Mature B-cell Neoplasms

Chronic lymphocytic leukaemia /small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukaemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukaemia

Splenic lymphoma/leukaemia, unclassifiable

Lymphoplasmacytic lymphoma

Heavy chain diseases

Plasma cell neoplasms

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

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 of the elderly

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

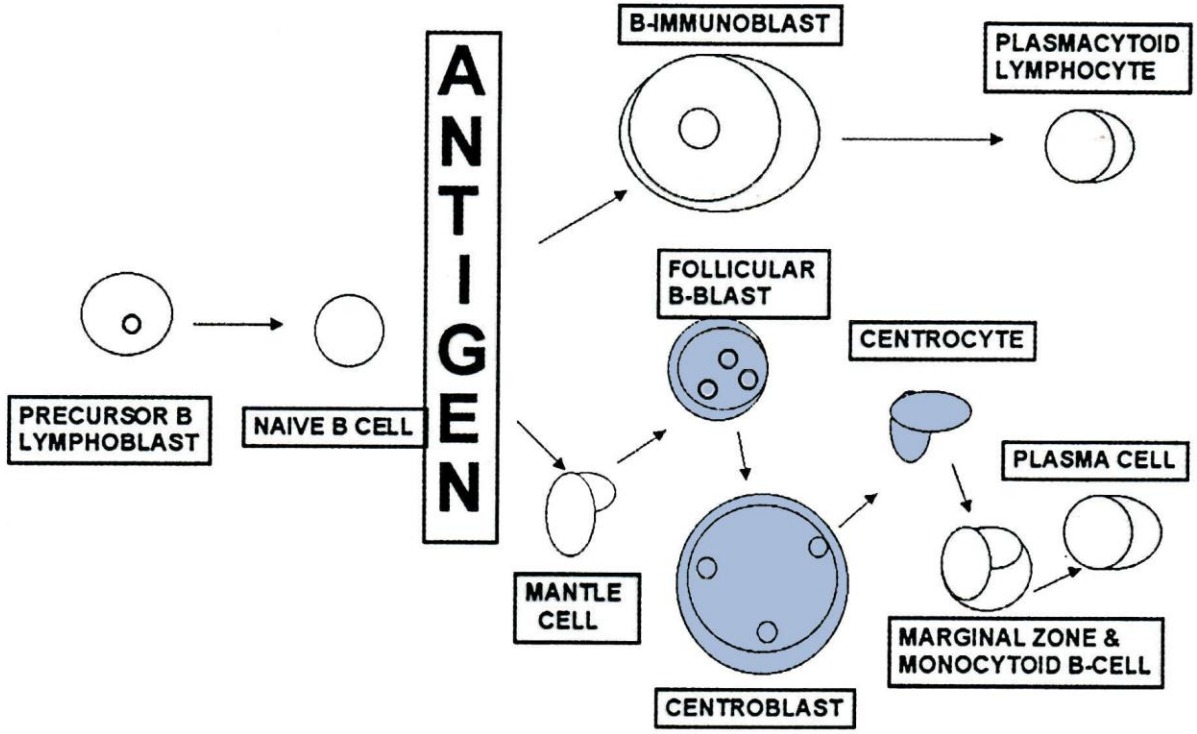
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease

Primary effusion lymphoma

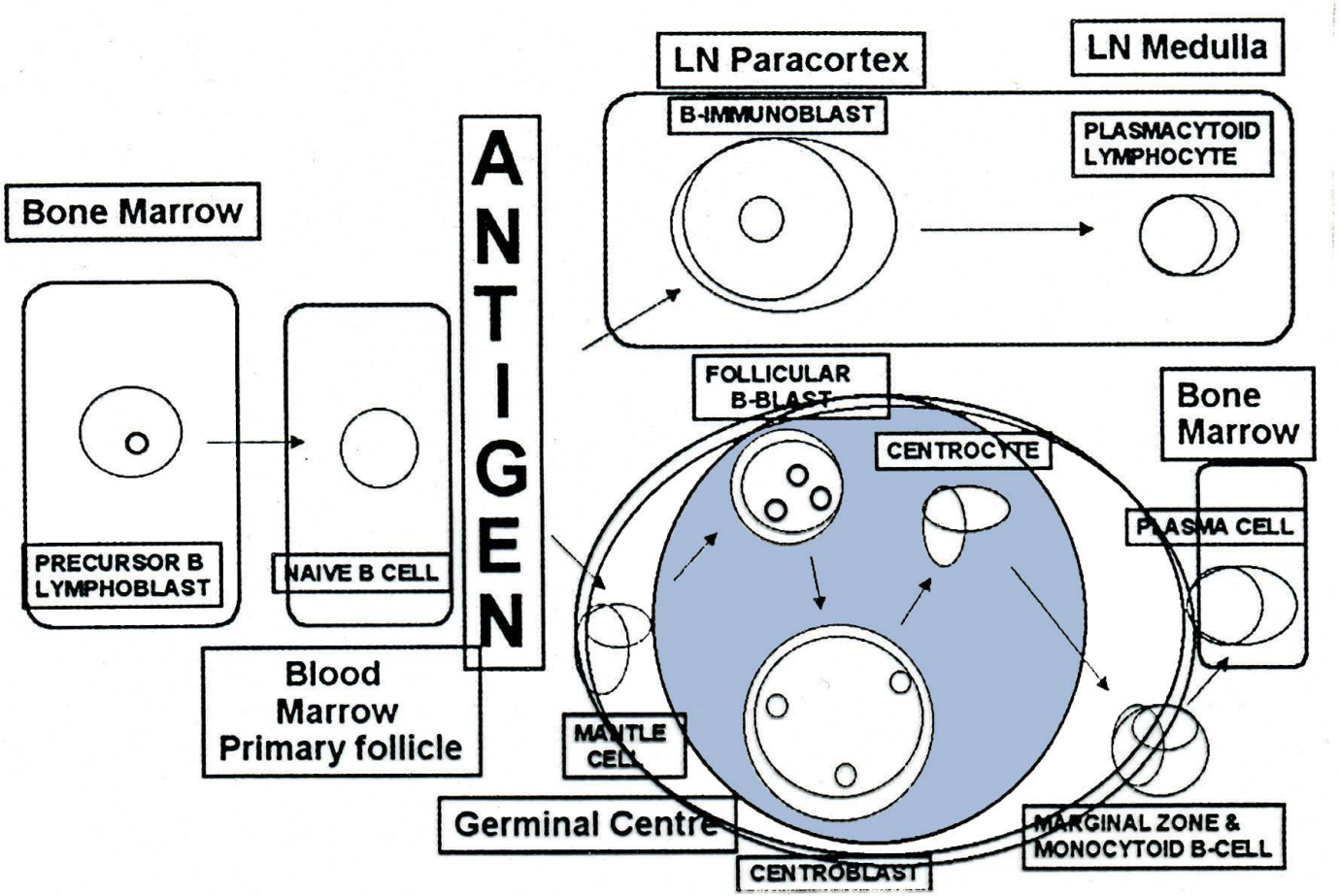
Burkitt lymphoma

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

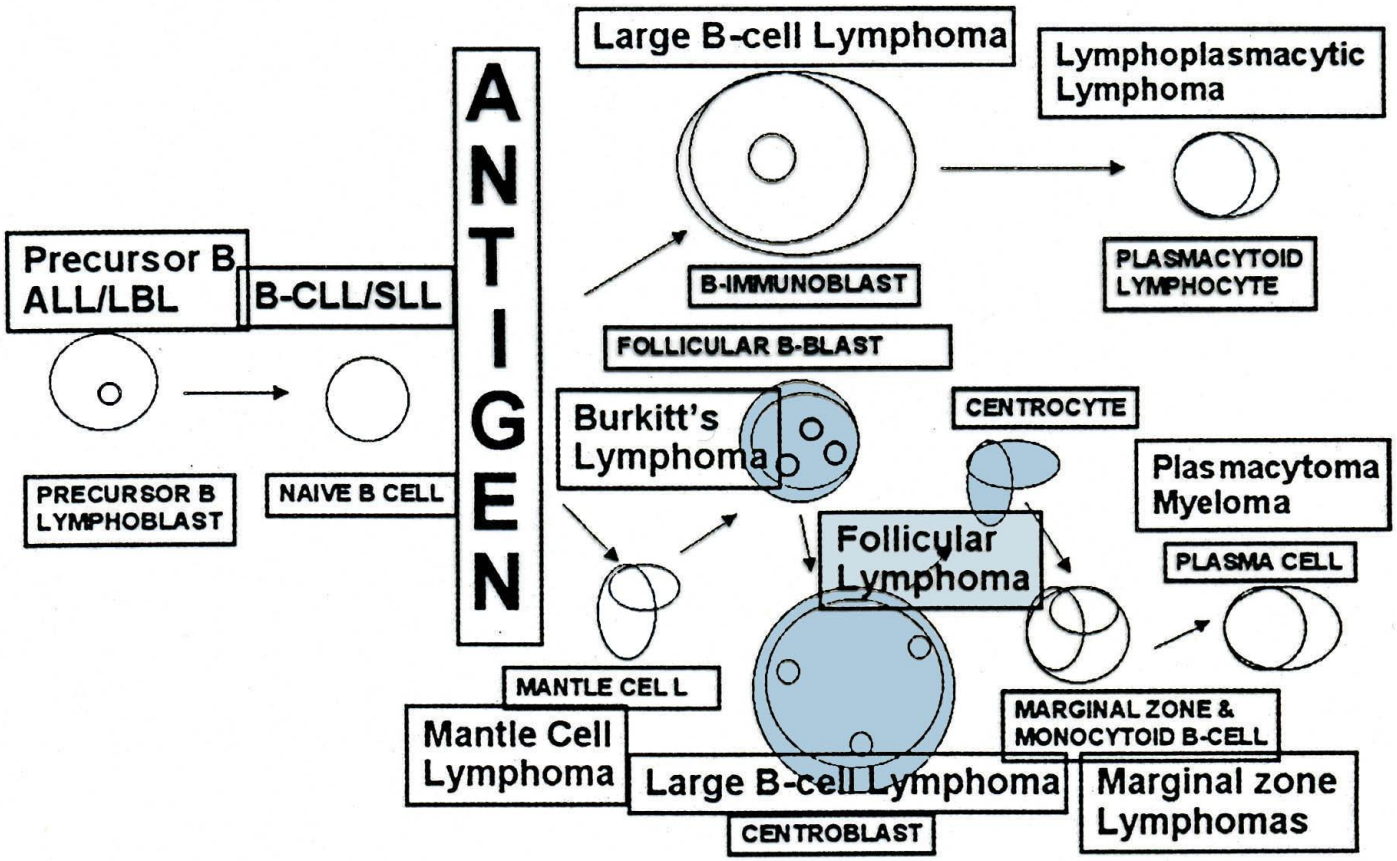


Scheme of B-cell differentiation, showing maturation from the precursor B lymphoblast to the mature plasma cell. There is some evidence that in the early immune response, naive B cells may transform directly to immunoblasts and mature to IgM-producing plasma cells. In the late primary and secondary responses, the germinal centre recation gives rise to immunoglobulin variable region gene mutations, heavy chain class switch, and generation of IgG and IgA-producing plasma cells and memory B cells.



Scheme of B-cell differentiation, showing anatomical sites of various stages.

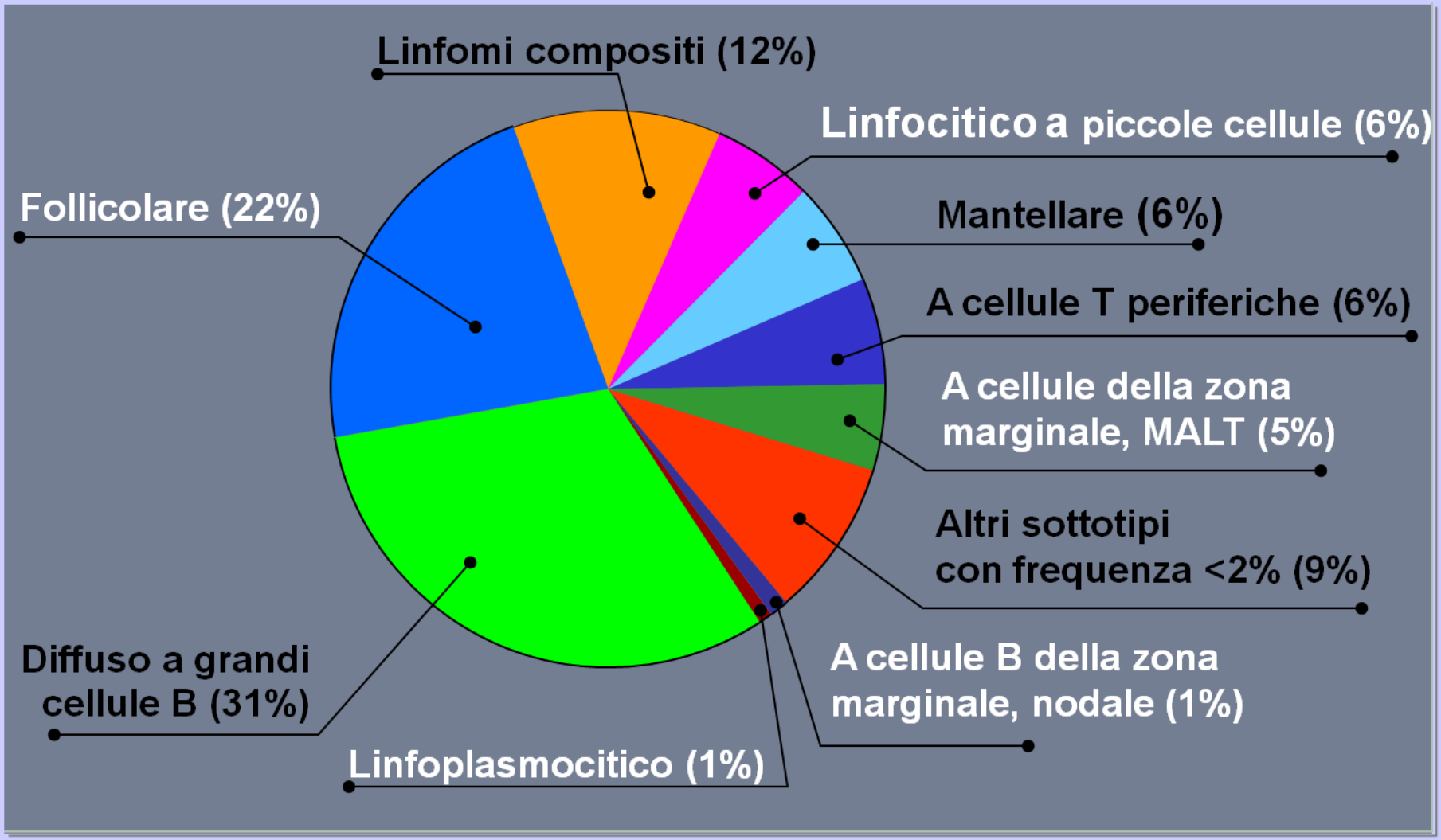
Il nome attribuito a questo linfoma richiama i caratteri citologici e istologici del microambiente follicolare; la cellula d'origine, il microambiente in cui si organizza il linfoma e diverse caratteristiche molecolari sono quelle tipiche del follicolo linfatico secondario, ovvero del centro germinativo



Scheme of B-cell differentiation, showing postulated normal counterpart of B-cell neoplasms


6
7
8
9
10
11
12
13
14

Frequenza dei sottotipi di LNH nell'adulto



Armitage JO, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 2780-2795

LINFOMA FOLLICOLARE (Linfoma centroblastico-centrocitico)

Definizione: Neoplasia dei B linfociti del centro follicolare: grandi e piccoli **centrociti** (cellule centrofollicolari, FCC, a nucleo inciso, clivato) e grandi e piccoli **centroblasti** (cellule centrofollicolari non clivate con 2-3 nucleoli addossati alla membrana nucleare) con pattern di crescita – almeno parzialmente –follicolare (nodulare).
Epidemiologia: 20% di tutti i linfomi B-linfocitari dell'adulto (più frequente in USA: 35%); colpisce soggetti anziani (età media 60 anni). Rapporto M:F = 1:1,7; raro in età pediatrica, più spesso nei maschi e in sede tonsillare.
Sedi interessate: linfonodi, milza, midollo osseo, sangue periferico e anello di Waldayer; sedi extranodali: tratto gastroenterico (duodeno), annessi oculari, mammella, testicolo e cute (ove rappresenta uno dei più frequenti linfomi B).
Controparte normale: cellula B del centro germinativo

Morfologia
Pattern di crescita: *follicolare (>75% di follicoli), follicolare e diffuso (25-75% di follicoli), prevalentemente diffuso (<25% di follicoli)*.
I centrociti predominano sempre sui centroblasti.
In rapporto al numero dei centroblasti i linfomi follicolari sono distinti in:
Grado 1 (0-5 centroblasti / HPF), Grado 2 (6-15 centroblasti / HPF), Grado 3 (>15 centroblasti / HPF).
I linfomi follicolari grado 1 e 2 sono considerati **basso grado**; i linfomi follicolari grado 3 sono considerati **alto grado**.

Linfoma follicolare

Sopravvivenza media: 8-10 anni con incidenza elevata di casi che progrediscono in forme aggressive e resistenti alla terapia

Coinvolgimento: **prevalentemente linfonodale** con interessamento del midollo emopoietico e, più raramente, del sangue periferico.

Clinica: generalmente asintomatico sebbene 2/3 dei pazienti al momento della diagnosi siano in stadio avanzato con coinvolgimento dei linfonodi periferici e profondi e splenomegalia; interessamento midollare nel 40% dei casi; solo 1/3 dei pazienti alla diagnosi si trova in stadio I o II. La maggior parte ha coinvolgimento linfonodale superficiale e profondo, sopra e sottodiaframmatico

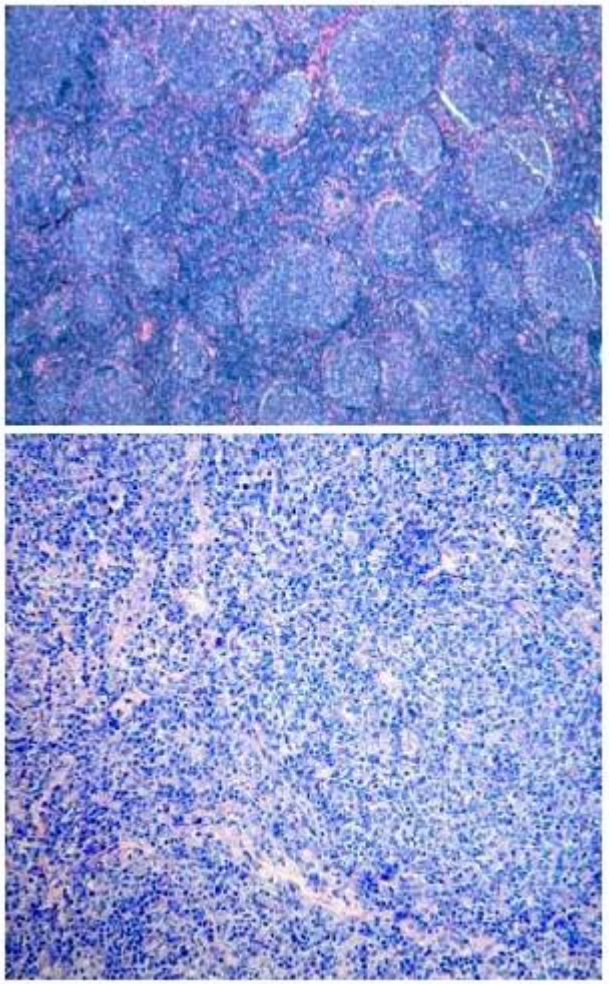
Linfomi alto grado (grado 3) più aggressivi ma più sensibili alla terapia; prognosi peggiore con rotture cromosomiche in 6q e in 17p.

Nel 30% circa rischio di trasformazione in linfoma alto grado.

Linfoma follicolare

ARCHITETTURA

- **Crescita: follicolare,**
  follicolare & diffusa,
  diffusa (< 5%).
- **Possibili fenomeni di necrosi massiva linfonodale.**
- **Sclerosi (tipo Bennett).**

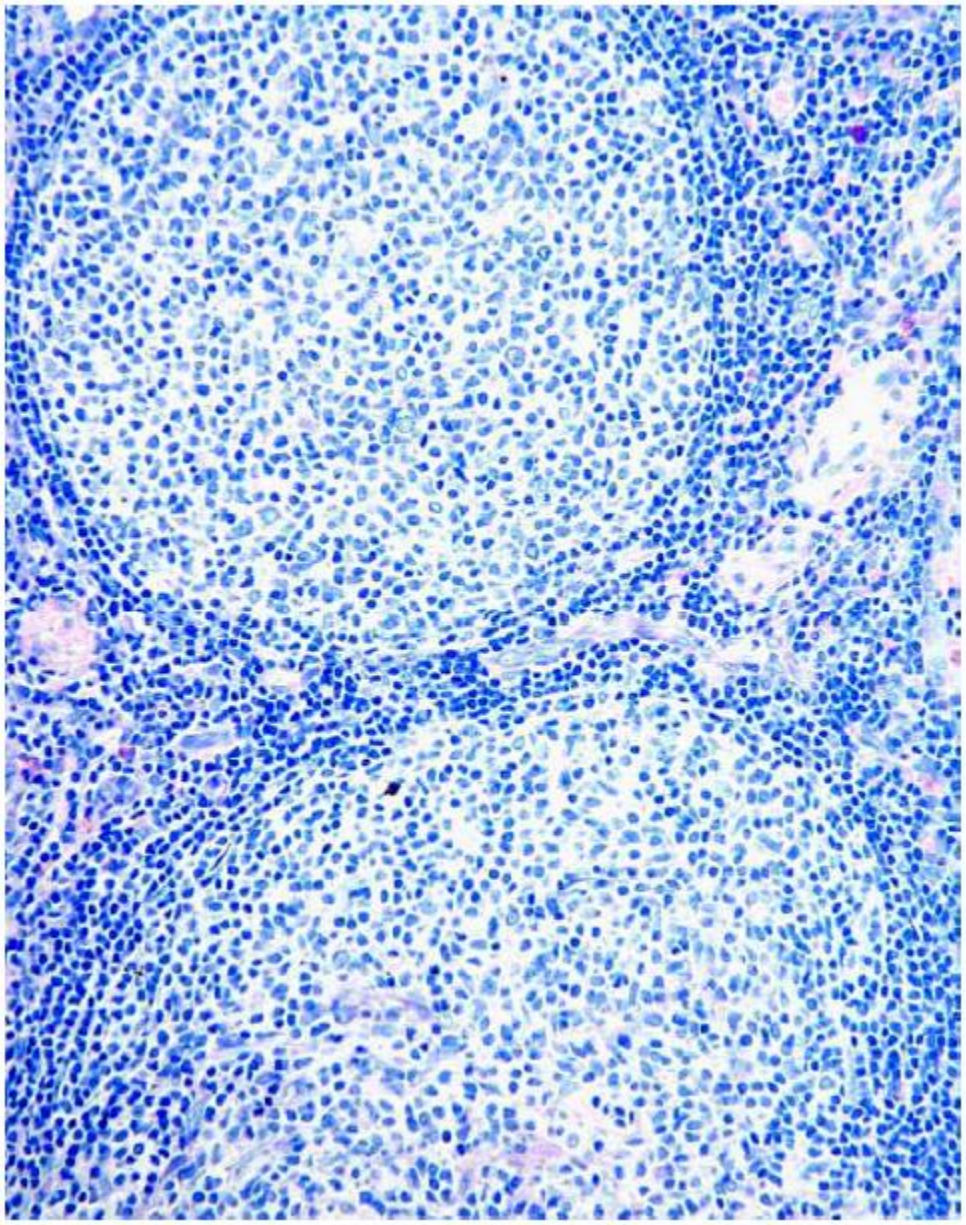


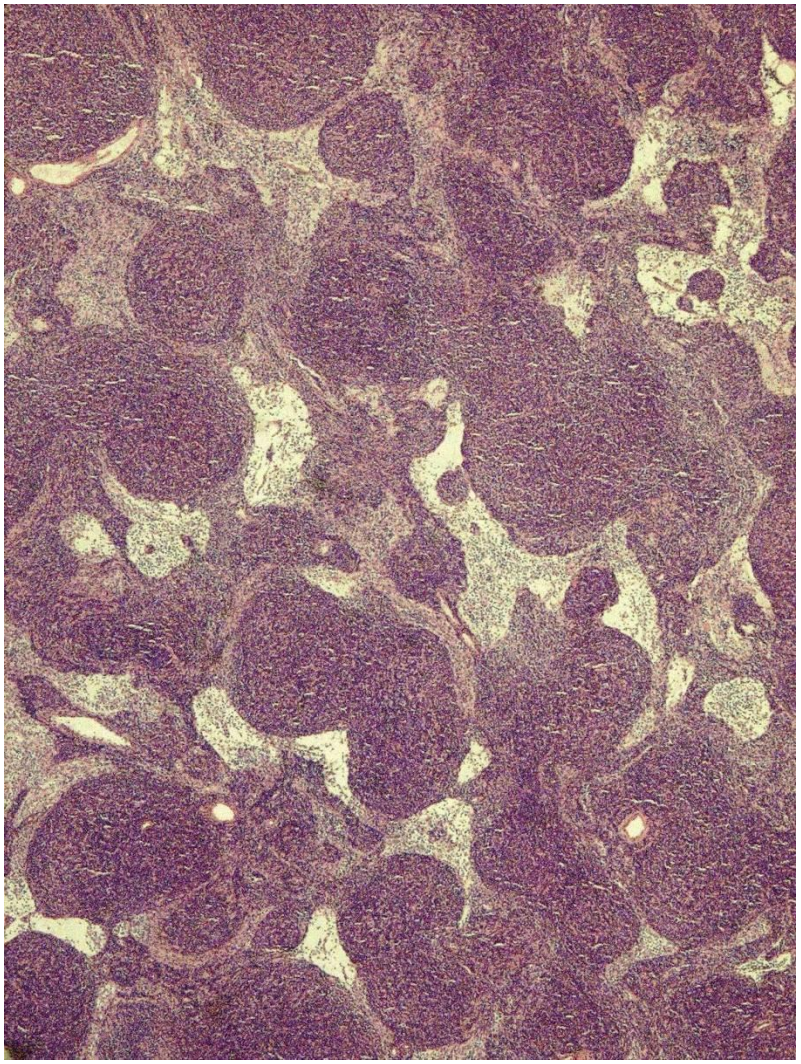
Diagnosi differenziale con l'iperplasia follicolare reattiva

