

A lymphoid tumorok WHO osztályozása

Matolcsy András

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

A „European Society of Pathology” és a „Society for Hematopathology” társaságok létrehozták a hematológiai malignus betegségeknek az új World Health Organization (WHO) osztályozását. Az osztályozás olyan betegségek listáját tartalmazza, melyben az adott tumort annak morfológiai megjelenése, immunfenotípusa, genotípusa és klinikai viselkedése határozza meg. Az WHO osztályozás egy új alapon nyugvó kommunikációs rendszert hozott létre patológusok és onkológusok között, mely az elkövetkezendő időkben segíteni fogja ezen betegségcsoport kezelését és patológiájának megértését. *Magyar Onkológia 45:31–34, 2001*

The European Society of Pathology and the Society for Hematopathology have developed a new World Health Organization (WHO) classification of hematological malignancies. The classification is based on the principle that the classification is a list of entities defined by the combination of morphology, immunophenotype, genetic and clinical features. The WHO classification is a new basis of communications between pathologist and oncologist which will help to understand and treat hematological malignancies. *Matolcsy A. The World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Hungarian Oncology 45:31–34, 2001*



Bevezetés

A patológiai diagnosztika területén talán a lymphoid tumorok patológiája jelenti a legnagyobb kihívást a patológus számára. A lymphoid tumorok problematikája részben arra vezethető vissza, hogy a lymphomák és leukaemiák morfológiai megjelenése és biológiai sajátosságai nagy fokban hasonlítanak a normális hemopoietikus rendszer érési sajátosságaira. További nehézségeket okoz az a tény is, hogy a normális hemopoiesisről és immunrendszeréről ismereteink nem teljesekek. Az elmúlt 20 év során dinamikus változásokon ment keresztül a patológiai diagnosztika, mely különös tekintettel érintette a hemopoietikus rendszer daganatait. Az immunológiai markeranalízisek, valamint molekuláris biológiai és genetikai vizsgálatok segítségével a lymphoid tumorok patológiai sajátosságaiba egyre mélyebb betekintést nyerhettünk. Az új immunológiai és molekuláris vizsgálatoknak köszönhetően új entitások kerültek meghatározásra és elkülönítésre.

Az 1994-ben megjelent „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms” (REAL) osztályozás elsősorban morfológiai és patogenetikai alapokon foglalta össze a lymphoid tumorokról összegyűlt adatokat (3). Ezen osztályozáson további finomítások történtek az elmúlt évek tapasztalatai alapján, és így született meg a napjainkban kiadásra kerülő új World Health Organization (WHO) osztályozása a lymphoid tumoroknak (2).

A WHO osztályozás alapelve

A WHO osztályozás alapelve az, hogy az osztályozásban ún. „valódi entitások” vagy más szóval jól behatárolt lymphoma típusok kerülnek meghatározásra. Az egyes entitások meghatározásánál felhasznált kritériumok a tumorsejtek morfológiai megjelenése, immunfenotípusa, genotípusa és az adott lymphoma klinikai viselkedése (1, 2). Az egyes entitások meghatározásánál ezen főbb kritériumok eltérő súllyal esnek latba, azonban az esetek többségében elsődleges a tumorok morfológiai megjelenése.

A WHO osztályozás több mint 20 külön entitást foglal magában, melyek az esetek többségében egymással sem hisztogenetikailag, sem biológiai sajátosságaikban nem függenek össze. Így nem beszélhetünk a továbbiakban a Hodgkin- vagy a non-Hodgkin-lymphomákról mint külön

Közlésre érkezett: 2001. március 19.
Elfogadva: 2001. március 23.

Levelezési cím:
Dr. Matolcsy András, Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet,
7624 Pécs, Szigeti út 12. Tel.: 72-536-001/1843,
Fax: 72-536-281, E-mail: amatolc@pathology.pote.hu

entitásokról, melyek szövettani megjelenése és klinikai viselkedése egy spektrumot képvisel. Sokkal inkább el kell különíteni ún. „valódi entitásokat”, ahol a morfológia, immunfenotípus és genotípus egyedi patogenezist támogat (1. táblázat).

