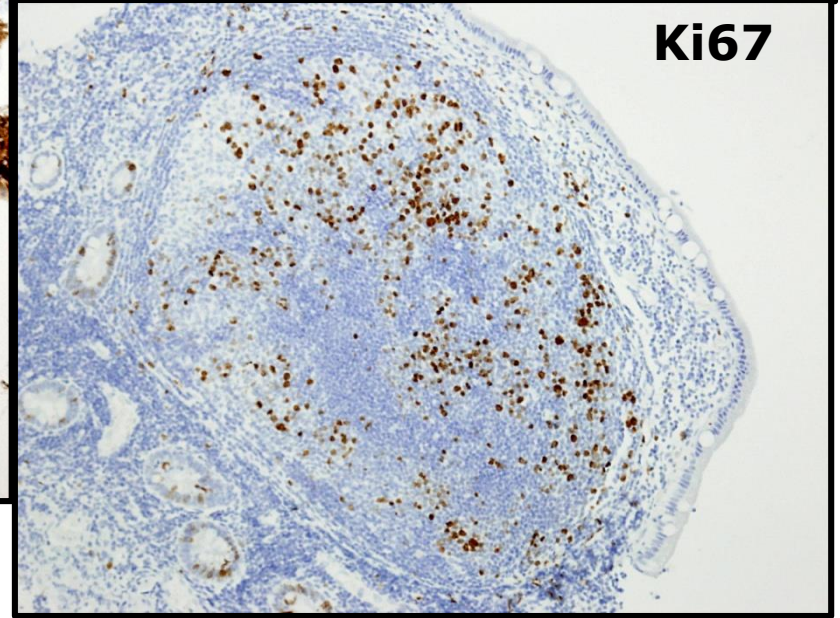
**bcl2**



**CD10**

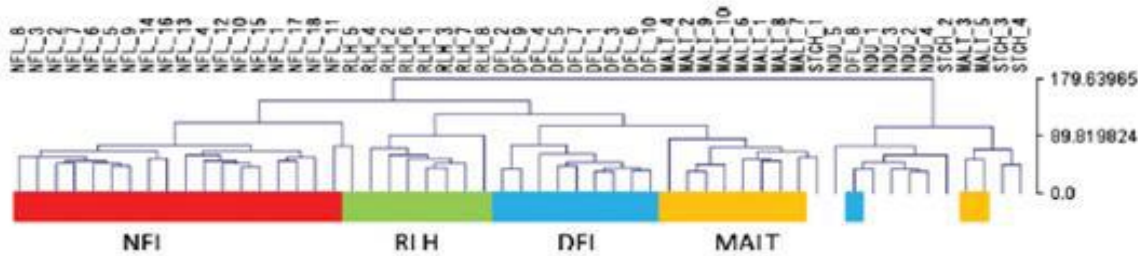


**Ki67**

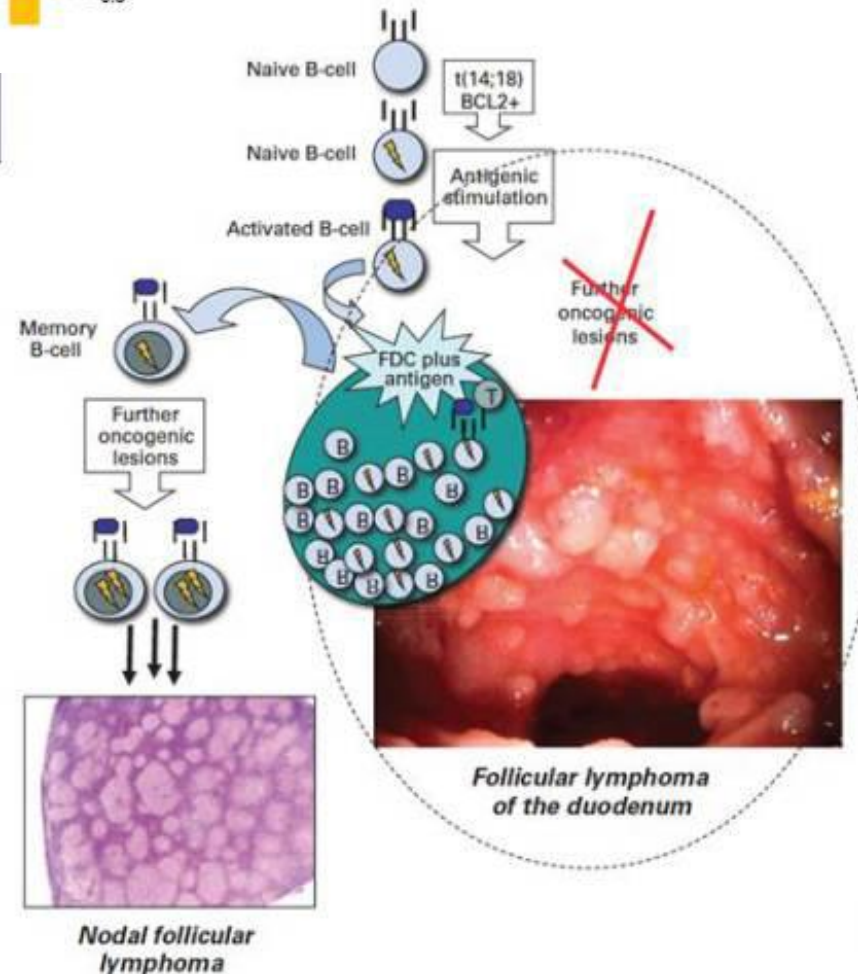




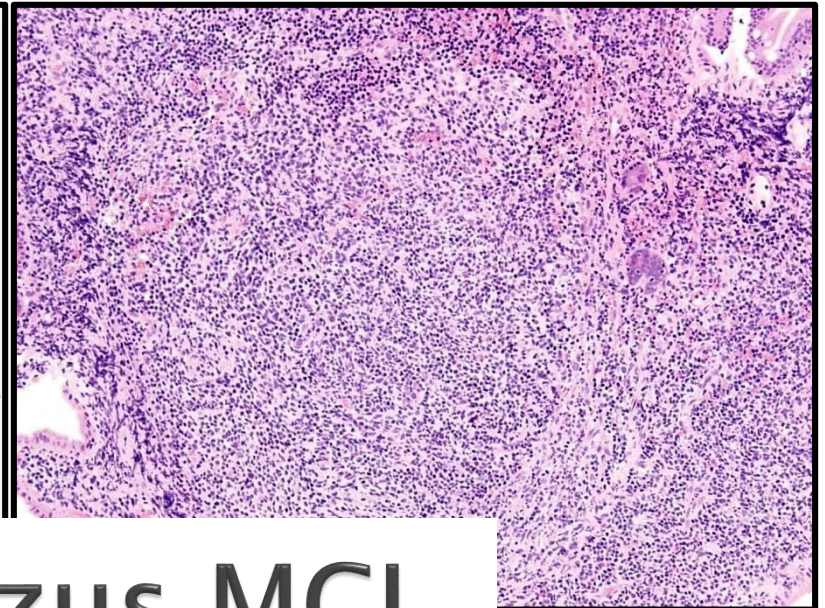
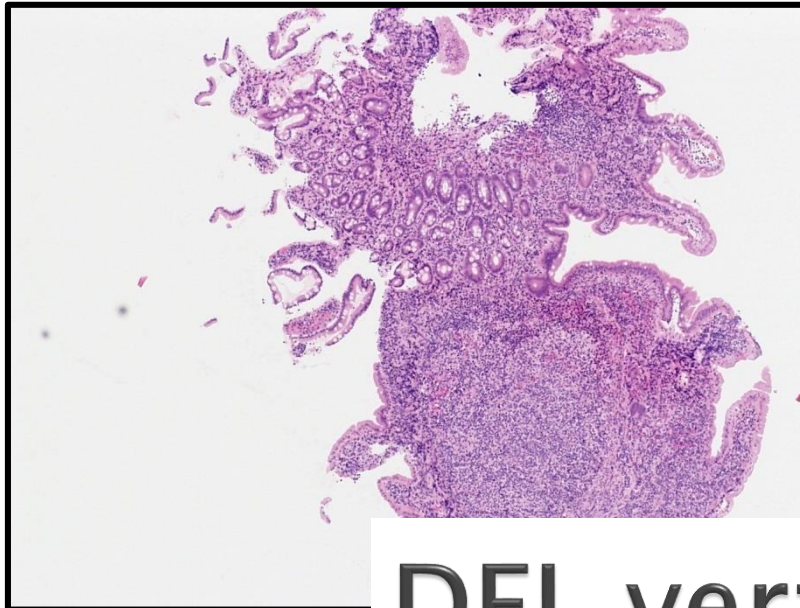
# Duodenálny typ FL



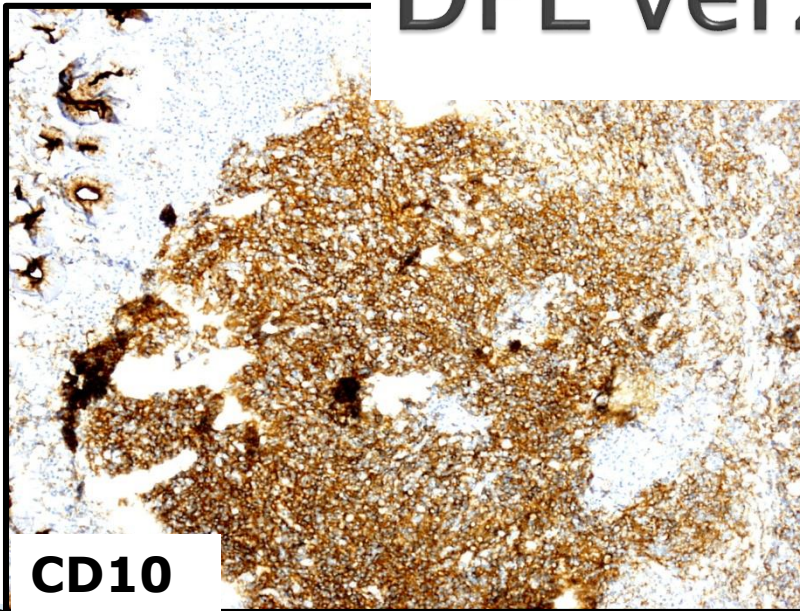
- ▶ rôzna expresia CCL20 MAdCAM v DFL a FL
- ▶ podobný ako MALT-lymfóm
- ▶ DFL má zmeny podobné ako folikulárna neopázia in situ a pravdepodobne ide o premalígne štádium ochorenia
- ▶ úloha lokálnej Ag stimulácie je nejasná



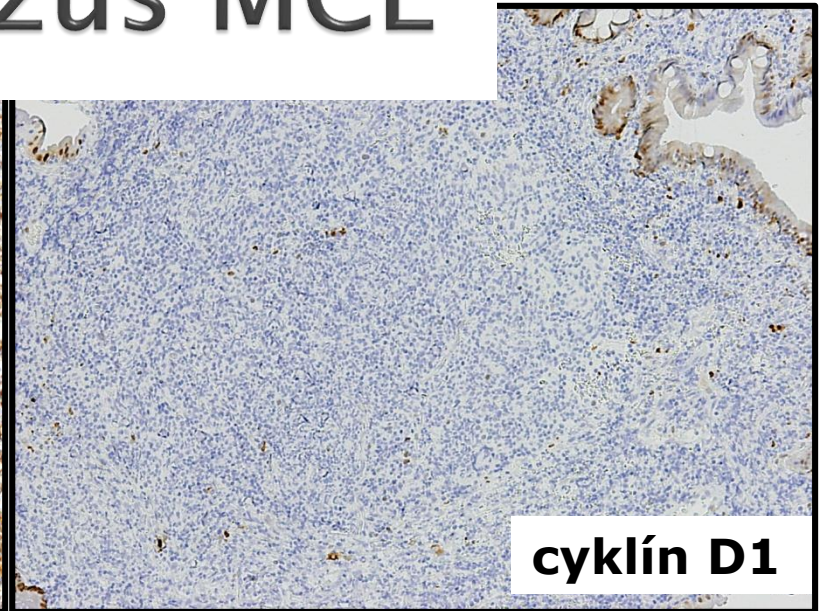




# DFL verzes MCL



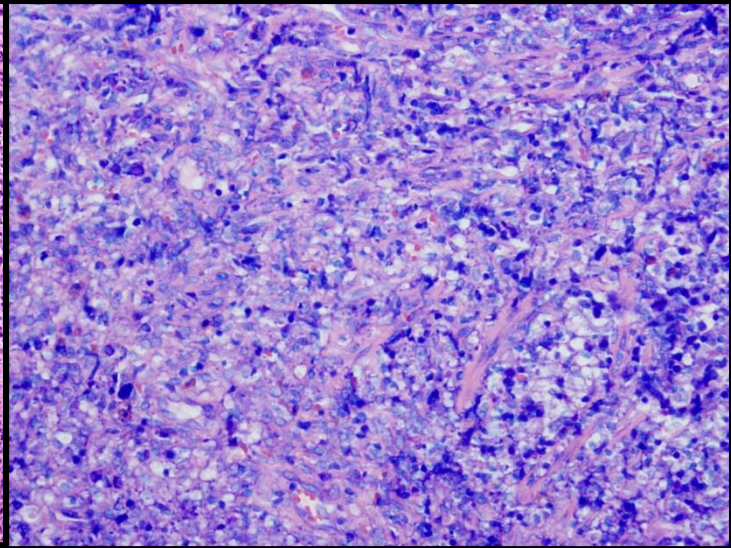
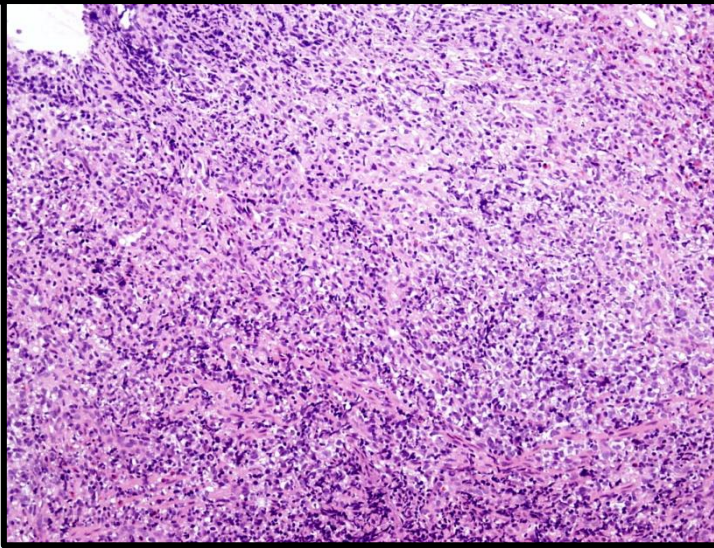
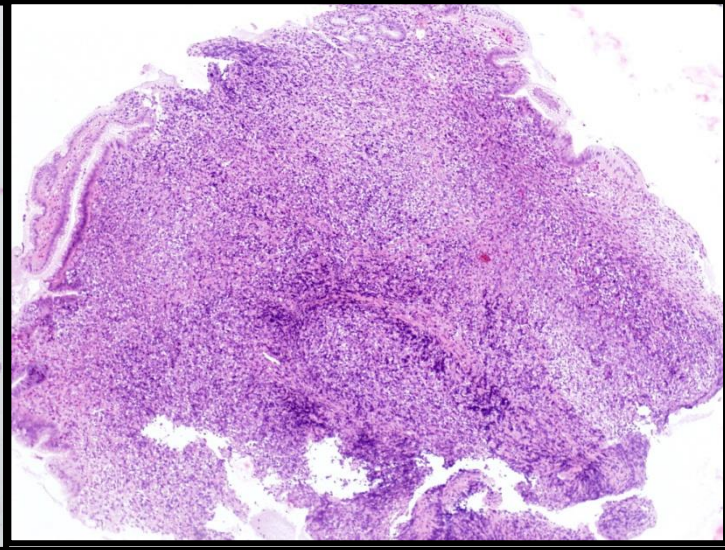
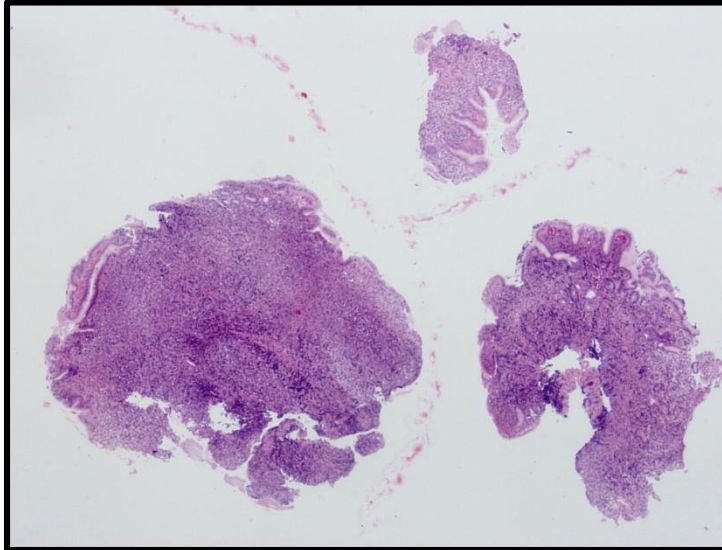
**CD10**