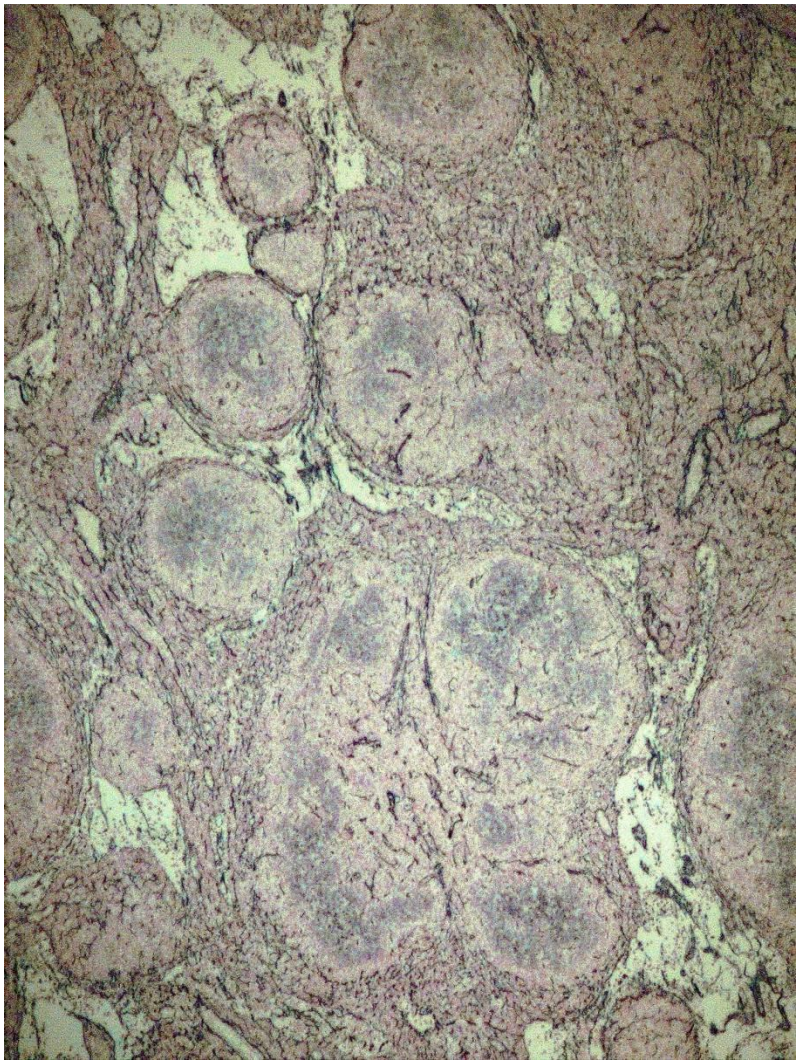
PROLIFERAZIONI FOLLICOLARI REATTIVE	LINFOMI FOLLICOLARI
Follicoli in sede prevalentemente corticale	Follicoli distribuiti in tutto il linfonodo
Struttura dei seni riconoscibile spesso con istiocitosi sinusale	Struttura sinusale cancellata o poco riconoscibile
Follicoli in sede perinodale rari	Follicoli perinodali frequenti
Zona mantellare evidente	Zona mantellare assente o molto sottile
Follicoli di dimensioni molto variabili	Follicoli di forma e volume uniformi
Distribuzione zonale dei centroblasti e dei centrociti conservata (dark zone/light zone)	Distribuzione disordinata (perdita della polarità)
I centroblasti rappresentano una ricca componente del centro follicolare	Centroblasti in numero variabile (molto scarsi nei L. Follicolari grado I)
Ricca componente di macrofagi a citoplasma chiaro contenenti corpi apoptotici	Macrofagi generalmente assenti
Mitosi molto numerose	Mitosi scarse
Indice di attività proliferativa elevato	Basso indice di attività proliferativa

FOLLICOLI NEOPLASTICI

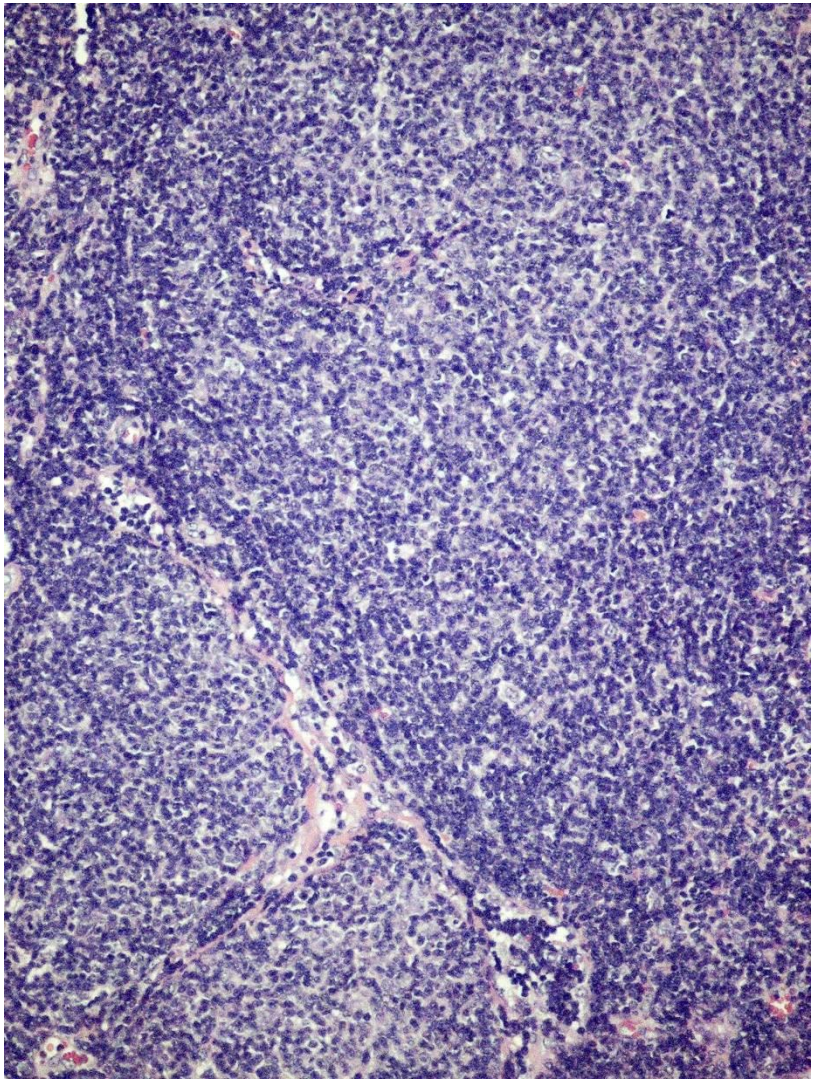
- Coinvolgimento di tutto il linfonodo
- Dimensioni uniformi
- Forma regolare
- Posizione “schiena a schiena”
- Mantelli assenti
- Polarizzazione assente

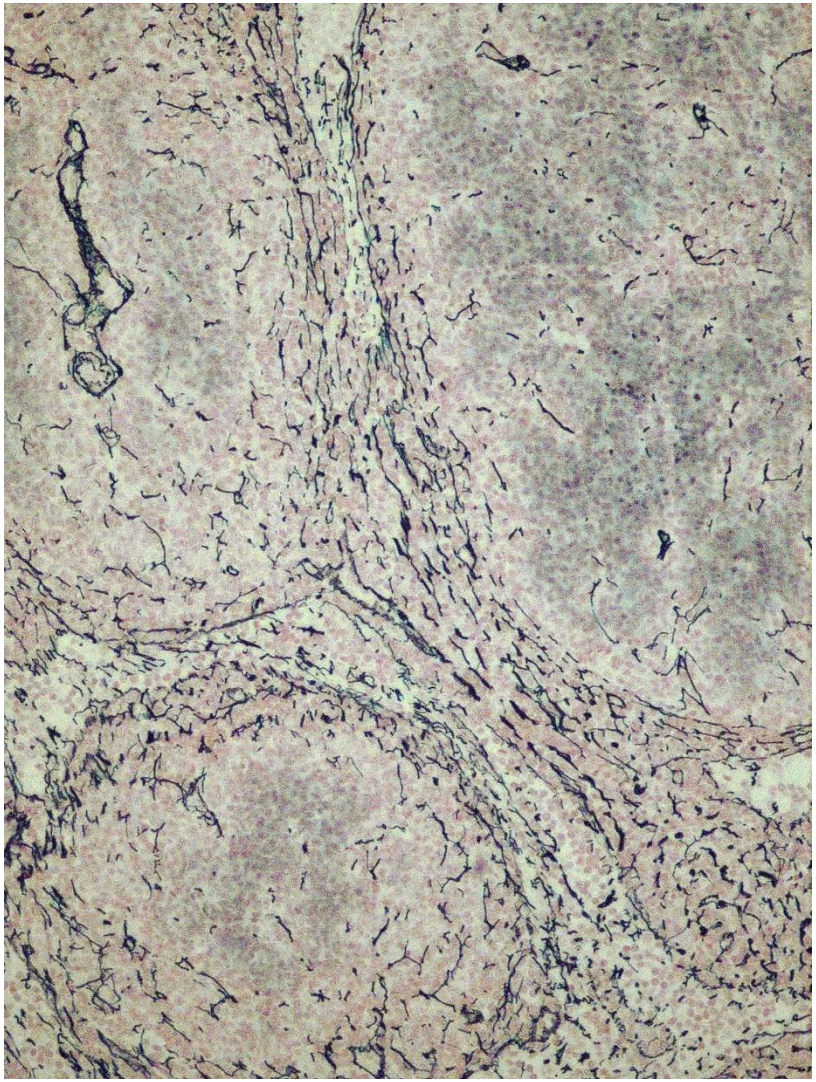




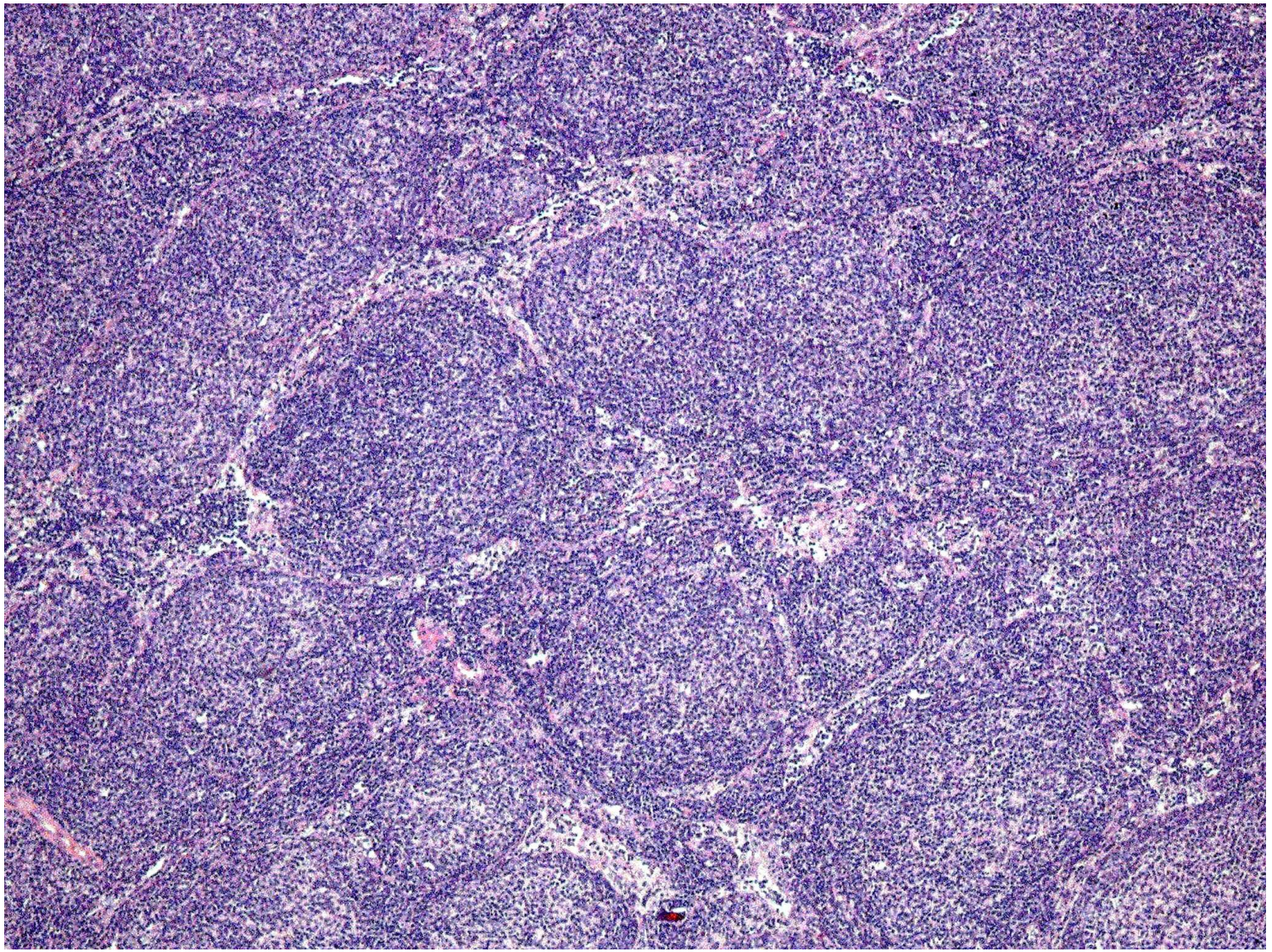


Linfoma follicolare

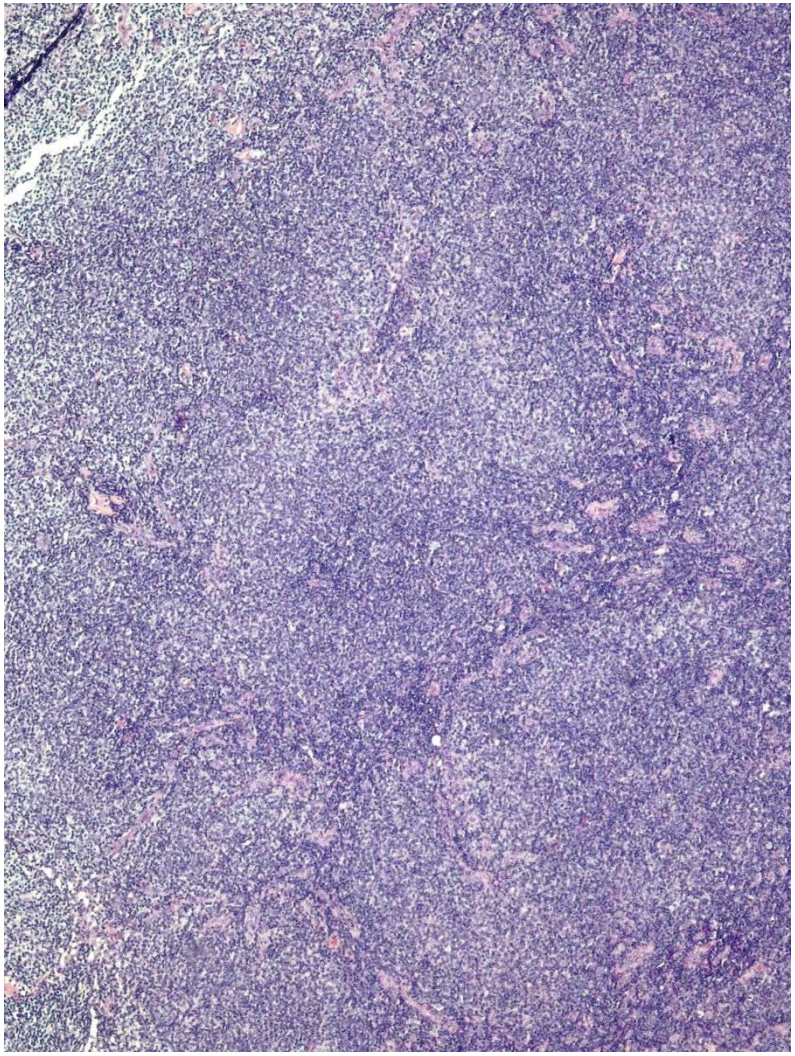


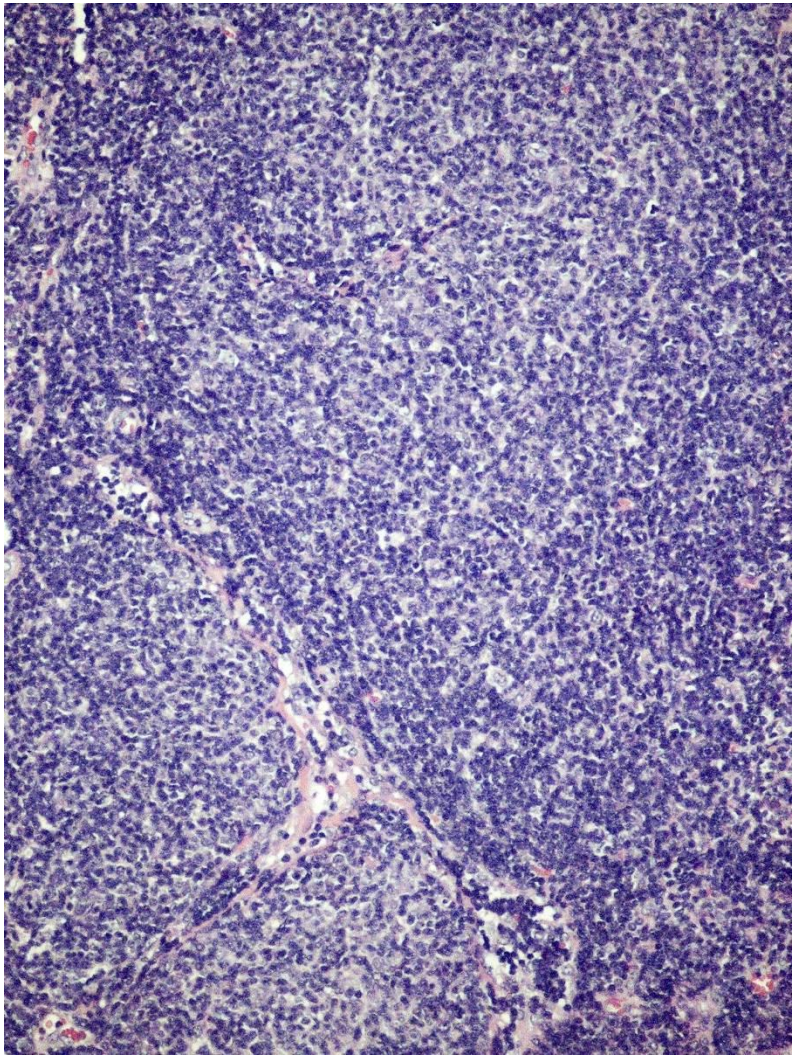


Linfoma follicolare

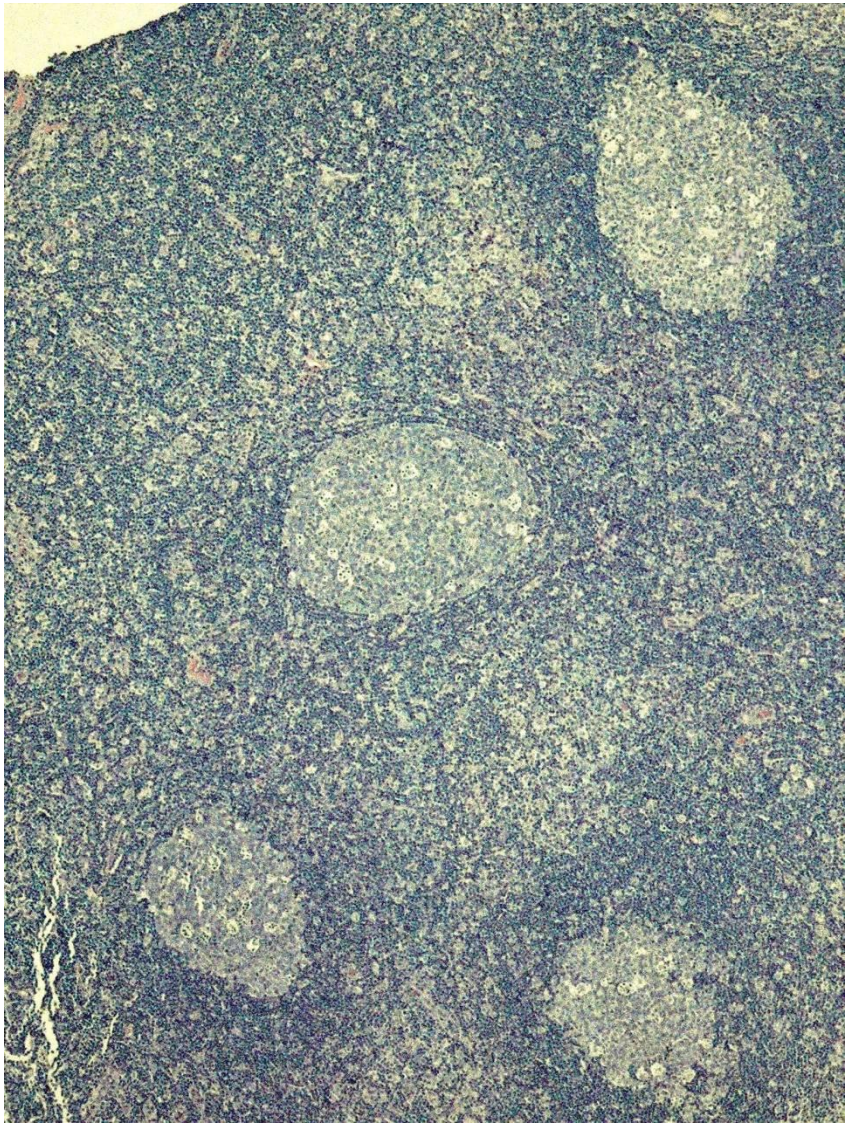


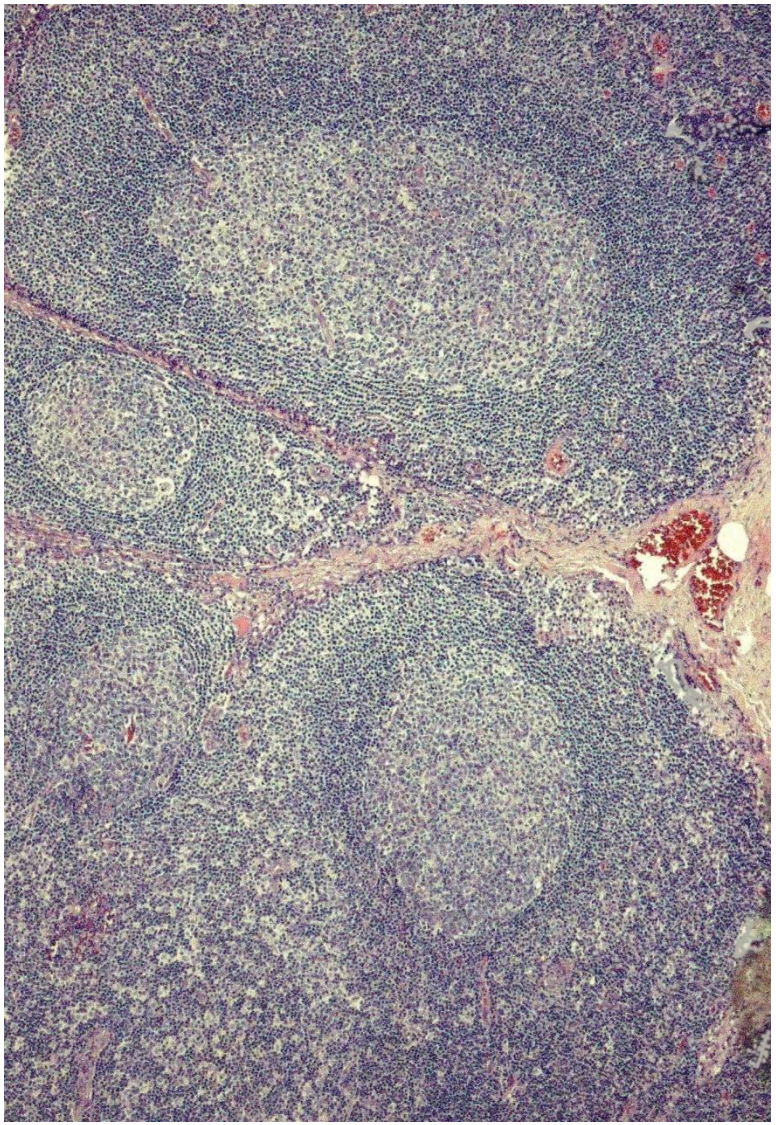
Linfoma follicolare



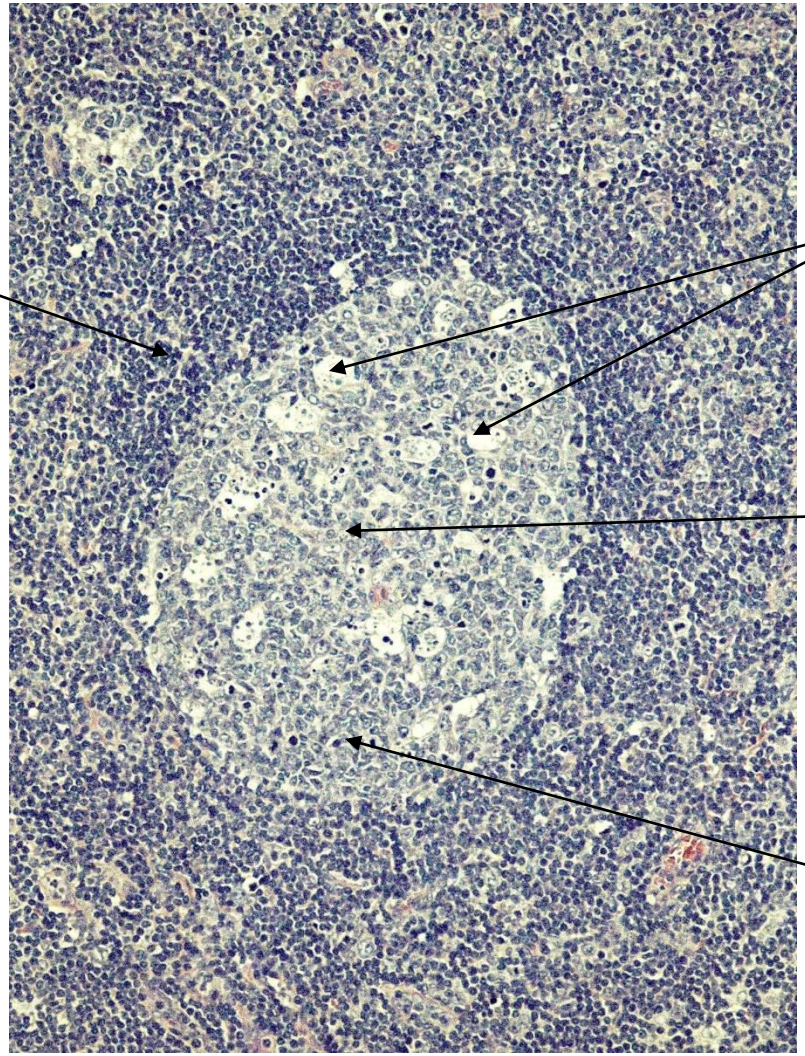


Linfoma follicolare (follicolare e diffuso)

