

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ (LPD),
АССОЦИИРОВАННЫЕ С
ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ
СОСТОЯНИЯМИ

Ковригина А.М.

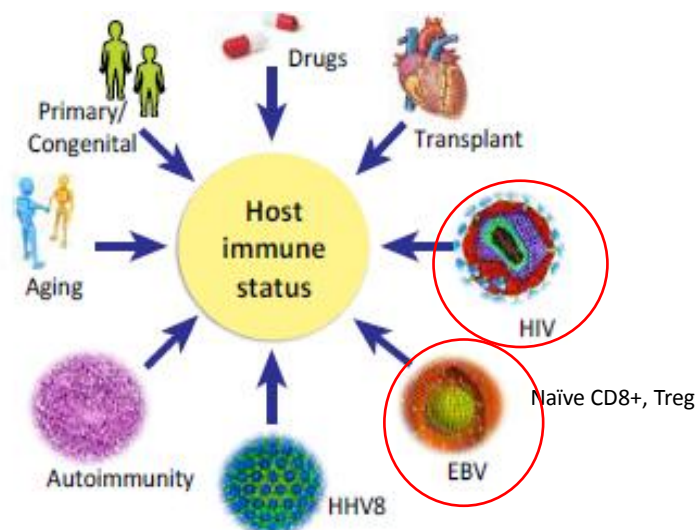
ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ
Патологоанатомическое отделение

- PTLD (пост-трансплантационные лимфопролиферативные заболевания) – лимфоидные/плазмноклеточные пролиферации, обусловленные иммуносупрессией после трансплантации органов, костного мозга/стволовых кроветворных клеток- **модель и частный случай LPD (лимфопролиферативные заболевания)**
- 20-40% EBV-негативный статус
- В первые 5 лет после трансплантации – как правило EBV+

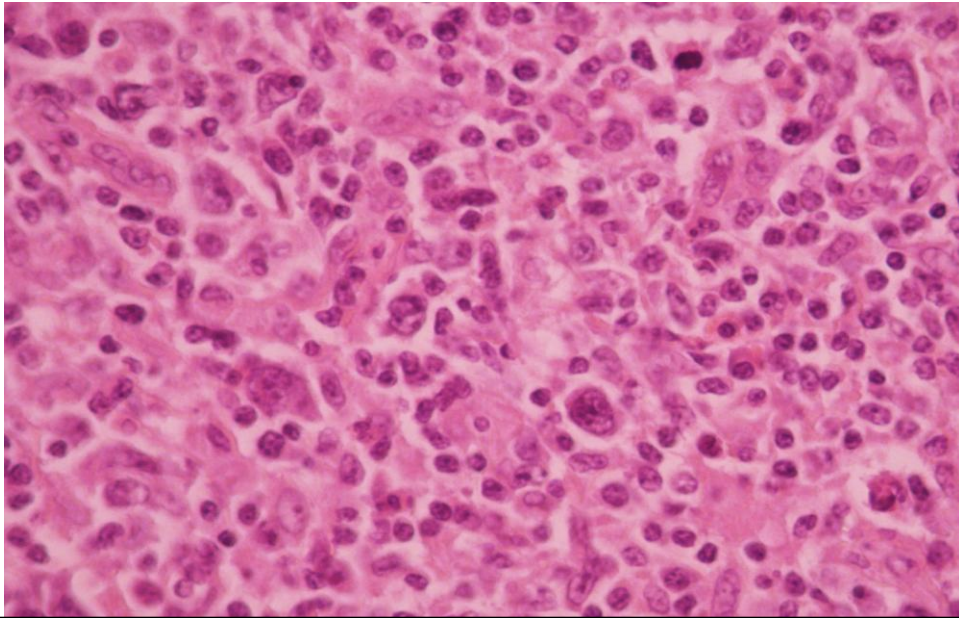
LPD и иммунодефицит

- Врожденный иммунодефицит
- Приобретенный иммунодефицит:
 - Аутоиммунные заболевания
 - Возрастной иммунодефицит (иммунный дисбаланс)
 - Пост-трансплантационный, в том числе, трансплантация костного мозга
 - Ятрогенный: терапия по поводу лимфом/лейкозов (в том числе, малые таргетные молекулы- ингибиторы, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы тирозинкиназ -дазатиниб), апластической анемии, аутоиммунных заболеваний- иммуносупрессивная терапия
 - Инфекции (вирусы EBV, HCV, HHV-8)

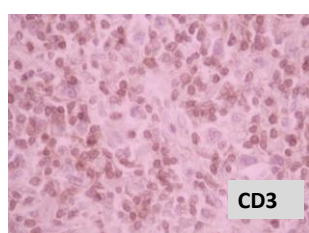
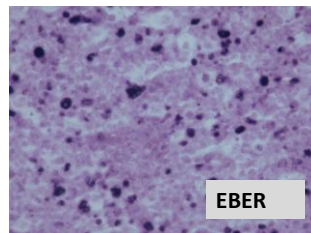
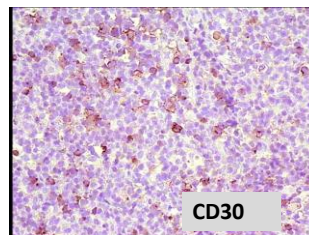
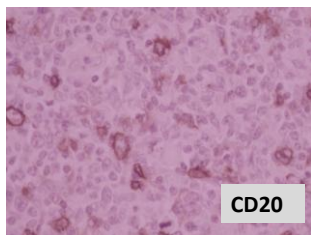
ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ LPD



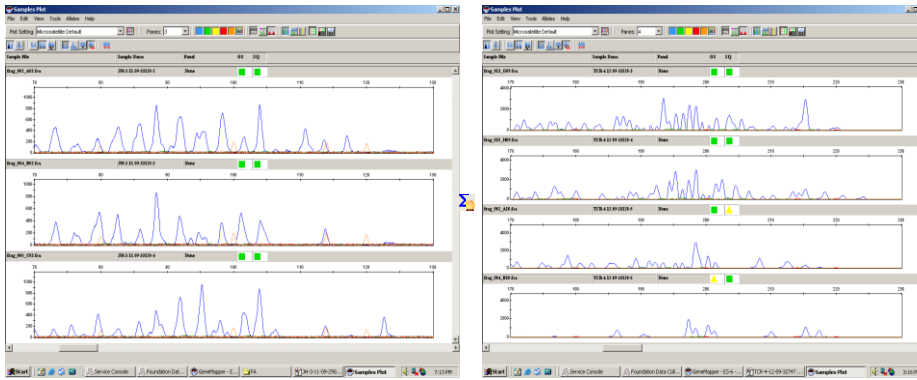
HIV+ пац. 33 лет. Биопсия пахового лимфатического узла, консультативный материал РОНЦ, 2009г



HIV+ пац. 33 лет. Биопсия пахового лимфатического узла, 2009г



ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЕ методом фрагментного анализа на парафиновом материале



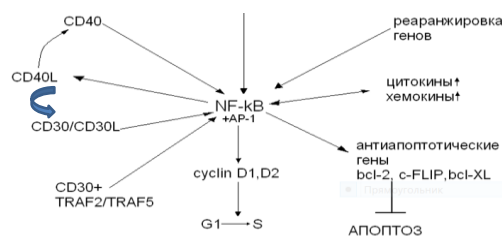
ДИАГНОЗ: с учетом морфологических, иммуногистохимических, молекулярных, лабораторных данных – **поликлональное полиморфноклеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с иммуносупрессией HIV+, EBV+**

