

Podjela zloćudnih tumora krvotvornog sustava

New Classification of Hematopoietic Malignancy

Boris Labar

Zavod za hematologiju KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak U radu je predočena nova podjela krvotvornih zloćudnih bolesti prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji. Podjela polazi od krvnih loza te uključuje novu skupinu limfoproliferativnih bolesti nakon presađivanja tkiva i organa. Nova podjela uključuje prognostičke čimbenike te relevantne kliničke pokazatelje.

Ključne riječi: podjela, zloćudni tumori, krvotvorni sustav

Summary A new classification of hematopoietic malignancy according to World Health Organization is reported. In this classification myeloid and lymphoid malignancies as well as malignant tumours of mastocyte and histocyte and dendritic cells are included. A new group of lymphoproliferative diseases following organ and tissue transplantation is recognized. Clinical and prognostic factors are the most relevant factors which determine new WHO classification.

Key word: classification, malignant tumours, hematopoietic tissue

Podjela zloćudnih tumora krvotvornog sustava polazi od njegove organizacije. Nova podjela Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pretpostavlja postojanje zloćudnih tumora (1):

- mijeloidne loze
- limfoidne loze
- limfoproliferativnih bolesti nakon presađivanja tkiva i organa
- mastocita
- histiocita i dendritičnih stanica

Zloćudni tumori mijeloidne loze

Podjela mijeloidnih zloćudnih tumora temelji se na veličini tumorske mase (broj tumorskih stanica, blasta), zahvaćenosti pojedinih mijeloidnih loza i stupnju diferencijacije zloćudnih tumorskih stanica. Uz navedene kriterije nova podjela SZO prepoznaje važne prognostičke pokazatelje. To su postojanje genskih promjena određeno citogenetičkim i molekularnim pretragama, način prethodnog liječenja i razvoj bolesti iz mijelodisplazije. Podjela nastoji povezati genske promjene i kliničku sliku s morfološkim, citokemijskim i imunofenotipizacijom. Podjela predlaže četiri skupine mijeloidnih zloćudnih tumora (1):

- 1. Mijeloproliferativne bolesti**
- 2. Mijeloproliferativne bolesti sa znakovima mijelodisplazije**

3. Sindrom mijelodisplazije

4. Akutne mijeloidne leukemije

Mijeloproliferativne bolesti

Mijeloproliferativne bolesti (2) (tablica 1) klonalne su bolesti matičnih krvotvornih stanica koje karakterizira pojačana hematopoeza i zato povećan broj krvnih stanica u periferiji, bilo jedne ili više mijeloidnih loza uz hepatosplenomegaliju.

Tablica 1. Podjela mijeloproliferativnih bolesti

- Kronična mijeloidna leukemija, Ph+/t(9;22)(q34,q31), BCR/ABL/
- Kronična granulocitna leukemija
- Kronična eozinofilna leukemija/hipereozinofilni sindrom
- Kronična idiopatska mijelofibroza
- Policitemija rubra vera
- Esencijalna trombocitemija
- Mijeloproliferativna bolest /neklasificirana

Mijeloproliferativne bolesti sa znakovima mijelodisplazije

U ovu skupinu ubrajaju se bolesti koje istodobno pokazuju znakove mijeloproliferacije i morfološke značajke mijelodisplazije. Juvenilna i kronična mijelomonocitna

bolest pokazuju karakteristike mijeloproliferativnih bolesti. Oko 50% pri dijagnozi ima snižen ili normalan broj granulocita uz znakove displazije više hematopoetskih loza, bez organomegalije. U tih bolesnika koštana srž obično pokazuje sliku mijelodisplazije, ali s monocitozom. Ostali bolesnici pokazuju izrazitu neutrofiliju, monocitozu i splenomegaliju. Treća bolest ove skupine je atipična kronična mijeloična leukemija, koja zahvaća ponajprije granulocitnu lozu, a nedostaje joj filadelfijski (Philadelphia) kromosom. Bolest pokazuje proliferacijsku sliku, ali i displastičke značajke, i to više loza. Prognoza joj je značajno lošija od Ph+ kronične mijeloične leukemije. Tablica 2. predočuje podjelu mijeloproliferativnih bolesti sa znakovima mijelodisplazije (1, 2).

