

## Hämatologie

# WHO 2017: Fortschritt, Rückschritt oder Seitschritt?

Dr. med. Thomas Menter\*, Prof. Dr. med. Stefan Dirnhofer\*

Institut für medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

\* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

Nach neun Jahren liegt die revidierte WHO-Klassifikation hämatolymphoider Neoplasien vor – was ändert sich? Akronyme wie COO, HGBl oder MEATL halten Einzug, daneben offenbaren aktuelle Forschungsergebnisse biologisch und klinisch relevante Zusammenhänge.

## Hintergrund

Seit der Publikation der letzten Klassifikation hämatolymphoider Neoplasien der «World Health Organisation» (WHO) 2008 haben sich dank neuer Möglichkeiten der molekularen Analysen wie zum Beispiel des «next generation sequencing» und zahlreicher klinisch-pathologischer Studien bahnbrechende neue Erkenntnisse ergeben. Aus diesem Grund liegt nun seit kurzem eine Revision der 4. Auflage der WHO-Klassifikation vor (welche aus formalen Gründen nicht als 5. Auflage angesehen wird). In diesem Schlaglicht präsentieren wir die wichtigsten Änderungen im Bereich der Lymphome und diskutieren deren Praxisrelevanz. Zur besseren Übersicht werden alle diskutierten Neuerungen sowie weitere relevante Veränderungen nochmals in Tabelle 1 präsentiert.



Thomas Menter

## Die wichtigsten Änderungen

Die bedeutendsten Änderungen finden sich aus unserer Sicht im Bereich der sogenannten «aggressiven B-Zell-Lymphome». Dies sind die verpflichtende Angabe der «Ursprungszellklassifikation» («cell of origin [COO] classification») bei de novo diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) und die Einführung des Konzepts der «High grade»-B-Zell-Lymphome» (HGBl).

Mit der COO-Klassifizierung werden die DLBCL in drei verschiedene Gruppen, den Keimzentrums-Typ («germinal center [GC] type»), den Typ der aktivierten B-Zelle («activated B-cell [ABC] type») und nicht klassifizierbare Fälle unterteilt. Im Gegensatz zu ersten vielversprechenden Studien Anfang der 2000er Jahre ist allerdings die prognostische und therapeutische Relevanz – im Unterschied zur tumorbiologischen Be-

deutung – gemäss neueren Studien umstritten. Die Wahl der Methode zur Bestimmung des COO ist frei (Immunhistochemie, Nanostring®, «gene expression profiling» u.a.). Falls sie mittels immunhistochemischer Algorithmen erfolgt, ist nur die Unterscheidung «GC-Typ» oder «Nicht-GC-Typ» möglich, da die unklassifizierbaren Fälle so nicht erfasst werden können.

Ein in gewisser Weise konkurrierendes Konzept im Sinne der Identifikation prognostischer Biomarker ist die Untersuchung der Proteinexpression von *MYC* und *BCL2*, der sogenannte «Double-Expressor Score». Hierfür konnte in mehreren Studien eine prognostische Relevanz unter Standard R-CHOP-Therapie belegt werden. Diese Biomarkeranalyse ist aber im Gegensatz zur COO-Klassifikation nur optional.

Eine weitere Neuerung ist die Einführung der «HGBl», welche die etwas sperrige und unscharfe Kategorie der «Grauzonenlymphome mit Merkmalen eines DLBCL und eines Burkittlymphoms» ersetzen. HGBl werden auf zwei unterschiedliche Arten definiert: (1.) morphologisch und phänotypisch (Burkitt-ähnliche Lymphome [HGBl-NOS]) oder (2.) genetisch (ohne Berücksichtigung der Morphologie) mit Translokationen von *MYC* (immer), *BCL2* und/oder *BCL6* («HGBl-double-hit/triple hit» [DH/TH]). Dies läuft der angestrebten Vereinfachung dieser Kategorie allerdings zuwider, da letztendlich nicht klar definiert ist, wie vor allem die HGBl-DH/TH identifiziert werden sollen. Hierfür sind aufgrund der Seltenheit dieser Lymphome (4–6% der DLBCL, «not otherwise specified» [NOS]) sensitive und spezifische Algorithmen nötig, um die negativ verlaufenden genetischen Untersuchungen auf ein sinnvolles Minimum zu begrenzen. Die Unterscheidung DLBCL versus HGBl hat eine klinische Relevanz, da letztere einer (noch nicht abschliessend definierten)



