Faggruppe Hematopatologi

Diagnostikk av høygradig maligne B-cellelymfomer

Lars Helgeland
Avdeling for patologi
Haukeland Universitetssykehus

Årsmøte DNP Stavanger, 19.03.15

Hovedgrupper av maligne lymfomer

- Hodgkin lymfom (HL)
  - Nodulært lymfocyttrikt HL
  - Klassisk HL

- Non-Hodgkin lymfom (NHL)
  - B-cellelymfomer
    - Prekursor B-cellelymfom/leukemi (ALL/LBL)
    - Modne B-cellelymfom
  - T/NK-cellelymfomer
    - Prekursor T-cellelymfom/leukemi (ALL/LBL)
    - Modne T/NK-cellelymfomer

Modne B-cellelymfomer

- Småcellet
  - Lavgradig maligne
  - Vanligvis klinisk indolente
  - Follikulært lymfom, kronisk lymfatisk leukemi/lymfom, mantelcellelymfom, marginalsonelymfom
- Storcellet/blastisk
  - Høygradig maligne
  - Hovedtypen er diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)
    - Varianter
  - En liten gruppe er Burkitt lymfom (BL)
    - Høyhøymaligne
    - Kurasjon krever vanligvis spesielt intensiv kjemoterapi

WHO klassifikasjonen av maligne lymfomer (2008)

NHL B-cellelymfomer

Prekursor B-cellelymfomer

- B-lymfoblast leukemi/lymfom UNS
- B-lymfoblastlymfom med rekurrente genetiske avvik

Modne (perifere) B-cellelymfomer

- B-celle kronisk lymfatisk leukemi/ lymfocytært lymfom
- B-celle prolymfocyttleukemi
- Lymfoplasmocytisk lymfom
- Hårcelleleukemi
- Splenisk marginalsone BCL
- Uklassifiserbart splenisk BCL
- Plasmacellemyelom/plasmocytom
- Tungkjede sykdom
- Ekstranodalt marginalsone BCL av MALT-type
- Nodalt marginalsone BCL
- Follikulært lymfom
- Primært kutant follikulært lymfom
- Mantelcellelymfom
- **Diffust storcellet BCL UNS**
- T-celle/histiocyttrikt storcellet BCL
- Primært storcellet BCL i CNS
- Primært kutant storcellet BCL, legg type
- EBV positivt storcellet BCL hos eldre
- Storcellet BCL assosiert med kronisk inflammasjon
- Lymfomatoid granulomatose
- Mediastinalt (thymisk) storcellet BCL
- Intravaskulært storcellet BCL
- ALK-positivt storcellet BCL
- Plasmablastisk lymfom
- Storcellet BCL i HHV-8 assosiert
- Castlemans sykdom
- Primært effusjonslymfom
- **Burkitts lymfom**
- **Uklassifiserbart BCL med trekk intermediært mellom DLBCL og BL**
- Uklassifiserbart BCL med trekk intermediært mellom DLBCL og CHL

NHL T- og NK-cellelymfomer

Prekursor T-cellelymfomer

- T-lymfoblast leukemi/lymfom
- Blastisk NK-cellelymfom

Modne (perifere) T- og NK-cellelymfomer

- T-celle prolymfocyttleukemi
- Storgranulær T-lymfocyttleukemi
- Kronisk lymfoproliferativ sykdom av NK celler
- Aggressiv NK-celleleukemi
- Pediatrisk EBV positiv T-celle lymfoproliferativ sykdom
- Adult T-celleleukemi/lymfom
- Ekstranodalt NK/T-cellelymfom, nasal type
- Intestinalt T-cellelymfom (enteropatitype)
- Hepatosplenisk gamma-delta T-cellelymfom
- Subkutant pannikulitt-liknende T-cellelymfom
- Mykosis fungoides/Sezary syndrom
- Anaplastisk storcellet lymfom, primær kutan type
- Primært kutant perifer TCL, sjeldne subtyper
- Perifer T-cellelymfom UNS
- Angioimmunoblastisk T-cellelymfom
- Anaplastisk storcellet lymfom, ALK positiv
- Anaplastisk storcellet lymfom, ALK negativ

Hodgkin lymfom

Nodulært lymfocyttrikt HL

Klassisk HL

- Nodulær sklerose
- Blandet cellularitet
- Lymfocyttrik
- Lymfocyttfattig

Entitene av høygradige B-cellelymfomer

- betydelige variasjoner i prognose
- ulik behandling for noen typer

https://helsedirektoratet.no/ Nasjonalt handlings...