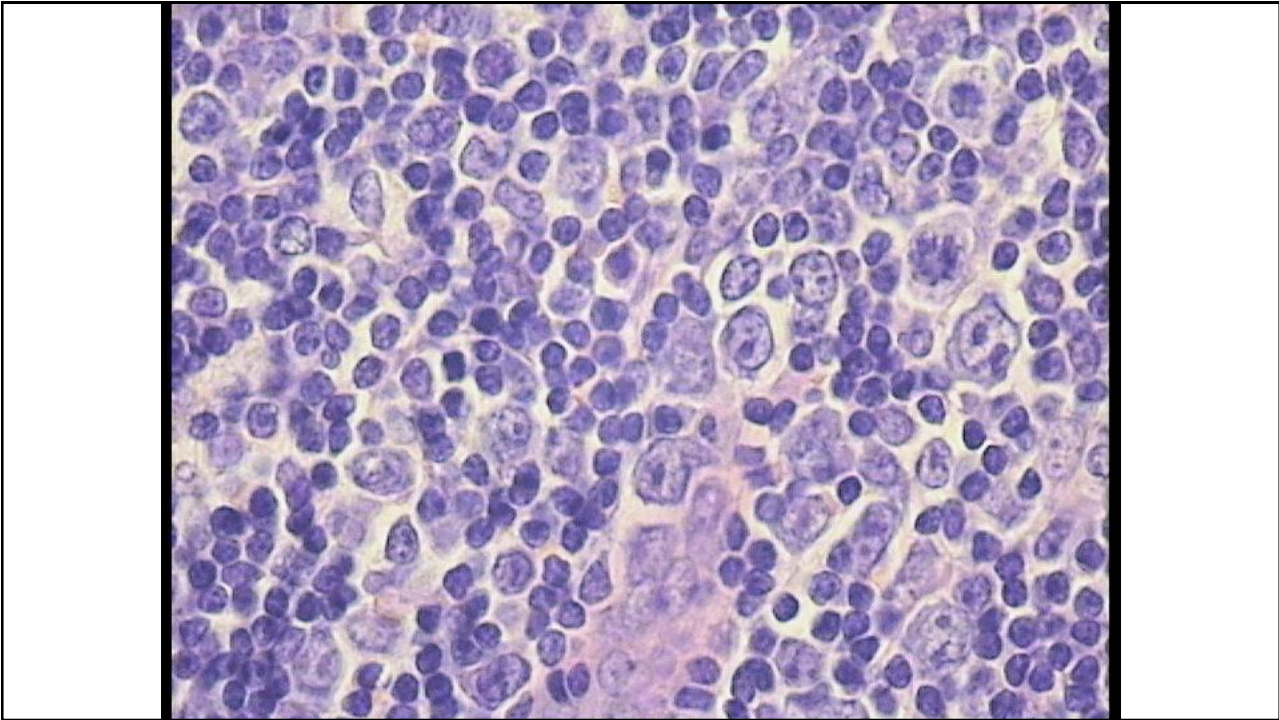
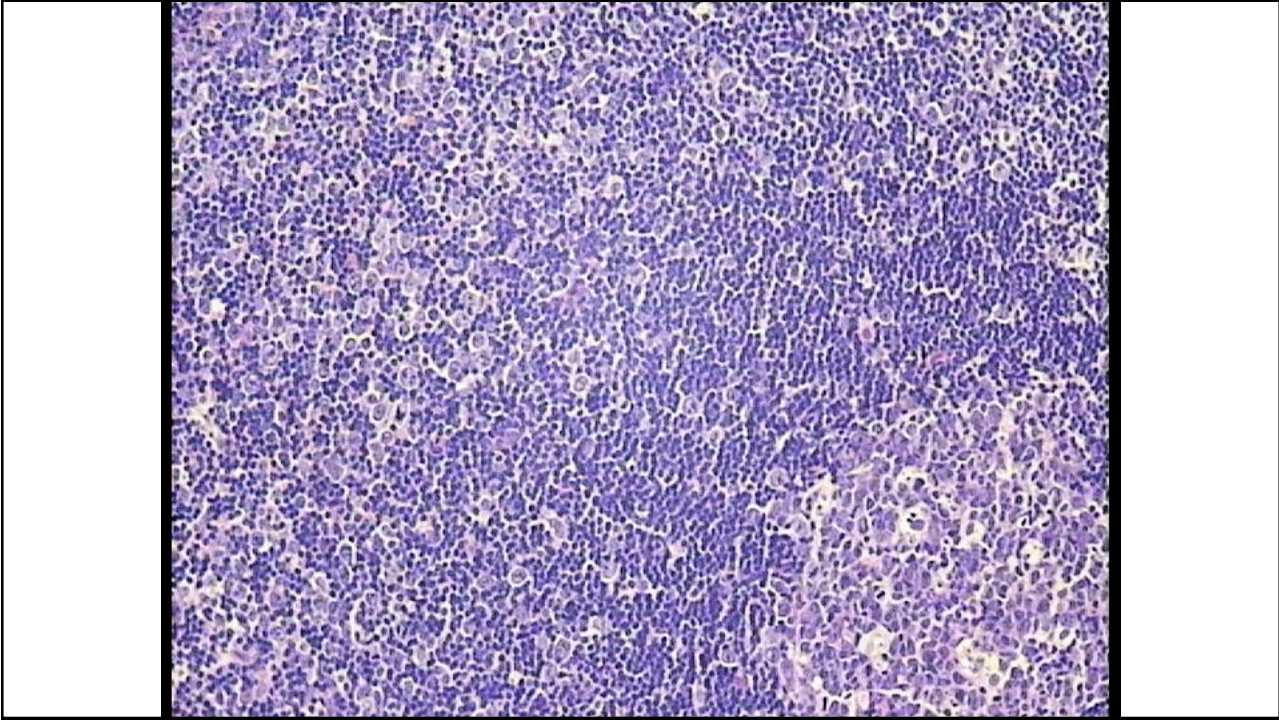
- **EBV-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания (EBV+ LPD)**

- В возрасте >40 лет EBV-инфицировано около 90% взрослого населения (Rickinson A., 2002)
- Первичная инфекция обычно бессимптомна у детей
- При вирусном контакте в подростковом возрасте, у молодых взрослых примерно в 30% случаев отмечается синдром инфекционного мононуклеоза
- Резервуар – В-клетки-памяти, реактивация EBV
- При EBV- латентной инфекции экспрессируется часть генома вируса. Выделяют 6 ядерных антигенов (EBNA-1, 2, 3А, 3В, 3С, LP), 3 латентных мембранных белка (LMP1, 2А, 2В), 2 кодируемые вирусом РНК – EBER 1, EBER 2
- При лимфоме Беркитта, плазмобластной лимфоме - I тип латентности (EBNA-1, EBER), EBER обладают антиапоптотическим эффектом, могут индуцировать экспрессию IL-10, который является промотором выживаемости и роста клеток (Niller H.H., 2004)

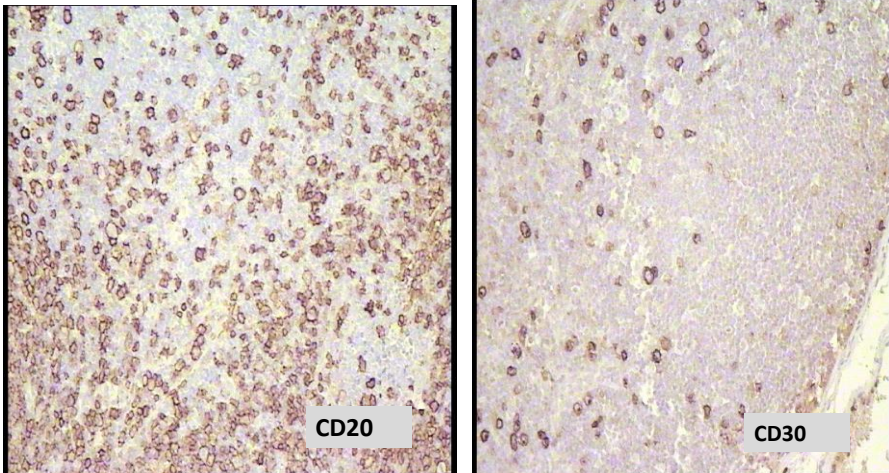
EBV-латентная инфекция

- 0/I тип латентности EBER+, EBNA-1+/-, EBNA-2-, LMP- **LPD**
- II тип латентности EBER+, **EBNA-1 (нет EBNA-2)**, LMP1,2+ **HL, B/T-lymphomas**
- III тип латентности EBER+, EBNA-1-6+, LMP1,2+ **LPD**

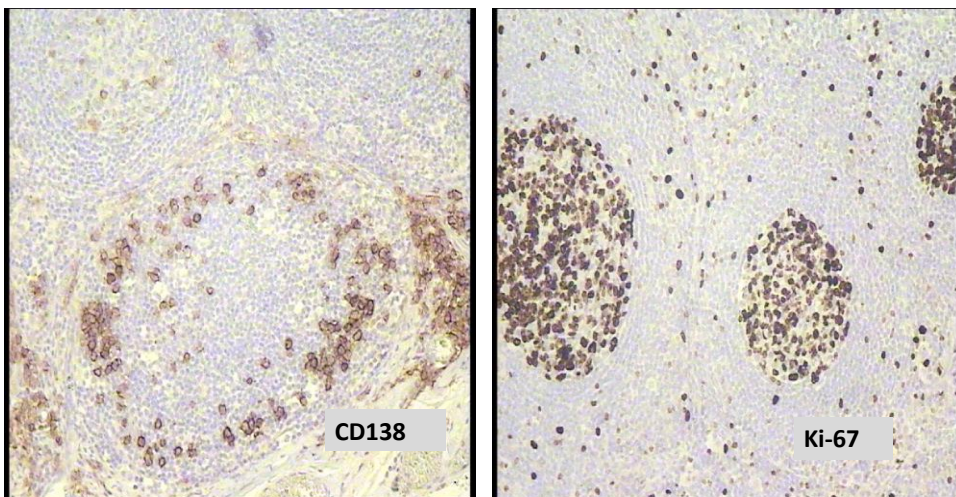




Экстрафолликулярная
В-клеточная активация (Muller-Hermelink с соавт.,
2005)



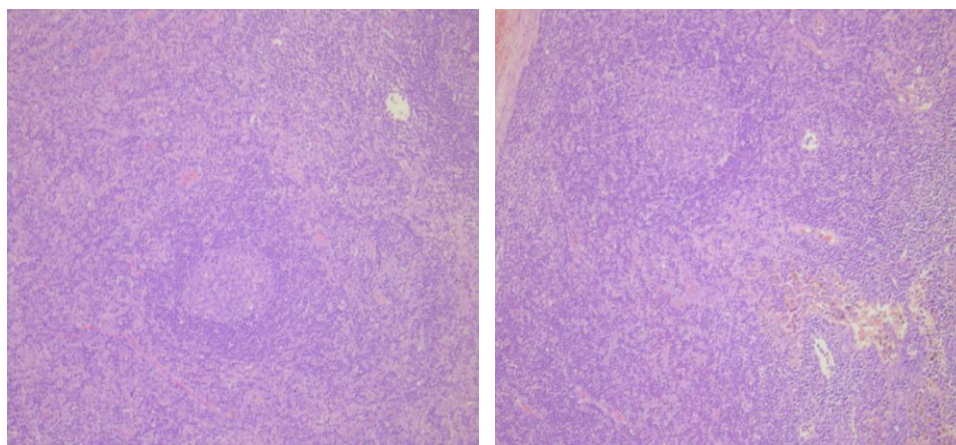
Экстрафолликулярная
В-клеточная активация

