



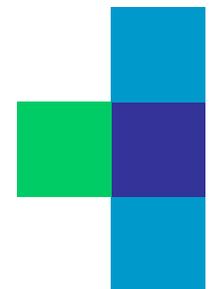
# Lymphomklassifikationen – was gibt es alles / neues?

Stephan Schwarz

Pathologisches Institut  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen



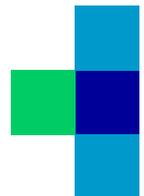
**Universitätsklinikum  
Erlangen**



# Klassifikationssysteme



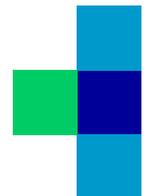
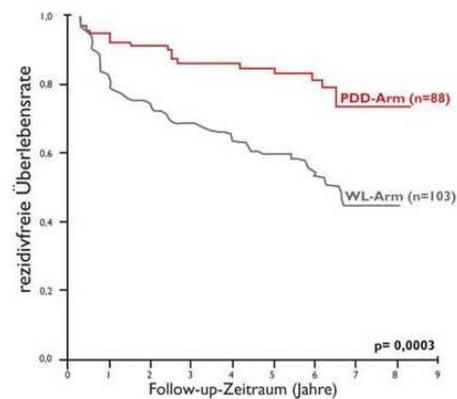
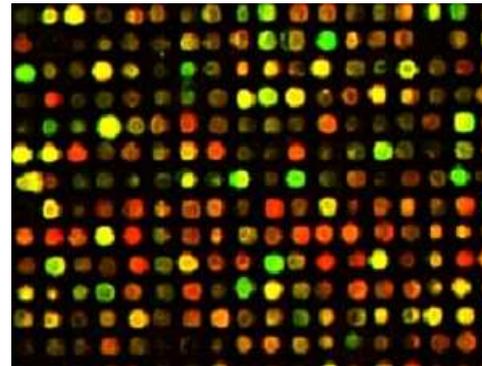
- **Rappaport-Klassifikation 1966**
- **Rye-Klassifikation 1966**
- **Klassifikation von Lukes und Collins 1974**
- **Kiel-Klassifikation 1969/1974; rev. 1988**
- **Working Formulation 1982**
- **REAL-Klassifikation 1994**
- **WHO-Klassifikationen 1976, 2002, 2008**



# Entwicklungsstufen der Klassifikationssysteme



- **Deskription**
- **Genese**
- **Prognose**
- **Prädiktion**



# Rappaport-Klassifikation 1966

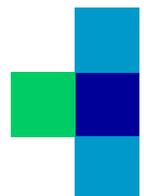
*Deskription*



## Non-Hodgkin-Lymphome

### Kriterien:

- **Wachstumsmuster (nodulär vs. diffus)**
- **Zellgröße und Zellform (kleinzellig vs. großzellig)**
- **zytomorphologische Differenzierung (gut differenziert vs. schlecht differenziert)**





## Non Hodgkin Lymphome

### ■ niedriggradig

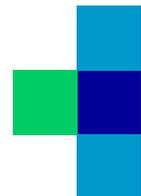
- diffus, gut differenziert, lymphozytisch
- nodulär, gering differenziert, lymphozytisch
- nodulär, gemischt lymphozytisch und histiozytisch

### ■ mittelgradig

- nodulär, histiozytisch
- diffus, gering differenziert, lymphozytisch
- diffus, gemischt lymphozytisch und histiozytisch
- diffus, histiozytisch

### ■ hochgradig

- diffus, histiozytisch
- lymphoblastisch
- undifferenziert, Burkitt / nicht-Burkitt



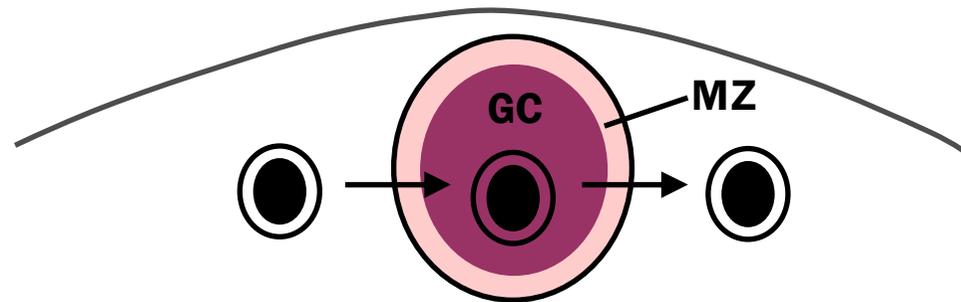
# Klassifikation von Lukes und Collins 1974