Tablica 2. Mijeloproliferativne bolesti sa znakovima mijelodisplazije

- Kronična mijelomonocitna leukemija
- Atipična kronična mijeloična leukemija
- Juvenilna mijelomonocitna leukemija

Sindrom mijelodisplazije

Mijelodisplazije predočuje tablica 3. Mijelodisplazija kao klonalna bolest matičnih krvotvornih stanica koja se očituje nedjelotvornom hematopoezom i zbog toga citopenijom pokazuje različiti stupanj hipercelularnosti u koštanoj srži. Bolesnici obično pokazuju relativno slab terapijski odgovor uz prisutnost povećanog rizika od transformacije bolesti u akutnu leukemiju.

Tablica 3. Podjela mijelodisplazija

- Refraktorna anemija s prstenastim sideroplastima (RARS) bez prstenastih sideroblasta (RA)
- Refraktorna citopenija s displazijom više krvotvornih loza
- Refraktorna anemija sa suviškom blasta (RAEB)
- 5q- sindrom
- Mijelodisplastički sindrom (neklasificirani)

Za prva dva tipa, RA i RARS, tipično je da displastičnu sliku pokazuje samo eritroidna loza. U bolesnika s MDS-om u koštanoj srži može se naći manje od 5% blasta uz izrazitu displaziju koja zahvaća granulocitnu i megakariocitnu lozu i ima lošiju prognozu te je češće praćena letalnim ishodom zbog insuficijencije funkcije koštane srži ili zbog progresije bolesti u akutnu leukemiju. Ova multilinijska displazija definirana je kao MDS s displastičkom slikom u dvije ili više krvotvornih loza. U posebnu skupinu izdvojene su mijelodisplazije s relativno dobrom prognozom i manjkom dugog kraka kromosoma 5 (5q-sindrom). U MDS se ne ubrajaju oni slučajevi s malim brojem blasta koji pokazuju citogenetičke promjene karakteristične za AML (t (8;21), inv (16), ili t (15;17). Najteži oblik MDS-a je RAEB karakteriziran povećanim brojem blasta u koštanoj srži (>5%). Ovaj se tip brzo i često transformira u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Akutne mijeloične leukemije (AML)

Prema SZO AML su podijeljene u četiri podskupine:

- AML s citogenetičkim translokacijama,
- AML sa znakovima mijelodisplazije
- AML i MDS nakon terapije
- Ostale AML

AML su određene veličinom tumorske mase (20% i više blasta u koštanoj srži) (1, 2). AML s citogenetičkim translokacijama imaju dobru prognozu pa se prva tri tipa liječe intenzivnom kemoterapijom. U slučaju ponovne pojave bolesti predlaže se liječenje alogenom ili autolognom transplantacijom.

Dругu podskupinu čine AML sa znakovima mijelodisplazije. AML koja nastaje iz MDS-a ima lošu prognozu. U starijih osoba sa znakovima MDS-a koji nije posljedica prethodne kemoterapije ili one nastale nakon intenzivne kemoterapije opisane su brojne citogenetičke promjene /3q-, -5, 5q-, -7, 7q-, +8, +9, 11q-, 12p-, -18, -19, 20q-, +21, t(1;7), t(2;11), kompleksne promjene kariotipa/. Pretpostavlja se da su sve ove bolesti posljedica sličnoga genskog oštećenja izazvanog okolišem ili iatrogeno. Sekundarne AML - treća podskupina ovih leukemija obično su posljedica kemoterapije. Ovaj tip AML ima nepovoljnu prognozu zbog prisutnosti displazije u više hematopoetskih loza u vrijeme dijagnoze AML, te prethodne terapije alkilirajućim tvarima. Za sada ne postoji konsenzus o važnosti citogenetičkih promjena u ovih AML/MDS. Podjela Svjetske zdravstvene organizacije predlaže i zadnju skupinu AML-a koja se temelji na citomorfološkim značajkama stare FAB podjele (3).

