

Iné splenické lymfómy



Guman T.



**12. ročník Lymfómové Fórum 2017
Menej časté B-bunkové lymfómy
Hotel Double Tree by Hilton
17. - 18. marec 2017
Bratislava**

SZO klasifikácia 2008 a 2016

► splenické malígne lymfómy:

- vlasatobunková leukémia (HCL)

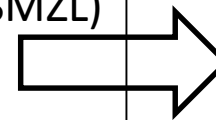
- splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)
- + jeho variant s vilóznymi lymfocytmi (SLVL)

- neklasifikovateľné splenické B-lymfómy/ leukémie (SBCL/L, NOS)
provizórna podkategória:
 - splenický difúzny malobunkový B-lymfóm červenej pulpy
(Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma) (SDRPSBCL)
 - varianta HCL (HCL-v)
- iné B-lymfómy:
 - primárny splenický (non-nodálny, leukemický)
 - MCL (iMCL)
 - FL
 - DLBCL

Iné splenické lymfómy

ÚVOD:

- ▶ Splenický lymfóm z B-buniek marginálnej zóny (SMZL)
- ▶ nodálny lymfóm z marginálnej zóny (NMZL)
- ▶ MALT-lymfómy



lymfómy z buniek marginálnej zóny (MZL)

- zriedkavé
- podobné
- komplikovaná typizácia a diagnostika
- pokročilé štádium v čase stanovenia diagnózy s disemináciou a možnou blastickou transformáciou

- vždy infiltrujú slezinu
- neinfiltrujú LU, okrem splenických hilových
- infiltrácia kostnej drene (65 – 100%), intrasínusoidálnu, intersticiálnu, intertrabekulárnu nodulárnu s alebo bez GC, paratrabekulárnu alebo ich kombinácie, difúzna infiltrácia býva raritná, za charakteristickú pre SMZL sa považuje intrasínusoidálna a nodulárna infiltrácia s reziduálnymi GC, intrasínusoidálna infiltrácia sa často (70-80% prípadov) kombinuje s inými typmi infiltrácie,
- PK: > 75%, cca 15% majú vilóznu morfológiu
- infiltrácia splenických hilových LU: difúzne alebo pseudonodulárne resp. s naznačenou (vágnoú) nodularitou bez zonácie charakteristickej pre slezinu, bunky infiltrujú sínusy
- typizácia v postterapeutickvej fáze a diagnostika blastickej vysokomalígnej transformácie, ktorá sa vyskytuje cca v 10-15% prípadov

Iné splenické lymfómy

ÚVOD:

► IMUNOFENOTYP:

SMZL nie je veľmi špecifický: panB- znaky+ (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), IgM+, zvyčajne IgD+, expresia monotypických ľahkých reťazcov Ig, bcl-2+, DBA.44+ len v časti buniek, CD5-/+, CD10-, CD2-, CD25-, CD4-, annexín-A1-, cyklín-D1- a CD10-/+

- (SBCL/L, NOS): provízorne podkategórie: SDRPSBCL, HCL-v
- vyčleniť malobunkové splenické lymfómy nespĺňajúce kritériá SMZL
- tvorených „malými“ a stredne veľkými B-lymfocytmi s objemnou cytoplazmou
- pan-B-znaky+, DBA.44+, IgG+, IgD-, CD5-, CD10-, CD11c-, CD2-, CD25-, annexín-A1-, CD103- a CD123-
- difúzne infiltrujú červenú pulpu a zotierajú normálnu architektoniku tkaniva sleziny

- problematický staging, grading, problematické stanovenie rizika - prognózy
- zložitá diferenciálna diagnostika
- nie celkom charakteristická genetika (FISH, molekulová), (IgH, Rb1/13q14, c7/7q, klonalita Ig/TCR)
- splenektómia → diagnostika/ terapia → prevencia OPSI

■ LIEČBA:

