



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



Lymfomy – lymfoproliferativní choroby I.



Osnova

- Epidemiologie
- Etiologie, patogeneze
- Klasifikace patologická a klinická
- Diagnostika a klinické chování
- Stážování
- Léčba

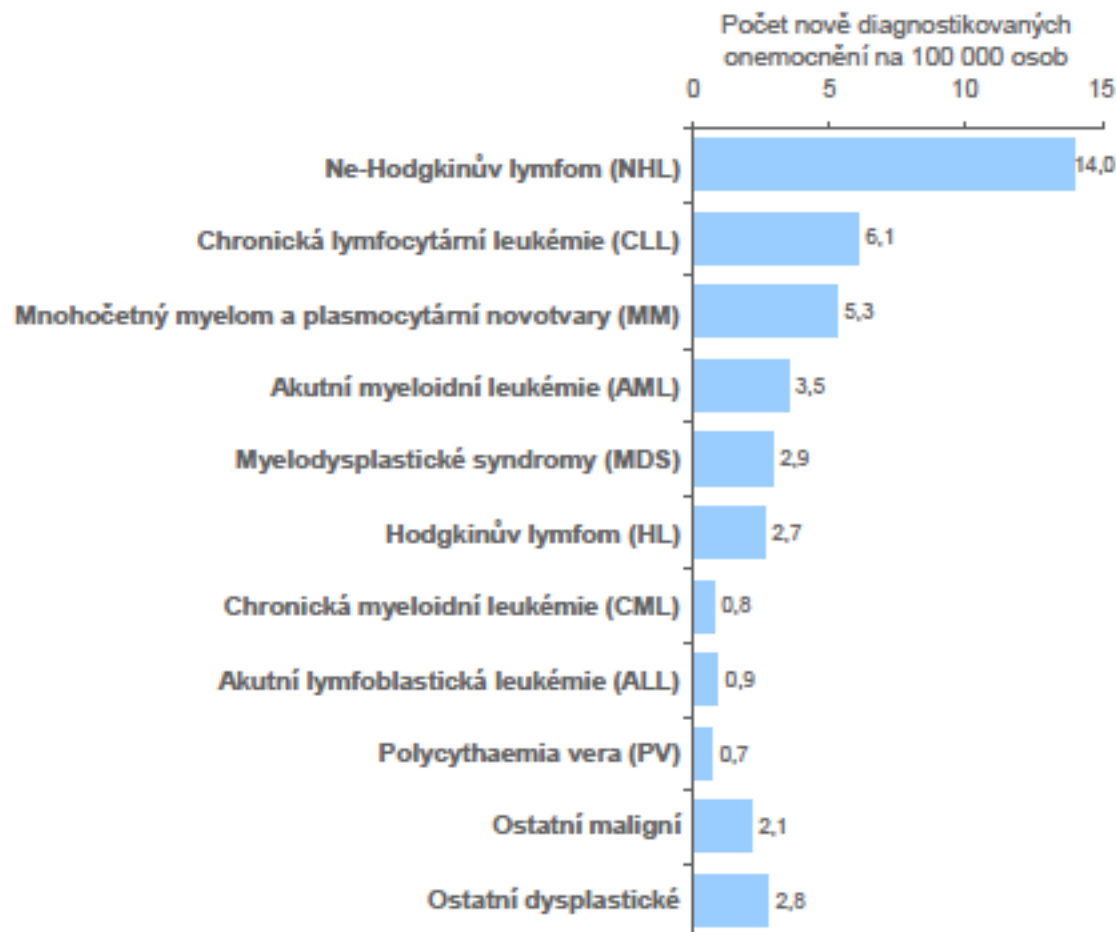


Jaké z uvedených tvrzení je pravdivé?

1. Nehodgkinské lymfomy jsou převážně onemocnění mladšího věku
2. Přežití v 10 letech je zhruba 20%
3. Pravděpodobnost přežití se za posledních 40 let ztrojnásobila
4. 50% nehodgkinských lymfomů je možno předejít správnou životosprávou

