

Pathologie der Lymphome

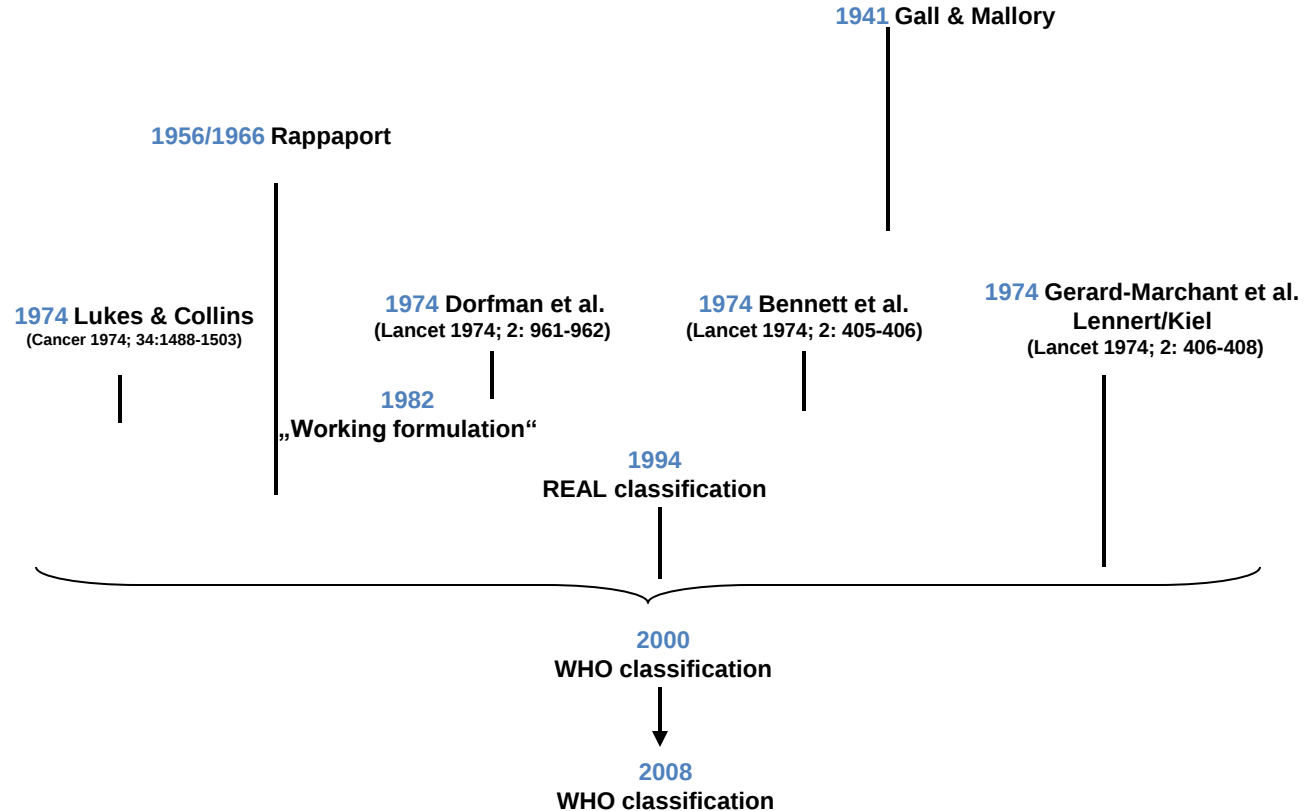
Wolfram Klapper

Institut für Pathologie, Sektion Hämatopathologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Die Neue WHO Klassifikation

- allgemeines zur WHO-Klassifikation
- DLBCL und andere aggressive B-Zell Lymphome
- Follikuläre Lymphome

History of Lymphoma classification



„Neuheiten“ in den WHO Büchern

- **Leichte Anwendbarkeit**
(kurze „essentielle“ und „wünschenswerte“ diagnostische Kriterien)
- **Erweiterte Quellen** (e.g. weitere Online-Bilder, Scans)
- **Breite Beteiligung von Onkolog*innen und Wissenschaftler*innen** und damit mehr als Patholog*innen
- **Breite Beteiligung von** Beiträgen aus **Asien, Afrika, Südamerika**
- **Anwendbarkeit** der diagnostischen Kriterien unter **ressourcenlimitierten** Bedingungen

Großzellige B-Zell-Lymphome (hochmaligne B-Zell-Lymphome)

LARGE B-CELL LYMPHOMA

Large B-cell Lymphoma

- Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
- ALK-positive large B-cell lymphoma
- Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
- High-grade B-cell lymphoma 11q aberration
- Lymphomatoid granulomatosis
- EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
- Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma
- HHV8-unrelated effusion large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary diffuse large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (formerly leg type)
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary mediastinal large B-cell lymphoma
- Mediastinal grey zone lymphoma

Large B-cell Lymphoma

- Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
- ALK-positive large B-cell lymphoma
- Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
- **High-grade B-cell lymphoma with 11q aberration** ← Name geändert
- Lymphomatoid granulomatosis
- EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
- Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- **Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma** ← Neue provisorische Entität
- HHV8-unrelated effusion large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary diffuse large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
- **Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (formerly leg type)** ← Name geändert
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary mediastinal large B-cell lymphoma
- Mediastinal grey zone lymphoma

Large B-cell Lymphoma

- **Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified** ← **Gefühlt 90% des Tagesgeschäftes!**
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
- ALK-positive large B-cell lymphoma
- Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
- Large B-cell lymphoma with 11q aberration
- Lymphomatoid granulomatosis
- EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
- Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma
- HHV8-unrelated effusion large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary diffuse large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (formerly leg type)
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary mediastinal large B-cell lymphoma
- Mediastinal grey zone lymphoma

DLBCL, NOS

- ✓ unveränderte Definition
- ✓ Betonung: Notwendigkeit des Ausschlusses anderer (besser definierter) Entitäten
- ✓ Keine „obligate“ Subtypisierung nach „Cell-of-Origin“
- ✓ Subtypisierung mit molekularen Methoden sollte nach klinischem Bedarf und technischen Voraussetzungen erfolgen

Ich weiss, was Sie sich jetzt fragen

Ich weiss, was Sie sich jetzt fragen

Das war alles zum DLBCL?

Wissenschaftliche Gesamtwetterlage

WHO 2016

- Molekulare Subtypen „Cell of Origin“ (COO) erstmalig in Diagnostik umsetzbar
- Große Erwartungen an damals laufende klinische Studien für molekulare Subtypen mit „targeted therapy“

WHO 2022

- „targeted therapy“ Studien zu COO Subtypen „negativ“
- Genetische Heterogenität der COO Subtypen genauer verstanden – Konzepte für die kleinen Gruppen fehlen noch.
- Vielversprechendste Therapieprinzipien unabhängig von COO (mAb, CART etc)

Prinzipien der WHO-Klassifikation

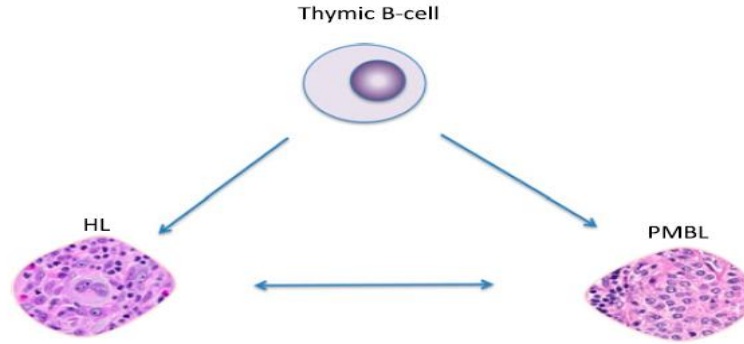
- Änderungen: So viel wie nötig, so wenig wie möglich.
- Nur publizierte Daten (Originalpublikationen)
- Entitäten = biologische Gruppen
(prognostische oder genetische Subtypen unklarer klinischer Signifikanz nur kurz beschreibend erwähnt)
- Empfehlungen zur Diagnose und Benennung von Erkrankungen und Subtypen müssen im klinischen Alltag anwendbar sein.

