

Praxisrelevante Neuerungen im Überblick

Neue WHO-Klassifizierung hämatologischer Neoplasien

Seit der Herausgabe der letzten WHO-Klassifikation hämatologischer Neoplasien 2008 (1) haben sich auf vielen Gebieten bahnbrechende neue Erkenntnisse ergeben, nicht zuletzt dank neuer Möglichkeiten der Gensequenzierung wie des Next Generation Sequencing. Aus diesem Grund wird nun eine Revision der 4. Auflage der WHO-Klassifikation herausgegeben (2, 3). Im folgenden Text geben wir einen Überblick über die praxisrelevantesten Neuerungen.



Depuis la publication de la dernière classification des néoplasies hématologiques de l'OMS en 2008 (1), de nouveaux résultats révolutionnaires ont émergé dans de nombreux domaines, notamment grâce aux possibilités du séquençage des gènes, comme le Next Generation Sequencing. Pour cette raison, une révision de la quatrième édition de la classification de l'OMS est maintenant publiée (2, 3). Dans le texte suivant, nous donnons un aperçu des innovations les plus pertinentes.

Die Revision der WHO-Klassifikation hämatologischer Neoplasien wird rein formal nicht als 5. Auflage angesehen. Sie enthält deshalb keine völlig neuen Entitäten. Viele dieser Veränderungen umfassen neue, distinkte Genmutationen, daneben wurden auch einige Nomenklaturen überarbeitet und klinisch-pathologische Kenntnisse berücksichtigt.

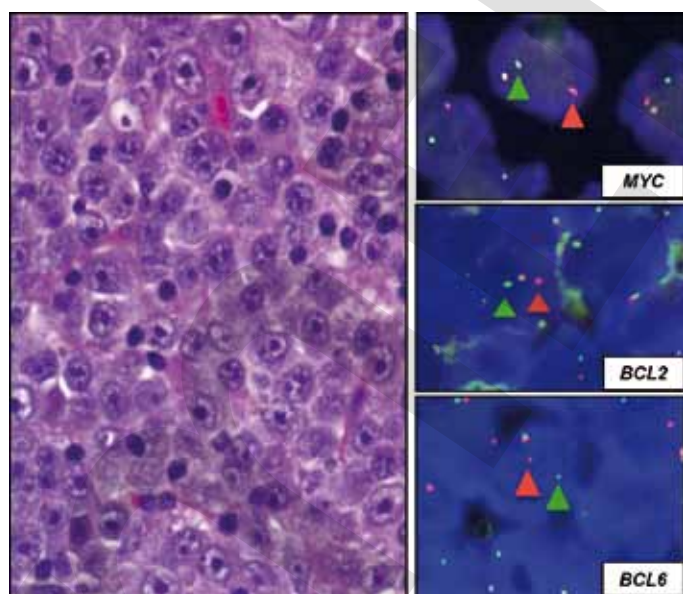


Abb. 1: High grade-B-Zell-Lymphom mit der Morphologie eines immunoblastischen DLBCLs (grosse blastäre Zellen mit zentralem prominentem Nukleolus, HE 400x). In den FISH-Untersuchungen (rechte Abbildungshälfte) zeigte sich eine Translokation von MYC, BCL2 und BCL6 (triple-hit-Lymphom).



Prof. Dr. med.
Stefan Dirnhofer
Basel

Dr. med.
Thomas Menter
Basel

Dr. med.
Magdalena Gerlach
Basel

Myeloide Neoplasien und akute Leukämien

Änderungen der einzelnen Entitäten der **myeloproliferativen Neoplasien (MPN)** an sich ergaben sich nicht, die Mastozytose wurde jedoch aus dem Kreis der MPN herausgenommen und wird nun als eigene Kategorie geführt.

Die Diagnose einer **chronischen myeloiden Leukämie (CML)** kann mittels Nachweis der klassischen 9;22 Translokation oder noch spezifischer der *BCR-ABL* Fusion bereits am peripheren Blut gestellt werden, die Bedeutung von Knochenmarkaspirats/-biopsie wird jedoch für die Beurteilung der Phaseneinteilung hervorgehoben. Die Kriterien für die Diagnosestellung der «akzelerierten Phase» der CML wurden geändert, u.a. reicht hierfür jetzt der Nachweis einer Tyrosinkinaseinhibitoren-Resistenz aus. Die Kriterien für die klassischen «*BCR-ABL*-negativen MPN» (essentielle Thrombozythämie, Polycythämia vera, primäre Myelofibrose) wurden verfeinert und beinhalten nun neben exakteren morphologischen Parametern auch eine erweiterte Liste von Genmutationen (*JAK2*, *CALR*, *MPL*). *CSF3R*-Mutationen haben sich als neues wichtiges Kriterium für die Diagnose einer chronischen Neutrophilenleukämie (CNL) herausgestellt.