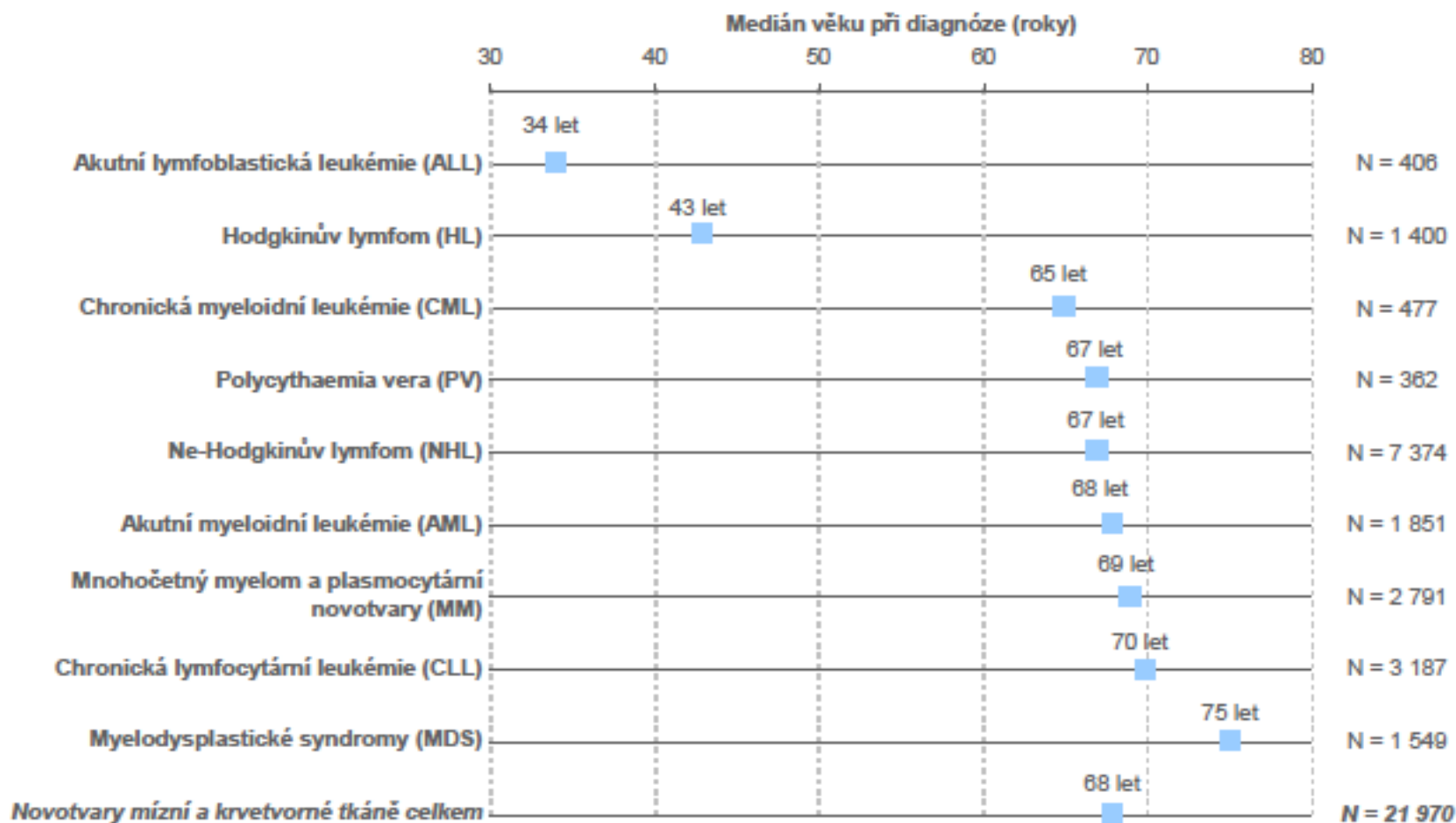


Incidence novotvarů mízní a krvetvorné tkáně v České republice v letech 2011–2015





Věk pacientů s novotvory mízní a krevetvorné tkáně v České republice v letech 2011–2015





Nehodgkinské lymfomy, věkově specifická incidence

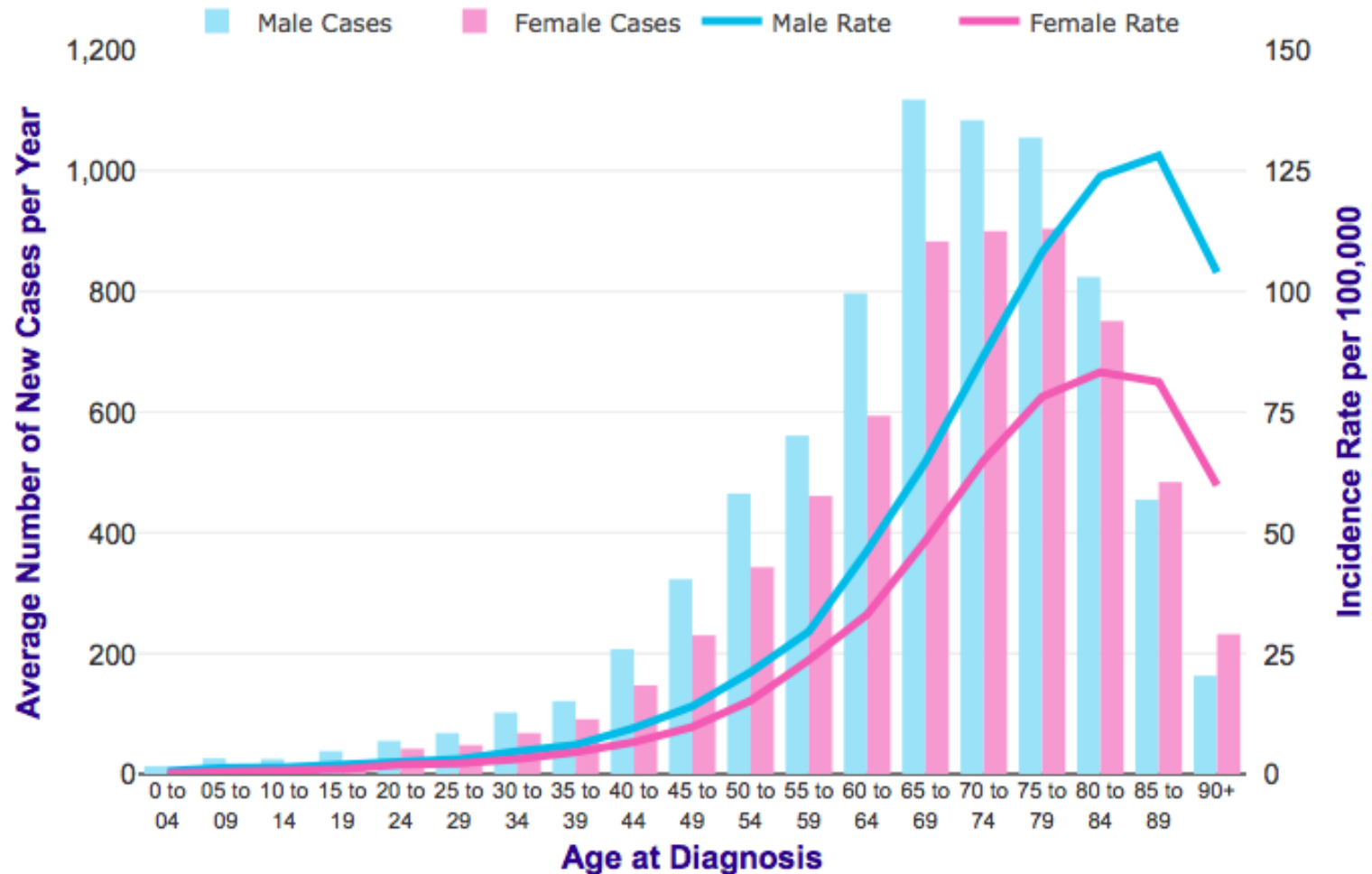
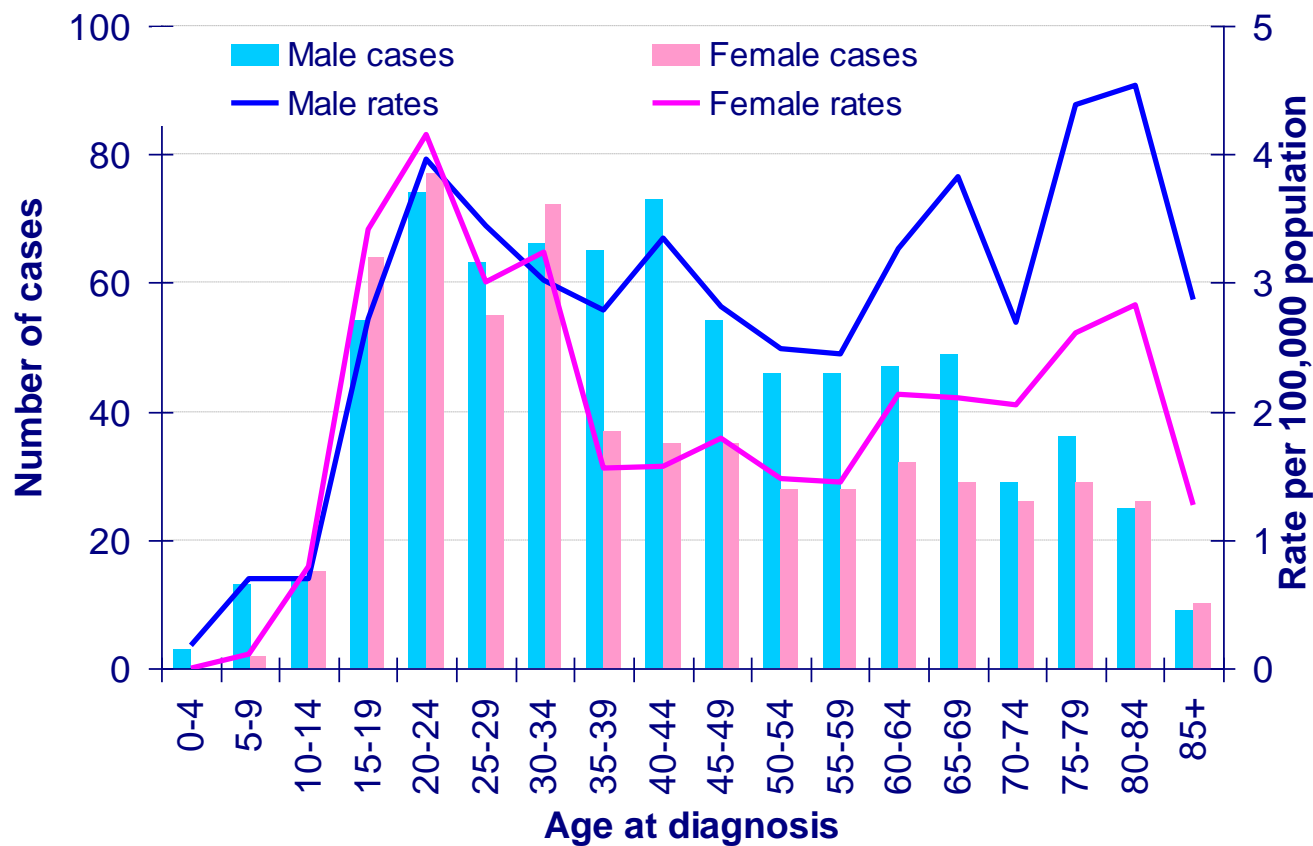