Ich weiss, was Sie sich jetzt fragen

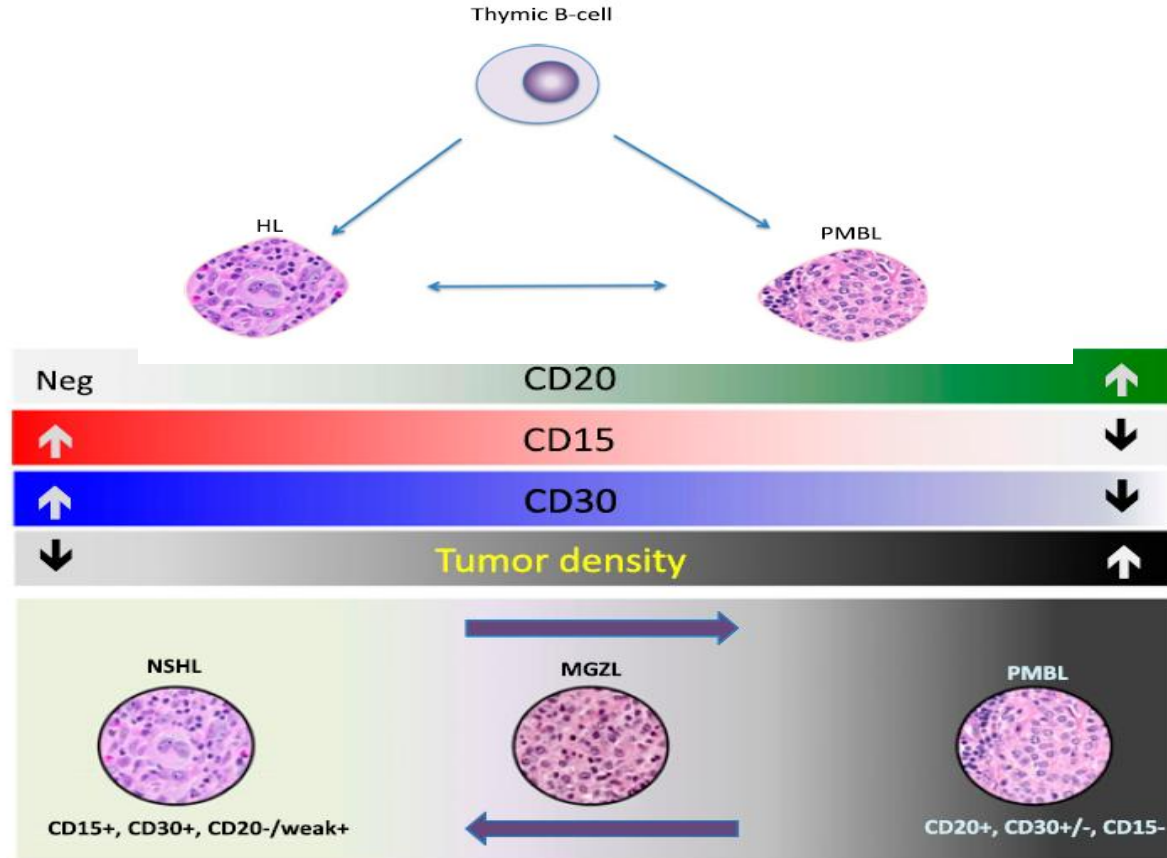
Das war alles zum DLBCL?

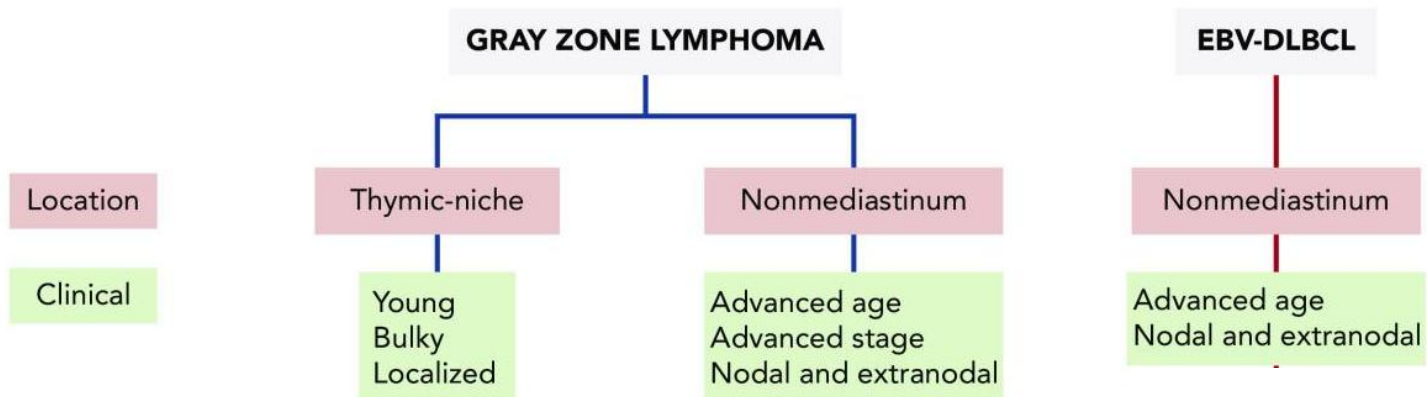
Ja.

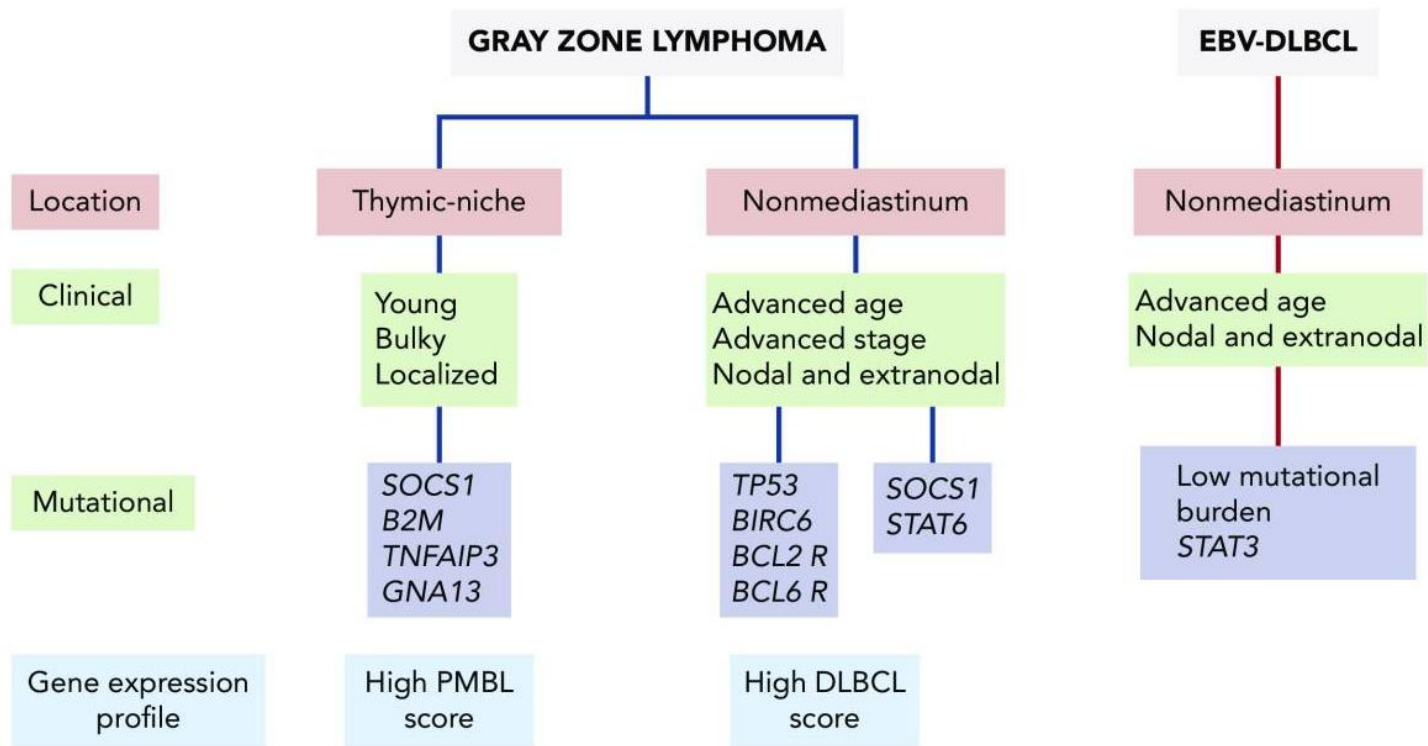
Mediastinal grey zone lymphomas



Mediastinal grey zone lymphomas







Grauzonenlymphome

- Diagnose kann nur an hinreichend **großer Biopsie** gestellt werden.
- **Ausserhalb des Mediastinums** Diagnose sehr **selten**
- mediastinal: „PMBCL-Biologie“
extra-mediastinal: „DLBCL-Biologie“
- **EBV+** Läsionen sind **eher keine Grauzonenlymphome** sondern DLBCL Varianten
- **„Sequentieller“ Histologiewechsel: keine Grauzonenlymphome im engeren Sinne.**
Biologisch zwar selbes Prinzip wie Grauzonenlymphome, sollten aber so benannt und behandelt werden, wie die Histologie zum jeweiligen Zeitpunkt ist.