**cyklín D1**



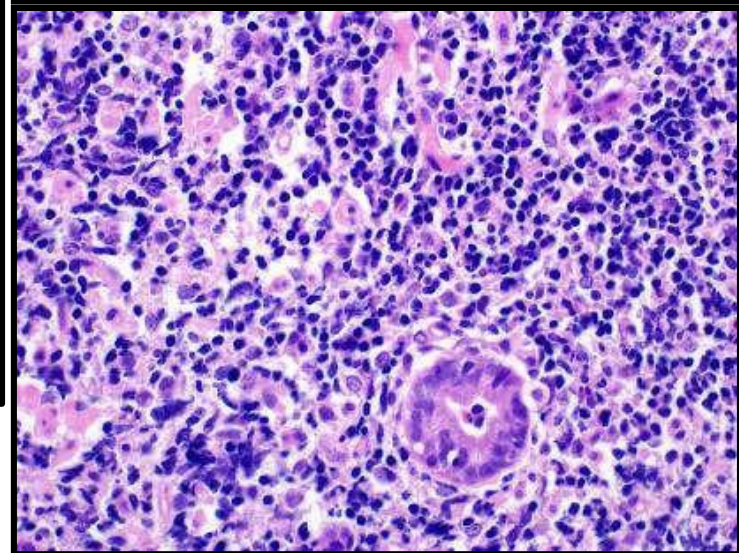
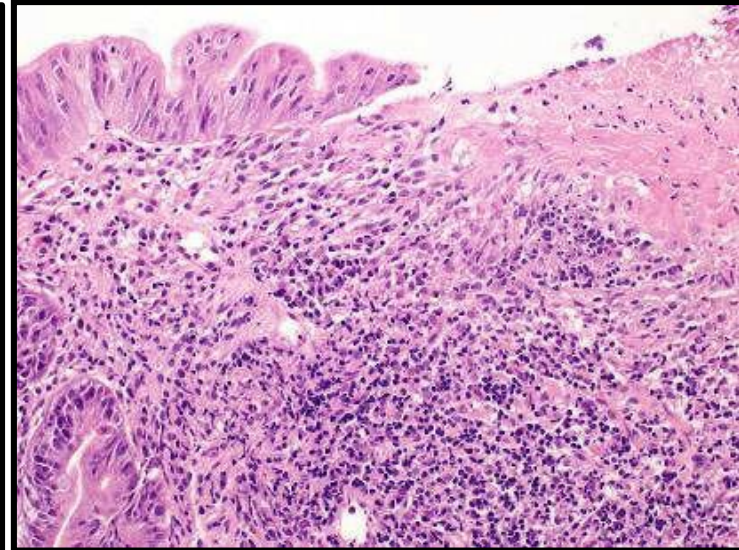
# Systemový FL v GIT-e





# IPSID – choroba $\alpha$ -t ť a ť kých re ť azcov (M9762/3)

- ▶ v teréne chronického zápalu, môže postihnúť aj iné časti GIT-u
- ▶ úloha *Campylobacter jejuni*
- ▶ MAS, hnačky, bolesti brucha, chudnutie ...
- ▶ MALTóm s vystupňovanou plazmocytovou diferenciáciou
- ▶ tri štádiá – A, B, C
- ▶ negatívny dôkaz klonality na úrovni ľahkých re ť azcov
- ▶ často infiltrácia regionálnych LU

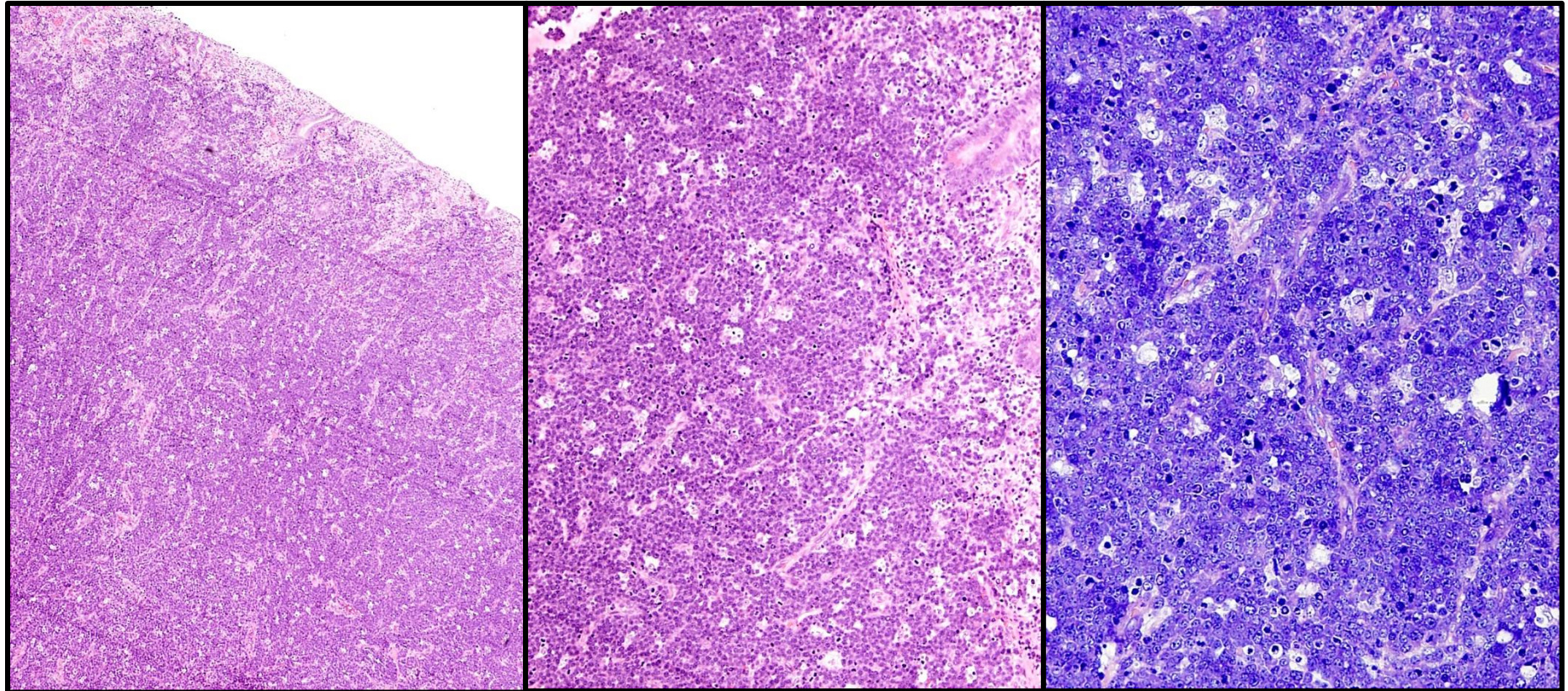


# Burkittov lymfóm (BL)

- ▶ endemický (EBV+), alebo sporadický (EBV+ v 30%), vysokoagresívny ale liečiteľný
- ▶ u detí a adolescentov často primárne extranodálna manifestácia, najčastejšie ileocékálna oblasť
- ▶ **typická morfológia** – kohezívne blasty s drobnými jadierkami a zmnožením makrofágov
- ▶ **fenotyp:** CD20+, CD10+, bcl2-, bcl6+, c-myc+, Ki-67 100%)
- ▶ u dievčat v puberte a tehotných žien postih prsníkov – prolaktínové receptory (WHO 2001–2017)

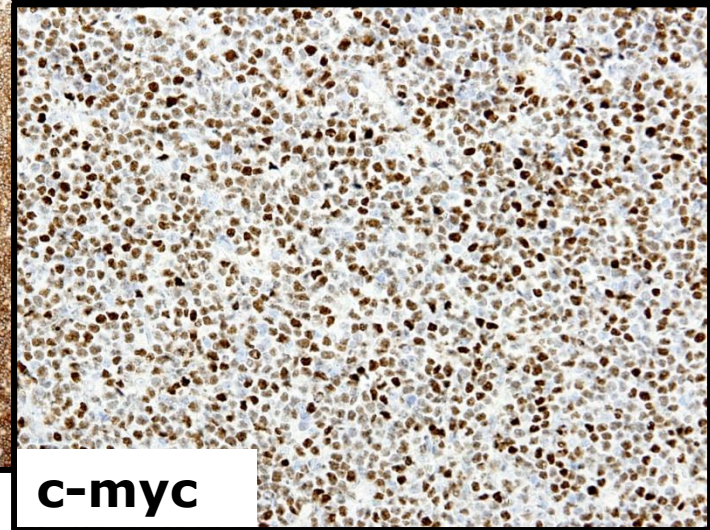
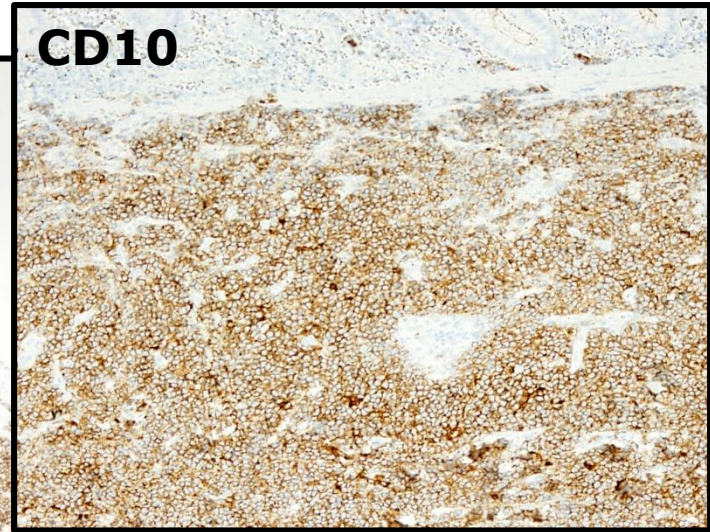
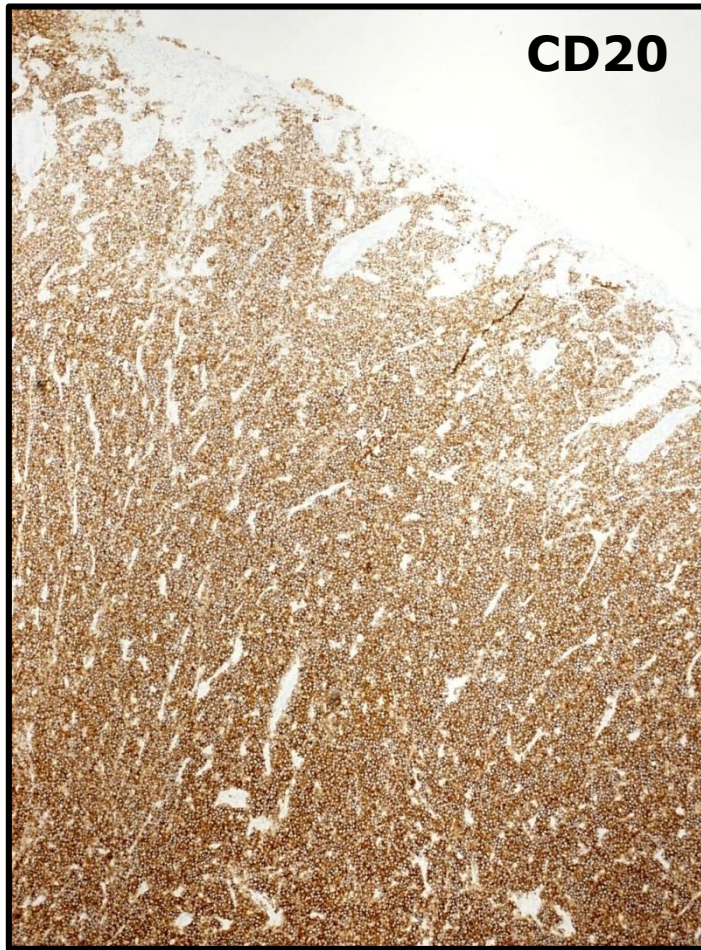


