

Ιστολογική ταξινόμηση λεμφωμάτων

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας

Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

1966 Rapaport

1974 Kiel (Lennert)

1975 Lukes

1982 The Working Group Formulation

1984 REAL – Classification

1997 WHO Classification

SPECIAL ARTICLE

**World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases
of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the
Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia,
November 1997**

Κατέταξε τις κατηγορίες των λεμφωμάτων **σύμφωνα με την κυτταρική σειρά**

Για κάθε νεόπλασμα όρισε το «**κύτταρο προέλευσης**», το οποίο αντιστοιχεί στο **στάδιο διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου**

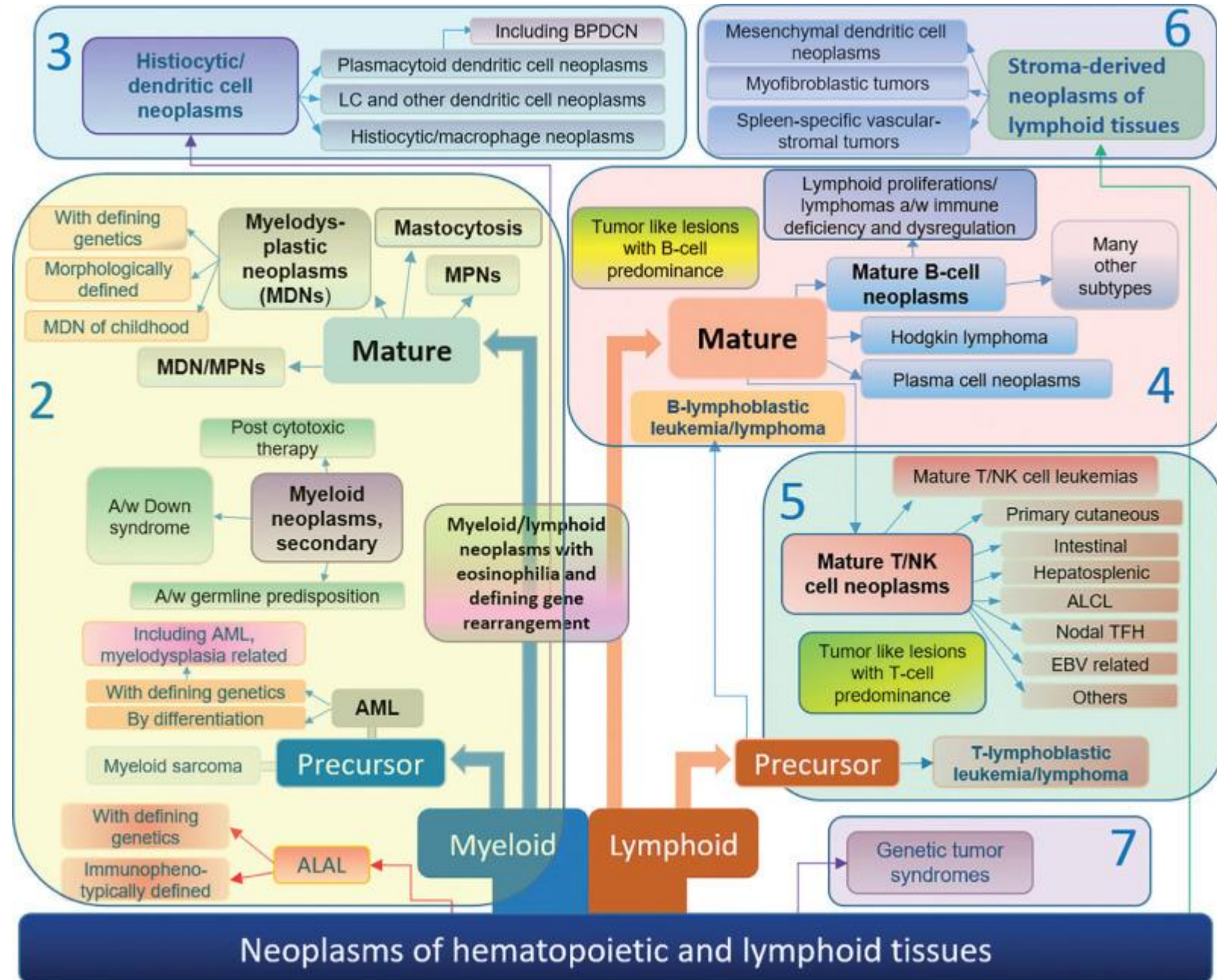
Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει συγκεκριμένες νόσους, οι οποίες ορίσθηκαν βάσει των

- **Μορφολογικών**
- **Ανοσοφαινοτυπικών, ανοσοιστοχημικών**
- **Γενετικών**
- **Κλινικών χαρακτηριστικών**

Lineage-based hierarchical classification structure and arrangement of the contents in the 5th edition of WHO classification of hematolymphoid tumors.