*Genese*

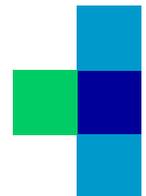


## Kriterien / Einteilungsprinzipien:

- **B-/T-Zell-Lymphome**
- **Differenzierung auf Basis der Immunhistochemie**
- **Zytologische Kriterien stehen im Vordergrund**
- **Wachstumsmuster weniger bedeutend**
- **Einteilung in Anlehnung an die physiologische Entwicklung der Lymphozyten**
- **Besondere Rolle des Keimzentrums**



Universitätsklinikum  
Erlangen



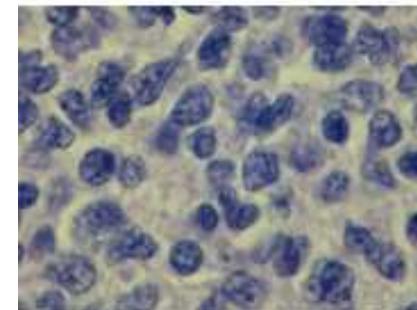
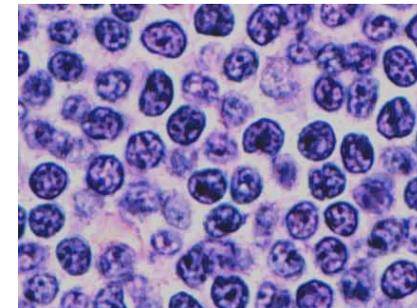
# Klassifikation von Lukes und Collins 1974

*Genese*



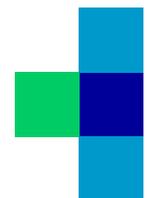
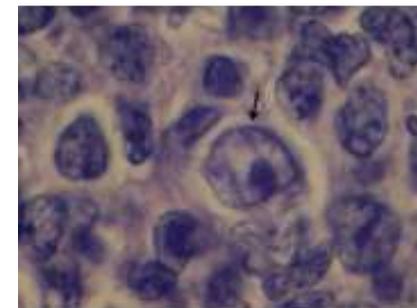
## B-Zell-Lymphome

- **kleinzellig lymphozytisch**
- **plasmazytoid lymphozytisch**
- **Keimzentrumslymphome**
  - **kleinzellig gekerbt**
  - **großzellig gekerbt**
  - **kleinzellig nicht-kerbt**
  - **großzellig nicht-kerbt**
- **immunoblastisches Sarkom**
- **Haarzelleukämie**



## T-Zell-Lymphome

- **kleinzellig lymphozytisch**
- **gewunden lymphozytisch**
- **cerebriform lymphozytisch**
- **immunoblastisches Sarkom**
- **lymphoepitheloide Zellen**



# Kiel-Klassifikation

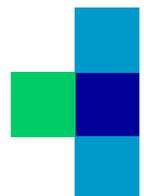
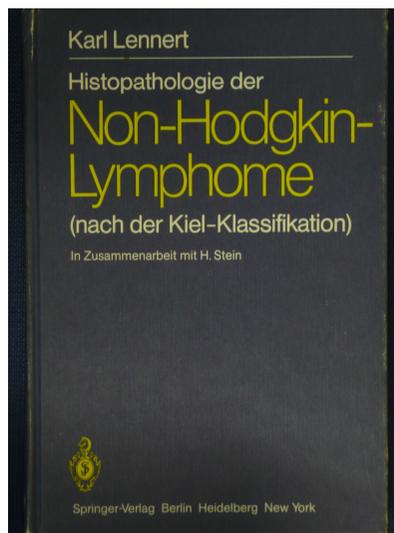
1969 / 1974 / rev. 1988

*Genese*



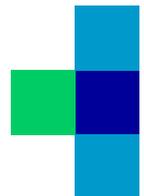
## Kriterien / Einteilungsprinzipien: *wie bei Lukes und Collins (1974)*

- **Zytologische Kriterien: Kerngröße, Dichte des Chromatins**
- **Immunologische Kriterien (Immunphänotyp)**
- **Klassifikation in Anlehnung an die putative natürliche Entwicklung der Lymphozyten**