Helsedirektoratet BETA

Alt innhold

Søk i alt innhold

OM OSS ENGLISH

Helsedirektoratet.no < Nasjonale faglige retningslinjer <

Maligne lymfomer

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer

Type
Nasjonale faglige retningslinjer
IS-nummer
IS-1594
Utgitt
01.06.2012

Last ned (2,3 MB PDF)

https://helsedirektoratet.no/retningslinjer

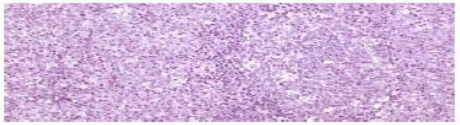
Nasjonale faglige retningslinjer

IS-1594

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer

23.2 Retningslinjer for hematopatologisk diagnostikk

1 Retningslinjer for hematopatologisk diagnostikk



Standard immunhistokjemiske paneler for førstegangsdiagnoser

Småcellet B-celle lymfom:
CD20, CD3, CD79a, PAX5, CD138, CD10, BCL6, BCL2, CD5, CD21, CD23, cyclinD1, SOX-11, IgK, IgL, Ki67

Storcellet B-celle lymfom / Burkitt lymfom
CD20, CD79a, CD3, CD5, PAX5, MUM1, BCL6, BCL2, CD10, CD30, EBV (ISH), FOXP1, GCET1, LMO2, Ki67

Plasmacelle neoplasi:
CD20, CD3, CD79a, PAX5, CD138, IgK, IgL, IgM, IgG, IgA, cyclinD1, CD56

T-/NK- celle neoplasi:
CD3, CD20, CD21, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TIA1, granzymeB, PD1, TCL1, CD56, CD57, EBV (ISH), CD30, ALK

Hodgkin lymfom:
Klassisk: CD20, CD3, PAX5, CD15, CD30, CD45
Nodulært lymfocyttrikt: CD45, CD20, BOB1, OCT2, PAX5, CD3, CD15, CD30, CD57, CD21

Blast proliferasjoner:
CD45, CD34, MPO, PAX5, CD3, TdT, Ki67

Myeloid dysplasi og myeloid neoplasi:
Hemoglobin, CD61 eller faktor 8, MPO, CD34

Panelene anbefales brukt systematisk for å unngå feil og for å kunne gi mest mulig fullstendig immunfenotype. Det er like viktig med rapportering av markører som er positive som med oppsummering av markører som er negative. Panelene dekker ikke alle mulige hematopatologiske neoplasier, men dekker de mest hyppige. For mer sjeldne neoplasier bør et utvidet panel av markører brukes etter WHO- anbefalinger.

TABELL 2. STORCELLET B-CELLE LYMFOM/BURKITT LYMFOM

	CD20	CD79b	CD3	PAX5	CD10	CD5	CD23	CD138	BCL2	BCL6	MUM1	EBV	CD30	Ki67 %
DLBCL, UNS	+	+	-	+	(+)(-)	- (+)	-/+	-/+	+/++	(+)(-)	(+)(-)	-	-/+	<90
PMBL	+	+	-	+	-/+	-	+/-	-/+	+/-	-/+	+/-	-	+/-	<90
EDLBCL	+	+	-	+	-/+	-	-/+	-/+	+	-/+	+/-	+	+/-	<90
BL	+	+	-	+	++	-/+	-	-	-	++	-	-/+	-	>95
PDHL	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
PBL	-	+/-	-	-/+	-	-	-	+	+	-	+	+/-	+	>90
PEL	-	+	-	-/+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	>90
TCL*	-	-	+	-	- (+)	+/-	-	-	+	- (+)	+/-	- (+)	-/+	<90
ALCL*	-	-	-/+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	<90