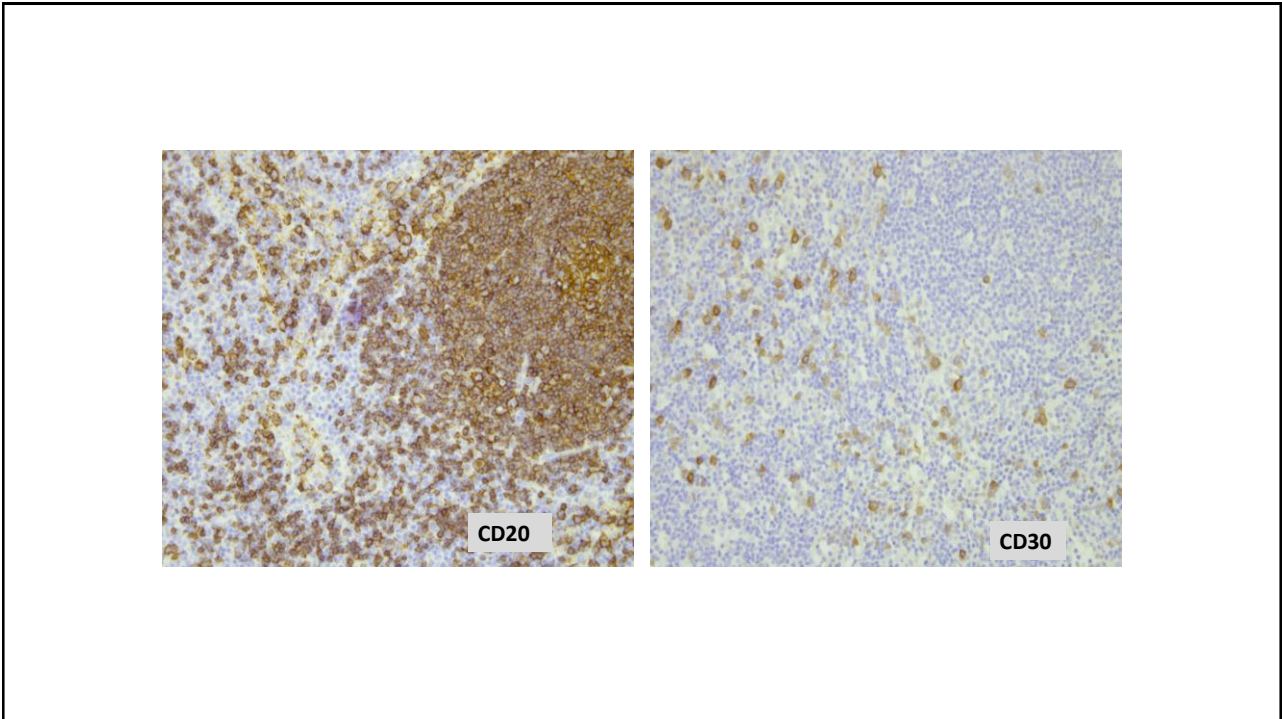
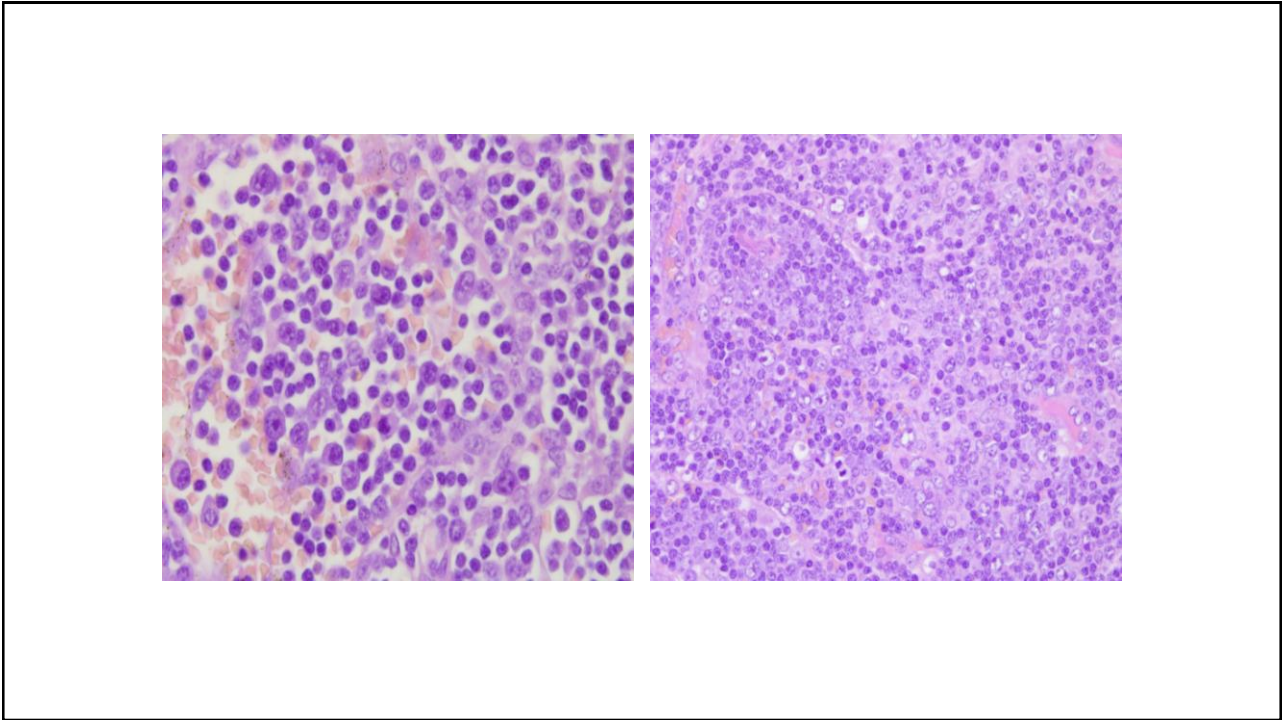


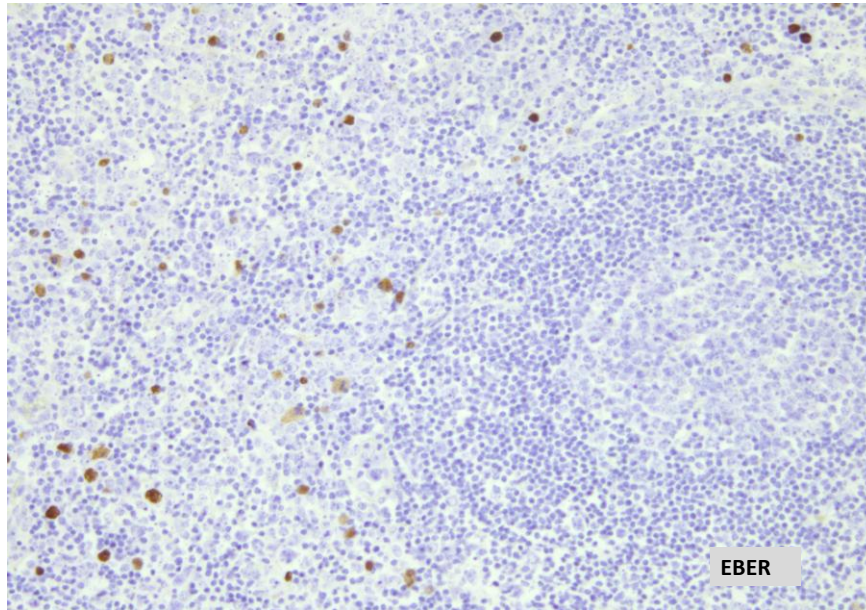
Классификация LPD, WHO 2016

- Ранние поражения: плазмноклеточные, инфекционный мононуклеоз/IM-like-гиперплазия (может быть ассоциирована с HLH), «цветущая» фолликулярная гиперплазия
- Полиморфноклеточные LPD
- Мономорфноклеточные LPD (согласно перечню лимфом, которые они напоминают):
 - DLBCL, BL, PL, PM, плазмоцитома
 - PTCL, NOS, hepatosplenic T-cell lymphoma
 - Classical Hodgkin lymphoma LPD
- MALT EBV+ (из всех мелкоклеточных В-клеточных лимфом)

Пац. 22г., ГНЦ



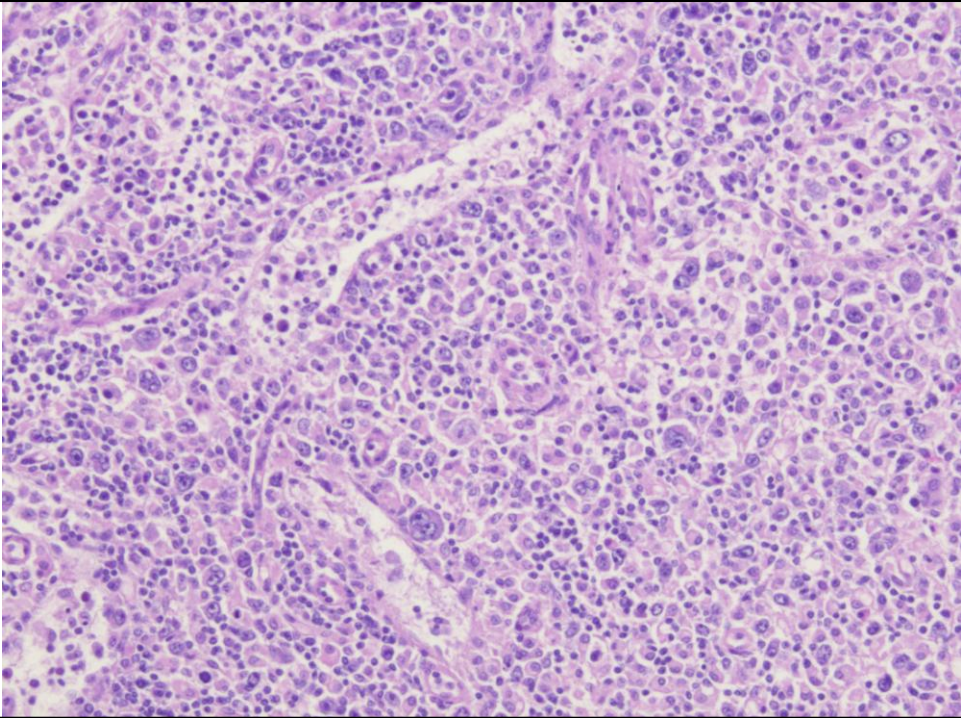
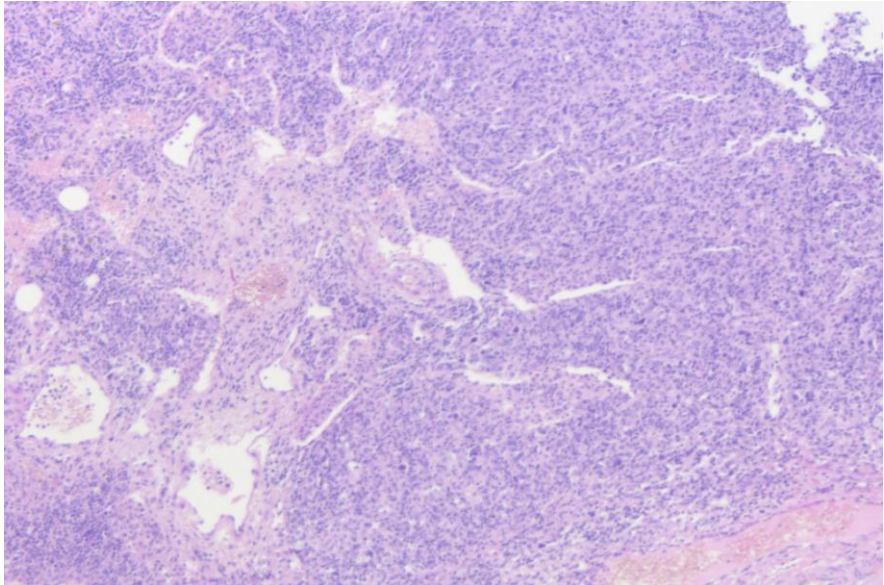