# Kiel-Klassifikation 1969 / 1974 / rev. 1988

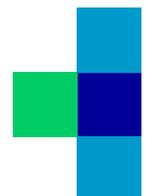
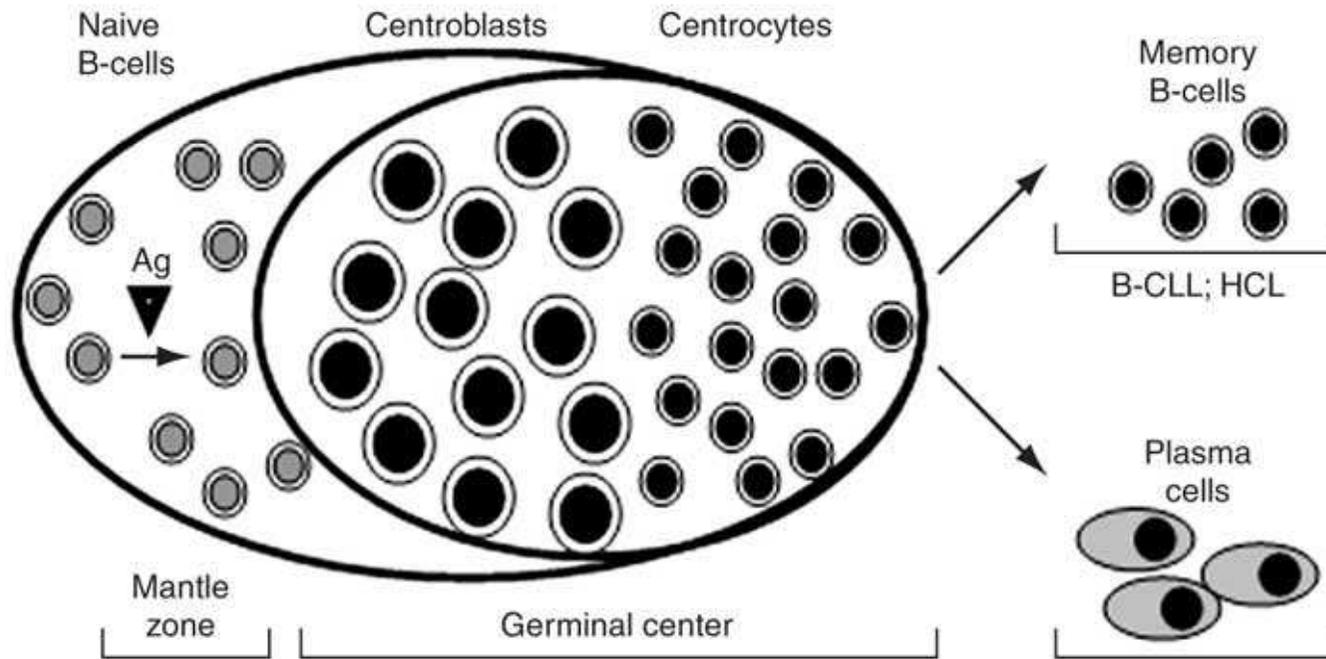
*Genese*



# Kiel-Klassifikation

1969 / 1974 / rev. 1988

*Genese*



# Kiel-Klassifikation

1969 / 1974 / rev. 1988

*Genese*



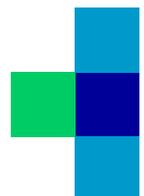
## **B-Zell-Lymphome**

### ■ **niedriggradig**

- **Chronische lymphatische Leukämie**
- **Prolymphozytenleukämie**
- **Haarzellenleukämie**
- **Immunocytom: lymphoplasmocytisch/lymphoplasmocytoid**
- **Plasmocytisches Lymphom**
- **Monocytoides Lymphom**
- **Centroblastisch-centrocytisches Lymphom: folliculär-diffus**
- **Centrocytisches Lymphom**

### ■ **hochgradig**

- **Centroblastisches Lymphom**
- **Immunoblastisches Lymphom**
- **Großzellig anaplastisch**
- **Burkitt-Lymphom**
- **Lymphoblastisches Lymphom**



# Kiel-Klassifikation 1969 / 1974 / rev. 1988

Genese



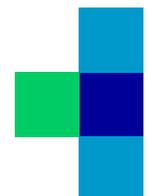
LENNERT

LUKES and COLLINS

Malignant Lymphomas

Malignant Lymphomas

LENNERT		LUKES and COLLINS
Malignant Lymphomas		Malignant Lymphomas
	<u>I. Undefined (not B nor T)</u>	
	<u>II. B - Cell (Lymphocytic) Types</u>	
1. CLL		1. small lymphocytic type (CLL)
2. Immunocytoma, lympho - plasmocytoid		2. plasmocytoid lymphocytic
3. Germinal Center Cell Tumors		3. Follicle Center Cell (FCC) Tumors follicular, follicular & diffuse, diffuse, sclerotic
a. Germinocytoma (gc) diffuse	} ←	a. cleaved FCC
b. Germinoblastoma (gc + gbl) follicular, follicular & diffuse, diffuse, sclerotic		1. small
c. Germinoblastic Sarcoma (gbl) usually diffuse		2. small & large
? Paraleukoblastic (Lymphoblastic B) Sarcoma incl. BURKITT's	} ←	b. non - cleaved FCC
		1. small (BURKITT's)
		2. large
4. Immunoblastic Sarcoma, B - cell type		4. Immunoblastic Sarcoma, B - cell type
	<u>III. T - Cell (Lymphocytic) Types</u>	
1. Mycosis fungoides (including SÉZARY - syndrome)		1. Mycosis fungoides (including SÉZARY - syndrome)
2. ? Lymphoblastic Sarcoma, T - cell type		2. Convoluted lymphocyte
3. ? Immunoblastic Sarcoma, T - cell type		3. ? Immunoblastic Sarcoma, T - cell type
	<u>IV. Reticulo - histiocytic</u>	
Reticulosarcoma		Histiocytic
	<u>V. Unclassified</u>	