# Morfología



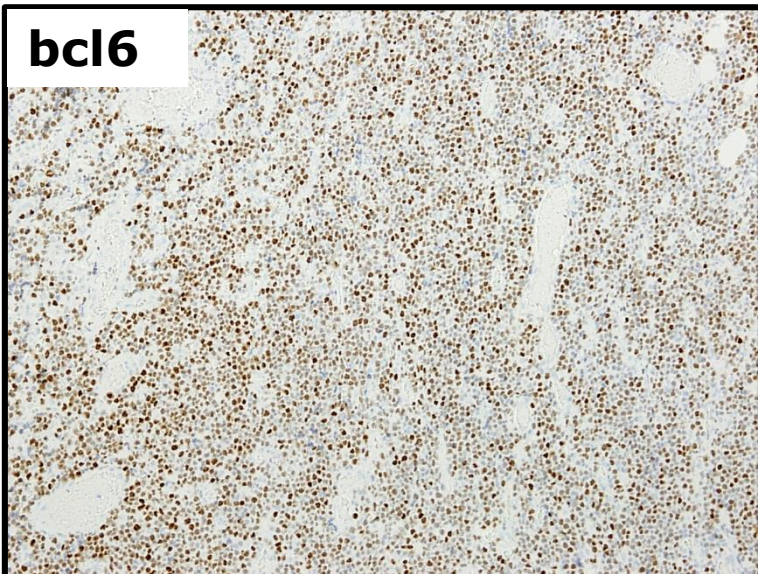


# Fenotyp

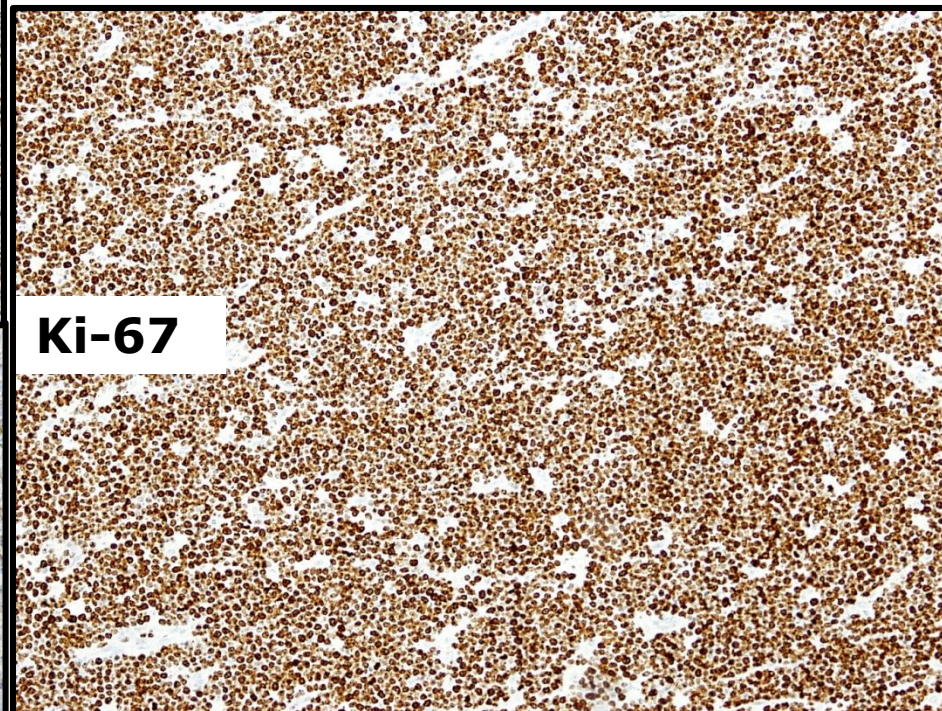




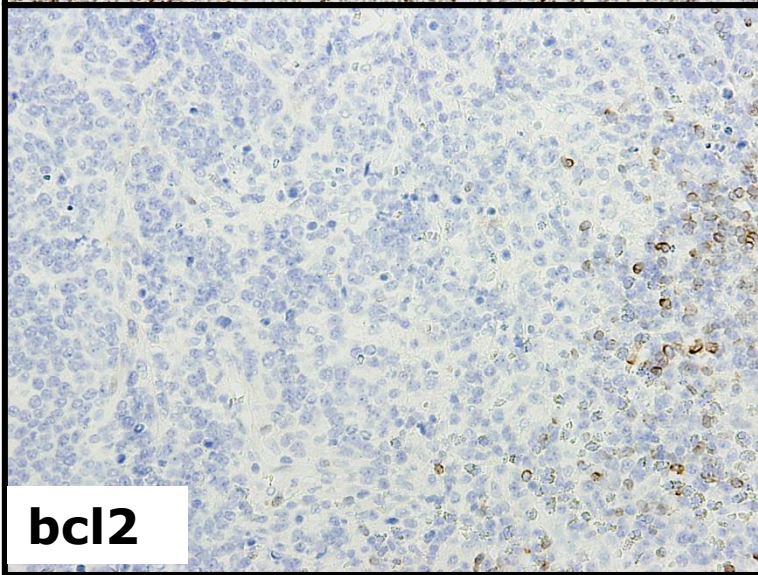
**bcl6**



**Ki-67**



**bcl2**

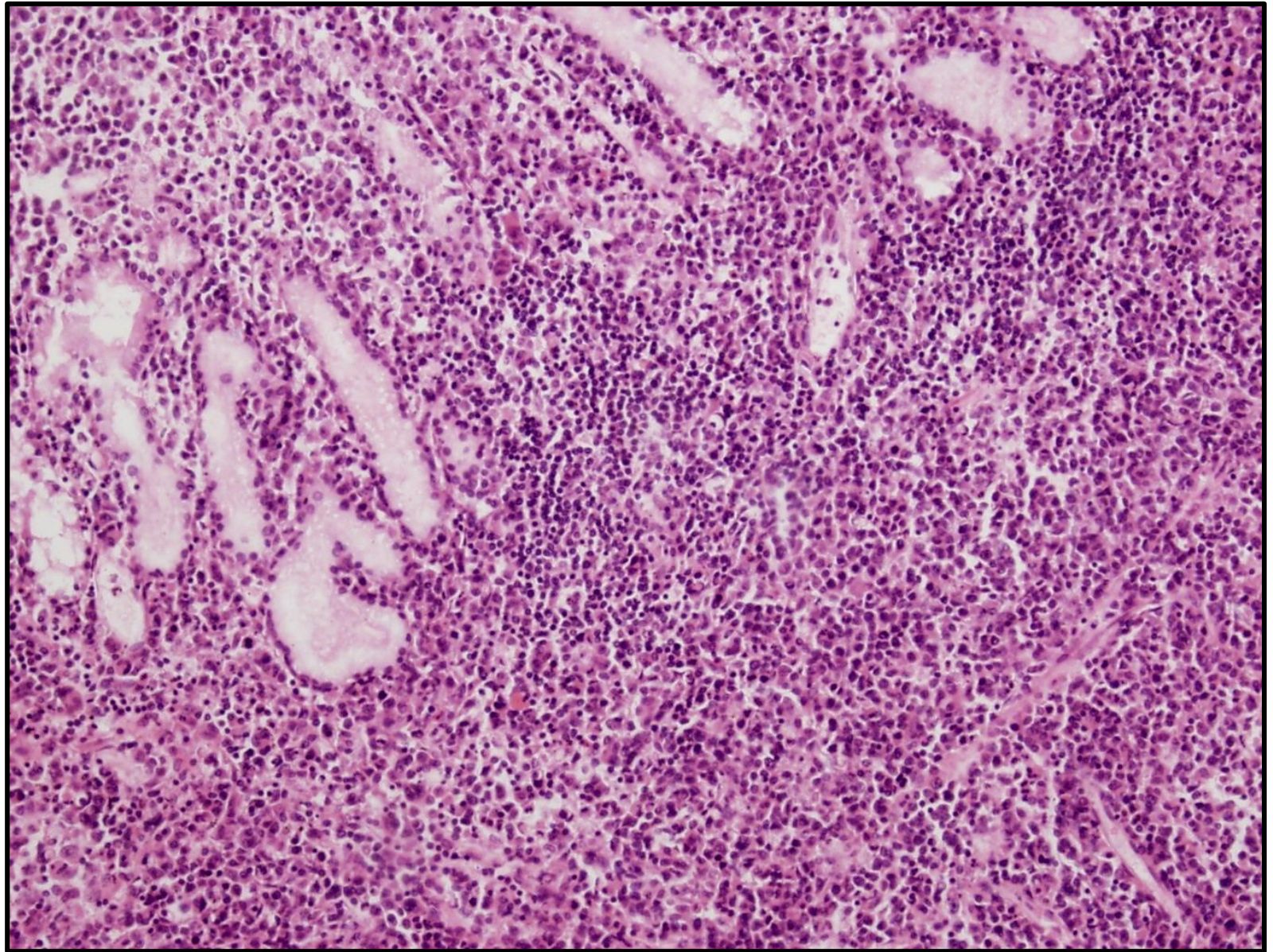




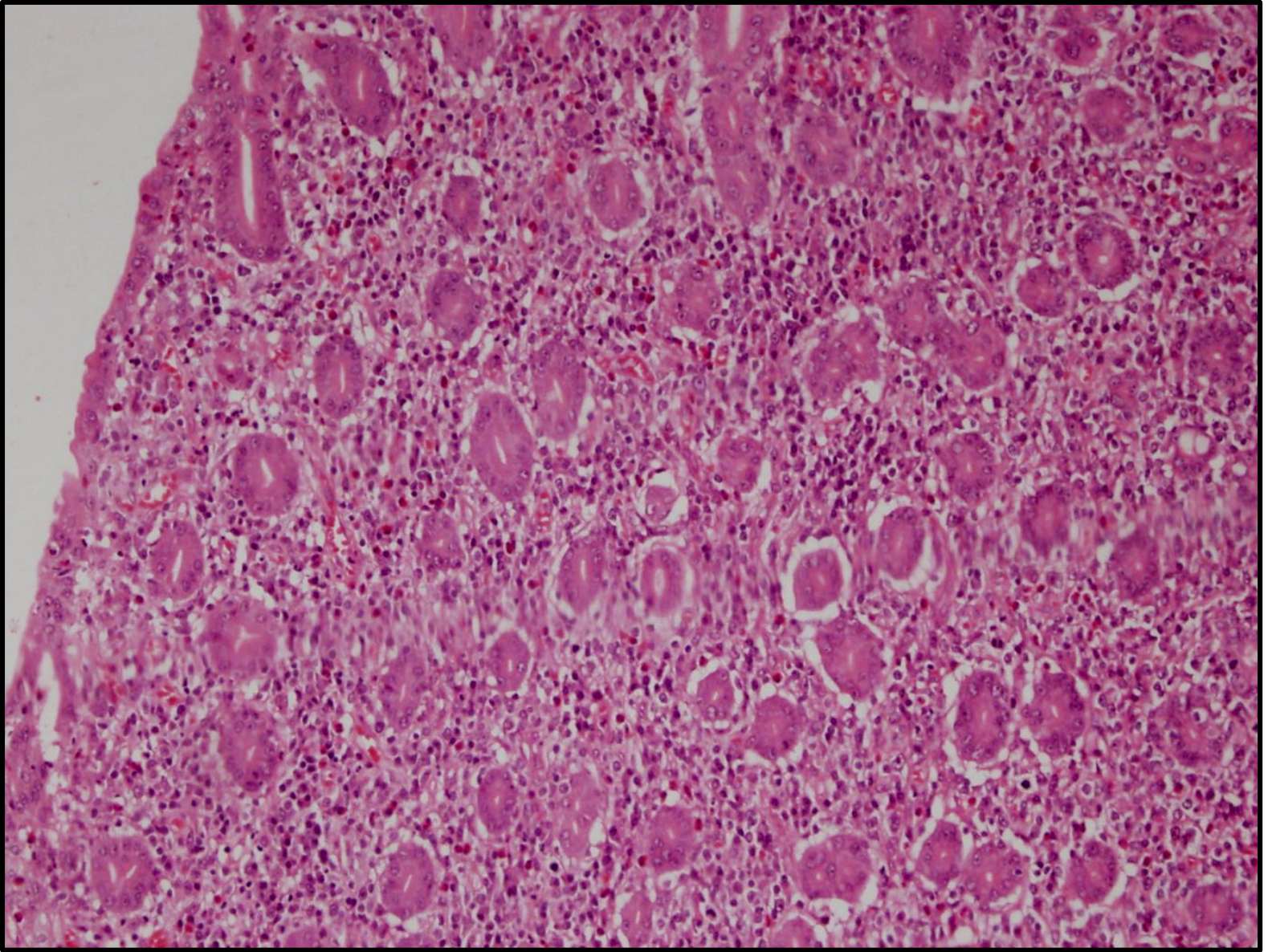
# EATL (M9717/3)

- ▶ T-bunkový lymfóm asociovaný s enteropatiou
- ▶ najčastejší typ PTCL v západných krajinách (EU, USA), tvorí cca 2/3 všetkých prípadov
- ▶ charakteristický výskyt v 6.–7.decéniu, mierna prevaha mužov
- ▶ vo viac ako 90% prípadov postihuje tenké črevo, multifokalita u 32–54% pacientov, ale môže byť aj v žalúdku a tenkom čreve, prípadne aj mimo GIT-u (koža, LU, slezina, CNS), najmä pri evolúcii z RCD typu 2 (s aberantným fenotypom)
- ▶ **fenotyp:** CD3+, CD4–, CD5–, CD7+, CD8–, CD56–, CD30+/-, cytotoxické granulá+

