

EBV-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ



Байков Вадим
Валентинович

Кафедра патологической анатомии
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой
1-й Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

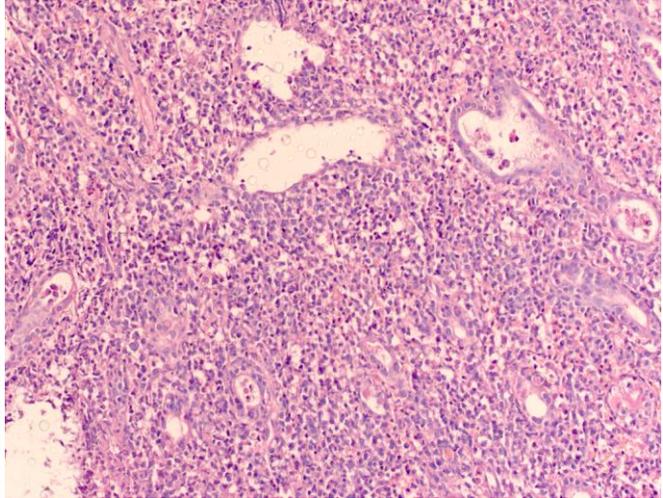
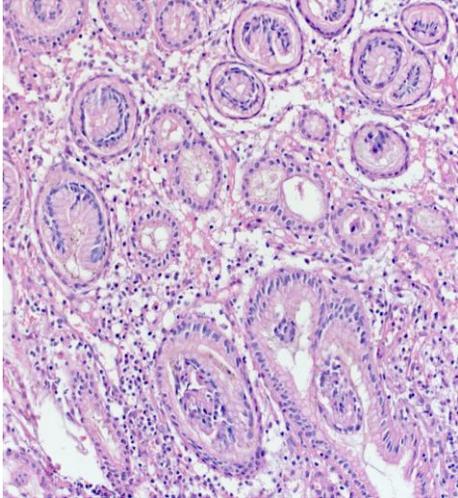


1

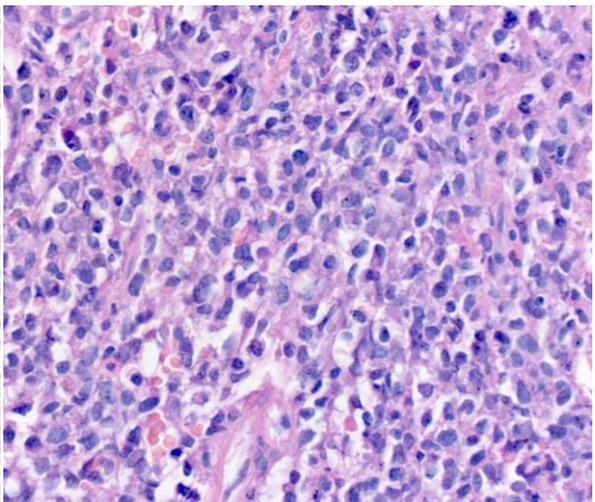
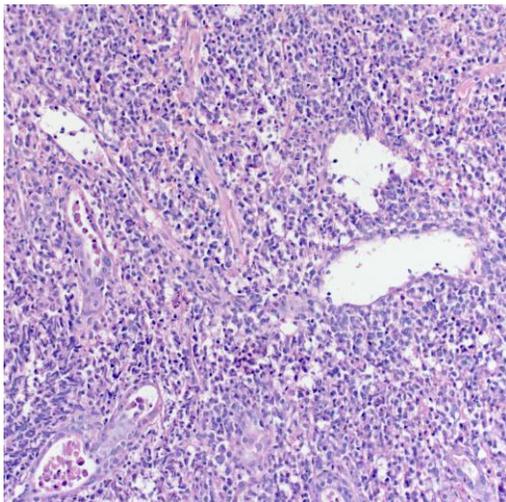
- 2010, ♂26
- Д-з направления – опухоль желудка
- Эндоскопически – уплощенный узел в стенке/слизистой оболочке 4 см
- Других клинических данных нет



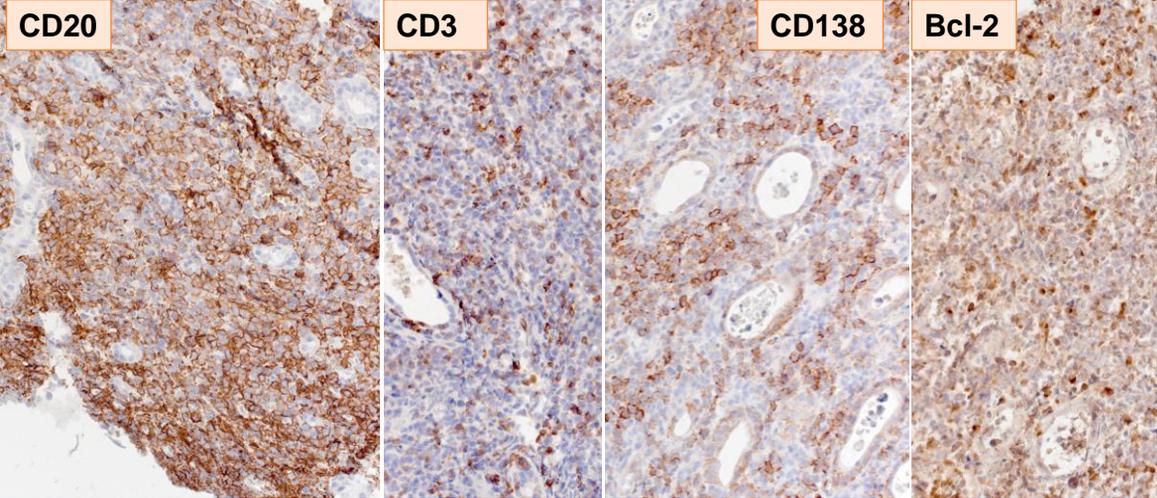
1



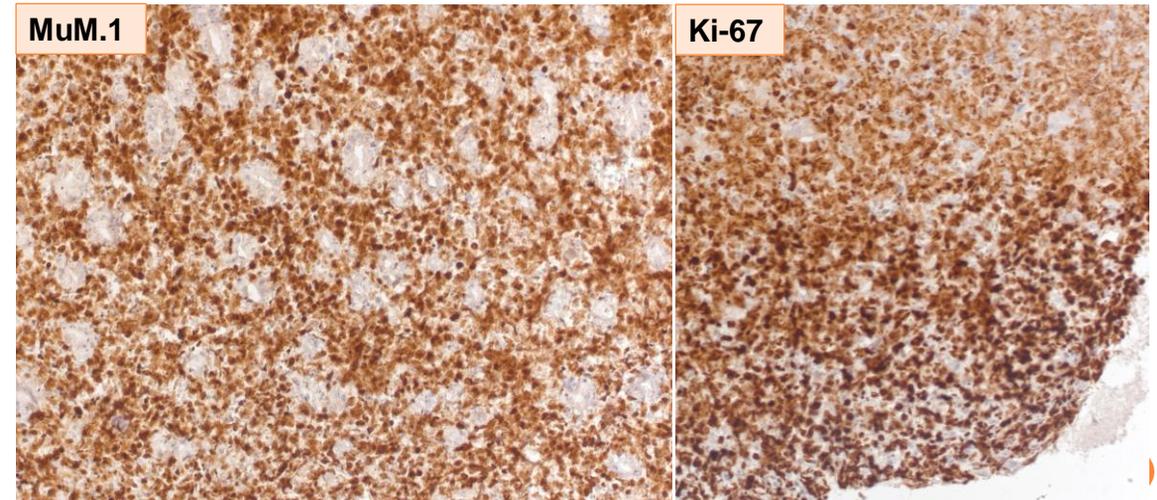
1



1



1



ДИАГНОЗ (2010 г):

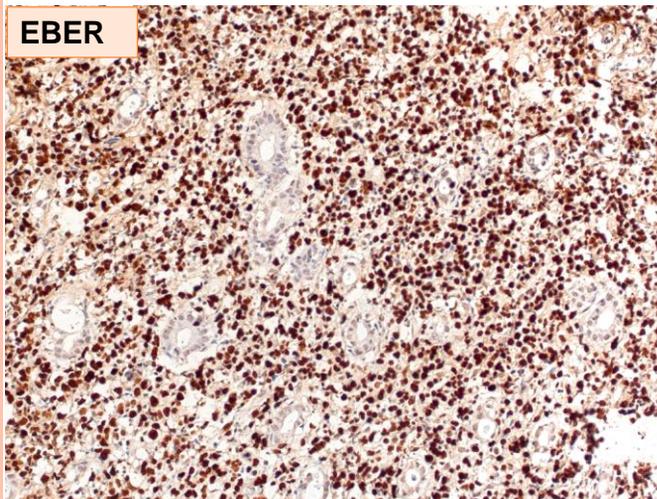
- Структура и иммунофенотип лимфоидного инфильтрата в слизистой оболочке желудка в наибольшей степени соответствуют **диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме** с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой

2016

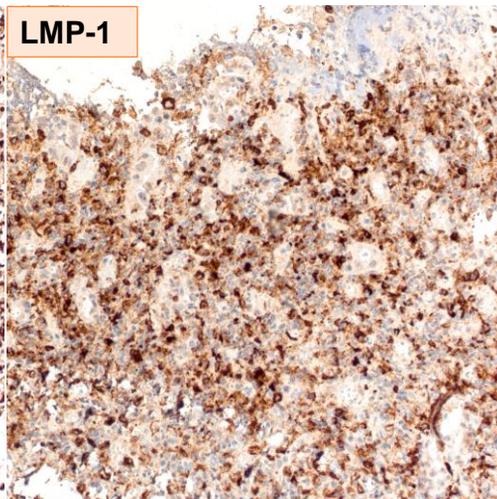
- Тромбоцитопения.
- DLBCL желудка, ремиссия.
- HIV+, HAART.

1

EBER



LMP-1



ДИАГНОЗ (2016 г):

- С учетом спонтанного разрешения лимфопролиферативного процесса, HIV+ статуса на момент диагностики, а также признаков реактивации EBV в подавляющем большинстве клеток инфильтрата (EBER>>LMP) инфильтрат необходимо расценивать как субстрат **HIV-ассоциированного EBV-положительного лимфопролиферативного заболевания** (полиморфный вариант)

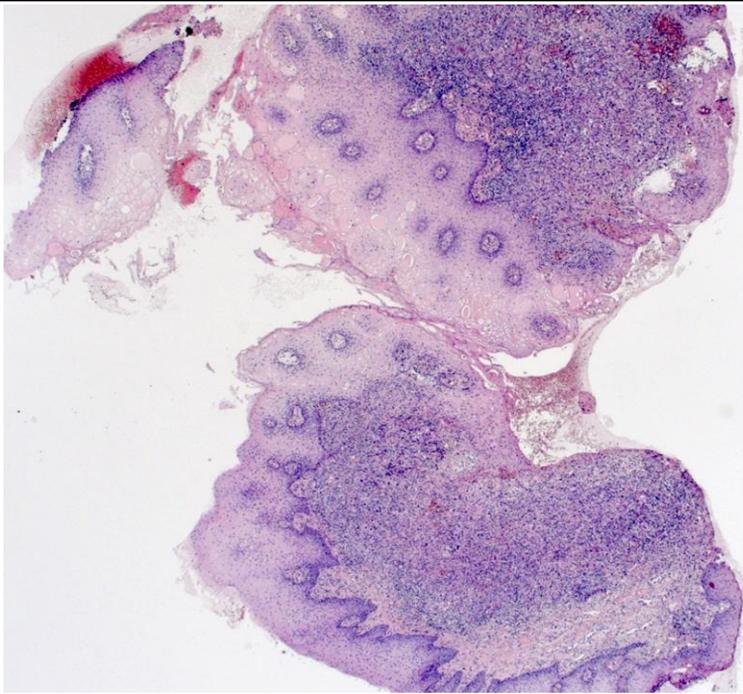


2

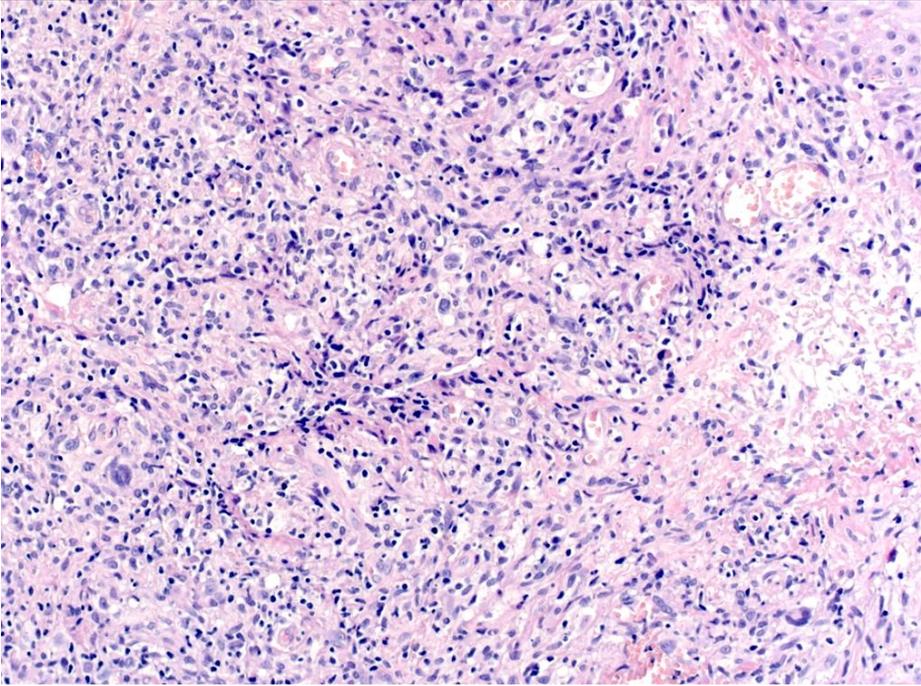
- ♂42
- Диагноз направления: лимфома Ходжкина
- Макро: язва языка