- monoterapia
- kombinovaná CHT, ICHT

Iné splenické lymfómy

SZO 2008 a 2016

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

**Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)
+ variant s vilóznymi lymfocytmi (SLVL)**

Neklasifikovateľné splenické B-lymfómy (SBCL/L, NOS)

**Splenický difúzny malobunkový B-lymfóm červenej
pupy (SDRPSBCL)**

Varianta HCL (HCL-v)

**Primárny splenický (non-nodálny, leukemický)
MCL (iMCL), FL, DLBCL**

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

DEFINÍCIA:

malobunkový lymfóm B-pôvodu, ktorý vzniká nádorovou proliferáciou buniek marginálnej zóny splenického lymfatického folikulu

GENETIKA: má mutácie často v rodinách V(H)1 (0%) a V(H) (56%). Rovnako je tvorený 25% nemutovanými V(H), pričom IgM+/D+ (naivné bunky) majú pacienti s vysokým a stredným rizikom prežívania, tj. s 75% mutovanými V(H), del 7q, trisómia 3

- v zóne prítomné malé B-lymfocyty a ojedinele disperzné blasty
- v počiatkových štádiách postihnutie bielej pulpy
- neskôr infiltrácia červenej pulpy
- difúzna infiltrácia
- postih regionálnych hilových splenických LU
- prienik do PK ako tzv. vilózne lymfocyty

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

•CHARAKTERISTIKA: SMZL

- **Incidenca:** ☀ < 2-3% všetkých B NHL
- **Medián veku v čase dg:** ☀ > ako 50 r.
- **Pomer muži/ženy:** ☀ 1:1
- **Fenotyp:**
 - ☀ sIgM+, sIgD+, monotypický c-Ig (reštrikcia na úrovni ľahkých reťazcov)
 - ☀ CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+
 - ☀ CD5+/-, CD10-, CD23-, CD 25-, CD43-, cyklín D1-, Annexin A1-, CD 103 -/+
 - ☀ bcl2+, DBA44+, len v časti buniek
- **Genetika:**
 - ☀ Ig receptor: rearanžovanie reťazcov IgR receptora
iné: poruchy 7. chromozómu , trisómia 3
špecifická molekulová signatúra (aktivácia kaskády AKT1)
- **Patogenéza:**
 - ☀ neznáma, nejasný vzťah k LPL
u časti pac. susp. vťah k HCV (južná Európa)
špecifická molekulová signatúra (aktivácia kaskády AKT1)
- **Bunkový pôvod:** ☀ B- bunka nejasného pôvodu
- **Klinický variant:** ☀ SMZL s vilóznymi lymfocytmi

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

• PREJAVY A PRIEBEH OCHORENIA: SMZL

- splenomegália
- hemolytická anémia (HA)
- imúnna trombocytopenia (ITP)
- abdominálny diskomfort , bolesti po LRO, únava, teploty
- 50% pacientov má monoklonálnu gamapatiu - IgM
- 95% pacientov má infiltráciu kostnej drene (65 – 100%)
- vyplavovanie atypických buniek do periférnej krvi (PK), (75%)
- SZML s vilóznymi lymfocytmi v PK vlasaté lymfocyty (15%)
- (monocytooidný, plazmocytooidný charakter)

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL) (súčasný prístup k liečbe) I.

HCV+	Liečba hepatitídy (hepatológom)
Observácia (W&W)	<p>Asymptomatickí pacienti, <u>Ak je</u> → ľahká splenomegália, → iba lymfocytóza <u>Ak nie sú</u> → významné cytopénie → príznaky hyperviskózneho syndrómu IgM paraproteínu Asi 20-25% pacientov Median času do prvej liečby: 3 roky</p>
Splenektómia Indikácie Výhody	<p>Symptomatickí pacienti → symptomatická splenomegália → cytopénia (pri trombocytopénii včasná indikácia) → nejasná diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • zlepšenie celkového stavu pacienta • úprava hematologických parametrov • diagnostický + terapeutický výkon <p>asi 75-80% pacientov následne len observácia medián času do progresie 30-36 mesiacov</p>
chemoterapia	<p>→ symptomatickí pacienti, ak nie je možný operačný výkon → progresia po splenektómii (cytopénie, progresia infiltrácie KD, celkové príznaky, LDH) → po splenektómii, ak sú prítomné rizikové faktory</p>

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL) (súčasný prístup k liečbe) II.

