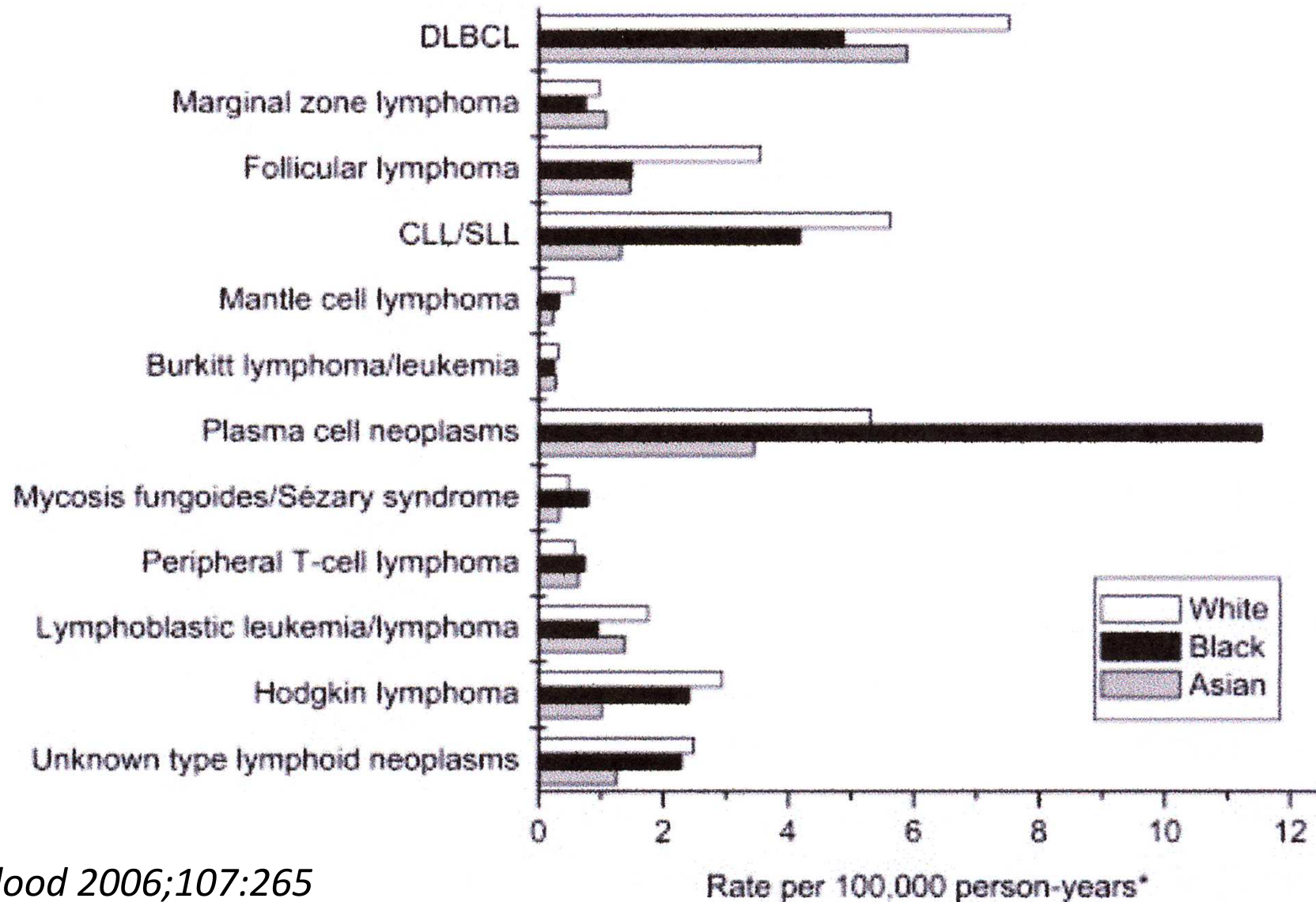


Neue Entwicklungen in der pathologischen Diagnostik

- Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom: *MYC* und *EBV*
- In-situ non Hodgkin Lymphome
- Malignes Melanom und *BRAF*
- Bronchuskarzinom: *EGFR* und *ALK*

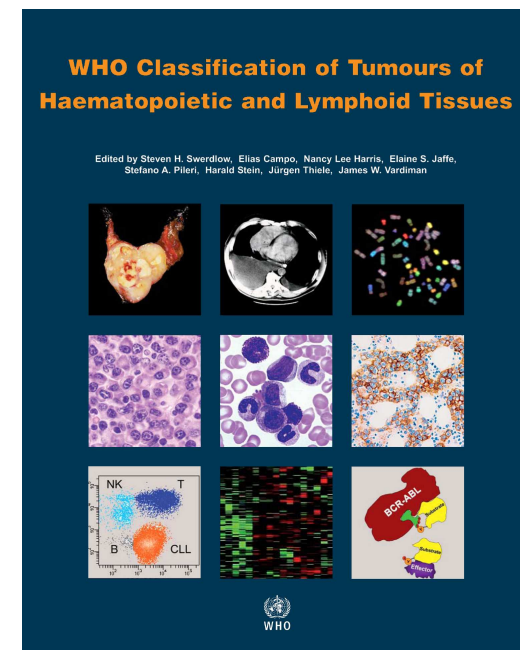
Lymphominzidenz in USA 1992-2001



Blood 2006;107:265

Diffuses großzelliges B-Zelllymphom

- Häufigstes non-Hodgkin Lymphom
- In jedem Lebensalter, gehäuft 7. Dekade
- Zunahme bei älterer Population 1.4%/Jahr
- Nodal: extranodal = 60:40
- Klinisch rasch wachsender Tumor
- Immunphänotypisch CD20+
- Genetisch komplex; 20-30% *BCL2*, *BCL6* , 5-14% *MYC* Abnorm.
- 50% heilbar