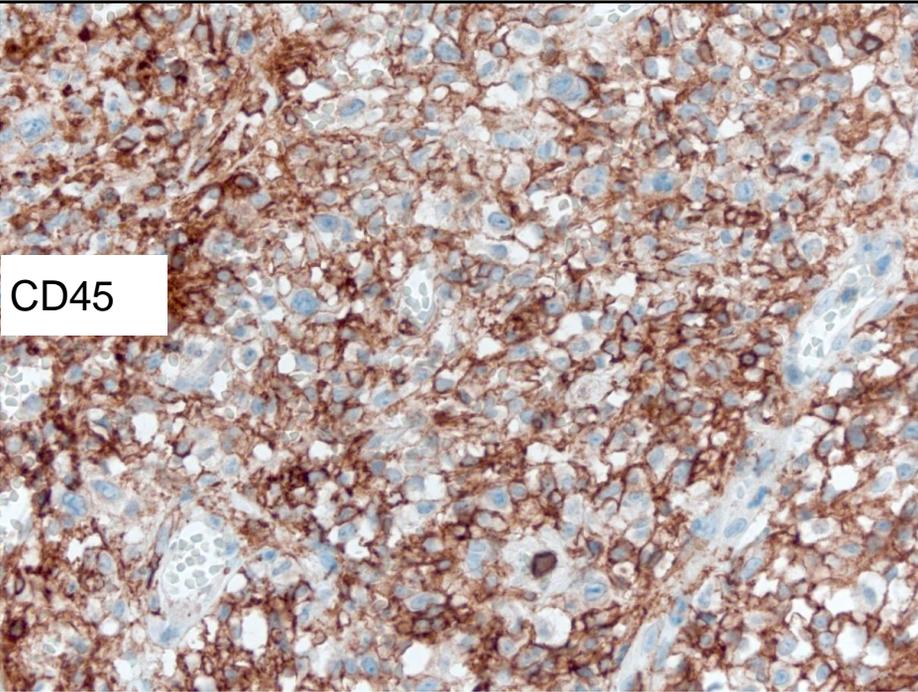
2



2

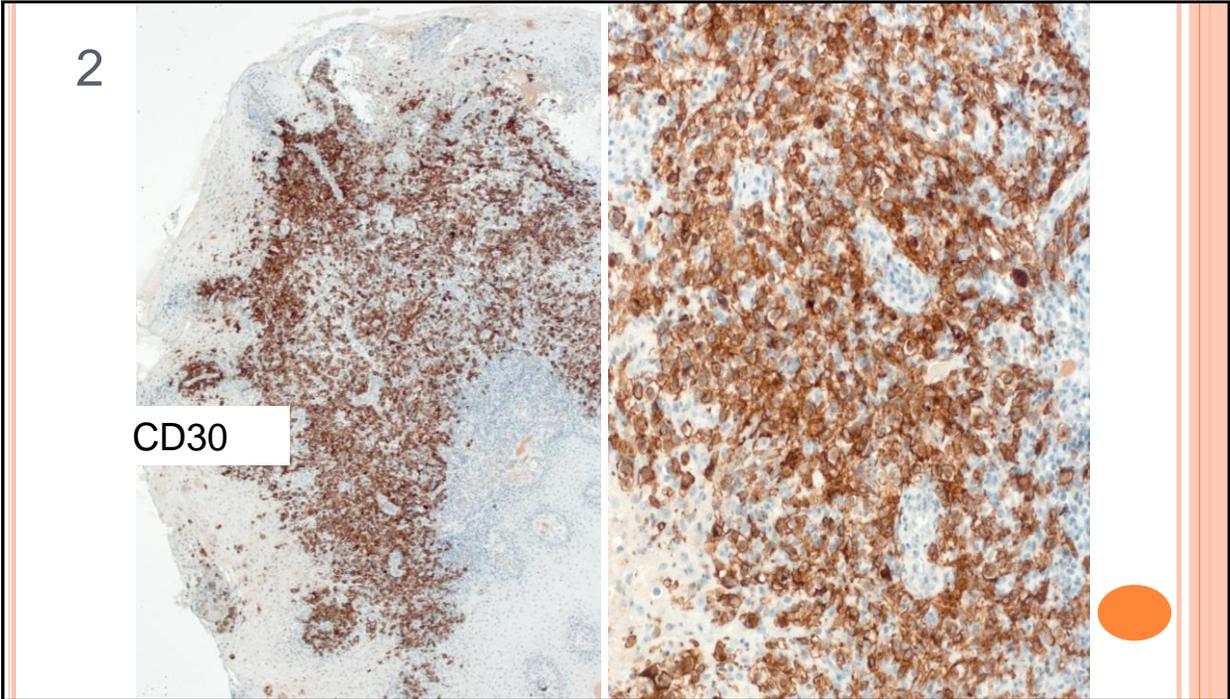
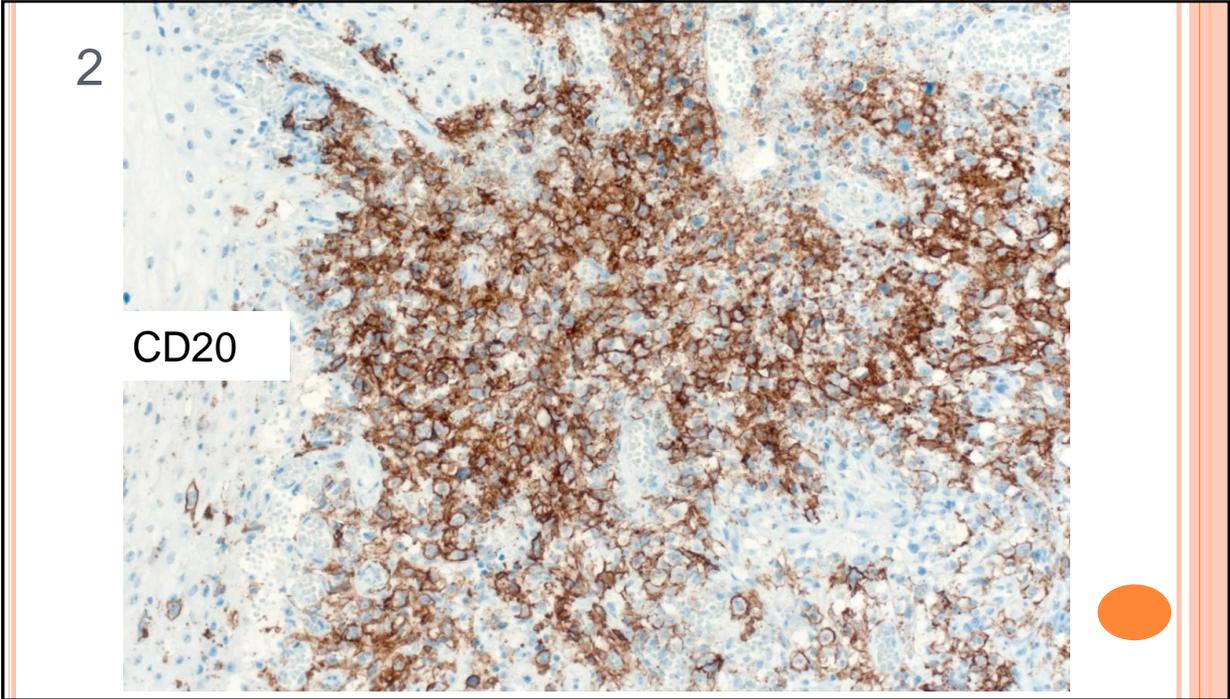