Working Formulation  
1982

*Deskription*

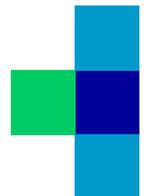


## Non Hodgkin Lymphome

**Kriterien / Einteilungsprinzipien:**

***ähnlich wie bei Rappaport (1966)***

- ***Wachstumsmuster wichtiger als zytologische Kriterien (diffus vs. folliculär)***
- ***Zellgröße (großzellig vs. kleinzellig)***
- ***3 Malignitätsgrade***





## Non Hodgkin Lymphome

### ■ niedriggradig

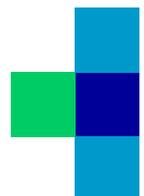
- kleinzellig lymphozytär
- follikulär kleinzellig-gekerbt (small cleaved)
- follikulär gemischt kleinzellig-gekerbt und großzellig

### ■ mittelgradig

- follikulär großzellig
- diffus kleinzellig-gekerbt
- diffus gemischt kleinzellig und großzellig
- diffus großzellig

### ■ hochgradig

- großzellig immunoblastisch
- lymphoblastisch
- kleinzellig nicht-gekerbt (Burkitt)



# Der Weg zur WHO-Klassifikation 2002

*Genese / Prognose*



## REAL-Klassifikation als „work in progress“

### Prognostische Relevanz der Entitäten

- Lymphoplasmozytoides Immunozytom vs. CLL
- Lymphoplasmozytisches Immunozytom und Morbus Waldenström
- Hodgkin-Lymphome: Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom vs. klassisches Hodgkin-Lymphom

### Umbenennungen

- Centrocytisches Lymphom – Mantelzelllymphom
- Monocytoides B-Zell-Lymphom - Marginalzonenlymphom

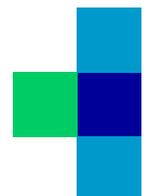
### Architektur vs. Zytologie

- Centroblastisch-centrocytisch / centroblastisch vs. folliculär / diffus

### Diagnostische Reproduzierbarkeit

- Immunoblastisches vs. Centroblastisches Lymphom
- Großzellig-anaplastisches Lymphom
- T-Zell-Lymphom NOS

Universitätsklinikum  
Erlangen





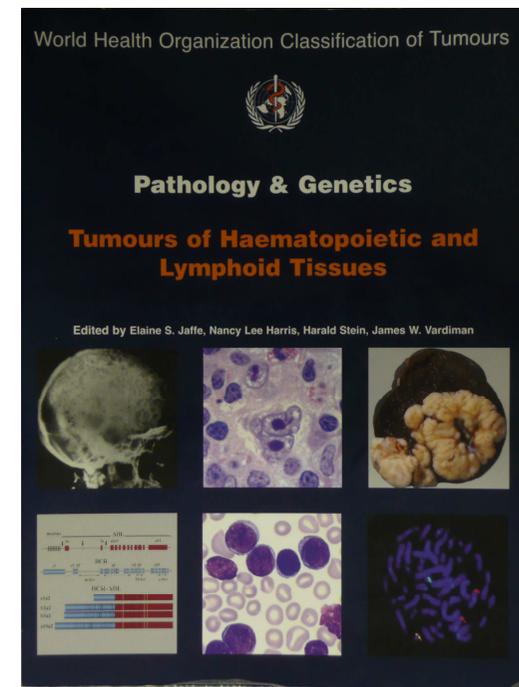
- **Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome**
- **Kriterien / Einteilungsprinzipien:**