The numbers represent corresponding chapters:
 2, Myeloid proliferations and neoplasms;
 3, Histiocytic/Dendritic cell neoplasms;
 4, B-cell lymphoid proliferations and lymphomas;
 5, T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas;
 6, Stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues;
 7, Genetic tumor syndromes.

ALAL, Acute leukemia of ambiguous lineage; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; AML, acute myeloid leukemia; A/w, associated with; BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; LC, Langerhans cell; MDN, myelodysplastic neoplasm; MPN, myeloproliferative neoplasm; TFH, T follicular helper cell.



B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Tumor-like lesions with B-cell predominance

- reactive B-cell rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma
- [IgG4-related disease](#)
- [unicentric Castleman disease](#)
- idiopathic multicentric [Castleman disease](#)
- KSHV/HHV8-associated multicentric [Castleman disease](#)

Precursor B-cell neoplasms

- [B-lymphoblastic leukaemias/lymphomas](#)
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *iAMP21*
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *BCR::ABL1* fusion
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *BCR::ABL1-like* features
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *KMT2A* rearrangement
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1* fusion
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1-like* features
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *TCF3::PBX1* fusion
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *IGH::IL3* fusion
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *TCF3::HLF* fusion
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic alterations
 - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, [NOS](#)

B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Mature B-cell neoplasms

Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations

- monoclonal B-cell lymphocytosis
- [chronic lymphocytic leukemia](#) / [small lymphocytic lymphoma](#)

Splenic B-cell lymphomas and leukaemias

- [hairy cell leukemia](#)
- splenic marginal zone lymphoma
- splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
- splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli

[Lymphoplasmacytic lymphoma](#)

[Marginal zone lymphoma](#)

- [extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue](#)
- primary cutaneous marginal zone lymphoma
- nodal marginal zone lymphoma
- pediatric nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

- in situ follicular B-cell neoplasm
- [follicular lymphoma](#)
- pediatric-type follicular lymphoma
- duodenal-type follicular lymphoma

Cutaneous follicle center lymphoma

- primary cutaneous follicle center lymphoma

Mantle cell lymphoma

- in situ mantle cell neoplasm
- [mantle cell lymphoma](#)
- leukemic non-nodal mantle cell lymphoma

Transformations of indolent B-cell lymphomas

B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Large B-cell lymphomas

- [diffuse large B-cell lymphoma, NOS](#)
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- diffuse 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 aberrations
- [lymphomatoid granulomatosis](#)
- [EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma](#)
- diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- fibrin-associated large B-cell lymphoma
- fluid overload-associated large B-cell lymphoma
- [plasmablastic lymphoma](#)
- primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
- primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
- [intravascular large B-cell lymphoma](#)
- [primary mediastinal large B-cell lymphoma](#)
- mediastinal grey zone lymphoma
- high-grade B-cell lymphoma, [NOS](#)

• [Burkitt lymphoma](#)

- KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas
 - [primary effusion lymphoma](#)
 - KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma
 - KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
- lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation
 - [hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation](#)
 - polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation
 - EBV-positive mucocutaneous ulcer
 - [lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation](#)
 - inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas

B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Hodgkin lymphoma

- classic Hodgkin lymphoma
- nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins

- monoclonal gammopathies
 - cold agglutinin disease
 - IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
 - non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
 - monoclonal gammopathy of renal significance
- diseases with monoclonal immunoglobulin deposition
 - immunoglobulin-related (AL) amyloidosis
 - monoclonal immunoglobulin deposition disease
- heavy chain diseases
 - mu heavy chain disease
 - gamma heavy chain disease
 - alpha heavy chain disease
- plasma cell neoplasms
 - plasmacytoma
 - plasma cell myeloma / multiple myeloma
 - plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome

T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Tumor-like lesions with T-cell predominance

- [Kikuchi-Fujimoto disease](#)
- [autoimmune lymphoproliferative syndrome](#)
- indolent T-lymphoblastic proliferation

Precursor T-cell neoplasms

- [T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS](#)
- early T-precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

- mature T-cell and NK-cell leukaemias
 - [T-prolymphocytic leukemia](#)
 - T-large granular lymphocytic leukemia
 - NK-large granular lymphocytic leukemia
 - adult T-cell leukemia/lymphoma
 - [Sézary syndrome](#)
 - aggressive NK-cell leukemia

• [primary cutaneous T-cell lymphoid proliferations and lymphomas](#)

- primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder
 - primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder
 - [mycosis fungoides](#)
 - primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: lymphomatoid papulosis
 - primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 - subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 - primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma
 - primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
 - primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, [NOS](#)
- ## • intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas
- indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract
 - indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract
 - enteropathy-associated T-cell lymphoma
 - monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
 - intestinal T-cell lymphoma, [NOS](#)

T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

- hepatosplenic T-cell lymphoma
- anaplastic large cell lymphoma
 - ALK-positive anaplastic large cell lymphoma
 - ALK-negative anaplastic large cell lymphoma
 - breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
- nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma
 - nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type
 - nodal TFH cell lymphoma, follicular-type
 - nodal TFH cell lymphoma, NOS
- peripheral T-cell lymphoma, NOS
- EBV-positive NK-cell and T-cell lymphomas
 - EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma
 - extranodal NK/T-cell lymphoma
- EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood
 - severe mosquito bite allergy
 - hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
 - systemic chronic active EBV disease
 - systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood

Συχνότητα Λεμφωμάτων

~4% των νέων περιπτώσεων κακοήθειας ανά έτος

Τα λεμφώματα από ώριμα B-κύτταρα αποτελούν την πλειοψηφία των λεμφικών νεοπλασμάτων παγκοσμίως

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Follicular lymphoma (FL)

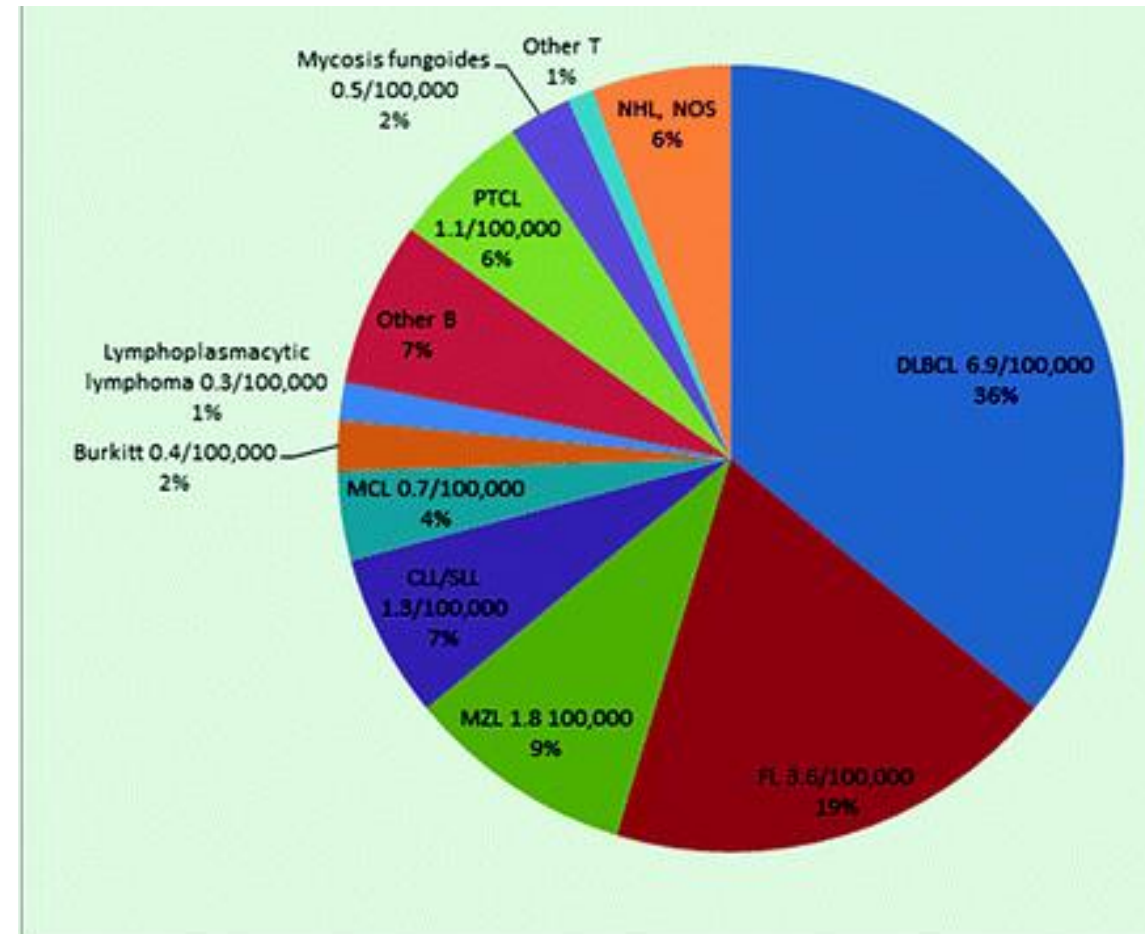
Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL)