Figure 1.2: Numbers of new cases and age specific incidence rates, by sex, Hodgkin's lymphoma, UK 2003





Survival



Survive non-Hodgkin lymphoma for 10 or more years, 2010-11, England and Wales

Age



Age that non-Hodgkin lymphoma survival is highest, 2009-2013, England

Improvement



Non-Hodgkin lymphoma survival in the UK has tripled in the last 40 years

Preventable cases



Non-Hodgkin lymphoma cases are preventable, UK, 2015

H. Pylori



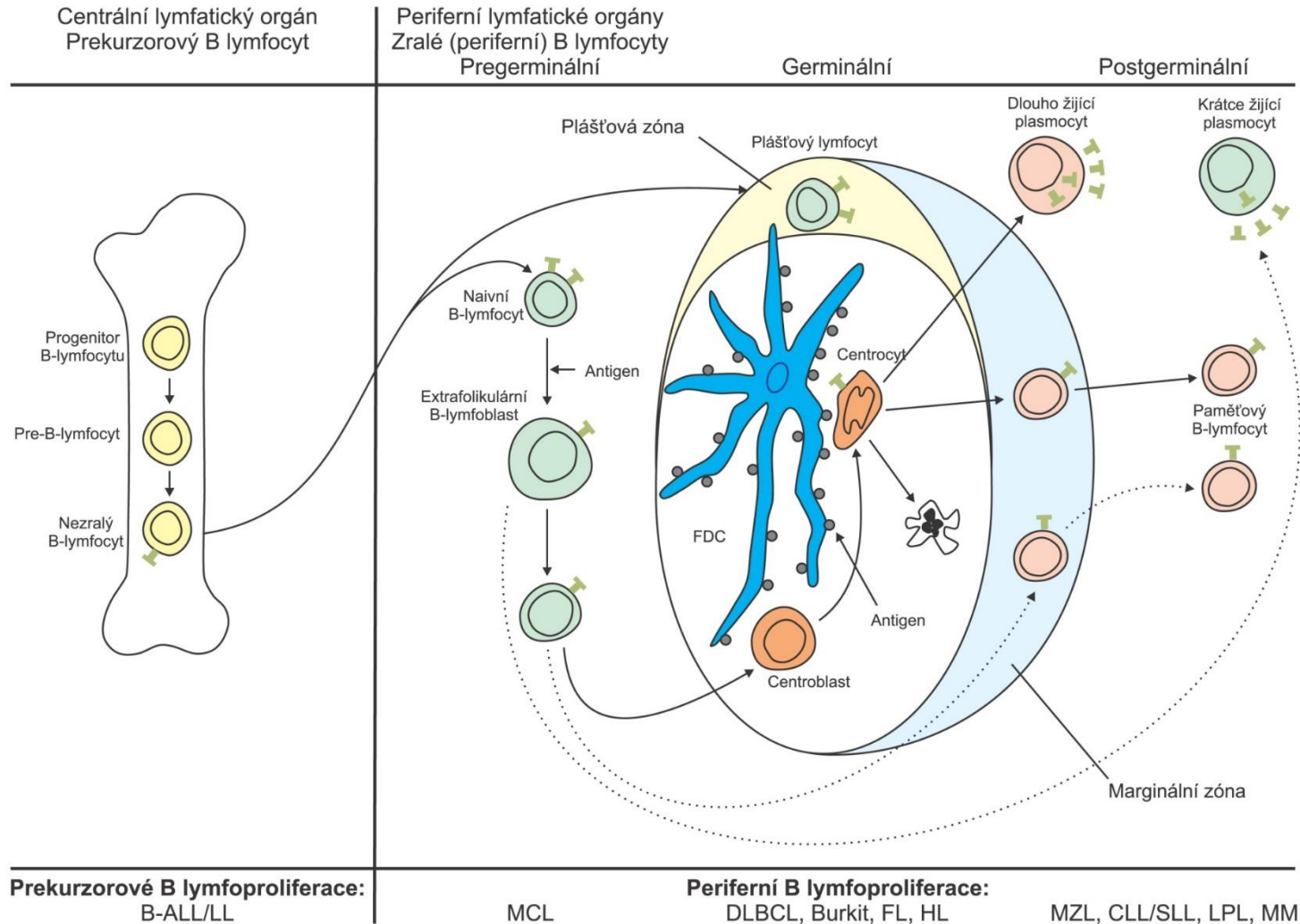
Non-Hodgkin lymphoma cases are caused by infections, UK, 2015