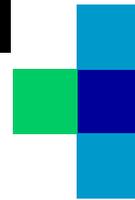
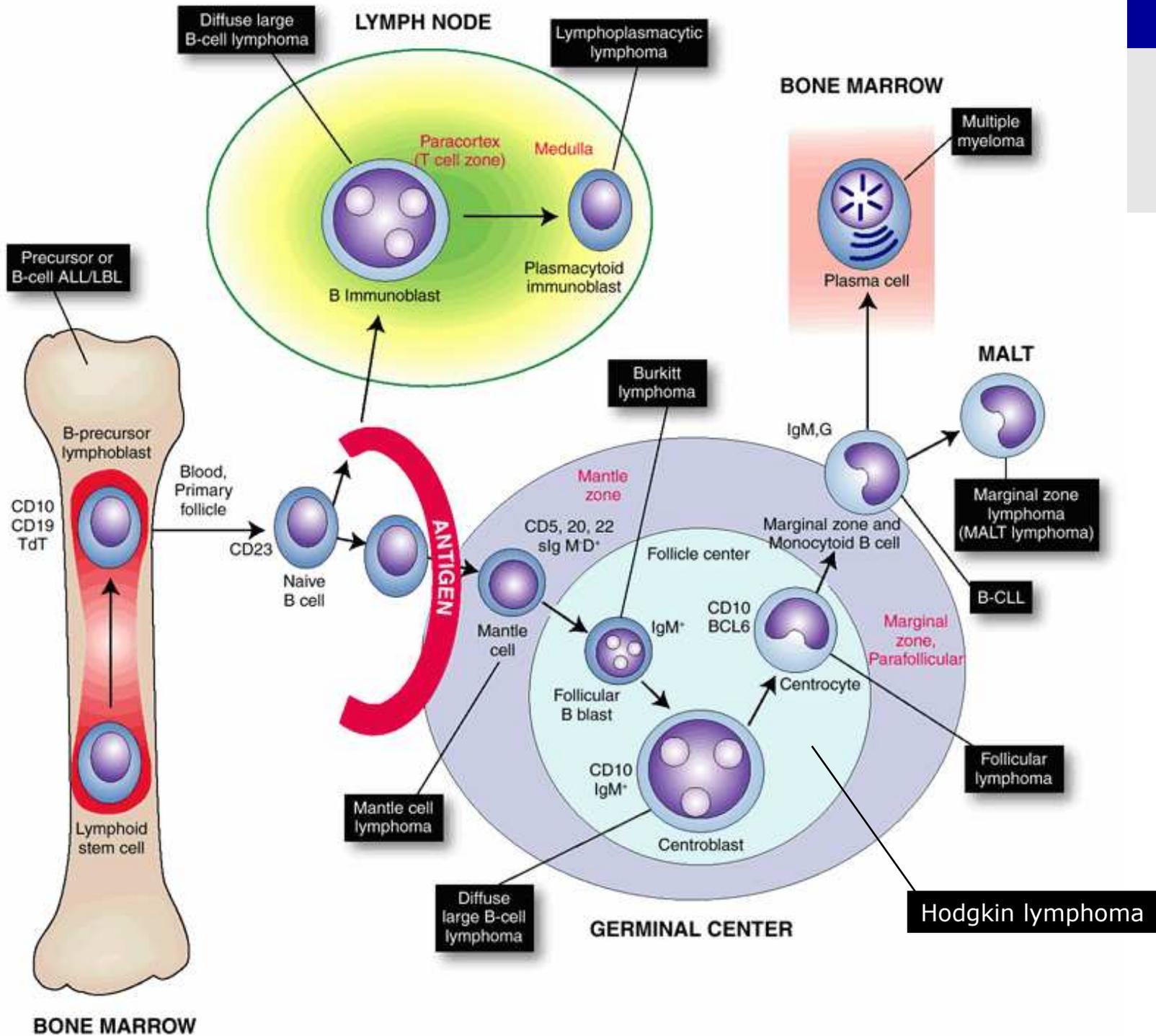
### Symbiose aus

- *Immunphänotyp*
- *Zellmorphologie / Zytologie*

### Besonderheiten:

- *Wachstumsmuster wichtiger als zytologische Kriterien (diffus vs. folliculär)*
- *Klassifikation entsprechend der physiologischen Entwicklung des Lymphozyten*
- *Entitäten und Subtypen bzw. Varianten*





# Vergleich WHO 2002 – Kiel



WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
<p><b>Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) / Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> CLL mit vermehrten Prolymphozyten (10-55%) (CLL/PL)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> <math>\mu</math>-Schwerketten-Krankheit</li> </ul>	<p><i>Lymphocytische Lymphome</i></p> <p><b>Chronische lymphocytische Leukämie (B-CLL)</b></p>
<p><b>Prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (B-PLL)</b></p>	<p><b>Prolymphocytenleukämie (B-PLL)</b></p>
<p><b>Haarzelleukämie (HCL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Haarzelleukämie-Variante</li> </ul>	<p><b>Haarzellenleukämie (HCL)</b></p>
<p><b>Lymphoplasmozytisches Lymphom(LPL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> <math>\gamma</math>-Schwerkettenkrankheit</li> </ul>	<p><b>Immunocytom (IC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● lymphoplasmocytisch</li> <li>● lymphoplasmocytoid</li> </ul>