Mantle cell lymphoma (MCL)

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL)

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

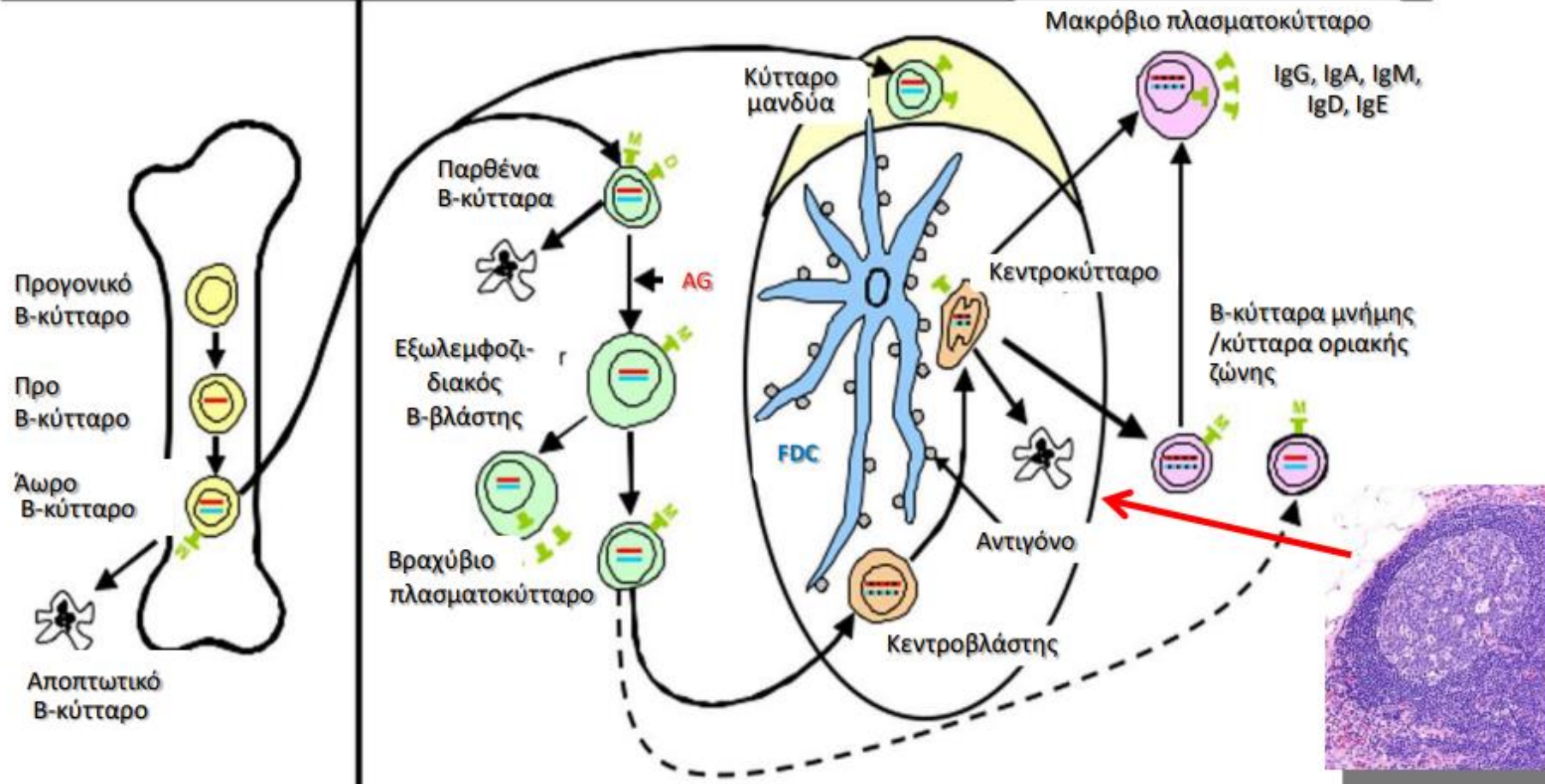
Other (each <2%)



Πρόδρομα B-κύτταρα

Περιφερικά (ώριμα) B-κύτταρα

Μυελός των οστών

Μεσολεμφοζιδιακή
περιοχήΛεμφοζιδιακή
περιοχήΠεριλεμφοζιδιακή
περιοχή

Νεόπλασμα από πρόδρομα B-κύτταρα
B-λεμφοβλαστική
λευχαιμία/λέμφωμα

Νεοπλάσματα Πριν-BK
Λέμφωμα από το
κύτταρο του μανδύα

Νεοπλάσματα BK
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα
Λέμφωμα Burkitt
ΔΛΜΒΚ (μερικά)
Λέμφωμα Hodgkin

Νεοπλάσματα Μετα-BK
Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)
Λεμφοπλασματοκυτταρικό
λέμφωμα
ΧΛΛ/ΛΜΛ, ΔΛΜΒΚ (μερικά)
Πλασματοκύττωμα

Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης του B-κυττάρου και συσχέτιση με τους μείζονες τύπους των B-νεοπλασμάτων

Τα νεοπλάσματα των B-κυττάρων αντιστοιχούν σε στάδια της B-κυτταρικής ωρίμανσης, έστω και αν το ακριβές κυτταρικό ανάλογο δεν είναι γνωστό σε όλες τις περιπτώσεις.