Stefan Dirnhofer

**Tabelle 1:** Wichtigste Veränderungen der neuen WHO-Klassifikation auf einen Blick.

Lymphomtyp	Änderungen/Neuerungen
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Obligatorisch: Ursprungszell-Klassifikation (COO): – Keimzentrumstyp («germinal center type» [GC]) – Typ der aktivierten B-Zelle («activated B-Cell-Type» [ABC]) – Nicht klassifizierbar Fakultativ: «Double Expressor Score» (DES): <i>BCL2</i> und <i>c-Myc</i>
EBV-positives DLBCL, NOS	Eigenständige Entität; Ersatz der provisorischen Entität «EBV-positives DLBCL älterer Patienten»
«High-grade» B-Zell-Lymphome (HGBL)	Ersatz der Kategorie «Grauzonenlymphome», diese sind charakterisiert durch: – Burkitt-artige Pathologie (HGBCL, NOS) – Genetische Alterationen von <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> (HGBCL, DH/TH)
Mantelzell-Lymphom (MCL)	Unterteilung in: – Klassisches MCL (SOX11-positiv) – Leukämisches, nicht-nodales MCL (SOX11-negativ)
Follikuläres Lymphom (FL)	Vom klassischen FL abzugrenzen: – Duodenales FL: spezifische Variante mit exzellenter Prognose – FL, pädiatrischer Typ: eigenständige Entität, Ersatz der provisorischen Entität «pädiatrisches FL»
In situ follikuläre Neoplasie/ In situ Mantelzell-Neoplasie	Ersatz der Kategorie der «In situ Lymphome», um das niedrige Progressionspotential auszudrücken. Sie sind jedoch Indikatorläsionen für Lymphome.
Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)	Nachweis einer <i>MYD88</i> -Mutation (>90%)
Haarzelleukämie (HCL)	Nachweis einer <i>BRAF</i> -Mutation (>95%)
Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)	Angabe der histologischen Wachstumsmuster gemäss Fan
Nodale T-Zell-Lymphome	2 neue provisorische Entitäten: – Follikuläre T-Zell-Lymphome – Periphere T-Zell-Lymphome mit T-Helfer-Zell-Phänotyp
Anaplastische grosszellige T-Zell-Lymphome (ALCL)	Eigenständige Entität: ALK-negative ALCL (provisorische Sonderform: Brustimplantat-assoziiert)
Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome (EATL)	Vormals EATL Typ I: EATL Vormals EATL Typ II: Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom (MEATL)

COO: «cell of origin»; EBV: Epstein-Barr-Virus; NOS: «not otherwise specified»

aggressiveren Chemotherapie als Standard-DLBCL bedürfen.

Auch die Rationale der sogenannten «provisorischen Entitäten» konnte am Beispiel der «Epstein-Barr-Virus(EBV)-positiven DLBCL älterer Patienten» bestätigt werden. In der Zwischenzeit haben sich mehrere Studien mit dieser Subgruppe des DLBCL beschäftigt und haben gezeigt, dass die initiale Krankheitsbildbeschreibung nicht der Realität entspricht und die Entität weiter gefasst werden muss (das Alterskriterium >50 Jahre entfällt), daher auch der neue Name «EBV-positives DLBCL, NOS» («not otherwise specified»).