Etiologie

- Imunosuprese
- Infekce (EBV, HTLV1, SV40?)
- Chronická antigenní stimulace (infekce H.pylori, hepatitis C)
- Zevní prostředí, toxické vlivy, cytostatika, radiace
- Genetické predispozice

Patogeneze I – vývoj normálního B-lymfocytu





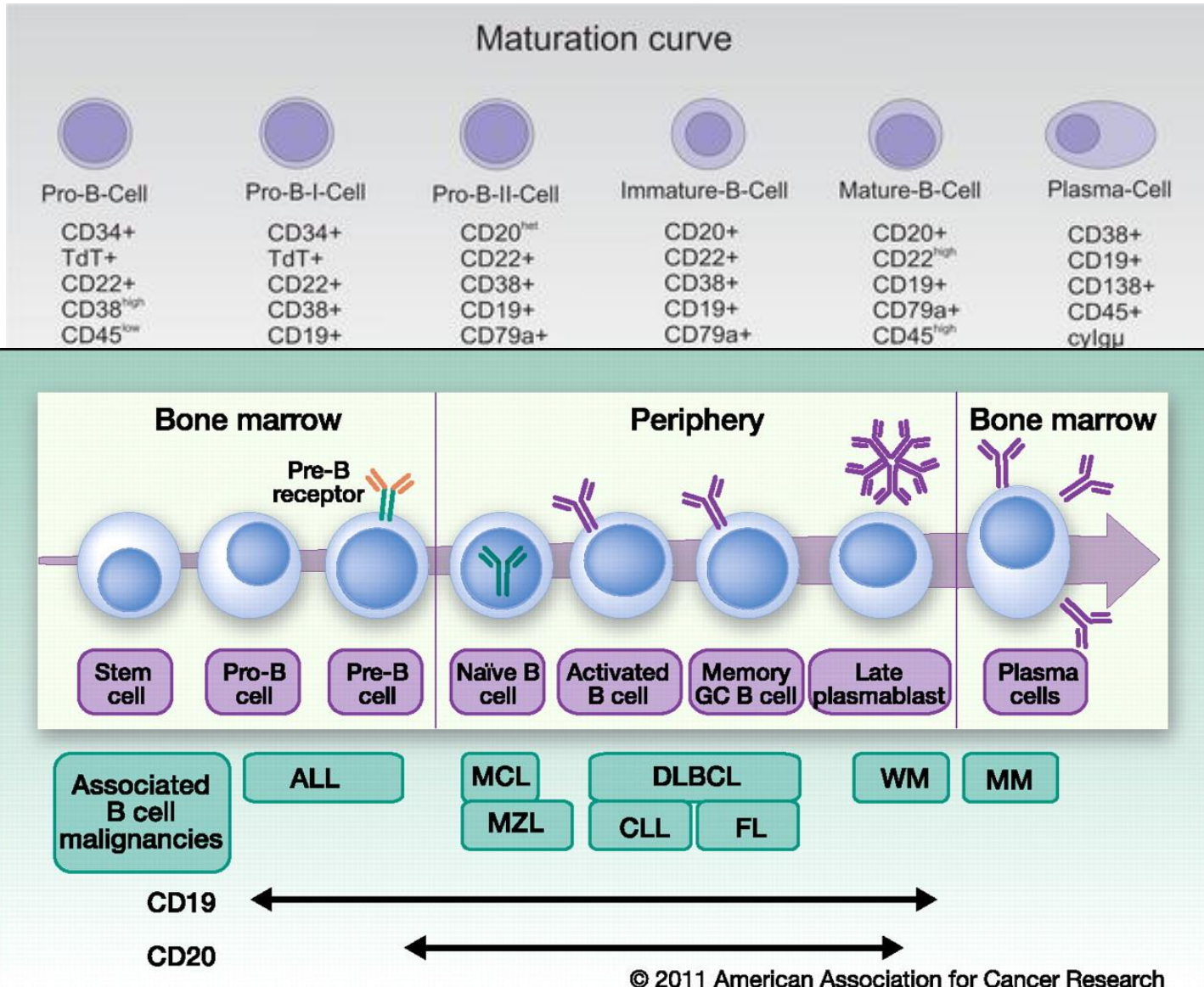
Jaké markery jsou určující pro stanovení lymfoproliferace z B buněk?