Die «systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler Stammzellerkrankung, die nicht der Mastzellenlinie entspringt (SM-AHNMD)» wurde der Einfachheit halber in «**systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)**» umbenannt. Auch bei **myelodysplastischen Syndromen (MDS)** kam es zu terminologischen Änderungen: die Begriffe «refraktäre Anämie/refraktäre Zytopenie» wurden durch den Oberbegriff «Myelodysplastisches Syndrom» ersetzt, welcher durch die Ergänzungen «unilineäre Dysplasie/multilineäre Dysplasie/Nachweis von Ringsideroblasten (plus unilineäre/multilineäre Dysplasie)/Vermehrung von Blasten/isolierter Deletion 5q» präzisiert werden muss. In den letzten Jahren konnten zahlreiche rekurrente Mutationen bei MDS-Patienten nachgewiesen werden. Beim MDS mit isolierten Deletionen auf Chromosom 5q (MDS del (5q)) ist nun auch eine zweite zytogenetische Anomalie erlaubt, mit Ausnahme einer Monosomie oder Deletionen des Chromosoms 7.

Bei der **chronischen myelo-monozytären Leukämie (CMML)** sind nun auch CMML-typische Mutationen beschrieben worden, welche die Diagnose in Zweifelsfällen sichern können: *SRSF2*, *TET2* oder *ASXL1* sind in 90% der CMML mutiert, seltenere Mutationen sind *SETBP1*, *RAS*, *RUNX1*, *CBL*, *NPM1* und *EZH2*. *ASXL1*- und *NPM1*-Mutationen gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Des Weiteren wird die CMML nun zur Prognoseeinschätzung gemäss des Blastenanteils nicht mehr in zwei, sondern in drei Gruppen (<5%, 5–9% und 10–19% im Knochenmark; <2%, 2–4% und 5–19% im peripheren Blut) eingeteilt (CMML-0, CMML-1, CMML-2).

Die Klassifikation der **akuten Leukämien** erfuhr nur minimale Anpassungen, wie bei anderen Entitäten wurde die Liste bekannter genetischer Alterationen mit prognostischer und prädiktiver Bedeutung ergänzt, zum Beispiel die der B-ALL mit intrachromosomaler Amplifikation des Chromosoms 21 und Translokationen unter Einbezug von Tyrosinkinase-Genen.

Lymphoide Neoplasien

Die bedeutendste Veränderung beim häufigsten aggressiven Lymphom weltweit, dem diffusen **grosszelligen Lymphom (DLBCL)** ist die obligatorische Einführung der sogenannten «Ursprungs-

zellklassifikation» (cell of origin (COO) classification). Damit werden die DLBCL in drei Gruppen unterteilt: Keimzentrums-Typ (germinal center (GC) type), Typ der aktivierten B-Zelle (activated B-cell (ABC) type) und nicht klassifizierbare Fälle (4). Welche prognostische und therapeutische Bedeutung diese biologische Unterteilung der DLBCL hat, muss sich in weiteren Studien zeigen. Da die Durchführung von Genexpressionsprofilen in der Routine nicht flächenhaft durchführbar ist, kann die Einteilung (GC versus non-GC) auch mittels Immunhistochemie erfolgen, wozu es verschiedene Algorithmen in der Literatur gibt. Eine weitere fakultative Ergänzung der prognostischen Parameter bei DLBCLs ist der fakultative «double expressor score», der die immunhistochemische Expression von c-MYC und BCL2 angibt (5).