In der WHO-Klassifikation 2008 wurde beim follikulären Lymphom und beim Mantelzelllymphom der Begriff der «In situ»-Läsion eingeführt. Da zahlreiche Studien zeigen konnten, dass beide Läsionen ein niedriges Progressionsrisiko haben, wurde ihr Name in Analogie zu Anpassungen bei soliden Tumoren in «In situ follikuläre/Mantelzell-Neoplasie» geändert, um den Begriff «Lymphom» zu vermeiden. Trotz ihres an sich benignen Charakters ist ihr Auftreten mit manifesten

Lymphomen assoziiert, sodass eine entsprechende klinische Abklärung der Patienten sinnvoll scheint (Indikatorläsionen).

Wesentliche Durchbrüche bei der genetischen Charakterisierung bestimmter Lymphome finden nun Eingang in den WHO-Band, hierzu gehören die *MYD88*-Mutation bei lymphoplasmazytischen Lymphomen und die *BRAF*-Mutation bei der Haartzelleukämie. Neben ihrer Bedeutung bei der initialen Diagnostik stellen diese Marker – ähnlich wie bei verschiedenen myeloiden Neoplasien – sehr sensitive Marker für die Verlaufsbeurteilung dar sowie auch therapeutische Zielstrukturen (Vemurafenib bzw. Ibrutinib).

Bei verschiedenen T-Zell-Lymphomen wie den peripheren T-Zell-Lymphomen, «not otherwise specified» (PTCL-NOS) und den ALK-negativen anaplastischen grosszelligen Lymphomen (ALCL, ALK-negativ) erfolgte eine weitere Subklassifizierung aufgrund typischer Mutationen, die in ersten Studien auch schon eine prognostische Bedeutung hatten. Zudem konnte ein nomenklatorischer Widerspruch gelöst werden, indem

das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom Typ 2, das klinisch keine Assoziation mit der Zöliakie aufweist, in «monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom» (MEATL) umbenannt wurde. Auch hier zeigten sich unterschiedliche genetische Profile der beiden Lymphomtypen.

## Diskussion

Insgesamt ist die Revision der WHO-Klassifikation als grosser Fortschritt für die Pathologie und die Hämatologie/Onkologie zu sehen, da in den letzten Jahren eine Fülle neuer diagnostisch, prognostisch und auch therapeutisch relevanter Biomarker entdeckt und auch validiert werden konnte und darüber hinaus ein besseres Verstehen der Tumorbilogie und Klinik verschiedener Lymphome erreicht wurde.

Als «Seitschritt» mit noch zu belegendem Potential für die Zukunft sind die therapeutische und prognostische Bedeutung der COO-Klassifikation der DLBCL und die weiterhin ungelösten Fragestellungen der Identifikation und adäquaten Therapie der HGBL-DH/TH zu werten. Zur Beantwortung dieser Themenkomplexe sind weitere prospektive internationale Studien notwendig, deren Ergebnisse sich dann hoffentlich in der nächsten, fünften WHO-Klassifikation niederschlagen werden.

Die Definition des «Hit» bei HGBL-DH/TH ausschliesslich als Gentranslokation ohne Berücksichtigung von Translokationspartner (Ig versus non-Ig), Gen-Amplifikationen oder Mutationen, was sicher nicht die gesamte Tumorbilogie dieser Lymphome abdeckt, ist wahrscheinlich als provisorisch anzusehen, bis weitere Daten zu dieser nach wie vor schlecht definierten Kategorie von aggressiven Lymphomen vorliegen.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*. 2013;122(26):4246–52.
- 2 Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, Steinberg SM, Pham TA, Davies-Hill T, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*. 2015;126(7):863–72.
- 3 Staiger AM, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2515–26.
- 4 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
- 5 Tzankov A, Xu-Monette ZY, Gerhard M, Visco C, Dirnhofer S, Gisin N, et al. Rearrangements of MYC gene facilitate risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Mod Pathol*. 2014;27(7):958–71.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med.  
Stefan Dirnhofer  
Institut für medizinische  
Genetik und Pathologie  
Universitätsspital Basel  
Schönbeinstrasse 40  
CH-4031 Basel  
stefan.dirnhofer[at]usb.ch