Podjela AML prepoznaje i akutnu bifenotipsku leukemiju, tj. akutnu leukemiju u koje su na blastima istodobno prisutni biljezi mijeloidne i limfoidne loze. Podjelu AML-a prema SZO predočuje tablica 4.

Zloćudni tumori limfoidne loze

Podjela zloćudnih tumora limfocitne loze temelji se na morfološkoj, imunofenotipizaciji, genskim promjenama i kliničkoj slici (1, 4). Razlikuju se tri temeljne skupine zloćudnih tumora limfoidne loze.

- Zloćudni tumor B-limfocita
- Zloćudni tumori T-Limfocita/NK-stanica
- Hodgkinova bolest

Zloćudni tumori T i B-stanica nadalje su podijeljeni u nezrele (limfoblastične) i zrele (periferne) neoplazme B i T-stanica. Zreli oblici se opet grupiraju prema kliničkoj slici, tj. jesu li diseminirani/leukemija, ekstrapodalni (izvan limfnih čvorova) ili nodalni.

Nezreli zloćudni tumori limfoidne loze

Ova podjela smatra da su ALL i limfoblastični limfom biološki jedna bolest s različitim kliničkim očitovanjem.

Tablica 4. Podjela AML

AML s povratnim citogenetičkim translokacijama

- AML s t(8;21)(q22;q22) AML1(CBF-alfa)/ETO
- Akutna promijelocitna leukemija (AML s t(15;17)(q22;q11-12) i varijantama, PML/RAR-alfa)
- AML s eozinofilijom u koštanoj srži (inv(16)(p13;q22) ili t(16;16) (p13;q11), CBF-beta/MYH11X)
- AML s 11q23(MLL) promjenom

AML sa znakovima mijelodisplazije

- AML iz prethodne mijelodisplazije
- AML bez prethodne mijelodisplazije

AML i MDS - sekundarne nakon terapije

- Nakon alkilirajućih tvari
- Nakon epipodofilotoksina (neke ALL)
- Ostale AML

AML koje nisu drugdje uvrštene

- AML minimalno diferencirana (AML-M0)
- AML bez sazrijevanja (AML-M1)
- AML sa sazrijevanjem (AML-M2)
- Akutna mijelomonocitna leukemija (AML-M4)
- Akutna monocitna leukemija (AML-M5)
- Akutna eritroidna leukemija (AML-M6)
- Akutna megakariocitna leukemija (AML-M7)
- Akutna bazofilna leukemija
- Akutna panmijeloza s mijelofibrozom

Akutne bifenotipske leukemije

Smatra se da su zahvaćenost koštane srži i prisutnost bolesti u perifernoj krvi prognostički pokazatelj, tj. da određuju stupanj rasprostranjenosti bolesti, a ne, kako se prije mislilo, pokazatelj podjele bolesti (5). Većina neoplazma limfoidne loze prethodnih stanica stoga se naziva prekursorska (nezrela) limfoblastična leukemija,

Tablica 5. Podjela zloćudnih tumora B-stanica

Nezreli (prekursorski) zloćudni tumori B-limfocita

- Nezrela B-limfoblastična leukemija/limfom

Zreli zloćudni tumori B-limfocita

- B-kronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita
- B-prolimfocitna leukemija
- Limfoplazmocitoidni limfom
- B-stanični limfom marginalne zone slezene (± vilozni limfociti)
- Leukemija vlasastih stanica
- Multipli mijelom/plazmocitom
- Ekstranodalni limfom marginalne zone B-stanica MALT tipa
- Nodalni limfom marginalne zone B-stanica (± monocitoidne stanice)
- Folikularni limfom
- Limfom "Mantle"- stanica
- Difuzni limfom velikih B-stanica
 - Medijastinalni limfom velikih B-stanica
 - Primarni efuzijski limfom
- Burkittov limfom/leukemija