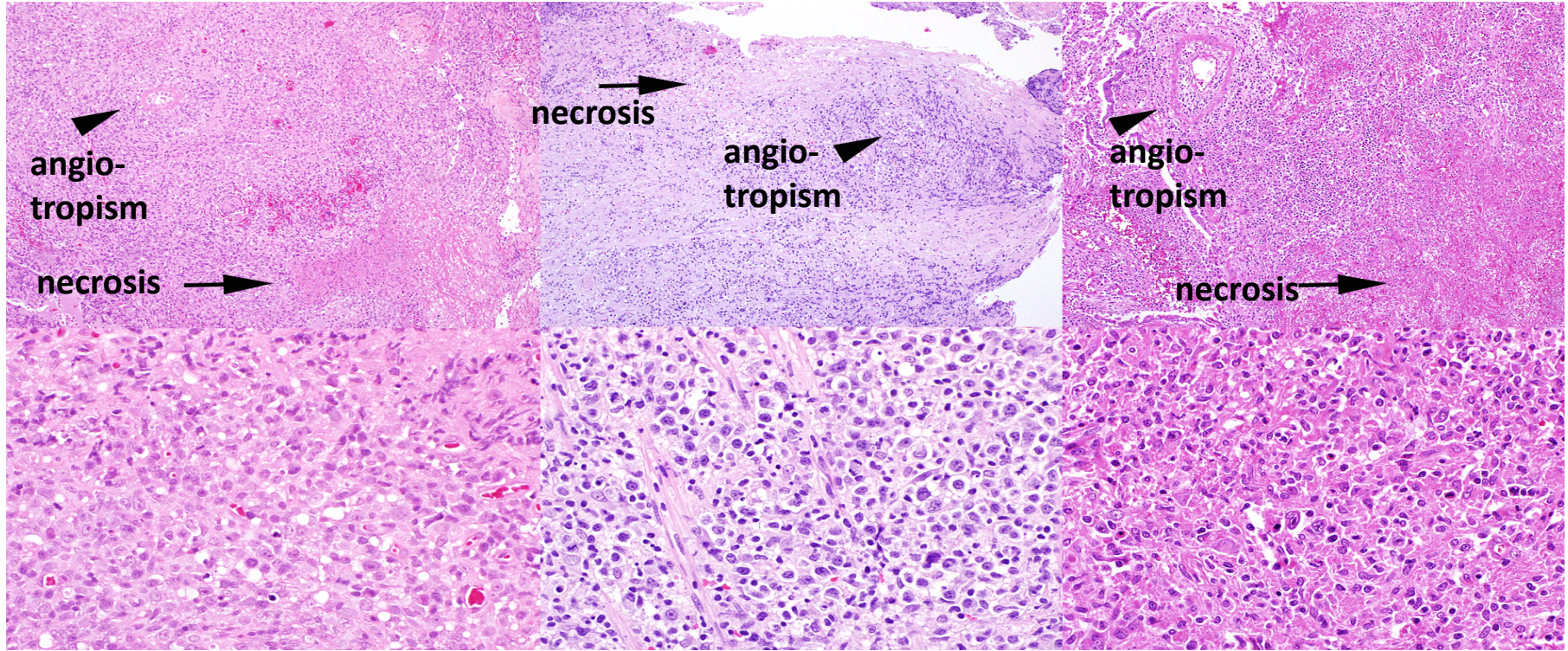
IMMUNSUPPRESSIONS-ASSOZIIERTE VERÄNDERUNGEN

EBV-positive Lymphoproliferationen ähneln sich im histologischen Bild

Patient 1

Patient 2

Patient 3

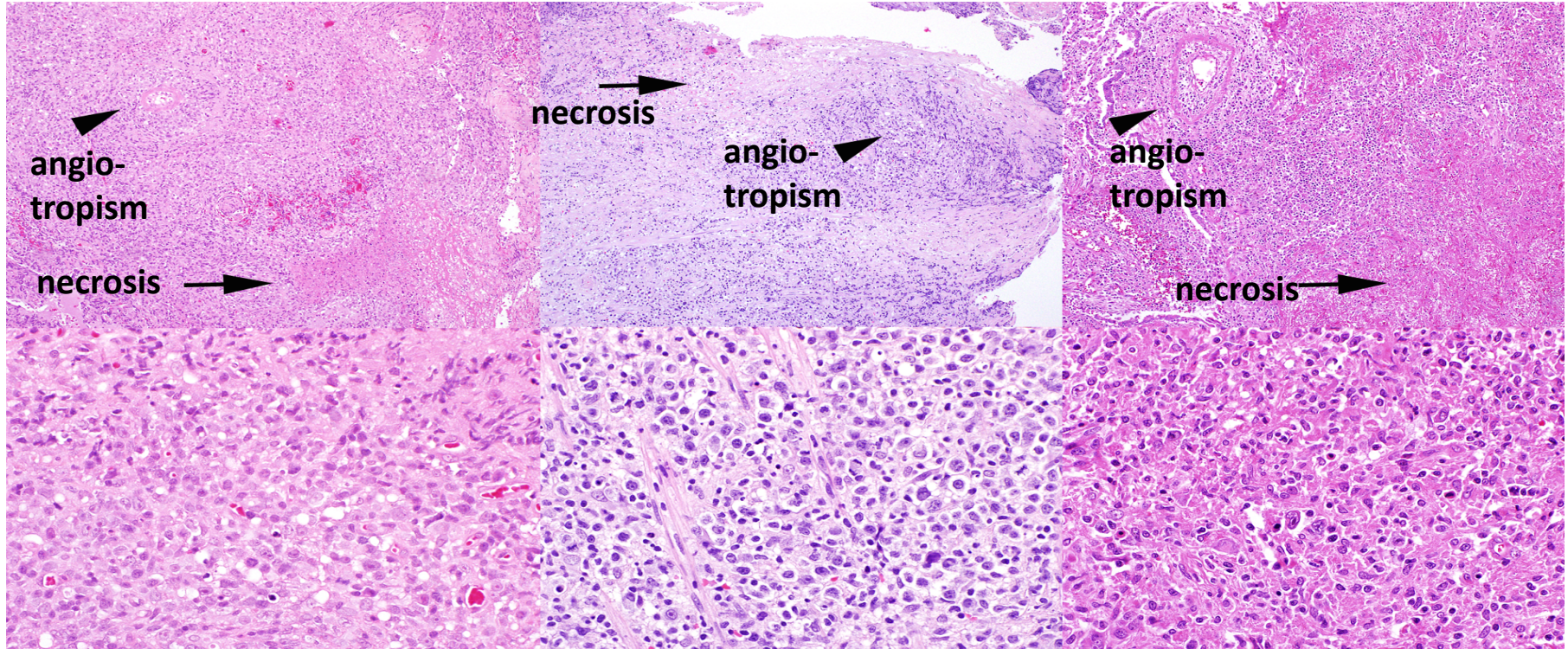


EBV-positive Lymphoproliferationen ähneln sich im histologischen Bild

Mundschleimhaut bei einem Kind

Analschleimhaut bei adulten
Patienten unter Azathioprin

Multiple Lungenherde bei adultem
Patienten

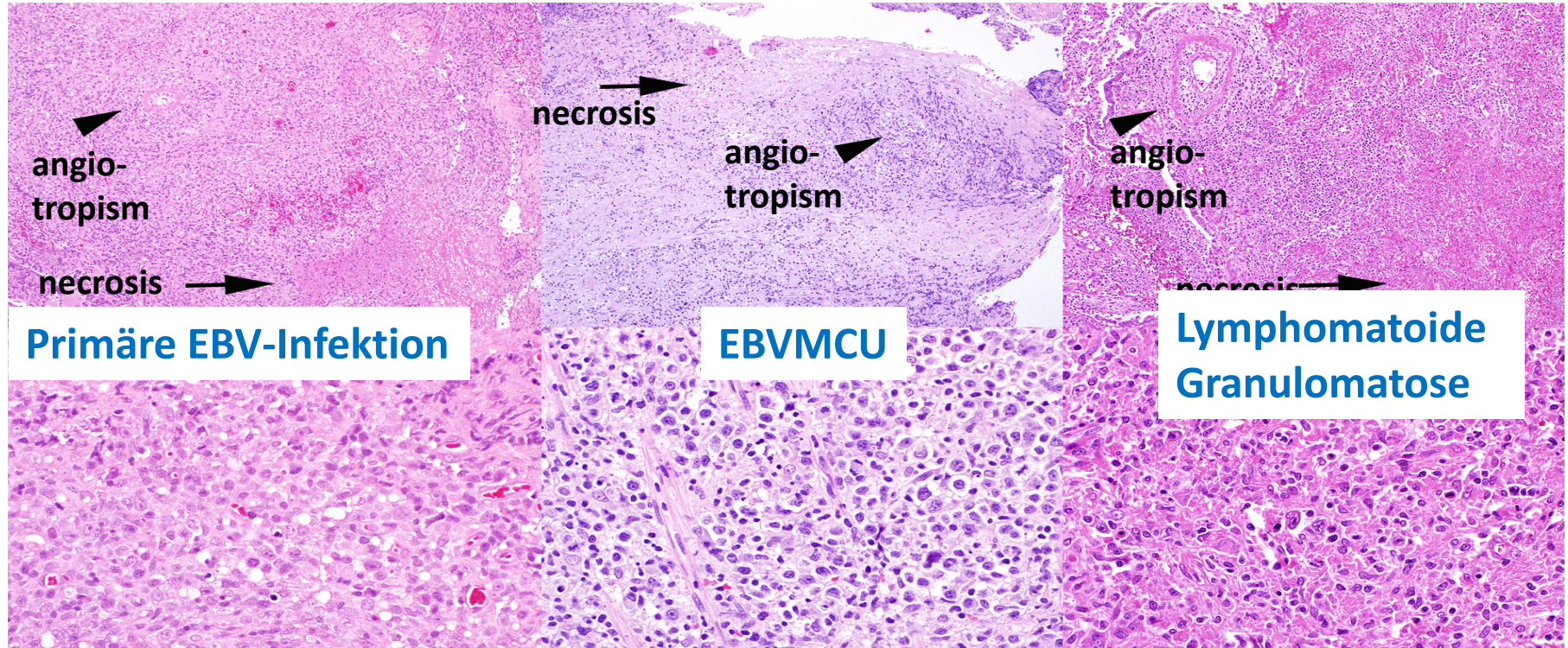


EBV-positive Lymphoproliferationen ähneln sich im histologischen Bild

Mundschleimhaut bei einem Kind

Analschleimhaut bei adulten
Patienten unter Azathioprin

Multiple Lungenherde bei adultem
Patienten



EBV-positive Lymphoproliferationen ähneln sich im histologischen Bild

- histologisch zwei übergeordnete Gruppen:
Lymphome versus „polymorphe“ Lymphoproliferationen
- Die histologischen Bilder können unter verschiedenen klinischen Konstellationen auftreten.
- Benennung erfolgte bisher nach klinischer Konstellation und war historisch gewachsen – dadurch Uneinheitlichkeit der Begriffe.