Prediktiv klassifikasjon av høygradige B-cellelymfomer - skille DLBCL fra BL

De fire viktigste parametre for å skille BL fra DLBCBL

1. Morfologi
2. MYC translokasjon tilstede (c-myc fusjonert til IgH eller IgL)
3. BCL2 ekspresjon (IHC) negativ
4. Ki-67 meget høy (95-100%)

Gråsonelymfom mellom DLBCL og BL, WHO 2008

Høygradig malignt B-cellelymfom, uklassifisert, med trekk intermediært mellom DLBCL og BL

”Working category”

- ikke noen spesifikk sykdomsentitet
- ikke noen samlesekk for høygradige BCL som ikke kan plasseres fullgodt i DLBCL (NOS) eller BL
- skal være en sjelden diagnose

Delvis sammenfallende med tidligere entitet ’Burkitt-like lymphoma’ (BLL), men ikke nevnt i WHO 2000

Undergruppe ’double/triple-hit’ B-cellelymfom (DTHIT)

Bakgrunn: GEP studier av høygradige B-cellelymfomer

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 8, 2006 VOL. 354 NO. 23

A Biologic Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling

Michael Hummel, Ph.D., Stefan Bentink, M.S., Hilmar Berger, M.D., Wolfram Klapper, M.D., Swen Wessendorf, M.D., Thomas F.E. Barth, M.D., Heinz-Wolfram Bernd, M.D., Sergio B. Cogliatti, M.D., Judith Dierlamm, M.D., Ph.D., Alfred C. Feller, M.D., Martin-Leo Hansmann, M.D., Eugenia Haralambieva, M.D., Lana Harder, M.D., Dirk Hasenclever, Ph.D., Michael Kühn, Dido Lenze, Ph.D., Peter Lichter, Ph.D., Jose Ignacio Martin-Subero, Ph.D., Peter Möller, M.D., Hans-Konrad Müller-Hermelink, M.D., German Ott, M.D., Reza M. Parwaresch, M.D., Christiane Pott, M.D., Andreas Rosenwald, M.D., Maciej Rosolowski, Ph.D., Carsten Schwaenen, M.D., Benjamin Stürzenhofecker, Ph.D., Monika Szczepanowski, Ph.D., Heiko Trautmann, M.S., Hans-Heinrich Wacker, M.D., Rainer Spang, Ph.D., Markus Loeffler, M.D., Ph.D., Lorenz Trümper, M.D., Harald Stein, M.D., and Reiner Siebert, M.D., for the Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Diagnosis of Burkitt's Lymphoma

Sandeep S. Dave, M.D., Kai Fu, M.D., Ph.D., George W. Wright, Ph.D., Lloyd T. Lam, Ph.D., Philip Kluin, M.D., Evert-Jan Boerma, B.S., Timothy C. Greiner, M.D., Dennis D. Weisenburger, M.D., Andreas Rosenwald, M.D., German Ott, M.D., Hans-Konrad Müller-Hermelink, M.D., Randy D. Gascoyne, M.D., Jan Delabie, M.D., Lisa M. Rimsza, M.D., Rita M. Braziel, M.D., Thomas M. Grogan, M.D., Elias Campo, M.D., Elaine S. Jaffe, M.D., Bhavana J. Dave, Ph.D., Warren Sanger, Ph.D., Martin Bast, B.S., Julie M. Vose, M.D., James O. Armitage, M.D., Joseph M. Connors, M.D., Erlend B. Smeland, M.D., Ph.D., Stein Kvaloy, M.D., Ph.D., Harald Holte, M.D., Ph.D., Richard I. Fisher, M.D., Thomas P. Miller, M.D., Emilio Montserrat, M.D., Wyndham H. Wilson, M.D., Ph.D., Manisha Bahl, B.S., Hong Zhao, M.S., Liming Yang, Ph.D., John Powell, M.S., Richard Simon, D.Sc., Wing C. Chan, M.D., and Louis M. Staudt, M.D., Ph.D., for the Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project