# Vergleich WHO 2002 – Kiel



*Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MZL)*

**Nodales MZL**

**Extranodales MZL vom MALT-Typ**

**Splenisches MZL**

---

**Mantelzelllymphom (MCL)**

- Klassische blastoide Variante
- Pleomorphe blastoide Variante

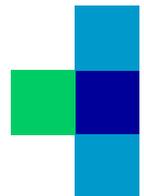
**Monocytoides B-Zell-Lymphom**

---

**B-Zell-Lymphom des MALT**

---

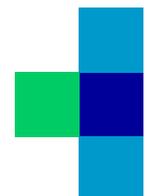
**Centrocytisches Lymphom**



# Vergleich WHO 2002 – Kiel



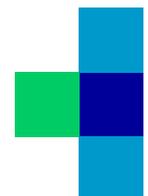
WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
<b>Follikuläres Lymphom (FL)</b> (Grading nach der Berard-Methode) Grad I, II, IIIa: follikulär Grad I, II, IIIa: follikulär und diffus Grad I, II, IIIa: zusätzlich DLBCL Grad IIIb	<b>Centroblastisch/centrocytisches Lymphom (CBCC)</b> <input checked="" type="checkbox"/> follikulär <input checked="" type="checkbox"/> follikulär und diffus
<input checked="" type="checkbox"/> Diffuses Keimzentrumslymphom <input checked="" type="checkbox"/> Kutanes Keimzentrumslymphom	<input checked="" type="checkbox"/> diffus
<b>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)</b> <input checked="" type="checkbox"/> zentroblastisch	<b>Centroblastisches Lymphom</b> <input checked="" type="checkbox"/> diffus <input checked="" type="checkbox"/> follikulär <input checked="" type="checkbox"/> follikulär und diffus
<input checked="" type="checkbox"/> immunoblastisch <input checked="" type="checkbox"/> anaplastisch <input checked="" type="checkbox"/> T-zellreich / histiozytenreich <input checked="" type="checkbox"/> Plasmoblastisches Lymphom <input checked="" type="checkbox"/> ALK-positives DLBCL	<b>Immunoblastisches Lymphom</b> <b>Großzelliges B-Zell Lymphom, unklass.</b>  <b>Großzelliges anaplastisches Lymphom</b>



# Vergleich WHO 2002 – Kiel



WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
<p><b>Peripheres, nicht-subtypisierbares T-Zell-Lymphom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Lymphoepitheloid (Lennert-Lymphom)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> T-Zonen-Variante</li> </ul>	<p>Lymphoepitheloides Lymphom (Lennert-Lymphom)</p> <hr/> <p>T-Zonen-Lymphom</p> <hr/> <p>Kleinzelliges pleomorphes T-Zellenlymphom</p> <hr/> <p>Mittelgroßzelliges-großzelliges pleomorphes T-Zellenlymphom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> „Adult T-cell leukemia / lymphoma“ (ATLL) → s.o.</li> </ul> <hr/> <p>Immunoblastisches Lymphom vom T-Typ</p>
<p><b>Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> „Gewöhnliche“ Variante</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> kleinzellige Variante</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> lymphohistiozytische Variante</li> </ul>	<p>Großzelliges anaplastisches Lymphom vom T-Typ (Ki 1-Lymphom)</p>



