

Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO

Comments on the 4th WHO Classification of Lymphomas

Fabian P.¹, Boudová L.²

¹ Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Šiklův ústav patologie Fakultní nemocnice a LF UK, Plzeň

Nová edice klasifikace WHO lymfoidních novotvarů nepřináší žádné revoluční změny. Po desetiletích zmatků v morfologických klasifikacích se nyní – konečně – nacházíme v období, kdy se třídění lymfomů mění evolučně. V nově vycházející klasifikaci WHO nalezneme několik nových jednotek (např. lymfomů dětského věku), zejména ale došlo k tomu, že lymfomy v předešlé verzi označované za varianty v rámci skupiny DLBCL stojí dnes samostatně. Zajímavou novinkou je definování premaligních stavů. Po letech se tak v novém kabátě vrací problematika prelymfomu, termínu opuštěného až zatracovaného jako matoucího. Tehdy šlo ovšem zejména o morfologicky neobvyklé reaktivní, nenádorové lymfadenopatie. Nyní stojíme před buňkami, nesoucími charakteristické imunofenotypické či genetické změny, ale bez toho, že by jejich přítomnost v těle působila klinické obtíže či vytvářela destruktivní patologické infiltráty. Přirovnání k obdobně se chovající benigní monoklonální gamapati (MGUS) se přímo nabízí.

Dalším jevem, který je společný několika novým jednotkám, je etiopatogenetický podíl některého z virů (EBV, HIV či HHV-8), nově nejen u lymfomů vznikajících v souvislosti s imunodeficitními stavy.

Jako separátní jednotky jsou uvedeny kožní lymfomy, zejména ty, které jsou morfologicky velmi blízké svým extrakutánním protějškům (DLBCL leg type, follicular centre lymphoma).

Změny v klasifikaci u nejčastějších typů lymfomů jsou probrány v následujícím přehledu.

Pozn: Nová klasifikace WHO vstupuje v platnost okamžikem vydání, fakticky pak v závislosti na rychlosti distribuce její knižní podoby.

B-CLL/SLL: Je upřesněna hranice oddělující lymfom od leukemie, v ostatních rysech se nic nemění. Mutační stav genů pro Ig a exprese ZAP 70 a CD 38 jsou považovány za významné prognostické znaky.

Nově je pojmenován preneoplastický stav pro B-CLL/SLL, jež najdeme ve skupině MBL – monoklonálních B lymfocytóz (definovány jako méně než $5 \times 10^9/l$ klonálních B lymfocytů v periferní krvi při absenci extramedulární infiltrace, bez cytopenií či jiných symptomů nemoci). Je otázka, jak se toto označení vžije. Osoby s CD5+CD23+ MBL budou patrně dále diagnostikovány jako nositelé B-CLL.

Mantle cell lymphoma (MCL): Kosmetická úprava v definovaném počtu mitóz nalézáných u blastoidní varianty MCL. Zdůrazněny jsou případy s negativitou cyklinu D1 – většina z nich má deregulaci cyklinu D2 nebo D3. Doposud se expresi cyklinu D1 přikládal značný význam a diagnostikovat MCL bez přítomnosti tohoto znaku vyžadovalo jistou dávku osobní statečnosti. Nesystematicky působí použití termínu „mantle cell lymphoma in situ“, který je poněkud rozpačitě definován jako morfologická varianta a jedním dechem je uvedeno, že může mít dobrou prognózu i bez terapie a současně varováno před případy, kdy je tento morfologický obraz spojen s výrazným klinickým postižením a rychlým, nepříznivým průběhem. Je nicméně dobře,

Práce byla zčásti podpořena grantem IGA MZ ČR č. 9453-3.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

Oddělení onkologické a experimentální patologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: fabian@mou.cz

že se tento termín zavádí a patologové ho mohou používat, a tak se snad v dalším vydání klasifikace WHO dozvíme, jak se věci doopravdy mají.

Folikulární lymfom (FL) nedoznal podstatných změn. Doporučený grading zůstal zachován, jen je nově přípustné souhrnně referovat grade 1–2, neboť prognostický význam obou je shodný. Shodně s předchozí verzí je zdůrazněno, že při nálezů oblastí difúzního růstu blastických elementů je nutné stanovit jako samostatnou diagnózu DLBCL s uvedením procentuálního podílu obou složek (tedy lymfomu folikulárního a velkobuněčného).

Zavedeny jsou varianty FL – „pediatric follicular lymphoma“, „intestinal follicular lymphoma“ a „other extranodal follicular lymphoma“. Dětský FL má tendenci vykazovat tyto znaky: v době diagnózy lokalizovaný, grade 3 a s absencí translokace IgH/bcl-2 a bez exprese bcl-2. Nejčastější kožní B lymfom – „primary cutaneous follicle centre lymphoma“ – je nyní separátní entita, neboť se od uzlinového FL odlišuje jak absencí translokace t(14;18), tak klinickým průběhem.

In situ folikulární lymfom je kolonizace původních B-foliklů buňkami s pozitivitou bcl-2, které ani nemusejí mít cytomorfolonii typickou pro folikulární lymfom. Architektura uzliny je přitom zachována. FL in situ může být projevem synchronního folikulárního lymfomu v jiné lokalizaci (potom jej považujeme za morfologický obraz počínající lymfomové infiltrace) či s onemocněním v remisi (zde se nabízí nezodpovězená otázka, jde-li o minimální reziduální chorobu, nebo ne). Část pacientů zůstává bez projevů malignity, přechod ve FL je častý, ale nikoli obligátní. V některých ohledech se zřejmě jedná o tkáňový korelát cirkulujících klonálních B buněk s přestavbou bcl-2 genu (které ale v krvi nemají jiné genetické změny, a nejsou proto schopny přechodu v progresivní malignitu).