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 8, 2006

VOL. 354 NO. 23

A Biologic Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling

Michael Hummel, Ph.D., Stefan Bentink, M.S., Hilmar Berger, M.D., Wolfram Klapper, M.D., Swen Wessendorf, M.D., Thomas F.E. Barth, M.D., Heinz-Wolfram Bernd, M.D., Sergio B. Cogliatti, M.D., Judith Dierlamm, M.D., Ph.D., Alfred C. Feller, M.D., Martin-Leo Hansmann, M.D., Eugenia Haralambieva, M.D., Lana Harder, M.D., Dirk Hasenclever, Ph.D., Michael Kühn, Dido Lenze, Ph.D., Peter Lichter, Ph.D., Jose Ignacio Martin-Subero, Ph.D., Peter Möller, M.D., Hans-Konrad Müller-Hermelink, M.D., German Ott, M.D., Reza M. Parwaresch, M.D., Christiane Pott, M.D., Andreas Rosenwald, M.D., Maciej Rosolowski, Ph.D., Carsten Schwaenen, M.D., Benjamin Stürzenhofecker, Ph.D., Monika Szczepanowski, Ph.D., Heiko Trautmann, M.S., Hans-Heinrich Wacker, M.D., Rainer Spang, Ph.D., Markus Loeffler, M.D., Ph.D., Lorenz Trümper, M.D., Harald Stein, M.D., and Reiner Siebert, M.D., for the Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe*

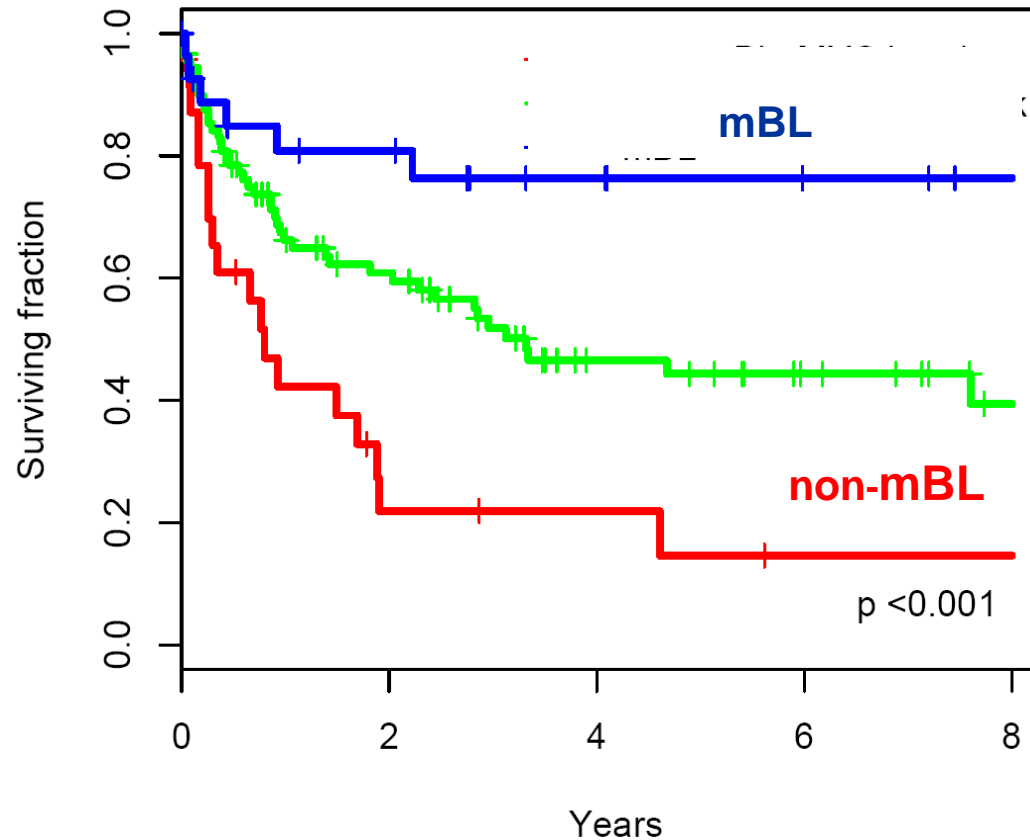
ABSTRACT

BACKGROUND

The distinction between Burkitt's lymphoma and diffuse large-B-cell lymphoma is unclear. We used transcriptional and genomic profiling to define Burkitt's lymphoma more precisely and to distinguish subgroups in other types of mature aggressive B-cell lymphomas.

Address reprint requests to Dr. Stein at Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institute of Pathology, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin Germany, or at Harald.Stein@charite.de.