1. CD 3
2. CD 5
3. CD 4 a CD 8
4. CD 19 a CD 20
5. CD 30
6. CD 34 + TdT

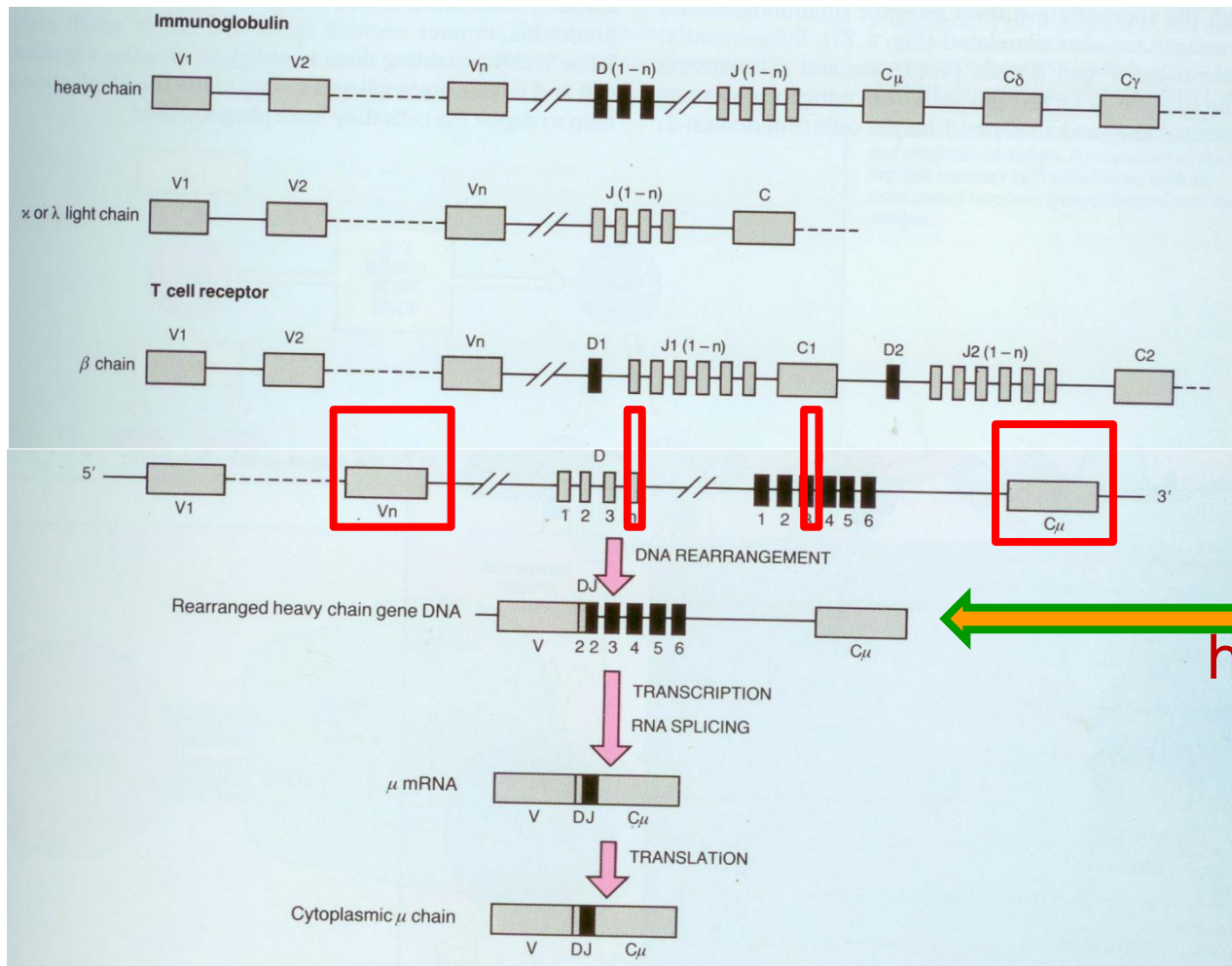


Jaké markery jsou určující pro stanovení lymfoproliferace z T buněk?

1. CD 3
2. CD 5
3. CD 4 a CD 8
4. CD 19 a CD 20
5. CD 30
6. CD 34 + TdT



Patogeneze II – Kde se může něco pokazit?



Somatic hypermutation



Patogeneze II – už se to pokazilo: genetické abnormality

Cytogenetic abnormality	Histology	Antigen rearrangement	Oncogene expression	% of cases
B-cell lymphoma				
t(14;18)(q32;q21)	FL DLBCL	IgH IgH	<i>bcl-2</i> <i>bcl-2</i>	≈ 90% 15%–30%
t(11;14)(q13;q32)	Mantle cell	IgH	<i>bcl-1</i>	> 95%
t(1;14)(p22;q32)	MALT lymphoma	IgH	<i>bcl-10</i>	≈ 5%
t(11;18)(q21;q21)	MALT lymphoma		<i>API2</i> on chromosome II <i>MALT-1</i> on chromosome 18	≈ 30%
t(9;14)(p13;q32)	Lymphoplasmacytic lymphoma	IgH	<i>PAX-5</i>	
8q24 translocations t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11-12;q24) t(8;22)(q24;q11)	Burkitt lymphoma and variants	IgH Ig-κ Ig-λ	<i>c-myc</i>	≈ 99%
(3;22)(q27;q11)	Diffuse (large cell, small cleaved cell)	Ig-κ	<i>bcl-6 (LAZ3)</i>	
(3;14)/(q27;q32)	DLBCL	IgH	<i>bcl-6</i>	≈ 35%
T-cell lymphoma				
14q11 abnormalities inv 14(q11;q32) t(10;14)(q24;q11) i(7q)(q10)	Variable Variable Hepatosplenic	TCR-α TCR-α TCR-α	<i>tcl-1</i> <i>hox-11 (tcl-3)</i> <i>ALK</i>	
2p23 translocations				
t(2;5)(p23;q35)	ALCL	TCR-α	<i>Npm</i>	
t(1;2)(p21;p23)	ALCL	TCR-α	<i>TPM3</i>	
t(2;3)(p23;p20)	ALCL	TCR-α	<i>TFG</i>	
t(2;22)(p23;q11)	ALCL	TCR-α	<i>CLTCL</i>	
inv(2)(p23;q35)	ALCL	TCR-α	<i>ATIC</i>	