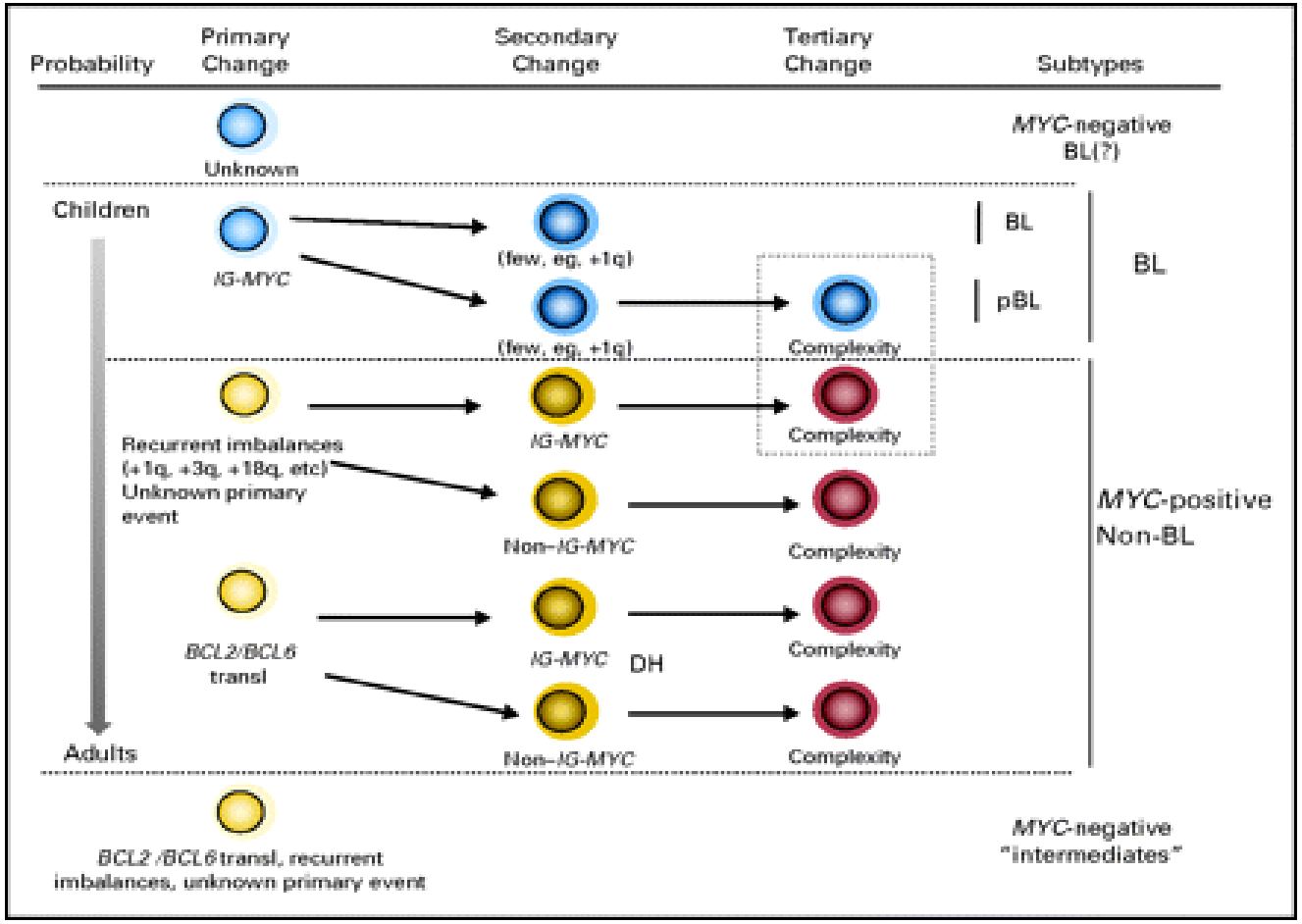
- en lite gruppe var typiske BL etter WHO klassifikasjonen
- omkring en firedel hadde gensignatur av BL
    - Morfologisk fordeler disse seg på typisk DLBCL, atypisk BL, og uklassifiserbar morfologi
    - Noen få av disse har ikke c-myc translokasjon