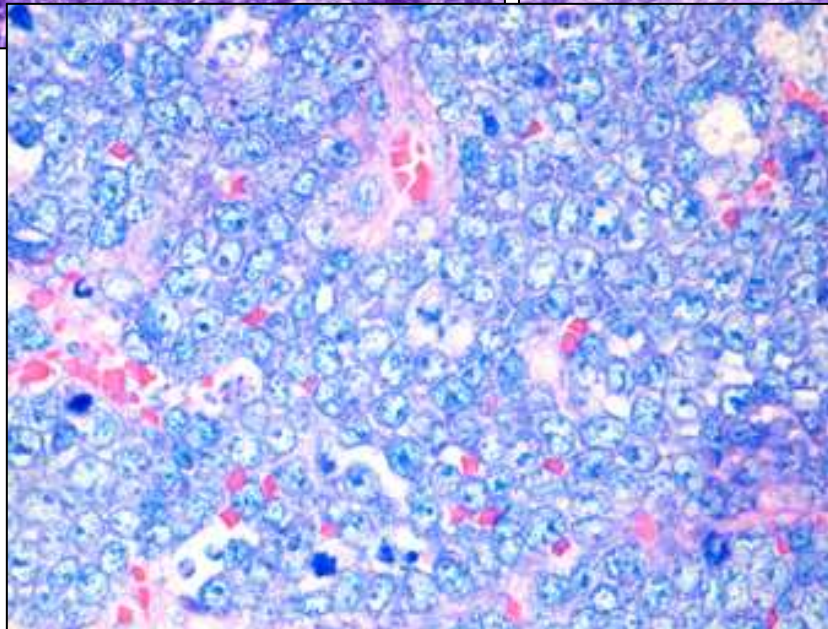
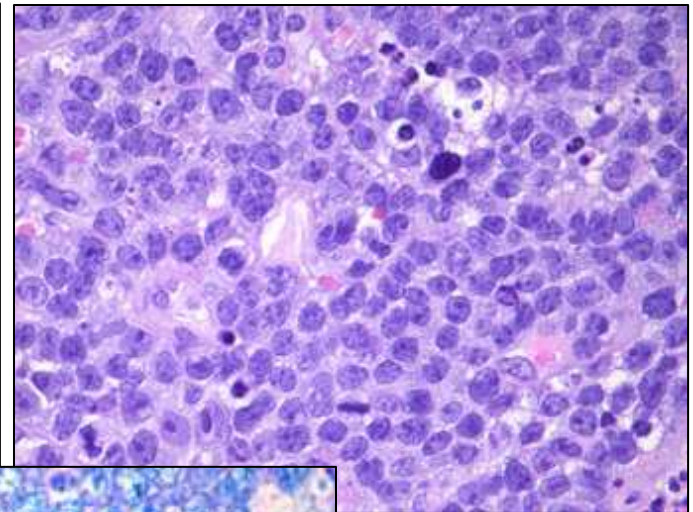
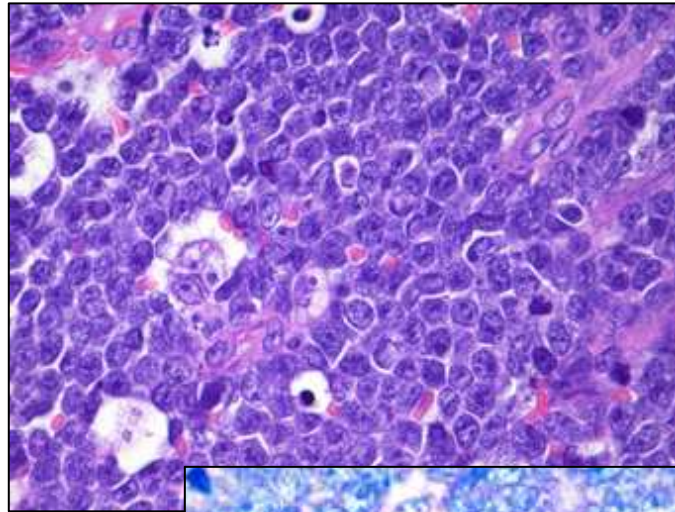
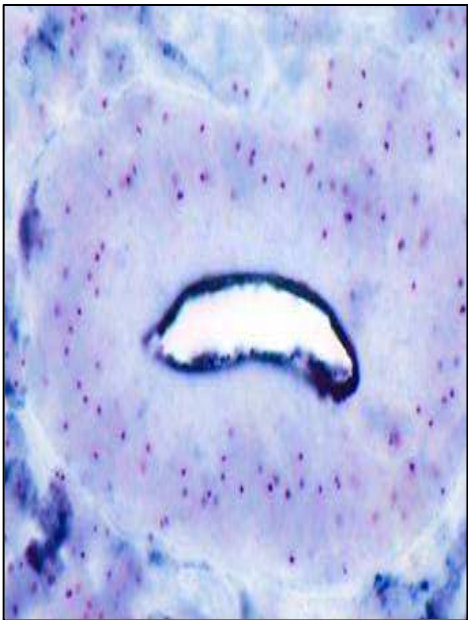
MYC Rearrangement definiert neue prognostische Subgruppe von DLBCL