Az osztályozás magában foglalja a Hodgkin-lymphomákat, non-Hodgkin-lymphomákat, lymphoid leukaemiákat és plazmasejtes tumorokat. A lymphomák és leukaemiák szétválasztása, ahogy az az előző klasszifikációkban történt, nem indokolt, mivel számos betegségnek lehet szolid tumoros és leukaemiás megjelenése.

A tumorsejtek normális megfelelői

Minden osztályozásnak, így a lymphoid tumorok osztályozásának célja, hogy beilleszthető legyen a normális sejterés folyamatába. Ezen rendezési elvet próbálja követni a WHO osztályozás is. Számos

esetben nagy valószínűséggel megállapítható az adott tumor sejteredete és a tumorsejtek érettségi foka, azonban ezen besorolás nem tekinthető teljesnek, mivel a normális immunrendszer éresi sajátosságai a mai napig nincsenek feltérképezve teljes egészében. Ennél fogva a lymphomák mindenáron való besorolása a normális lymphoid differenciáció folyamatába nem célravezető. Sejteredet tekintetében a WHO osztályozás megkülönböztet B-sejtes és T/NK-sejtes non-Hodgkin-lymphomákat valamint Hodgkin-lymphomákat. A sejtek differenciáltságának megfelelően elkülönítésre kerültek a B- és T/NK-sejtes lymphomák esetében *prekurzor sejtes tumorok*, melyek a differenciálatlan lymphoblastos érésnek felelnek meg (lymphoblastos lymphoma, lymphoblastos leukaemia) és *perifériás vagy érett sejtes tumorok*, melyek a B- vagy T/NK-sejt-érés későbbi stádiumainak felelnek meg. A B- és T/NK-sejtes lymphomák klinikai szempontból tovább osztályozhatóak főként leukaemiás, nodális vagy extranodális megjelenésük alapján, azonban külön csoportként ezek nem jelennek meg az osztályozásban. A Hodgkin-lymphomák ugyancsak további két alcsoportra oszthatóak, úgymint noduláris lymphocytá predománns Hodgkin-lymphoma és klasszikus Hodgkin-lymphomák (1. táblázat).

A lymphoid tumorok gradingelése

Az elmúlt években, főként a Kiel osztályozás hatására gyakran elkülönítésre kerültek a többségében kis lymphoid sejtekből felépülő „mérsékelt malignitású” és többségében éretlen blast típusú sejtekből felépülő „kifejezett malignitású” lymphomák (5). A lymphomák ilyen irányú elkülönítése gyakran megkönnyítette az esetek patológiai és klinikai besorolását, azonban a lymphomák genetikai feltérképezése rámutatott, hogy nem minden esetben alkalmazható automatikusan ezen besorolás. Jól példázza ezt a köpenysejtes lymphoma, ahol az „érett” morfológiai megjelenés alapján a tumort a mérsékelt malignitású csoportba kellene sorolni, azonban klinikai viselkedése korántsem barátságos. Hasonlóképpen, a folliculáris lymphomát egységesen jellemzi a t(14;18) transzlokáció, azonban a betegség egyaránt viselkedhet indolens és agresszív tumorként. Ezen megfontolások alapján a WHO osztályozás nem alkalmazza a mérsékelt és kifejezett malignitású csoportokat, hanem állást foglal a tekintetben, hogy egy adott lymphoma entitás morfológiai megjelenése és klinikai viselkedése spektrumot képviselhet.

A WHO osztályozásban történt főbb nevezéktani és besorolási változások

Prekurzor B-sejtes tumorok

Az előző osztályozásokban zavart keltett a lymphoblastos leukaemiák és lymphomák egymáshoz való viszonya, így ezt a kérdést a WHO osztályozás rendezte. A prekurzor B-sejtes leukaemiák és lymphomák azonos biológiai sajátosságokkal