Lymfomy s typickým postižením sleziny: Beze změn jsou vlasatobuněčná leukemie (HCL) a splenický lymfom z vitálních lymfocytů. V nové kategorii „splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable“ je zařazena variantní HCL (aby se tak vyzdvihla její odlišnost, zažitý název jí však zůstal) a provizorně ustanovený „splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma“, jenž se významně překrývá právě s variantní HCL.

Lymfoplazmacytický lymfom (LPL): Jeho určující znaky jsou beze změn, nadále zůstává lymfomem diagnostikovaným „per exclusionem“. Translokace IgH/PAX5 je, oproti původním názorům, u LPL vzácná. Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je definována jako LPL s postižením kostní dřeně a s IgM gamapatií v jakékoliv koncentraci, což je definice odlišná od minulého vydání, kde WM byla chápána jako symptomatická IgM gamapatie, jež může přicházet i v souvislosti s jinými lymfomy než jen LPL.

Mnohočetný myelom (MM): nová verze klasifikace WHO přejímá diagnostická kritéria International Myeloma Working Group a opouští kritéria Salmona a Durieho. Z hlediska histologické diagnostiky je zajímavé, že nadále nepožaduje kvantifikaci plazmatických buněk v kostní dřeni a kritéria pro histologickou diagnózu MM jsou velmi vágní. Zejména

u hraničních infiltrací tak patolog od klasifikace WHO nedostává žádné vodítko ani závazná doporučení, jaké informace by měl biotický náález obsahovat.

MM lze klasifikovat podle chromozomálních translokací a exprese cyklinů D do osmi skupin, podle genových expresních profilů do sedmi podobných skupin. Toto členění může mít významné terapeutické implikace.

Ostatní plazmocelulární dyskrázie nedoznaly podstatných změn, pouze „heavy chain diseases“ jsou nyní zvláštní kategorií, neboť jde v pravém slova smyslu o lymfomy (nadané schopností secernovat těžké řetězce Ig) a jejich klasifikační zařazení vedle plazmocytomu, amyloidózy a dalších chorob z ukládání imunoglobulinů vstuku nebylo systémově správné.

Nodal marginal zone lymphoma (MZL): Je zavedena kategorie „paediatric nodal marginal zone lymphoma“, který je obvykle lokalizovaný na hlavě a krku, ve stadiu I a má excelentní prognózu. Jeho diagnóza může být velmi obtížná, neboť se někdy podobá hyperplazii marginální zóny či progresivní transformaci zárodečných center.

Velkobuněčné lymfomy: Kategorie DLBCL se podle očekávání začíná rozpadat. Dřívější varianty DLBCL (B lymfom bohatý na histiocyty a T lymfocyty, plazmablastický lymfom a DLBCL s expresí ALK) jsou nyní samostatnými jednotkami. Nově vznikly jednotky: „primary DLBCL of the CNS“, „primary DLBCL – leg type“, „EBV-positive DLBCL of the elderly“, „DLBCL associated with chronic inflammation“ a konečně „large B-cell lymphoma arising in HHV-8 associated multicentric Castleman disease“. Zachovány zůstaly další, např. mediastinální či intravaskulární B lymfom nebo lymfomatoidní granulomatóza. Lymfomy z velkých B lymfocytů, které nesplňují kritéria shora uvedených jednotek, spadají pod diagnózu DLBCL-NOS (not otherwise specified). V rámci této stále velké skupiny je zmiňována molekulární (GCL a ABC) a imunofenotypizační (GCB-like a non-GCB-like) klasifikace. Nejsou ale vyžadovány, neboť v současnosti nemají terapeutické dopady.

Burkittův lymfom (BL): Zůstal beze změn včetně plazmocytní varianty, případy tzv. atypické varianty zůstávají pod hlavičkou BL, pokud kromě větší variability jader splňují striktní kritéria pro diagnózu BL. Ty případy, které jsou hraniční mezi DLBCL a BL, mají být propříště zařazeny do skupiny s poetickým názvem: „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma“ (BCLUWIFDLBCLABL). Tyto lymfomy s vysokou proliferací aktivitou byly dosud „z pozice síly“ přiřazeny do jedné nebo druhé kategorie. Od nynějška budou separovány, aby mohly být podrobeny zkoumání a přitom nezkracovaly hodnocení DLBCL a BL.

Hodgkinův lymfom: Je beze změn. Vzácné případy, kdy nelze odlišit klasický Hodgkinův lymfom od DLBCL, budou analogicky předchozímu klasifikovány jako „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma“ (BCLUWIFDLBCLACHL).

Mezi **T lymfomy** přibýly tři jednotky vzácnějších kožních T lymfomů a dvě jednotky pod hlavičkou „EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood“. Další novou provizorní kategorií jsou „chronic lymphoproliferative disorders of NK cells“ – chronická NK lymfocytóza s indolentním průběhem. Od systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL-ALK positive) se jako provizorní odštěpil ALCL-ALK-negative, pohříchu již z definice obtížně odlišitelný od periferního T-lymfomu NOS. Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom jsou nyní po zásluze každý oddělenou jednotkou, byť byly tradičně kategorizovány společně pro téměř shodný histologický obraz.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et