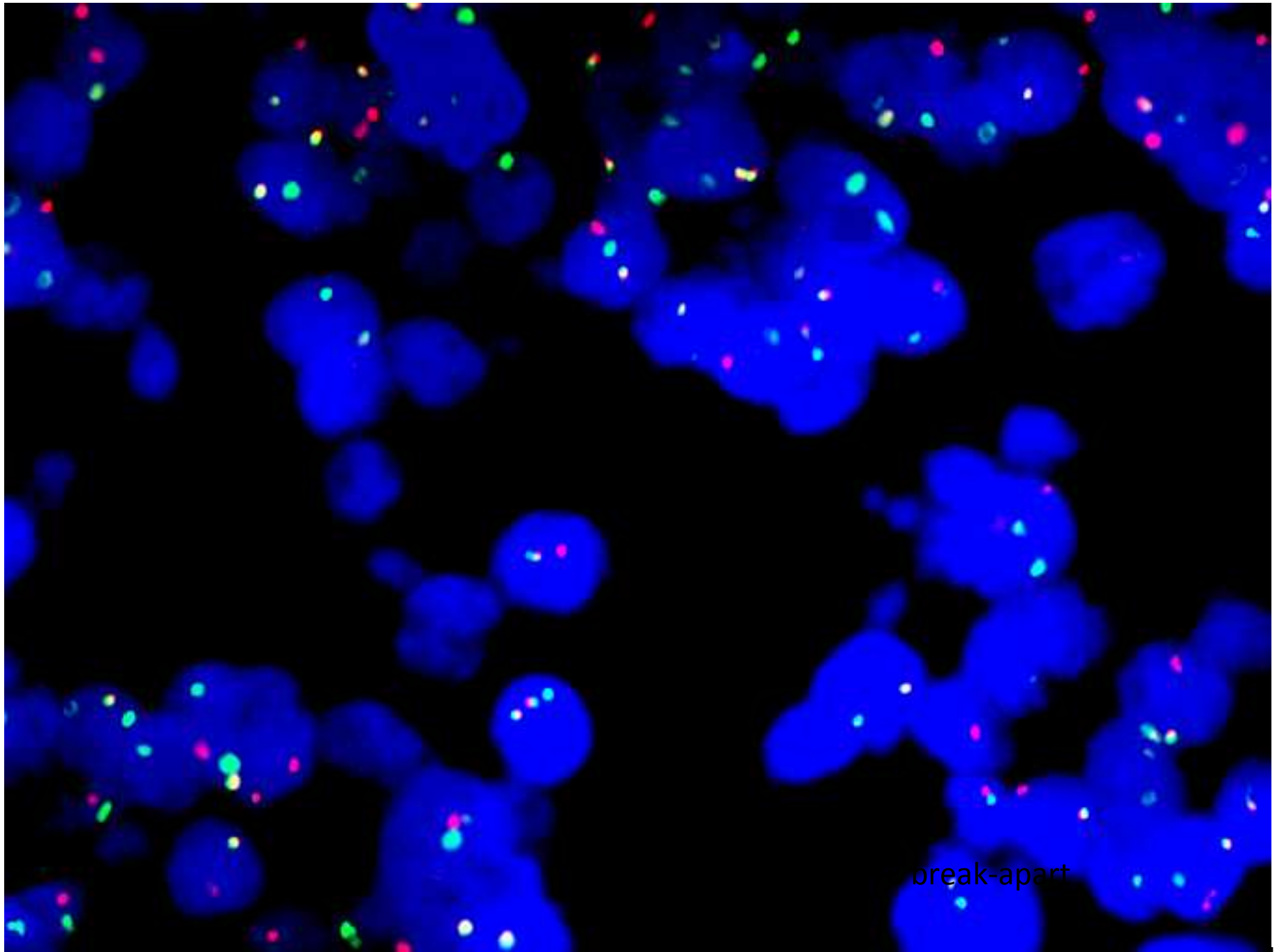


MYC break = favorable prognosis

MYC break = unfavorable prognosis

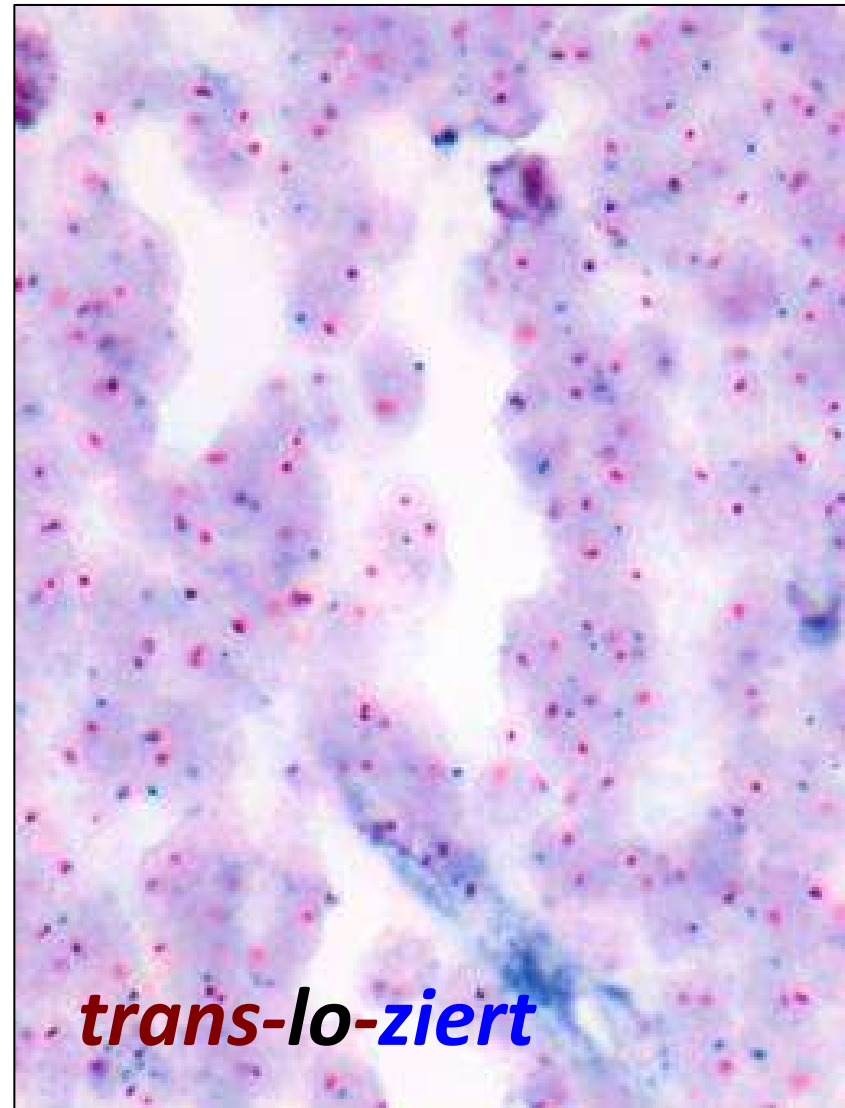
36-jähriger Patient mit 15cm Ileozökaltumor