2

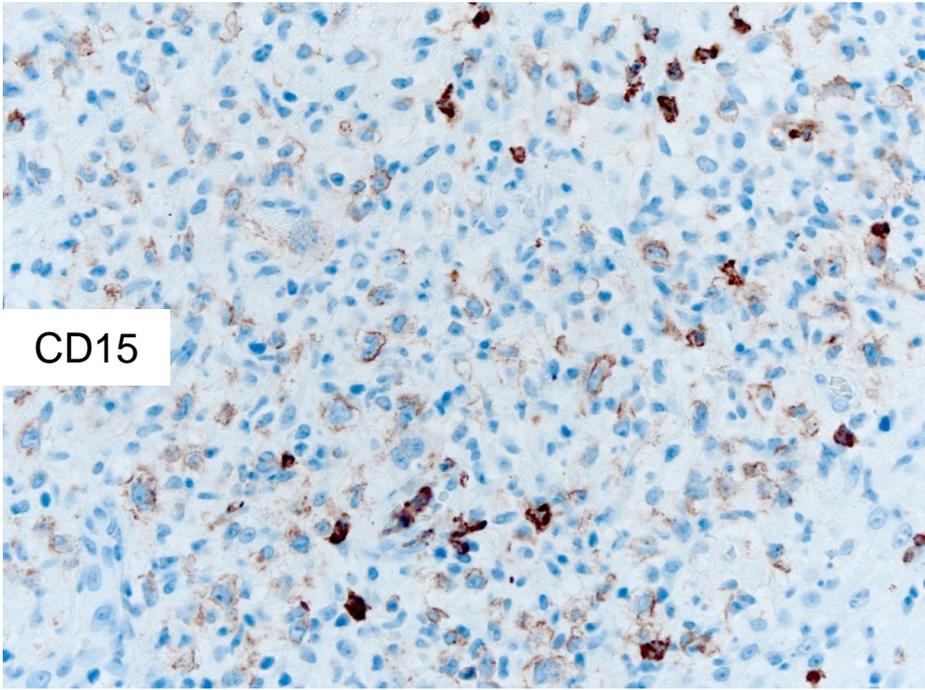


CD45

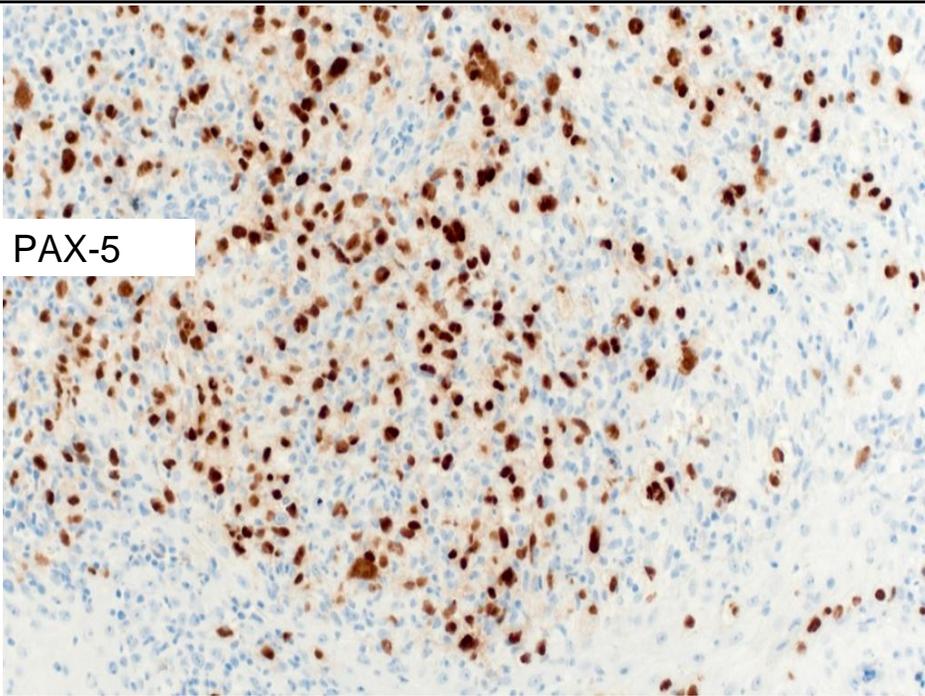


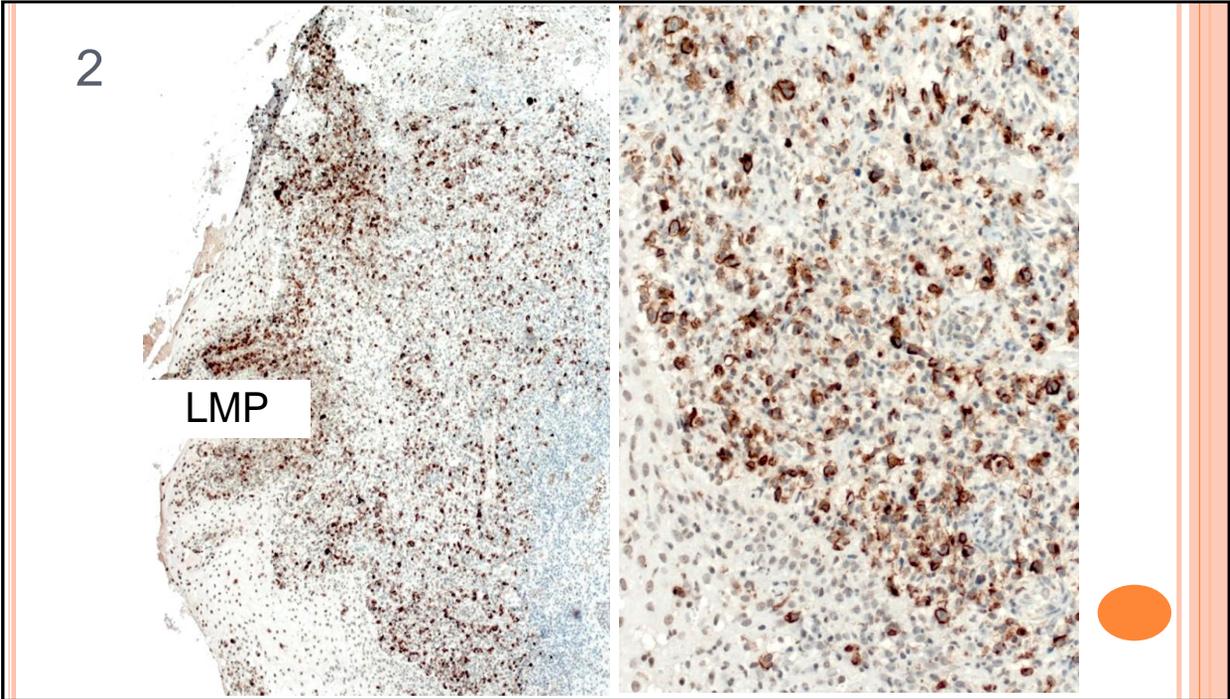
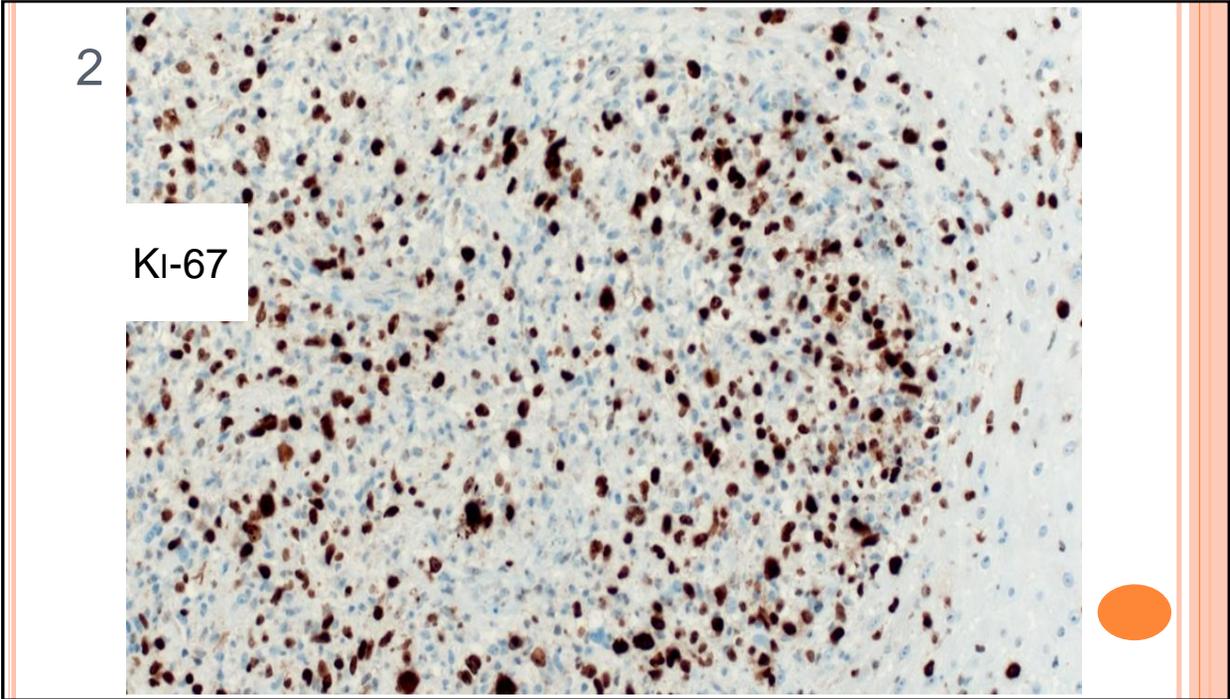


2



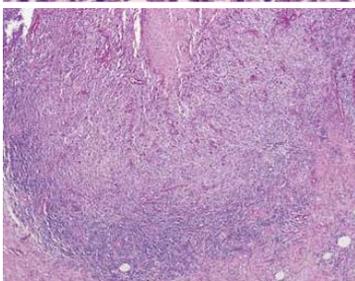
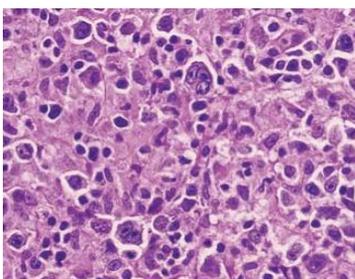
2





- Полиморфное экстранодальное ЛПЗ: слизисто-кожная язва (MSU-LMP)

EBV-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ: MSU



Слизисто-кожные язвы

- Напоминают ЛН,
- Регрессия с лечением или без, рецидивов нет

Dojcinov S. et al., Am J Surg Pathol 2010;34:405–417

EBV-MCU vs cHL

	EBV-MCU	cHL
локализация	Кожа и слизистые оболочки	Лимфатические узлы
морфология	Клетки различного размера EBER+ клетки многочисленны, различного размера Много гистиоцитов/лимфоцитов Ангиоцентричность/деструкция Некрозы Зональность	Кл. Ходжкина, Штернберга EBER+ клетки однотипны, в меньшем количестве Фон смешанный, нет ангиоцентричности/деструкции Некрозы редки
И-фенотип	CD45+/- CD20+ PAX-5+ Oct-2+ BoB.1+ MuM.1+ CD30+ CD15+	CD45- CD20- PAX-5 dim Oct-2- BoB.1- MuM.1+ CD30+ CD15+
Течение	Самоограничивающееся Ответ на отмену иммуносупрессивных препаратов	Прогрессирующее Ответ только на ХТ

По W.Klapper, 2014

DD cHL и POLY EBV+ LPD

	HL	Poly EBV+LPD
Морфология	Смешанный инфильтрат (кл Х или близкие к ним, некроз Макрофаги/гистиоциты, Эоз	Плазмобласты/циты ангиотропизм
ИФТ	CD30>CD20	CD20>CD30
EBV- антигены	EBER=LMP-1 EBER+ только крупные клетки EBNA2-	EBER>LMP-1 EBER+ крупные и мелкие клетки EBNA2+/-
Фон	Иммунокомпетентный	Иммунодефицитный
Локализация	Средостение Нодальная>>экстранод	Экстранод>>нодальная Слизистые оболочки

По W.Klapper, 2014

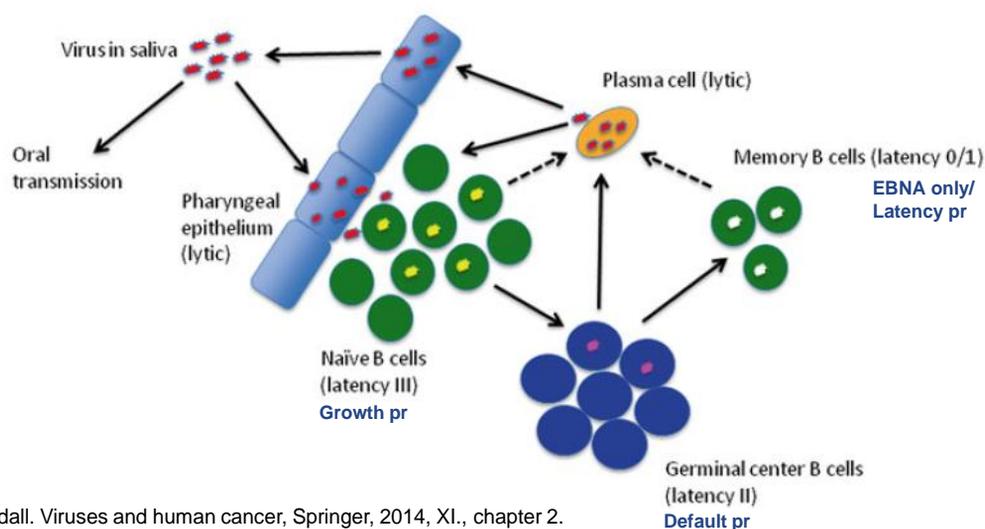
Если новообразование микроскопически напоминает НЛ, но имеет экстранодальную локализацию (кожа, слизистые оболочки) –

необходимо:

- уточнить историю заболевания (иммуносупрессия!) и
- тестировать на EBV (EBER)

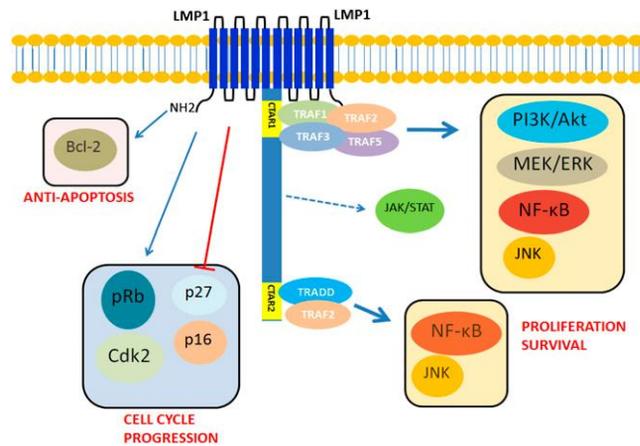


ПАТОГЕНЕЗ EBV-ИНФЕКЦИИ



SD Hundall. Viruses and human cancer, Springer, 2014, XI., chapter 2.