1. táblázat. A lymphoid tumorok WHO osztályozása

I. B-sejtes tumorok

- A. Prekurzor B-sejtes tumorok
– B-lymphoblastos leukaemia/lymphoma
- B. Érett (perifériás) B-sejtes tumorok
– B-sejtes krónikus lymphocytás leukaemia, kis lymphocytás lymphoma
– B-sejtes prolymphocytás leukaemia
– Lymphoplasmocytás lymphoma
– Plasmasejtes myeloma/plasmocytoma
– Nodális marginális zóna B-sejtes lymphoma (+/- monocytoid B-sejtek)
– Extranodális marginális zóna B-sejtes lymphoma MALT típus
– Splenicus marginális zóna lymphoma (+/- villosus lymphocyták)
– Hajassejtes leukaemia
– Folliculáris lymphoma
– Köpenysejtes lymphoma
– Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
– Burkitt-lymphoma

II. T- és NK-sejtes tumorok

- A. Prekurzor T-sejtes tumorok
– Prekurzor T-lymphoblastos lymphoma/leukaemia
- B. Érett perifériás T-sejtes tumorok
– T-sejtes prolymphocytás leukaemia
– T-sejtes granuláris lymphocytás leukaemia
– Agresszív NK-sejtes leukaemia
– Adult T-sejtes lymphoma/leukémia (HTLV1+)
– Extranodális NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus
– Enteropathia-típusú T-sejtes lymphoma
– Hepatosplenicus γ/δ T-sejtes lymphoma
– Subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma
– Mycosis fungoides/Sézary-szindróma
– Anapláziás nagysejtes lymphoma, T/0 sejtes, primer cutan típus
– Perifériás T-sejtes lymphoma (másképpen nem meghatározott)
– Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma
– Anapláziás nagysejtes lymphoma, T/0-sejtes, szisztémás típus

III. Hodgkin-lymphoma

- A. Noduláris lymphocytá-predománns Hodgkin-lymphoma
- B. Klasszikus Hodgkin-lymphoma
– Nodularis sclerosis (grade 1 és 2)
– Lymphocytá-gazdag klasszikus Hodgkin-lymphoma
– Kevertsejtes Hodgkin-lymphoma
– Lymphocytá-depléciós Hodgkin-lymphoma

rendelkező malignus betegségek, melyek között a különbség csak a klinikai megjelenés. Ezen tumorkor esetében a régebben alkalmazott L1, L2 és L3 csoportok meghatározása nem indokolt a továbbiakban. A B-sejtes lymphomák/leukaemiák prognosztikai csoportokba oszthatóak genetikai és molekuláris eltéréseik alapján (2. táblázat).

Krónikus lymphocytás leukaemia és kis lymphocytás lymphoma (CLL/SLL)

A WHO osztályozás egyértelmű állást foglal a CLL és SLL kórképek viszonyáról. A CLL B-sejtes, mérsékelt malignitású lymphoma/leukaemia, mely a csontvelőből indul ki és az esetek többségében leukaemiás vérképpel jár. A betegség kezdeti stádiumában szervi és nodális érintettség nincsen. Az SLL klinikai viselkedését és sejteredetét tekintve teljes mértékben megegyezik a CLL-lel, azonban nodális kiindulású és a betegség korai stádiuma nem jár együtt csontvelői érintettséggel és leukaemiás vérképpel. A két betegség klinikai lefolyásában és prognózisában nem tér el egymástól, így javasolt a két kórkép összevonása CLL/SLL néven.

Folikuláris lymphoma

A follikuláris lymphomák megítélésénél a legvitatottabb a grading kérdése, tekintettel arra, hogy a csoportba sorolt esetek eltérő biológiai és klinikai viselkedéssel rendelkeznek. A betegség prognózisával legjobban korrelál a tumorban lévő centroblastok és centrocyták aránya, valamint a follikuláris és diffúz területek megoszlásának aránya. Ezen paraméterek egyöntetű alkalmazásában nincs egyértelmű szabály a WHO osztályozásban. A legelterjedtebb módszernek a Berard-féle beosztás tekinthető, mely szerint grade 1 (0-5 centroblast/hpf), grade 2 (6-15 centroblast/hpf) és grade 3 (>15 centroblast/hpf) csoportokat különíthetünk el (4). A diffúz területek megítélésére a follikuláris (>75% follikuláris), follikuláris és diffúz (25-75% follikuláris) és diffúz (<25% follikuláris) jelzők ajánlottak.