Tablica 6. Podjela zloćudnih tumora T-stanica

Nezreli (prekursorski) zloćudni tumori T-limfocita

- Nezrela T-limfoblastična leukemija/limfomi

Zreli (periferni) zloćudni tumori B-limfocita

- T-prolimfocitna leukemija
- T-stanična granularna limfocitna leukemija
- Agresivna leukemija NK-stanica
- T-stanični limfom/leukemija odraslih (HTLV1 +)
- Ekstranodalni limfom T/NK stanica (nazalne regije)
- T-stanični limfom (tipa enteropatije)
- Hepatosplenični gama-delta-T-stanični limfom
- T-stanični limfom poput supkutanog panikulitisa
- Mycosis fungoides/Sezaryjev sindrom
- Anaplastični limfom velikih T/nul stanica, primarno kožni tip
- Periferni T-stanični limfom bez drugih značajki
- Angioimunoblastični T-stanični limfom
- Anaplastični limfom velikih T/nul stanica, primarno sustavni tip

a stara FAB podjela na L1, L2 i L3 nije više bitna. L1 i L2 morfoloģija ne može predvidjeti imunofenotip i genski fenotip te klinički tijek. L3 je identičan Burkittovu limfomu s leukemijskom fazom i tako ga treba klasificirati.

Podjelu zloćudnih tumora B-limfocita predočuje tablica 5. Sličan je pristup podjeli T-staničnih zloćudnih tumora (tablica 6). I ovdje kao i u mijeloidnih zloćudnih tumora akutne leukemije treba dijeliti prema prognostičkim citogenetičkim promjenama. Stoga genske analize trebaju biti rutinski i nezaobilazan nalaz. Prijedlog podjele ALL uz citomorfoloģski dokaz zahvaćenosti limfoidne loze - prisutnost limfoblasta, citokemijski dokaz zahvaćenosti limfoidne loze (citokemijski nalaz npr. PAS) zahtijeva rutinsku primjenu citogenetike, imunologije i molekularne genetike (1, 2). Nova podjela ALL navedena je na tablici 7.

Tablica 7. Podjela ALL

Prekursorske B-stanične ALL (citogenetičke podskupine)

- t(9;22)(q34;q11); BCR/ABL
- t(v;11q23); preustroj MLL
- t(1;19)(q23;p13); E2A/PBX1
- t(12;21)(p12;q22); ETV/CBF-alpha

Prekursorske T-stanične ALL**Akutna leukemija Burkittovih stanica**

Leukemijski oblik zloćudnih tumora zrelih limfocita i limfom istog staničnog tipa jedna su bolest različite kliničke prezentacije ili stadija. To se u prvom redu odnosi na kroničnu B-limfocitnu leukemiju, limfom malih B-limfocita.

Limfomi imunodeficientnih stanja

Postavlja se pitanje je li potrebna zasebna podjela koja predviđa pojavu limfoma u bolesnika s imunodeficientijom.

Tablica 8. Limfoproliferativne bolesti nakon presađivanja tkiva ili organa

Rane lezije

- Reaktivna plazmocitna hiperplazija
- Promjena poput infekcijske mononukleoze

Limfoproliferativne bolesti nakon transplantacije, polimorfne

- Poliklonalna (rijetko)
- Monoklonalna

Limfoproliferativne bolesti nakon transplantacije, monomorfne (klasificirati prema limfomskoj podjeli)