НЕКОТОРЫЕ
ВИРУСНЫЕ
ПРОДУКТЫ
ЯВЛЯЮТСЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ
ГОМОЛОГАМИ
РЕЦЕПТОРОВ И
ЭЛЕМЕНТОВ
СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ



Ok CY et al. Blood, 2013 122(3)328-340

ЧАСТОТА
ОБНАРУЖЕНИЯ EBV
В ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТКАХ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ
ЛИМФОМ

Castillo JJ et al.
The Oncologist 2011;16:87-96

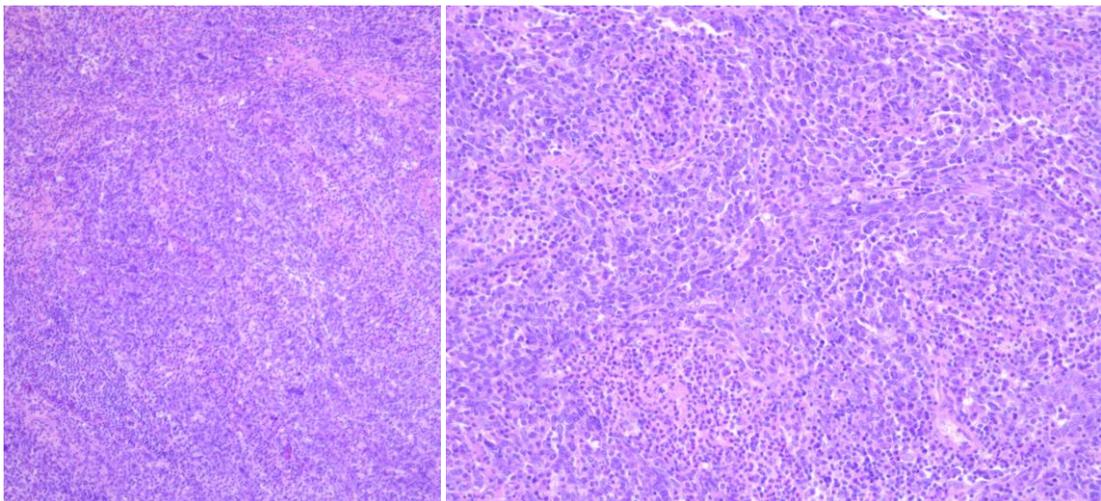
Опухоль	Частота EBV
HL в развитых странах в развивающихся странах	30-50 100
BL эндемическая спорадическая	100 20
DLBCL NOS	9-15
CNS	9-14
PTLD ранние <1 г поздние > 5 лет	73-100 34-80
DLBCL, EBV+ (elderly [2008], NOS [2016])	100
NK/T (nasal)	100
LG	100
HIV-related primary CNS DLBCL BL PEL PBL	100 80 30-50 70 60

ЛАТЕНЦИЯ EBV

Тип латенции	0/I (истинная)	II (default – по умолчанию)	III (пролиферация)
Антигены	EBER EBNA1+/-, LMP-	EBER EBNA1, <input type="checkbox"/> LMP1,2	EBER EBNA1, <input checked="" type="checkbox"/> 2, 3, 4, 5, 6 LMP1,2
Болезни	BL PBL PEL	<input checked="" type="checkbox"/> HL NK/T	IM <input checked="" type="checkbox"/> PTLD, LG PAL

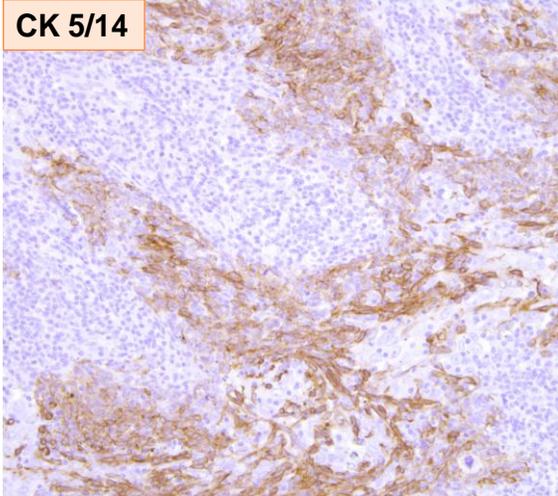
Stuhlmann-Laeisz C., et al. J Hematopathol (2014) 7:165–170