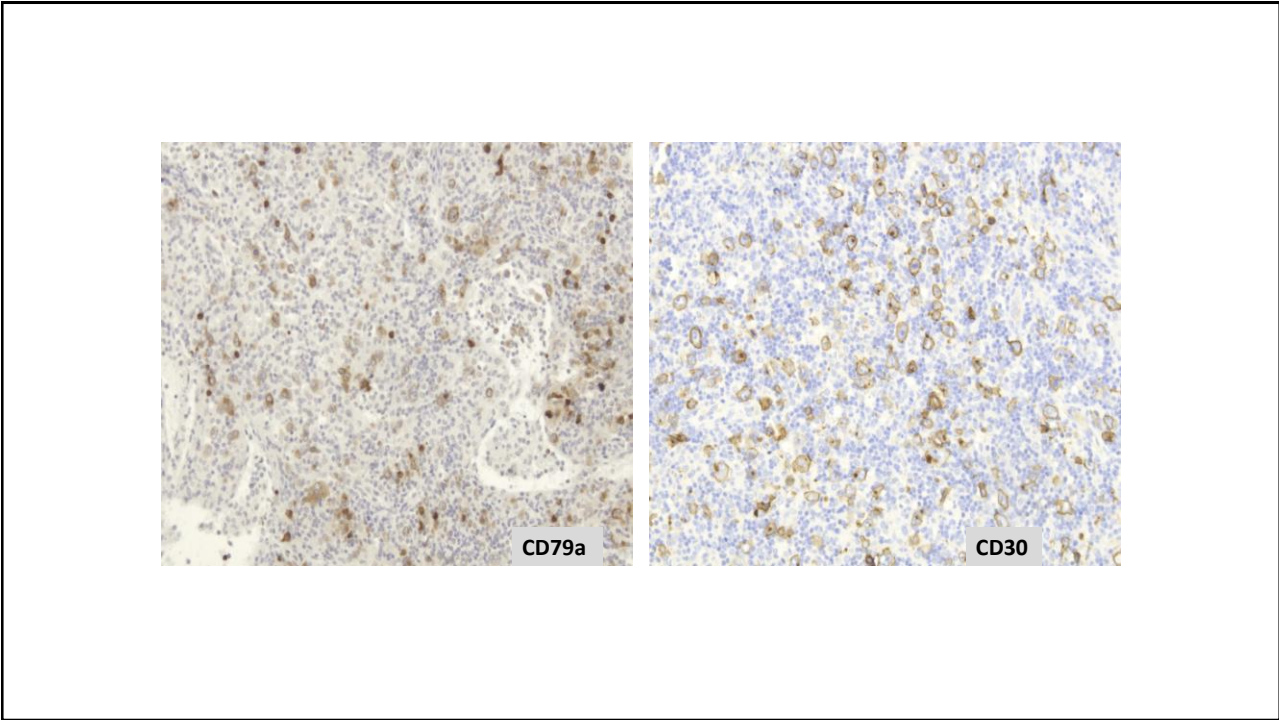
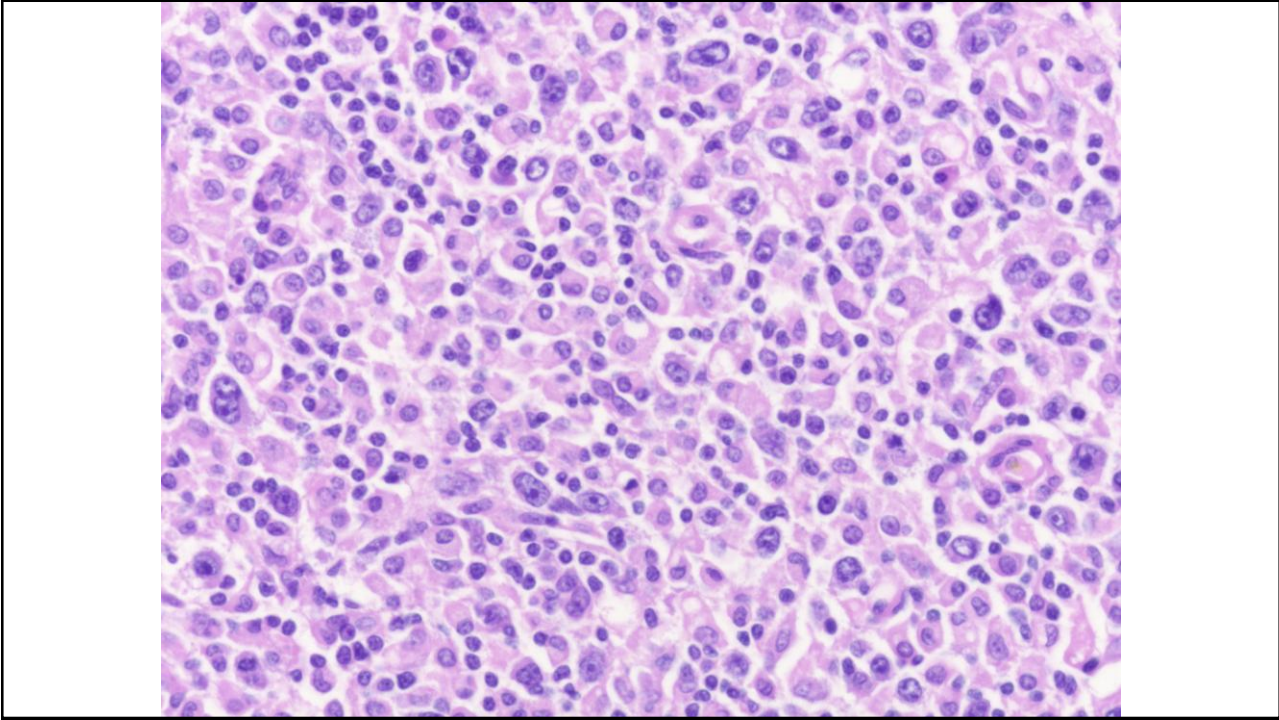


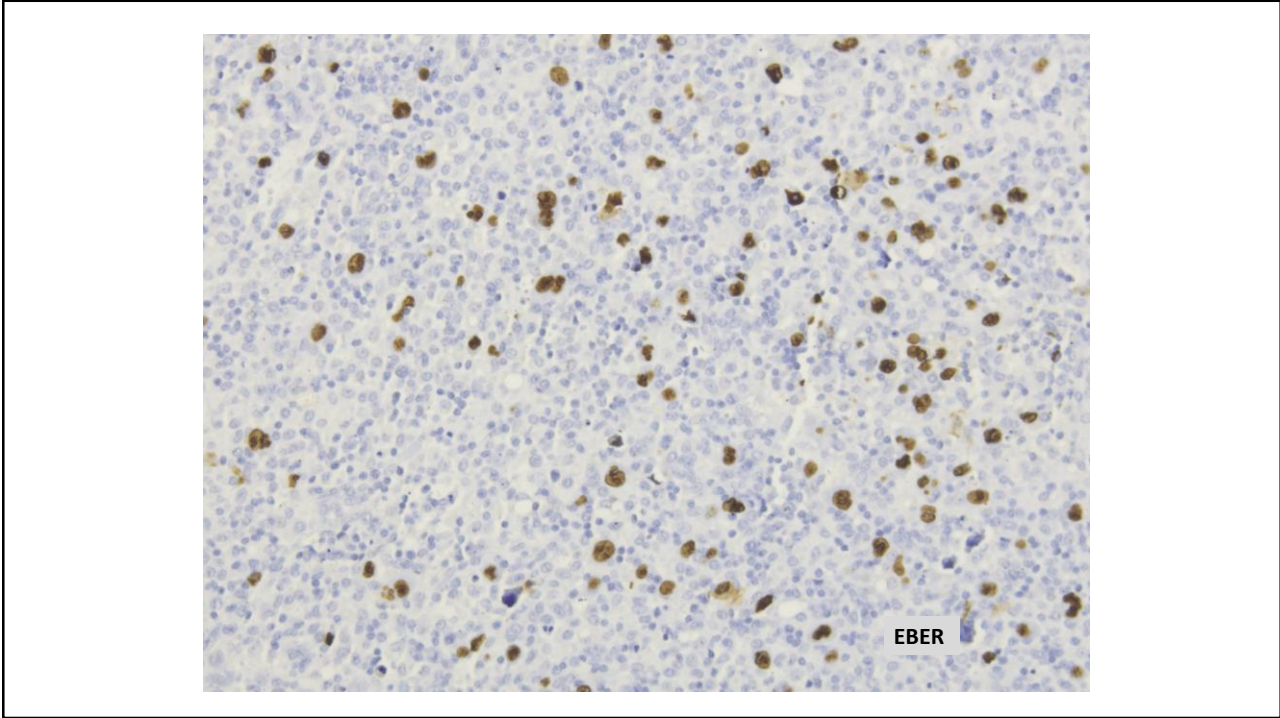
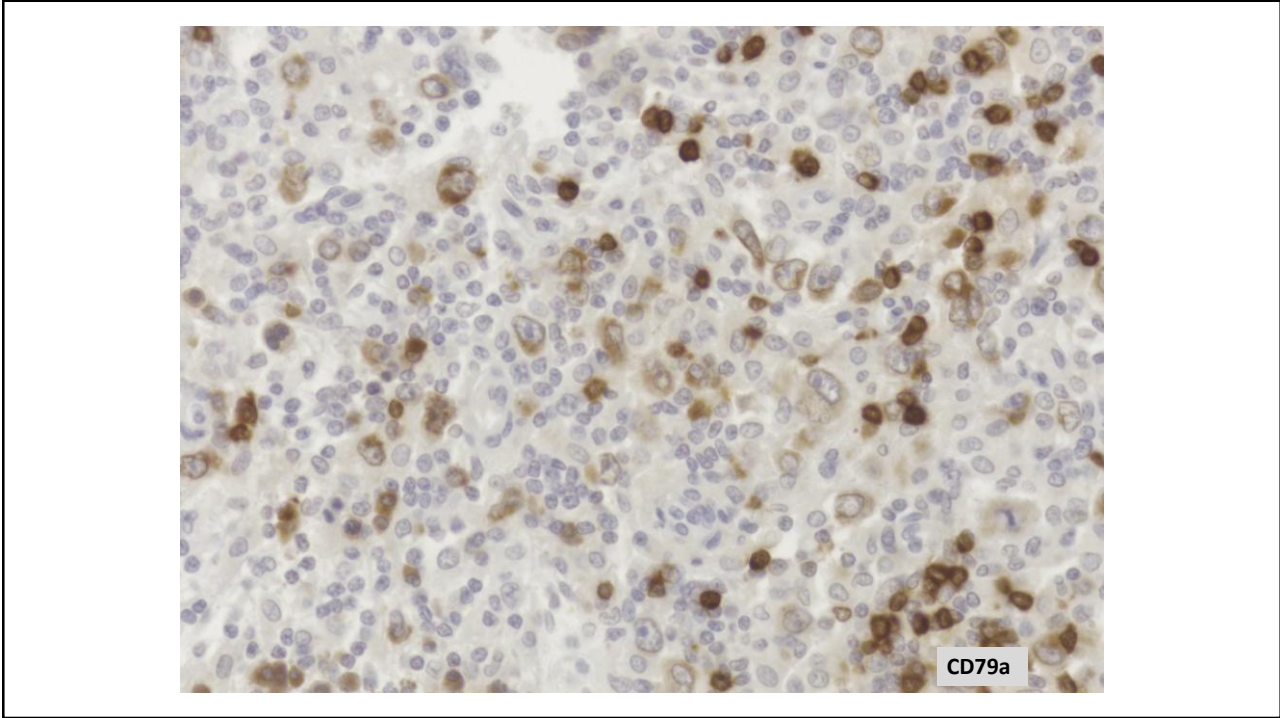
Классификация LPD, WHO 2016