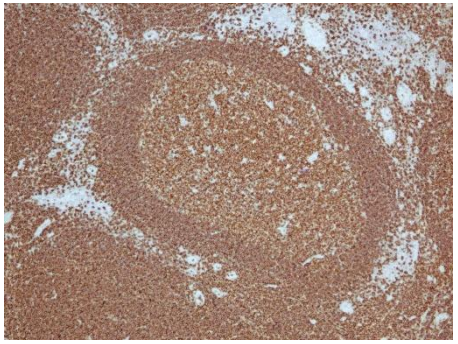




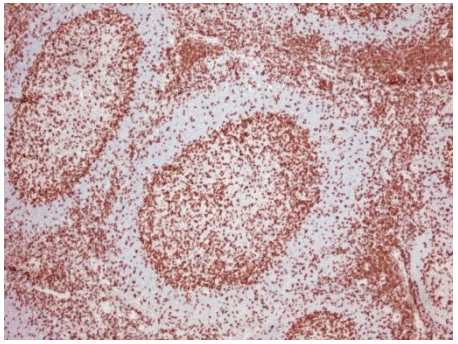
Iperplasia follicolare reattiva



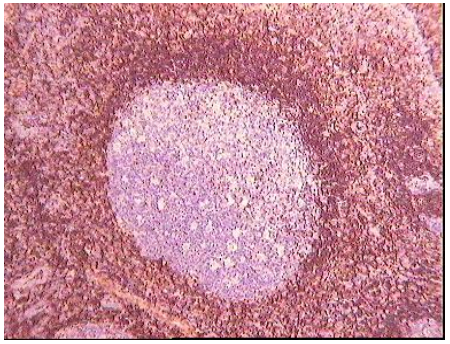
Iperplasia follicolare reattiva



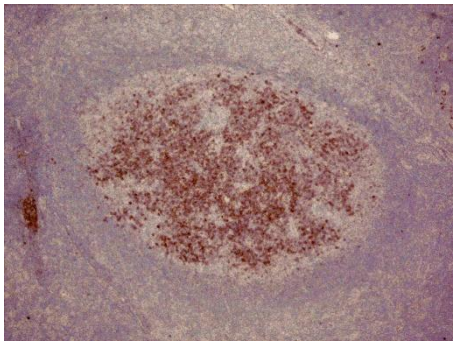
CD20



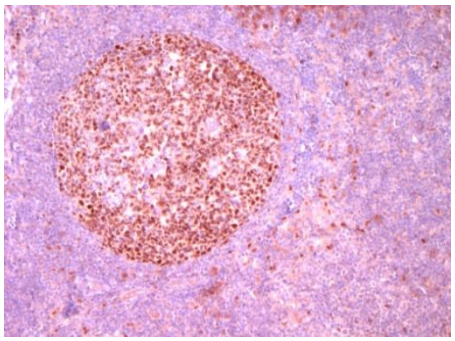
CD3



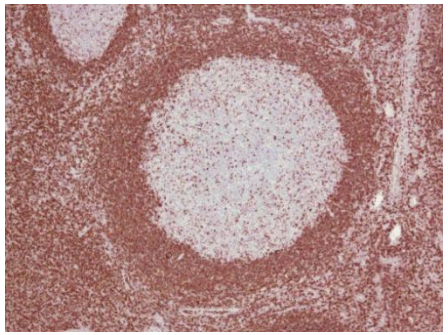
CD5



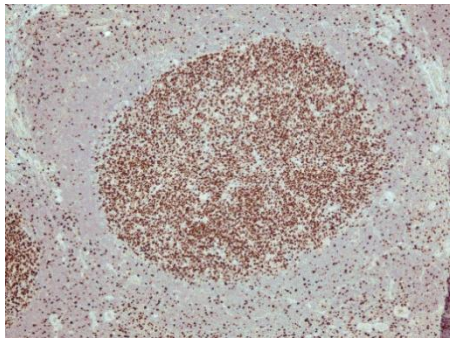
CD10



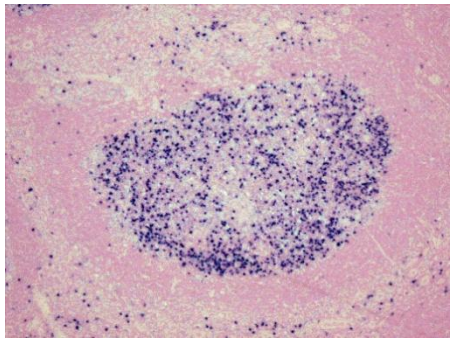
Bcl 6



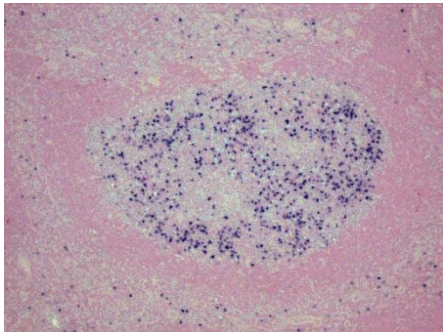
Bcl 2



Mib-1



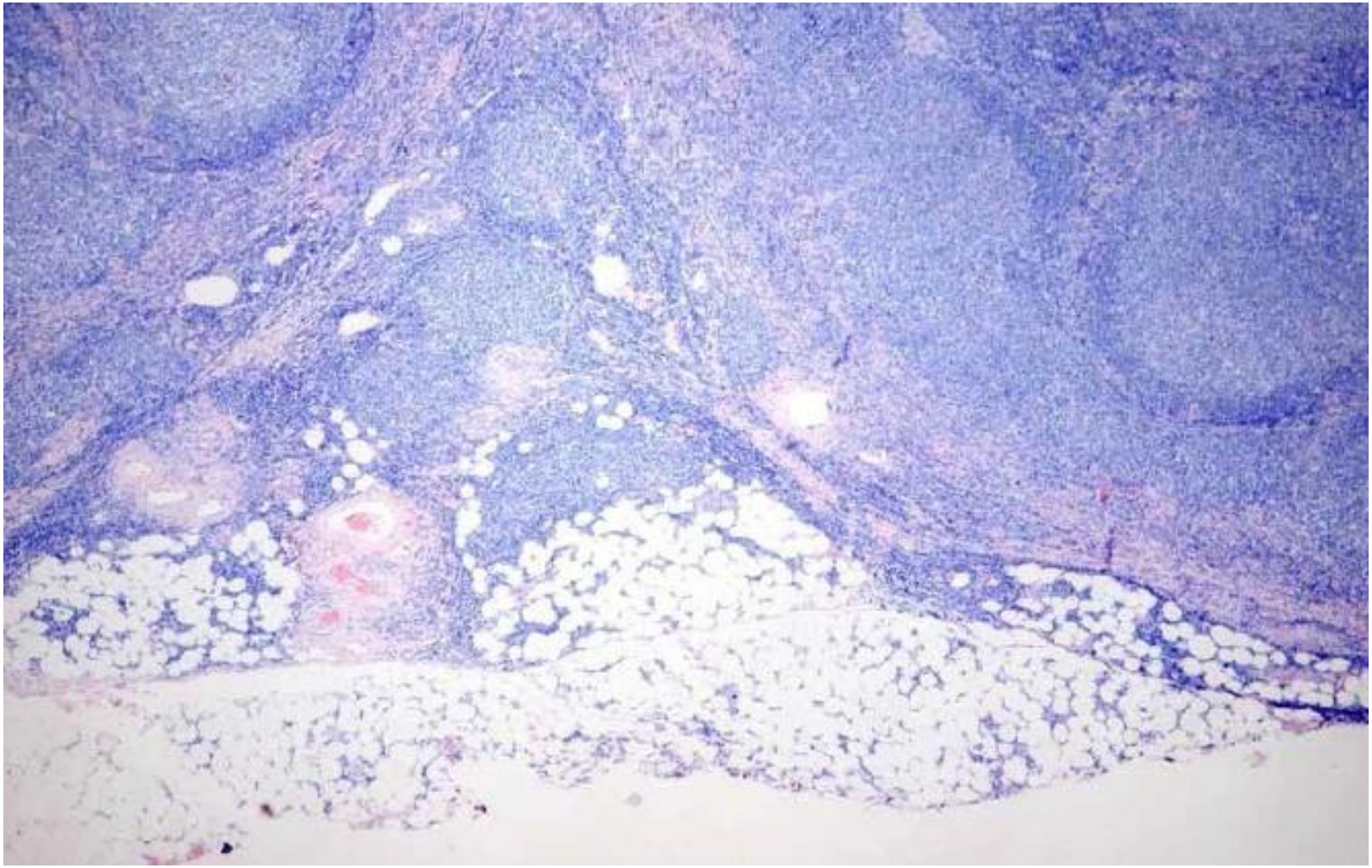
Lk



Lλ

Follicolo reattivo (secondario)

Linfoma follicolare

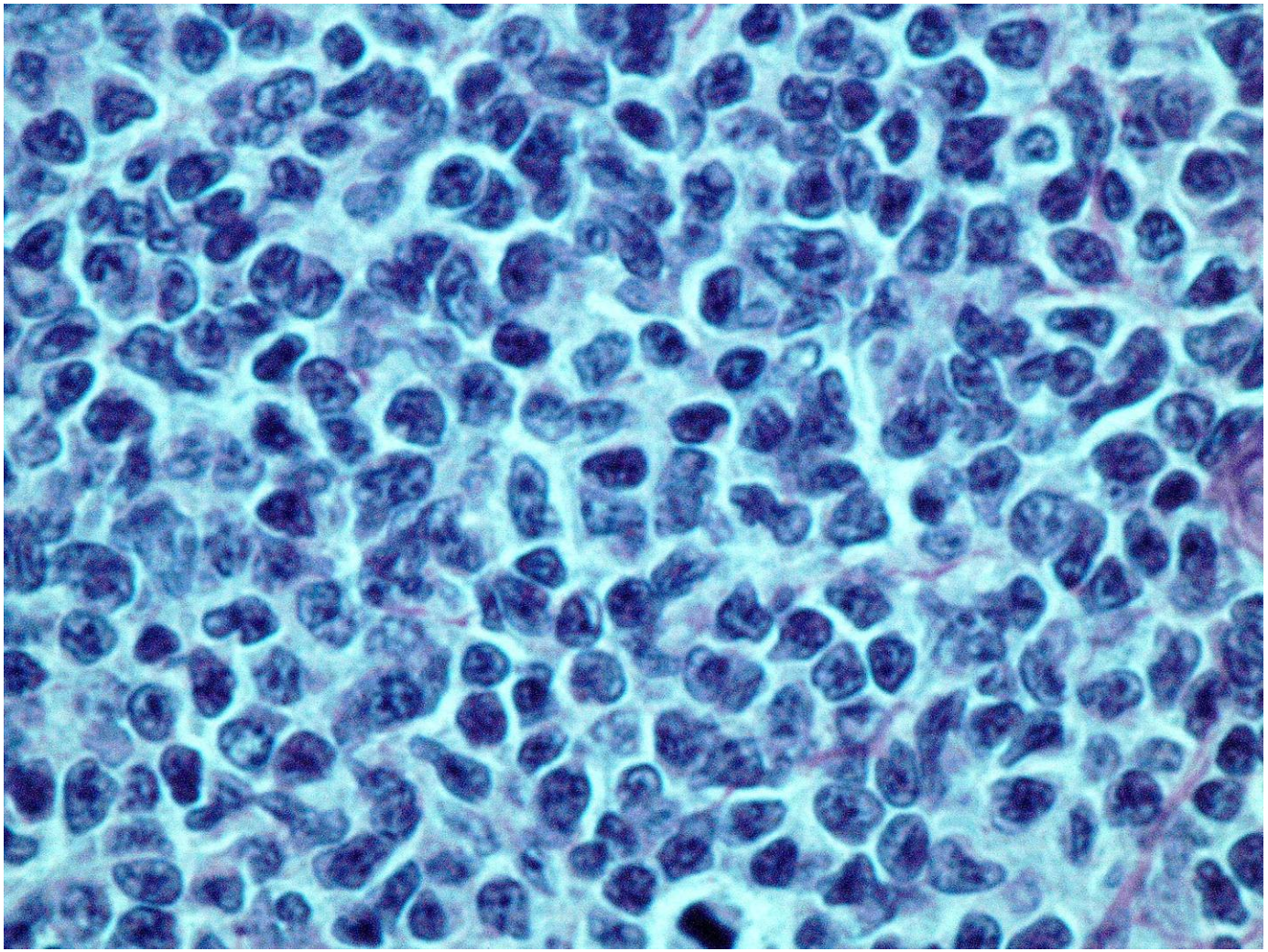


CRESCITA EXTRALINFONODALE

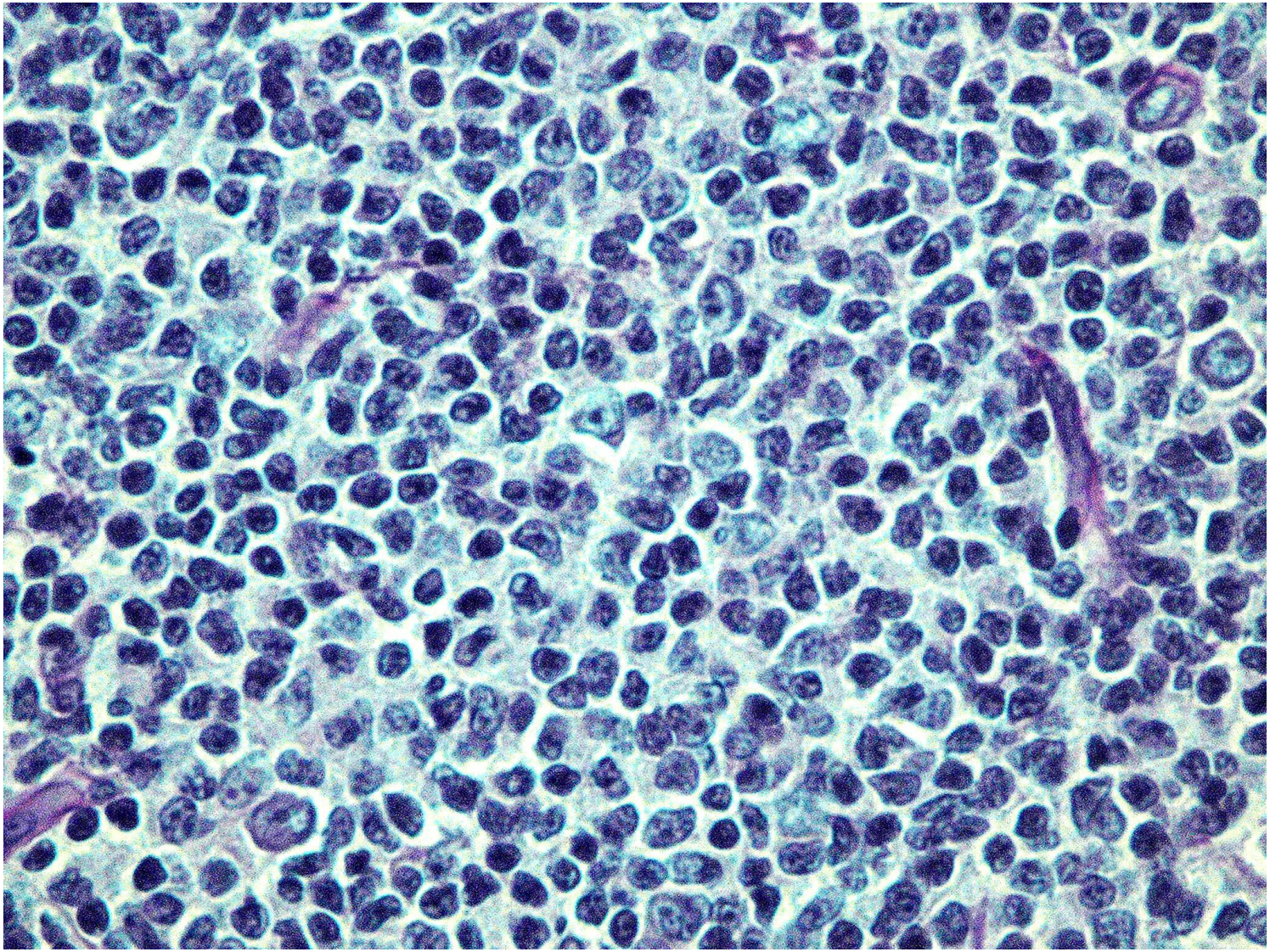
Grading	Definition
Grade 1-2 (low grade)	0–15 centroblasts per hpf
1	0–5 centroblasts per hpf
2	6–15 centroblasts per hpf
Grade 3	>15 centroblasts per hpf
3A	Centrocytes present
3B	Solid sheets of centroblasts

Reporting of pattern	Proportion follicular
Follicular	>75%
Follicular and diffuse	25–75% *
Focally follicular	<25% *
Diffuse	0%**

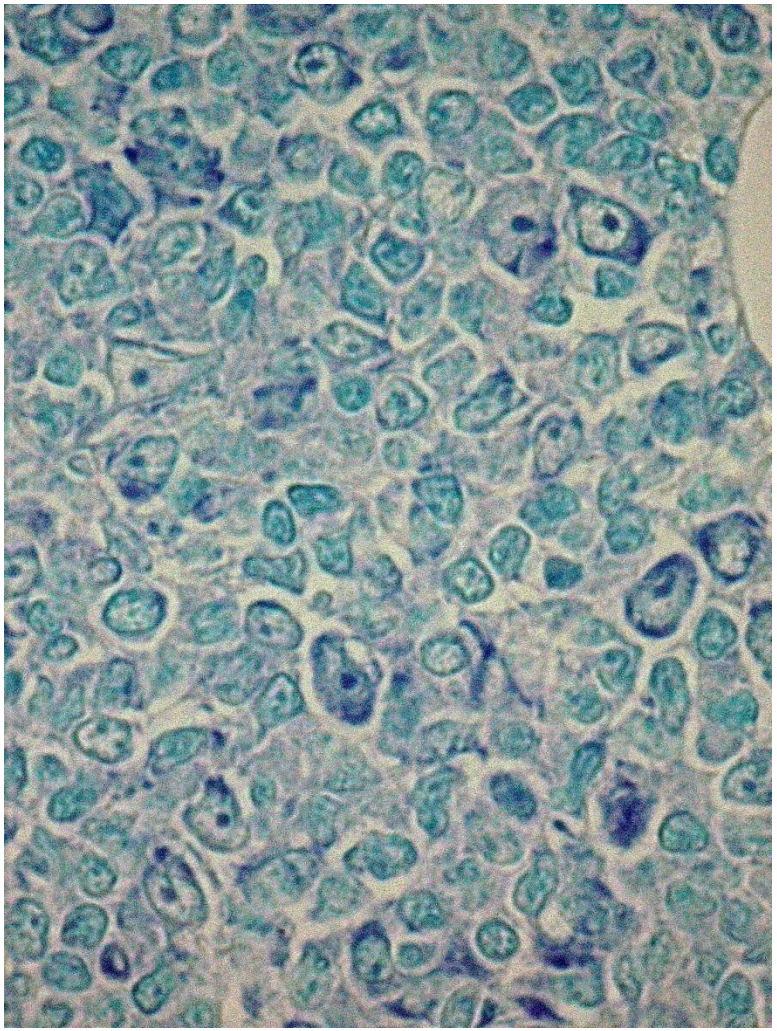
Diffuse areas containing >15 centroblasts per hpf are reported as diffuse large B-cell lymphoma with follicular lymphoma (Grade 1–2, Grade 3A or Grade 3B)*.

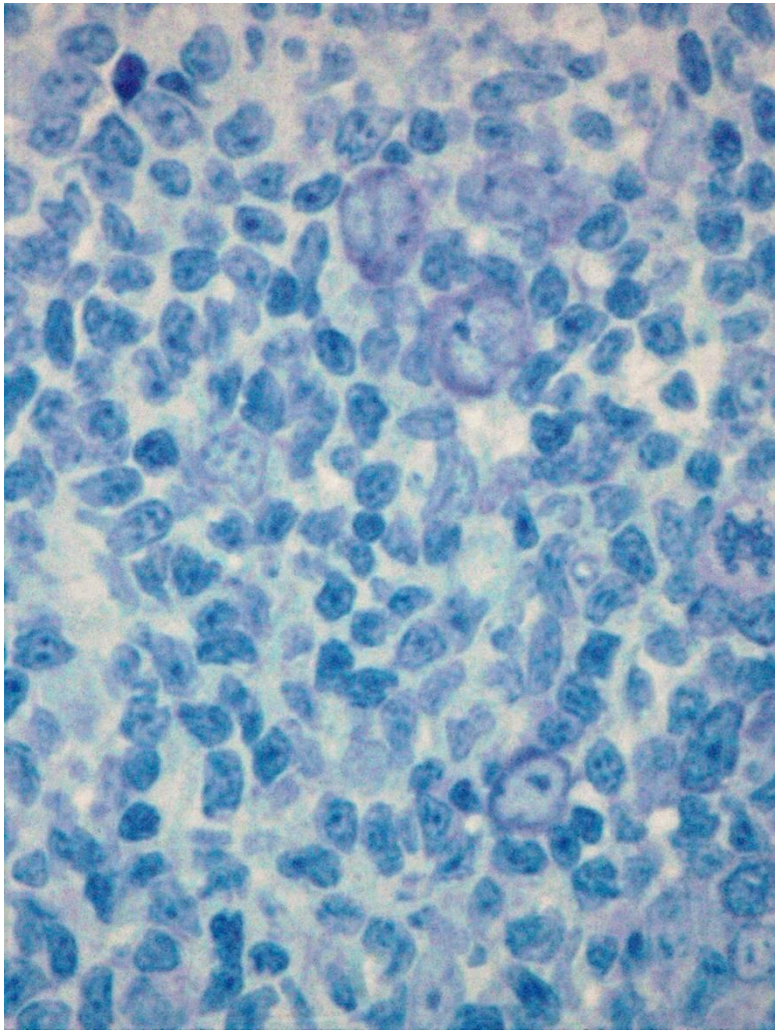


Linfoma follicolare grado 1



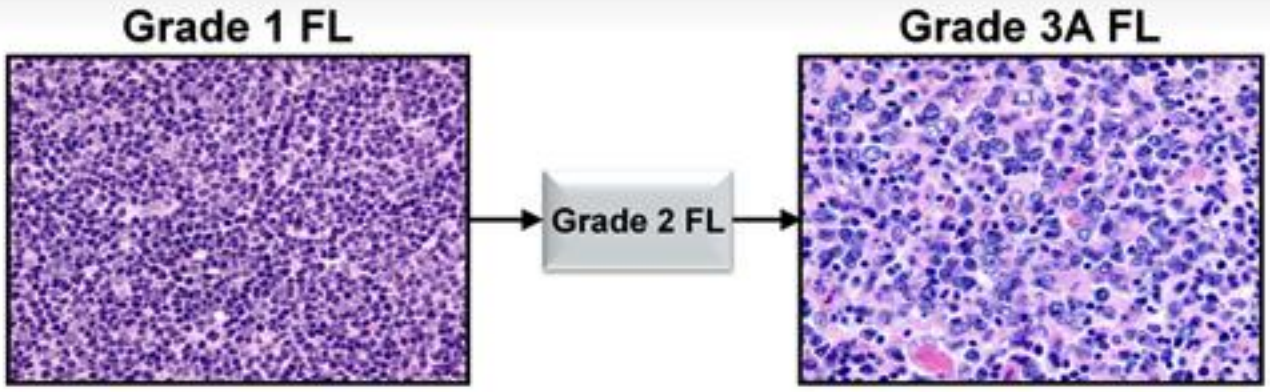
Linfoma follicolare grado 2





Linfoma follicolare grado 3

FL: Grading



The spectrum of FL is best described as a continuum from grade 1 → grade 3A. This likely represents a morphological, cytogenetic, and clinical continuum making reproducible distinctions difficult.

FENOTIPO

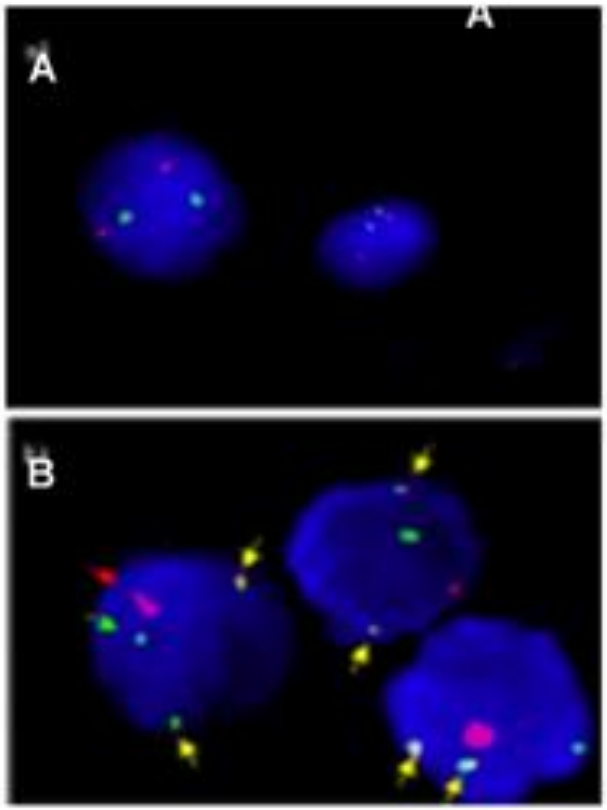
Marcatori B:	**CD19/20/22/79a^{+}**
Marcatori T:	**CD3^{-}; CD5^{eccezionale}**
Marcatori del centro germinativo:	**CD10^{+} & Bcl-6^{+}**
Ig intracitoplasmatiche:	**variabili**
Rete di cellule follicolari dendritiche:	**CD21/CD23/CD35^{+}**
Frazione di crescita (Ki-67):	**variabile**

Frequente coinvolgimento osseo con caratteristiche peculiari infatti le cellule del linfoma hanno un particolare tropismo per la zona paratrabecolare dove si organizzano in aggregati irregolari spesso molto ricchi di linfociti T reattivi.

BCL-2

- Nell'85-90% circa dei casi, si apprezza espressione della proteina Bcl-2 (con azione anti-apoptotica).
- Ciò è importante per la diagnosi differenziale fra linfoma follicolare (Bcl-2^{+}) ed iperplasia follicolare (Bcl-2^{-}).
- Il 10-15% circa dei casi è Bcl-2^{-}.
- L'espressione di Bcl-2 corrisponde alla t(14;18)(q32;q21), che causa il riarrangiamento del gene BCL-2.
- Il breakpoint può occorrere in porzioni diverse del gene (più spesso MBR and mcr).
- La t(14;18) è riscontrabile anche nei soggetti normali con la PCR (molto importante per la malattia minima residua).