Köpenysejtes lymphoma

A köpenysejtes lymphoma sajátos immunfenotípusal (CD20⁺, CD5⁺ CD21⁻, cyclin D1⁺) és genotípussal (t(11;14) transzlokáció) rendelkező non-Hodgkin-lymphoma, melynek szövettani megjelenése és klinikai viselkedése eltérő lehet. Általános megfigyelés, hogy a köpenyzóna mintázatú formák a jobb, míg a blastoid citológiával rendelkező formák a rosszabb prognózisú csoportba tartoznak. Ezen megfigyelések alapján a WHO osztályozás ajánlja, hogy a köpenysejtes lymphoma meghatározásánál szerepeljenek a tumor ezen jellemzői.

MALT lymphoma

Az extranodális MALT lymphomáknál központi kérdésként merült fel, hogy használni kell-e a

„high-grade MALT lymphoma” kifejezést vagy a MALT lymphoma kizárólag a kissejtes variánsokra vonatkozik. Konszenzus született a tekintetben, hogy MALT lymphoma diagnózissal kizárólag a kissejtes *Helicobacter pylori*-asszociált eseteket kell érteni. A transzformált MALT eseteket extranodális diffúz nagy B-sejtes lymphoma nével kell illetni, és megjegyezni, hogy a szöveti képből esetlegesen MALT jegyek is felismerhetők.

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma

A diffúz nagy B-sejtes lymphomák morfológiai megjelenés szempontjából heterogén csoportot képeznek, így a WHO osztályozás morfológiai variánsokat, úgymint centroblastos, immunoblastos, T-sejt/histiocyt-gazdag, plasmablastos, multilobált és anaplasiás nagy B-sejtes típusokat különít el. Az egyes morfológiai altípusok klinikai és biológiai viselkedése nem tér el egymástól szignifikánsan, jöllehet a WHO osztályozás javasolja az egyes morfológiai altípusok elkülönítését, hogy a későbbiekben használható legyen más összehasonlító vizsgálatokhoz. A WHO osztályozás elsősorban klinikopatológiai sajátosságok alapján három aránylag ritka diffúz nagy B-sejtes lymphoma altípust különít el primer mediastinális B-sejtes lymphoma, primer effuzionális lymphoma és intravasculáris nagy B-sejtes lymphoma néven. Mindhárom esetben a klinikai viselkedés és a patológiai jellemzők alapján indokolt ezen csoportok elkülönítése.

Burkitt-lymphoma

A REAL osztályozás a klasszikus Burkitt-lymphomán kívül, mint ideiglenes entitást, megkülönböztetett „Burkitt-szerű” vagy más néven „nem-Burkitt” típusú lymphomákat. A REAL osztályozás óta eltelt idő alatt elegendő bizonyíték gyűlt

2. táblázat.
A prekursor B-sejtes leukaemiák és lymphomák genetikai alcsoportjai

| Kromoszomális eltérés | Molekuláris eltérés |
|-----------------------|---------------------|
| t(9;22)(a34;q11) | BCR/ABL |
| t(v;11q23) | MLL átrendeződés |
| t(1;19)(q23;q13) | E2A/PBX1 |
| t(12;21)(p12;q22) | ETV/CBF- alfa |

3. táblázat. A Hodgkin- és anaplasiás nagysejtes lymphomák elkülönítésére használt immunhisztokémiai és molekuláris módszerek

| | Hodgkin-lymphoma | Anaplasiás nagysejtes lymphoma |
|---------------------|------------------|--------------------------------|
| CD15 | +/- | - |
| CD20 | +/- | - |
| CD4 | - | +/- |
| NPH/ALK | - | +/- |
| TCR génátrendeződés | - | +/- |
| IgH génátrendeződés | +/- | - |

össze arra vonatkozólag, hogy ezen entitás fenntartása nem indokolt és a Burkitt-szerű kórképek hasonlóan a Burkitt-lymphomához agresszíven viselkedő tumorok. A WHO osztályozásban a Burkitt-szerű kórképek mint morfológiai variánsok jelennek meg, hasonlóan azon esetekhez, melyekben plasmocytoid differenciáció jelei azonosíthatóak. Ugyancsak megkülönböztet a WHO osztályozás klinikai és genetikai altípusokat endémiás, sporadikus és immundeficiencia-asszociált néven.