- Ранние поражения: плазмноклеточные, инфекционный мононуклеоз/IM-like-гиперплазия (может быть ассоциирована с HLH), «цветущая» фолликулярная гиперплазия
- **Полиморфноклеточные LPD**
- Мономорфноклеточные LPD (согласно перечню лимфом, которые они напоминают):
 - DLBCL, BL, PL, PM, плазмоцитома
 - PTCL, NOS, hepatosplenic T-cell lymphoma
 - Classical Hodgkin lymphoma LPD
- MALT EBV+ (из всех мелкоклеточных В-клеточных лимфом)

Пац. муж, 77л







- При LPD более 20% клеток как правило CD30+, CD20>CD30 (кроме лимфоматоидного гранулематоза).
- Клинические испытания брентуксиба ведотина, ритуксимаба при LPD

Дифференциальная диагностика мономорфного варианта и полиморфного варианта LPD трудна.

- Нет общепринятых критериев.
- Клетки Березовского-Штернберга
- В- или Т-клеточная клональность

Биологическое отличие LPD от лимфом при сходной морфологии и иммунофенотипе

- Лимфома Беркитта 0-5% от всех LPD
- EBV+ или EBV-
- Отсутствие реаранжировки c-MYC
- Gain/loss11q без t(8;lgH/L)
- GEP: отличие LPD-DLBCL (мономорный вариант), HIV DLBCL и DLBCL у иммунокомпетентных пациентов, снижение Т-клеточной инфильтрации стромы.
- LPD-DLBCL может отвечать на отмену иммуносупрессивной терапии, «неадекватную» для DBCL терапию

EBV+ DLBCL, NOS (WHO, 2016)

EBV+ ДИФФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, НЕУТОЧНЕННАЯ

(EBV+ DLBCL-E WHO, 2008)

Критерии дифференциальной диагностики мономорфноклеточного варианта LPD и EBV+ DLBCL:

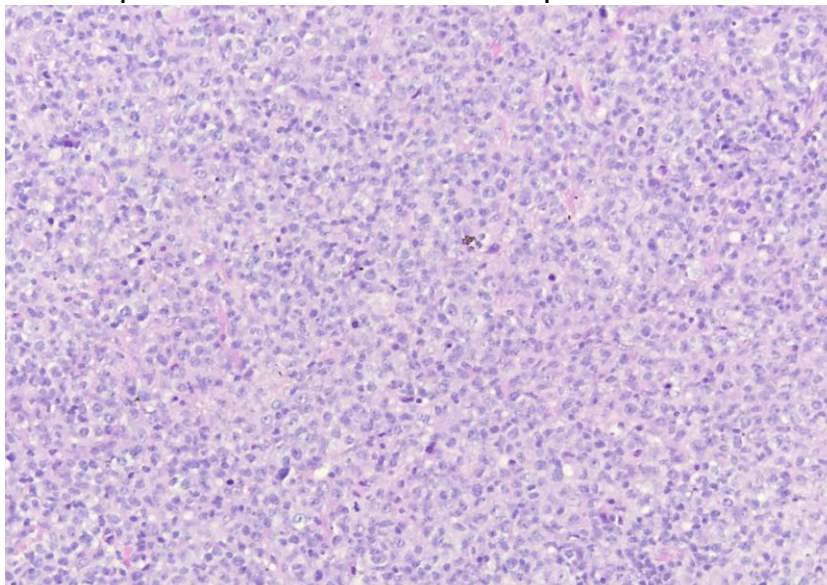
- Не менее 90% опухолевых клеток экспрессируют EBV (не только bystander cells)
- Отсутствие данных об иммуносупрессии (молодые пациенты, широкий возрастной диапазон)

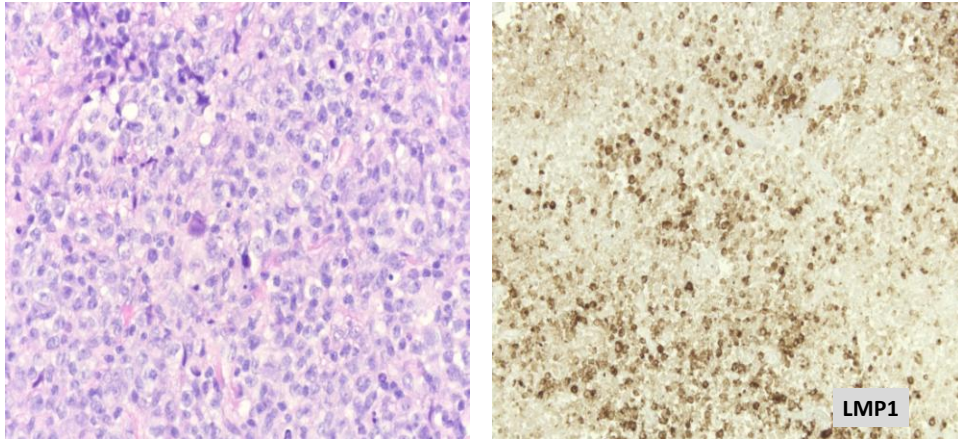
Активация альтернативных NF-κB сигнальных путей: TLR, АКТ/PI3K, JAK/STAT, MAPK

Примеры формулировок

- Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, EBV+, ятрогенное (метотрексат)/аутоиммунно-ассоциированное (ревматоидный артрит) лимфопролиферативное заболевание (LPD)
- Лимфома Беркитта, EBV-, пост-трансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD)

Пац. жен 22г. Трансплантация почки в 2011 года, терапия циклоспорином А. В 2016г. - новообразование мозжечка



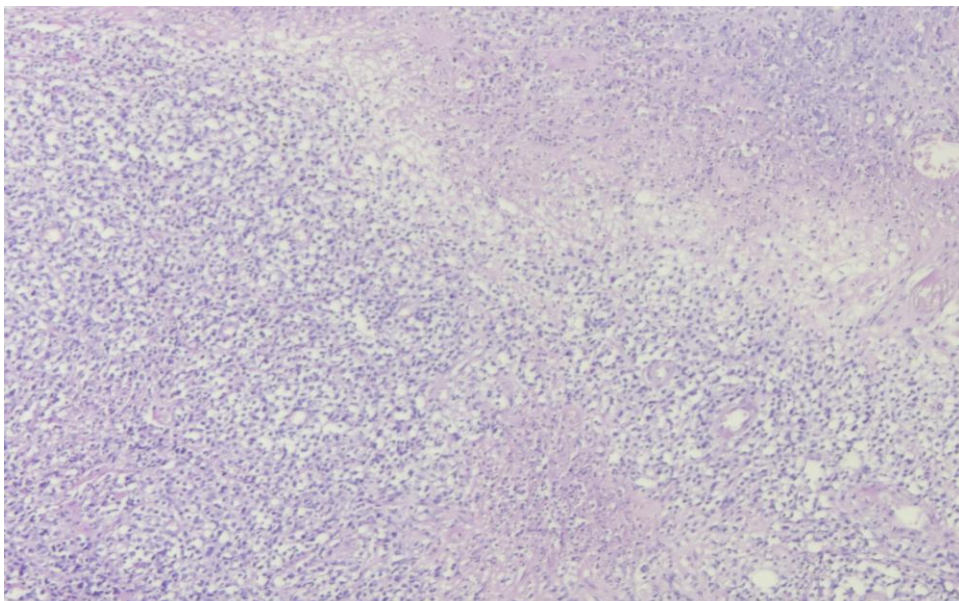


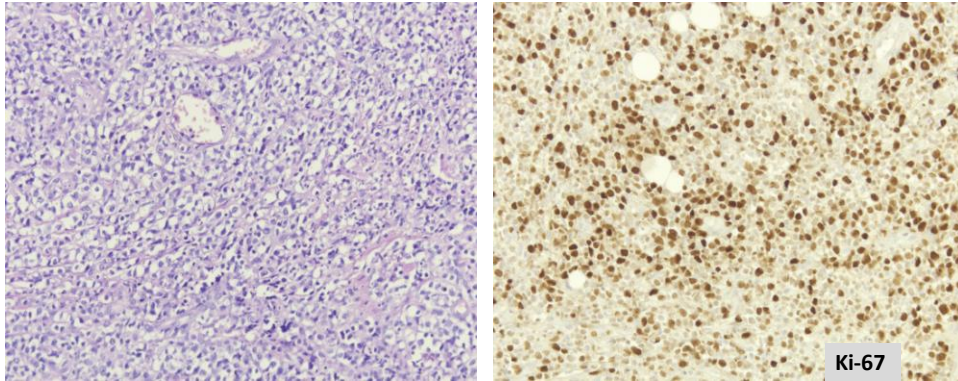
Новые формы

- Кардиальная миксома EBV+ DLBCL, ассоциированная с хроническим воспалением
- F-LBL
- LPD-MALT EBV+
- LPD-EPEL
- EBL

- F-LBL – в кистозных полостях, тромбах, протезах (сосудистых, протезирование суставов)
- Ki-67 70—100%
- Non-GCB тип
- EBV III тип латентности
- 27-80 лет
- Хороший прогноз?