WHO klasifikace lymfoproliferací

B

T

Precursor
lymphomas

B-ALL/B-LBL

T-ALL/T-LBL

Peripheral
lymphomas

All other B-NHL

All other T-NHL

Hodgkin's lymphoma

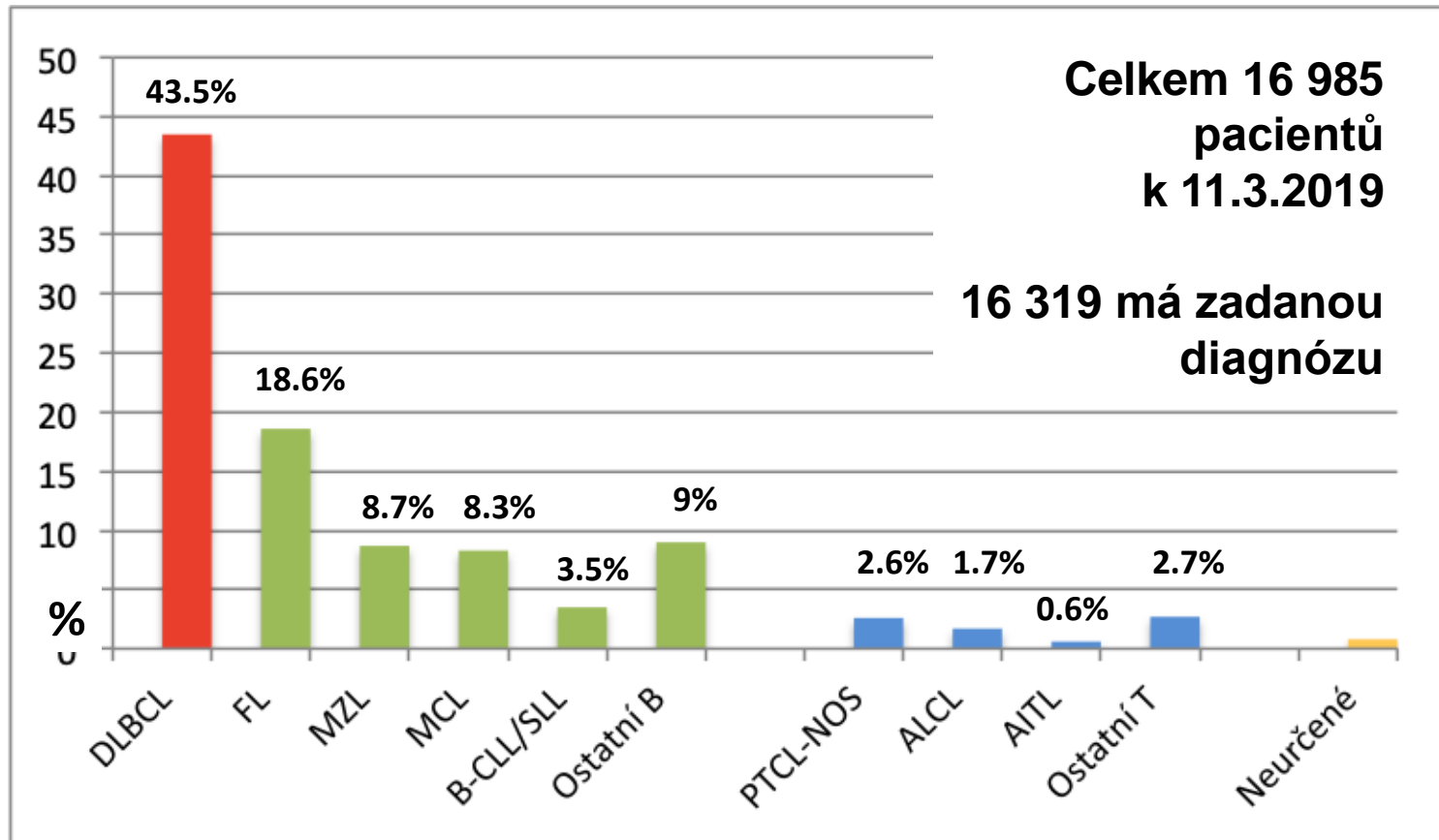


WHO klasifikace B-lymfoproliferací 2016

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
- Extramedullary 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*
- 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
- Germinal center B-cell type*
- Activated B-cell type*
- 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*

Zastoupení NHL v registru České kooperativní lymfomové skupiny





Klinické (nikoli WHO!) rozdělení lymfomů



Agresivní



Indolentní

DLBCL (agresivní lymfom) a FL (indolentní lymfom) tvoří celkem cca 60% nemocných

Pacientka KH 1950

- Žena, 2012 – postupně rostoucí uzlina na krku – 4-5 měsíců
- Praktický lékař 2 linie ATB
- Objevení se celkových příznaků – únava, noční pocení
- Rychlé zhoršení – nárůst, polykací obtíže





Co nás dovede k diagnóze

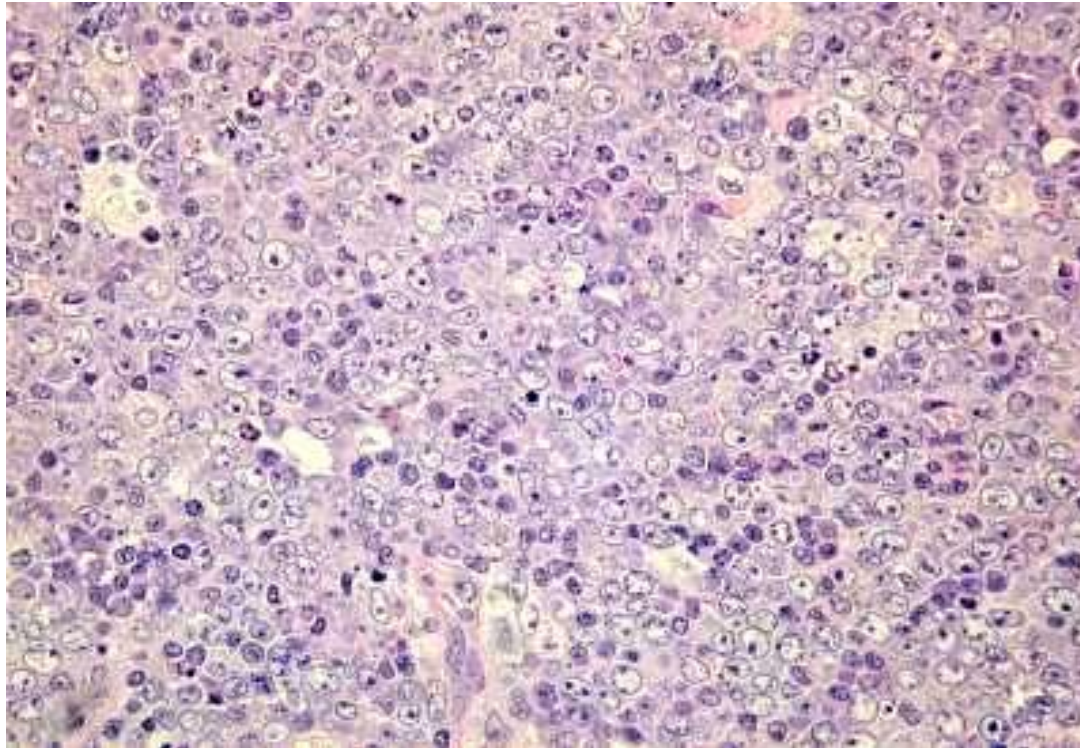
1. Krevní vyšetření
2. RTG S+P
3. USG
4. PET/CT
5. biopsie
6. odstranění tumoru na základě peroperační biopsie



Kdy bioptovat (extirpovat) uzlinu?

1. Je-li větší než 2 cm a přetrvává déle než 2 měsíce a je-li bez souvislosti s infekcí ve spádové oblasti
2. Je-li větší než 3 cm a přetrvává déle než 3 měsíce
3. Pokud se do měsíce zvětší na dvojnásobek
4. Když nezaberou antibiotika
5. Když je postižení tak velké, jako u pacientky