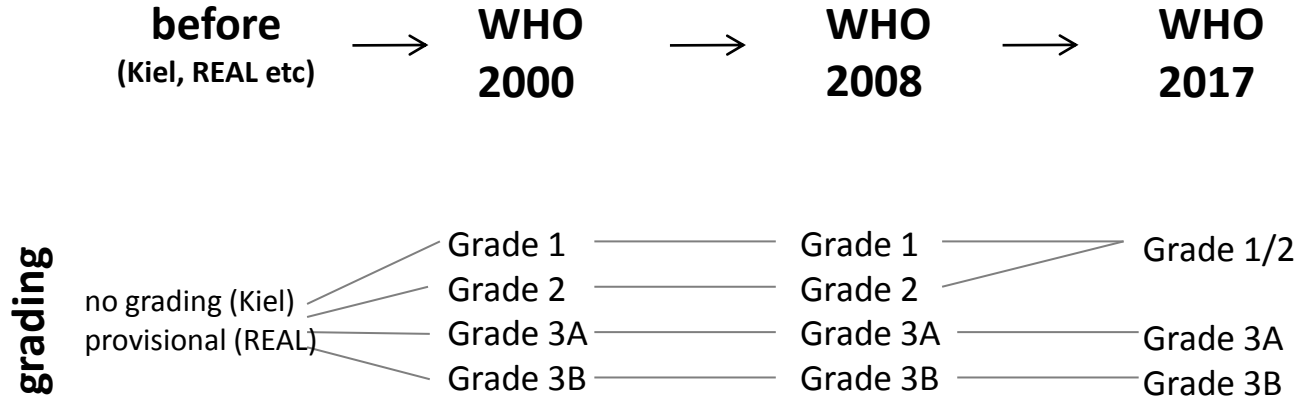
Neue Nomenklatur der immunsuppressionsassoziierten Neoplasien

Histologic diagnosis (name of lesion)	Viral status	Underlying immune deficiency/dysregulation setting
- Hyperplasia (specify type) - Polymorphic lymphoproliferative disorder - Mucocutaneous ulcer - Lymphoma (classify as for immunocompetent patients)	- EBV + / - - KSHV/HHV8 + / -	- Inborn error of immunity (specify type) - HIV infection - Posttransplant (specify: solid organ / bone marrow) - Autoimmune disease - Iatrogenic / therapy-related (specify) - Immune senescence

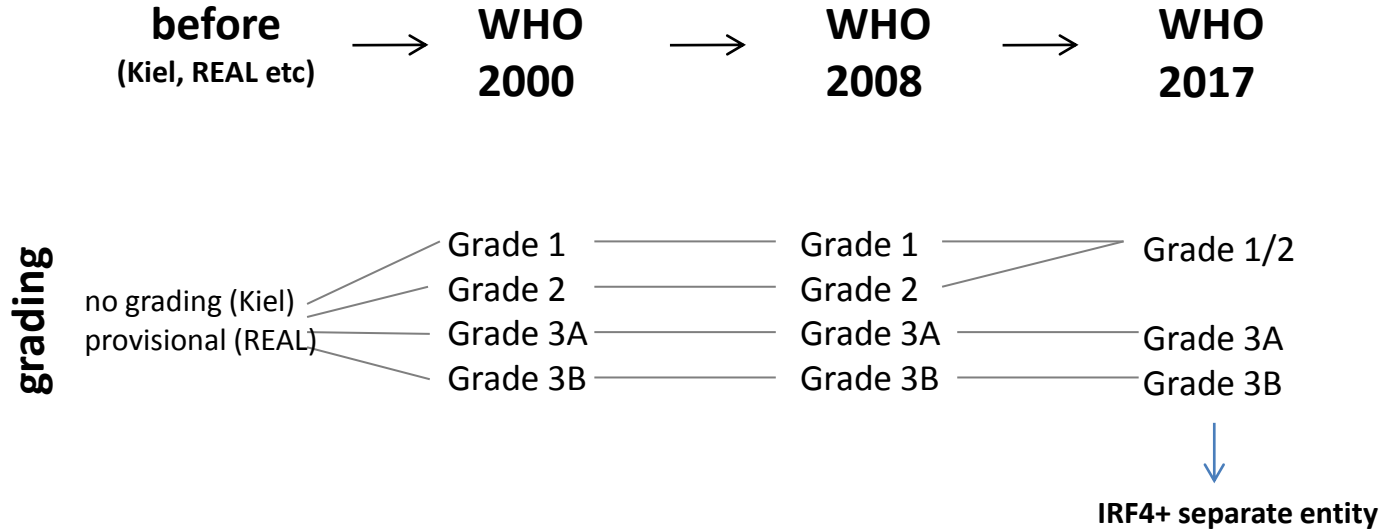
Beispiel: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, EBV-positiv, Post-Transplantation

FOLLICULAR LYMPHOMA

Follicular Lymphoma – Grading and Subtyping

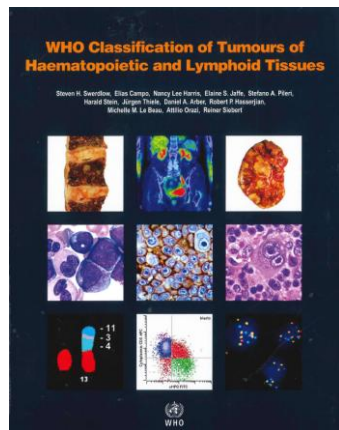


Follicular Lymphoma – Grading and Subtyping



What evidence for grading in 2016?

WHO 2016



„Most published studies show a more aggressive clinical course for FLs classified as grade 3, but the regimens containing doxorubicin and/or rituximab may obviate these differences and require further study.“

Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Philippe Solal-Céligny, Pascal Roy, Philippe Colombat, Josephine White, Jim O. Armitage, Reyes Arranz-Saez, Wing Y. Au, Monica Bellei, Pauline Brice, Dolores Caballero, Bertrand Coiffier, Eulogio Conde-Garcia, Chantal Doyen, Massimo Federico, Richard I. Fisher, Javier F. Garcia-Conde, Cesare Guglielmi, Anton Hagenbeek, Corinne Haïoun, Michael LeBlanc, Andrew T. Lister, Armando Lopez-Guillermo, Peter McLaughlin, Noël Milpied, Pierre Morel, Nicolas Mounier, Stephen J. Proctor, Ama Rohatiner, Paul Smith, Pierre Soubeyran, Hervé Tilly, Umberto Vitolo, Pier-Luigi Zinzani, Emanuele Zucca, and Emili Montserrat

4167 patients  grade not significant

Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study

Carla Casulo, Michelle Byrtek, Keith L. Dawson, Xiaolei Zhou, Charles M. Farber, Christopher R. Flowers, John D. Hainsworth, Matthew J. Maurer, James R. Cerhan, Brian K. Link, Andrew D. Zelenetz, and Jonathan W. Friedberg

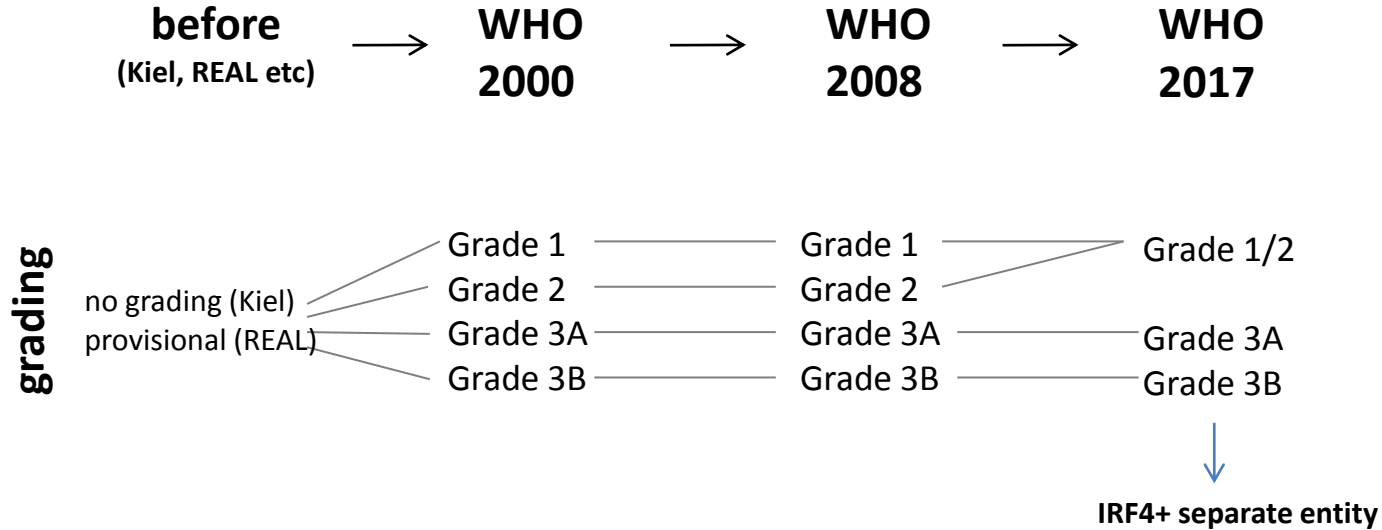
- 588 + 147 patients
- grade not significant