break-apart

CISH *MYC* break-apart

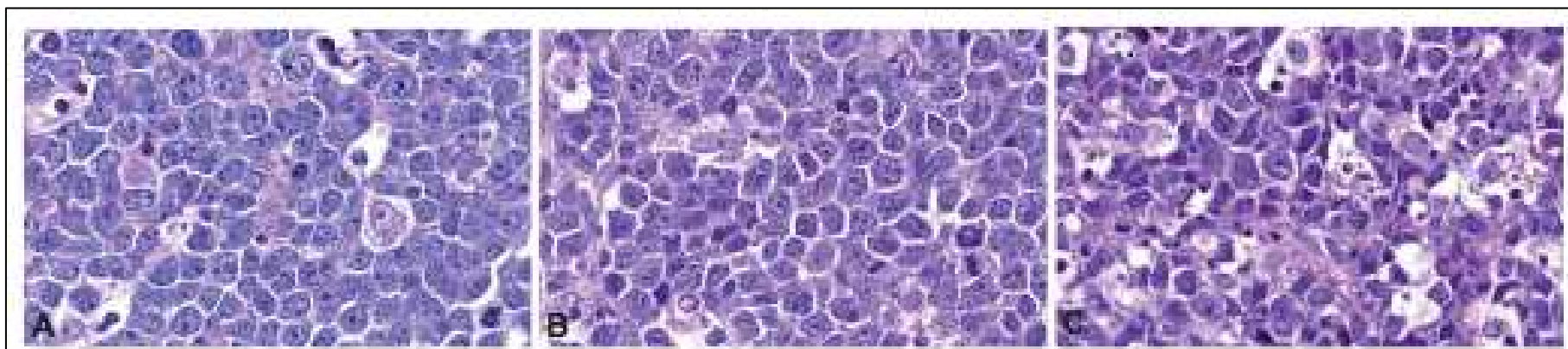


B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma

P.M. Kluin
N.L. Harris
H. Stein
L. Leoncini

M. Raphaël
E. Campo
E.S. Jaffe

BCLUWFIBDLBCLABL

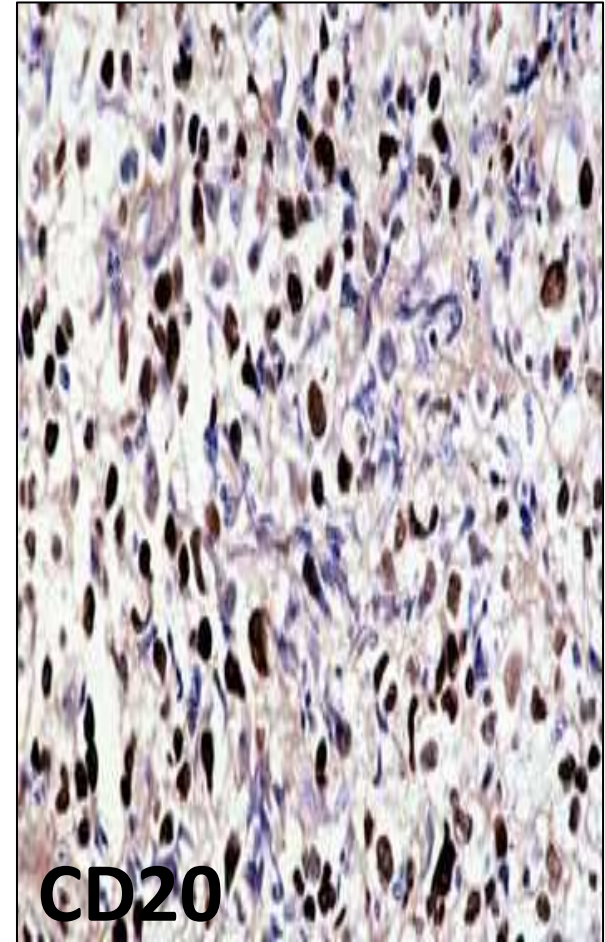
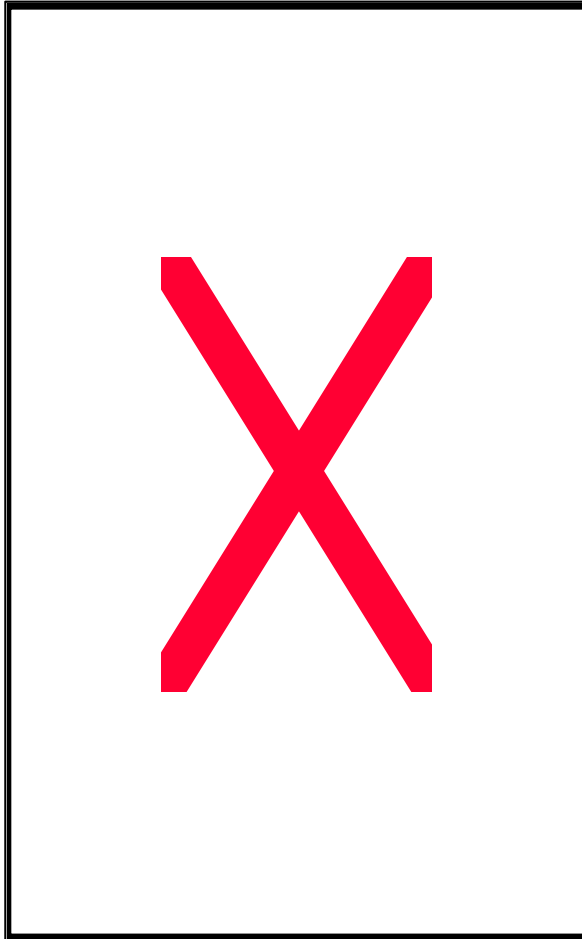
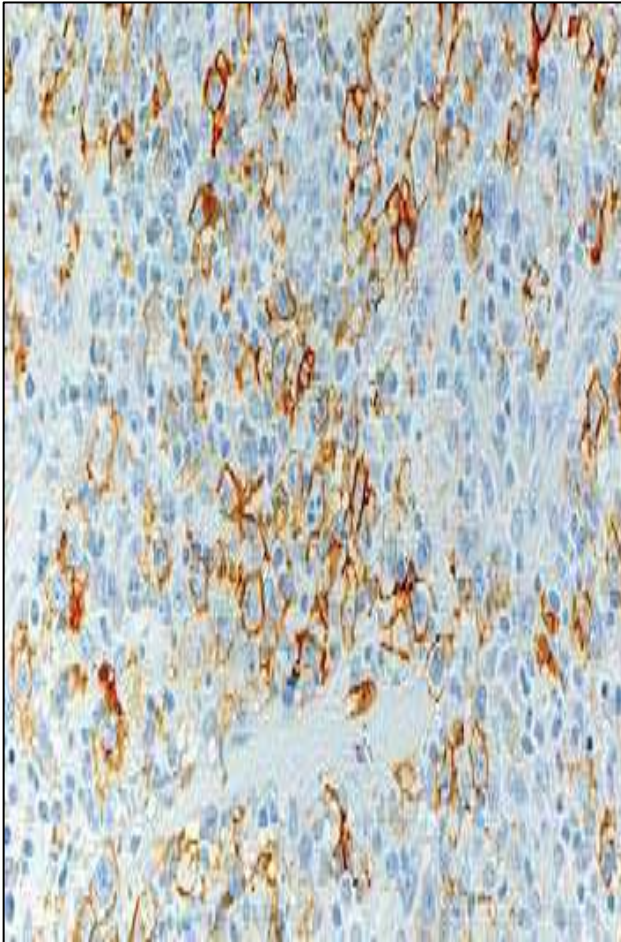