<p>Chemoimunoterapia</p>	<p>Chlorambucil, cyklofosamid (+ kortikoidy pri HA a ITP) Purínový analóg (ak nie sú prítomné autoimúnne fenomény) Rituximab R-CVP R-CHOP RB</p> <p>(histologicky prítomné známky transformácie pri progresii ochorenia / ak nie je možné vylúčiť transformáciu B-symptomatológia, rýchla progresia, zvýšené hodnoty LDH, diseminácia do nodálnych a extranodálnych oblastí) transformácia (5 – 15%)</p>
<p>► Rizikové faktory celkového prežívania</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ hemoglobín < 120 ■ albumín < 35 ■ LD > norma 	<p>hodnoty LDH (ak príčinou nie je hemolýza)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ hemoglobín < 120 ■ albumín < 35 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ Low risk (0 faktorov): 5 ročné CCS 88% ■ Intermediate risk (1 faktor): 5 ročné CCS 73% ■ High risk (2-3 faktory): 5 ročné prežívanie CCS 50% <p>→ CSS: cause specific survival</p> </div>
<p>Celkové prežívanie</p>	<p>5 a 10 ročné je 72%, resp. 65%; CSS 76%, resp. 70% (Arcaini L et.al. Blood 2006; Vol 107, No 12: 4643-49)</p>

Iné splenické lymfómy

SZO 2008 a 2016

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

**Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)
+ variant s vilóznymi lymfocytmi (SLVL)**

Neklasifikovateľné splenické B-lymfómy (SBCL/L, NOS)

**Splenický difúzny malobunkový B-lymfóm červenej
pupy (SDRPBCL)**

Varianta HCL (HCL-v)

**Primárny splenický (non-nodálny, leukemický)
MCL (iMCL), FL, DLBCL**

Splenický lymfóm s cirkulujúcimi vilóznymi lymfocytmi (SLVL)

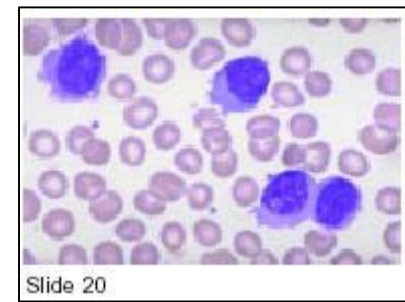
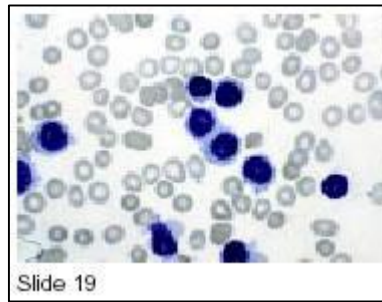
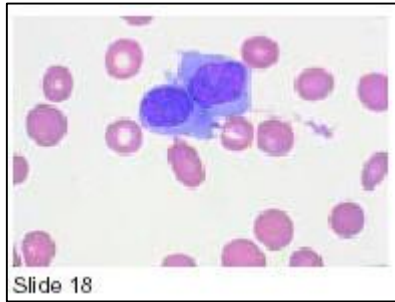
• CHARAKTERISTIKA: SLVL

- splenomegália, bez periférne patologickej LAP
- infiltrácia kostnej drene (intratrabekulárna, intrasinusoidálna)
- leukemický obraz (cirkulujúce lymfocyty majú krátke vilózne výbežky)
- prítomnosť monoklonálnej gamapatie IgM

- imunofenotyp (panB, CD5-, CD10-, CD 23-, CD 43-, cyklin D1-, CD 103-) + povrchová pozitivita: IgD a IgM

- genetika: trizómia 3, del 10 (q22q24)
- nie je: t(11;18)