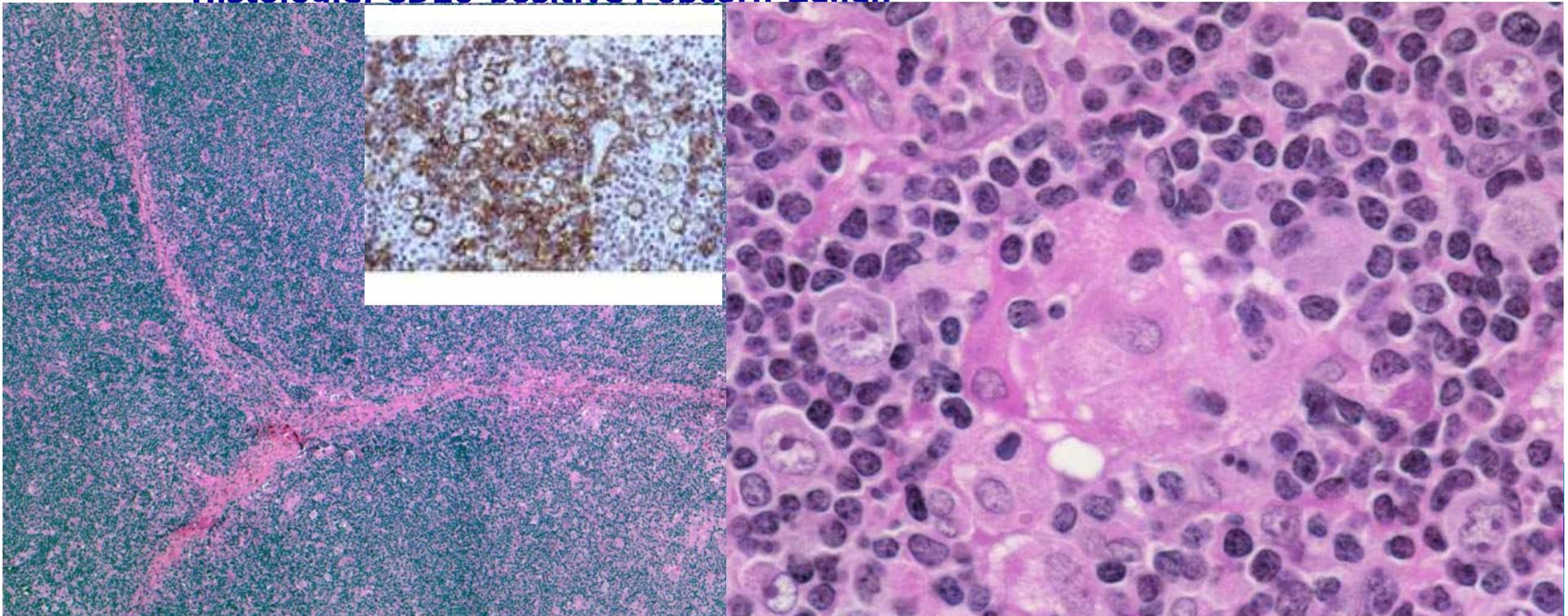
# WHO-Klassifikation 2002

## *Genese / Prognose*



### **Hodgkin-Lymphome**

- **Klassisches Hodgkin-Lymphom (CHL)**
- **Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)**
  - **2-6% aller Hodgkin-Lymphome, gute Prognose, sog. Paragranulom**
  - **Histologie: CD20-positive Popcorn-Zellen**





### Hodgkin-Lymphome

- Klassisches Hodgkin-Lymphom (CHL)
- Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)

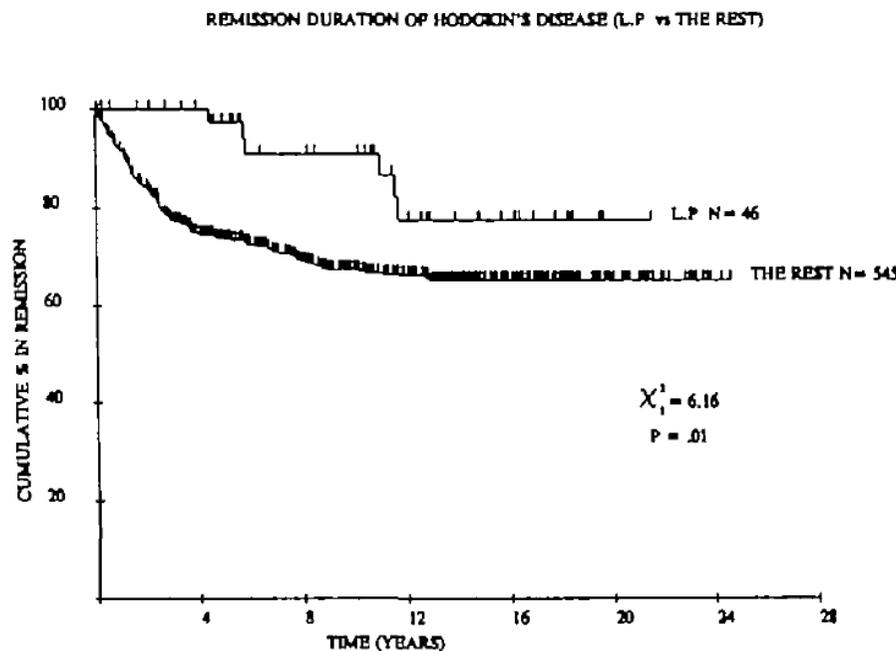


Fig. 3. Remission duration of N-LP-HD and the other histological subtypes of HD.

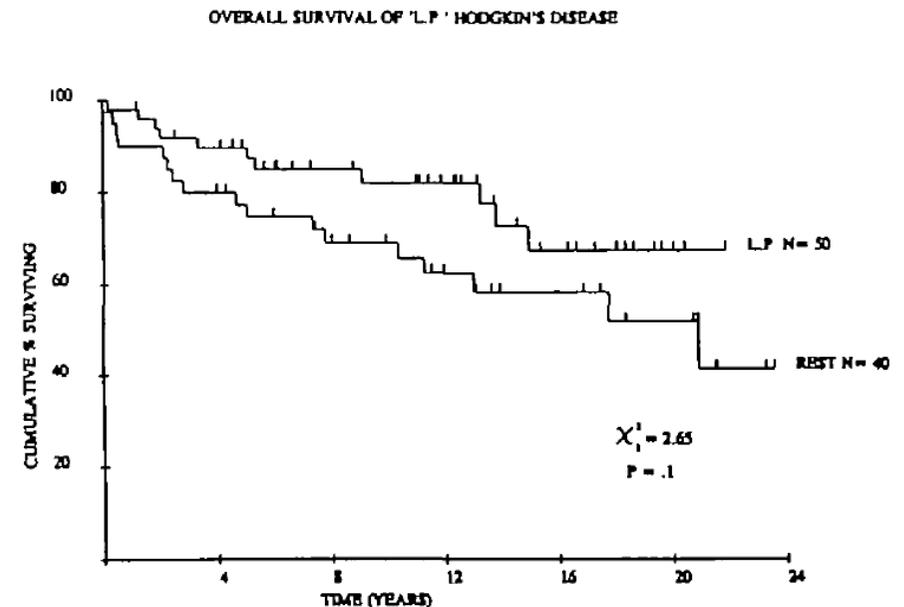
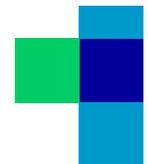