- majoriteten hadde gensignatur av DLBCL
    - En mindre andel av disse har c-myc translokasjon assosiert med kompleks karyotype

- påvisning av en ”intermediær” gensignatur

R. Siebert JCO 2011:

- DLBCL med kompleks karyotype med/uten c-myc translokasjon øker med alder
- ’single-hit’ B-cellelymfom
- klassisk BL med typisk c-myc translokasjon minker med alder



Gråsonelymfom DLBCL – BL i WHO klassifikasjonen

- Kompliserte kriterier
- Ikke entydige
- Uenighet i WHO panelet om hvilke lymfomer som skal inn i denne kategorien
- Problem med å reprodusere resultatene av GEP studiene basert på kriterier i morfologi, immunhistokjemi og molekylære analyser

Veiledningsvis:

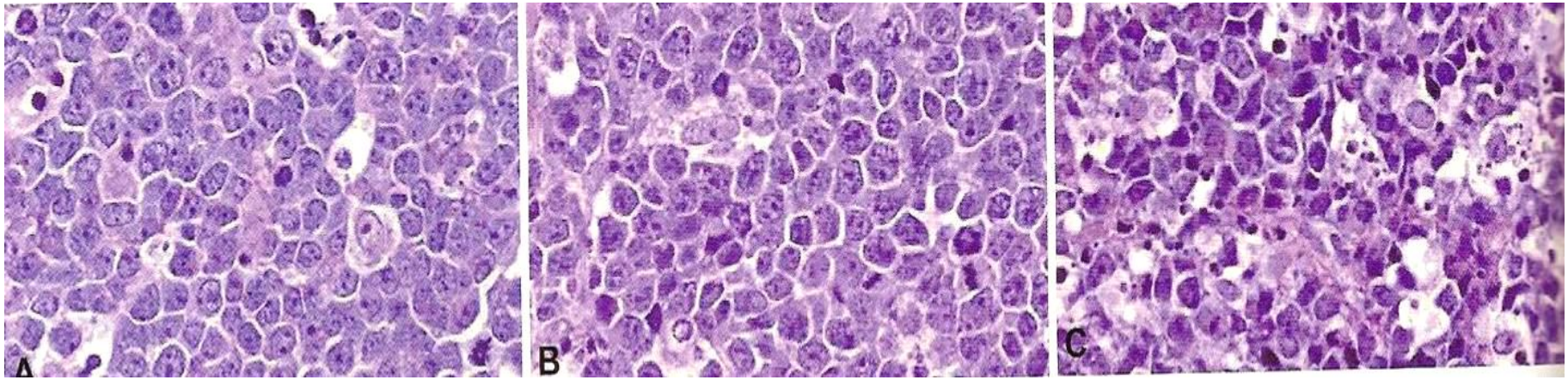
1. Nær opptil BL morfologi og immunfenotype og genetikk
   - typisk BL morfologi, enkelte avvik fra kimsenterfenotype eller genetikk
   - atypisk BL morfologi, typisk kimsenterfenotype og genetikk
   - atypisk BL morfologi og/eller immunfenotype og 'dobbel/trippel hit'

2. DLBCL morfologi og immunfenotype, genetikk 'dobbel/trippel hit'

Gråsonelymfom DLBCL – BL i WHO klassifikasjonen

Morfologi

Histologisk vurdering (WHO ekspertpanel)



9: Klassisk BL	6: Klassisk BL	9: DLBCL
1: Atypisk BL	5: Atypisk BL	2: Atypisk BL

Gråsonelymfom DLBCL - BL

Immunfenotype

CD10 + (-)

bcl-6 + (-)

bcl-2 - (+)

MUM-1 - (+)

CD5 -

CD23 -

Ki-67 50-100%

Kimsenterliknende, men avvik kan forekomme

- typisk BL morfologi, avvikende immunfenotype

Gråsonelymfom DLBCL - BL

Genetikk - translokasjonsstatus

MYC +/- (30-50%)

myc – non Ig gener vanlig

BCL-2 -/+

BCL-6 -/+

MYC+BCL-2+ eller MYC+BCL-6+ → ’double-hit lymphoma’