F-LBL





Am J Surg Pathol. 2012 Jul;36(7):1000-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825749b1.

Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a report of 13 cases.

Aladily TN¹, Medeiros LJ, Amin MB, Haideri N, Ye D, Azevedo SJ, Jorgensen JL, de Peralta-Venturina M, Mustafa EB, Young KH, You MJ, Fayad LE, Blenc AM, Miranda RN.

VOLUME 32 • NUMBER 2 • JANUARY 10 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Breast Implant–Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of 60 Patients

Roberto N. Miranda, Tariq N. Aladily, H. Miles Prince, Rashmi Kanagal-Shamanna, Daphne de Jong, Luis E. Fayad, Muzal R. Amin, Nivoren Haideri, Govind Bhagat, Glen S. Brooks, David A. Sklarin, Divina P. O'Malley, Chao Y. Chank, Carlos E. Buzicki, Gabriela Guedes, Shiyong Li, John A. Kooch Jr, Ephraim P. Hochberg, Matthew J. Carty, Summer E. Hanson, Eld Mustafa, Steven Sanchez, John T. Manning Jr, Zhen Y. Xu-Monette, Alonso R. Miranda, Patricia Fox, Roland L. Bassett, Jerry J. Castillo, Brady E. Robinson, Jan Paul de Boer, Zaher Chakchakhch, Douglas Ye, Douglas Clark, Kim H. Young, and L. Jeffrey Medeiros

ABSTRACT

Purpose Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is a recently described clinicopathologic entity that usually presents as an effusion-associated fibrous capsule surrounding an implant. Less frequently, it presents as a mass. The natural history of this disease and long-term outcomes are unknown.

Patients and Methods We reviewed the literature for all published cases of breast implant-associated ALCL from 1997 to December 2012, and contacted corresponding authors to update clinical follow-up.

Results The median overall survival (OS) for 60 patients was 12 years (median follow-up, 2 years; range, 0-14 years). Capsulectomy and implant removal was performed on 56 of 60 patients (93%). Therapeutic data were available for 55 patients: 39 patients (78%) received systemic chemotherapy, and of the 16 patients (29%) who did not receive chemotherapy, 12 patients opted for watchful waiting and four patients received radiation therapy alone. Thirty-nine (93%) of 42 patients with disease confined by the fibrous capsule achieved complete remission, compared with complete remission in 13 (72%) of 18 patients with a tumor mass. Patients with a breast mass had worse OS and progression-free survival (PFS; $P = .052$ and $P = .03$, respectively). The OS of PFS were similar between patients who received and did not receive chemotherapy ($P = .44$ and $P = .28$, respectively).

Conclusion Most patients with breast implant-associated ALCL who had disease confined within the fibrous capsule achieved complete remission. Proper management for these patients may be limited to capsulectomy and implant removal. Patients who present with a mass have a more aggressive clinical course that may be fatal, justifying cytotoxic chemotherapy in addition to removal of implants.

J Clin Oncol 32:114-120. © 2013 by American Society of Clinical Oncology

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at www.jco.org on December 8, 2013.

Supported in part by Cancer Center Support Grant No. 75222CA110022 from the National Cancer Institute.

Reprints are available at www.jco.org.

Terms in blue are defined in the glossary, found at the end of this article and online at www.jco.org.

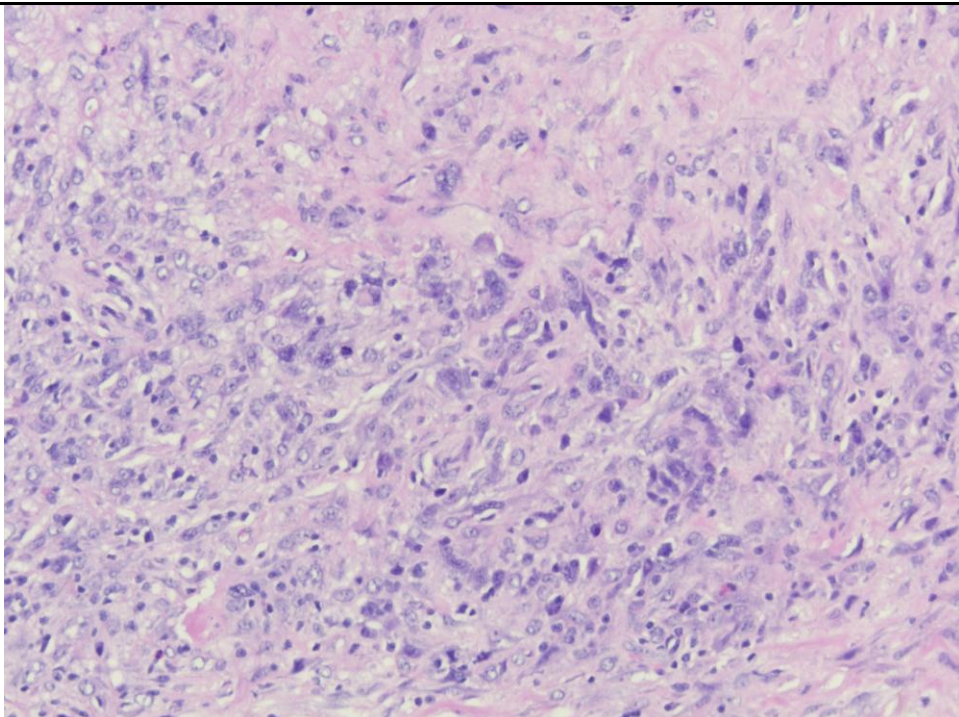
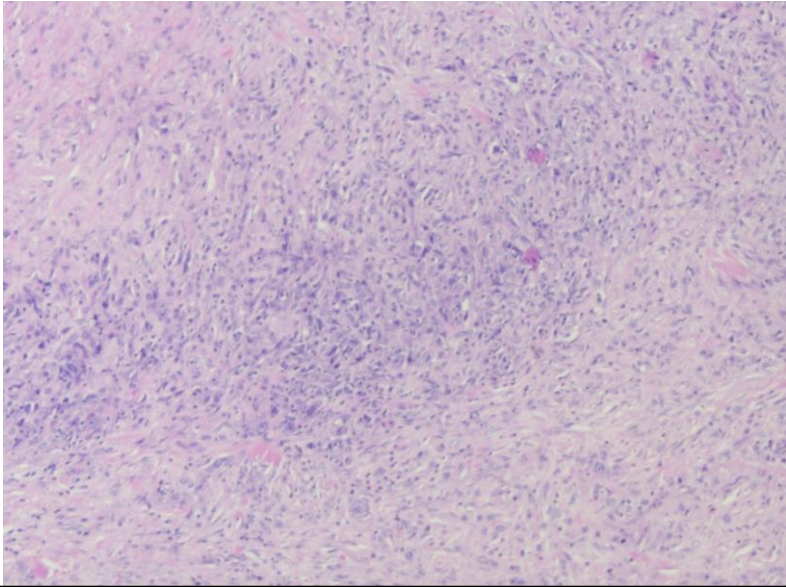
Address reprint requests to Roberto N. Miranda, MD, Department of Hematology, 64472, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030; e-mail: roberto.miranda@mdanderson.org.

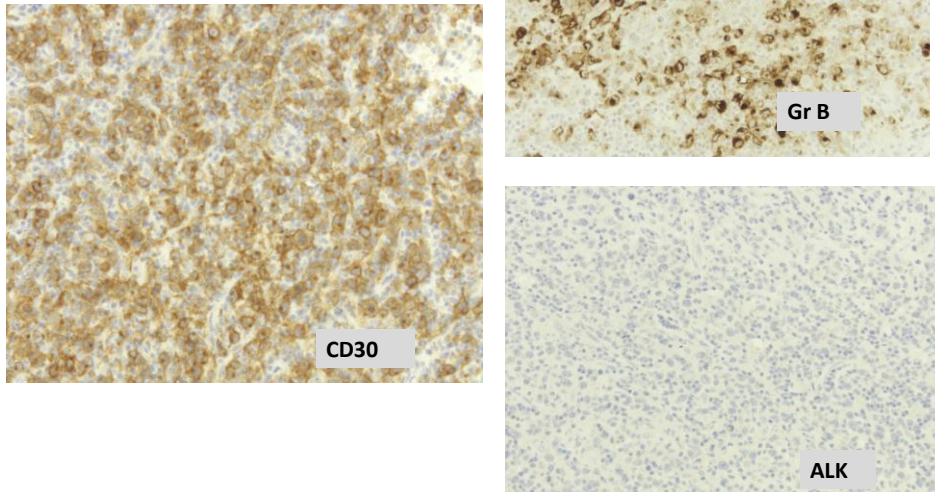
© 2013 by American Society of Clinical Oncology.

0732-183X/13/3202W-114-120/\$12.00

DOI: 10.1200/JCO.2013.52.7911

АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ИМПЛАНТОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Breast-implant associated ALCL)





Post-transplant molecularly defined Burkitt lymphomas are frequently MYC-negative and characterized by the 11q-gain/loss pattern

Julio Finalet Ferreira,¹ Julie Morscio,² Daan Dierckx,³
Lukas Marcelis,² Gregor Verhoef,³ Peter Vandenberghe,¹
Thomas Tousseyn,² and Iwona Wlodarska¹

Table 1. Morphology and immunophenotype of the reported post-transplant and immunocompromised BL cases.