Diagnose	Burkitt	Atypical Burkitt	DLBCL, t(8;14)
„Experten“	9 BL/ 1 atyp. BL	6 BL/ 5 atyp. BL	9 DLBCL/ 2 atyp. BL

EBV und diffuses großzelliges B-Zelllymphom

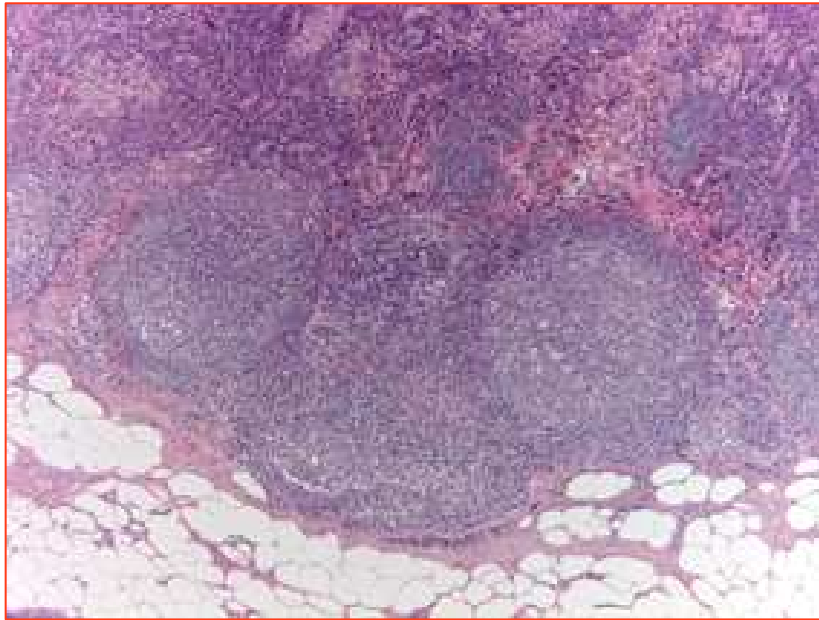
- In Europa seltener (2-5%) als in Asien (8-10%)
- Gehäuft bei älteren Patienten
- Endogene EBV Reaktivierung wegen sinkender Immun-Fitness
- Deshalb eigene WHO Kategorie „EBV+ DLBCL of the elderly“
- Aggressiverer Verlauf, manchmal CD20 negativ
- Bei bestimmter Histologie EBV Nachweis empfohlen