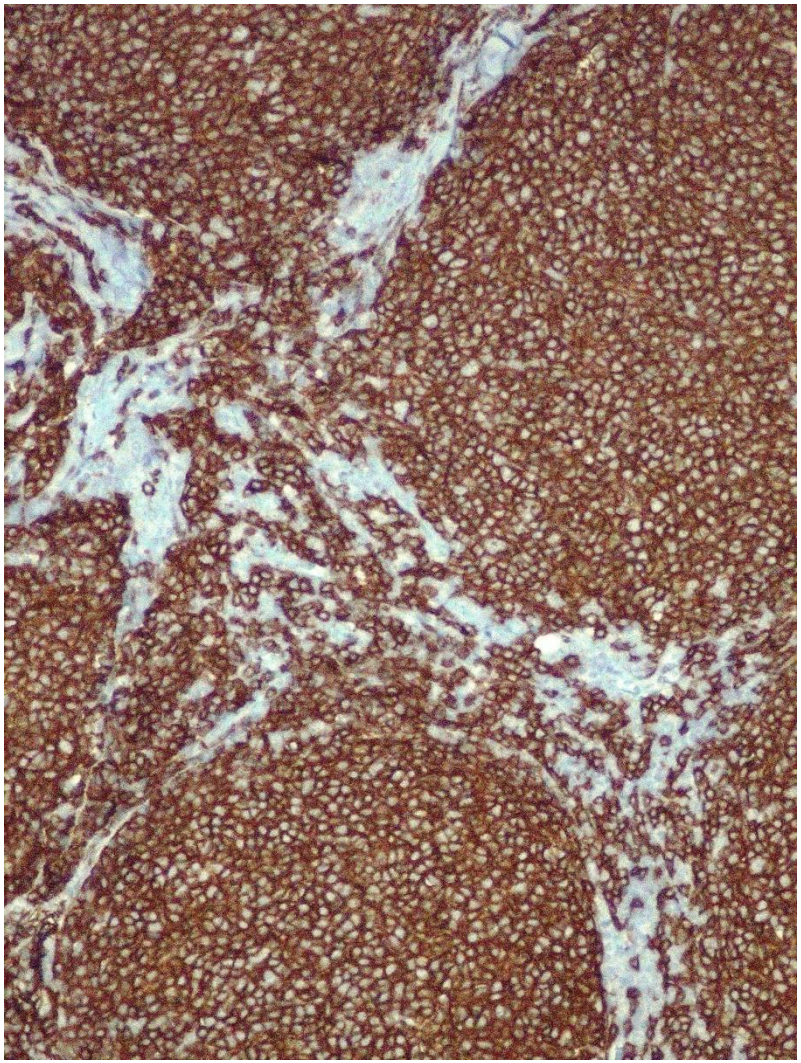
Linfoma follicolare



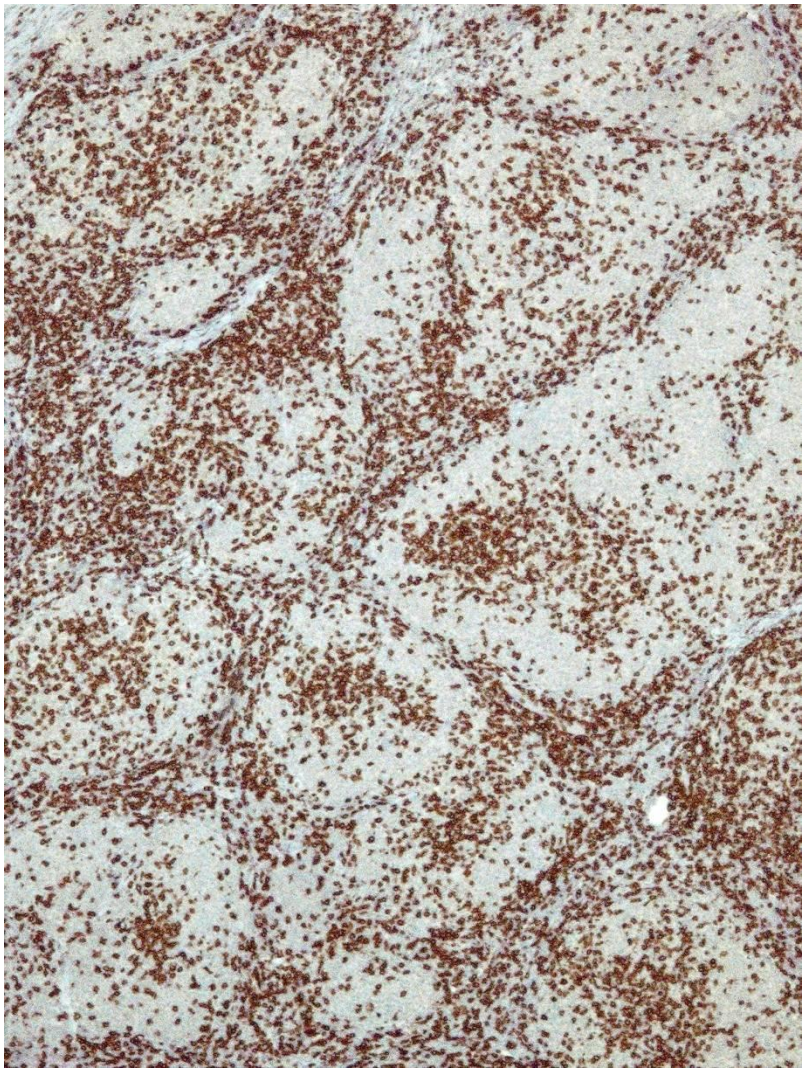
FISH con sonde BCL2/IgH:

A – normale: il nucleo ha due segnali rossi (BCL2) e due segnali verdi (IgH) per ciascuna copia del cromosoma.

B – t(14;18): ciascun nucleo ha tre segnali sia con la sonda BCL2 che con quella IgH che indicano una scissione (split) in ciascuna copia dei geni;
la traslocazione reciproca t(14;18) è indicata dalla presenza in ciascuna cellula di due segnali di fusione (freccia gialla) oltre ad una copia normale residua di ciascun gene (frecce rossa e verde).

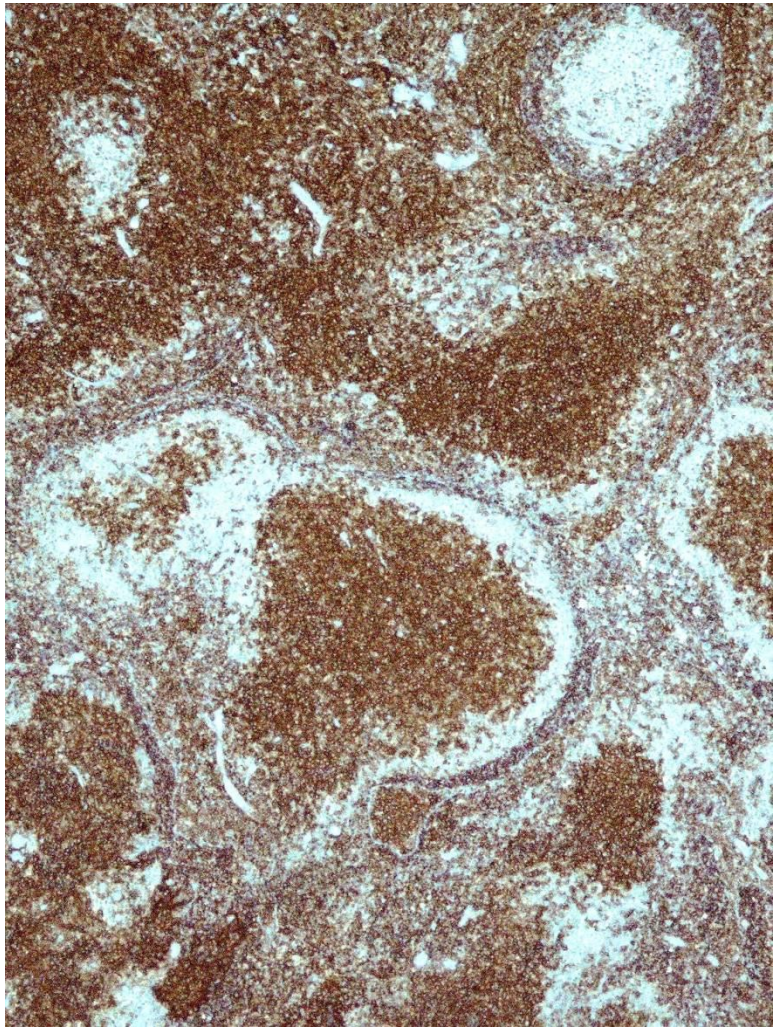


CD20

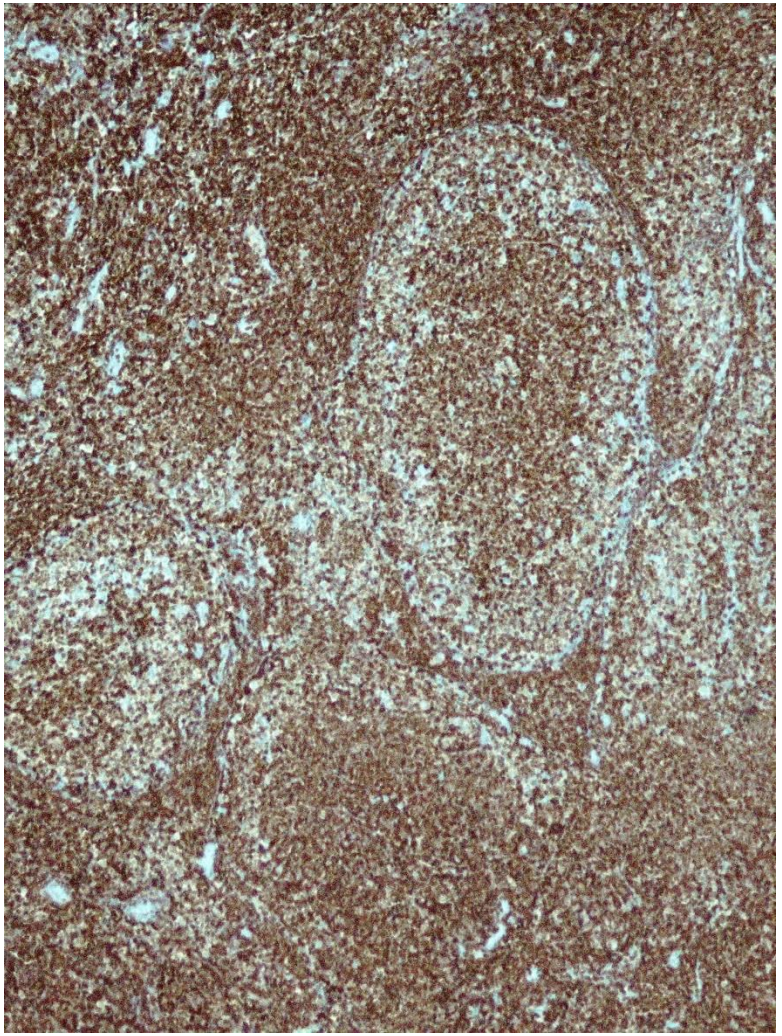


CD3

Linfoma follicolare

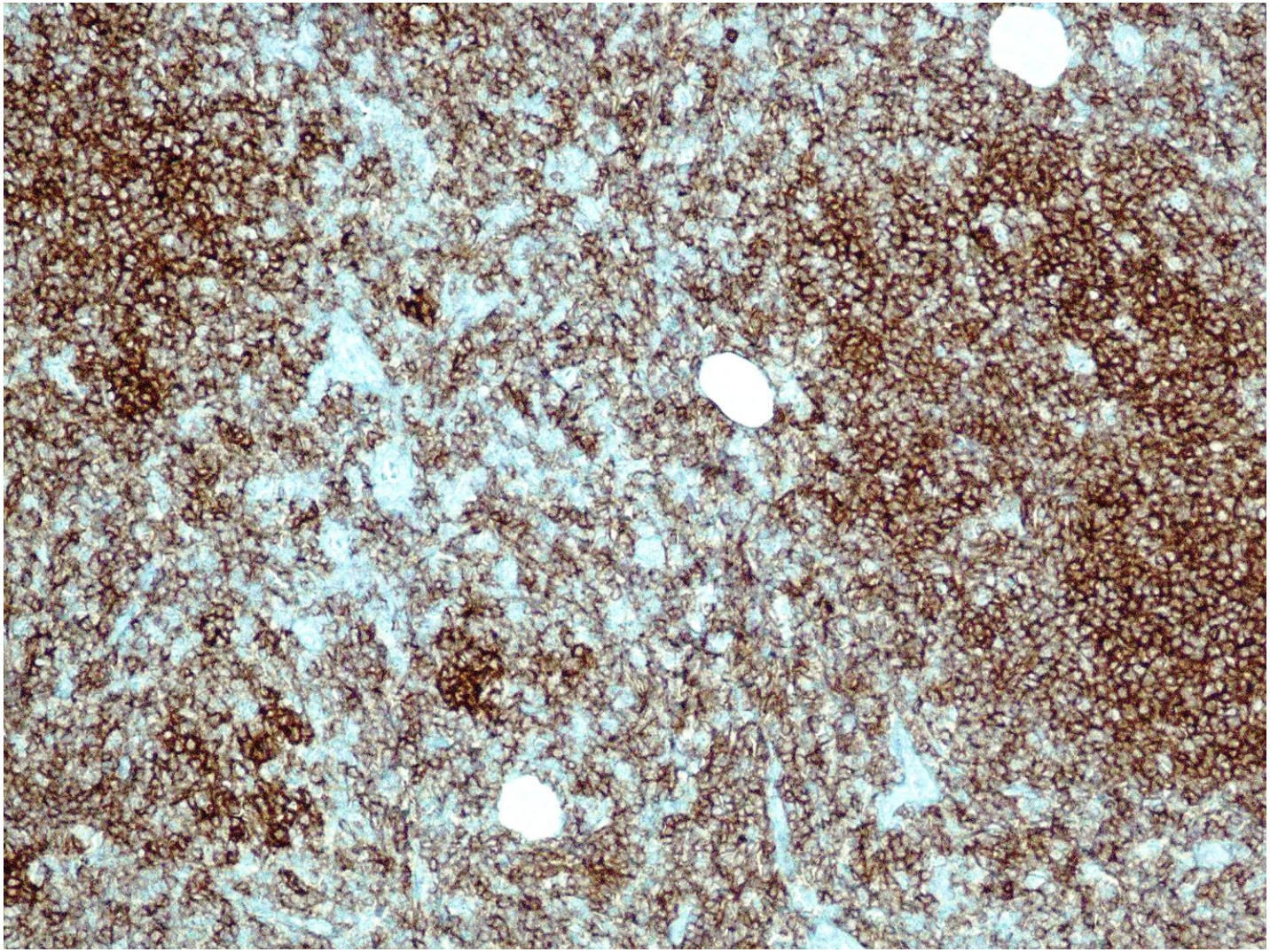


CD10



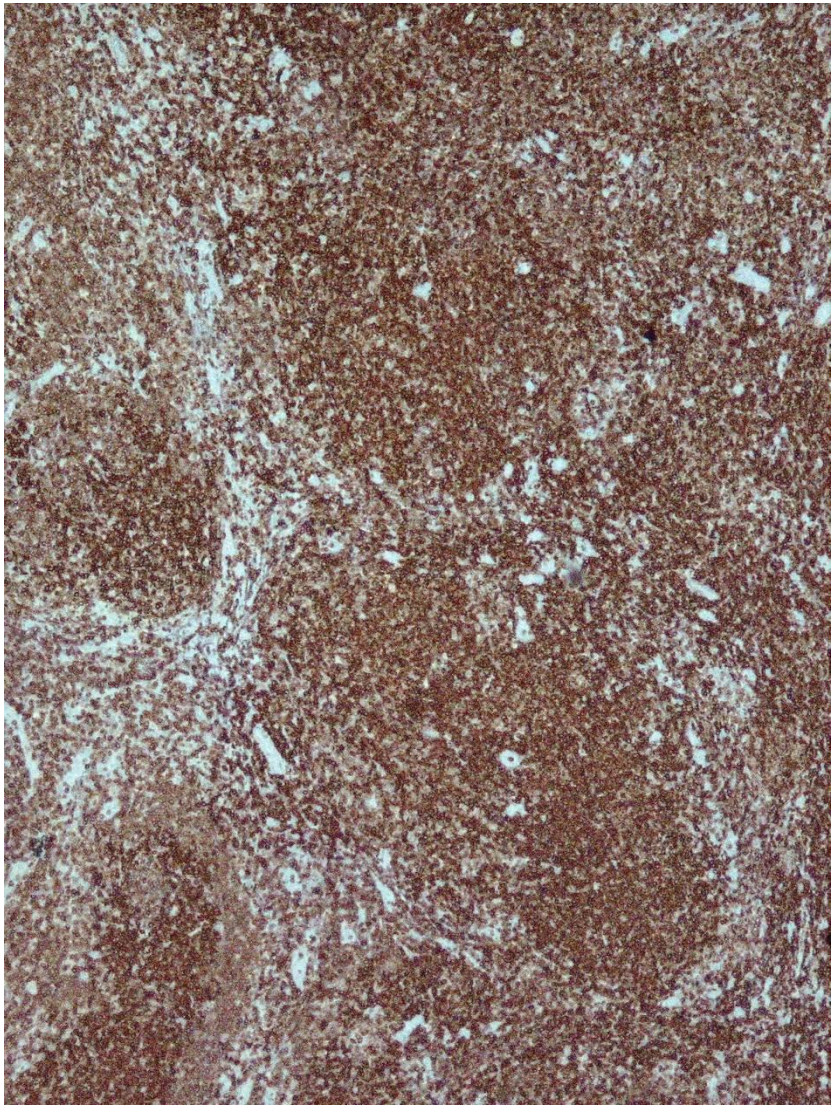
bcl2

Linfoma follicolare

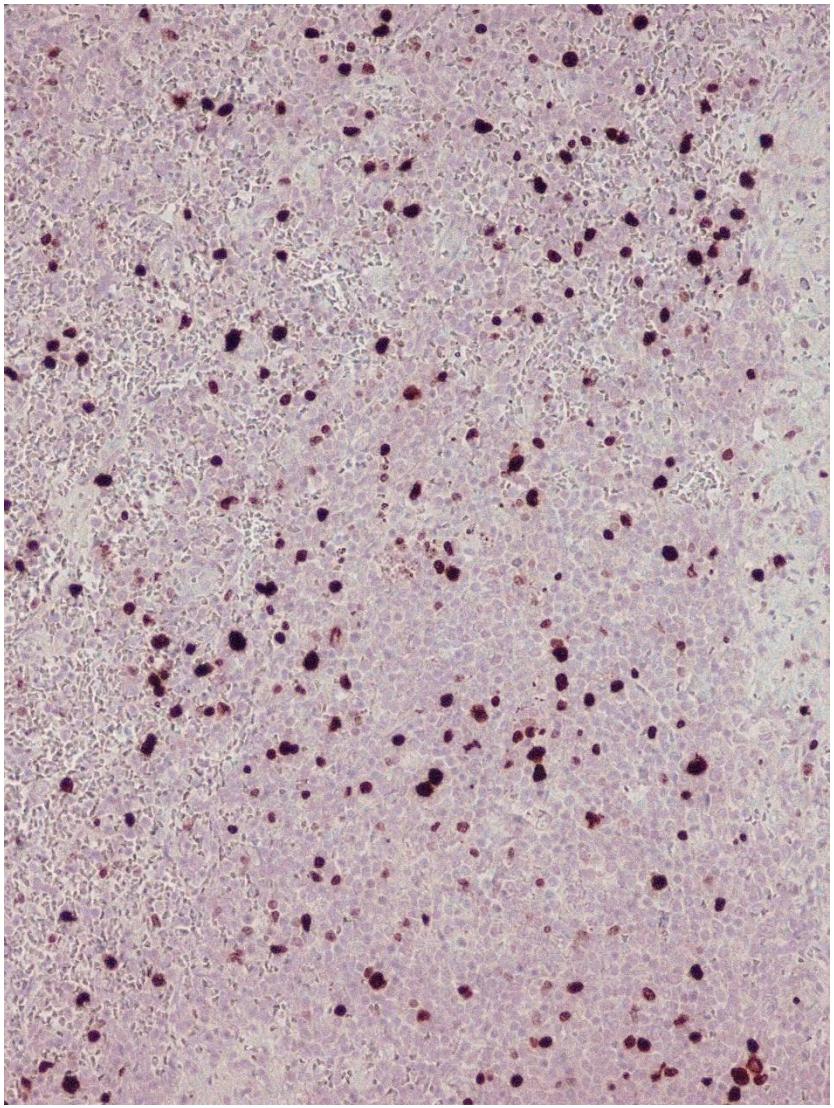


CD10

Linfoma follicolare



bcl6



Mib-1

Linfoma follicolare

Indice prognostico internazionale del linfoma follicolare (FL)

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).

Score	**0**	**1**
Età	< 60	>60
Numero di linfonodi interessati	0-4	> 4
LDH	normale	aumentata
Emoglobina	≥12g/dL	<12g/dL
Stadio	stadio I/II	stadio III-IV

Il Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) è il risultato di un lavoro cooperativo internazionale che ha raccolto i dati clinici da 4167 pazienti con FL diagnosticati tra il 1985 e il 1992.
Da questo database è stato formulato e validato un indice prognostico che identifica cinque fattori sfavorevoli.
L'indice separa tre gruppi di rischio approssimativamente di eguale entità con netta diversificazione della prognosi a lungo termine. La prognosi dipende dalla somma di 5 fattori: Numero delle stazioni linfonodali, LDH, Età, Stadio, livelli di Hb.

Con punteggio da 0 a 1, il paziente è considerato "basso rischio" (low risk) secondo il FLIPI e la sopravvivenza complessiva (Overall Survival) a 10 anni è stimata attorno al 70%.
Se il punteggio è 2, il paziente è considerato a "rischio intermedio" (intermediate risk); la OS a 10 anni è stimata del 50%. Se il punteggio è ≥ 3, il paziente è considerato ad "alto rischio" (high risk) e la OS a 10 anni è stimata del 35%.

Linfoma follicolare: prognosi

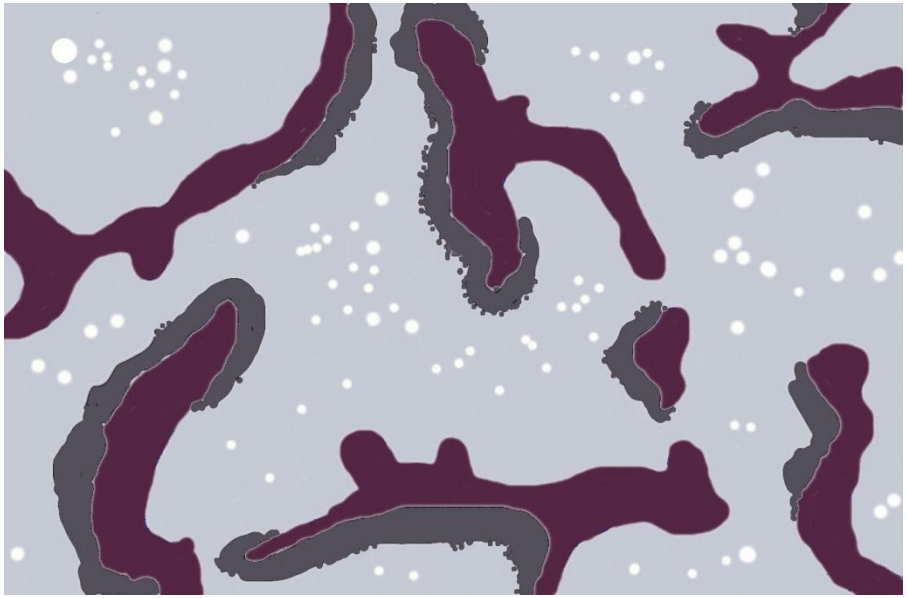
• Il grado istologico correla con la prognosi; i casi grado 1-2 sono in genere indolenti.
E' stato invece dimostrato un andamento clinico più aggressivo per i linfomi follicolari grado 3.
Casi di linfoma follicolare grado 3 con aree diffuse > 25% (riconosciute come aree di linfoma diffuso a grandi cellule) hanno una prognosi peggiore rispetto ai casi puramente follicolari.

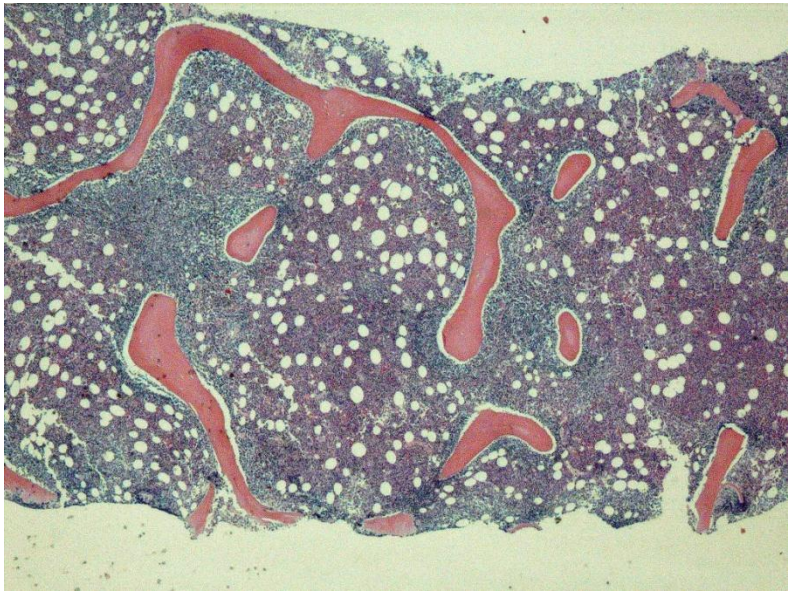
• La presenza di > di 6 rotture cromosomiche o di un cariotipo complesso è associata a un andamento clinico peggiore; inoltre del6q23-26, del17p, mutazioni di TP53, -1p, +12, +18p, +Xp conferiscono una prognosi peggiore e una più rapida trasformazione in forme più aggressive. Rari casi con la contemporanea presenza di t(14;18) e t(8;14) hanno prognosi sfavorevole.

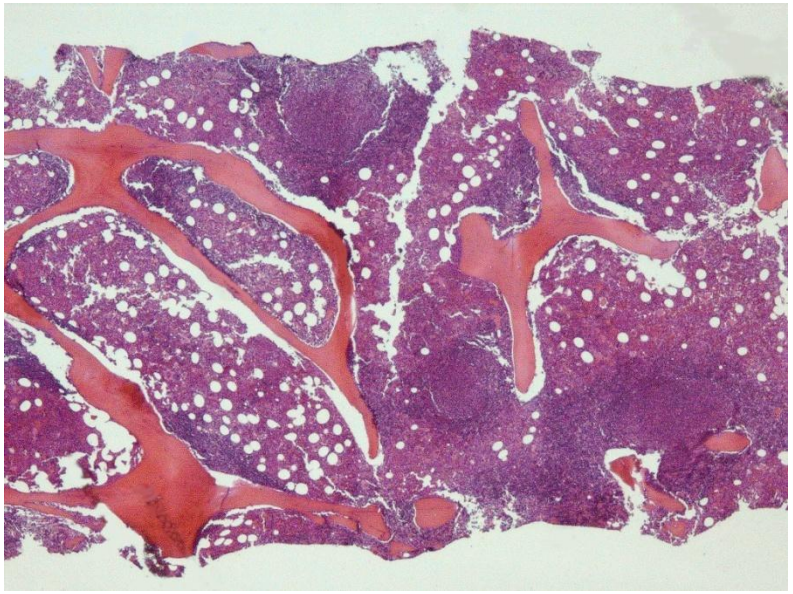
• Studi recenti di gene expression profiling hanno dimostrato un ruolo del microambiente, includendo i linfociti T e le cellule accessorie (incluse le cellule follicolari dendritiche e i macrofagi) nel determinare l'andamento clinico del linfoma follicolare.

• Attualmente non sono disponibili marcatori specifici che possano essere usati nella pratica clinica per predire l'andamento della malattia.