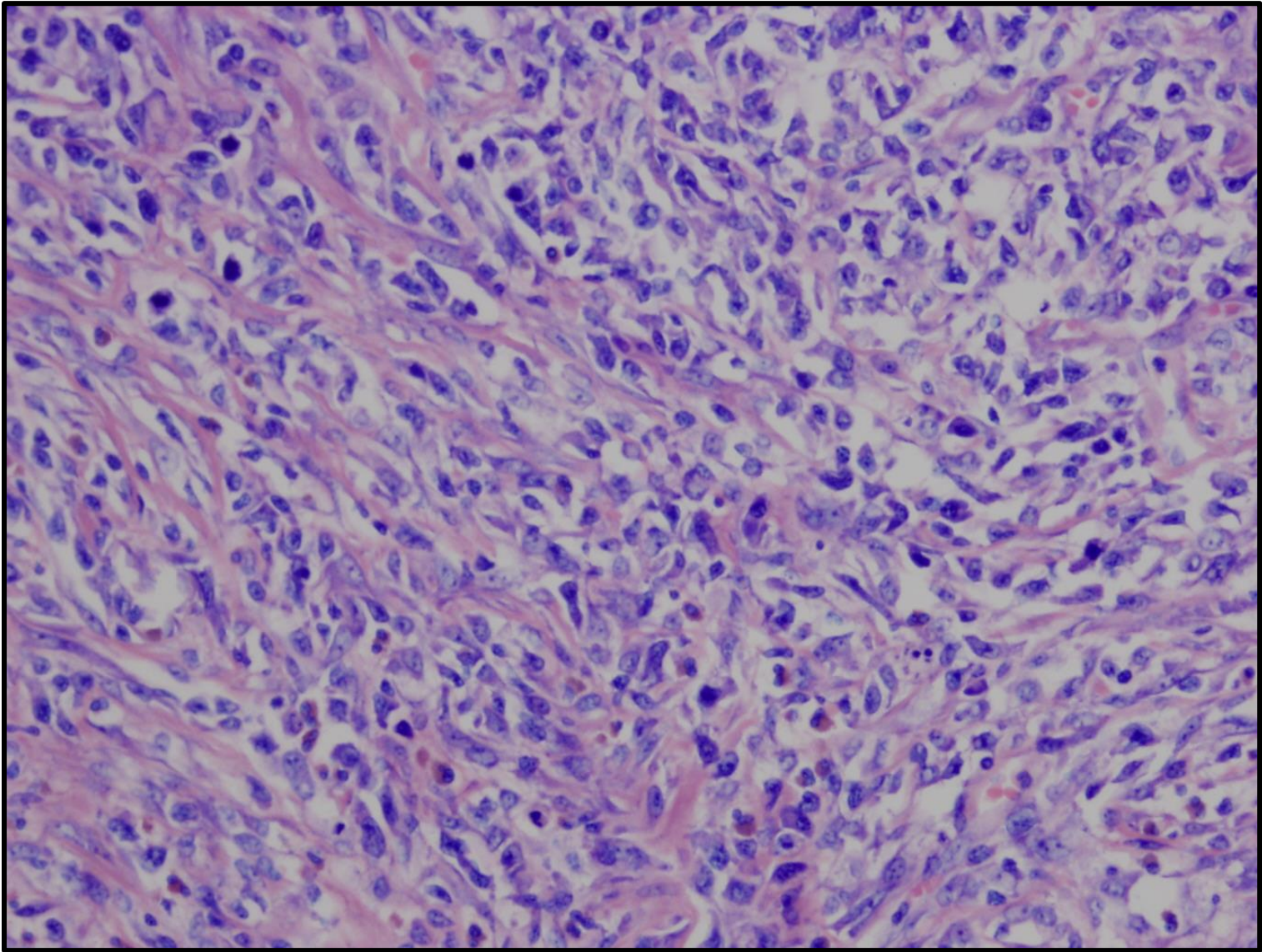






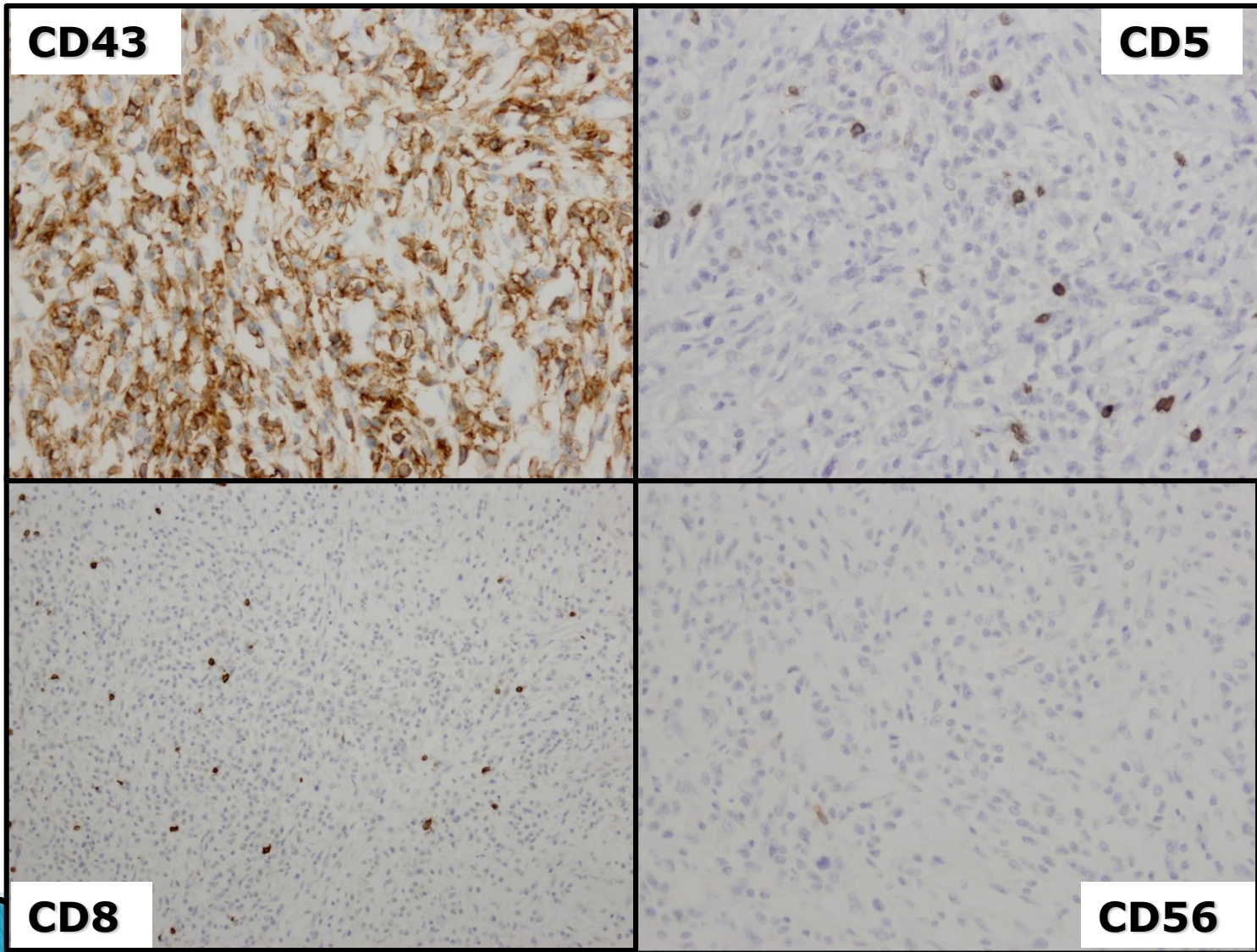






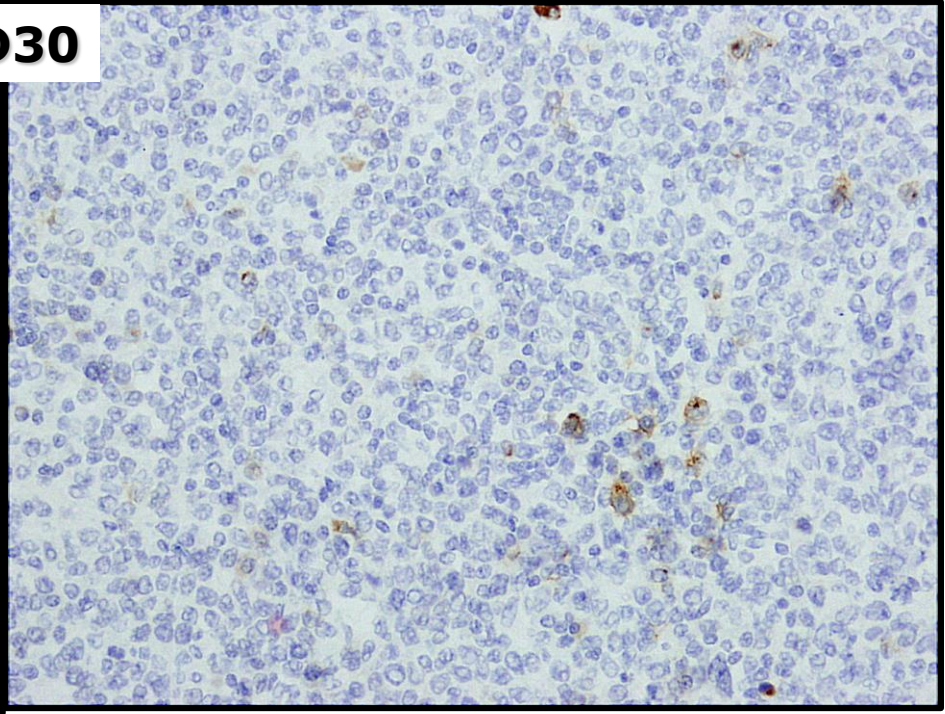
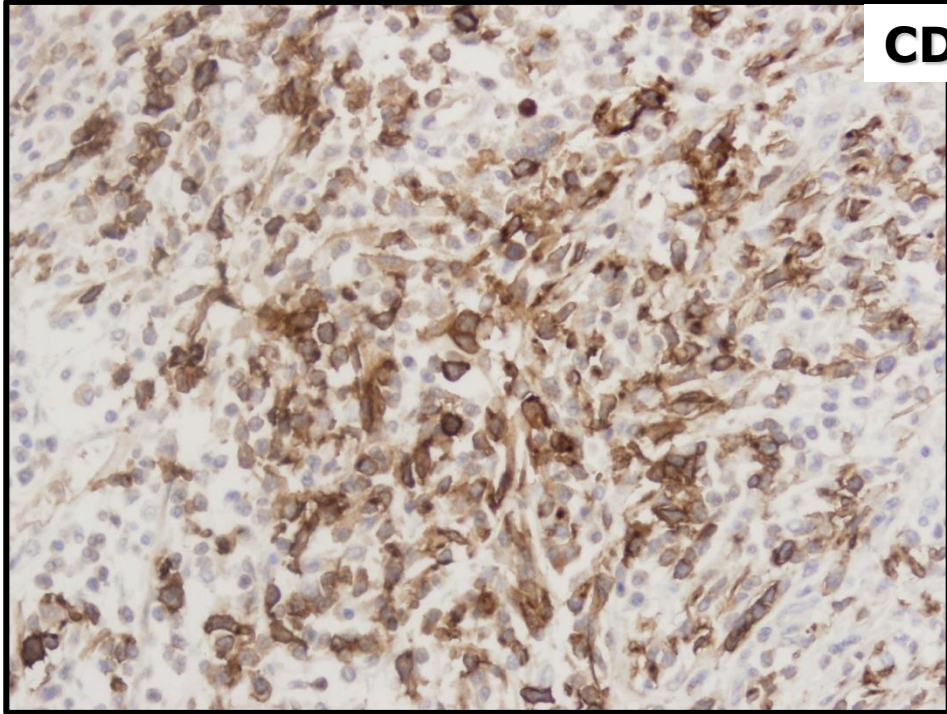


# Phenotyp EATL

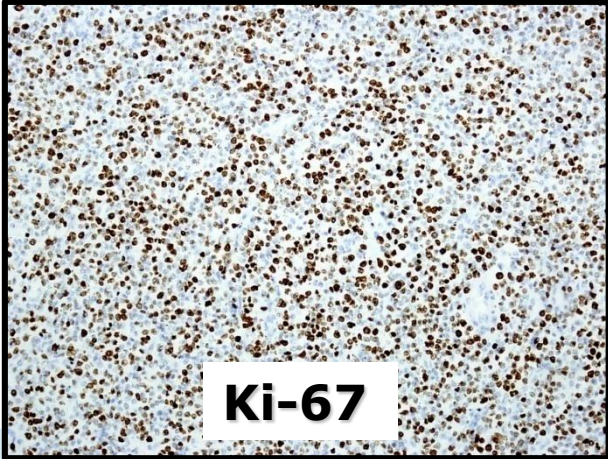




**CD30**



**Ki-67**





# Evolúcia EATL

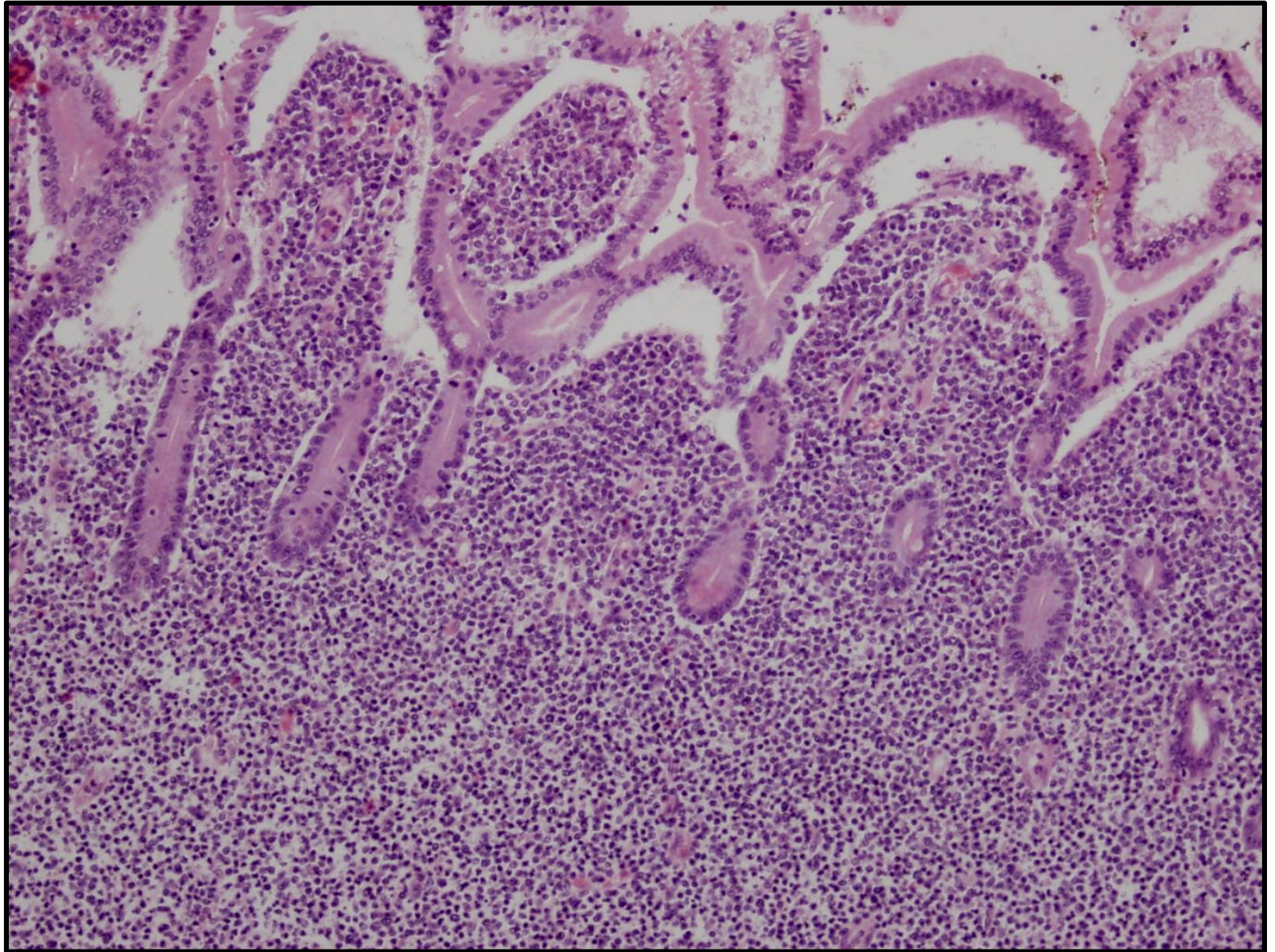
Ochorenie	Morfológia	IHC/Mol.-genetika
Celiakia	hyperplázia krýpt, vilózna atrofia, zvýšený počet IEL a zápal v LP	CD3+, CD7+, CD8+ polyklonálne IEL
Refraktérna celiakia	ako celiakia + subkryptálny zápal, stenšenie sliznice	CD3+, CD4-, CD7+, CD8-/+ , CD30-/+ monoklonálne IEL
EATL	stredne veľké bunky, polymorfia, atypie jadier, blasty	CD3+, cytotoxické markery+, CD30+ (anaplastické bb.) prestavba TCR