Case	Localization	Morphology	Immunohistochemistry								EBV latency profile
			CD20	CD10	MYC (%)	TdT	BCL2	BCL6	MUM1	Ki67 (%)	
MYC-translocation-positive PT-mBL											
1	LN	medium and large-sized cells, limited starry sky	pos	pos	0	pos*	pos	neg	100	neg	
2	LN	large-sized cells, starry sky	pos	pos	35	neg	neg	pos	neg	100	neg
3	GALT	medium-sized cells, starry sky	pos	pos	100	neg	neg	pos	neg	95	pos
4	LN	medium-sized cells, starry sky	pos	pos	100	neg	neg	pos	neg	95	pos
MYC-translocation-negative PT-mBL											
5	WR	large-sized cells, starry sky	pos	pos	0	neg	neg	pos	neg	90	neg
6	LN	medium-sized cells, starry sky	pos	pos	25 (w)	neg	neg	pos	neg	99	neg
7	T	large-sized cells, starry sky	pos	pos	75 (w)	neg	neg	pos	neg	99	neg
MYC-translocation-positive IC-mBL											
8	GALT	large-sized cells, starry sky	pos	pos	50	neg	neg	pos	pos	100	neg
9	LN	medium-sized cells, starry sky	pos	pos	90	neg	neg	pos	pos	100	neg
10	LN	medium-sized cells, limited starry sky	pos	pos	0	neg	neg	pos	neg	90	neg
11	LN	medium-sized cells, starry sky	pos	pos	25	neg	neg	pos	neg	95	neg

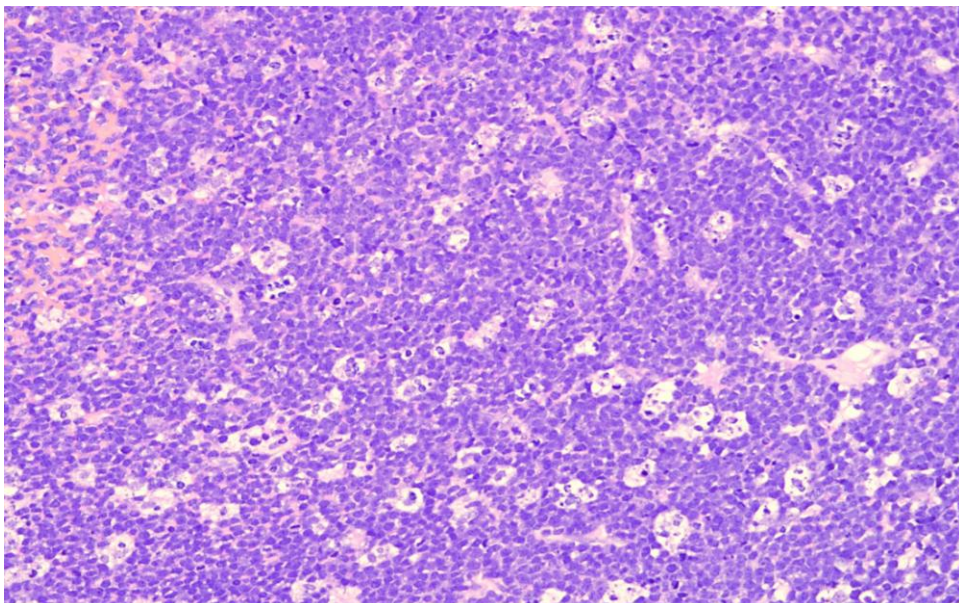
*Normal FISH BCL2 pattern; PT: post-transplant; IC: immunocompetent; mBL: molecular Burkitt lymphoma; LN: lymph node; GALT: gut associated lymphoid tissue; WR: Waldenstrom ring; T: testis; pos: positive; neg: negative; w: weak.

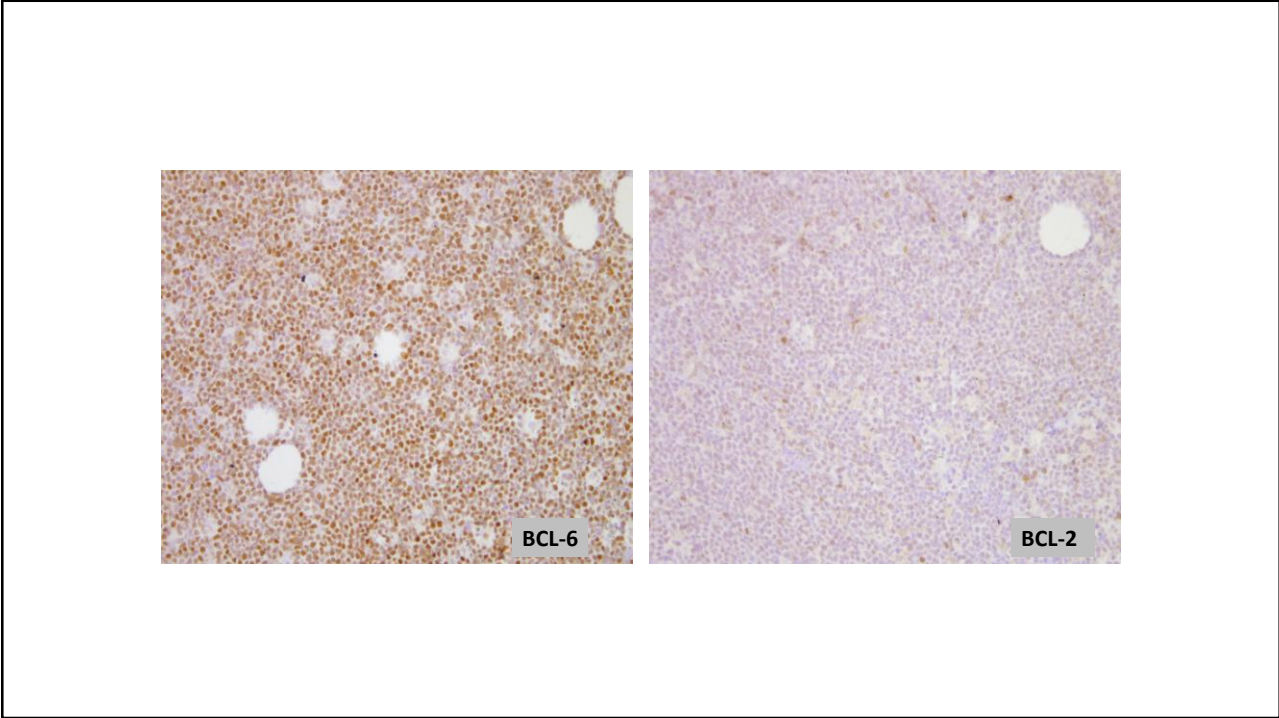
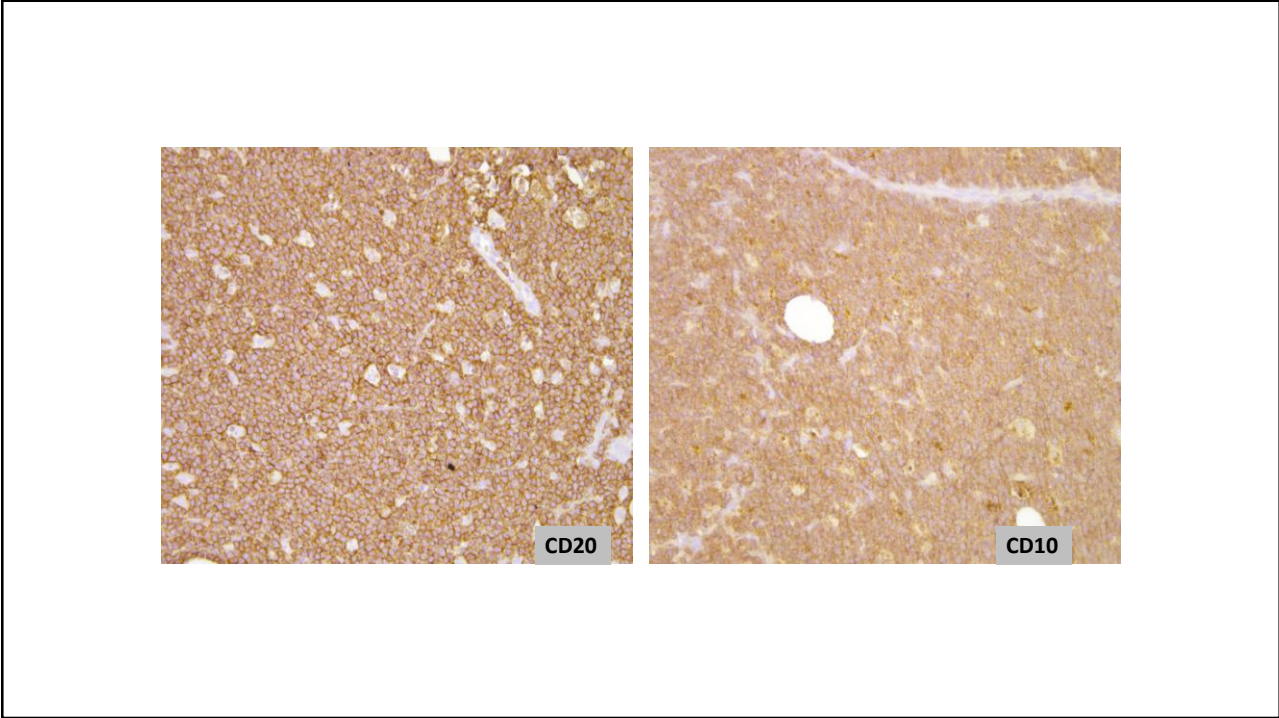
Haematologica,
2015