Die Kategorie der sogenannten «Grauzonenlymphome» mit Merkmalen eines DLBCLs und eines Burkittlymphoms wurde durch «**high grade B-Zelllymphome (HGBCL)**» ersetzt. Diese sind einerseits durch ihre Burkitt-artige Morphologie / Phänotyp / Genotyp oder durch genetische Alterationen (simultane Translokationen von *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6*) definiert (Abb. 1). Letztere werden auch als «double hit/triple hit»-Lymphome bezeichnet. Die Abgrenzung dieser Lymphome von klassischen DLBCL ist vor

TAB. 1 Wichtigste Veränderungen der neuen WHO-Klassifikation auf einen Blick

Erkrankung	Änderungen/Neuerungen
Myeloide Neoplasien	
Myeloproliferative Neoplasien (MPN)	Diagnose einer CML im peripheres Blut möglich (9;22 Translokation, <i>BCR-ABL</i> -Fusion) Mastozytose gilt nicht mehr als MPN
Myelodysplastische Syndrome (MDS)	Neue Nomenklatur: MDS mit – unilineärer/multilineärer Dysplasie – Nachweis von Ringsideroblasten mit unilineärer/multilineärer Dysplasie – Vermehrung von Blasten (EB1, EB2) – isolierter Deletion 5q
Chronische myelo-monozytäre Leukämie (CMML)	Drei neue Subgruppen: CMML 0: Blastenanteil <5% Knochenmark (KM), <2% peripheres Blut (PB) CMML 1: Blastenanteil <5–9% KM, <2–4% PB CMML 2: Blastenanteil <10–19% KM, <5–19% PB
Lymphoide Neoplasien	
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Obligatorisch: Ursprungszell-Klassifikation (COO): 1. Keimzentrumstyp (Germinal Center Type (GC)) 2. Typ der aktivierten B-Zelle (Activated B-Cell-Type (ABC)) 3. Nicht klassifizierbar Fakultativ: Double-Expressor-Score: BCL2 und c-Myc
High-grade B-Zell-Lymphome (HGBCL)	Ersatz der Kategorie «Grauzonenlymphome», Diese sind charakterisiert durch: 1. Burkitt-artige Pathologie (HGBCL, NOS) 2. Genetische Alterationen (HGBCL, DH/TH)
Mantelzelllymphom (MCL)	Unterteilung in: 1. Klassisches MCL (SOX11-positiv) 2. Leukämisches, nicht-nodales MCL (SOX11-negativ)
Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)	Nachweis einer <i>MYD88</i> -Mutation
Haarzelleukämie (HCL)	Nachweis einer <i>BRAF</i> -Mutation
Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkinlymphom (NLPHL)	Angabe der Wachstumsmuster gemäss Fan et al. (8)
Nodale T-Zell-Lymphome	Zwei neue provisorische Entitäten: 1. Follikuläre T-Zell-Lymphome 2. Periphere T-Zell-Lymphome mit T-Helfer-Zell-Phänotyp
Anaplastische grosszellige T-Zell-Lymphome (ALCL)	Eigenständige Entität: ALK-negative ALCL (Sonderform: Brustimplantat-assoziiert)
Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome (EATL)	Vormals Typ I = EATL Vormals Typ II = Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom (MEATL)

allem deshalb wichtig, da sie einer aggressiveren Therapie als der Standard-DLBCL-Chemotherapie (R-CHOP) bedürfen.

Der Name «**EBV-positive DLBCL älterer Patienten**» wurde in «EBV-positive DLBCL, NOS» (not otherwise specified) geändert, da sich gezeigt hat, dass dieser Lymphomtyp auch bei jüngeren Patienten vorkommen kann und das Überleben besser ist als initial gedacht. Als neue provisorische Entität wurde das «**EBV-positive mukokutane Ulkus**» (6) eingeführt, bei dem es sich um einen lokalen, konservativ zu behandelnden Prozess handelt, der vom EBV-positiven DLBCL NOS abgegrenzt werden muss.

Weitere nomenklatorische Veränderungen ergaben sich bei den sogenannten «in situ» Läsionen: in situ folliculäre Lymphome und in situ Mantelzelllymphome werden in «**in situ folliculäre Neoplasie**» beziehungsweise «in situ Mantelzell-Neoplasie» umbenannt, um deutlich zu machen, dass diese Läsionen nur ein minimales Progressionsrisiko haben.

Das **Mantelzelllymphom** (MCL) wird nun in zwei Subentitäten unterteilt (7): Das klassische MCL mit Expression von SOX11, welches sich zum pleomorphen oder blastoiden MCL weiterentwickeln kann und das leukämische nicht-nodale MCL, das keine SOX11-Expression hat und häufig einen wesentlich indolenteren Verlauf zeigt.