- B-limfocitni limfomi
 - Difuzni velikih B-stanica (imunoblastični, centroblastični, anaplastični)
 - Burkittov/limfom poput Burkittova
 - Multipli mijelom
- T-limfocitni limfomi
 - Periferni T-stanični limfom, koji nije drugdje klasificiran
 - Ostali tipovi (hepatosplenični, gama-delta, T/NK)

Ostali tipovi, rijetko

- Promjene poput Hodgkinove bolesti (pridružene terapiji metotreksatom)
- Promjene poput plazmocitoma

SZO smatra da takva podjela nije nužna, ali naglašava veću pojavu pojedinih tipova limfoma u bolesnika s imunodeficijencijom. Međutim predložena je zasebna podjela limfoproliferativnih bolesti nakon transplantacije. Čini se da je status infekcije EBV-om važan za prognozu i terapiju. Limfoproliferativna bolest nakon transplantacije ima zasebne karakteristike koje se ne vide u imunoso zdravih osoba. Izražavanje EBNA-2 u tih promjena upućuje na proliferaciju EBV-a i povoljan se odgovor može postići smanjenjem imunosupresije (1, 2).

Tablica 9. Hodgkinova bolest

**Nodularna limfocitna predominacija Hodgkinova limfoma
Klasični Hodgkinov limfom**

- Nodularna skleroza Hodgkinova limfoma (stadij I i II)
- Limfocitna predominacija, klasični Hodgkinov limfom
- Miješana staničnost Hodgkinova limfoma
- Limfocitna deplecija Hodgkinova limfoma

Hodgkinova bolest

SZO uvodi uz već dobro poznatu klasičnu podjelu novi podtip nazvan nodularna limfocitna predominacija Hodgkinova limfoma (4). Ovaj podtip ima dobru prognozu. Zloćudni tumori mastocita i zloćudni tumori histiocita i dendritičnih stanica predočeni su na tablicama 10. i 11. Ako se bolesti ne mogu klasificirati u jednu od skupina krvotvornih zloćudnih tumora, predlaže se skupina neklasificiranih bolesti predočenih na tablici 12.

Tablica 10. Zloćudni tumori mastocita

Kutana mastocitoza

Sustavna bolest mastocita (+/- zahvaćenost kože)

Sustavna bolest mastocita s poremećajima krvotvornog sustava (+/- zahvaćenost kože)

Mastocitna leukemija/sarkom

Tablica 11. Zloćudni tumori histiocita i dendritičnih stanica

Zloćudni tumori makrofaga/histiocita

- Histiocitni sarkom

Zloćudni tumori dendritičnih stanica

- Histiocitoza Langerhansovih stanica
- Sarkom Langerhansovih stanica
- Sarkom/tumor interdigitalnih dendritičnih stanica
- Sarkom/tumor folikularnih dendritičnih stanica
- Sarkom dendritičnih stanica koji nije drugdje svrstan

Tablica 12. Prijedlog podjele neklasificiranih hematoloških zloćudnih tumora

Hematološki zloćudni tumor - neklasificiran**Mijeloidni zloćudni tumor - neklasificiran**

- Mijeloproliferativna bolest - neklasificirana
- Mijelodisplastični sindrom - neklasificirani
- Akutna mijeloidna leukemija - neklasificirana

Limfoidni zloćudni tumor/limfomi - neklasificirana

- B-stanični limfom - neklasificiran
- T-stanični limfom - neklasificiran
- Hodgkinova bolest - neklasificirana

Histiocitni zloćudni tumori - neklasificirani

Literatura

1. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J, LISTER TA, BLOOMFIELD CD. WHO classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *Haematol J* 2000;1:53-66.
2. WHO Classification of Neoplastic Diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. In: Sobin LH (ed). WHO International Histological Classification of Tumours. Springer-Verlag, New York; Berlin (in press).
3. BENNETT J, CATOVSKY D, DANIEL M. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985;103:626.
4. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, BANKS PM, CHAN JKC, CLEARY M, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361.
5. MANN R, BERARD C. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematolog Oncol* 1982;1:187.