Morfologie: hematoxylin-eozin



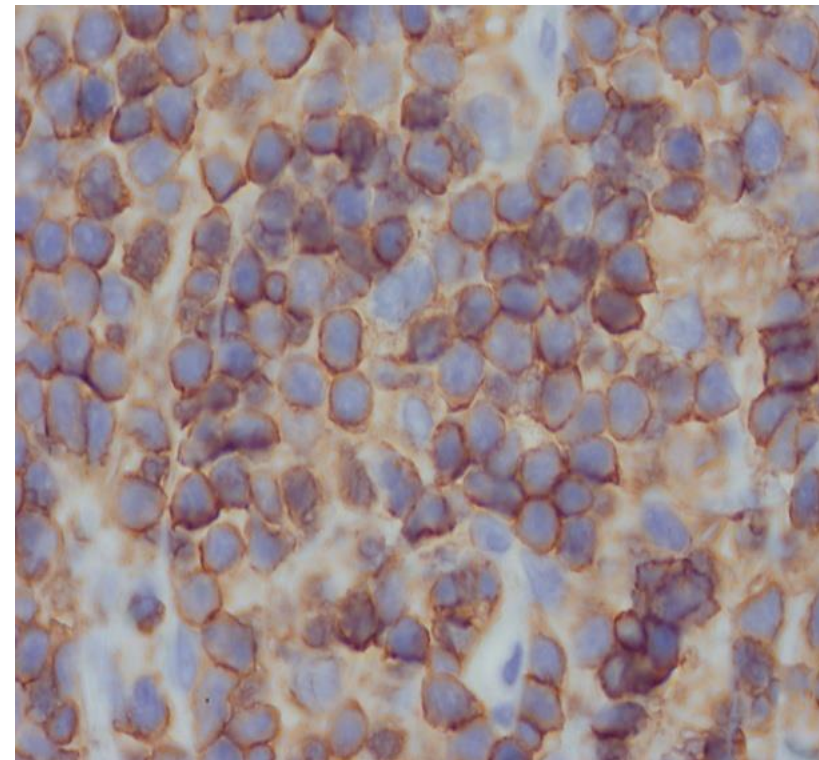
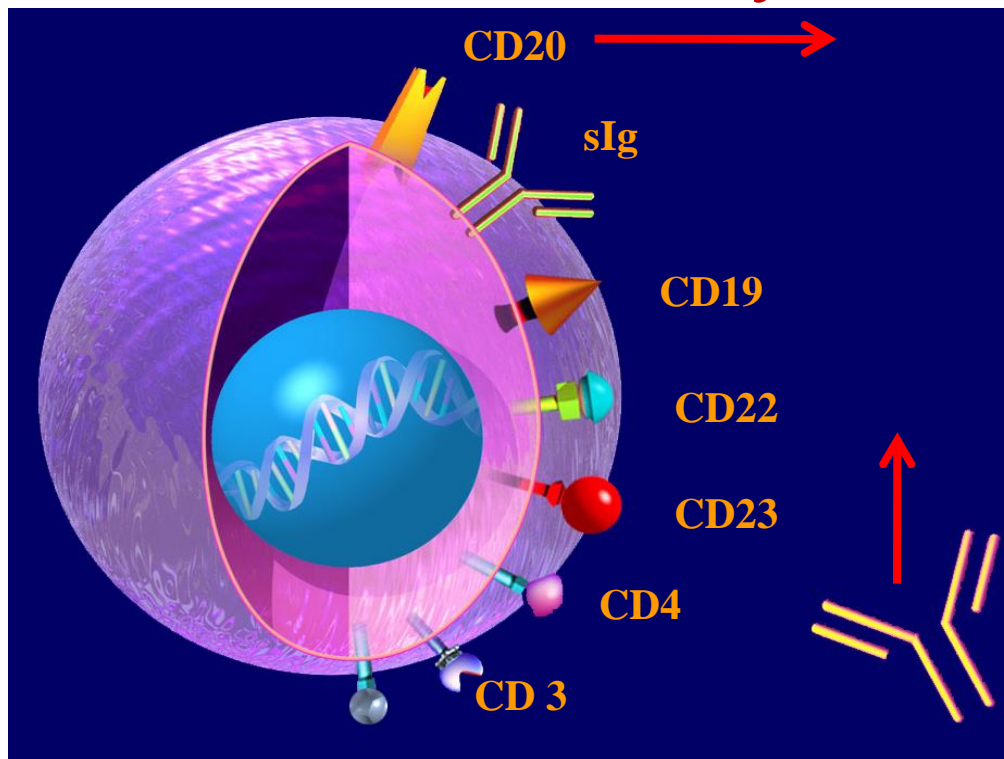
Difúzní velkobuněčný nádor – nádorové buňky nejspíše
lymfocyty
Co dál?



Diagnostické metody

- **Morfologie:** velké vs. malé bb, nodulární vs. difuzní typ růstu
- **Imunofenotypizace** – imunohistochemie, průtoková cytometrie : charakteristická kombinace CD antigenů
- **Klinický obraz**
- **Cytogenetika, FISH** – hlavně translokace, delece
- **Molekulární biologie** – mutace (DNA)
- **Genová exprese (GEP)** – exprese na úrovni proteinů, RNA

Imunohistochemie, průtoková cytometrie



CD 8

Difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk
DLBCL – **agresivní malignita**



Agresivní lymfomy

- **Krátká anamnéza:** týdny až měsíce
- Bez ohledu na pokročilost: **vyléčitelné**
- **Nutno zahájit léčbu ihned při diagnóze** – chemoterapie, imunoterapie ± záření
- **Většinou dobrá odpověď** na úvodní léčbu

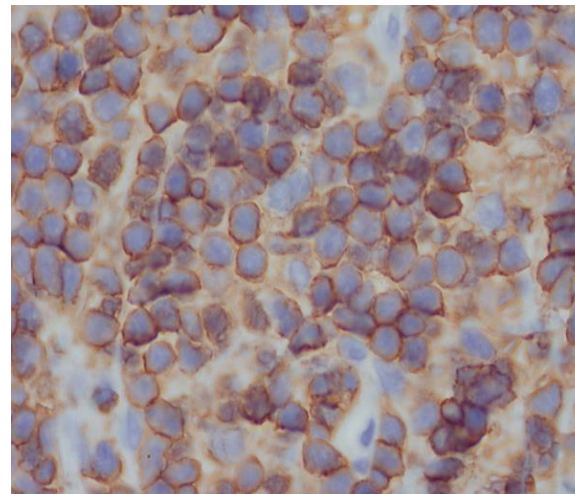
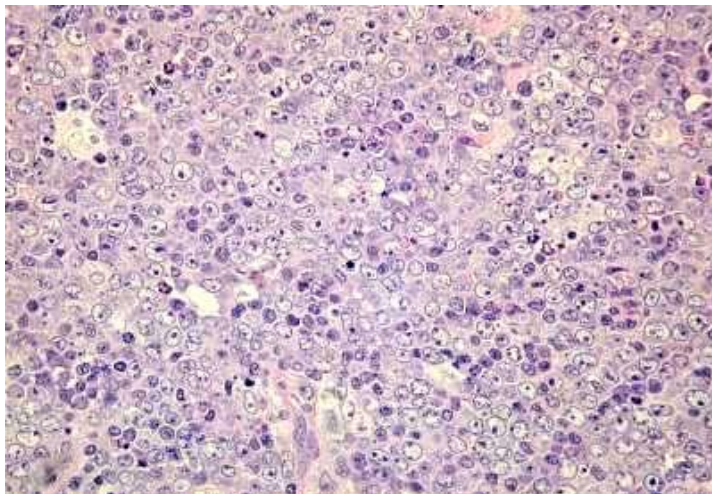
ALE:

- relaps znamená **vždy velmi vážnou prognózu**

Pacienta KH 1950 (62 let)



- Věk >60 let
- Klinické stadium II
- LDH >norma
- Extranodálně: 0 postižení
- Celkový stav: dobrý
- B-lymfom, CD20 pozitivní





Jakou má pacientka pravděpodobnost přežití v 5 letech?