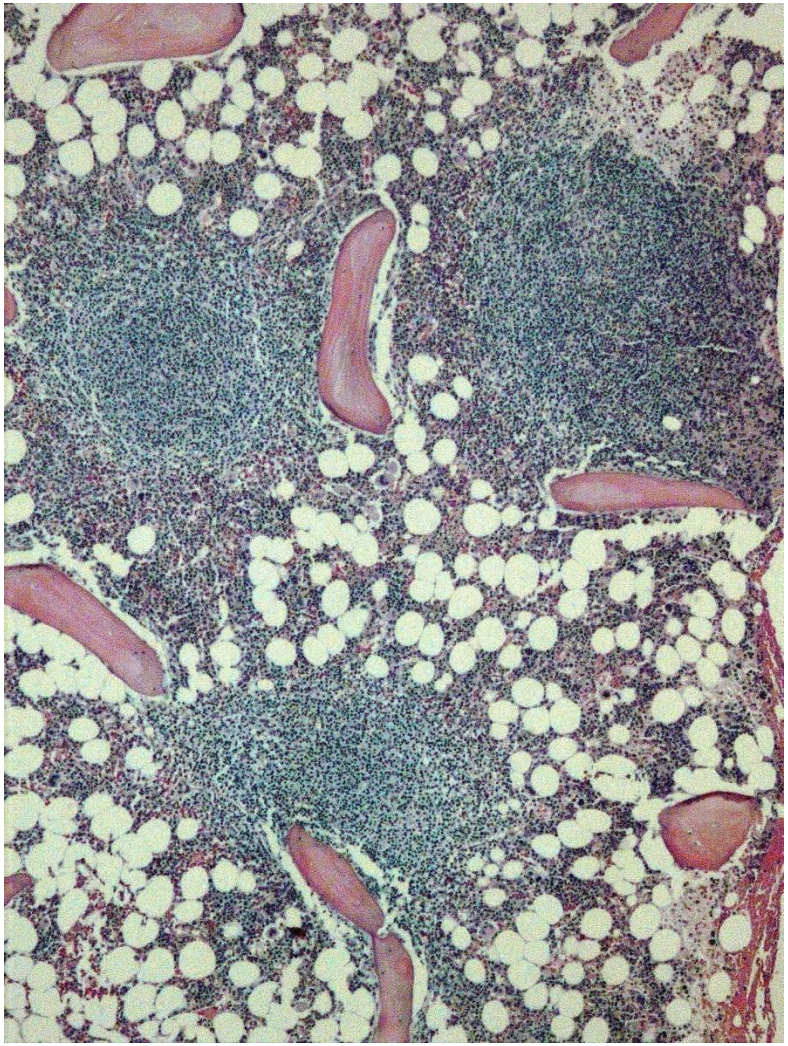
• Nel 25-35% dei pazienti con linfoma follicolare avviene la "progressione" in linfoma alto grado, in genere DLBCL ma talora con aspetti reminescenti del linfoma di Burkitt o con aspetti intermedi tra il DLBCL e il linfoma di Burkitt. Questa evenienza è associata a un decorso clinico rapidamente progressivo.

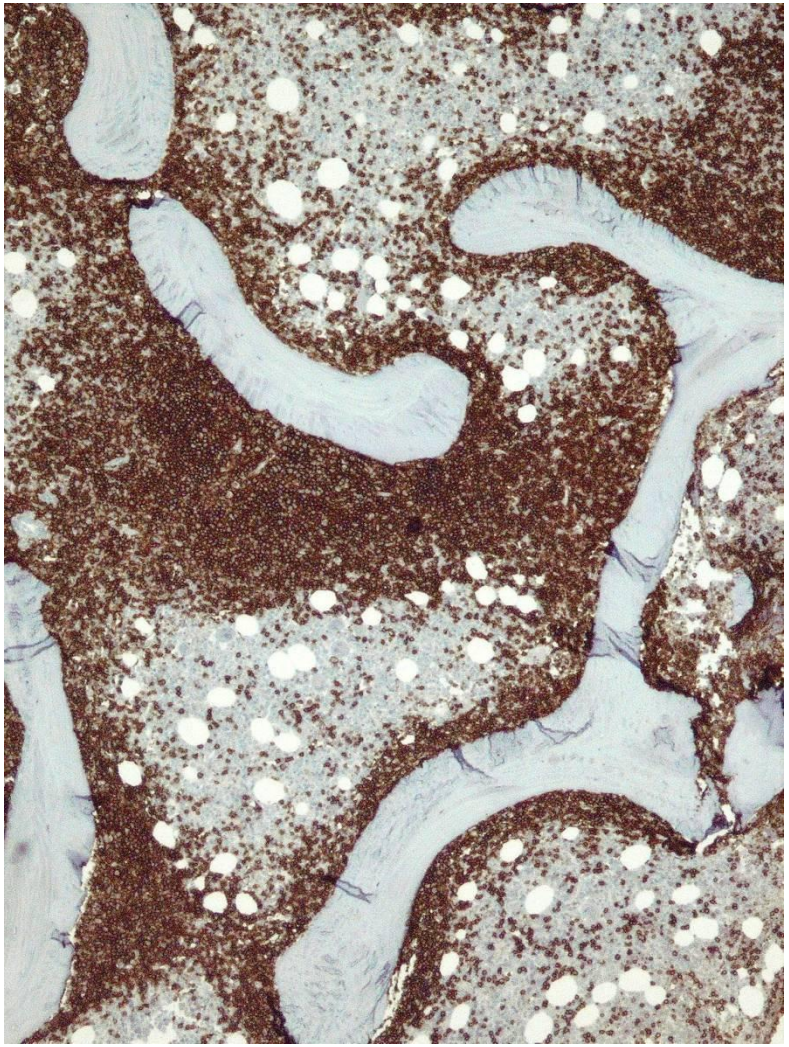






Linfoma follicolare: localizzazione midollare (peritrabecolare)





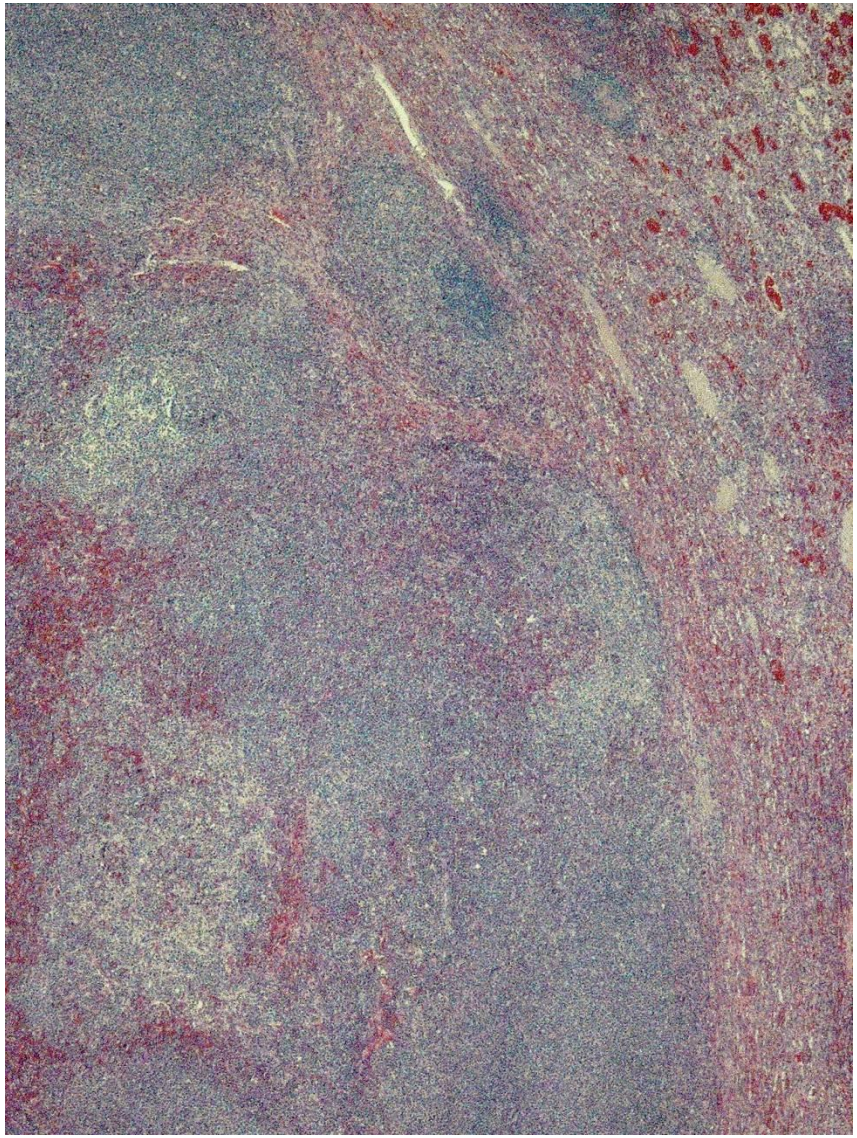
CD20

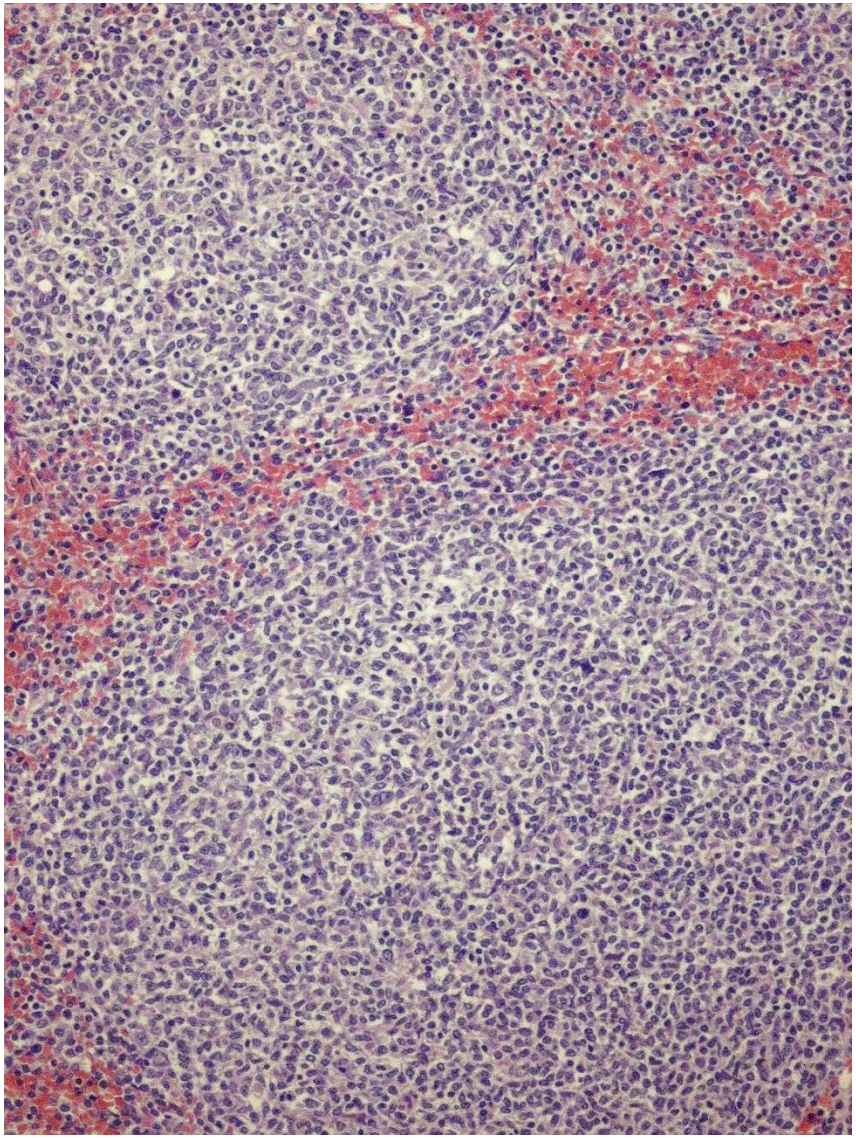
Linfoma follicolare: localizzazione midollare





Linfoma follicolare:
localizzazione splenica





Linfoma follicolare: localizzazione splenica

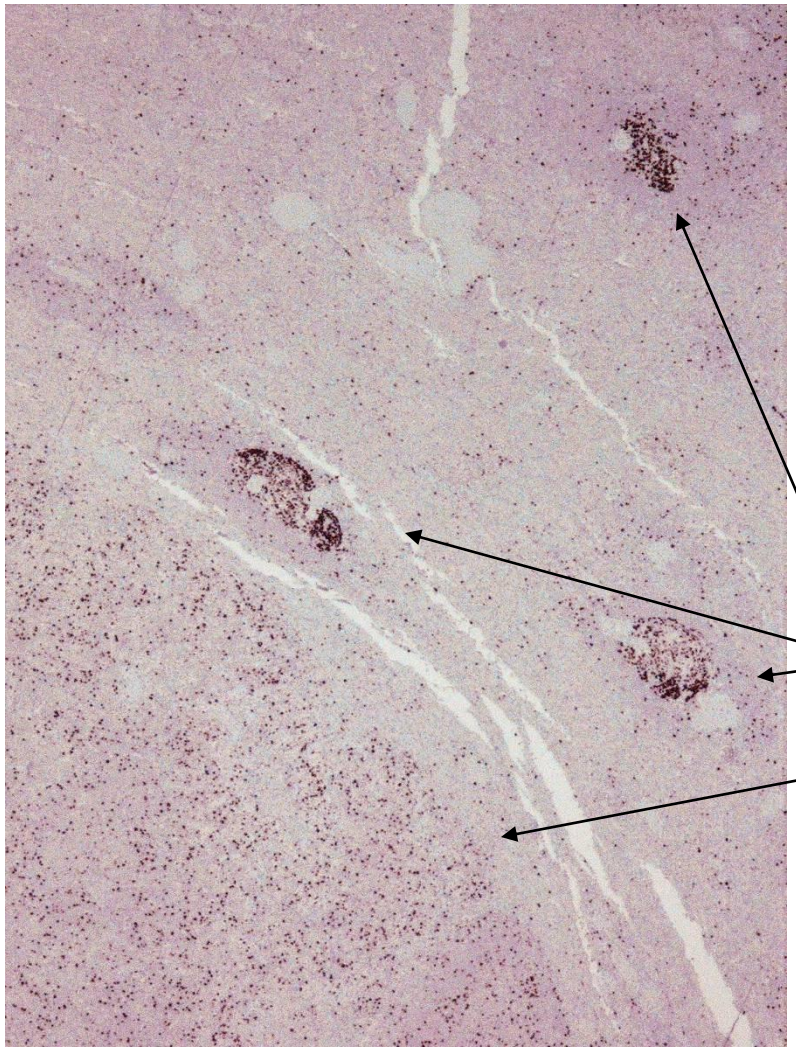


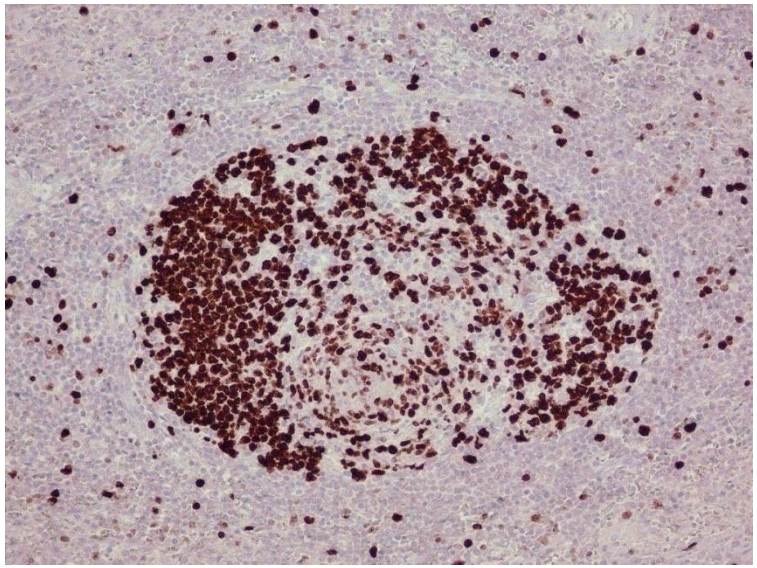
follicolo normale

follicolo neoplastico

Espressione immunoistochimica di bcl2

Linfoma follicolare splenico





follicoli normali

linfoma follicolare

Espressione immunoistochimica di mib-1

Linfoma follicolare splenico

Linfoma aggressivo

Termine utilizzato per indicare quei tumori linfoidi che esordiscono con una sintomatologia importante e che se non trattati riconoscono una rapida progressione.

NEOPLASIE DEI LINFOCITI B

Dei precursori:	leucemia/linfoma linfoblastico
Delle cellule mature/periferiche:	linfoma mantellare
	linfoma follicolare di III grado
	linfoma a grandi cellule B, diffuso
	linfoma/leucemia di Burkitt

NEOPLASIE DEI LINFOCITI T/NK

Dei precursori:	leucemia/linfoma linfoblastico
Delle cellule mature/periferiche:	leucemia prolinfocitica T
	leucemia a cellule NK, aggressiva
	leucemia/linfoma T dell'adulto (HTLV-1^{+})
	linfoma T/NK di tipo nasale
	linfoma T enteropatico
	linfoma T epatosplenico
	linfoma T simil-panniculitico
	linfoma T, NAS
	linfoma T angioimmunoblastico
	linfoma a grandi cellule anaplastiche

Mature B-cell Neoplasms

Chronic lymphocytic leukaemia /small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukaemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukaemia

Splenic lymphoma/leukaemia, unclassifiable

Lymphoplasmacytic lymphoma

Heavy chain diseases

Plasma cell neoplasms

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

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 of the elderly

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

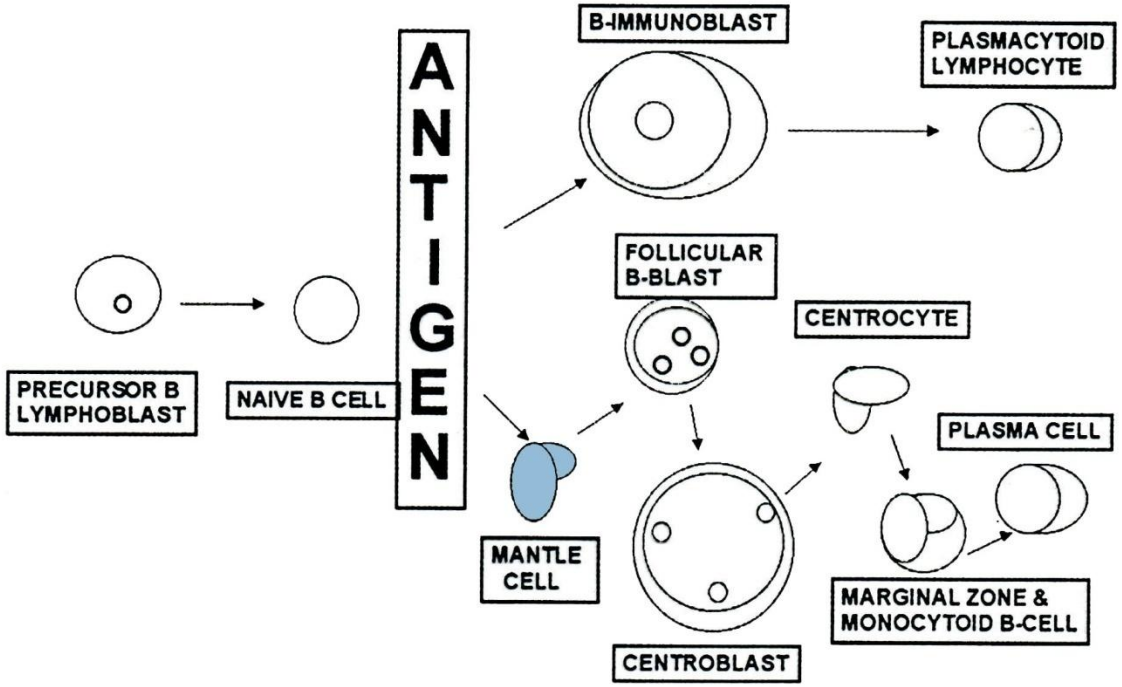
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease

Primary effusion lymphoma

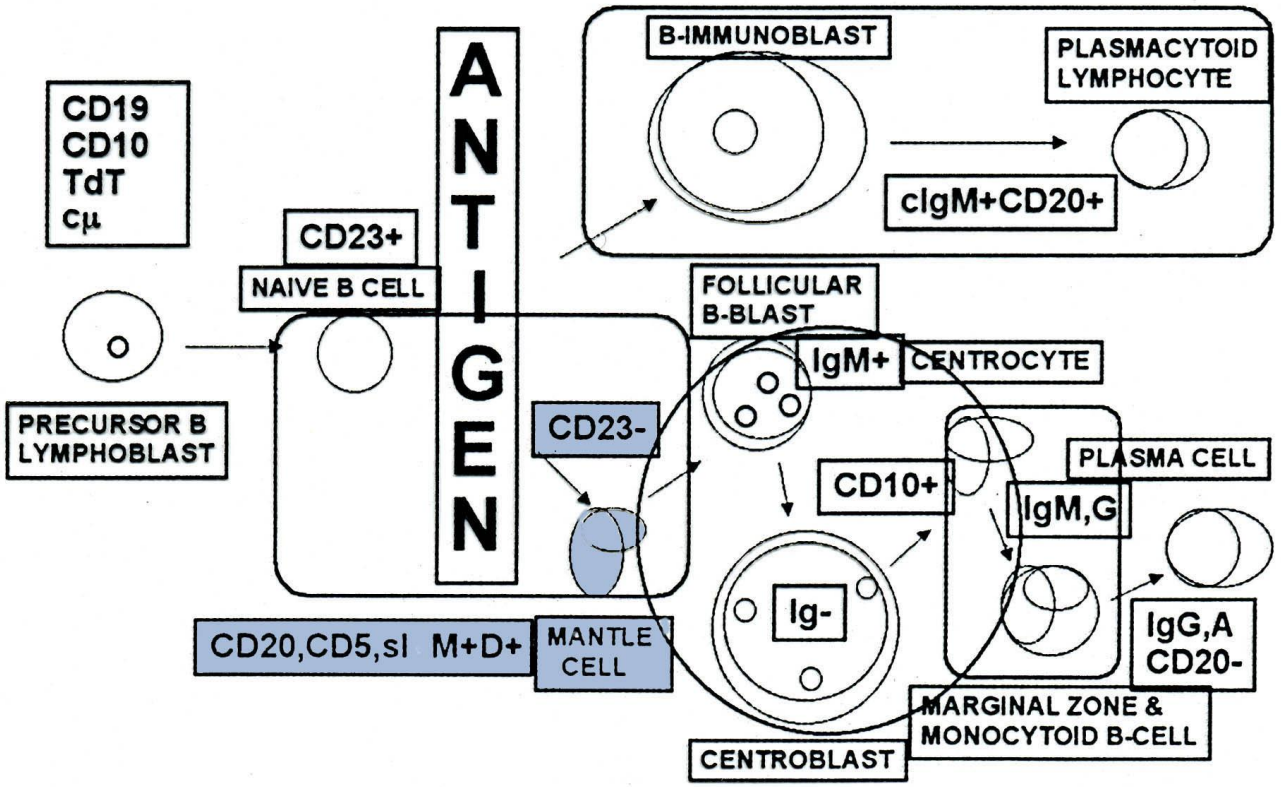
Burkitt lymphoma

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma

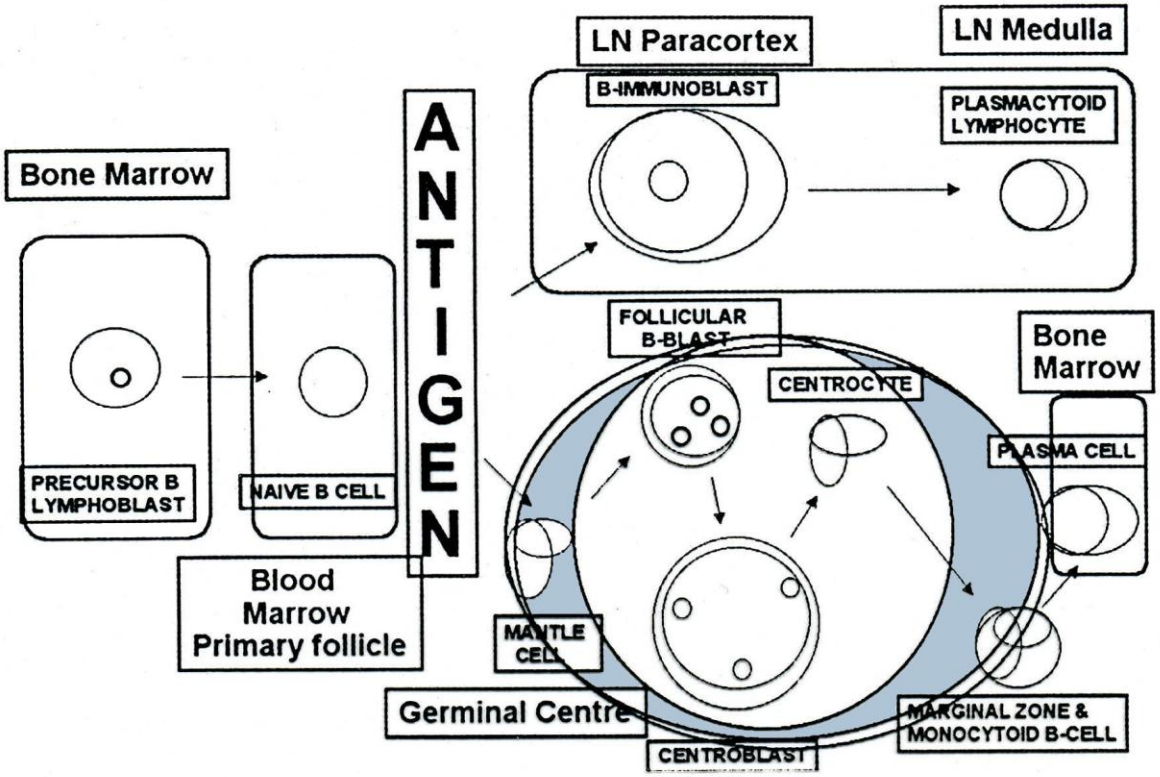
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma



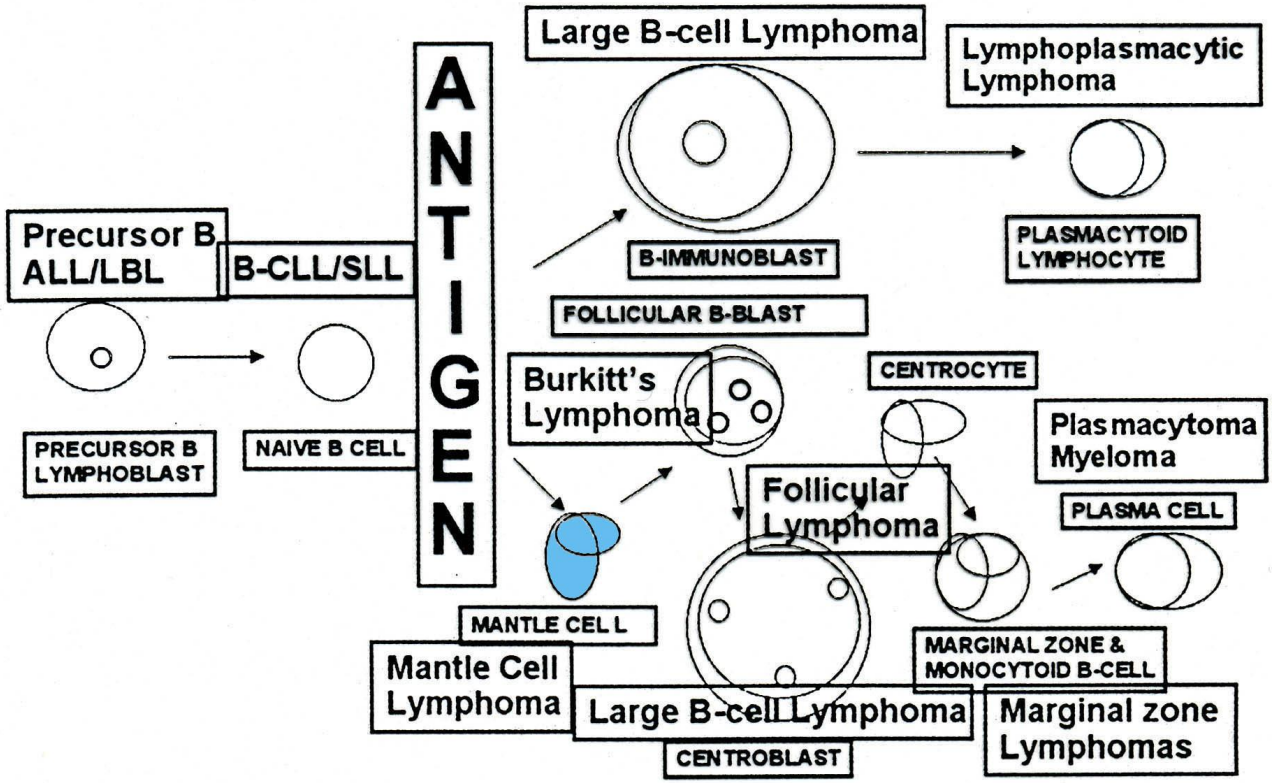
Scheme of B-cell differentiation, showing maturation from the precursor B lymphoblast to the mature plasma cell. There is some evidence that in the early immune response, naive B cells may transform directly to immunoblasts and mature to IgM-producing plasma cells. In the late primary and secondary responses, the germinal centre recation gives rise to immunoglobulin variable region gene mutations, heavy chain class switch, and generation of IgG and IgA-producing plasma cells and memory B cells.