EBV+ ОПУХОЛИ: НАЗОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ РАК

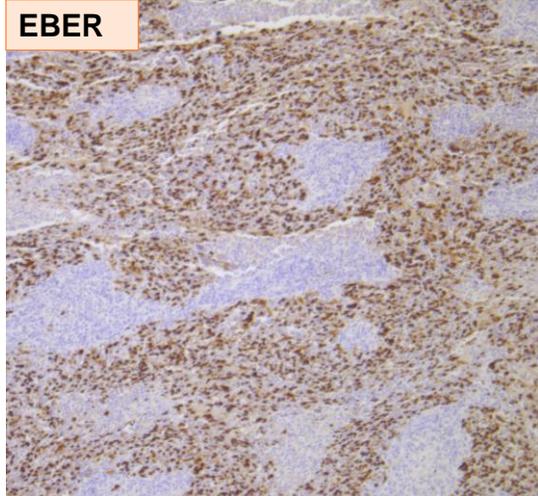


EBV+ ОПУХОЛИ: НАЗОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ РАК

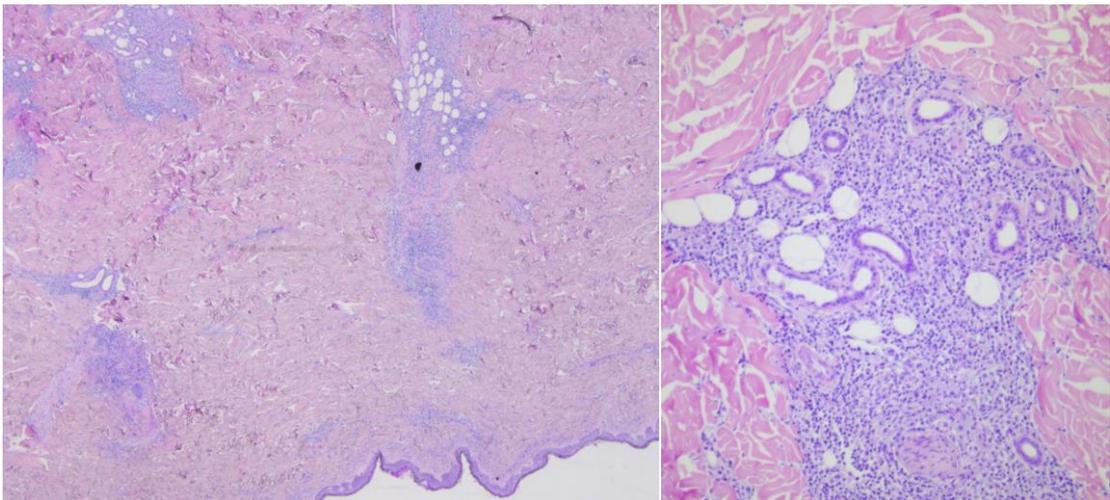
CK 5/14



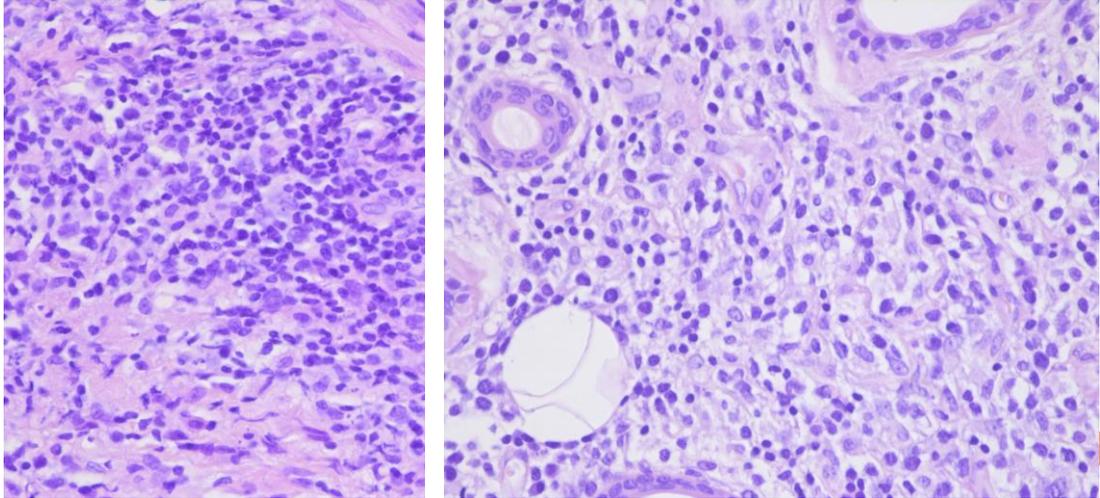
EBER



EBV+ ОПУХОЛИ: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

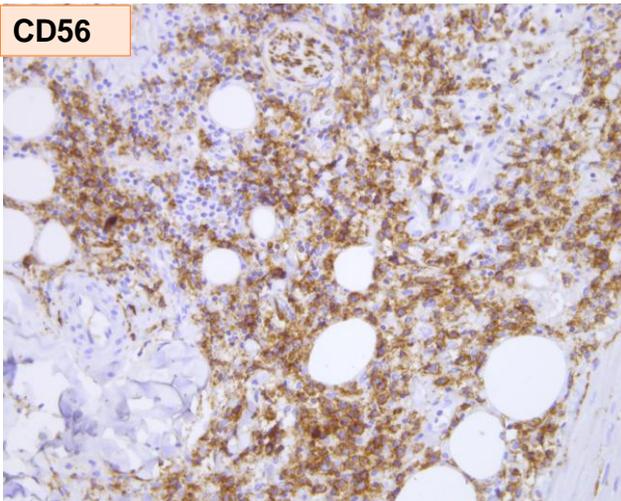


EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

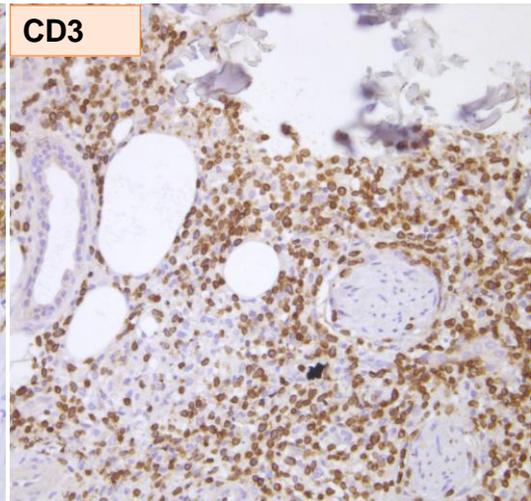


EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

CD56

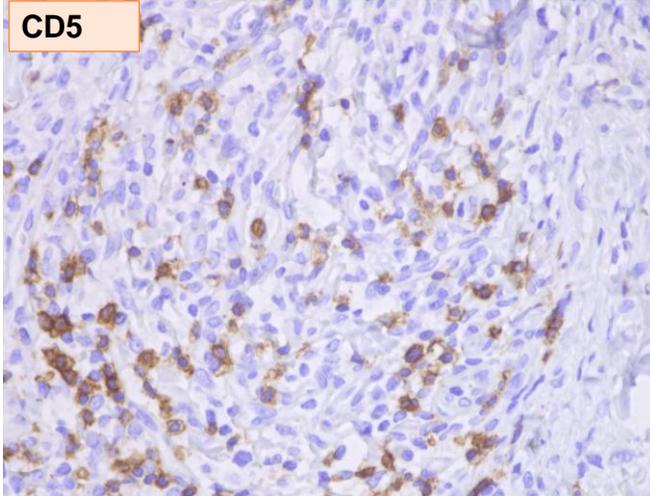


CD3

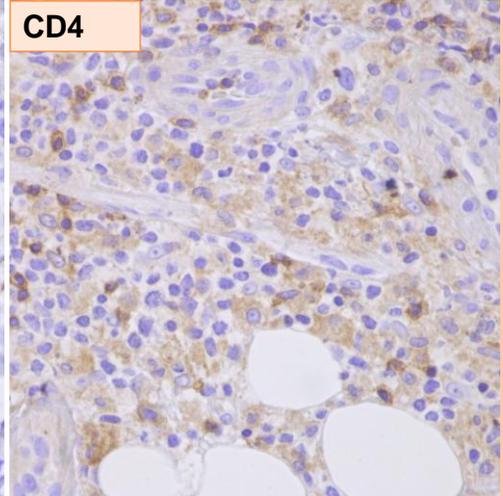


EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

CD5

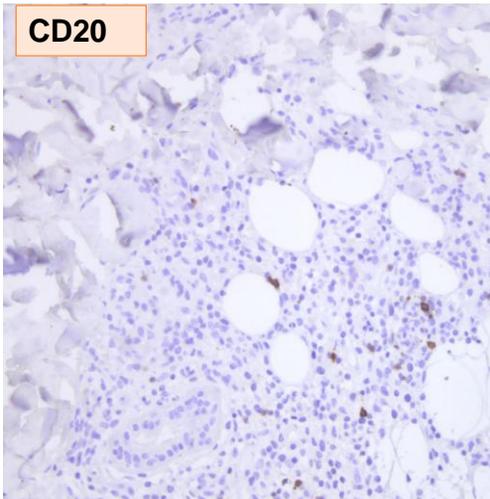


CD4

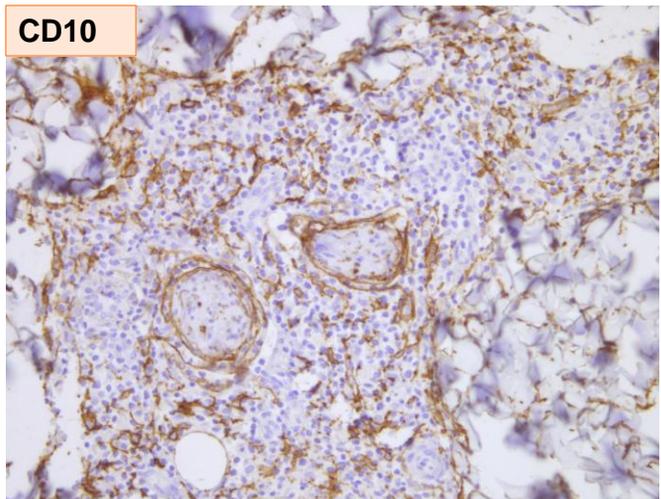


EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

CD20

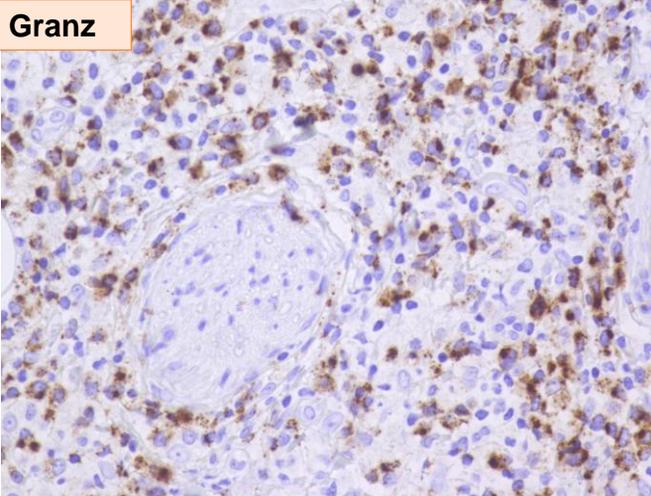


CD10

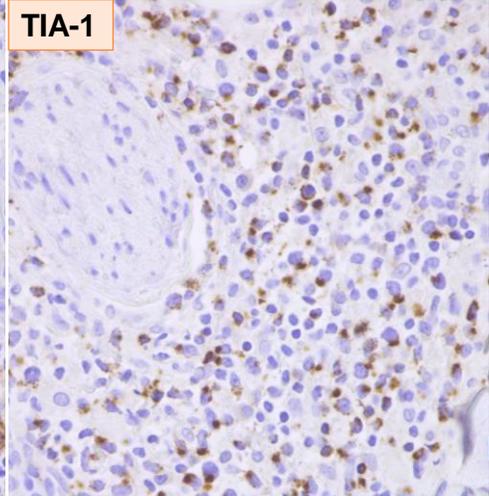


EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Granz

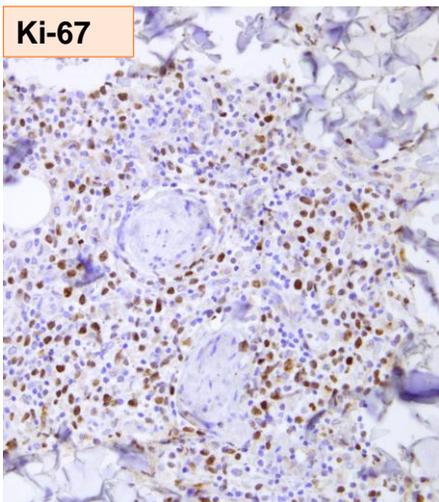


TIA-1

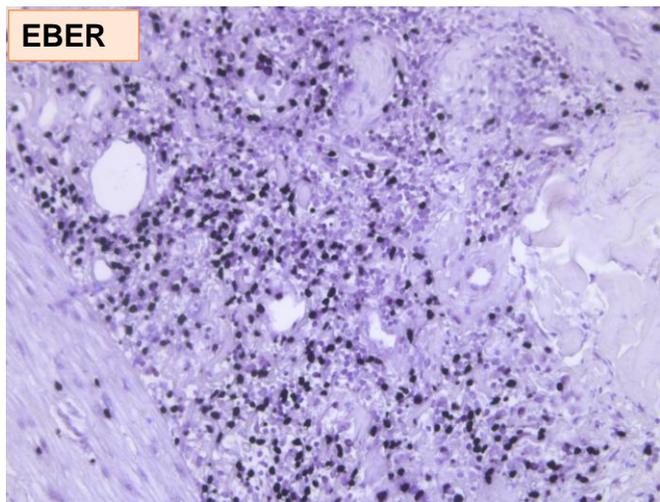


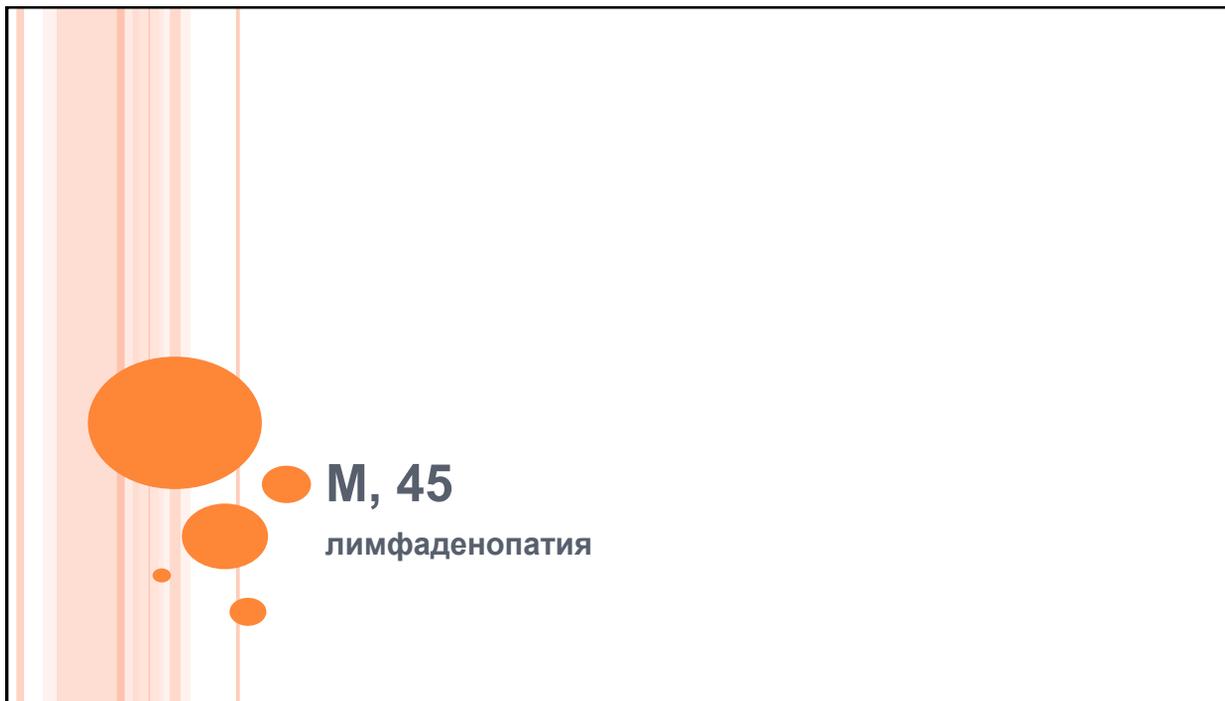
EBV+ опухоли: НК/Т КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Ki-67



EBER



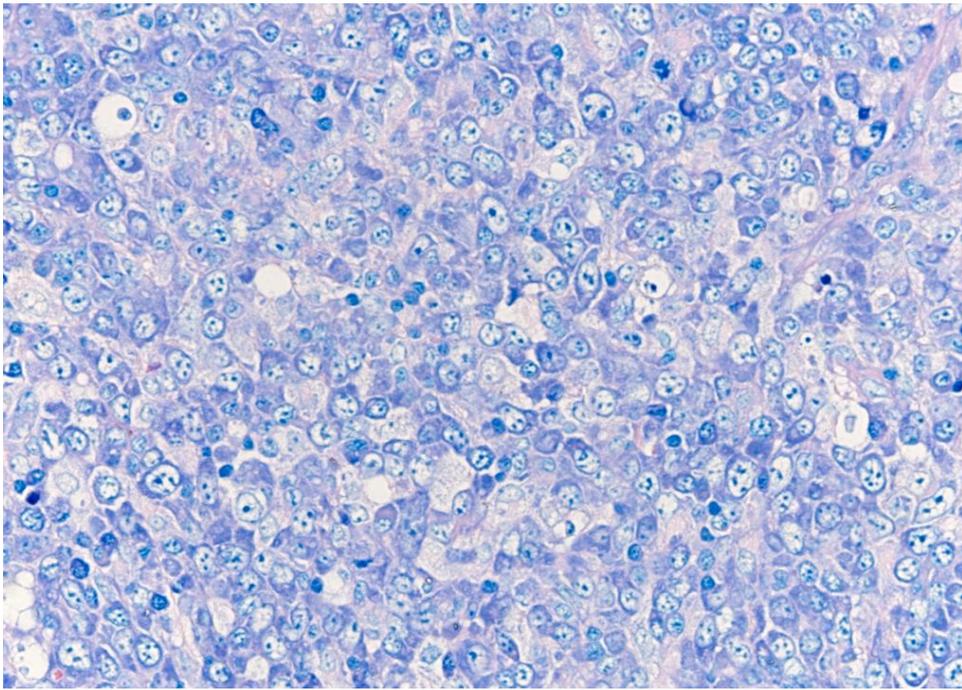


3

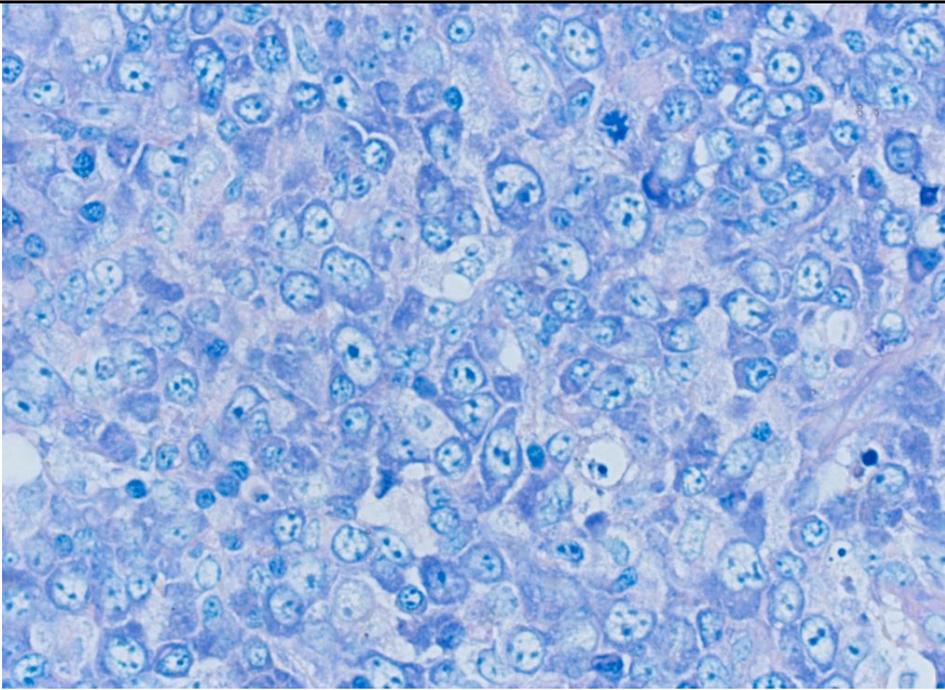
- ♂45
- Болен 2 мес
- В течение 1-1,5 мес упорная лихорадка (до 40°), ослабла на фоне приема антибиотиков
- Появление и нарастание лимфаденопатии в течение 2 недель (голова, шея, средостение, пах - до 3 см)