1. 25%
2. 50%
3. 75%
4. 100%



Indolentní lymfomy

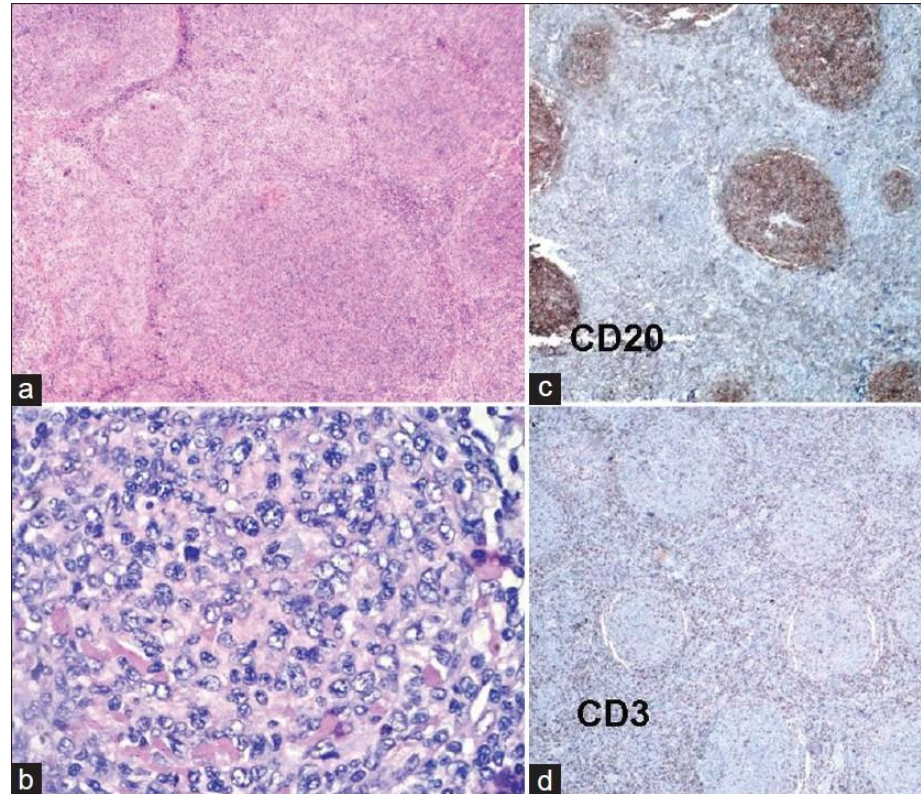
- **Dlouhá anamnéza:** měsíce až roky
- Většinou pokročilé onemocnění – **nevléčitelné**

ALE:

- **Není nutno** vždy léčit již při diagnóze
- Dobře zabírá na léčbu, **často relabuje**
- **Relaps** (ani opakovaný) **nemusí být katastrofou**
- **Riziko transformace** – změny do lymfomu s vyšším stupněm malignity – **opakované histologie**



Pacientka AT 1950 (53 let) – dg. 2003





Pacientka AT, 1950

- Folikulární lymfom, klinické stadium III (pokročilé onemocnění)
- Léčba: 8x CHOP (chemoterapie bez imunoterapie antiCD20)
- Progrese 2005, jedna pravostranná axilární uzlina
- Neléčena, pouze sledována

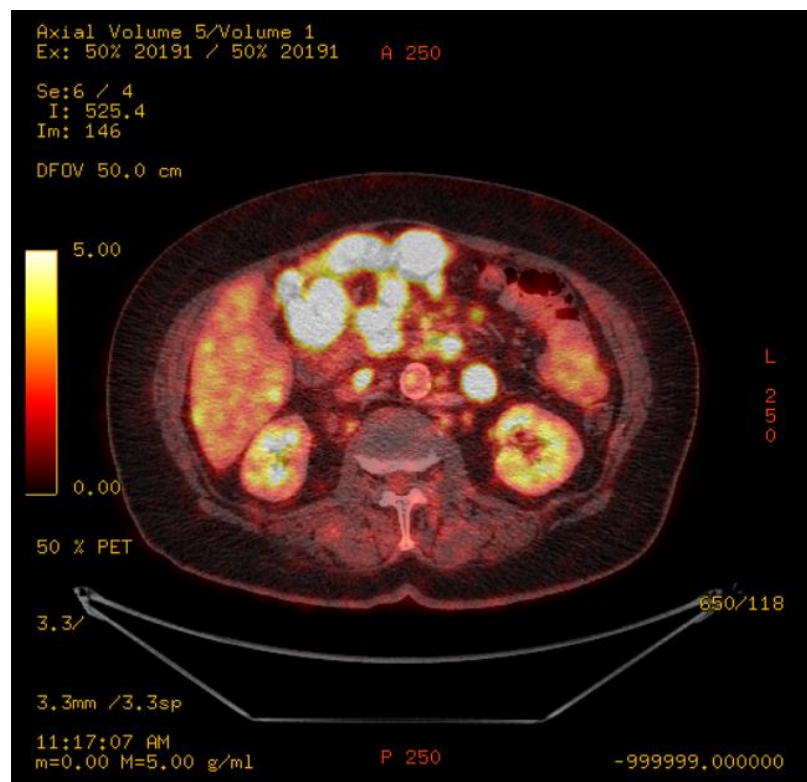


Za jak dlouho bude potřebovat léčbu?

1. Za 1 rok
2. Za 5 let
3. Za 10 let
4. Za 15 let
5. Za 20 let



Říjen 2016 – masívní progrese na mezenteriu – chemoimunoterapie R-COP





Pacientka A-T, 1950

- Květen 2017 – PET-CT negativní
- Květen 2019 – ukončení udržovací léčby anti-CD20
- V setrvalé 2. kompletní remisi



Co si odnesu z tohoto semináře?

1. Lymfomy jsou velmi vzácné, nevím, proč nás s nimi obtěžují
2. Budu na ně myslet hlavně u pacientů staršího věku
3. Většina pacientů s lymfomy má celkem dobrou prognózu
4. Poté, co dojde k progresi onemocnění, je prognóza vždy špatná
5. Nic, přednáška byla moc složitá a nepraktická



Děkuji za pozornost
Pokračování příště