MYC+BCL-2+BCL6+ → ’triple-hit lymphoma’

DTHIT

Proteinekspresjon av MYC + kombinasjoner
versus gentranslokasjon av c-myc og kombinasjoner

→ uavklart

VOLUME 30 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone

Nathalie A. Johnson, Graham W. Slack, Kerry J. Savage, Joseph M. Connors, Susana Ben-Neriah, Sanja Rogic, David W. Scott, King L. Tan, Christian Steidl, Laurie H. Sehn, Wing C. Chan, Javeed Iqbal, Paul N. Meyer, Georg Lenz, George Wright, Lisa M. Rimsza, Carlo Valentino, Patrick Brunhoeber, Thomas M. Grogan, Rita M. Braziel, James R. Cook, Raymond R. Tubbs, Dennis D. Weisenburger, Elias Campo, Andreas Rosenwald, German Ott, Jan Delabie, Christina Holcroft, Elaine S. Jaffe, Louis M. Staudt, and Randy D. Gascoyne

Diagnose gråsone DLBCL-BL har behandlingsmessig konsekvens

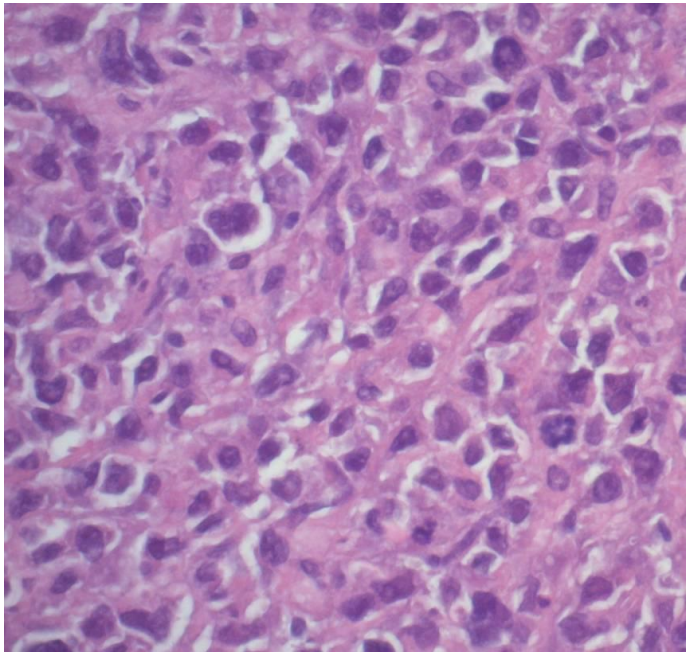
- DLBCL
  - standardbehandling R-CHOP
- BL
  - Standardbehandling BFM regimet ('BLOKK'-kurer)
- Gråsone DLBCL-BL
  - Ofte velges BFM/BLOKK kurer

    (Berlin-Frankfurt-Münster): 3 blokker som gjentas 2 ganger: Høydose MTX bolus + kontinuerlig infusjon 23 t, alternerende Ifosfamid/ Cyklofosfamid, Vinkristin, Rituximab, Cytarabin, Teniposid, Doxorubicin, Vindesin, Etoposid, intrathecal trippel
  - Usikkert om prognosen bedres
    - Små pasientgrupper
    - Heterogen gruppe
    - Inklusjonskriterier ikke entydige
  - Ønskelig å unngå overdiagnostikk

Retningslinjer for å unngå overdiagnostikk av gråsonelymfom

- Inkludere:
  - fenotype og genotype nær opptil BL med enkelte avvik i immunfenotype (BCL2+, CD10-BCL6-) og morfologi ('atypisk burkitt')
  - DTHIT
    - Fenotype atypisk BL eller DLBCL

- Ekskludere
  - DLBCL med trekk av BL
  - DLBCL med 'vanlige' genforandringer
    - aneuploidi,
    - Bcl-2 og bcl-6 translokasjoner
    - Isolerte c-myc translokasjoner