Scheme of B-cell differentiation, showing changes in antigen expressio at various stages.



Scheme of B-cell differentiation, showing anatomical sites of various stages.



Scheme of B-cell differentiation, showing postulated normal counterpart of B-cell neoplasms

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI

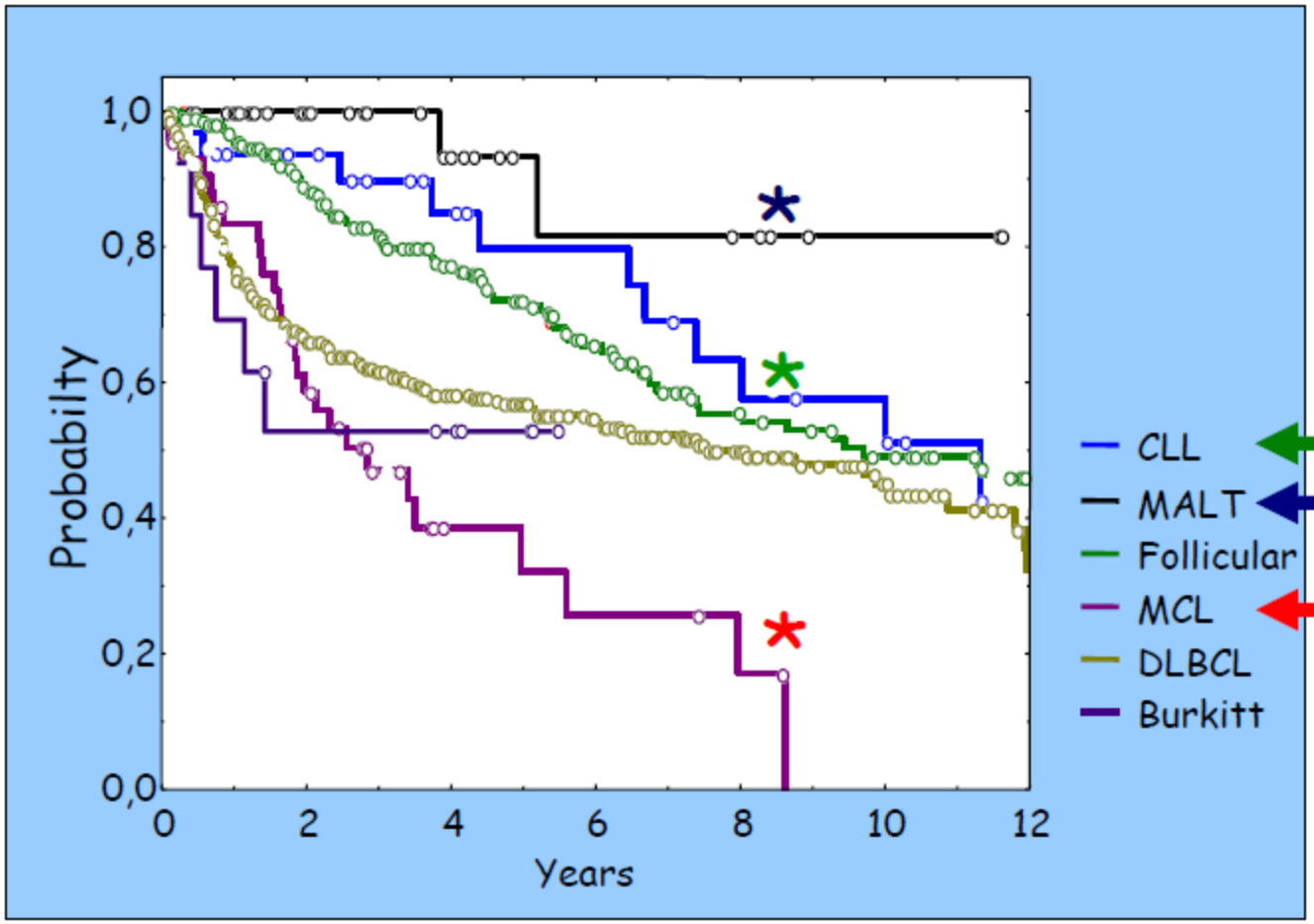
Definizione: Neoplasia B – linfocitaria costituita da elementi monomorfi dotati di nucleo inciso con contorno angolato, di piccola media taglia simili ai centrociti.
Epidemiologia: 3-10 % di tutti i linfomi B-linfocitari dell'adulto;
anziani (età media 60 anni). Rapporto M:F = 2:1;
Sedi interessate: linfonodi, milza, midollo osseo (con possibile interessamento del sangue periferico) e sedi extranodali: tratto gastroenterico (***poliposi linfomatosa multipla gastrointestinale***) nel 30% dei casi, e anello di Waldayer.
Controparte normale: cellula B periferica della zona mantellare (naive pre-centro germinativo) che circonda il centro germinativo

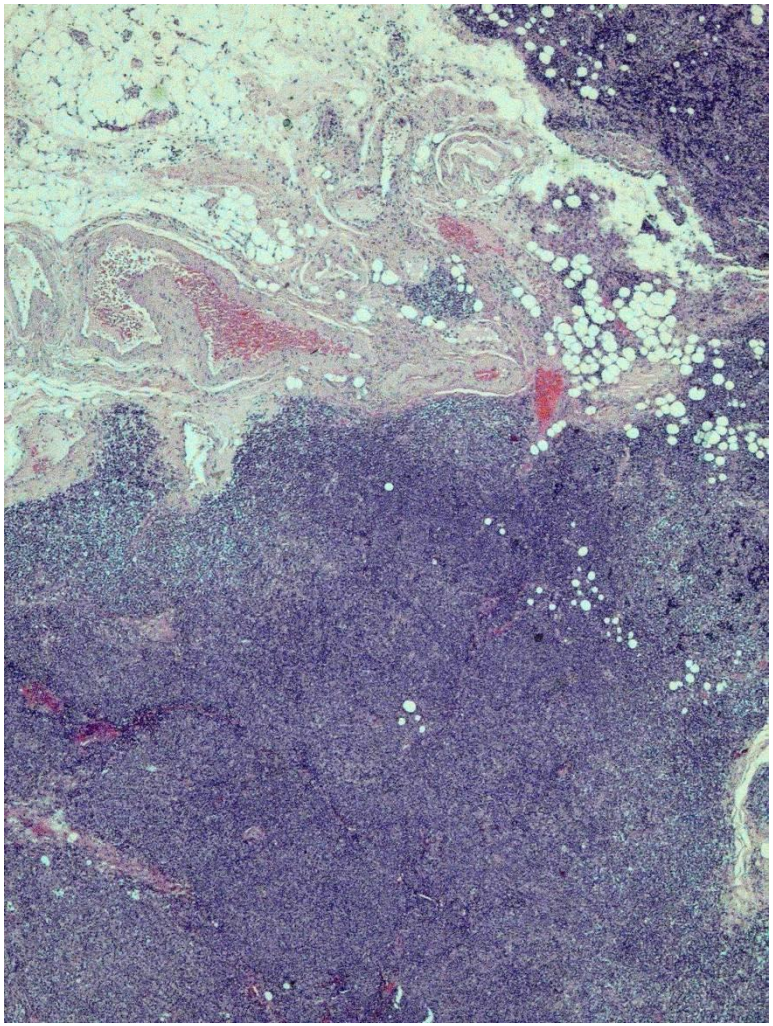
Morfologia
La proliferazione neoplastica riconosce diverse fasi: inizialmente i linfociti si assemblano a livello del mantello di cui determinano ispessimento senza invadere il follicolo rendendo difficoltosa la diagnosi rispetto ai quadri reattivi, successivamente l'infiltrato occupa i follicoli acquisendo un aspetto nodulare simile a quello dei l. follicolari sino a giungere a una forma **diffusa** con cancellazione della struttura linfonodale talora ***con lieve accenno a nodularità***; sono presenti frequenti aree di ialinosi perivascolare e possibili microaggregati di cellule epitelioidi; *assenza di centroblasti, immunoblasti, paraimmunoblasti o pseudofollicoli*.
Sottotipi morfologici (con aggravamento prognostico) sono le varianti blastoidi : ***classica*** (linfociti di tipo simil-linfoblastico, con alto indice mitotico, 20-30/10HPF) e ***pleomorfa*** (con grandi cellule a nucleo inciso, nucleolate).

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI

Clinica: La maggior parte dei pazienti si presenta con malattia stadio III o IV con linfoadenopatia, epatosplenomegalia e coinvolgimento del midollo osseo (interessamento midollare nel 50% dei casi).
L'interessamento del sangue periferico è presente in quasi tutti i pazienti alla citometria a flusso.
Alcuni pazienti presentano marcata linfocitosi che mima la leucemia prolinfocitica .

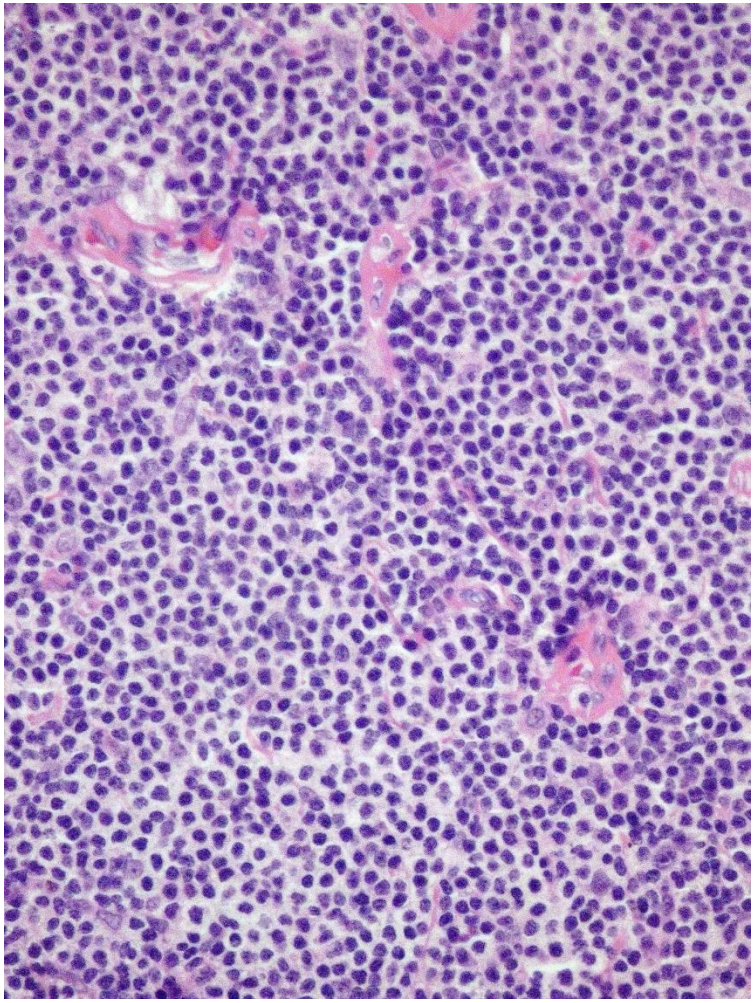
Prognosi: pur esistendo casi a decorso più lungo ed indolente rimane un istotipo incurabile la cui prognosi è sempre sfavorevole (3-4 anni la sopravvivenza media).
Parametri prognostici sfavorevoli: alta conta mitotica (>50/mmq), alta percentuale di cellule Ki67 positive.
Negli studi di gene expression profiling l'indicatore prognostico più significativo risulta essere l'attività proliferativa.
Altri fattori prognostici sfavorevoli: morfologia blastoide/pleomorfa, trisomia 12, cariotipo complesso, mutazione/overespressione/perdita di TP53, coinvolgimento del sangue periferico

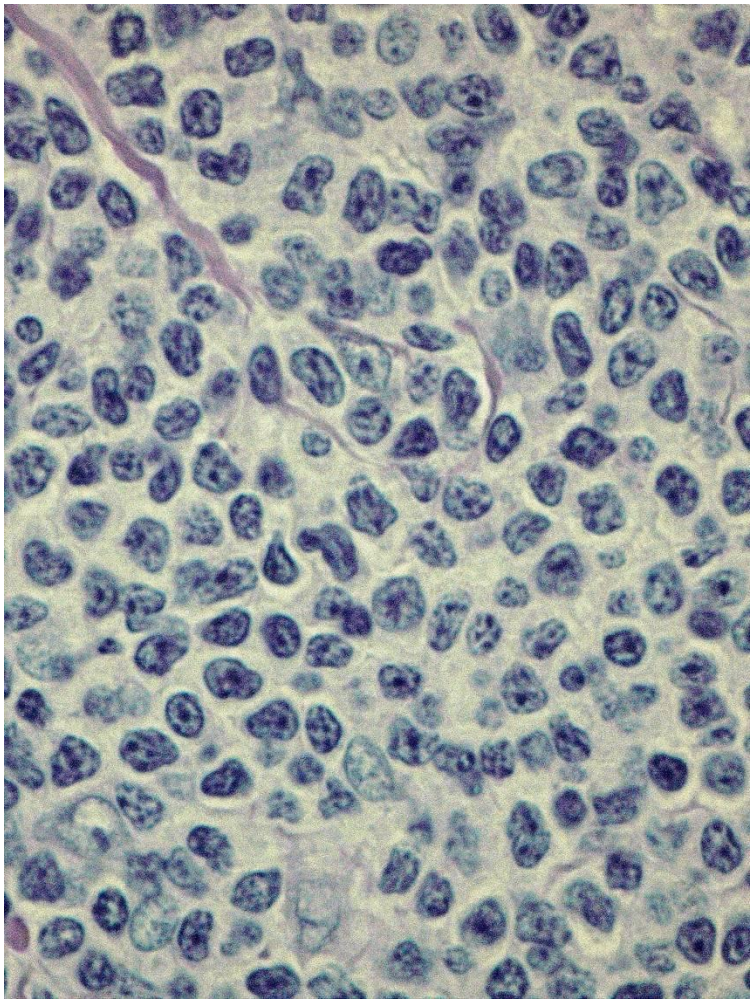

1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Probability
0
2
4
6
8
10
12
Years
*
*
*
CLL
MALT
Follicular
MCL
DLBCL
Burkitt



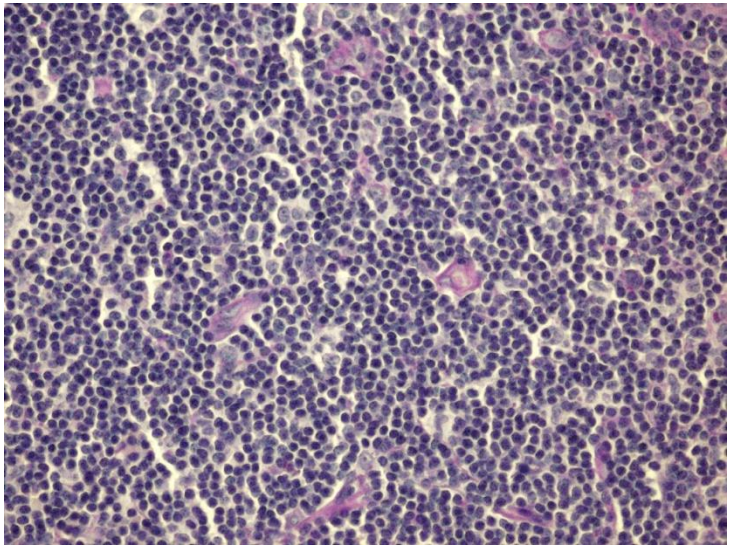
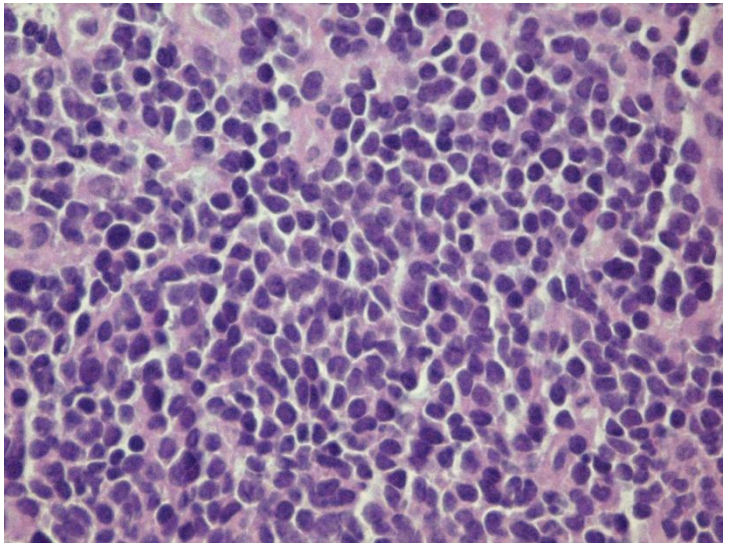
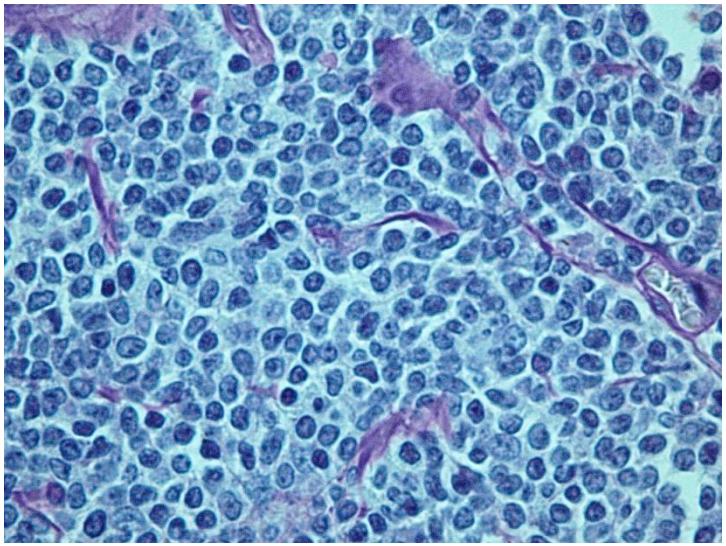
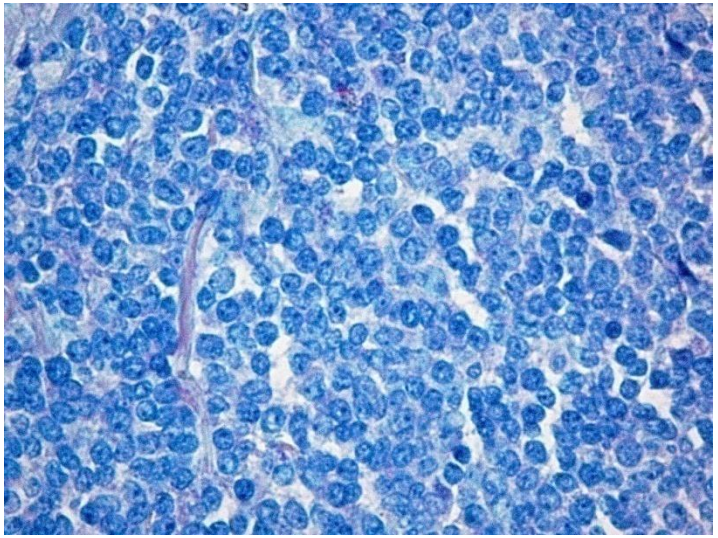


Linfoma mantellare

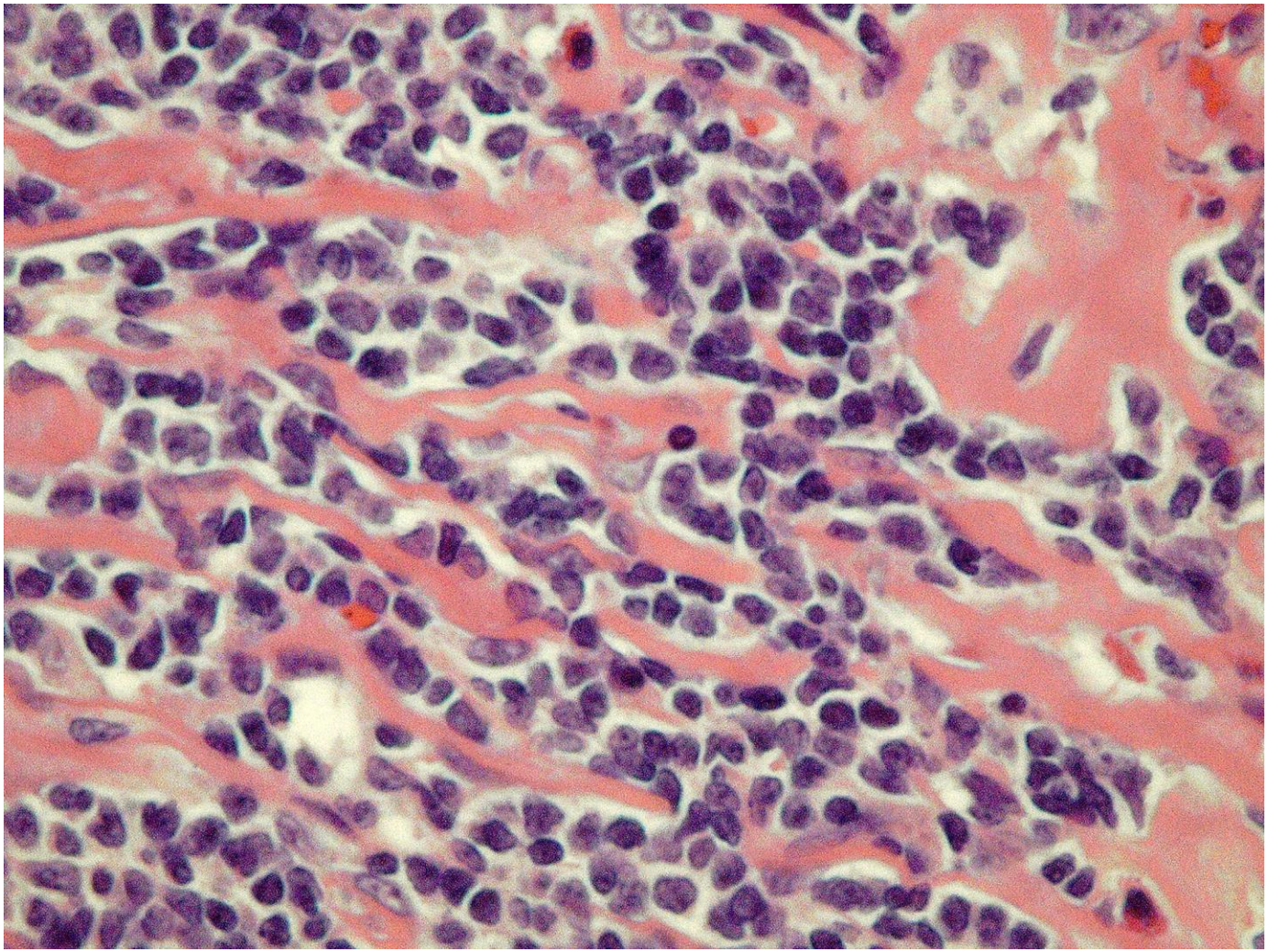




Linfoma mantellare

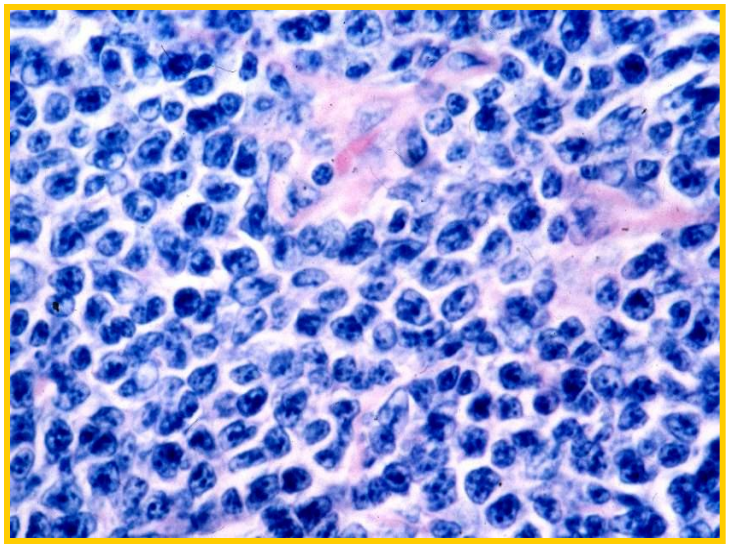
Linfoma mantellare

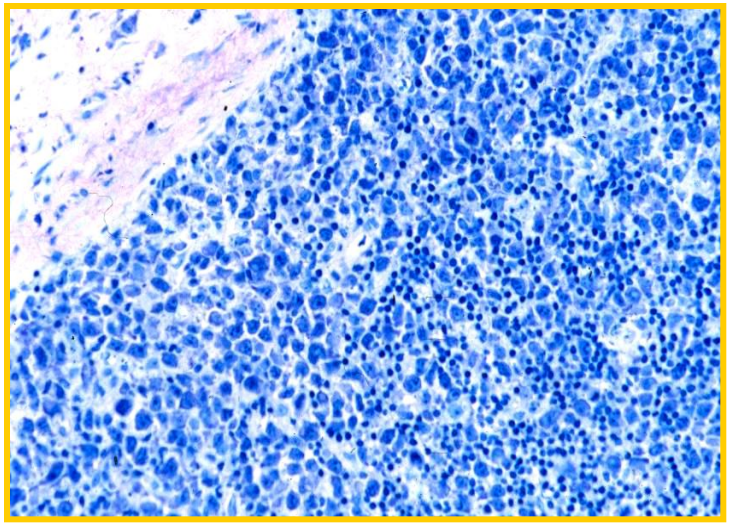


Linfoma mantellare: bande di ialinosi

MORFOLOGIA

Cellule di piccola/media taglia a nucleo inciso, cromatina a media dispersione, nucleolo incospicuo, citoplasma scarso