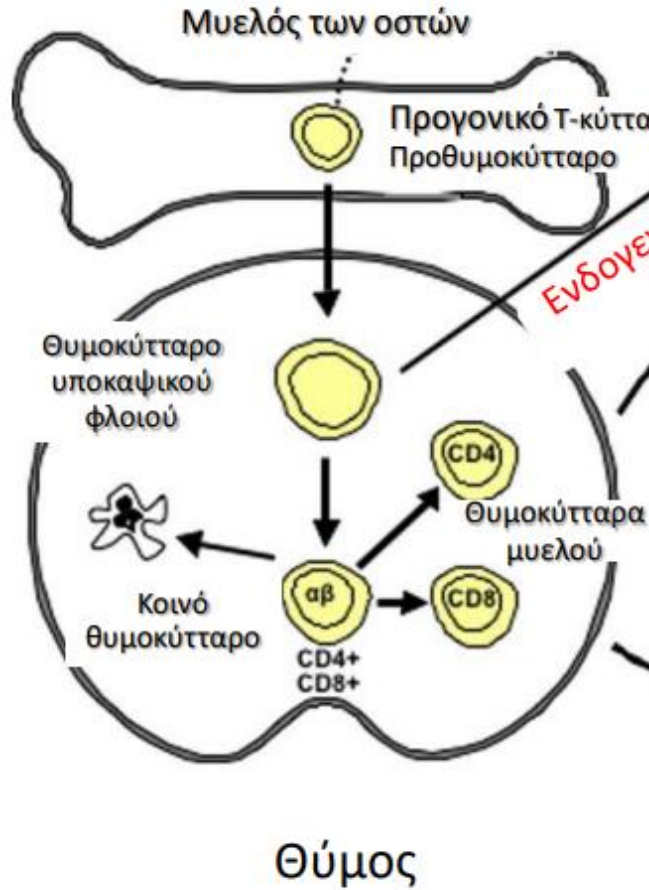
Τα πρόδρομα B-κύτταρα που ωριμάζουν στο μυελό των οστών μπορεί να υποστούν απόπτωση ή να αναπτυχθούν σε **ώριμα παρθένα (naïve) B-κύτταρα**, τα οποία **μετά από έκθεση σε αντιγόνο και βλαστική μεταμόρφωση**, μπορεί να **διαφοροποιηθούν σε βραχύβια πλασματοκύτταρα** ή να **εισέλθουν στο βλαστικό κέντρο**, όπου θα συμβεί **σωματική υπερμετάλλαξη και αλλαγή της τάξης της βαριάς αλυσίδας (heavy chain class-switching)**.

Οι κεντροβλάστες, τα μεταμορφωμένα κύτταρα του βλαστικού κέντρου, υφίστανται είτε απόπτωση, είτε διαφοροποιούνται σε **κεντροκύτταρα**. Τα μετα-βλαστικό κέντρο (postgerminal center) κύτταρα περιλαμβάνουν **μακρόβια πλασματοκύτταρα**, καθώς και **B-κύτταρα μνήμης (memory) /οριακής ζώνης B-κύτταρα**. Τα περισσότερα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι ενεργοποιημένα, αλλά T-κυτταρο-ανεξάρτητη ενεργοποίηση μπορεί να λάβει χώρα και εκτός του βλαστικού κέντρου και να οδηγήσει, πιθανόν, στη γένεση B-κυττάρων μνήμης. Τα μονοκυτταροειδή κύτταρα, πολλά από τα οποία στερούνται σωματικής υπερμετάλλαξης, δεν περιλαμβάνονται στο σχήμα.