- v slezine prevláda nodulárne postihnutie marginálnej zóny bielej pulpy s postupnou kolonizáciou vnútorného plášťa a centier
infiltrát je tvorený malými až stredne veľkými bunkami so svetlou cytoplazmou, s lymfoplazmocytoïdnou diferenciáciou



	HCL	HCL-v	SLVL
Leukocytóza ($10^9/l$)	vzácná	áno, > 100	áno, len mierna
lymfadenopatia	vzácná	> 80%	$\geq 25\%$
splenomegália	> 80%	> 90%	> 90%
monocytopenia	áno	nie	nie
cytoplazmatické výbežky	áno	áno	áno
TRAP	++	-/+	-/+
DBA44	++	+	+/-
BRAF (V600E)	++	-	-

Iné splenické lymfómy

SZO 2008 a 2016

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

**Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)
+ variant s vilóznymi lymfocytmi (SLVL)**

Neklasifikovateľné splenické B-lymfómy (SBCL/L, NOS)

**Splenický difúzny malobunkový B-lymfóm červenej
pupy (SDRPBCL)**

Varianta HCL (HCL-v)

**Primárny splenický (non-nodálny, leukemický)
MCL (iMCL), FL, DLBCL**

Splenický difúzny B-lymfóm z malých buniek červenej pulpy (SDRPBCL)

• CHARAKTERISTIKA: SDRPBCL

- **Incidenca:**
 - < 1% všetkých B NHL
 - asi 20% zo všetkých MZL
- **provizórna kategória:** ■ potrebné hlavne molekulárne štúdie na upresnenie diagnostických parametrov
- **indolentný lymfóm, roky bez nutnosti liečby**
- **asi u tretiny pacientov sa môže transformovať do agresívneho lymfómu, možnosť úmrtia do 4 rokov**
- **5 ročné prežívanie v 80%**
- **nádor exprimuje: CD20, DBA44, Annexin A1**
- **nádor neexprimuje: CD10, CD23, CD5, CD 103, CD 25**
- **infiltrácia červenej pulpy, infiltrácia KD (intrasinusoidálna, nodálna, intersticiálna)**
- **leukemické bunky majú vilózne výbežky**
- **rizikové faktory:** ■ anémia, hypoalbumémia, ↑ LDH
- **asociácia s HCV infekciou: titer protilátok antiHCV, dôkaz HCV RNA**

Splenický difúzny B-lymfóm z malých buniek červenej pulpy (SDRPBCL) (súcasný prístup k liečbe)

Infekcia HCV	Interferón, ribavirin
Splenektómia (SPE)	liečba prvej voľby (benefit versus riziko)
rituximab	375mg/m ² / týždeň, počas 6 týždňov
rituximab + CHT	R-CHOP R-COP FCR
rádioterapia	4 – 8 Gy (kontraindikácia SPE, nevhodnosť k systémovej liečbe)

Iné splenické lymfómy

SZO 2008 a 2016

Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)

**Splenický lymfóm z buniek marginálnej zóny (SMZL)
+ variant s vilóznymi lymfocytmi (SLVL)**

Neklasifikovateľné splenické B-lymfómy (SBCL/L, NOS)

**Splenický difúzny malobunkový B-lymfóm červenej
pupy (SDRPBCL)**

Varianta HCL (HCL-v)

**Primárny splenický (non-nodálny, leukemický)
MCL (iMCL), FL, DLBCL**

Variantná leukémia z vlasatých buniek (HCL-v)

• CHARAKTERISTIKA: HCL – v

- nápadnejší nukleolus v cirkulujúcich vilozných bunkách (vedoca až k podobe s prolymfocytmi)
- klinicky (nápadne vysoká leukocytóza, monocytopenia)
- imunofenotyp (TRAP-, CD25-, Annexin A1- so zachovaním expresie DBA.44, CD103 a CD11c)
- v slezine prevláda postihnutie červenej pulpy
- v kostnej dreni nebýva výraznejší retikulínová fibrotizácia, bežná je intrasinusoidálna infiltrácia

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ