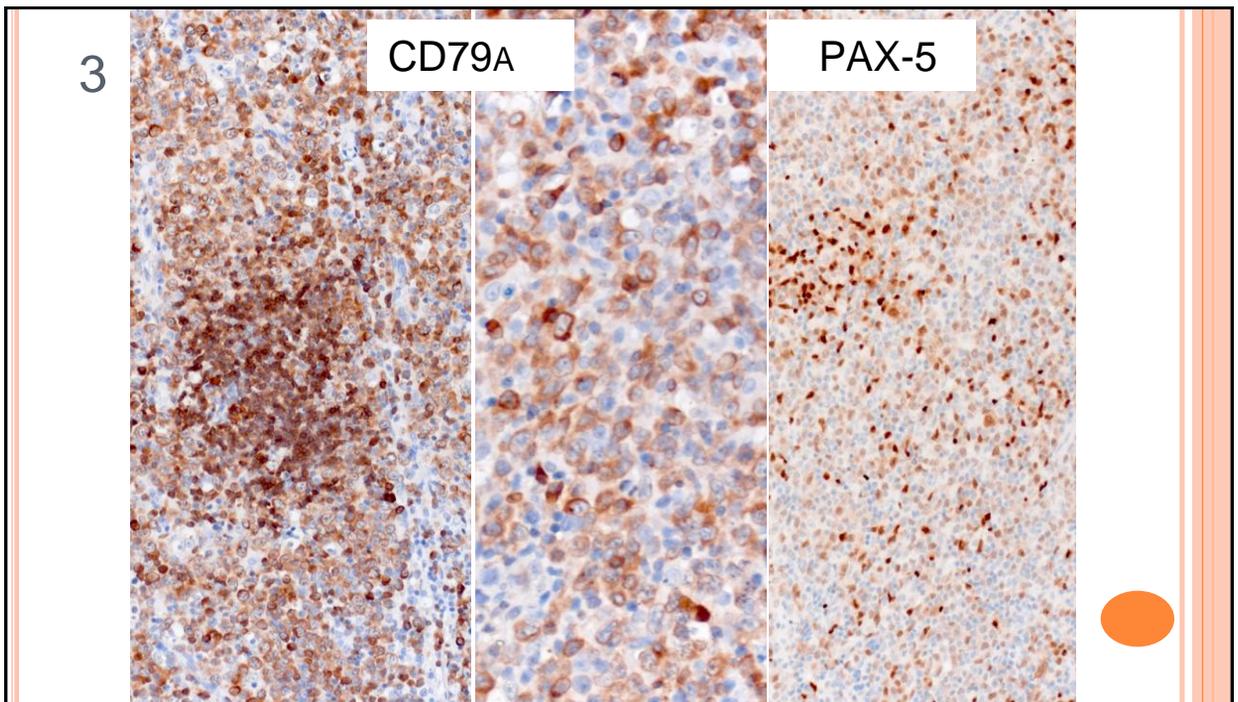
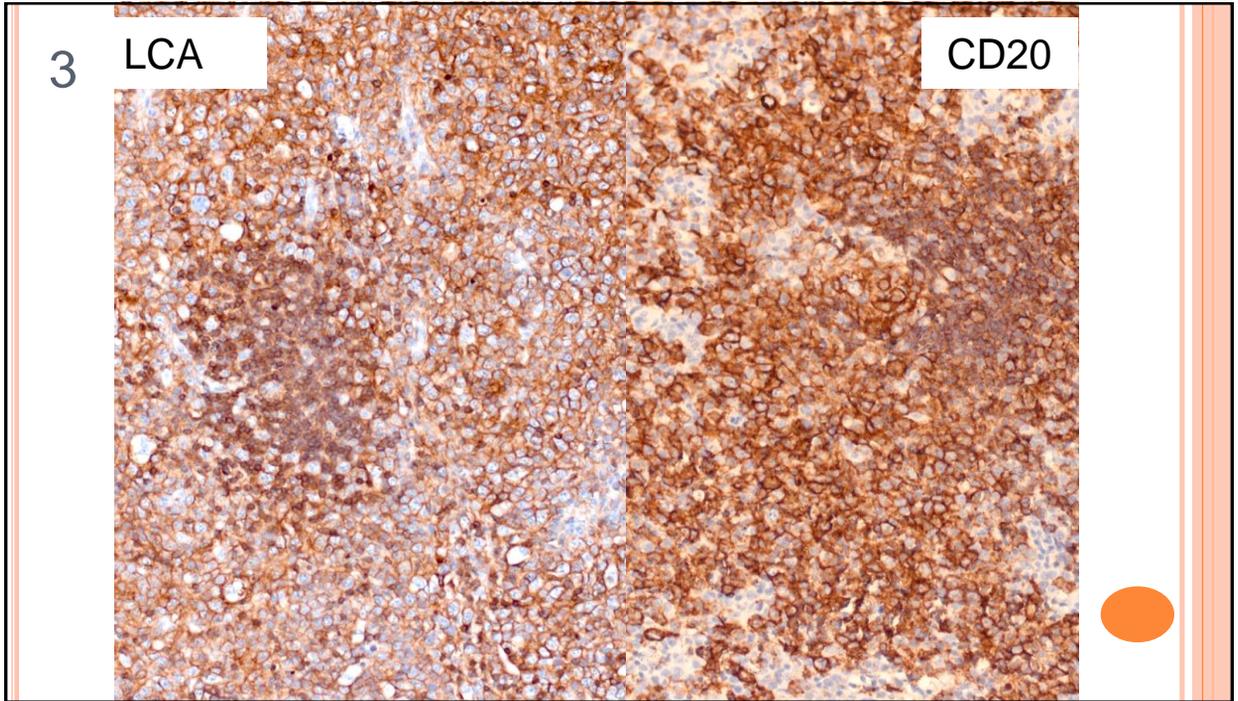


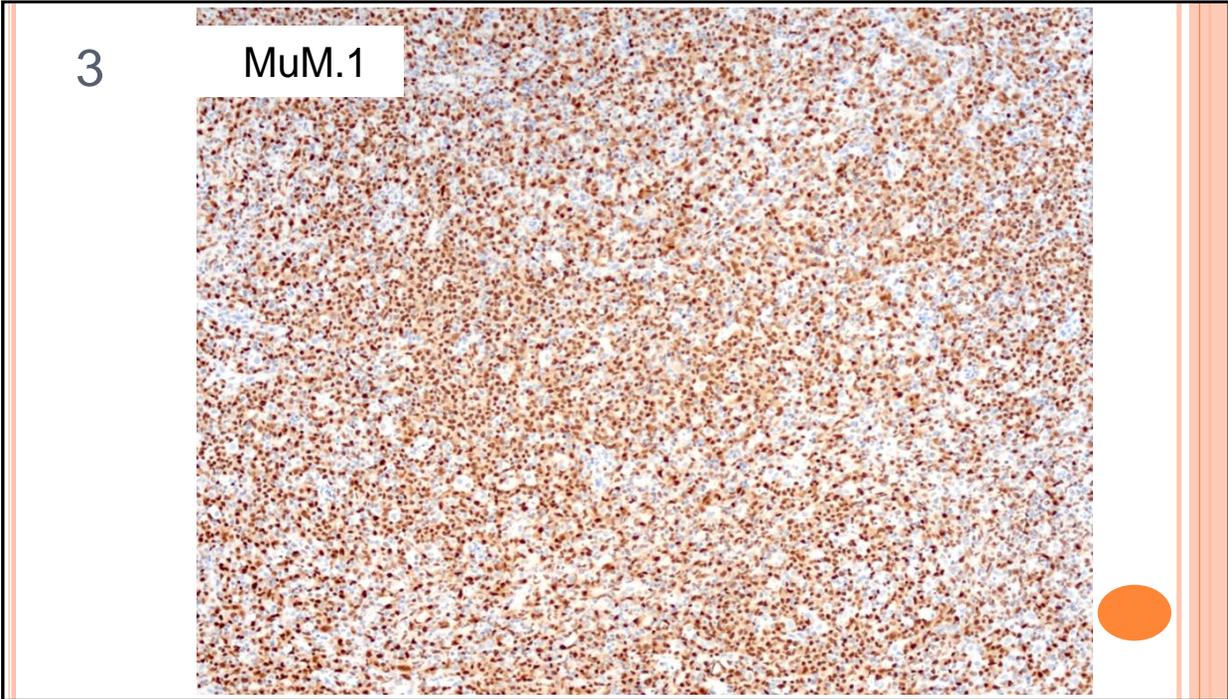
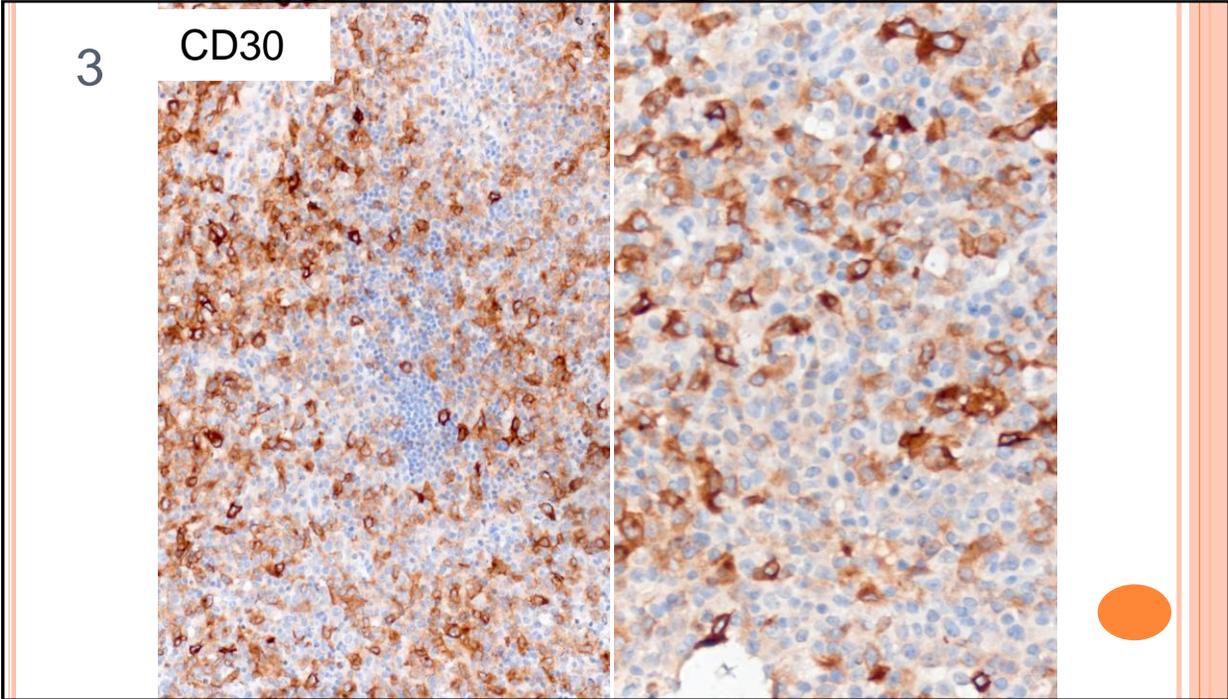
3

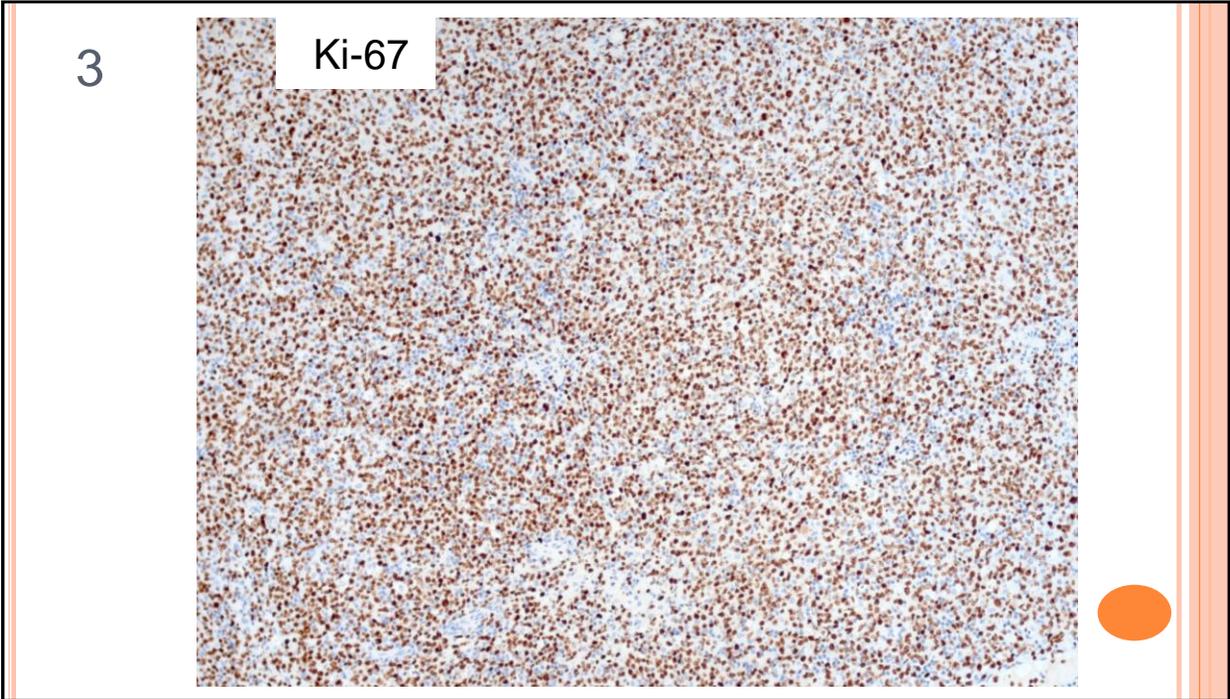
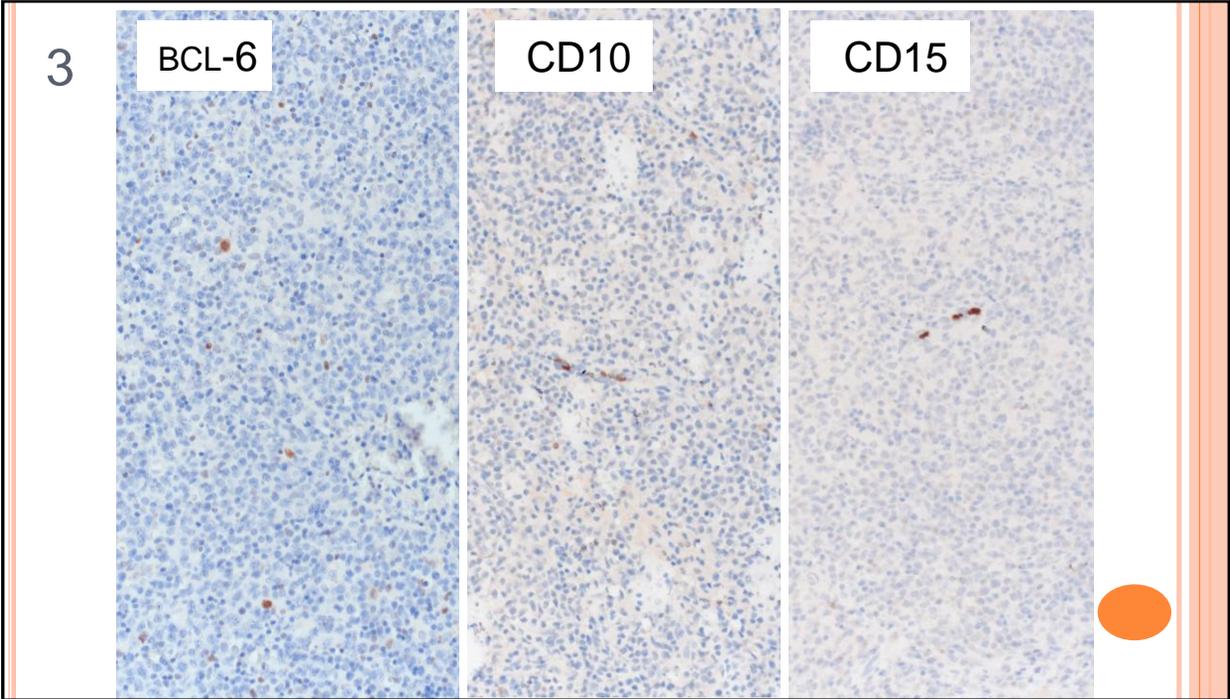