AG υποδηλώνει αντιγόνο και FDC λεμφοζιδιακό δενδριτικό κύτταρο. Η κόκκινη ράβδος υποδηλώνει αναδιάταξη του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (Ig), η μπλε ράβδος αναδιάταξη του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της Ig, και οι μαύρες στίξεις στην κόκκινη και μπλε ράβδο σωματική υπερμετάλλαξη

Κεντρικός λεμφικός ιστός

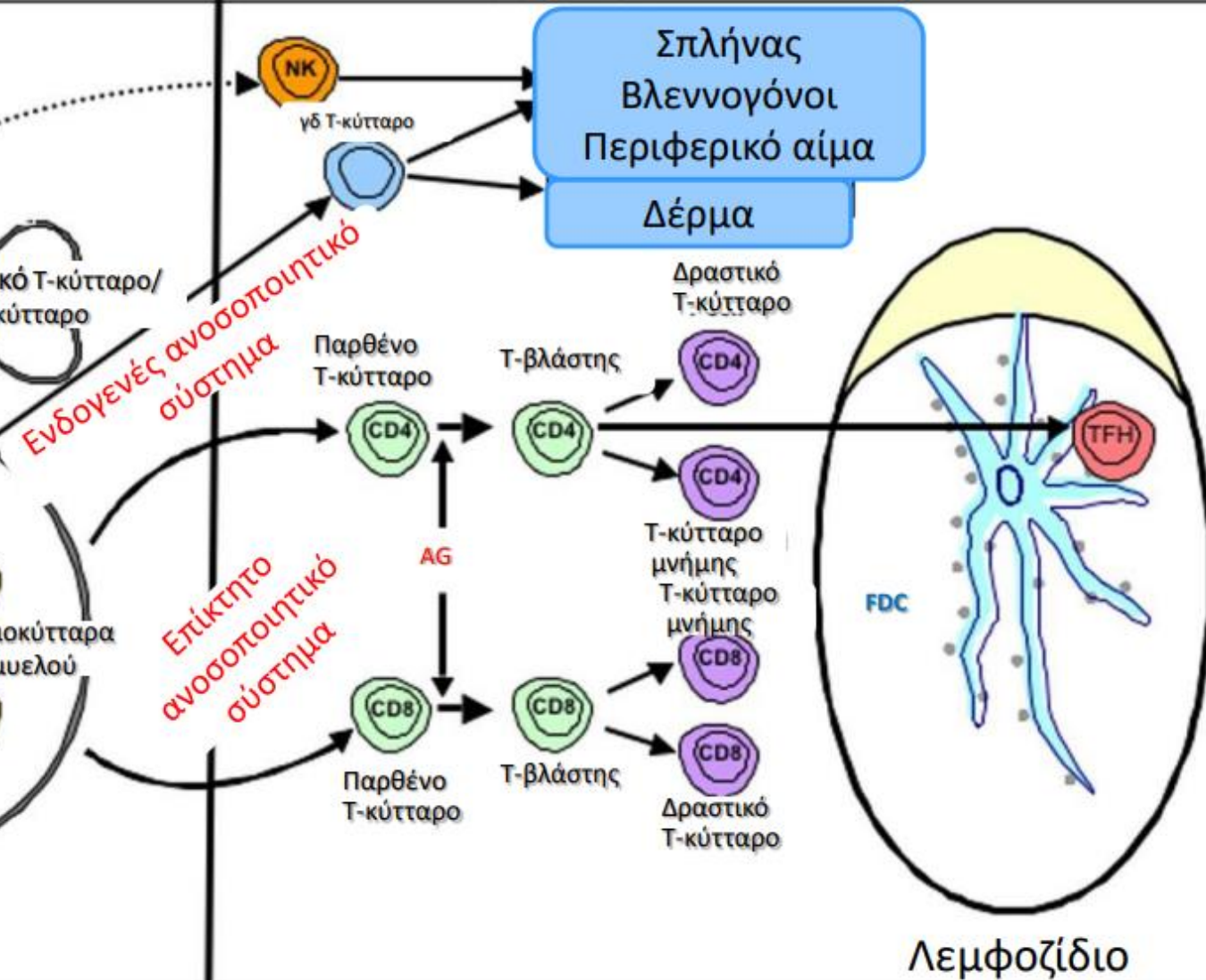
Πρόδρομα T-κύτταρα



T-λεμφοβλαστικό
λέμφωμα/λευχαιμία

Περιφερικός λεμφικός ιστός

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-κύτταρα



Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-
λεμφώματα/λευχαιμίες

Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης και λειτουργίας του T-κυττάρου

Τα προγονικά λεμφοειδή κύτταρα εισέρχονται στο **θύμο αδένα**, όπου πρόδρομα T-κύτταρα **διαφοροποιούνται σε ποικίλους τύπους παρθένων (naive) κυττάρων**.

Τα κύτταρα του **ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος** (innate immune system) περιλαμβάνουν **NK κύτταρα, T-κύτταρα, και NK-like γδ T-κύτταρα**. Αυτά τα κύτταρα συμμετέχουν στην **πρωτογενή ανοσοαπόκριση**, η οποία **στερείται ειδικότητας και μνήμης**.

Στο **επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα (adaptive immune system)** **αβ T-κύτταρα** εγκαταλείπουν το θύμο και **μετά από έκθεση σε αντιγόνο υφίστανται βλαστική μεταμόρφωση και περαιτέρω διαφοροποίηση σε CD4+ και CD8+ δραστικά T-κύτταρα (effector) και T-κύτταρα μνήμης (memory)**.

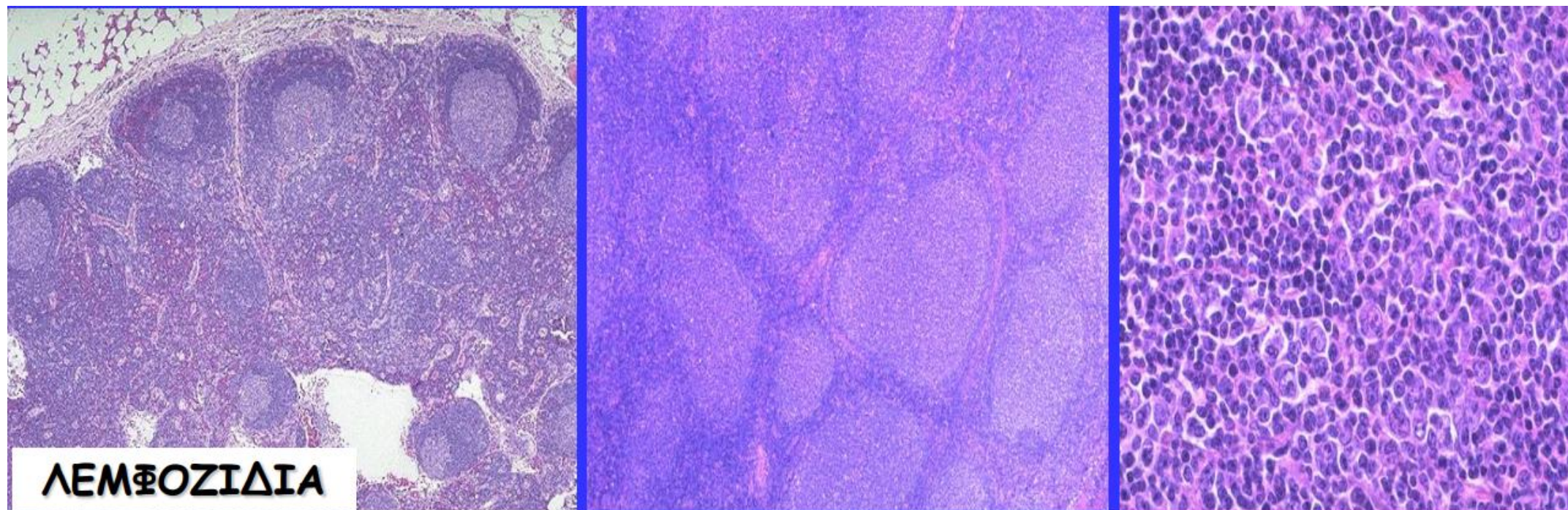
Τα **T-κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος** είναι **ετερογενή και λειτουργικά σύνθετα**, και περιλαμβάνουν **παρθένα, δραστικά (ρυθμιστικά και κυτταροτοξικά)**, καθώς και **T-κύτταρα μνήμης**. Ένας άλλος ειδικός τύπος δραστικού T-κυττάρου είναι το **λεμφοζιδιακό επικουρικό (helper) T-κύτταρο** που ανευρίσκεται στα **βλαστικά κέντρα (TFH)**. Μετά από αντιγονικό ερεθισμό, οι T-κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις μπορεί να συμβούν ανεξάρτητα από το βλαστικό κέντρο, ή στα πλαίσια αντίδρασης του βλαστικού κέντρου.

Τα λεμφώματα του **ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος** είναι ως επί το πλείστον **εξωλεμφαδενικά**, αντανakλώντας την κατανομή των λειτουργικών στοιχείων του συστήματος.

Τα λεμφώματα του **επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος** εκδηλώνονται **πρωτίστως σε ενήλικες** και στην πλειονότητά τους είναι **λεμφαδενικά**.