Hodgkin-lymphoma

A Hodgkin-kór tekintetében nevezéktani változás történt, miszerint a továbbiakban az entitás Hodgkin-lymphoma néven használatos. A változtatást az indokolta, hogy a Hodgkin-kóros esetekben igazolódott az atípusos sejtek klonális B-sejtes eredete. További változás, hogy az előzőleg nodularis paraganuloma néven ismert entitás nodularis lymphocytá-predominans Hodgkin néven különül el a klasszikus Hodgkin-lymphoma altípusoktól. Az elkülönítést az előbbi kórkép indolens viselkedése indokolta.

Provizionális entitásként a REAL osztályozásban megkülönböztettek „anapláziás nagysejtes lymphoma Hodgkin-like” néven egy entitást, mely a Hodgkin-lymphoma és anapláziás nagysejtes lymphoma közti átmeneti formákat képviselte. A kategória további elkülönítése nem indokolt, mivel a Hodgkin-lymphoma B-sejtes, míg az anapláziás nagysejtes lymphomák többsége T-sejtes tumor. A két entitás elkülönítésére immunhisztokémiai és molekuláris biológiai algoritmus ajánlott (3. táblázat). Az ezen vizsgálatokkal nem differenciálható eseteket a „nem osztályozható” csoportba ajánlatos sorolni.

Nem osztályozható esetek

Bizonyos esetekben a kiegészítő immunhisztokémiai és molekuláris eljárások ellenére sem osztályozhatók bizonyos lymphomák. Az osztályozásba nem sorolhatóságnak számos oka lehet, melyek közül a leggyakrabban a nem megfelelő mintavétel, nem megfelelő mintaelőkészítés és -kezelés, valamint a nem elérhető addicionális vizsgálatok szerepelnek. Természetesen a megfelelően feldolgozott esetekben is előfordulhat, hogy a szövettani, immunhisztológiai és molekuláris feldolgozás alapján nem lehet az adott esetet

besorolni egyetlen WHO entitásba sem. Ezen esetekben a patológiai leletben utalásnak kell lenni arra vonatkozólag, hogy dignitás szempontjából a lymphoma miként kezelendő.

Határterületek (gray zone) a lymphomák megítélésében

A malignus versus reaktív lymphoproliferációk határterülete vagy más szóval „gray zone” gyakran felmerülő kérdés a lymphomák diagnosztikájában. Sajnálatos módon a ma alkalmazott immunhisztológiai és molekuláris vizsgálatok ellenére sem mondható el minden esetben, hogy a malignus versus reaktív kérdés egyértelműen eldönthető. A probléma elsősorban a betegségek természetére illetve patogenezisére vezethető vissza. Számos esetben a lymphomák kialakulása egy többlépcsős folyamat, melyben kaszkádszerű genetikai aberrációk kialakulása vezet a lymphomához. Ezen folyamat a kezdeti fázisban reverzibilis lehet, melyre a legjobb példa a MALT lymphomák regressziója *Helicobacter pylori*-eradikációra. Ugyancsak ezt az elméletet támogatja a t(14;18) transzlokáció előfordulása egészséges egyéneknél. Alapszabály nehezen alakítható ki a malignus folyamat kimondására ezen esetekben, de irányadónak tekinthető az a megközelítés, miszerint a lymphoma hisztológiai jeleinek jelenléte és monoklonalitás egybeesése tumornak tekinthető.

A közlemény az ETT 332/00, OTKA T 032572 és T 034410 pályázatok támogatásával készült.

Irodalom

1. Harris NL, Ferry JA. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. In: Neoplastic Hematology, ed. Knowles DM, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, pp 691-771
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathol* 36:69-87, 2000
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
4. Mann R, Berard C. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1:187-192, 1982
5. Stansfeld A, Diebold J, Kapanai Y, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1:292, 1988