- Morfologi DLBCL
- Immunfenotype ABC
- Genetikk: DHIT
  (c-myc + bcl-6 translokasjon
  (og aneuploidi)

Utredning av høygradige BCL

- Bredt IHC panel
- Molekylære analyser av translokasjoner
  - C-myc status med hensyn på DTHITs
  - FISH screening med myc split-probe

  eller
  - IHC med hensyn på MYC ekspresjon

Immunhistokjemisk screening av DLBCL mhp. MYC translokasjon

ORIGINAL ARTICLE

High Levels of Nuclear MYC Protein Predict the Presence of MYC Rearrangement in Diffuse Large B-cell Lymphoma

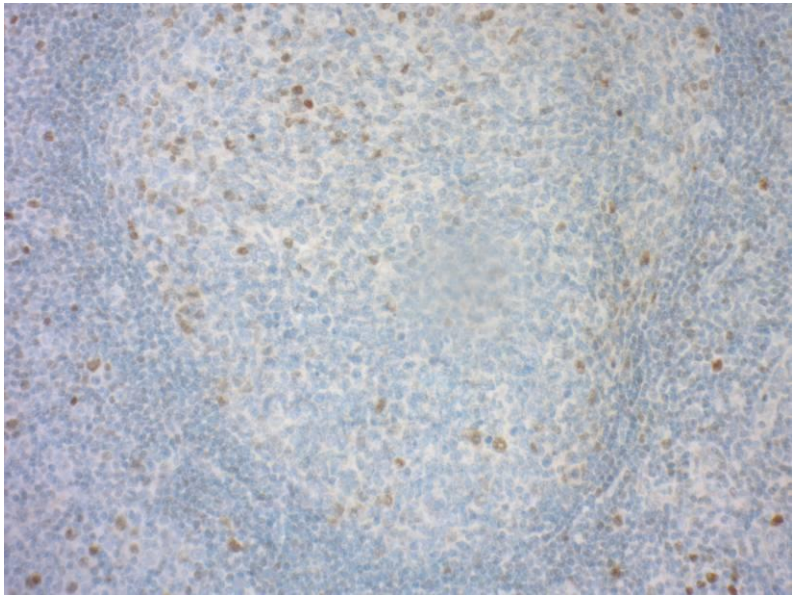
Tina Marie Green, MD,† Ole Nielsen, BSc,* Karin de Stricker, PhD,*
Zijun Y. Xu-Monette, PhD,‡ Ken H. Young, MD, PhD,‡ and Michael Boe Møller, MD, DMSc*†*

(*Am J Surg Pathol* 2012;36:612–619)

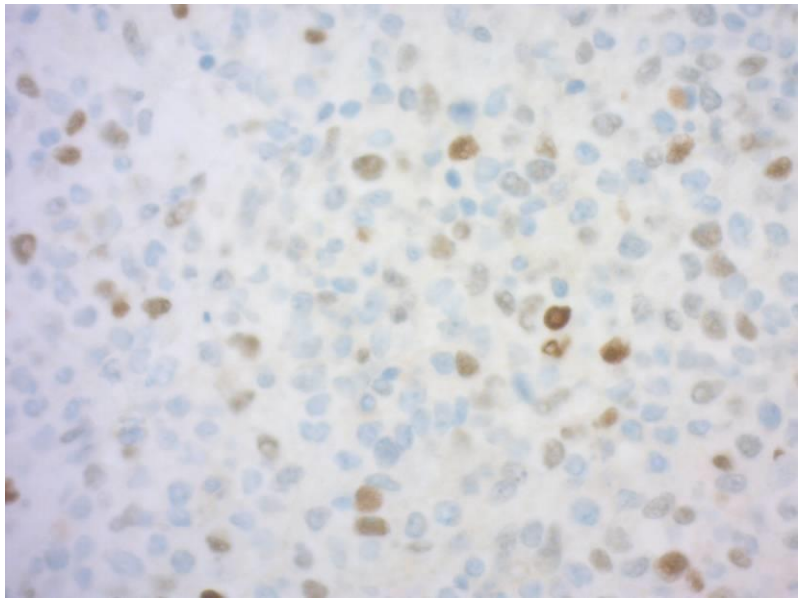
-klon Y69
->70% positive kjerner scoret positiv → 93% FISH positive
-<70% positive kjerner scoret negativ → 0% FISH positive