Table 1. Characteristics of Patients From the NLCS and Validation Sets From the University of Iowa and the Mayo Clinic Molecular Epidemiology Resource

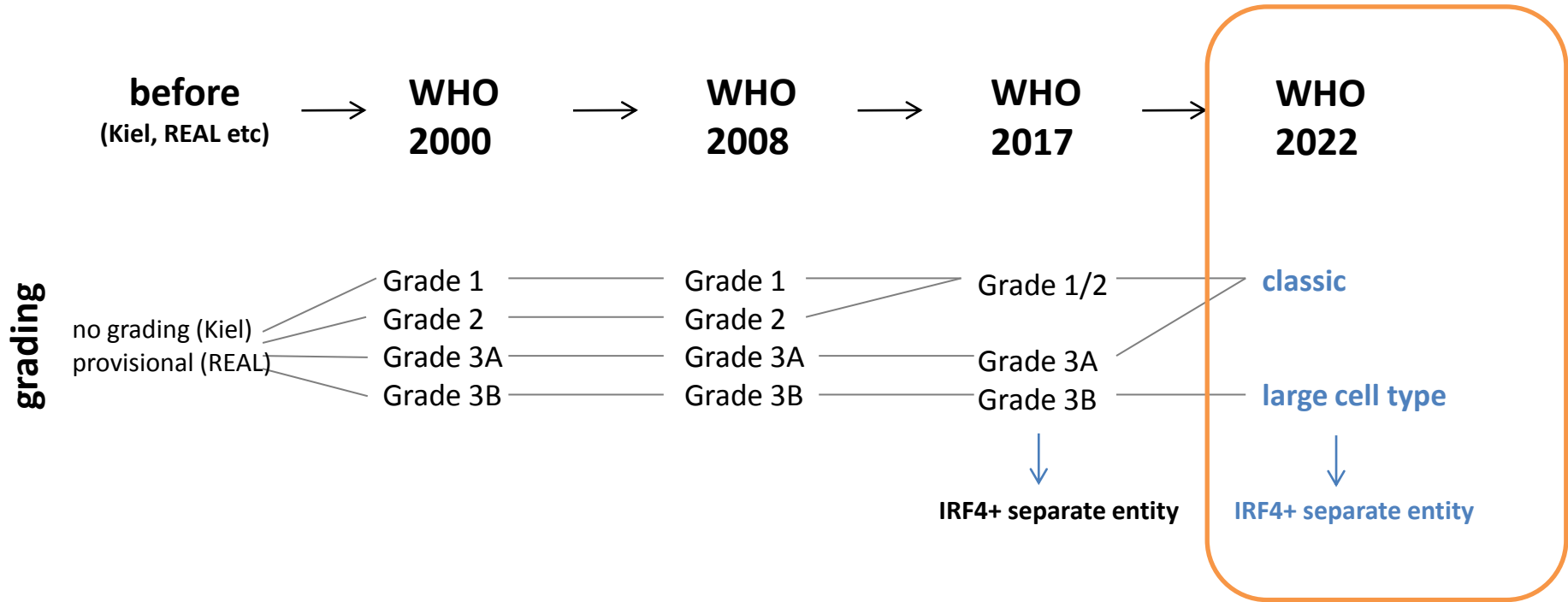
Characteristic	R-CHOP (n = 588)		NLCS (n = 1,075)		R-Flu (n = 207)		R-CHOP Validation Set Iowa and Mayo Clinic (n = 147)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years								
≤ 60	333	57	113	40	115	56	81	55
61-70	166	28	66	24	42	20	37	31
71-80	78	13	70	25	42	20	14	10
> 80	11	2	31	11	8	4	6	4
Sex								
Female	271	46	156	56	111	54	48	47
Male	317	54	124	44	96	46	92	56
Race								
White	540	92	249	89	177	86	142	97
African American	16	3	10	4	14	7	0	0
Hispanic	24	4	16	6	14	7	0	0
Other	8	1	5	2	2	1	5	3
Follicular histologic grade								
1 or 2	322	62	228	89	160	86	67	46
3	200	38	28	11	26	14	80	54
Missing	66	—	24	—	21	—	0	0
FLIPI score								
Good, 0 to 1	110	23	54	22	37	23	40	27
Intermediate, 2	162	33	61	25	64	40	46	31
Poor, 3 to 5	213	44	126	52	61	38	61	42
Missing	103	—	39	—	45	—	0	0

Abbreviations: FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; NLCS, National LymphoCare Study; R-CHOP, rituximab with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; R-CVP, rituximab with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; R-Flu, rituximab with fludarabine.

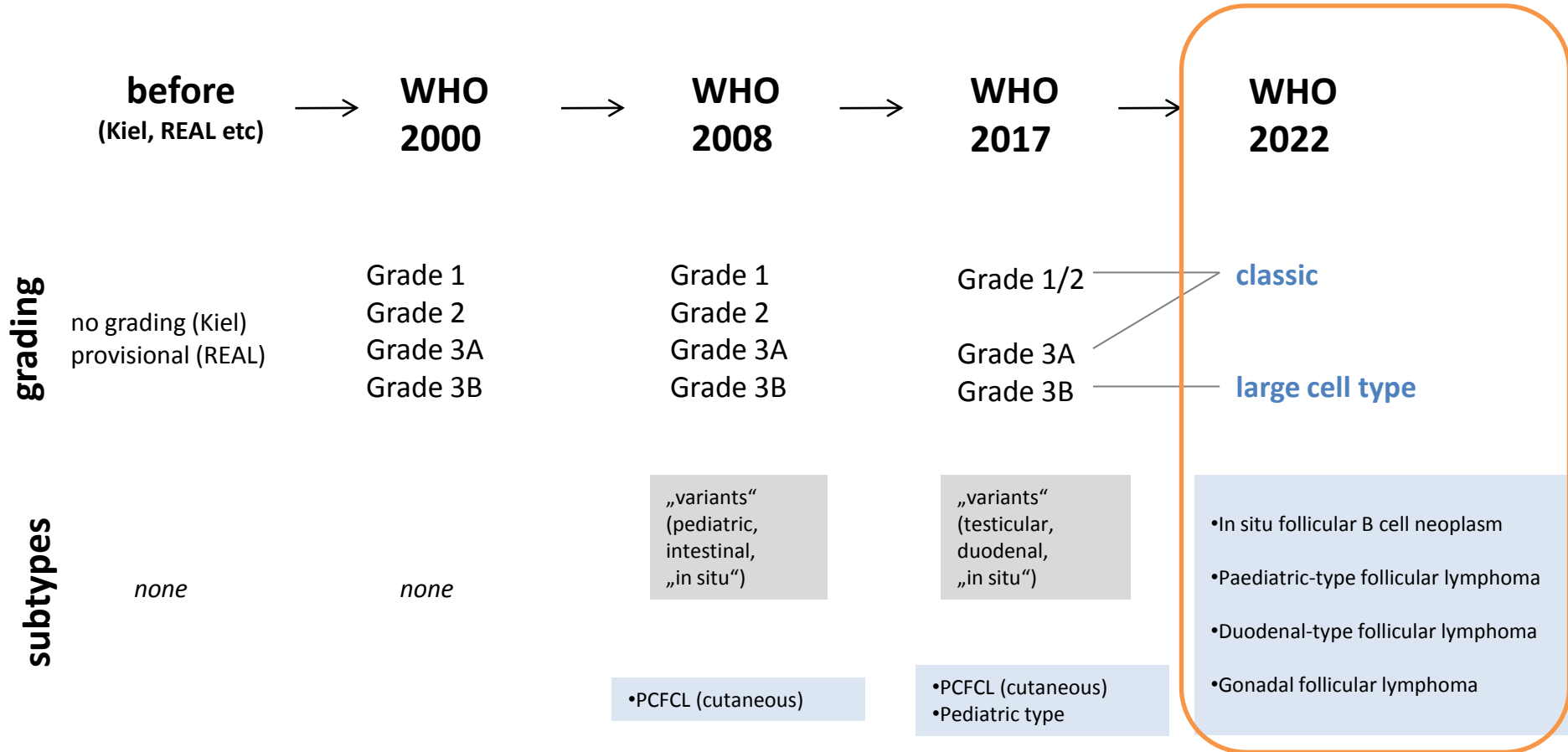
Follicular Lymphoma – Grading and Subtyping