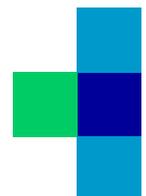
Fig. 1. Overall survival of 50 cases of N-LP-HD and those reclassified.



# Vergleich WHO 2002 – Rye



WHO-Klassifikation	Rye-Klassifikation
Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)	Morbus Hodgkin
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Lymphozyten-reiches klassisches Hodgkin-Lymphom (LRCHL)	● Lymphozyten-prädominant
<input checked="" type="checkbox"/> Lymphozyten-armes klassisches Hodgkin-Lymphom (LDHL)	● Lymphozyten-arm
<input checked="" type="checkbox"/> Klassisches Hodgkin-Lymphom vom nodulär-sklerosierenden Typ (NSHL)	● Nodulär-sklerosierend
<input checked="" type="checkbox"/> Klassisches Hodgkin-Lymphom vom Mischtyp (MCHL)	● Mischtyp

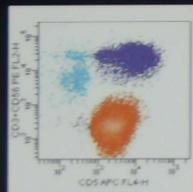
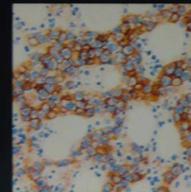
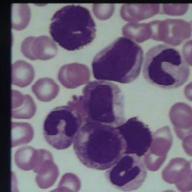
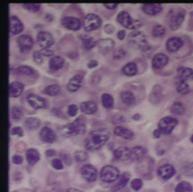
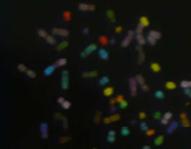
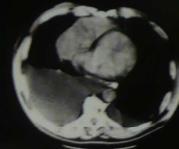


# WHO 2008 – Was gibt es Neues?

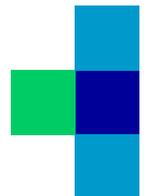


## WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,  
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



Universitätsklinikum  
Erlangen

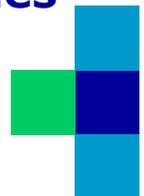


# WHO 2008 – Was gibt es Neues?

## *Prognose*



- **Subtypen des DLBCL werden zu Entitäten**
  - T-Zell-/Histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
  - ALK-positives großzelliges Lymphom
  - Plasmoblastisches Lymphom
- **Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms werden zu Entitäten**
- **Klinisch relevante Entitäten werden herausgestellt:**
  - Schwerkettenkrankheit
  - Primäres kutanes follikuläres Lymphom
  - Primäres DLBCL der Haut, sog. Bein-Typ
  - Primäres DLBCL des ZNS
- **Nicht sicher typisierbare B-Zell-Lymphome:**
  - Splenisches Lymphom NOS
  - Übergänge eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und eines Burkitt-Lymphoms



# WHO 2008 – Was gibt es Neues?

*Prognose*

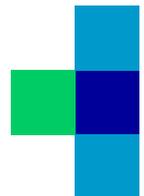


## ■ T-Zell-Lymphome:

- **Anaplastisch großzelliges T-Zell-Lymphom wird zu zwei Entitäten, d.h. zwei verschiedenen Lymphomen mit distinkter Prognose:**
  - **ALK-positives ALCL mit 5-J-Ü 80%**
  - **ALK-negatives ALCL mit 5-J-Ü 45%**

**Anti-ALK(anaplastic lymphoma kinase) als zukünftige Therapieoption? Präklinische Studien bereits begonnen**

***Prädiktion***





### **Definition von Entitäten auf der Basis einer möglichen Zielstruktur-gerichteten Therapie (target)**

- **CML bcr-abl positiv (Therapie mit Imatinib / Glivec)**
- **Akute Promyelocytenleukämie mit PML-RARA (Therapie mit ATRA)**
- **Myeloische und lymphoide Neoplasien mit Eosinophilie und Aberrationen von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 (Therapie mit Imatinib / Glivec)**