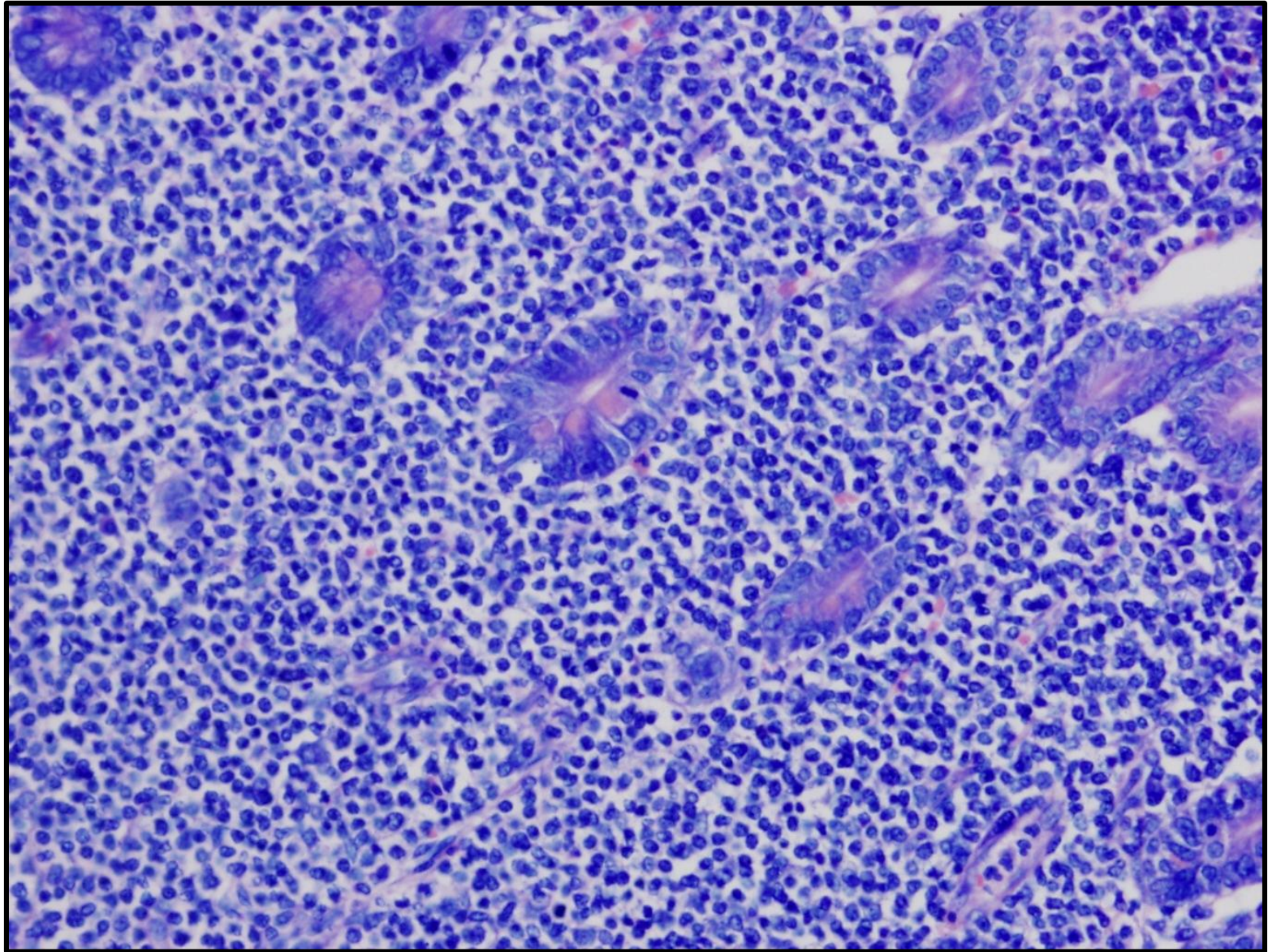
# MEITL (M9717/3)

- ▶ primárny lymfóm GIT-u z intraepiteliálnych lymfocytov
- ▶ nová jednotka vo WHO, predtým EATL typ II.
- ▶ najčastejší v Ázii, incidencia v Európe a USA stúpa
- ▶ častejší u mužov (M:Ž=2:1)
- ▶ postihuje najviac t.črevo, jejunum častejšie ako ileum, ale 5% prípadov aj v žalúdku a v 16% v hrubom čreve
- ▶ monomorfny obraz, ale zlá prognóza (medián prežívania 7 mesiacov)

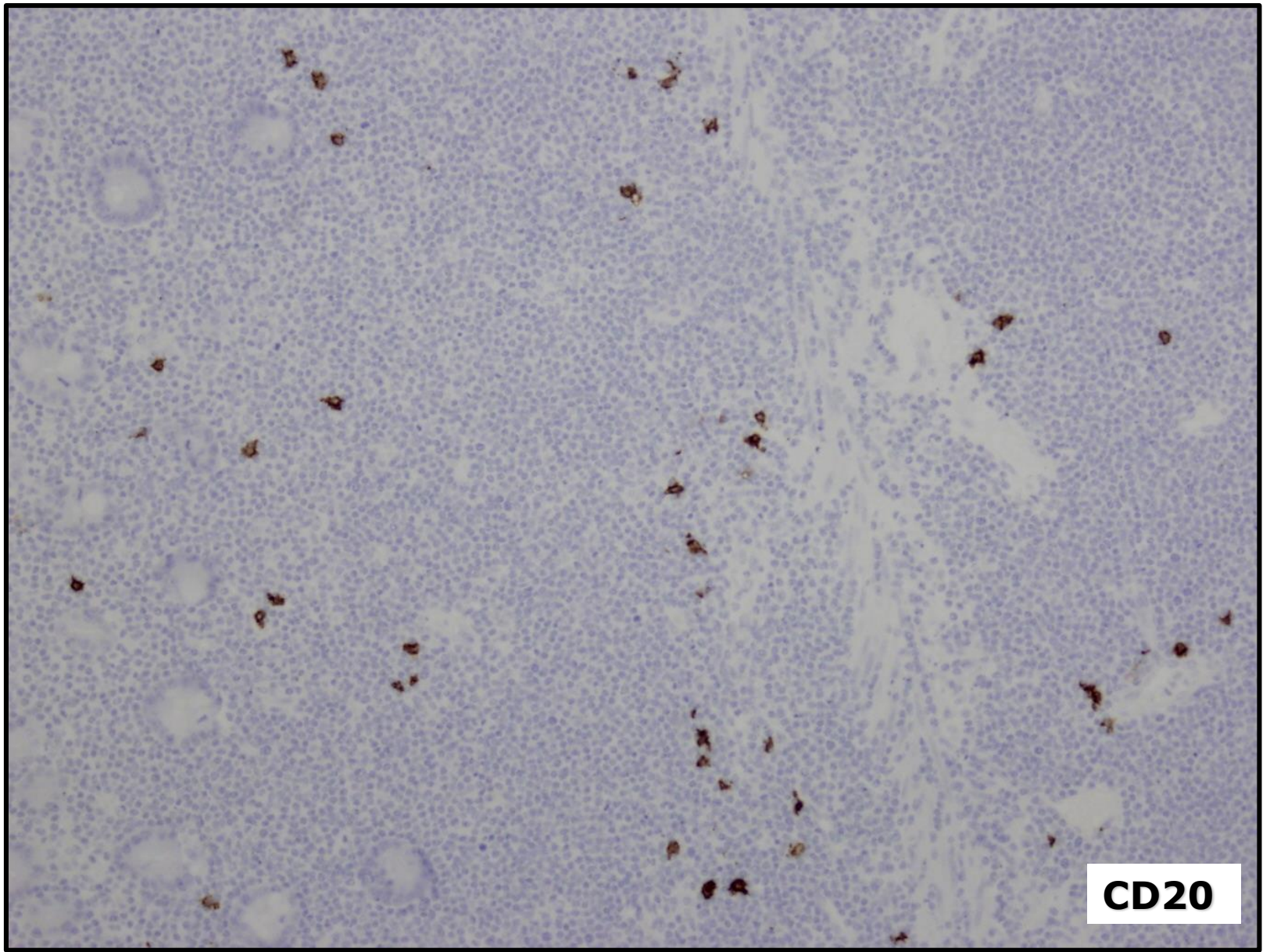








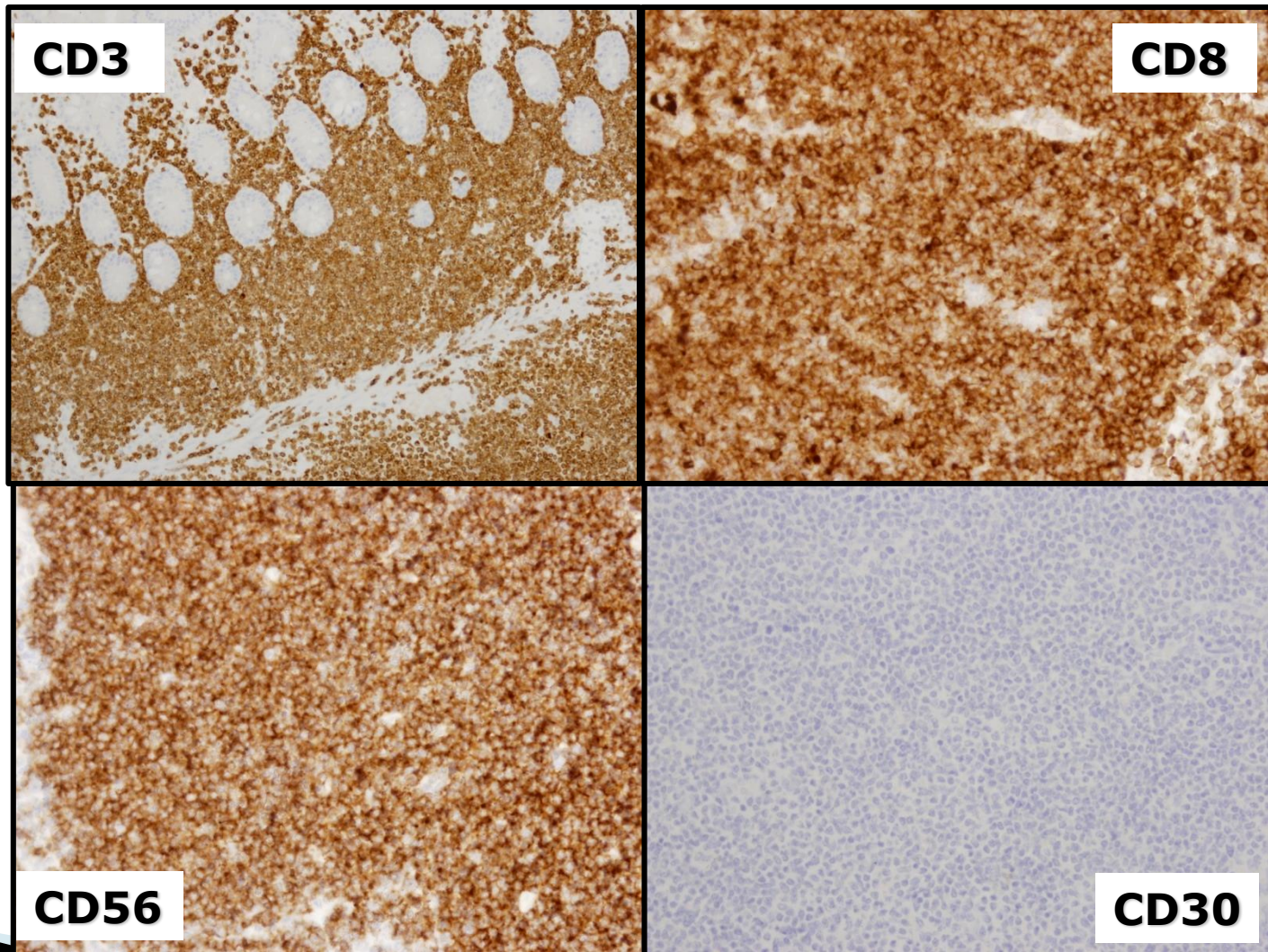




**CD20**



# Fenotyp MEITL





# EATL versus MEITL

- ▶ 80 – 90%, celiakia+
- ▶ plemorfný obraz
- ▶ fenotyp: CD8 – (20% +)  
CD56 – (> 90%)  
HLA-DQ2/-DQ8 + (> 90%)

CD30+, TCRβ +/-

- ▶ genetika:  
+8q31.3 alebo 16q12.1 86%  
+1q32.2-q41 73%  
+5q34-q35.2 80%  
+8q24 (MYC) 27%

- ▶ 10 – 20%, bez celiakie
- ▶ monomorfný obraz
- ▶ fenotyp: CD8 + (80%)  
CD56 + (> 90%)  
HLA-DQ2/-DQ8 + (30– 40%)

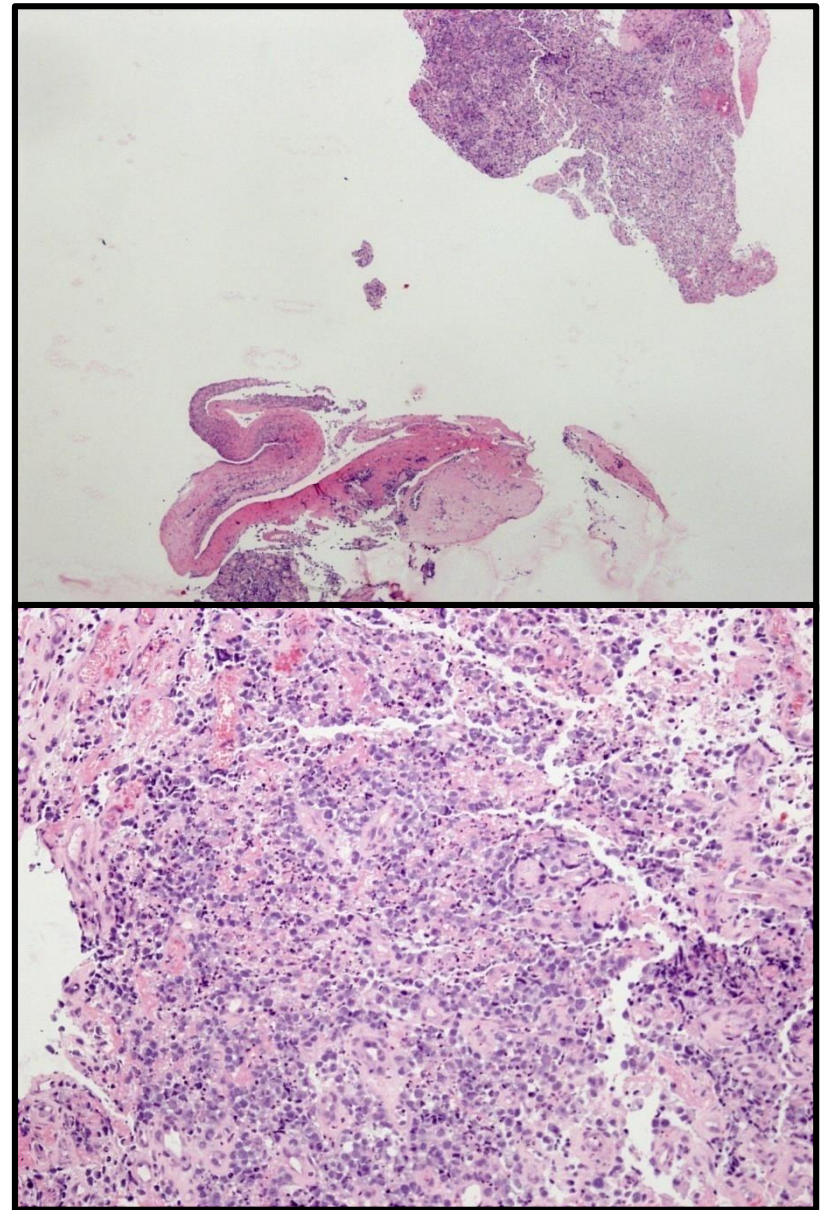
CD30-, TCRβ+

- ▶ genetika:  
+8q31.3 alebo 16q12.1 83%  
+1q32.2-q41 27%  
+5q34-q35.2 20%  
+8q24 (MYC) 73%