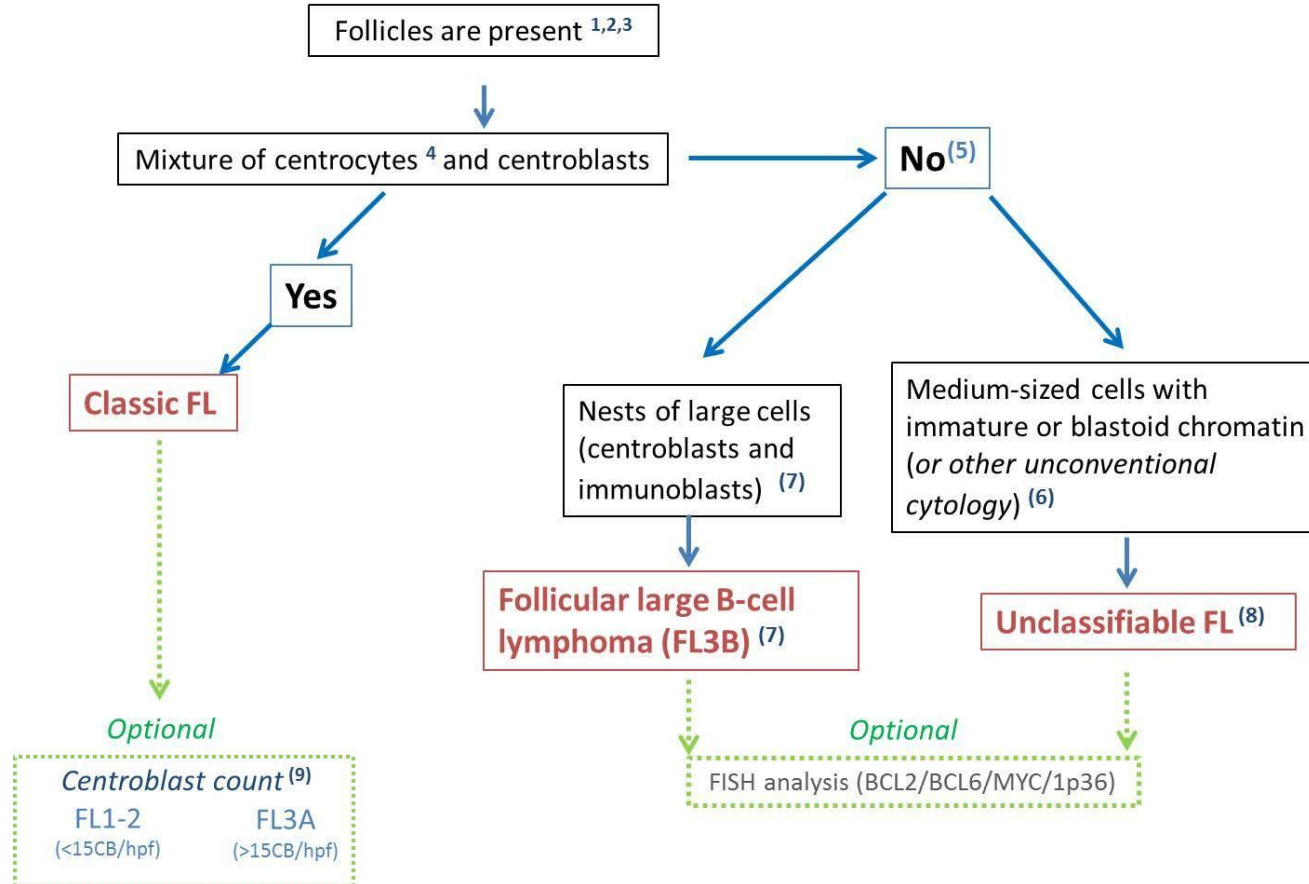
Follicular Lymphoma – Grading and Subtyping



Follicular Lymphoma – Grading and Subtyping



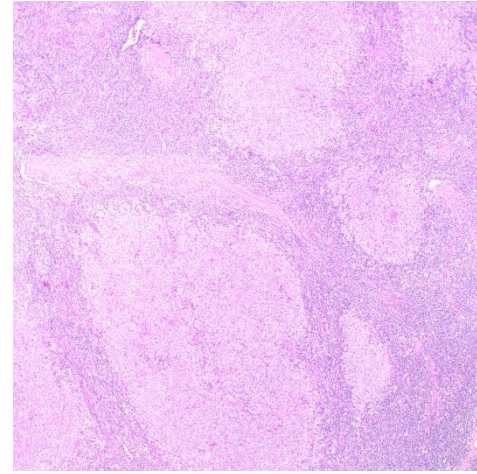
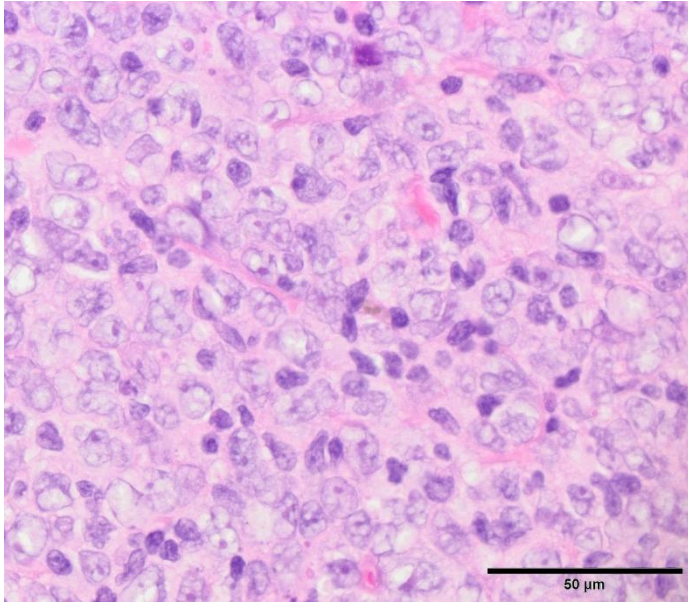
Subtypisierung von Follikulären Lymphomen



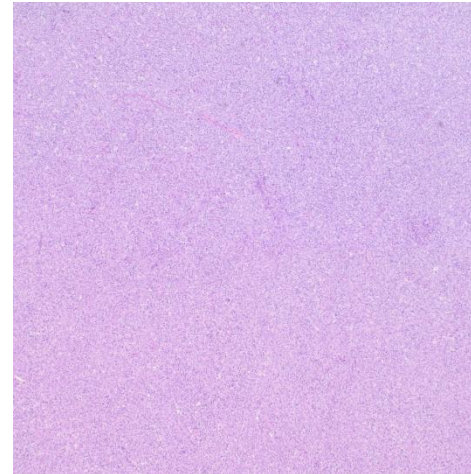
Follikuläre Lymphome

- Grading wird nicht abgeschafft, erhält aber weniger Betonung.
- Abgrenzung „klassisches Follikuläres Lymphom“ vom Follikulären großzelligen Lymphom (ehemals FL3B)
- Follikuläre Lymphome mit ungewöhnlicher Morphologie werden herausgestellt (FL-u).
- Subtypen weiterhin relevant: „pädiatrischer Typ“, „duodenaler Typ“, „in situ follikuläre Neoplasie“