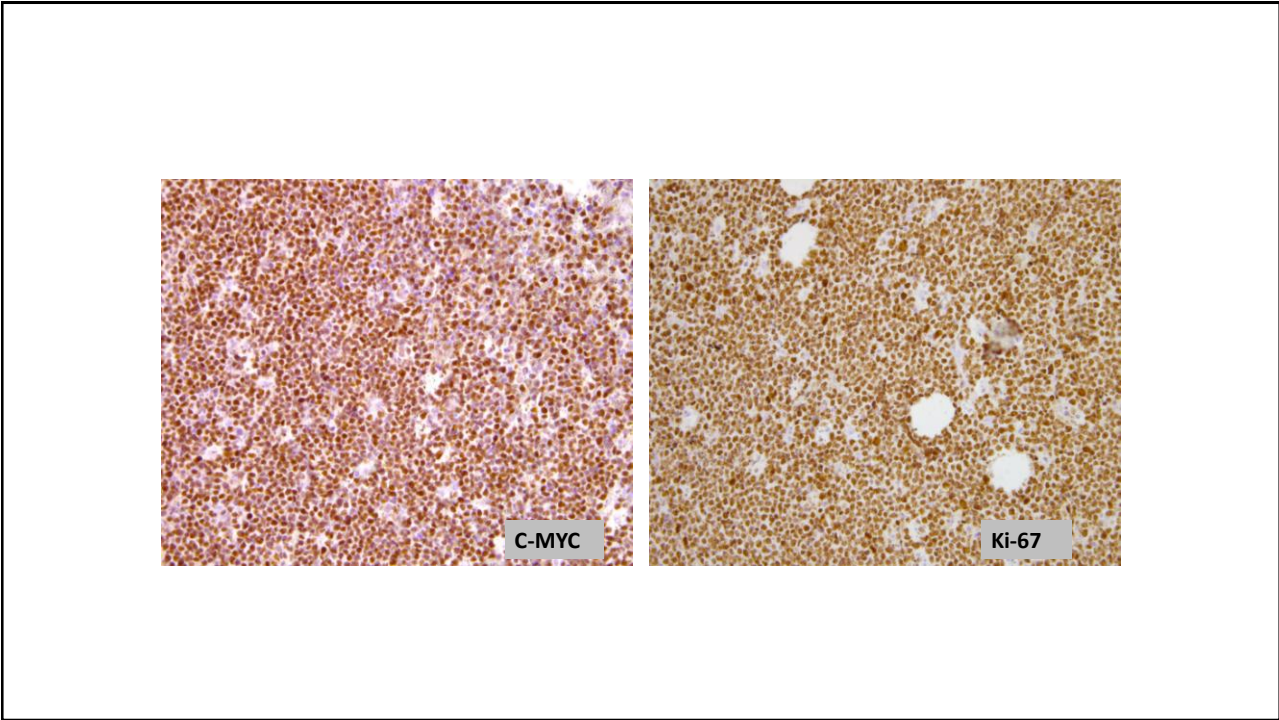
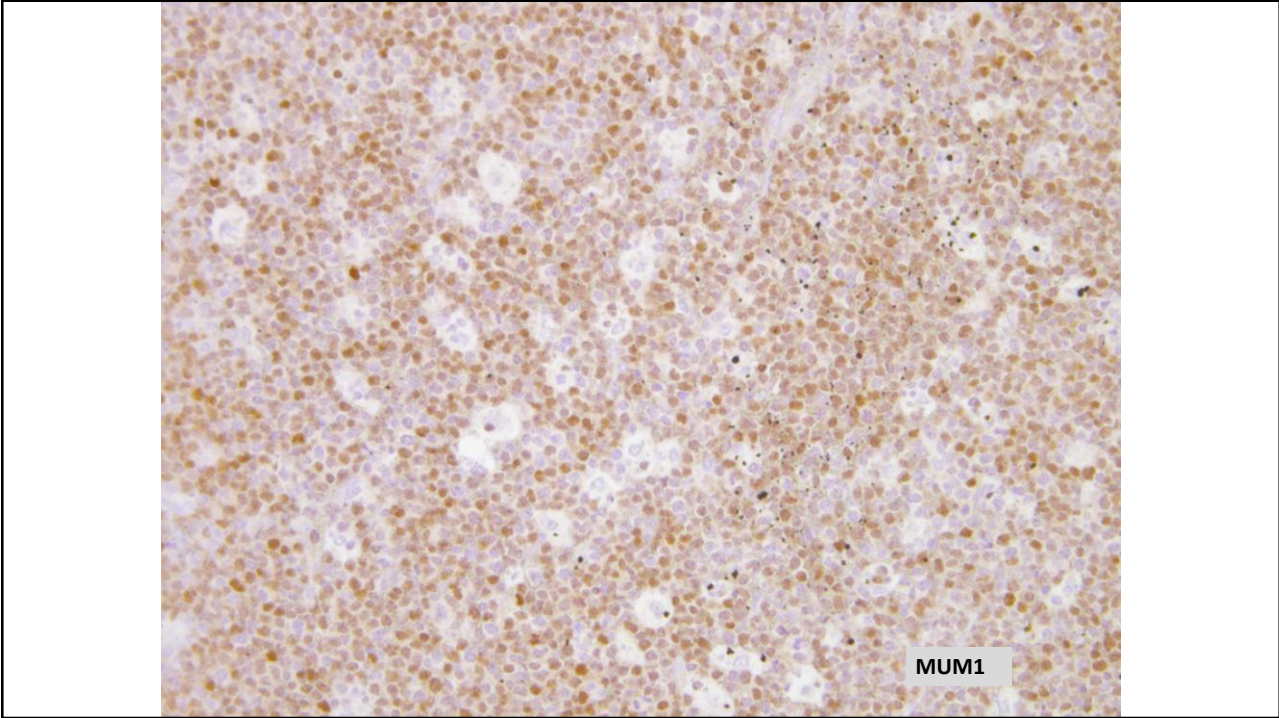
WHO, 2016

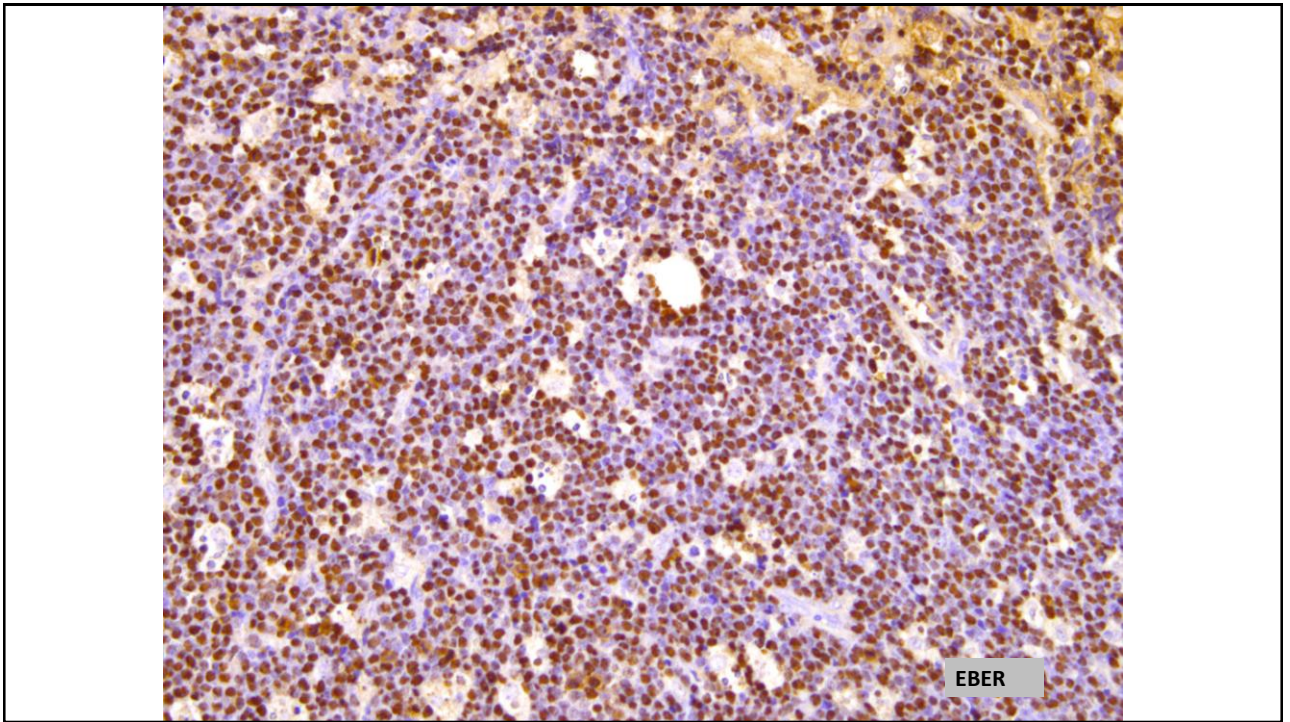
- Burkitt lymphoma
- Burkitt-like lymphoma with 11q aberration

Пациентка 62 л., биопсия аксиллярного
лимфатического узла. Консультативный материал.



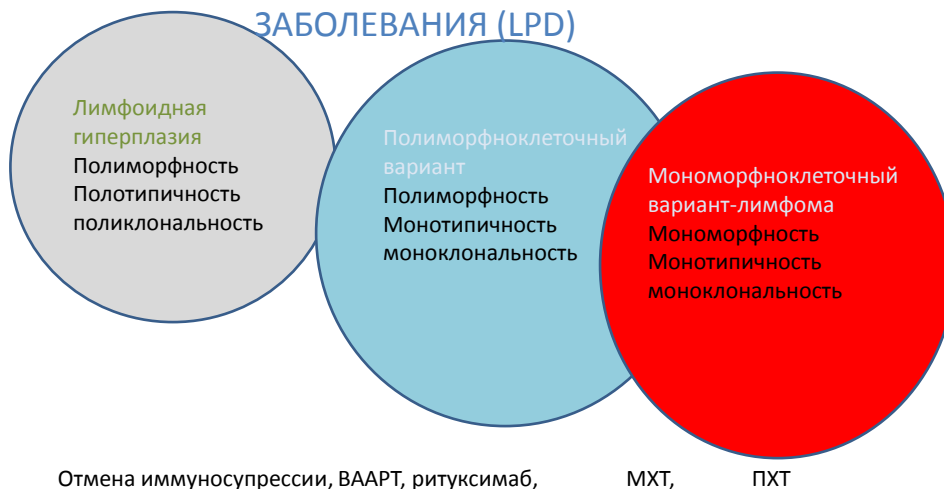






- Лимфома Беркитта EBER+?
- LPD, лимфома Беркитта EBER? (возрастная иммуносупрессия)

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (LPD)



- СAEBV (хроническая активная EBV-инфекция): лимфаденопатия, спленомегалия, гепатит, пневмонит, цитопения. LGL-лимфоцитоз, T-LGL лейкоз

- 7-19 ноября 2016 года:

тематический кафедральный цикл усовершенствования по гематопатологии, для врачей-патологоанатомов

ИПК ФМБА РФ, кафедра патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии, зав. кафедрой проф. Ф.Г. Забозлаев

- В рамках цикла 7-8 ноября предполагается лекции и мастер-класс prof. H.K.Muller-Hermelink по дифференциальной диагностике реактивных изменений лимфатических узлов

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!