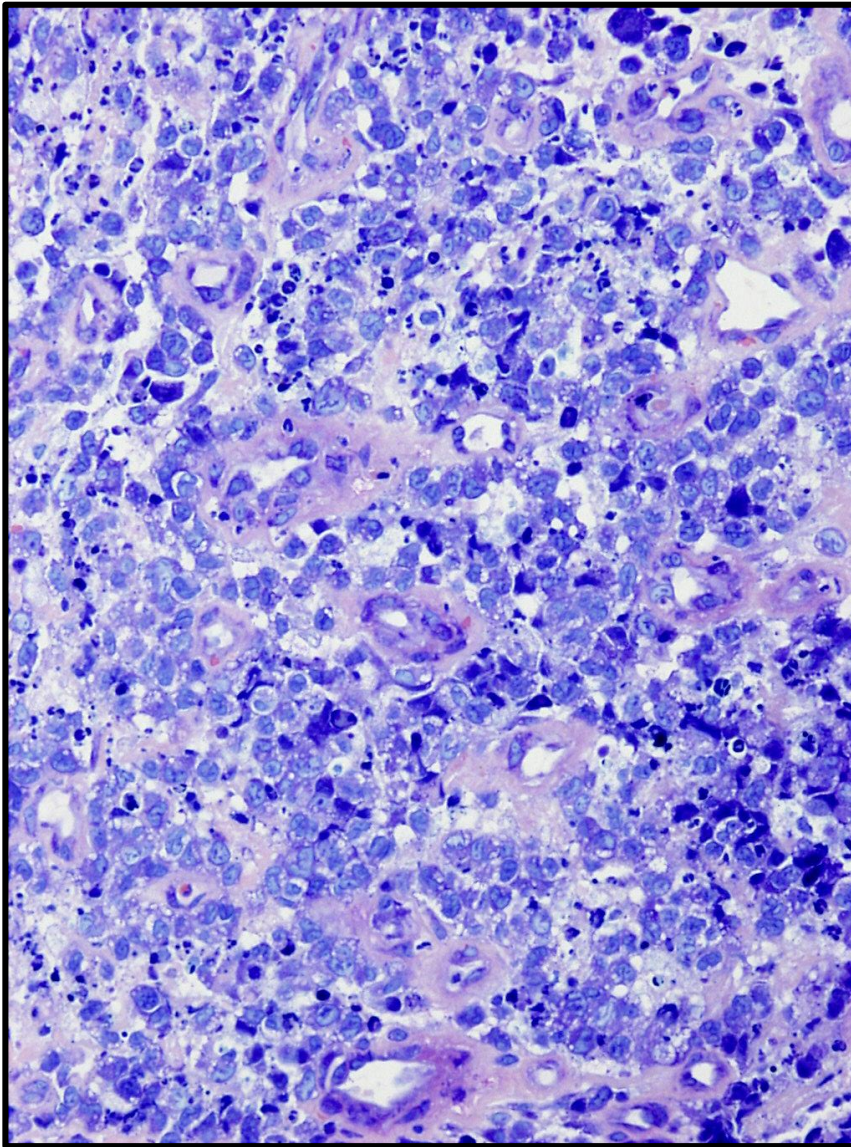


# Muž, 55r.

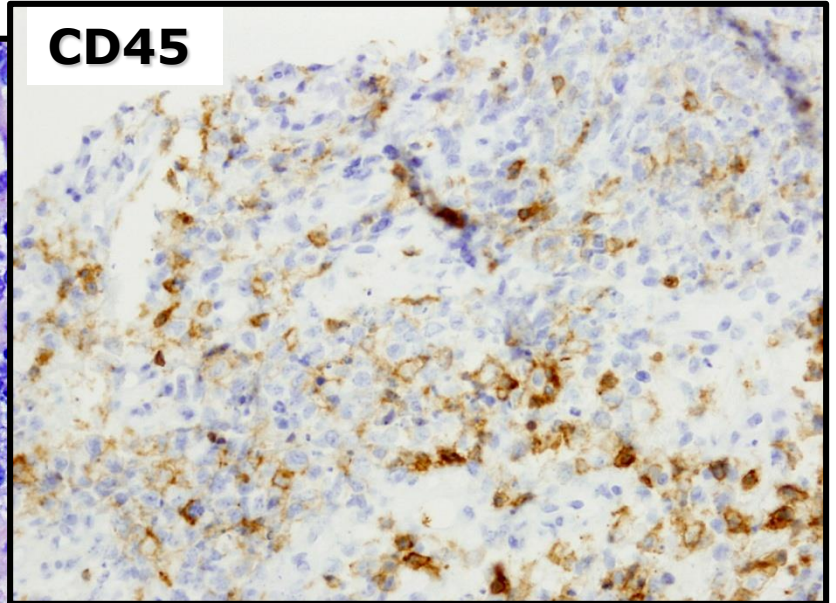
- ▶ pacient s progresiou anémie
- ▶ pri GFS v D2 duodéna nález semicirkulárneho nodulárneho tumoru s krvným koagulom na povrchu
- ▶ v dokumentácii je prítomný aj záznam inquinálnej a retroperitoneálnej LAP



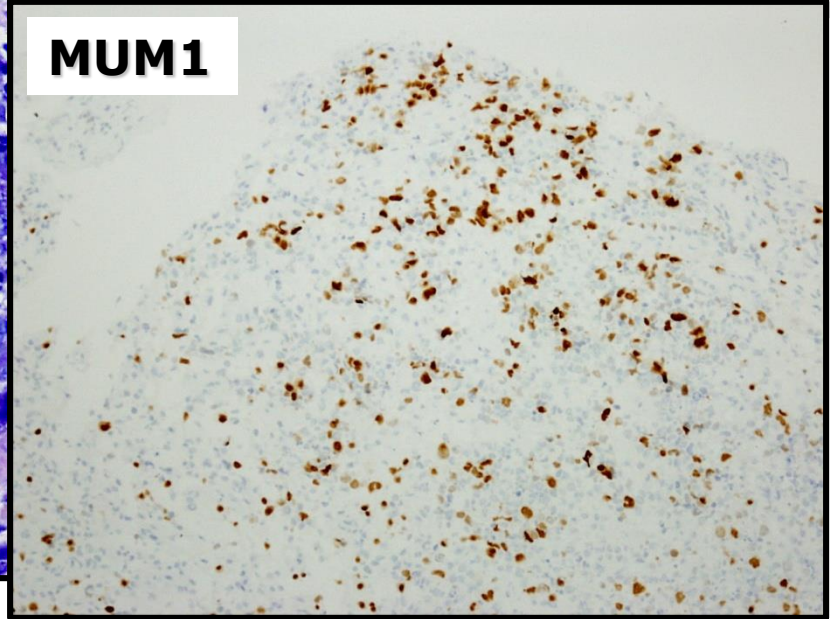




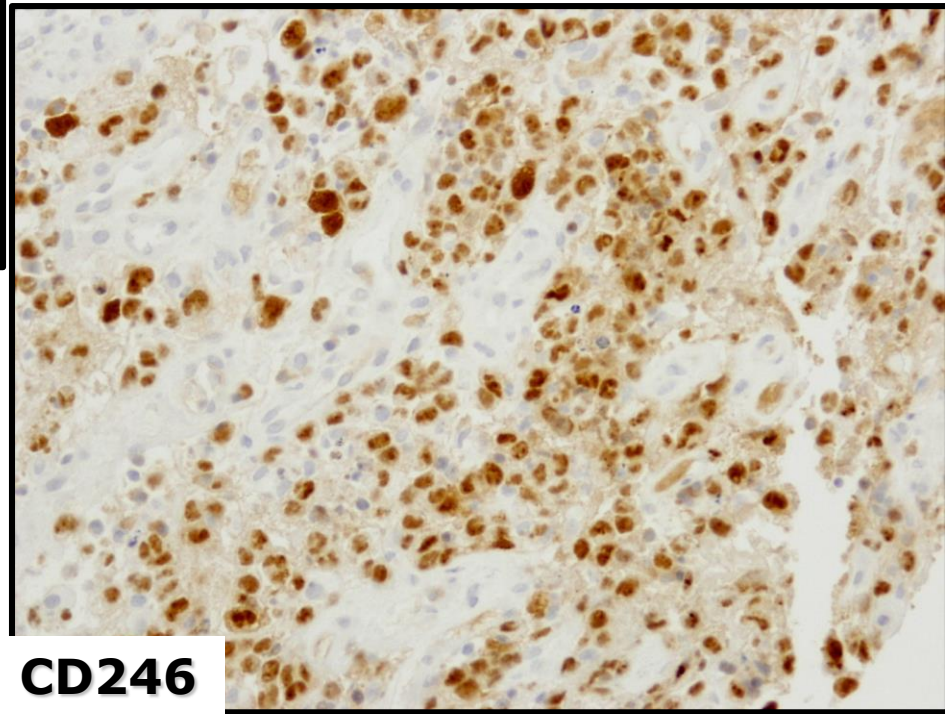
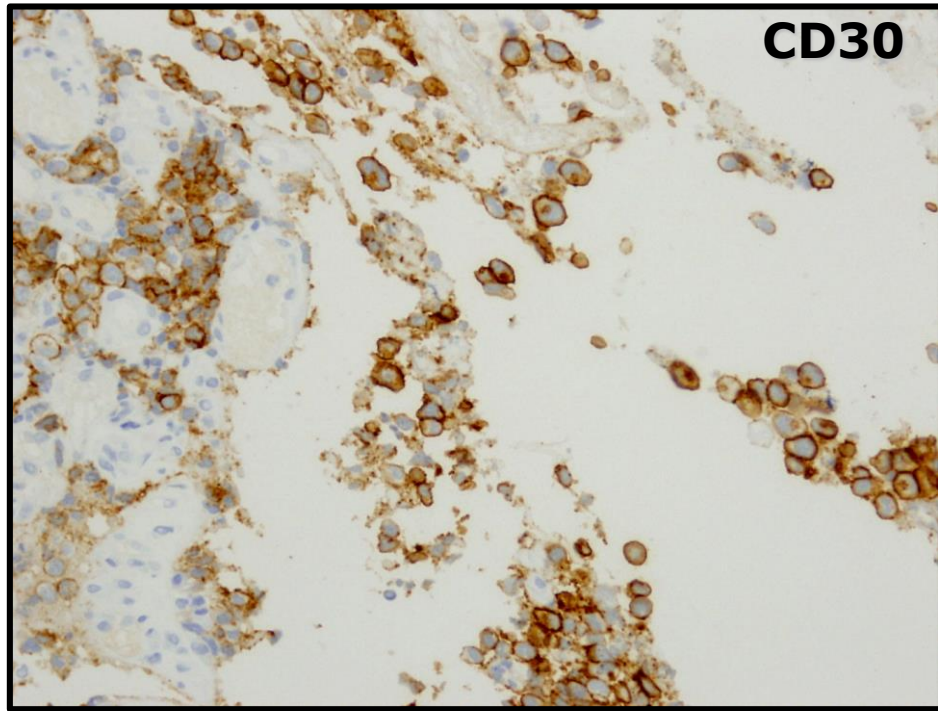
**CD45**



**MUM1**









# Diagnóza

ALCL T/0 pôvodu, ALK pozitívny,  
primárny ?



# ALCL: ALK+

M9714/3

verzus

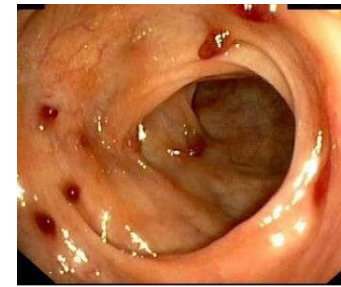
# ALK-

M9702/3

- ▶ morfológicky variabilný
- ▶ častejší u mladých pac.
- ▶ strata expresie T-  
znakov, CD30+, EMA+
- ▶ aberantná expresia CK
- ▶ zvyčajne bcl-2  
negatívny
- ▶ prestavba ALK

- ▶ provizórna jednotka
- ▶ častejší v strednom a  
vyššom veku
- ▶ pozitivita CD2, CD3 a  
takmer vždy CD43,  
CD30+, EMA-/+
- ▶ cytotoxické granulá +
- ▶ nie každé CD30+ LPO  
je ALCL

# Indolentné T-LPO GIT-u (M9702/1)



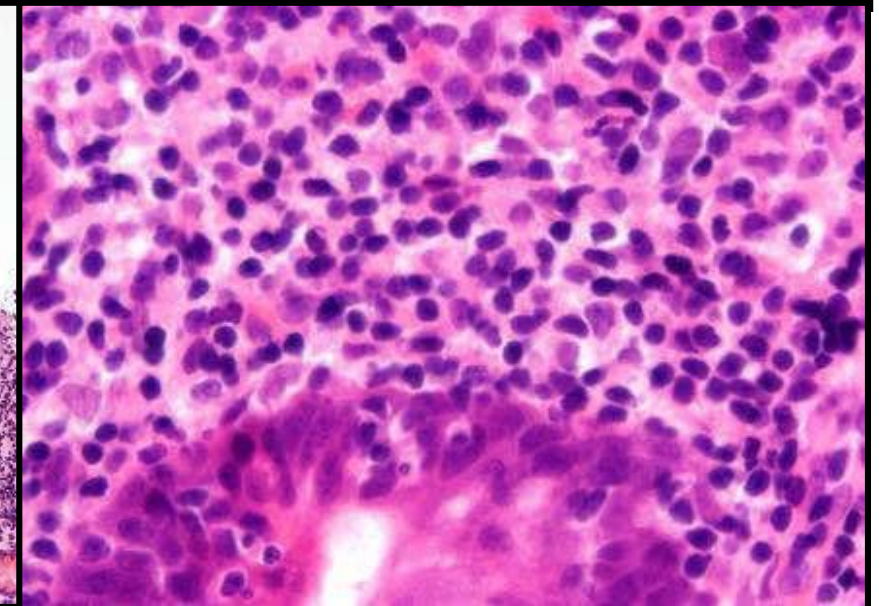
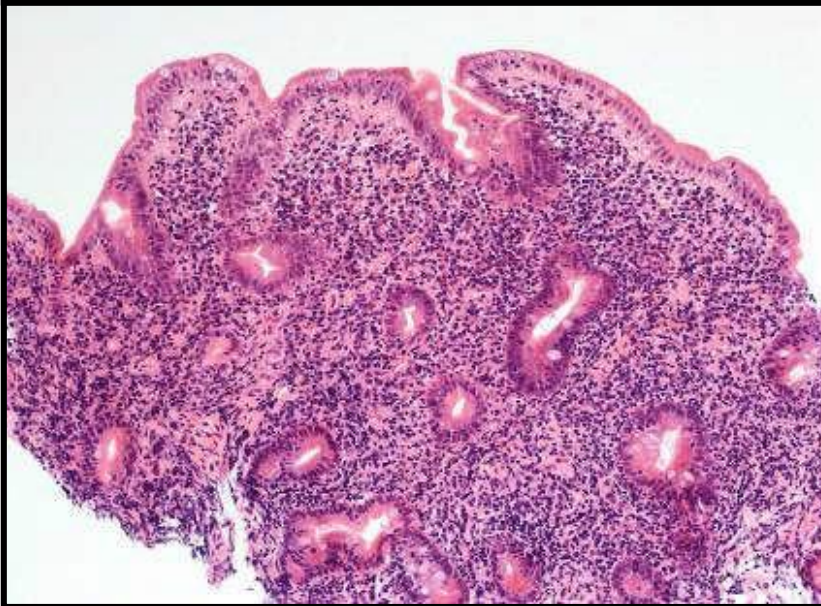
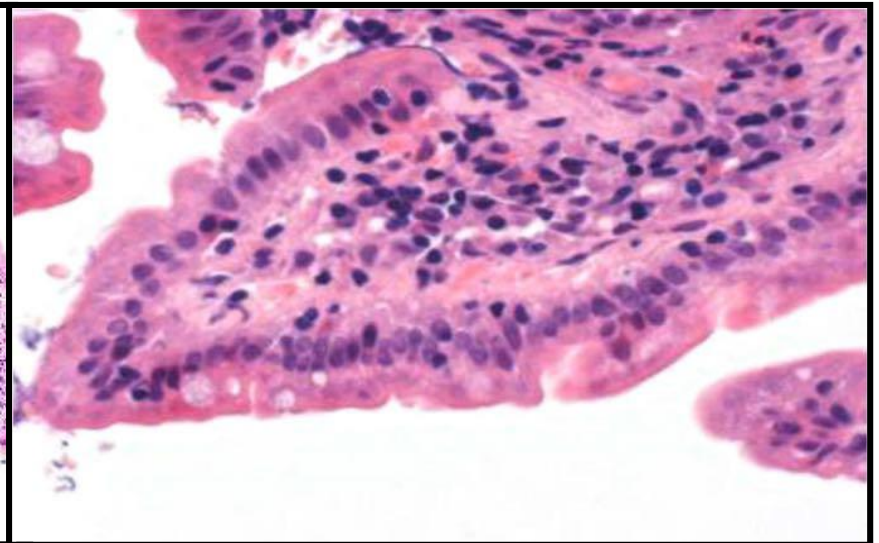
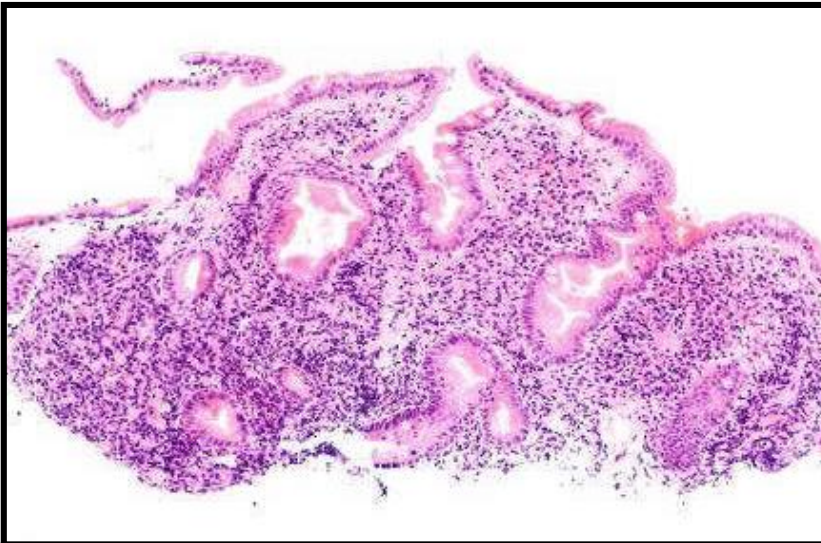
- ▶ klonálne T-bunkové ochorenie GIT-u, postihujúce sliznicu v ktorejkoľvek jeho časti, najčastejšie však v črevnom trakte
- ▶ častejšie u mužov ako u žien, zriedkavo u detí
- ▶ bolesti brucha, hnačky, zvracanie, dyspepsia, strata hmotnosti
- ▶ indolentný chronický priebeh, ale väčšinou nereaguje na konvenčnú CHT
- ▶ v časti prípadov progresia do blastického PTCL so šírením mimo GIT-u (CD4+)
- ▶ zhrubnutie sliznice, nodularita až tvorba polypov – dif.dg. iné LPO (MCL)



### Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract

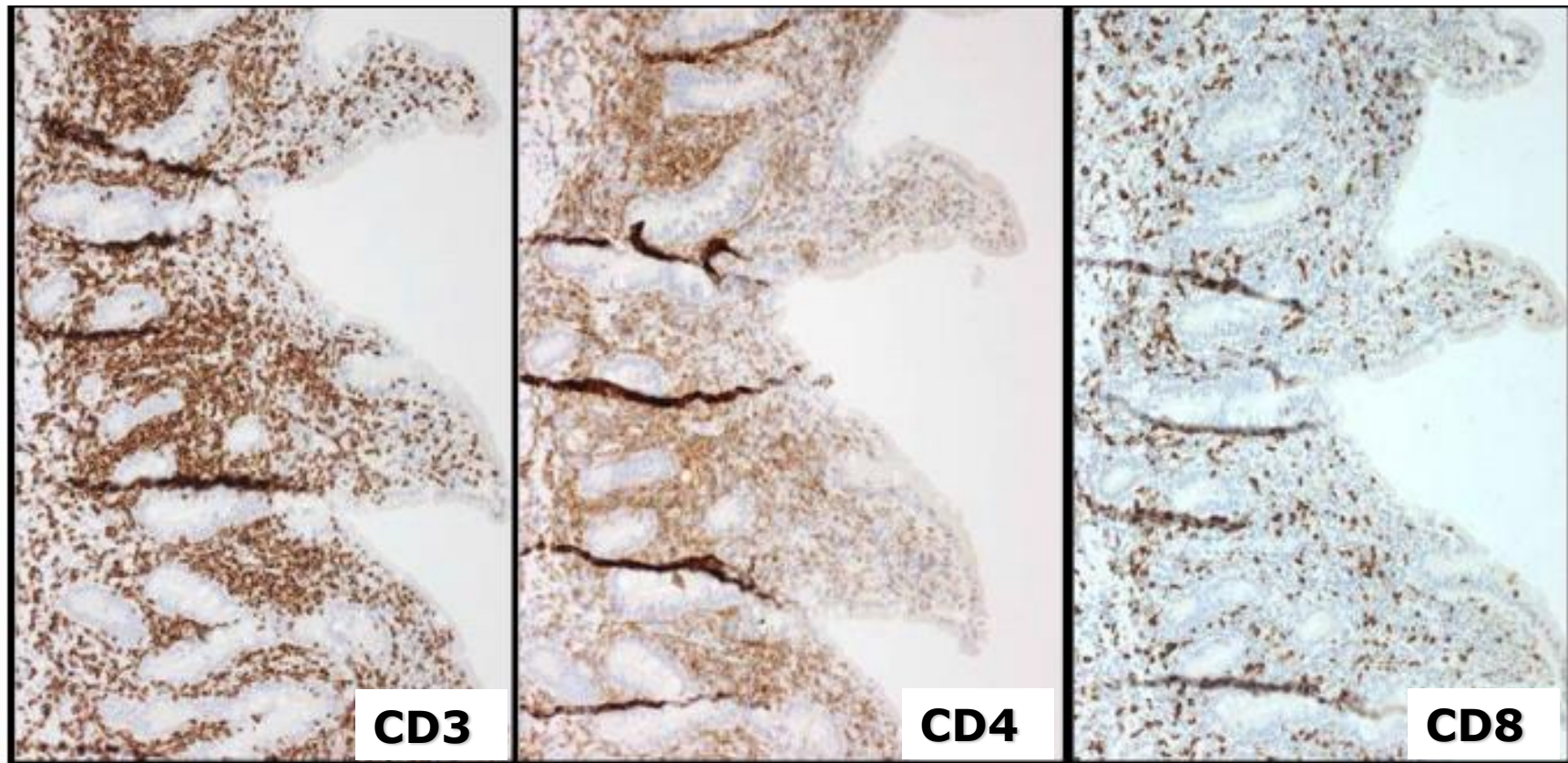
BLOOD, 21 NOVEMBER 2013 • VOLUME 122, NUMBER 22

- ▶ lokalizované v sliznici bez šírenia do hlbších vrstiev steny a bez deštrukcie žliaz
- ▶ malobunkový blandný obraz bez atypií
- ▶ **fenotyp:** CD2+, CD3+, CD5+, častejšie CD8+, ale môže byť aj CD4+, TIA+
- ▶ veľmi nízka proliferáčna aktivita (pod 10%)
- ▶ **genetika:** prestavba TCR ( $\gamma/\beta$ ), EBV negatívne





# Fenotyp indolentného T-LPO



# Porovnanie T-bunkových LPO

	EATL	MEITL	NK bunkové	Indolentné T-LPO
Morfológia	pleomorfné veľké bunky	monomorfné stredne veľké bunky	pleomorfné, variabilne veľké bunky	monomorfné malé bunky
Fenotyp	CD3+, CD4-, CD8-, CD56-	CD3+, CD8+, CD4-, CD56+	CD3+/-, CD4- CD8-, CD56+	CD3+, CD4+ alebo CD8+
Genetika	prestavba TCR $\beta > \gamma/\delta$	prestavba TCR $\delta > \alpha/\beta$	prestavba TCR	prestavba TCR $\gamma/\beta$
Sliznica	vilózna atrofia	vilózna atrofia +/-	vilózna atrofia len fokálne	bez zmien
IEL	zvýšené CD4- /CD8-	zvýšené CD8+	zvýšené CD4- /CD8- len fok.	nezvýšené
EBV stav	negatívny	negatívny	pozitívny	negatívny



# Porovnanie B-NHL a T-NHL GIT-u

## T- bunkové lymfómy :

- častejšie vyžadujú urgentnú operáciu
- majú horšie prežívanie
- horšie odpovedajú na CHT, často progredujú a vedú k úmrtiu počas liečby
- zlý celkový stav pacienta obmedzuje možnosti liečby
- majú častejšie včasné relapsy

# Genetika lymfómov GIT-u (okrem MALTómov)

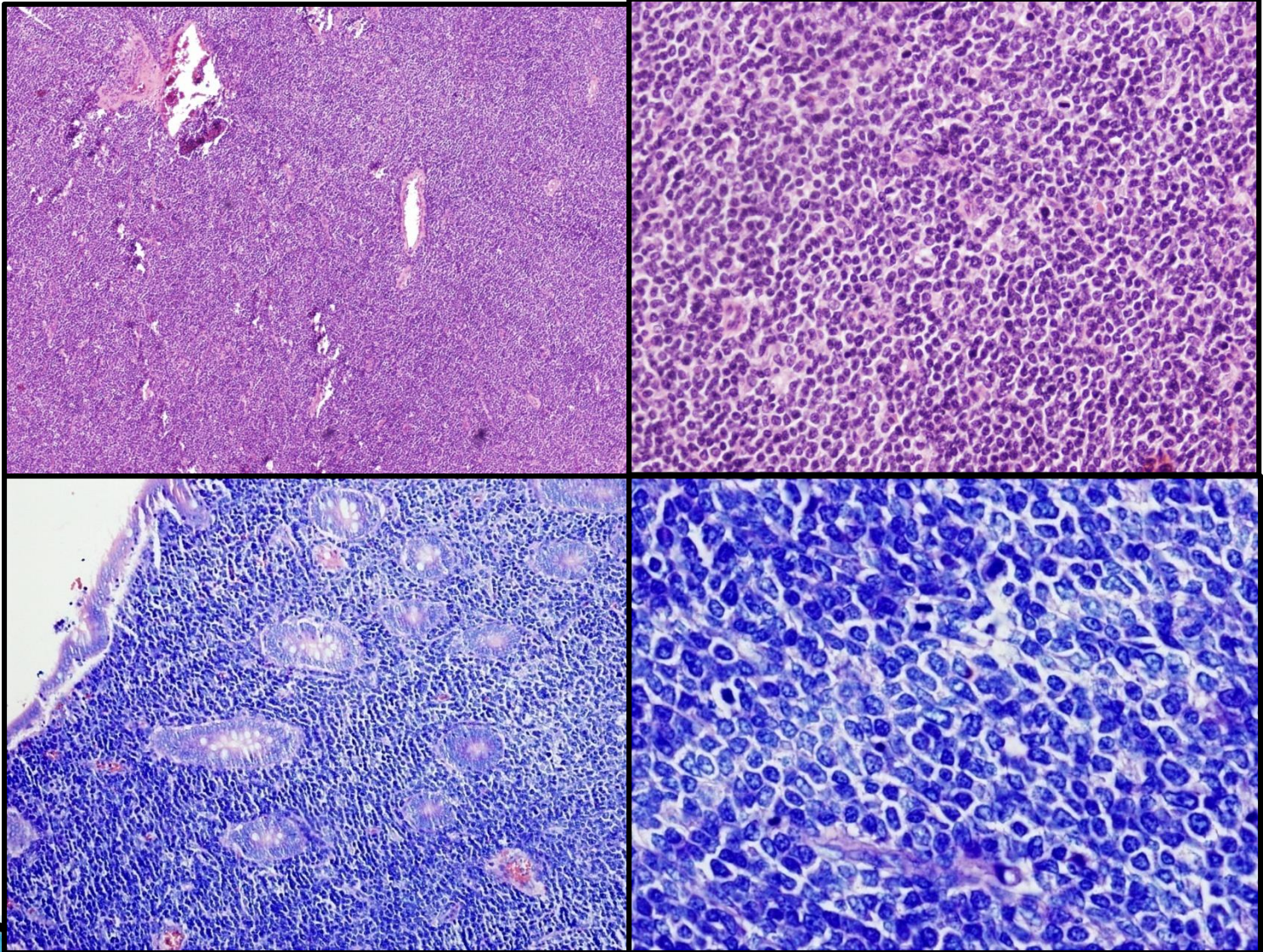
- ▶ MCL – CCND1, CCND2
- ▶ FL – BCL2, BCL6, somatické mutácie
- ▶ DLBCL – MALT1, IGH, BCL2, BCL6, MYC
- ▶ BL – MYC, IGH
- ▶ HGBL – MYC, BCL2, BCL6
- ▶ EATL – TCR $\beta$ , TCR $\gamma$
- ▶ MEITL – TCR $\beta$ , TCR $\gamma$ , MYC, STAT5B
- ▶ ITLPO – TCR $\gamma$ , TCR $\beta$
- ▶ ALCL – ALK