EBV+ DLBCL of the elderly

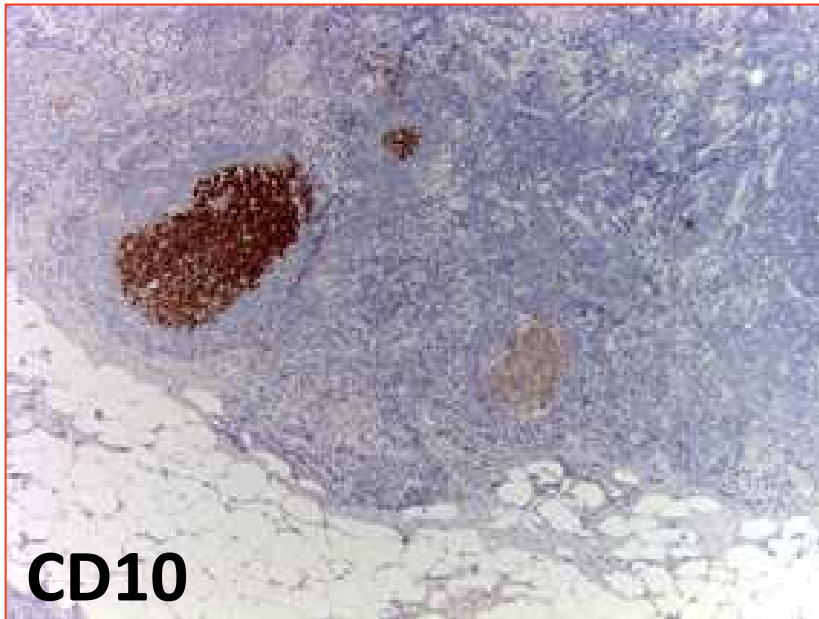


Non-Hodgkin Lymphome *in-situ*

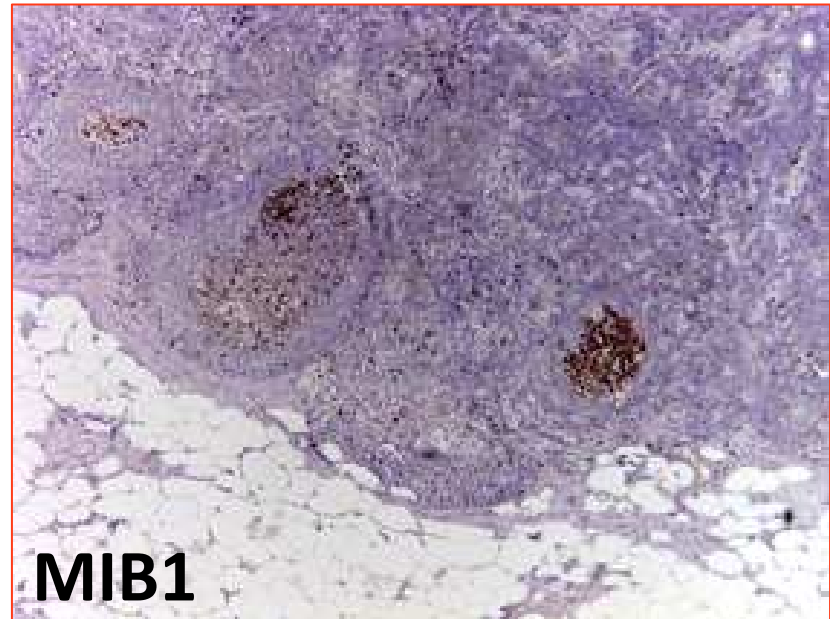
- Carcinoma in situ: präinvasive Neoplasie (Zervix, Harnblase)
- Follikuläres Lymphom “in situ“: auf Keimzentrum beschränkte Ansammlung neoplastischer BCL2+ KZ-Zellen
- Wird bei 2,3% gesunder Individuen angetroffen
- 5% entwickeln manifestes follikuläres Lymphom
- Therapie? Keine, aber Staging und follow-up
- Ätiologie? 50% aller Personen besitzen zirkulierende/sessile t(14;18)+ B-Zellen
- FL in situ könnte lokale Akkumulation dieser Zellen sein