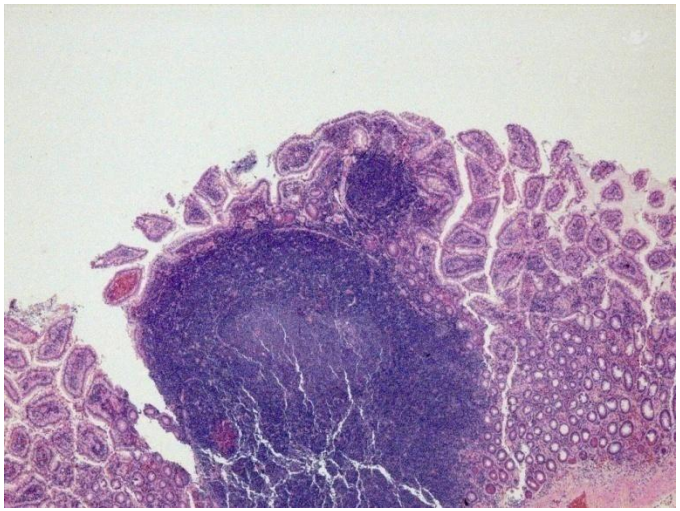
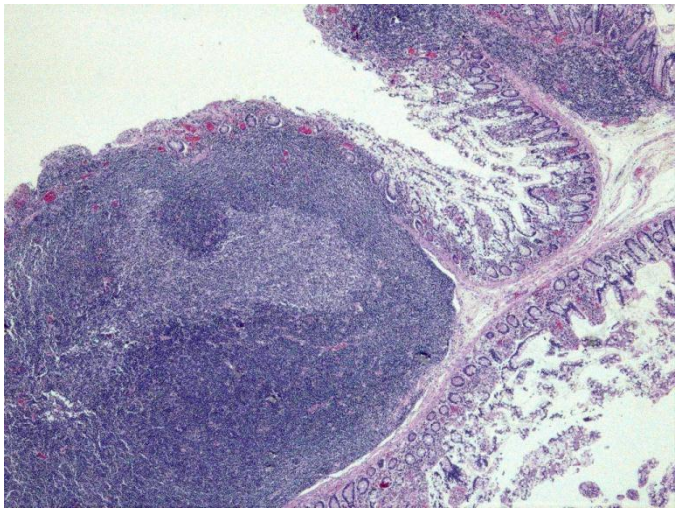
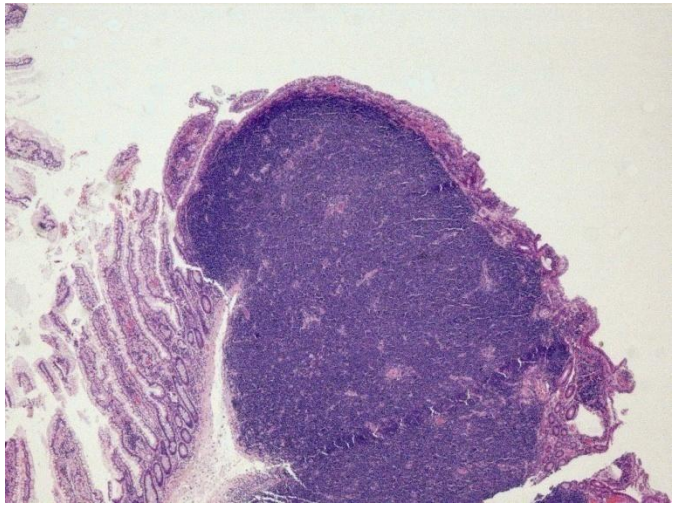
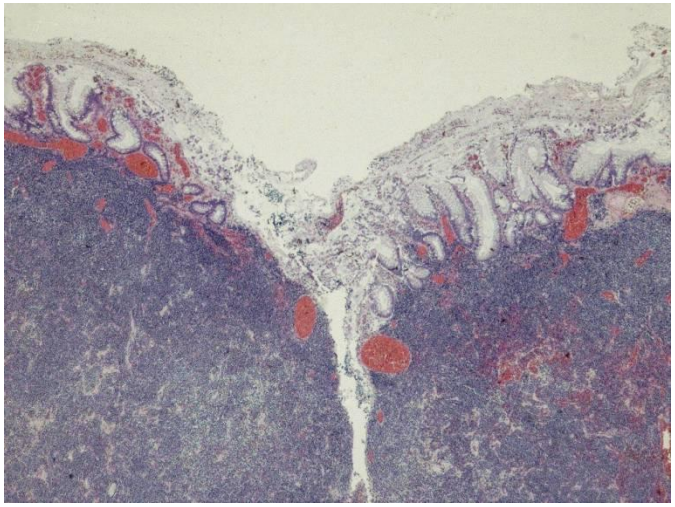




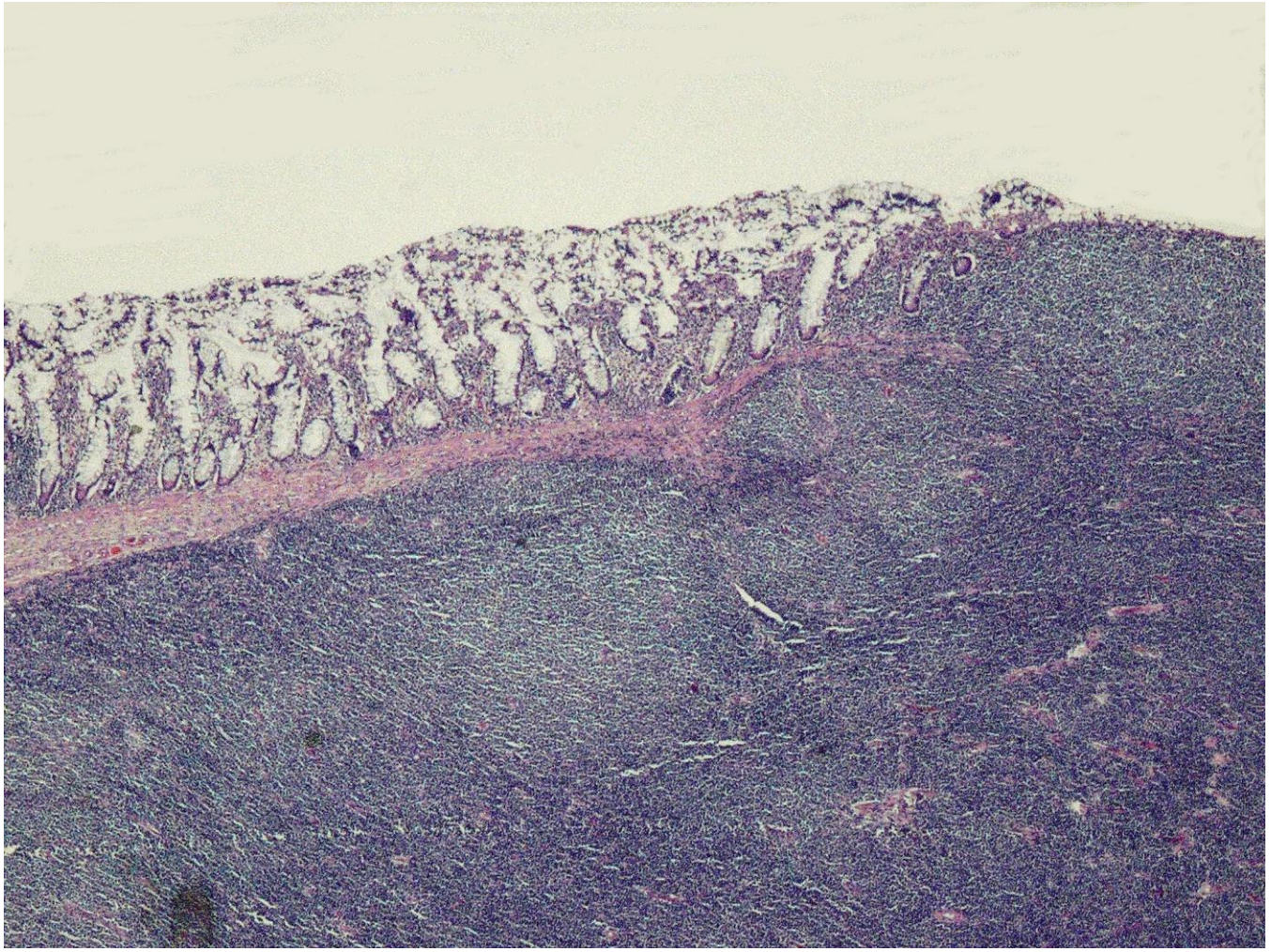
Linfoma mantellare: poliposi linfomatoide



Linfoma mantellare: poliposi linfomatoide

Linfoma mantellare: poliposi linfomatoide

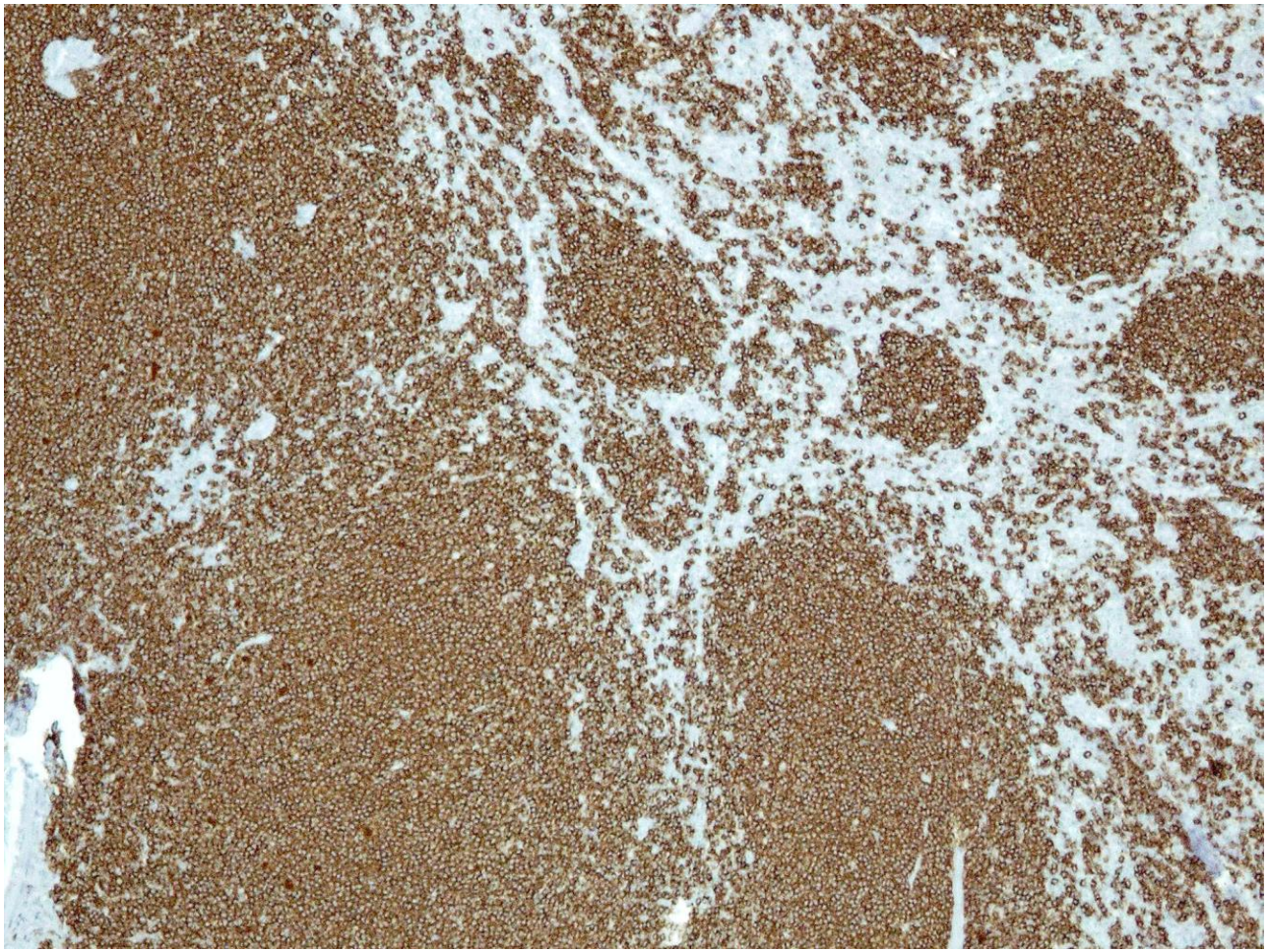


Linfoma mantellare: poliposi linfomatoide



CD20

Linfoma mantellare: poliposi linfomatoide



CD20

Linfoma mantellare

FENOTIPO:

$CD5^+$, $CD23^-$ (o debolmente +)

$Ciclina\ D1^+$

$CD10^-$, $Bcl\text{-}6^-$

CD20 fortemente espresso, CD79a+

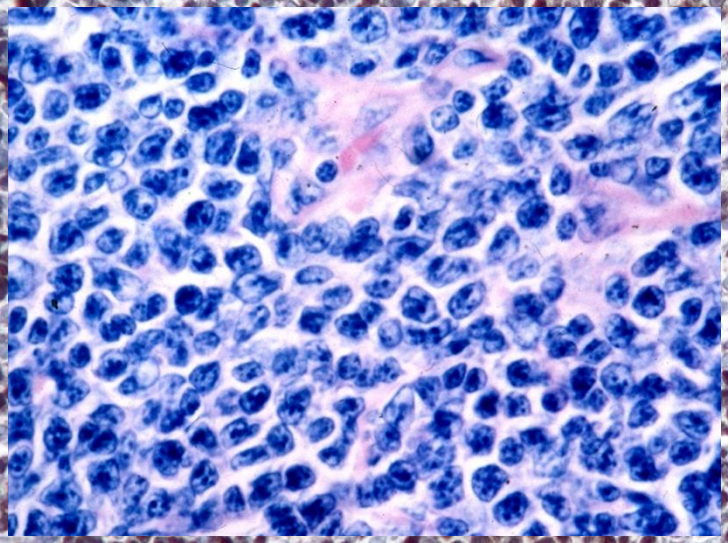
PAX5 espresso dalla maggior parte delle cellule neoplastiche.

Ki67/MIB1 variabile (+ elevato nella variante blastoide)

GENOTIPO:

Nel 95% dei casi si osserva la traslocazione t(11;14) (q13;q32) con riarrangiamento dell'oncogene BCL1 e sovraespressione della Ciclina D1

t(11;14) > riarrangiamento del gene BCL1 > sovraespressione della Ciclina D1 nel linfoma mantellare



Centro germinativo residuo

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI

Varianti aggressive

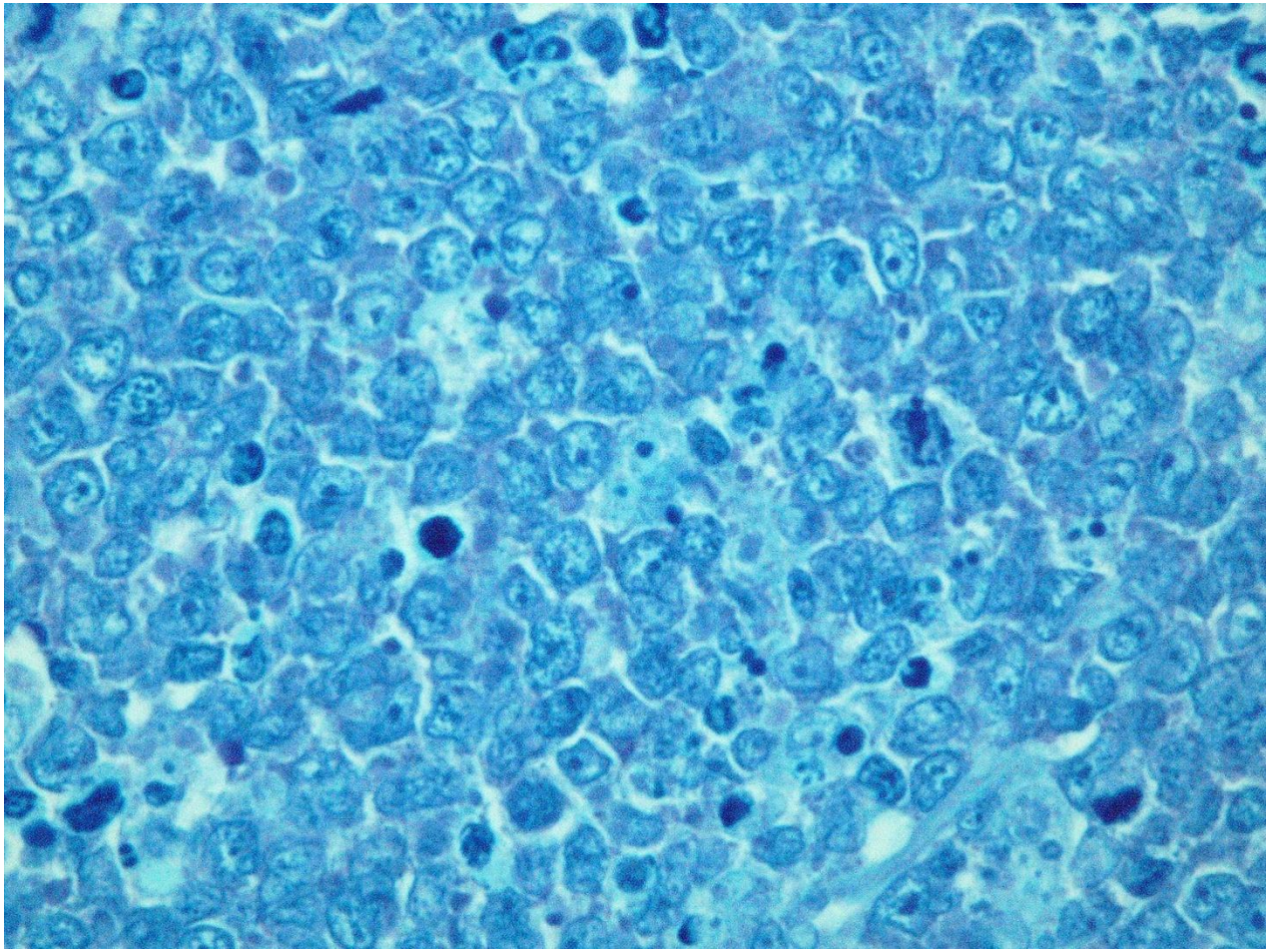
Variante blastoide classica: cellule rassomiglianti a linfoblasti con cromatina dispersa ed elevato indice mitotico (frequentemente 20-30/10HPF)

Variante blastoide pleomorfa: cellule pleomorfe spesso piuttosto voluminose con contorno nucleare ovalare o irregolare, citoplasma generalmente pallido e nucleoli spesso prominenti, in almeno una parte della popolazione cellulare

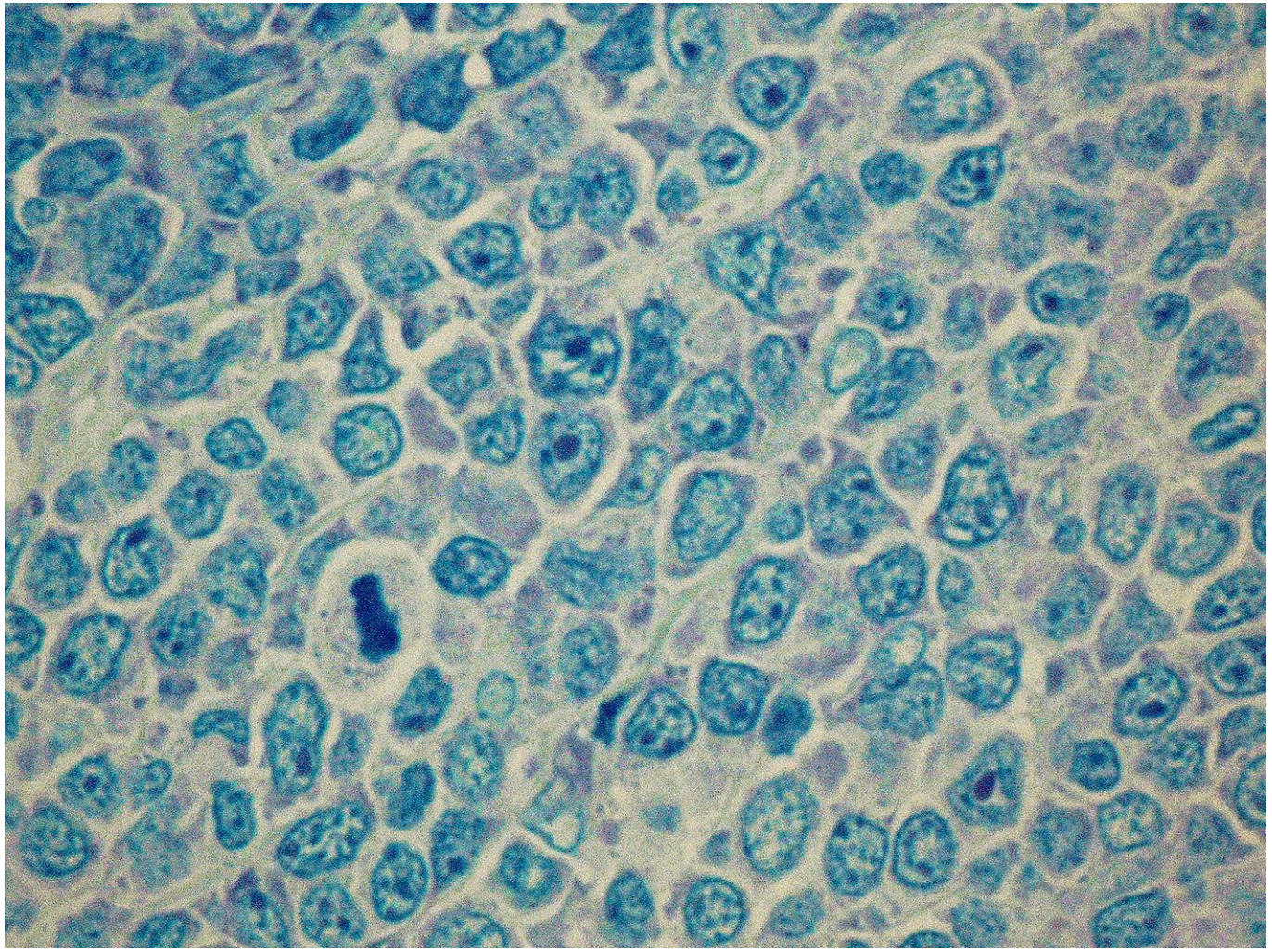
Altre varianti

Variante a piccole cellule: piccoli linfociti rotondi con cromatina nucleare più addensata interposti alla popolazione linfomatosa tipica di cui possono rappresentare la quota prevalente

Variante tipo zona marginale: prevalenti aggregati focali di cellule con abbondante citoplasma chiaro simili alle cellule della zona marginale o ai linfociti B monocitoidi che fanno somigliare il quadro morfologico ad un linfoma della zona marginale; questi foci di linfociti a citoplasma chiaro possono rassomigliare anche ai centri proliferativi della leucemia linfatica cronica / linfoma a piccoli linfociti