Immunhistokjemisk farging for MYC protein (klon Y69)

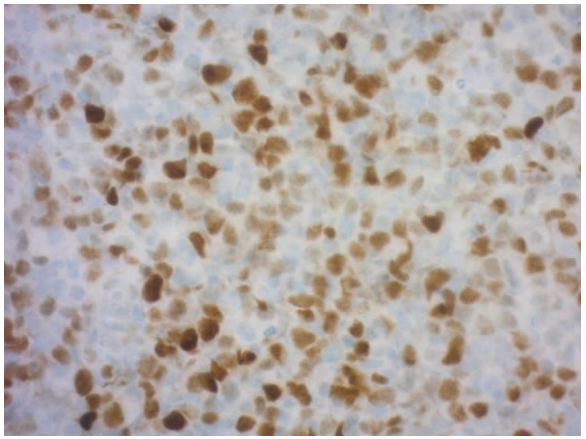
Normalt lymfoid vev



DLBCL negativ



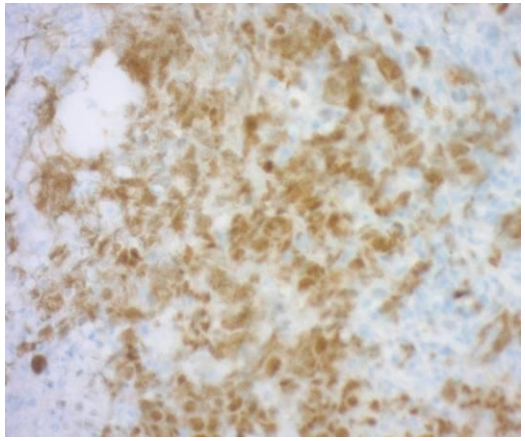
Mulig positiv



FISH negativ

DLBCL

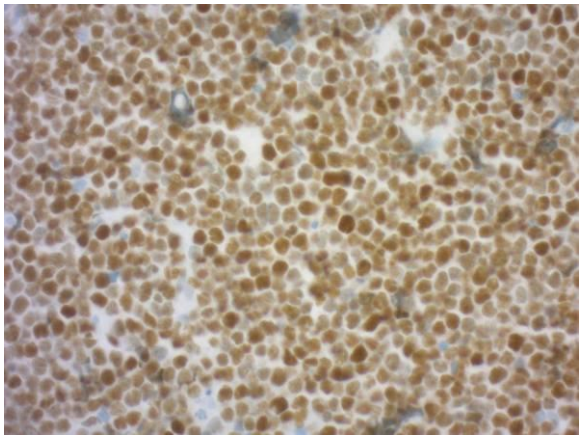
Positiv



FISH positiv

DLBCL-BL

Positiv



FISH positiv

BL

Patologigruppens forslag til retningslinjer for diagnostikk av høygradige B-cellelymfomer

1. Alle screenes med IHC for MYC, klon Y69
2. Positive eller mulig positive analyseres med FISH
3. split-FISH c-myc
4. fusjons-FISH c-myc-IgH,
   evt. kappa + lambda split
5. split-FISH bcl-2 og bcl-6

3-5 gjøres helst samlet

Litteratur

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. IARC Press 2008.

2. Hummel M et al. A Biologic Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling. NEJM 2006; 354:2419.

3. Dave SS et al. Molecular Diagnosis of Burkitt's Lymphoma. NEJM 2006; 354:2431.

4. Salaverria I and Siebert R et al. The Gray Zone Between Burkitt's Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma From a Genetics Perspective. JCO 2011; 29:1835.

5. Johnson NA et al. Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednison. JCO 2012; 30:3452.

6. Green TM et al. High Levels of Nuclear MYC Protein Predict the Presence of MYC Rearrangement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Am J Surg Path 2012; 36: 612.