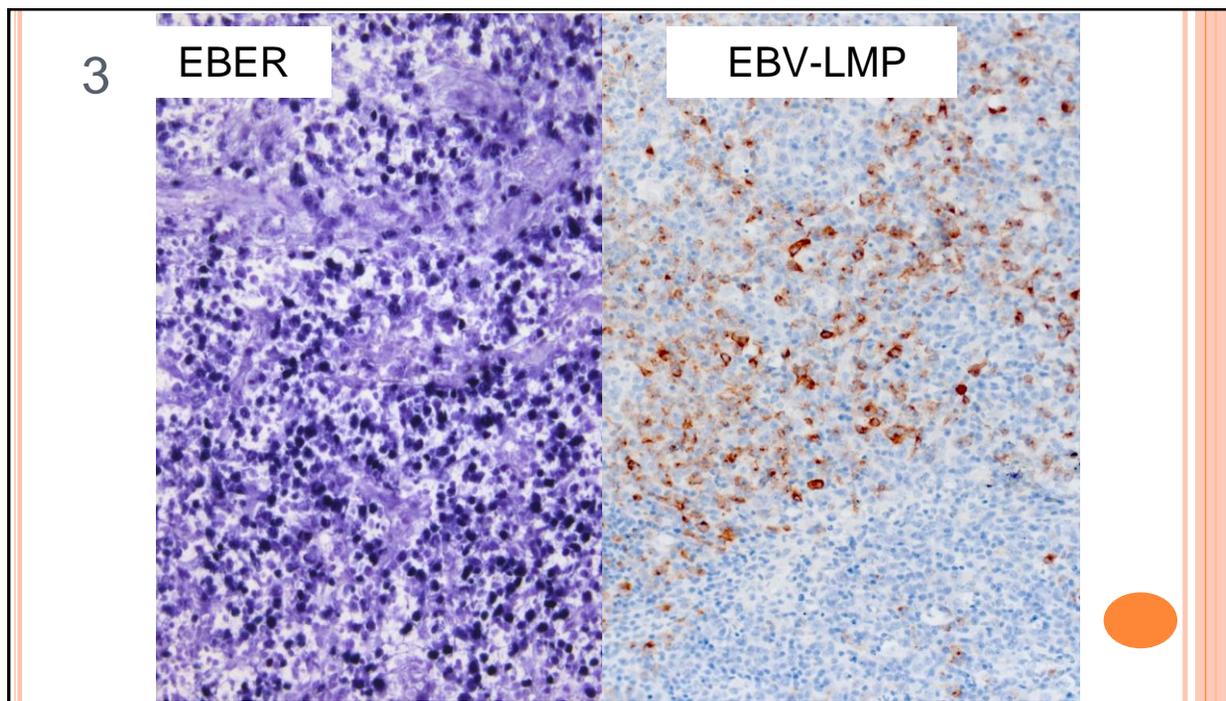
3











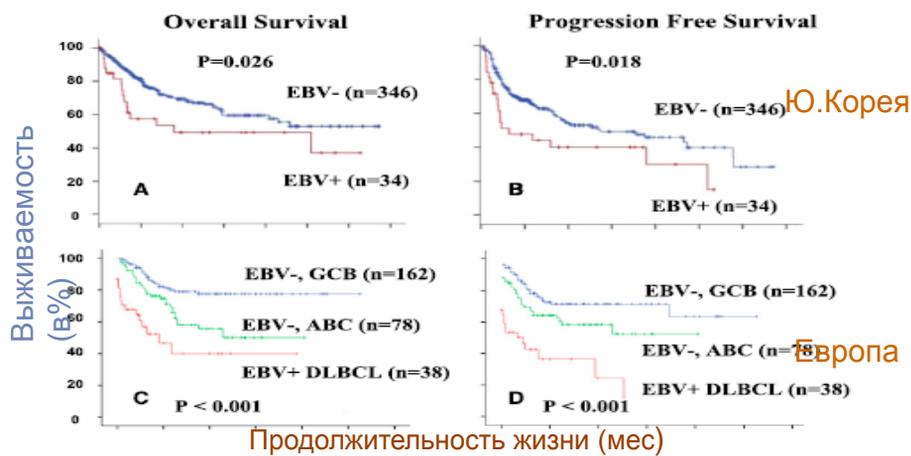
ДИАГНОЗ?

EBV+ диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома пожилых (senile, of the elderly... et - 2008); NOS(2016)

- EBV-положительное моноклональное лимфопролиферативное заболевание из крупных В-клеток у больных старше 50 лет без признаков иммунодефицита (нет HIV, нет опухоли, терапии в анамнезе и тд)
 - Впервые описана Оуама Т и соавт, 2003 г
(Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV1 B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. Am J Surg Pathol. 2003;27(1):16-26)
- 

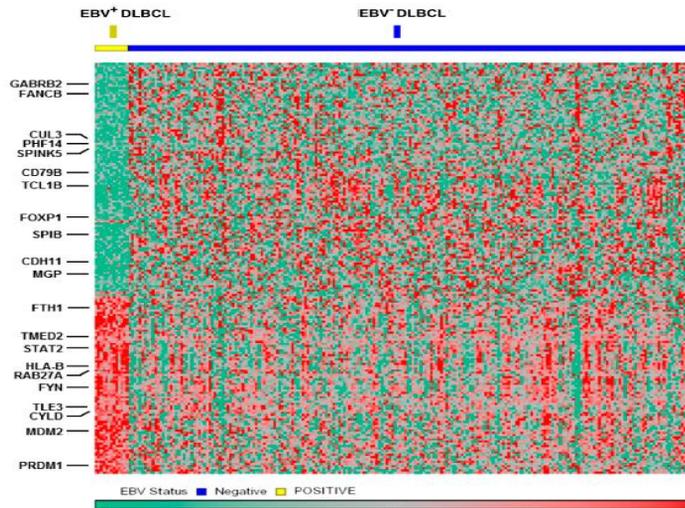
ВОПРОС:
Является ли EBV+ DLBCL самостоятельной
НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ?

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ EBV+ vs EBV- ДБККЛ



Ok CY et al. Blood, 2013 122(3)328-340

Профиль экспрессии генов (GER) в диффузной крупноклеточной (В) лимфоме: EBV+ vs EBV-

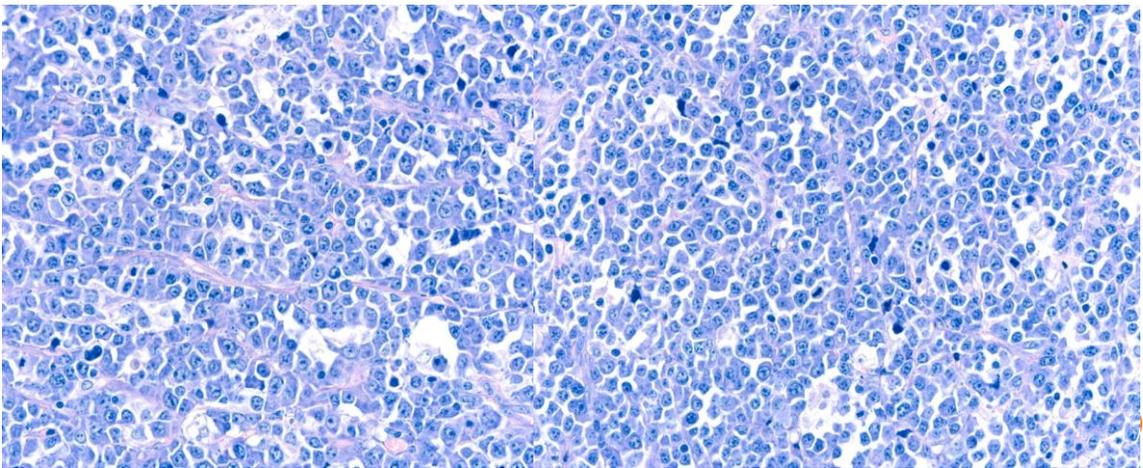
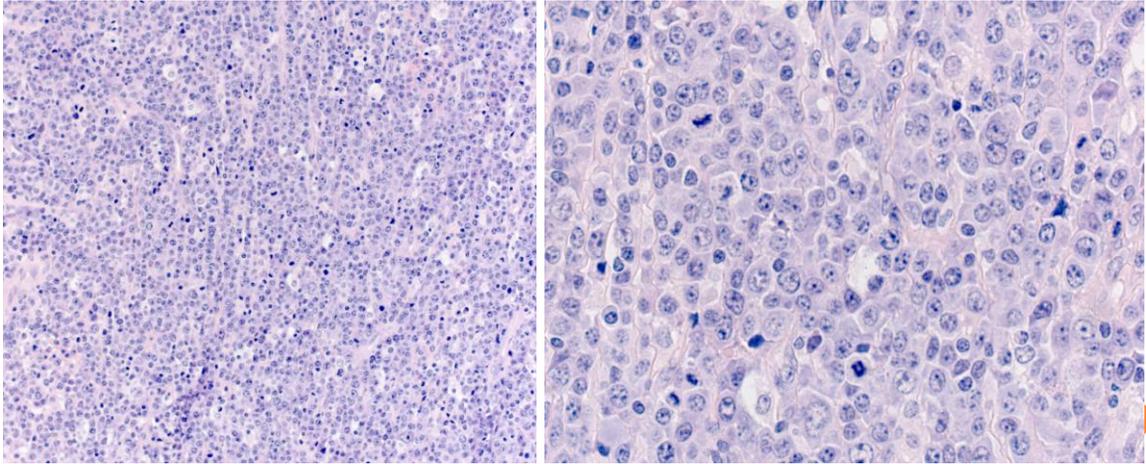