Λέμφωμα

Ορισμός= κακοήθης πολλαπλασιασμός κλωνικών λεμφοκυττάρων



"Αντιδραστικός" λεμφαδένας

κακοήθης εξαλλαγή

Απαιτείται απόδειξη κλωνικότητας

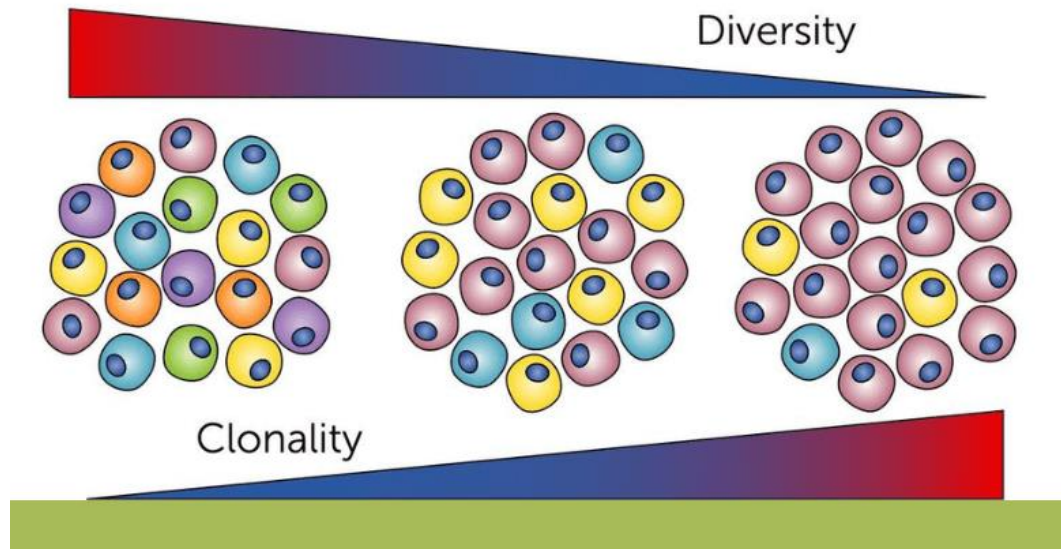
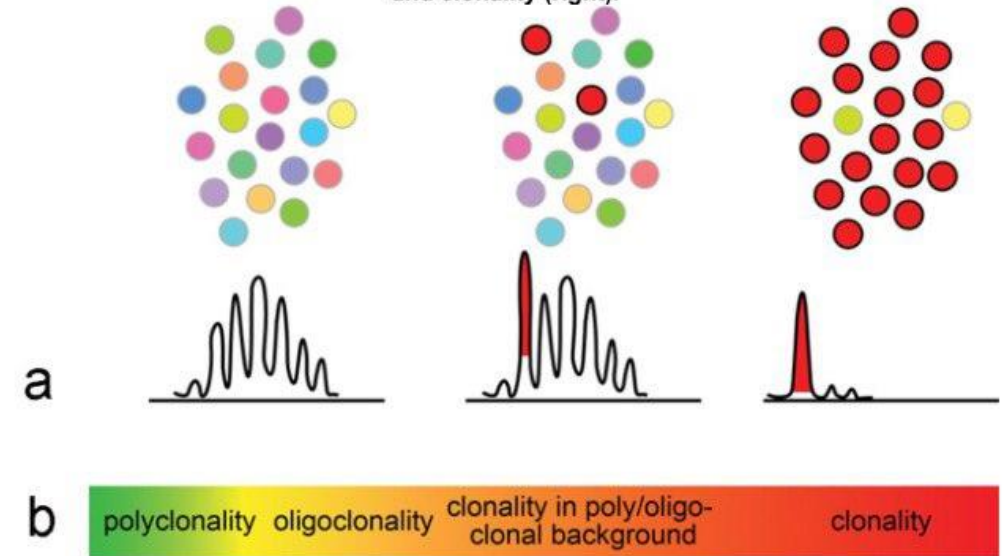


Figure 1. (a) Schematic representation of cell populations and the typical resulting IG/TCR GeneScan profiles reflecting polyclonality (left), clonality in a polyclonal background (middle), and clonality (right).



1

A. W. Langerak Vet Pathol 2016;0300985816638724

Copyright © by American College of Veterinary Pathologists

Διάγνωση Λεμφωμάτων- Βιοψία

Η κλινική εικόνα μπορεί να θέτει
υπόνοια λεμφικής νεοπλασίας

Αλλά ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ...

Ιστολογική εξέταση πάσχοντος
λεμφαδένα

ή άλλου προσβεβλημένου ιστού
για την τελική διάγνωση

Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

Λεμφώματα =
ετερογενείς παθήσεις

Αν και όλα τα λεμφικά
νεοπλάσματα θεωρούνται
κακοήθη, η βιολογική
συμπεριφορά τους
παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα
από φαινομενικά καλοήθη
πορεία έως ταχέως
θανατηφόρα

A practical way to think of lymphoma

Category		Survival of untreated patients	Curability	To treat or not to treat
Non-Hodgkin lymphoma	Indolent	Years	Generally not curable	Generally defer Rx if asymptomatic
	Aggressive	Months	Curable in some	Treat
	Very aggressive	Weeks	Curable in some	Treat
Hodgkin lymphoma	All types	Variable – months to years	Curable in most	Treat