FL3B und DLBCL – gleiche Zellen anderes Wachstumsmuster



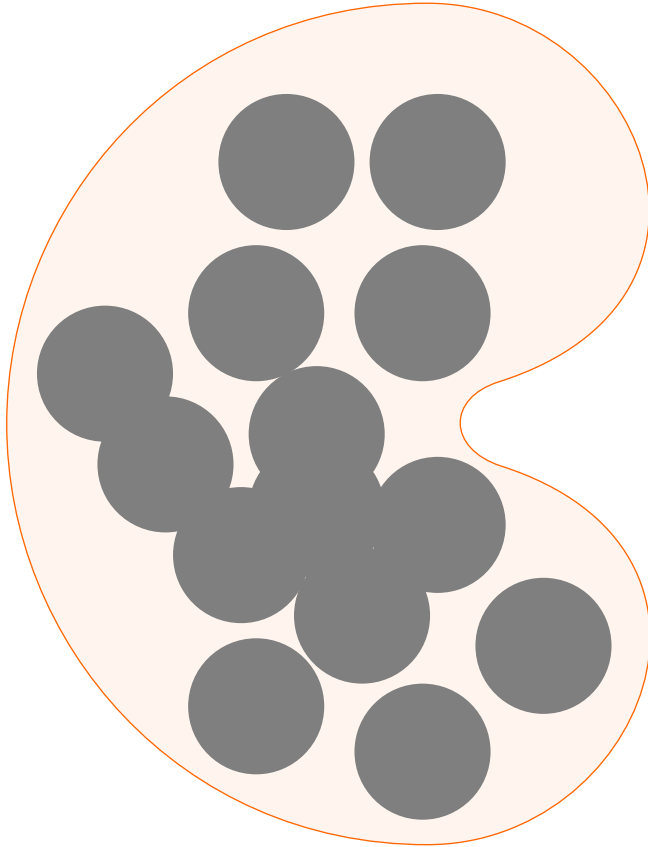
= FL3B



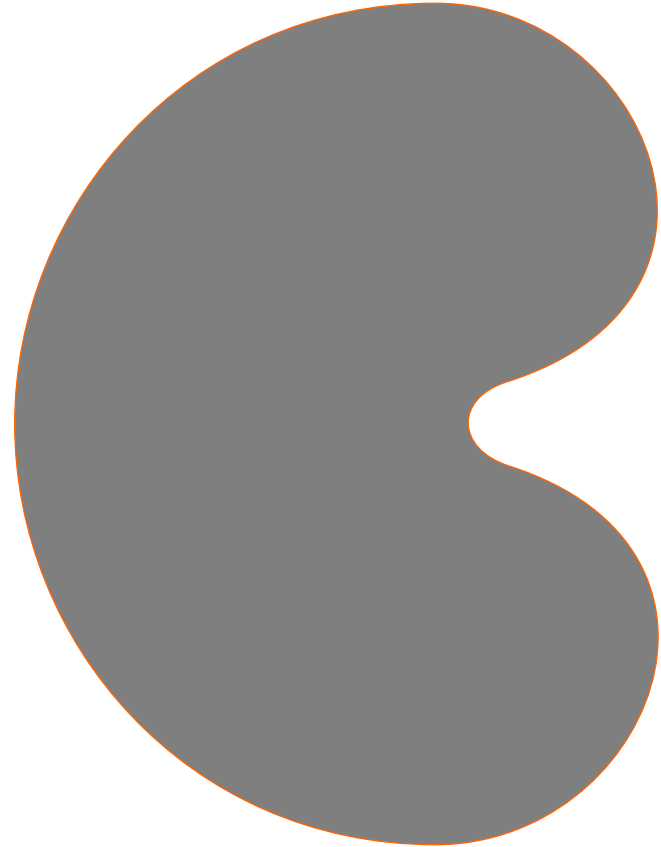
= DLBCL

Selten: FL3B und Rezidiv als DLBCL

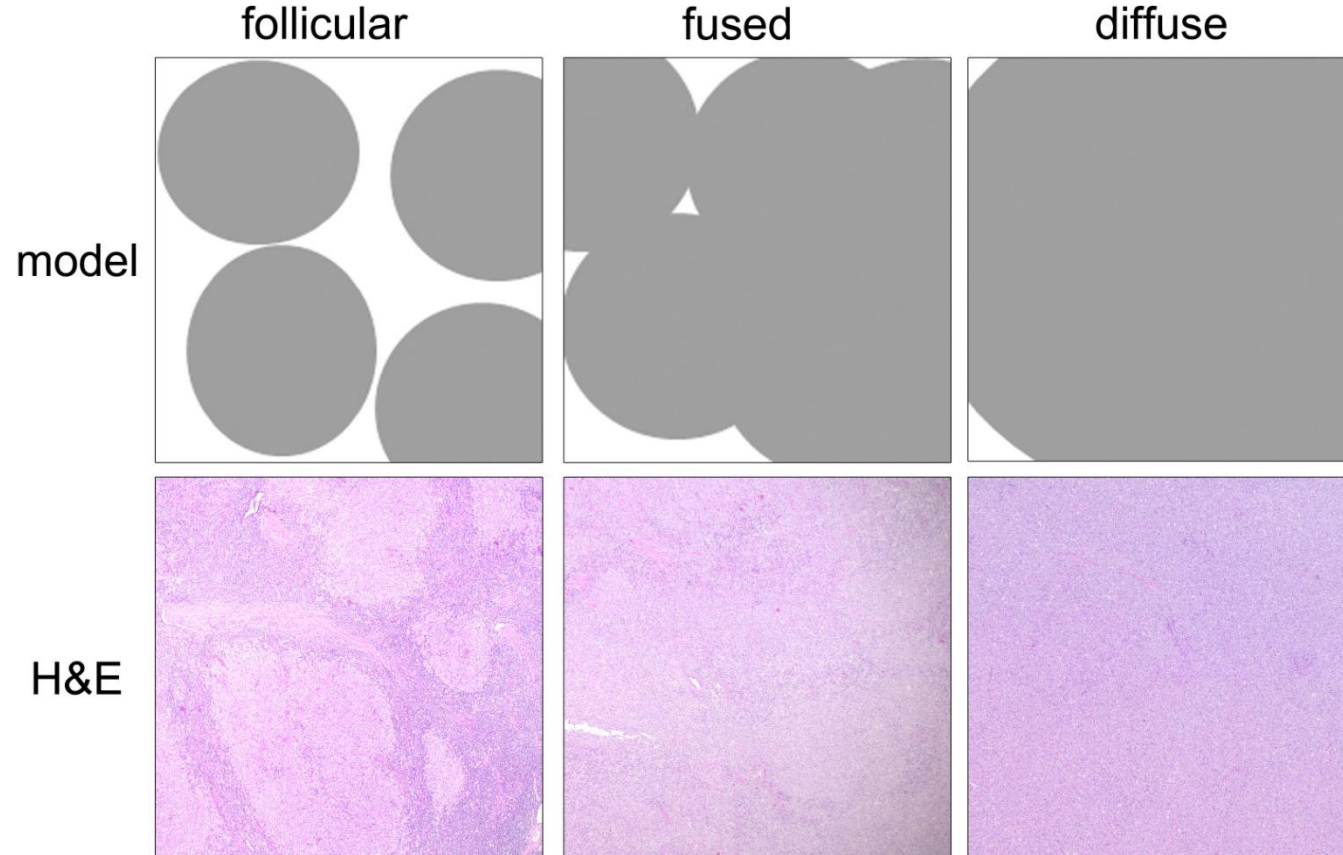
primary diagnosis



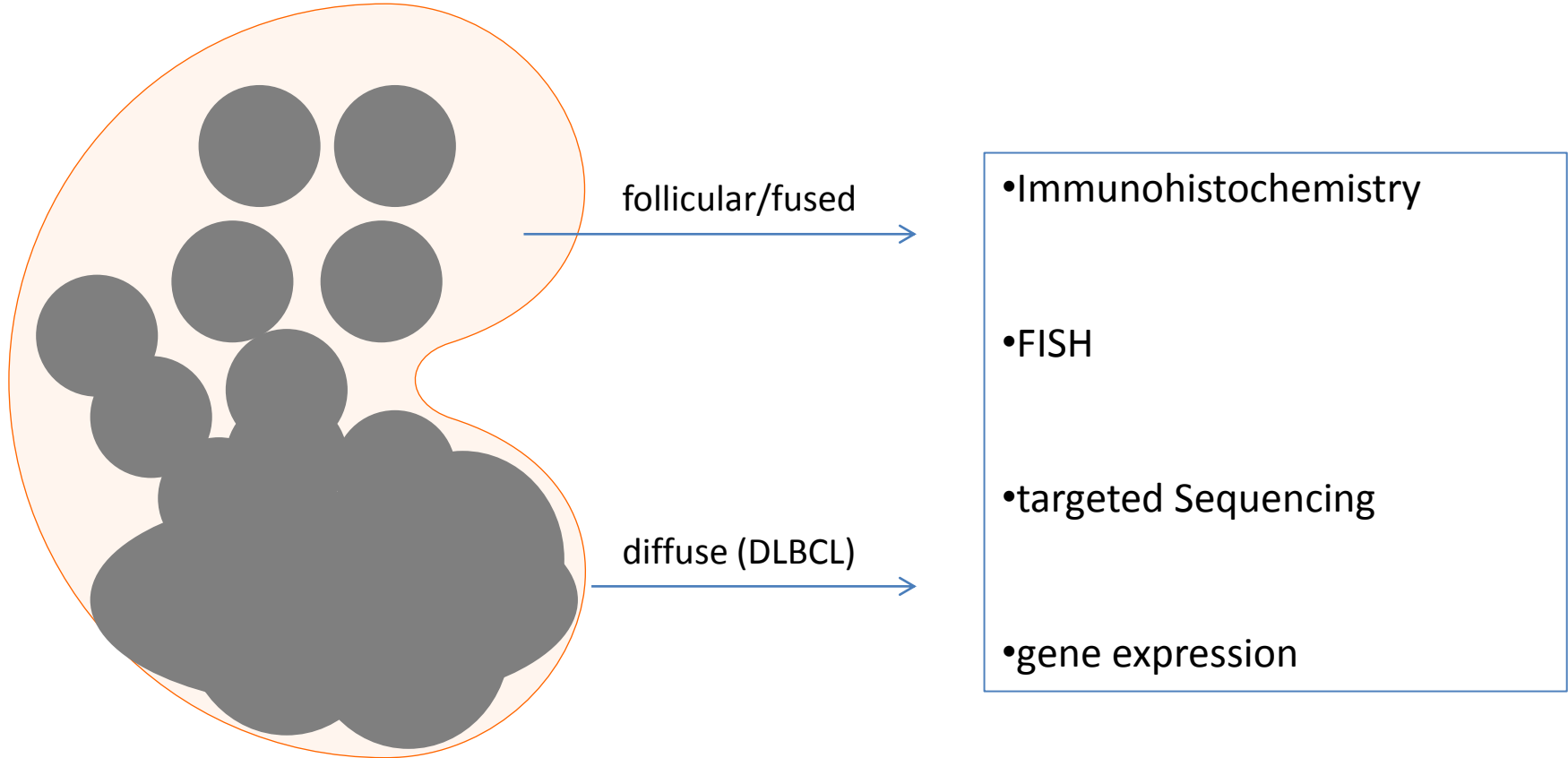
relapse

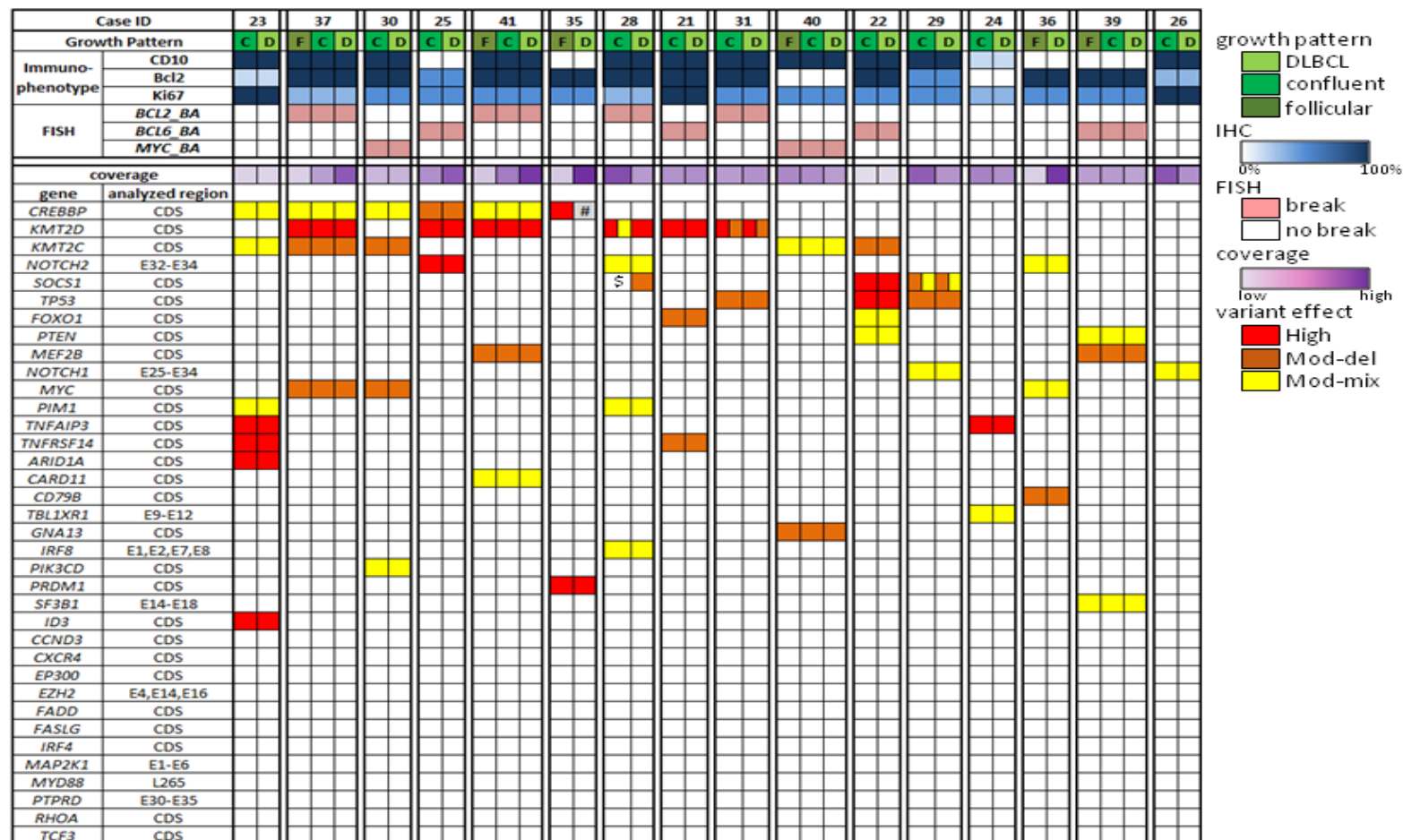


FL3B und DLBCL – kein schwarz/weiss

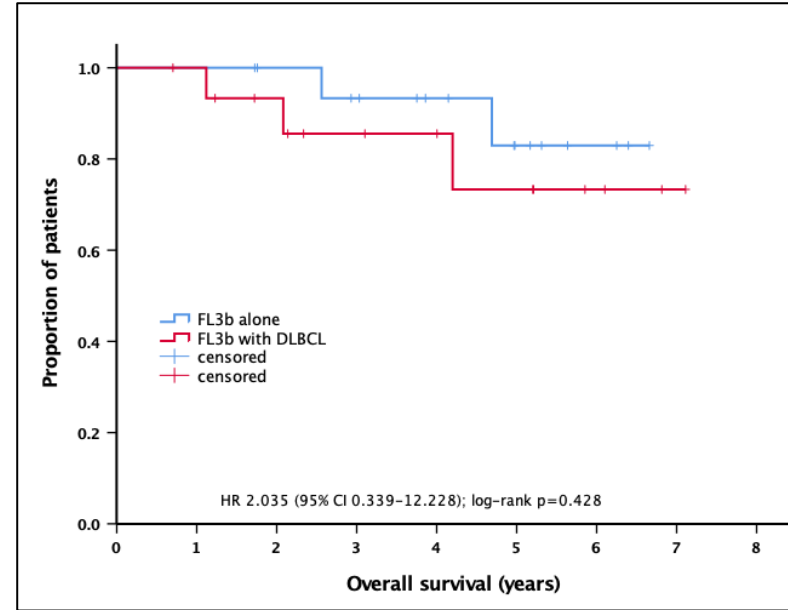
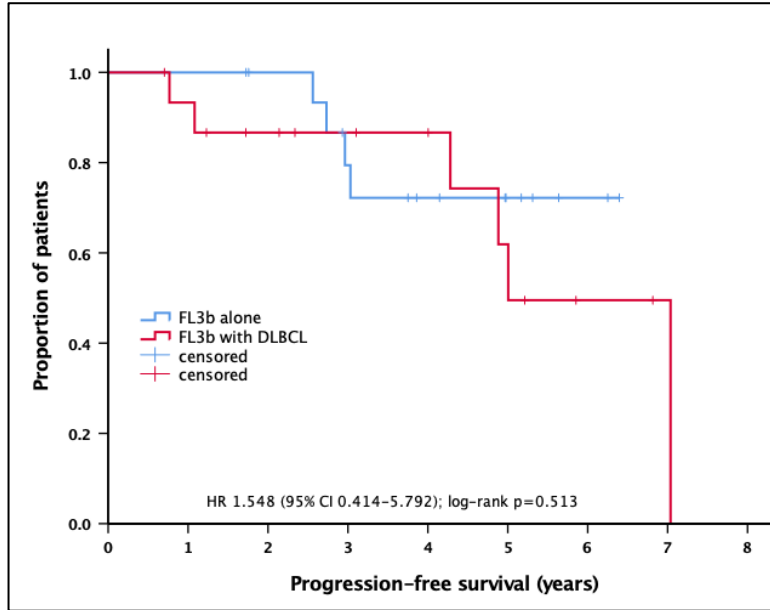


Unser Projekt: Gleichzeitig FL3B + DLBCL





Clinical relevance



FL3B (n=17) and FL3B+DLBCL (n=16) in der PETAL*-Study

*Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas, NCT00554164 und EudraCT 2006-001641-33

Lymphome, die (vielleicht) in der Zukunft ihre Zuordnung ändern

Follikuläres Großzelliges Lymphom (FL3B)

- Molekular dem DLBCL ähnlich
- Fast immer gleichzeitig mit DLBCL nachweisbar
- Molekular keine „Progress“ zum DLBCL

Lymphome, die (vielleicht) in der Zukunft ihre Zuordnung ändern

Follikuläres Großzelliges Lymphom (FL3B)

- Molekular dem DLBCL ähnlich
- Fast immer gleichzeitig mit DLBCL nachweisbar
- Molekular keine „Progress“ zum DLBCL

Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom

- keine Überschneidung der molekularen Patho-mechanismen mit klassischen Hodgkin Lymphomen
- Stellt ein Spektrum zum TCHRLBL dar

Lymphome, die (vielleicht) in der Zukunft ihre Zuordnung ändern

Follikuläres Großzelliges Lymphom (FL3B)

- Molekular dem DLBCL ähnlich
- Fast immer gleichzeitig mit DLBCL nachweisbar
- Molekular keine „Progress“ zum DLBCL

Follikel-kolonisierendes DLBCL

Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom

- keine Überschneidung der molekularen Patho-mechanismen mit klassischen Hodgkin Lymphomen
- Stellt ein Spektrum zum TCHRLBL dar

Follikel-kolonisierendes B-Zell-Lymphom

Machen Sie es sich einfach!

- Zusammenfassungen mit Beschreibung aller relevanten Änderungen der **WHO** werden in der Zeitschrift *Leukemia* erscheinen.
- International Consensus Classification des **CAC** wird ein Review in *Blood* sein.