In einigen lymphoiden Neoplasien konnten distinkte genetische Veränderungen identifiziert werden: an erster Stelle seien hier das **lymphoplasmazytische Lymphom** mit der in 90% nachweisbaren Punktmutation in *MYD88* (L265P) und die **Haarzelleukämie** mit der *BRAF* V600E Mutation genannt. Beide Mutationen sind wertvolle diagnostische Biomarker, sowohl in der Primärdiagnostik als auch bei der Frage nach einer minimalen residuellen Erkrankung. Bei den klassischen Hodgkinlymphomen ergaben sich keine Änderungen. Die von Fan et al. (8) beschriebenen verschiedenen Wachstumsmuster des **nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkinlymphoms** (NLPHL) sollen nun angegeben werden, da dies eine prognostische Bedeutung hat.

Nodale T-Zell-Lymphome konnten mithilfe neuer genetischer Studien besser unterteilt werden: ein Teil der bisher als «**periphere T-Zell-Lymphome NOS (PTCL NOS)**» klassifizierten Lymphome wird aufgrund des T-follikulären-Helfer-(TFH)-Zell-Phänotyps als **follikuläre T-Zell-Lymphome** angesehen und bildet mit den **angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphomen** eine gemeinsame Gruppe. Die noch in der Gruppe der PTCL NOS verbliebenen Lymphome können aufgrund der Expression von *GATA3*, *TBX21* und zytotoxischen Genen bzw. deren Proteinprodukten in drei prognostisch relevante Gruppen unterteilt werden.

Das **ALK-negative anaplastische grosszellige T-Zell Lymphom (ALCL)** wird nun als eigene Entität angesehen und in verschiedene, prognostisch relevante Subgruppen unterteilt. Eine spezielle Form des ALCL ist das **Brustimplantat-assoziierte ALCL**, das sich meist als seröse Flüssigkeitsansammlung zwischen Implantat und fibröser Kapsel manifestiert (9).

Eine weitere wichtige Änderung der Nomenklatur ergab sich bei den **Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphomen (EATL)** Typ I und Typ II. Der Typ II, der keine Assoziation zu einer Zöliakie aufweist, wird in das **monomorphe epitheliotrope intestinale T-Zell-Lymphom (MEATL)** umbenannt, um zu zeigen, dass es sich hierbei um eine eigene Entität handelt.

Prof. Dr. med. Stefan Dirnhöfer

Dr. med. Thomas Menter

Dr. med. Magdalena Gerlach

Institut für medizinische Genetik und Pathologie
 Universitätsspital Basel
 Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel
 stefan.dirnhofers@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.
5. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, 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.
6. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):405-17.
7. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3416-23.
8. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(10):1346-56.
9. Thompson PA, Lade S, Webster H, Ryan G, Prince HM. Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: time for it to be defined as a distinct clinico-pathological entity. *Haematologica*. 2010;95(11):1977-9.

Take-Home Message

- ◆ Die aktualisierte WHO-Klassifikation hämatologischer Neoplasien kann als – bereits in die Praxisrelevanz überführtes - Destillat des enormen Wissenszuwachses in der klinischen, molekularen und genetischen Forschung verstanden werden.
- ◆ Dies hilft im klinischen Alltag und bestätigt die Praxistauglichkeit der WHO Klassifikation.
- ◆ Einige sogenannte provisorische Entitäten wurden zu eigenständigen Entitäten aufgewertet, andere provisorische Entitäten beziehungsweise Kategorien neu definiert.
- ◆ Die Berücksichtigung genetischer Resultate, sowohl für die Diagnose selbst als auch als prädiktiver und prognostischer Marker, hat deutlich zugenommen.

Messages à retenir

- ◆ La classification actualisée de la néoplasie hématologique de l'OMS peut être considérée comme un distillat de l'énorme augmentation des connaissances dans la recherche clinique, moléculaire et génétique – déjà mise en pratique.
- ◆ Cela contribue à la pratique clinique quotidienne et confirme la praticabilité de la classification de l'OMS.
- ◆ Certaines entités dites «provisoires» ont été revalorisées pour des entités indépendantes, de nouvelles entités ou catégories provisoires ont été redéfinies.
- ◆ La prise en compte des résultats génétiques, à la fois pour le diagnostic lui-même et comme marqueur prédictif et pronostique, a considérablement augmenté.