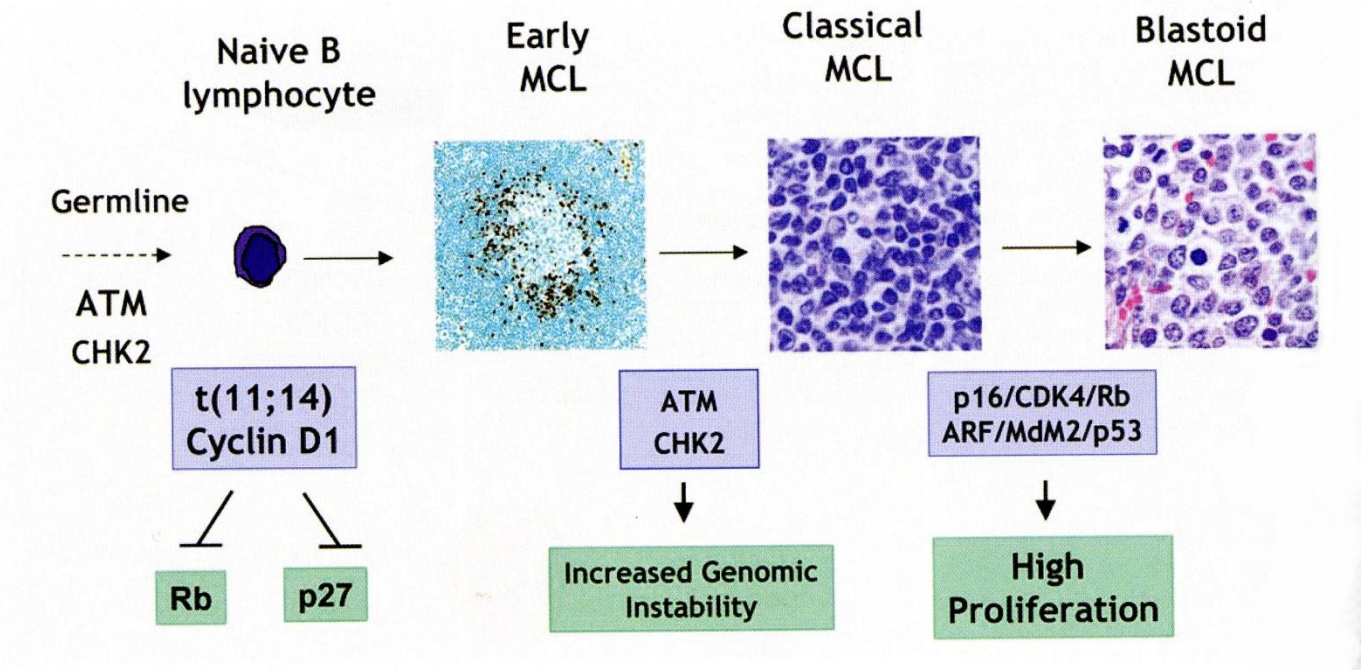


Linfoma mantellare: variante blastoide



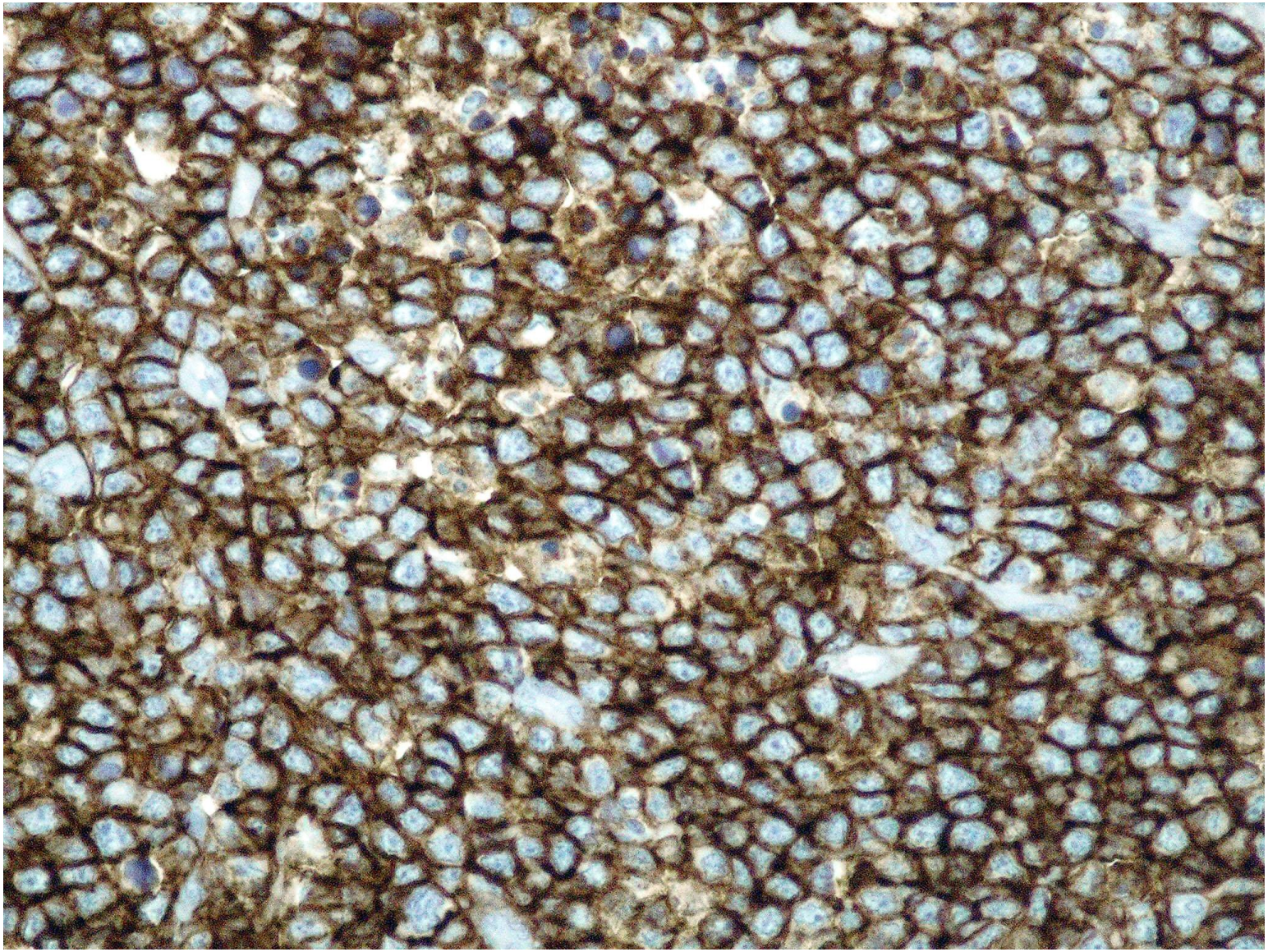
Linfoma mantellare: variante blastoide

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI



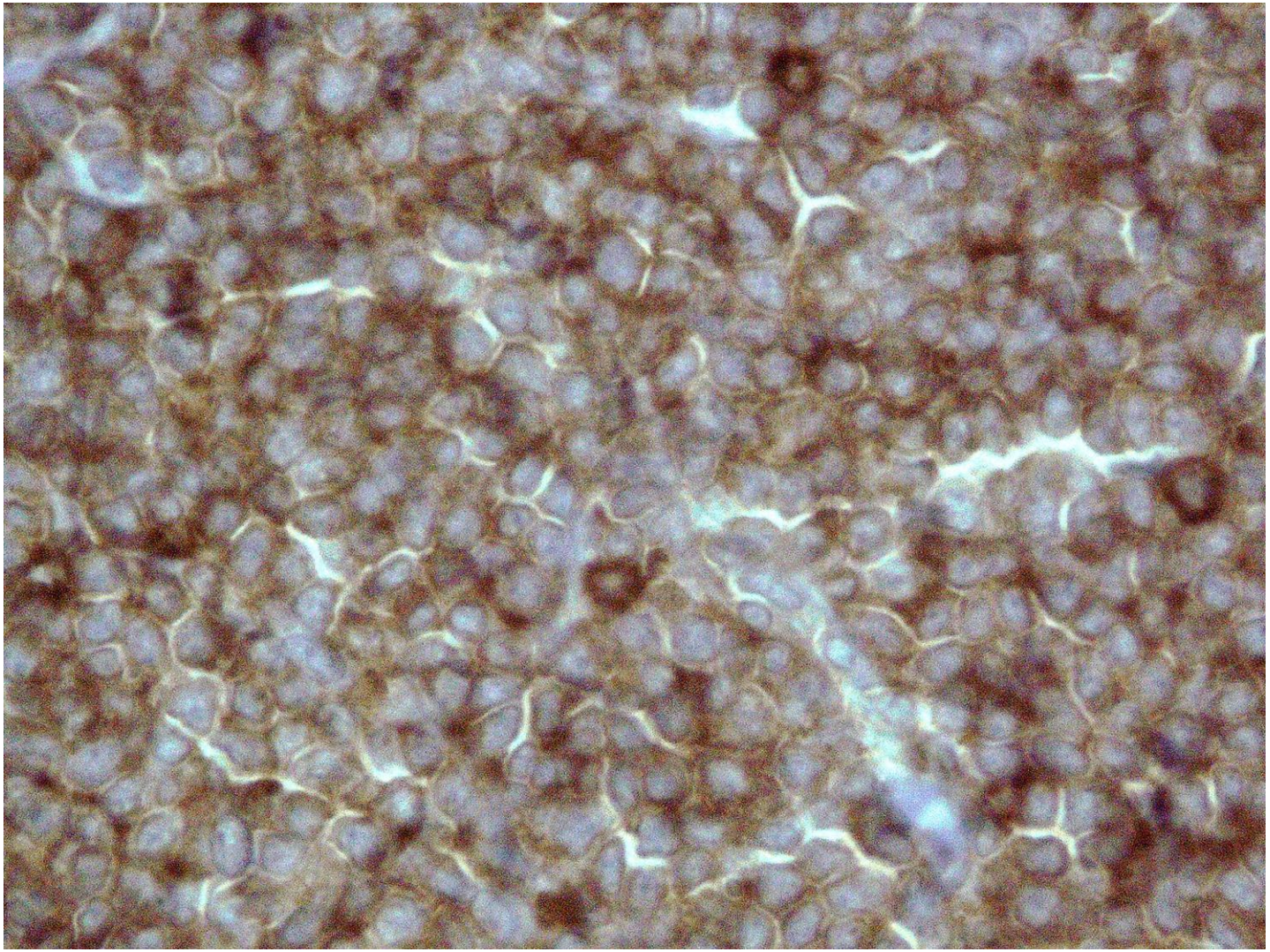
Patogenesi e progressione:

mutazioni inattivanti germline di ***ATM*** o di ***CHK2*** facilitano l'insorgenza del linfoma;
la **t(11:14)** avviene nella cellula B immatura e porta a disregolazione costitutiva della ciclina D1 e a conseguente espansione delle cellule tumorali B nella zona mantellare del follicolo;
Successivamente l'inattivazione delle pathways di risposta ai danni del DNA facilitano lo sviluppo di ulteriori alterazioni genetiche e portano ad ulteriore espansione delle cellule MCL con morfologia classica; l'aumentata instabilità genetica può avere come target geni del ciclo cellulare e pathways regolatorie della senescenza che favoriscono la comparsa di varianti più aggressive.



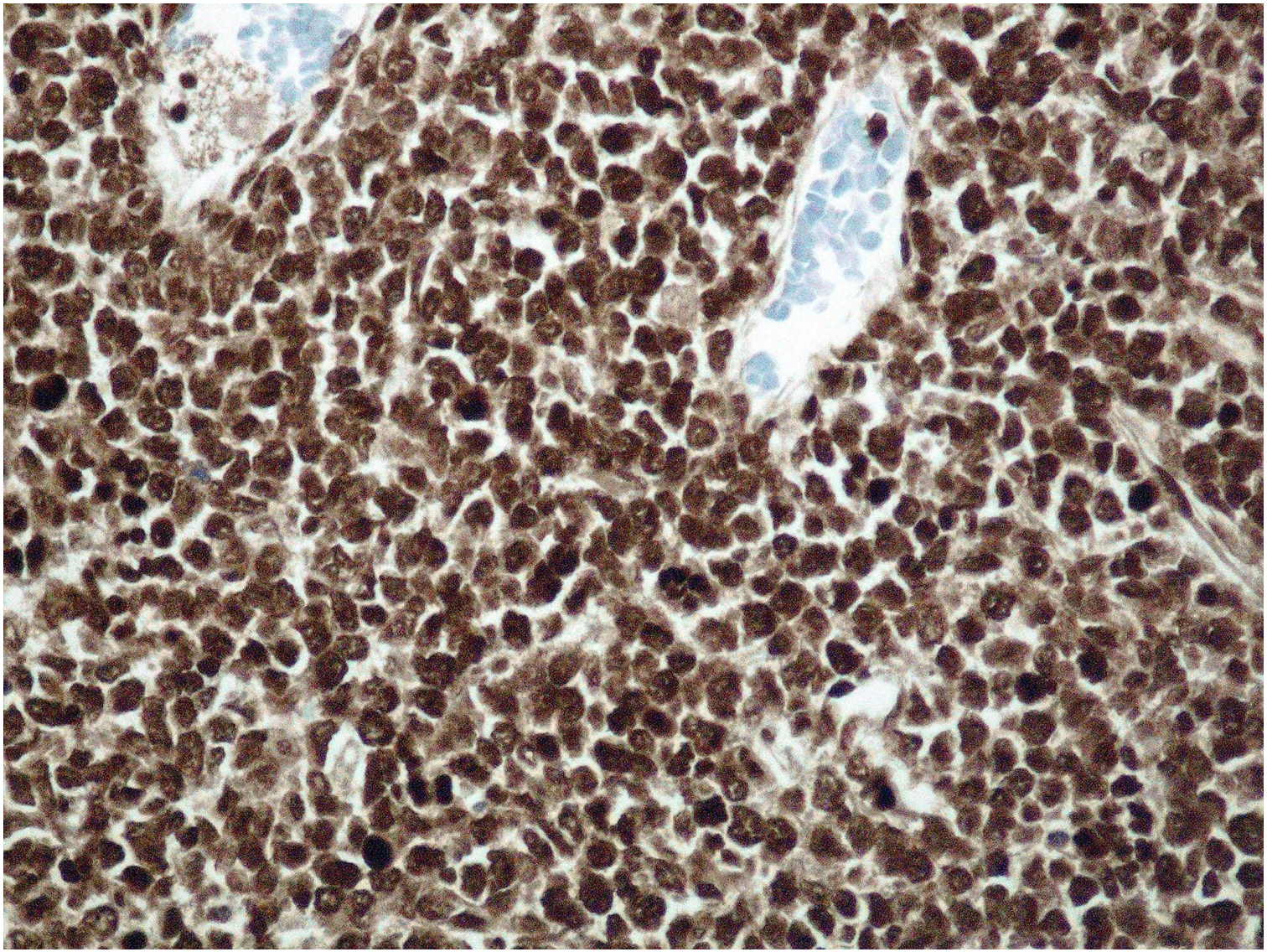
Linfoma mantellare

CD20



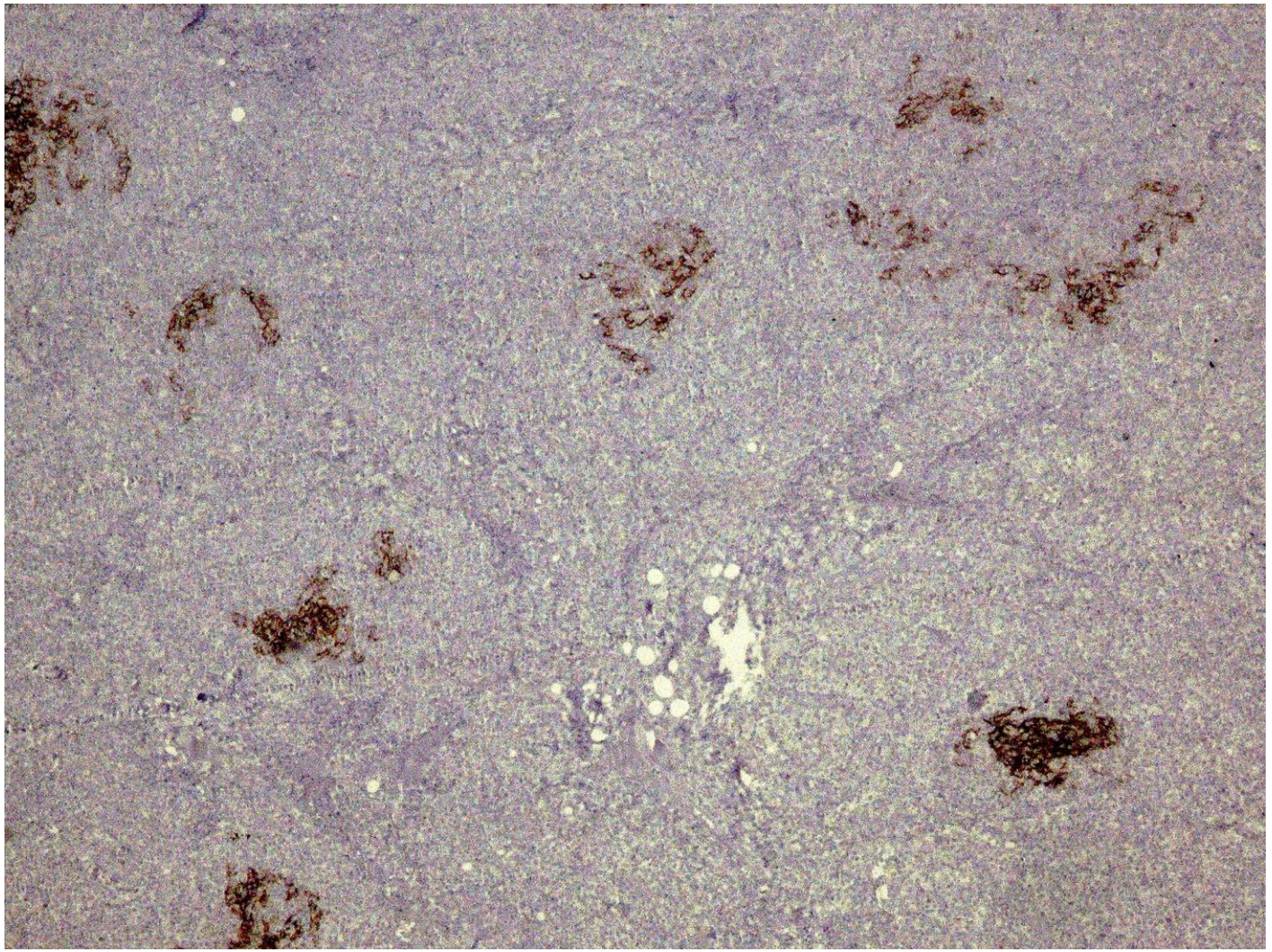
CD5

Linfoma mantellare



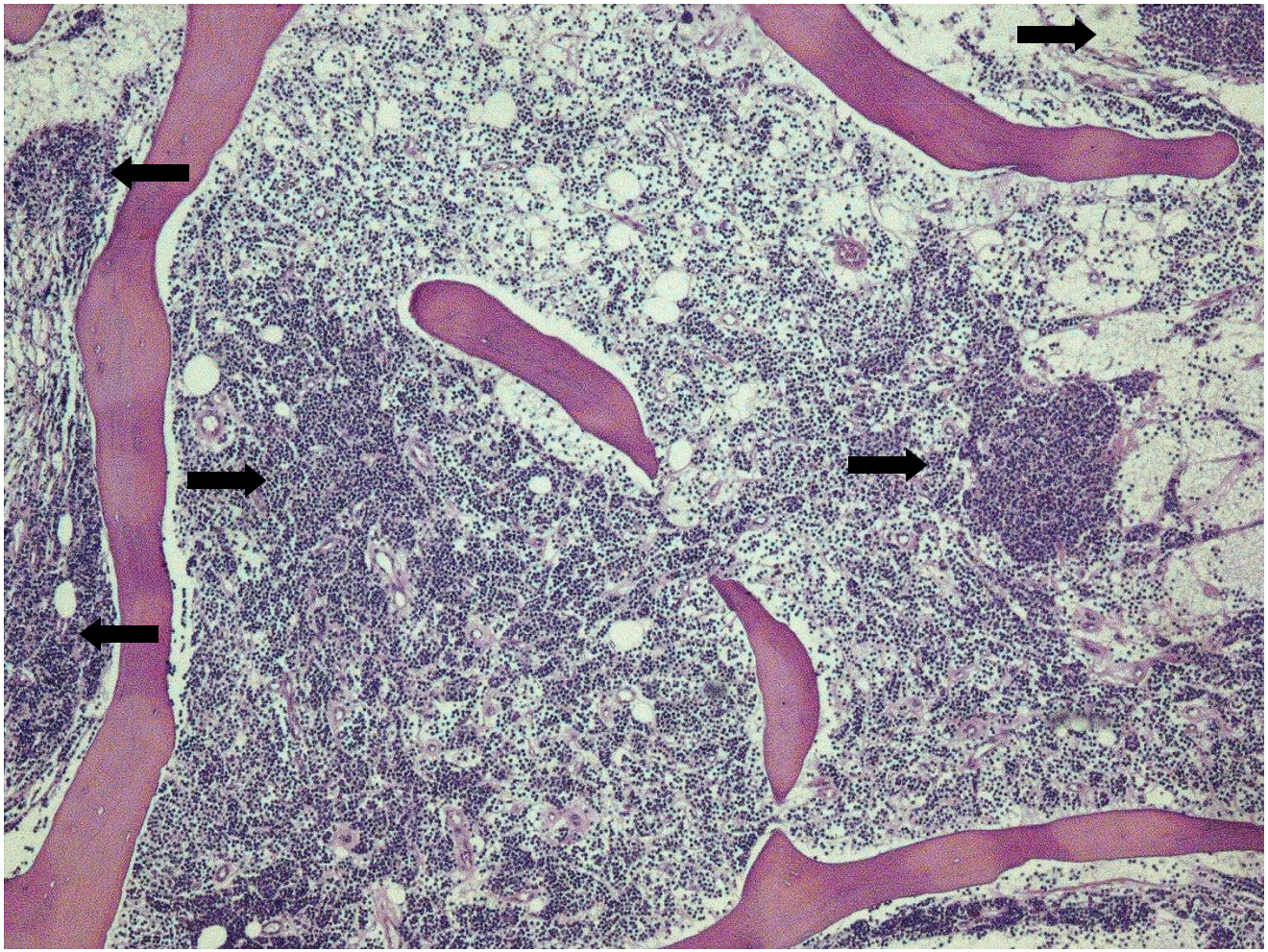
Linfoma mantellare

Ciclina D1 (bcl1)

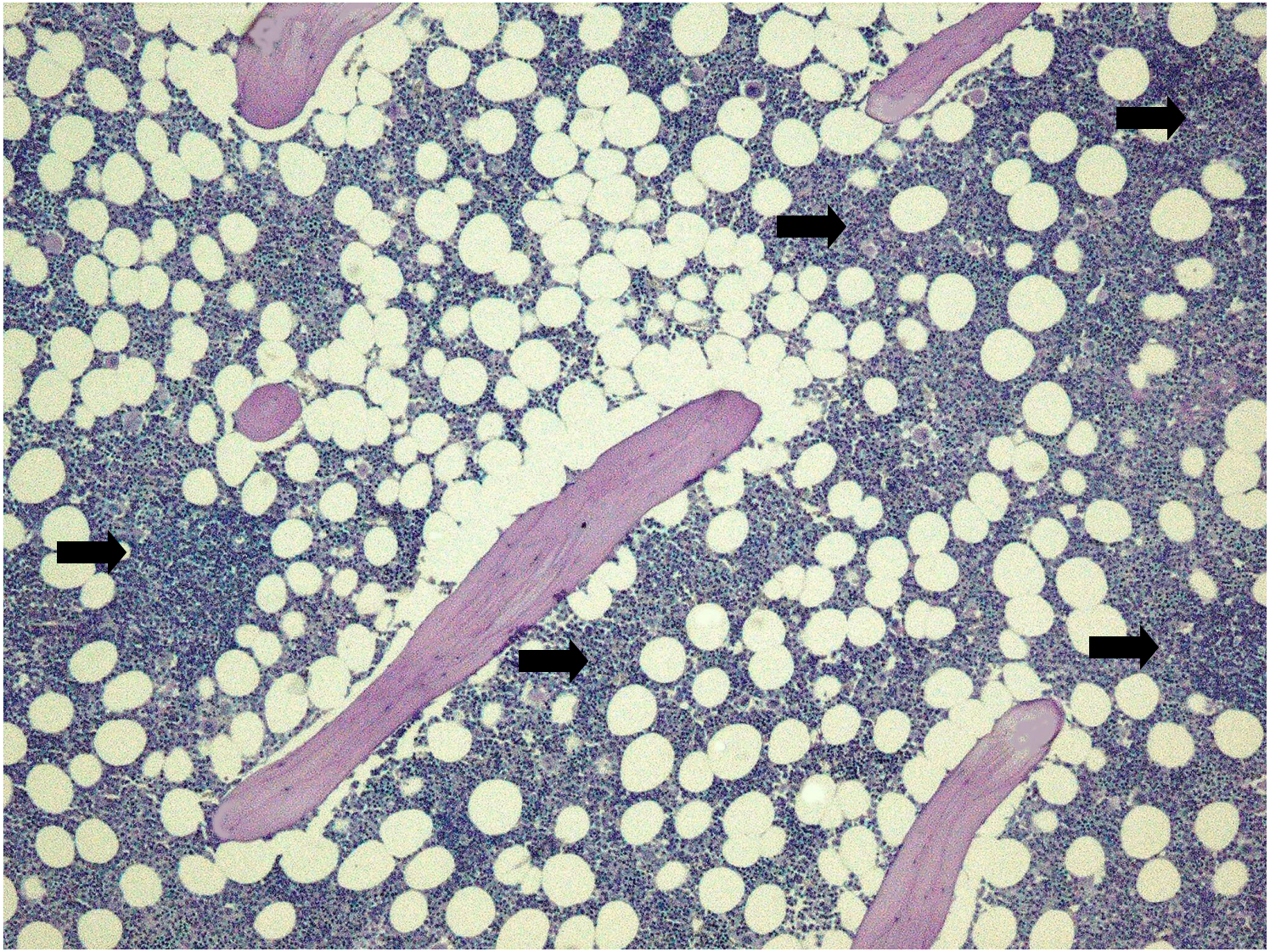


CD23

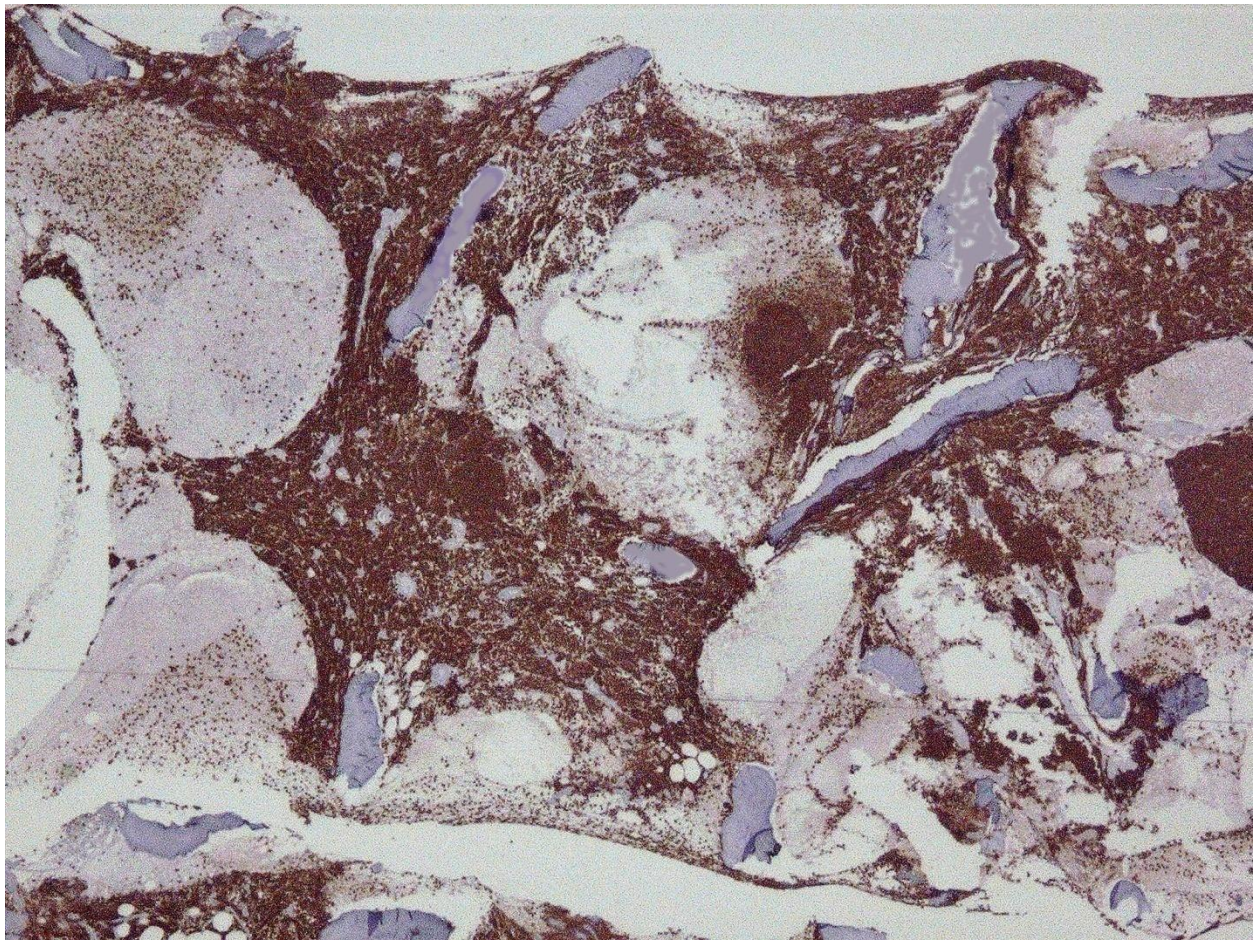
Linfoma mantellare: residui follicolari (cellule dendritiche)



Linfoma mantellare: localizzazione midollare



Linfoma mantellare: localizzazione midollare



CD20

Linfoma mantellare: localizzazione midollare