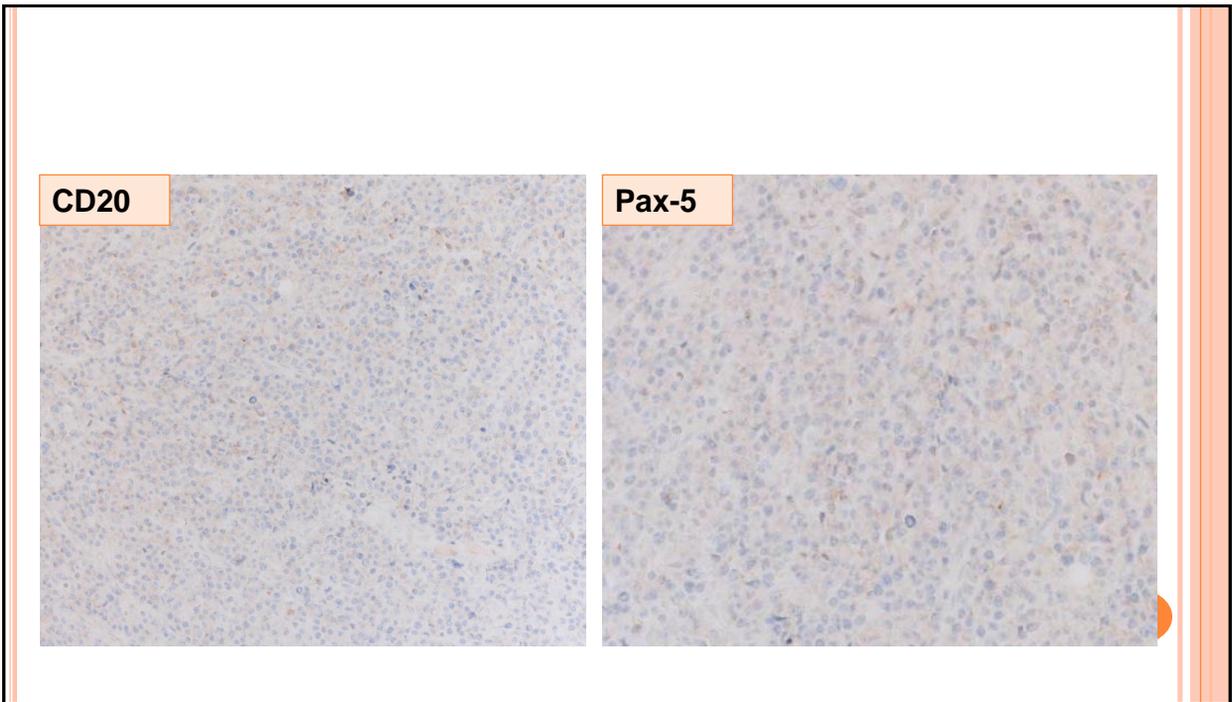
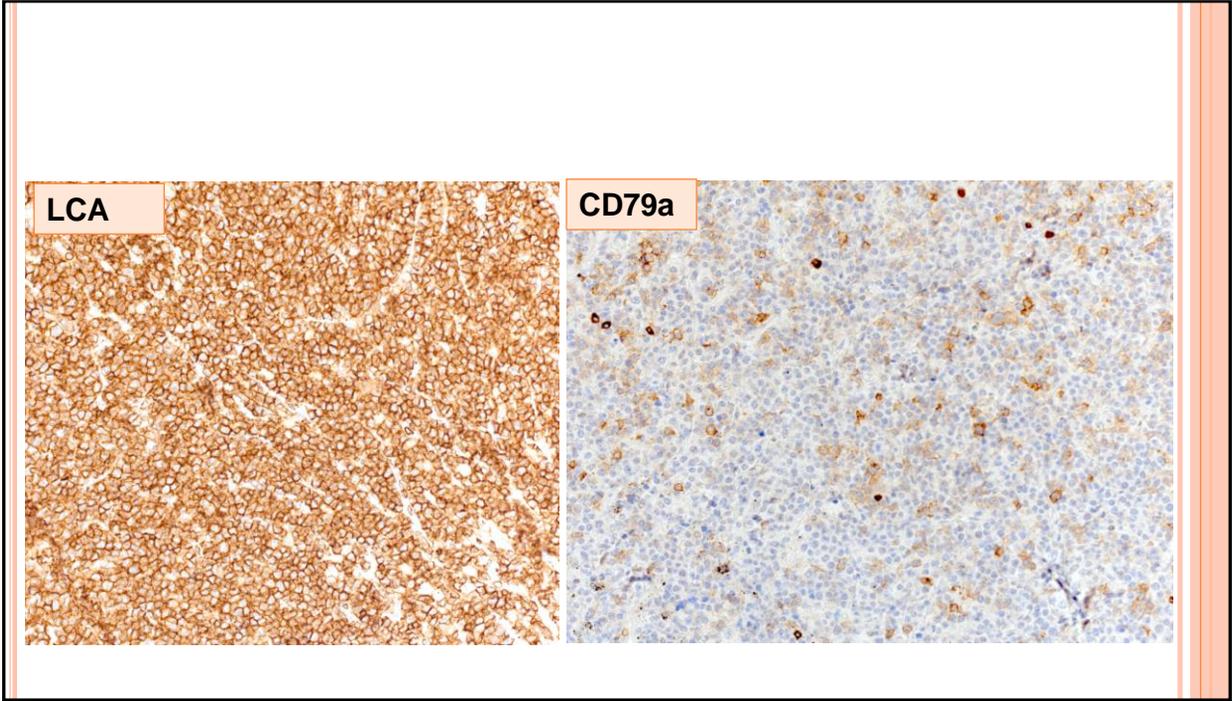
Ok CY et al. Blood. 2013; 122(3):328-

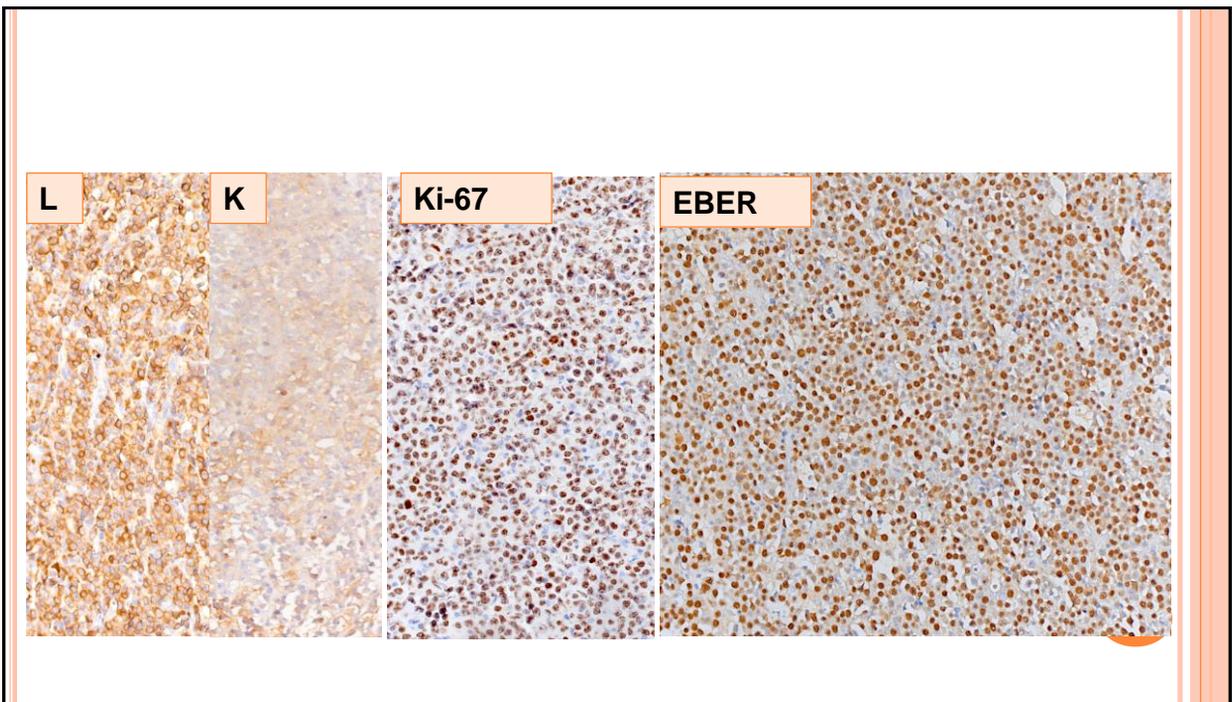
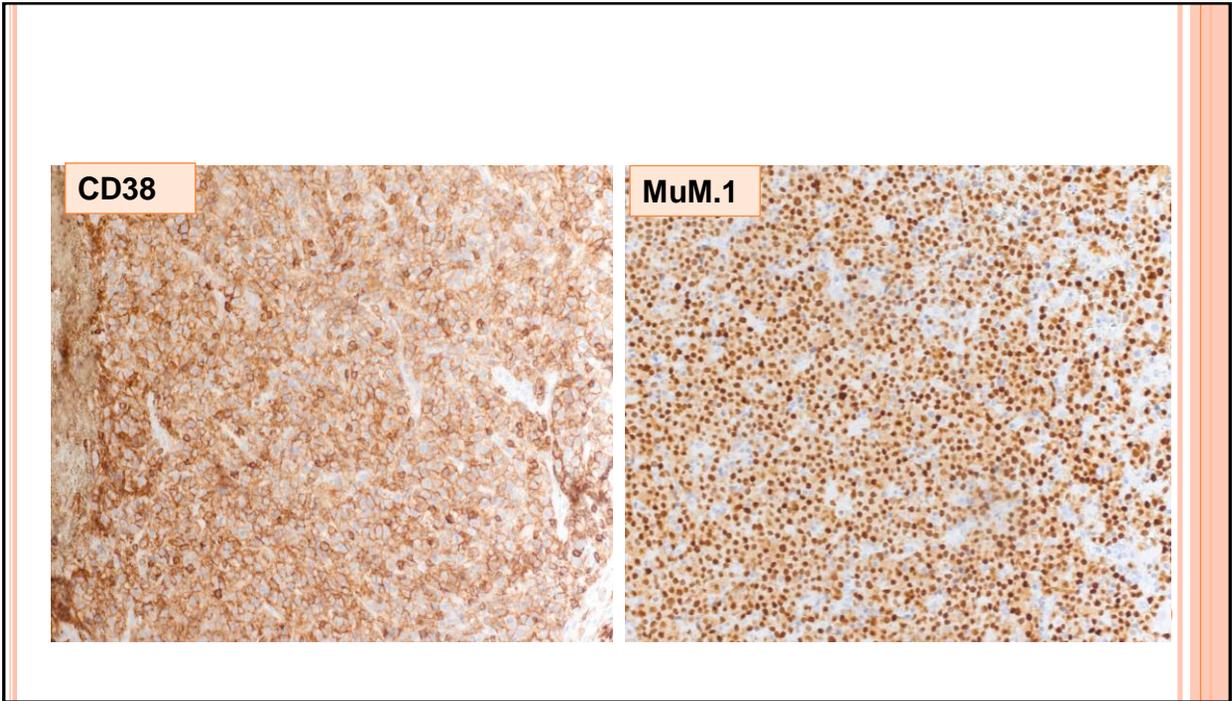
Ж, 35

Образование дна полости рта

HIV+







ДИАГНОЗ?

- Плазмобластная лимфома, EBV+
- DLBCL, NOS, EBV+



PB-MM vs PBL vs DLBCL NOS

	PB-MM	PBL	DLBCL, EBV+
Указания на MM/ИД	MM	ИД	Нет
В-программа (CD20 , CD19, CD22, PAX-5)	-	-	+
МуМ.1	+	+	+/-
CD38	+	+	-/+
CD138, V38s, Blimp-1	+	+	+
Сyt Ig	+	+	-
	EBV- (?)	EBV+ (как правило) LMP- EBER+ Вариабельны: CD79а, CD56, CD45,CD10, CD30,	LMP+ EBER+ CD45+R+
Структура клеток	PB/PC	PB	LC
Структура ткани			Некрозы, Ангио

Ok CY et al. Blood, 2013 122(3)328-340

PBL (WHO)

- Диффузная пролиферация крупных клеток, клетки **напоминают иммунобласты**, иногда признаки плазмноклеточной дифференцировки, **экспрессируют маркеры плазматических клеток** (CD138, CD38, VS38 s, IFR4/MuM.1), **и не экспрессируют маркеры В-клеток** (CD45, CD20, Рах-5)
- Как правило, EBV+

ИССЛЕДОВАНИЕ НА EBV

КОГДА

- Очаги **некроза**
- **Язвы** кожи/слизистых оболочек
- **Ангиотропизм** (васкулитоподобные инфильтраты)
- **Полиморфизм** инфильтрата – крупные и средние клетки, клетки типа Ходжкина, **плазмобласты**, плазматические клетки
- Преобладание **CD8+** в фоновой Т-клеточной популяции, наличие крупных Т-клеток
- Крупные В-клетки **с частичной утратой В-клеточной программы** (слабой/неравномерной экспрессией CD20, Рах-5 и тд), экспрессией **CD30** (в мелких/средних и крупных клетках)

КАК

- **Достаточно LMP-1**
Лимфома Ходжкина
- **Использовать LMP-1 можно, тест на EBER более чувствителен**
Т-лимфома, В-лимфома
PTLPD/LPD
- **Только EBER**
эндемическая BL
плазмобластная лимфома
первичная лимфома серозных полостей
- **EBNA2, Zebra etc.**
Используются редко
– HL vs LPD H-like (lat II vs lat III)
– литическая инфекция

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