# NHL hrubého čreva

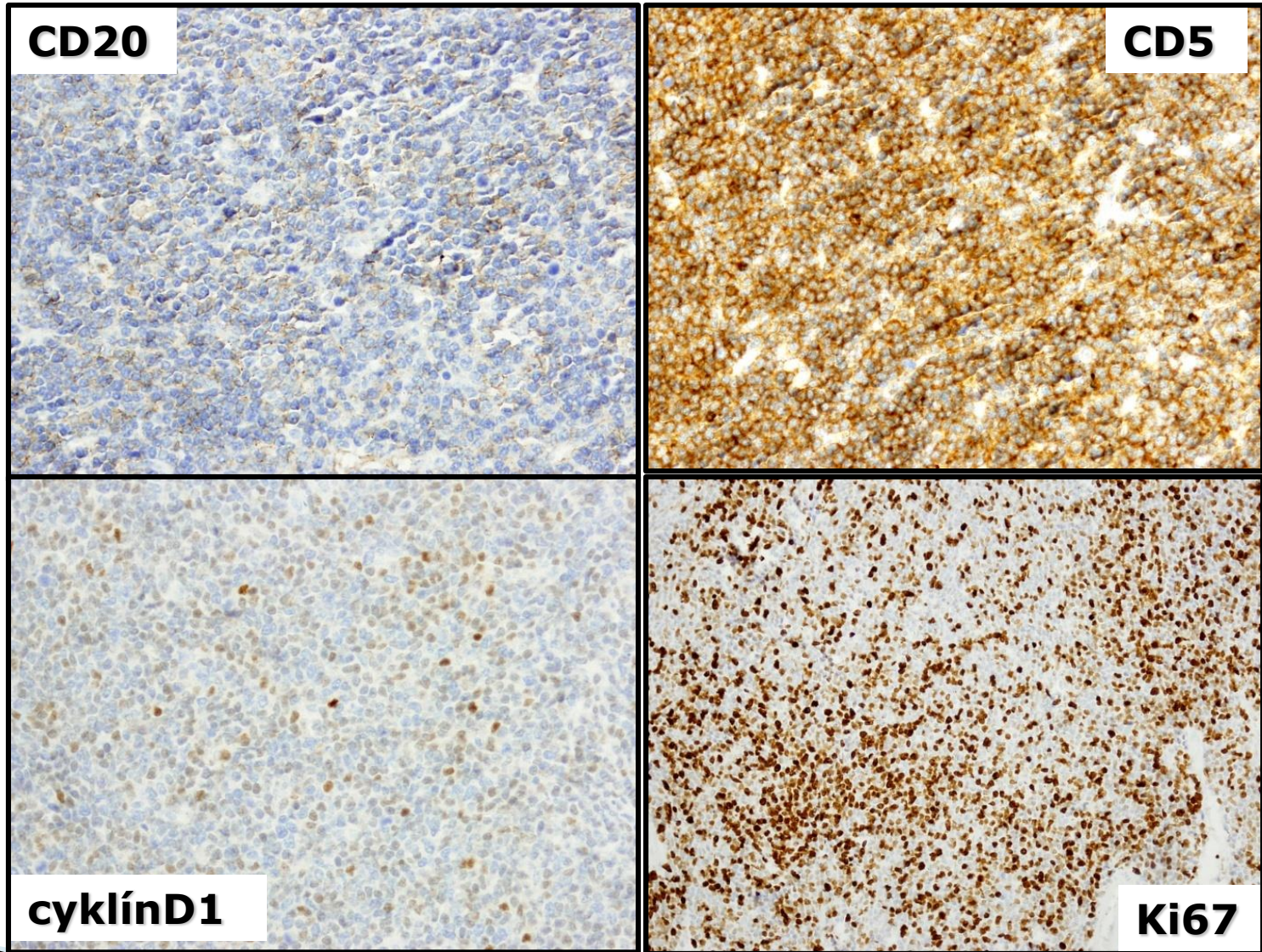
- ▶ najmenej častá lokalizácia v GIT-e (do 10%)
- ▶ cékum, kolon ascendens, rektum
- ▶ takmer výlučne B-NHL, podobné spektrum ako v tenkom čreve – DLBCL, MALT, FL, MCL, BL, HGCL
- ▶ úloha imunosupresívnej terapie v patogenéze, vrátane liečby IBD

# Muž, 84 r., tumor céka, C83.3





# Fenotyp



# Diagnóza

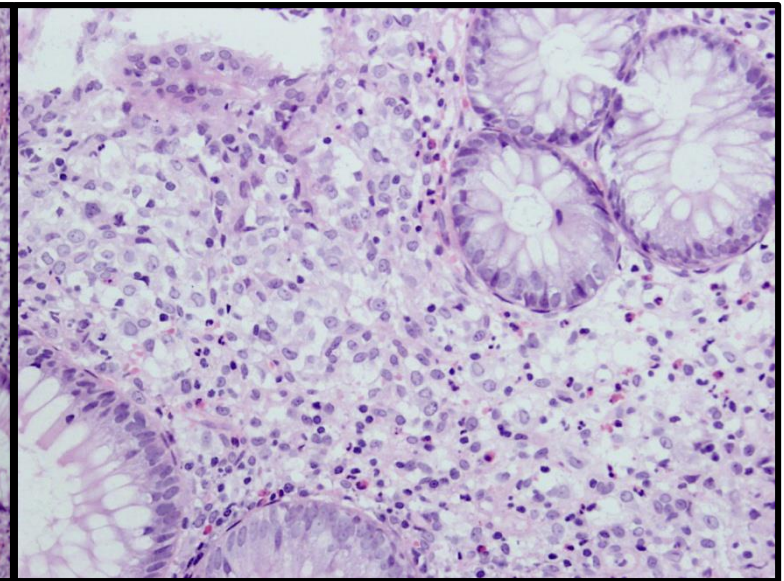
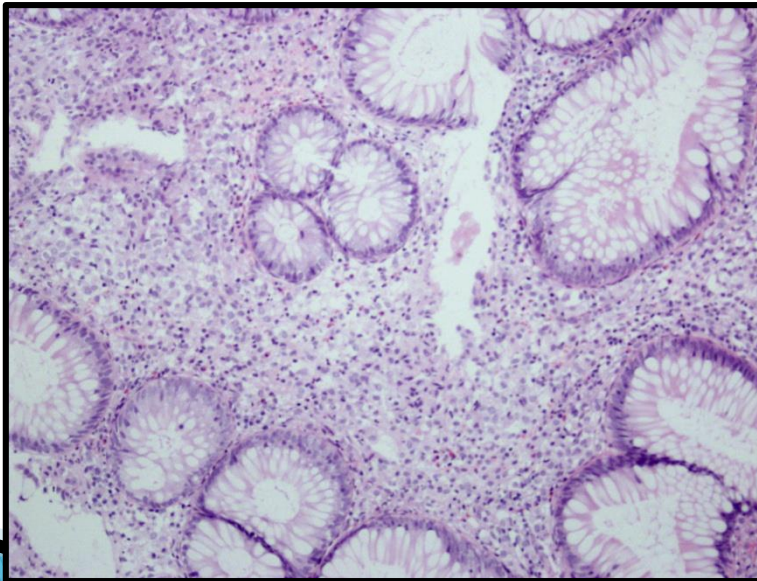
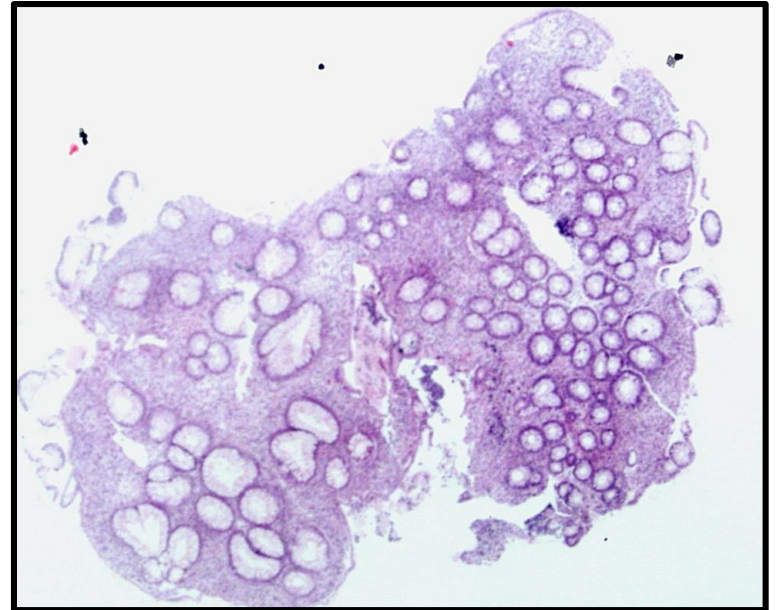
MCL, blastoidný typ s dokázanou  
prestavbou CCND1 génu

(multifokálny – 2x biopsia z koreňa jazyka pred  
3 a 5-timi rokmi)

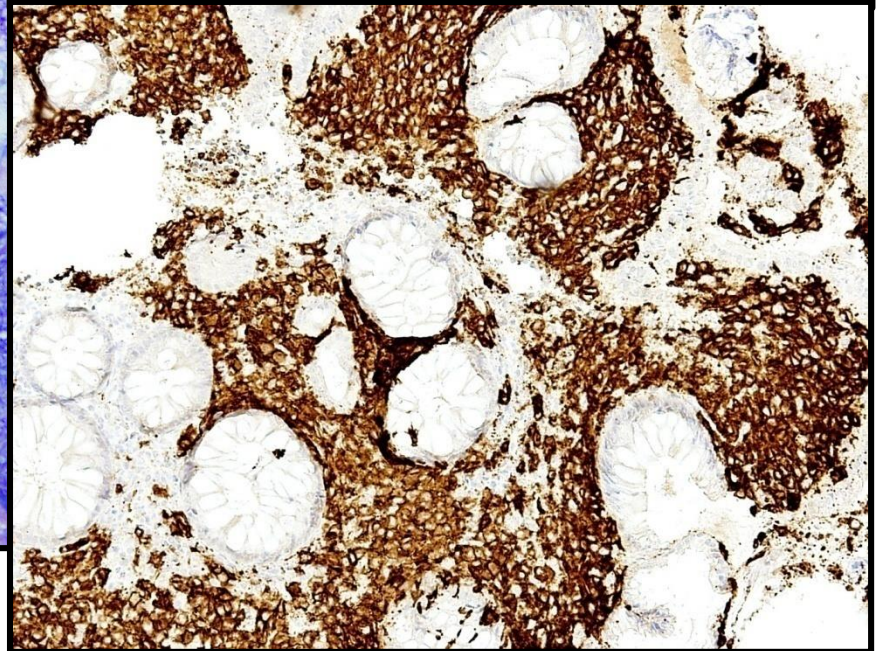
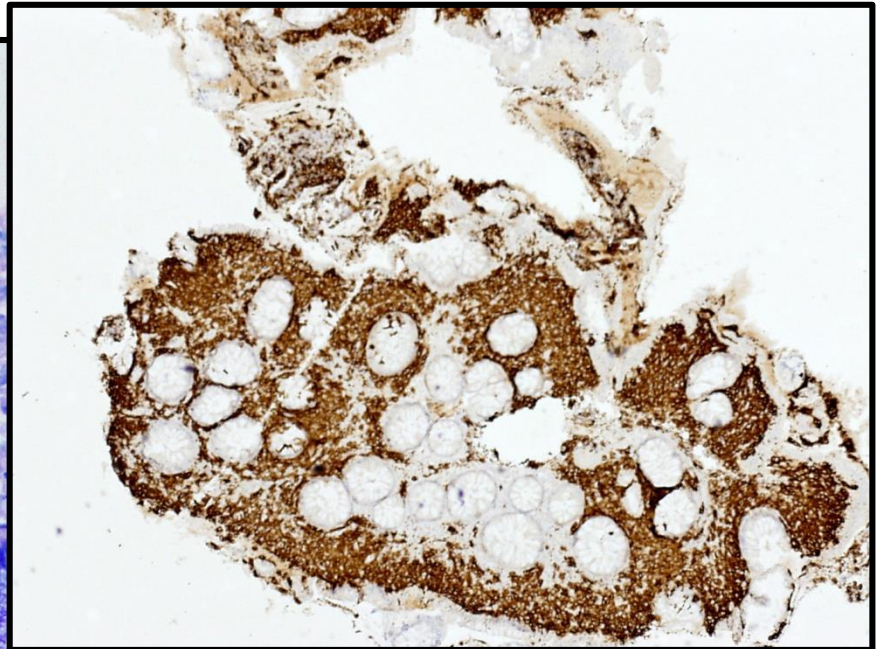
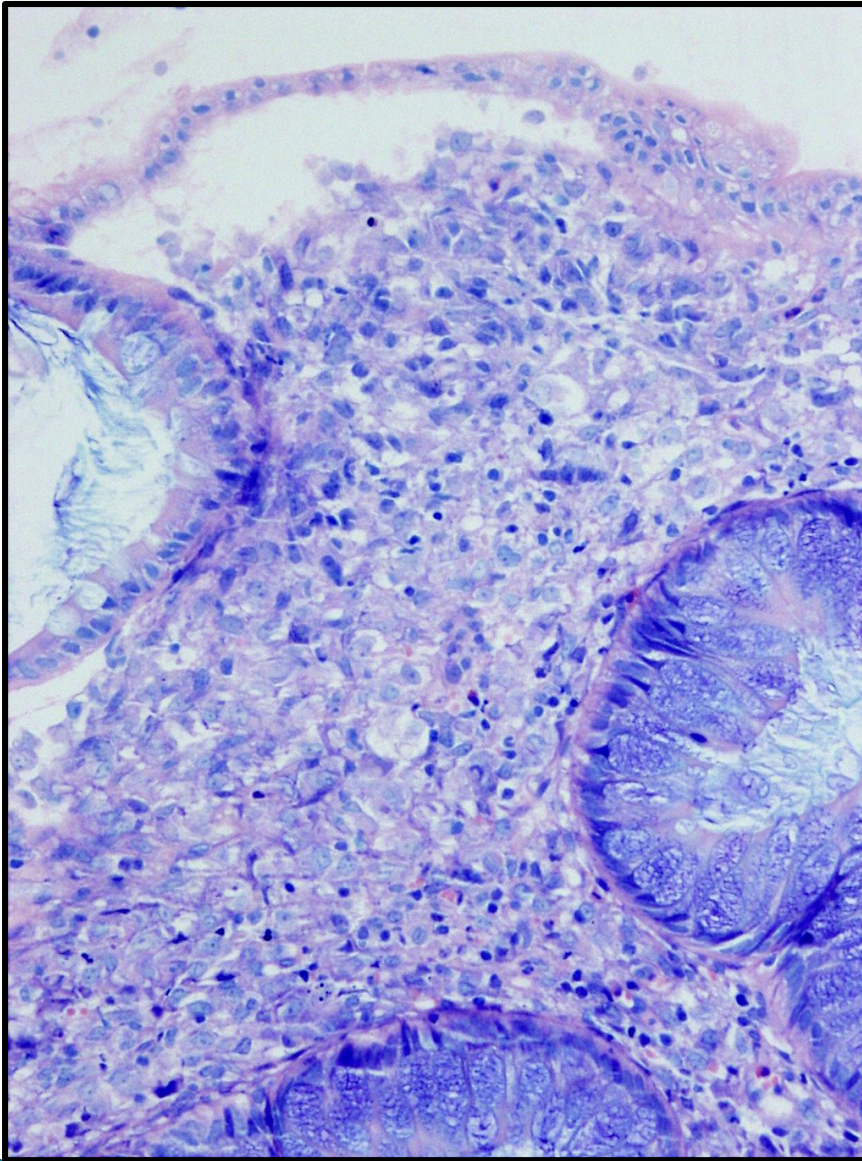


# dievča, 1 r., hrubé črevo

- exsudatívna enteropatia, dieťa s cca 2 mes. trvajúcimi hnačkami, enterorhagiou, septickými stavmi, intoleranciou entrálnej výživy a vracaním
- stav hodnotený ako NS enteritída
- makroskopicky stena duodena edematózna s pablami, krvácavá s vyhladenou a zmazanou štruktúrou klkov, v kolone taktiež edém a dlaždicovité usporiadanie ako pri M. Crohn









# LCH hrubého čreva (M9751 / 1;3)

- ▶ klonálna neoplastická proliferácia Langerhansových buniek (monostotická, polystotická, diseminovaná)
- ▶ v patogenéze má (podobne ako HHV6) význam stimulácia  $\text{TNF}\alpha$  faktoru stimulujúceho granulocytovo/monocytovú kolónu
- ▶ najčastejšia u detí vo veku 1–4 roky (incidencia 2–5/milión za rok), ale môže byť v akomkoľvek veku
- ▶ GIT je extrémne zriedkavou lokalizáciou– „rare flowers“

# Novinky WHO týkajúce sa GIT-u

- ▶ duodenálny typ FL – samostaný podtyp NHL
- ▶ genetika MCL – úloha SOX11
  - cyklín D1 negatívne MCL
- ▶ oddelenie EATL typu I. od MEITL
- ▶ indolentné T-LPO v GIT-e (a koži)– dočasná jednotka WHO





Už som sa stratil/a ...

# Z á v e r o m

- ▶ hematopatológia je krásna ... 😊
- ▶ lymfoliferácie v akejkol'vek lokalizácii sú diagnostickou výzvou...
- ▶ ich diagnostika musí byť komplexná



# Ďakujem za pozornosť