Bcl-2

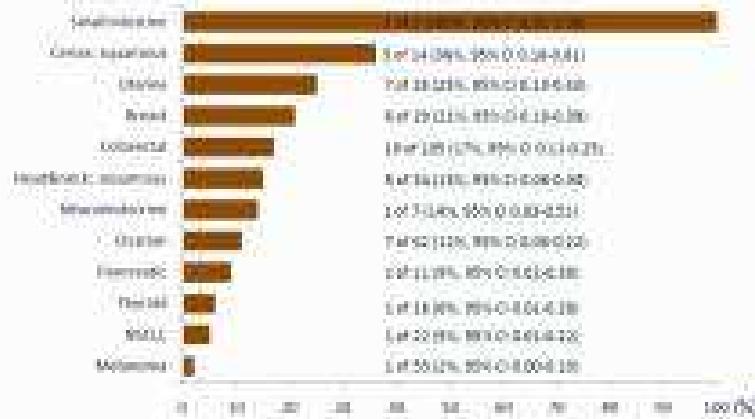


CD10

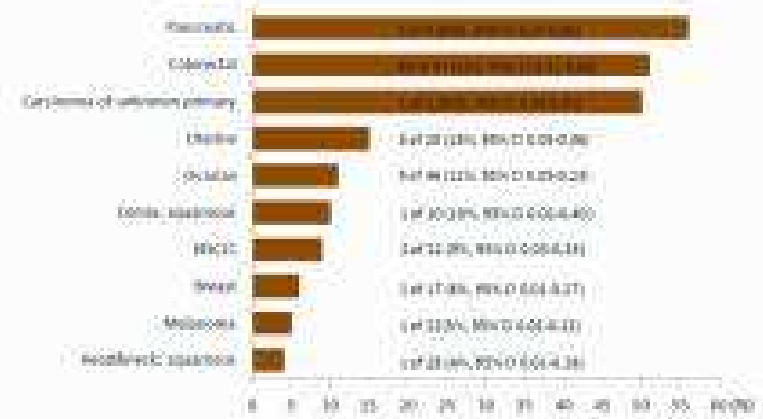


MIB1

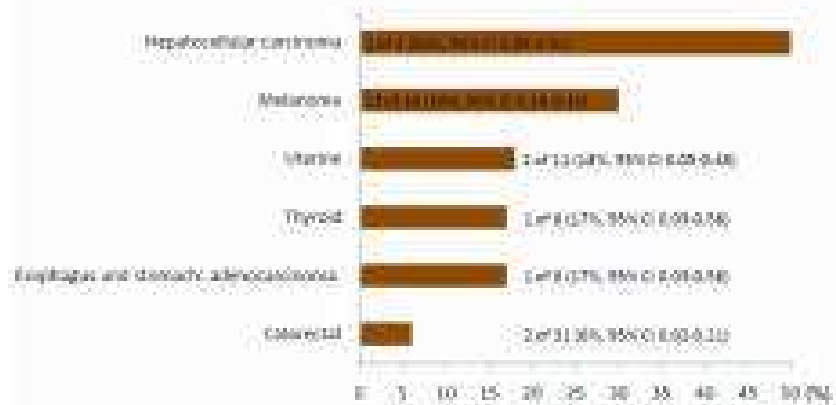
A. PIK3CA Mutations



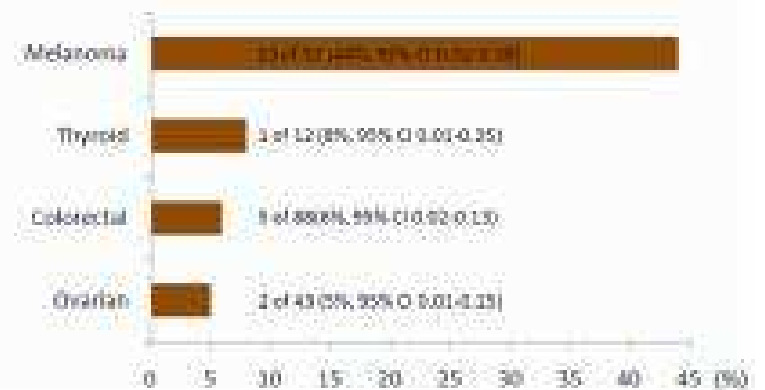
B. KRAS Mutations



C. NRAS Mutations



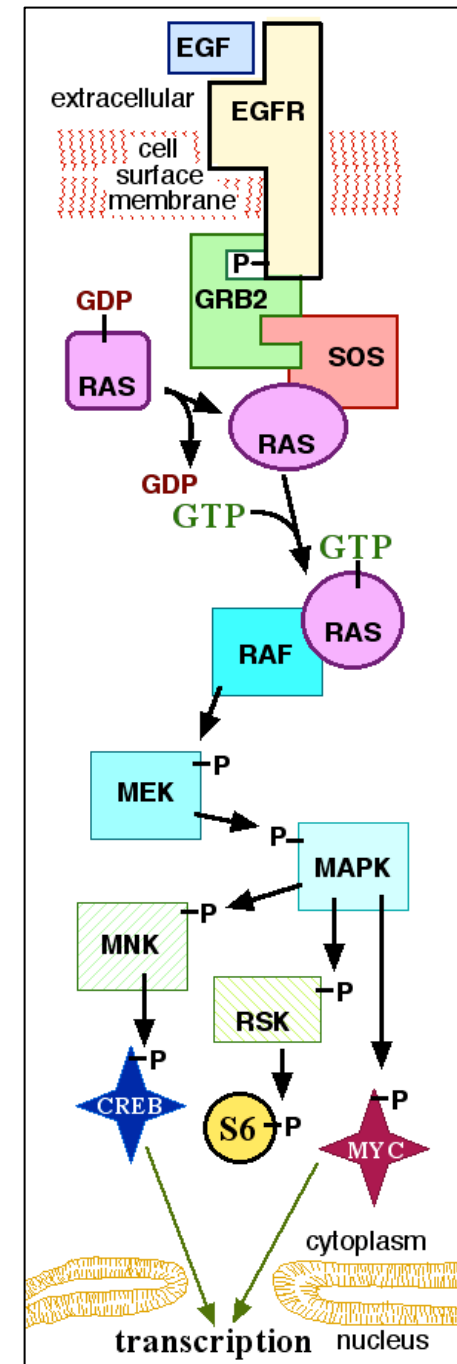
D. BRAF Mutations



BRAF

- Zentrale Rolle im MAP Kinase pathway
- V600E Mutation stimuliert MAPK, induziert Proliferation und fördert Transformation
- Vorhanden in 8% aller humanen Neoplasien

Neoplasie	BRAF Mutation %
Haarzellen Leukämie	100
Langerhanszell Histiozytose	57
Papilläres SD-Karzinom	50
Melanom	50
Kolorektales Karzinom	15
Pulmonales Adenokarzinom	5



Molekulare Diagnostik bei Bronchuskarzinom

- 70% der Patienten mit Bronchuskarzinom benötigen medikamentöse Therapie
- Histologie ist richtungsweisend
- 80-85% sind NSCLC, davon 60% Adenokarzinome
- In Adenokarzinomen ist EGFR überexprimiert
- In 12-14% der Adenokarzinome aktivierende *EGFR* Mutationen (Exon 19 & 21)
- Diese Patienten können auf EGFR-TKI Therapie ansprechen

Empfehlung der Arbeitsgruppe Pulmopathologie der ÖGP:

- *EGFR* Mutationsanalyse bei allen pulmonalen Adenokarzinomen
- Im negativen Fall Immunhistochemie auf ALK, wenn positiv *EML4/ALK*
FISH

Lymphom-imitierende (neue) Entitäten

- Cutaneous T-cell dyscrasia
- Primäre cutane klein-/mittelgroßzellige CD4+ T-Zell Lymphom
- NK cell enteropathy/gastropathy
- Mucocutaneous ulcer
- Traumatic ulcerated granuloma with stroma eosinophilia
- Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear