Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XCI, knj. 30.

Rezaković, Džemal

2002

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/bd15ed37-b36d-4fde-9b5a-2482564851dc

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

ISSN 1512-8245



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XCI

Odjeljenje medicinskih nauka

Knjiga 30

Centar za medicinska istraživanja

Knjiga 1

Redakcioni odbor

Jela Grujić-Vasić, Faruk Konjhodžić, Slobodan Loga

Urednik

Džemal Rezaković
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 2002

Značaj imunohistohemije i kliničkih podataka u dijagnostici malignih limfoma klasificiranih po R.E.A.L. [1)]

Evaluacijski period 1989-1991. i 1997-1999. za Sarajevsku regiju

Nurija Bilalović[2)], Ivan Selak [2)]

1. Uvod

Urgentnost klasifikacije je jedan fundamentalni humani instinkt, sličan predispoziciji grijeha, koji prati naše rođenje, život i naš kraj (*Hopwood A.T.*).[15] *Willis* je 1948 g. u knjizi "Patologija tumora" napisao da nigdje kao u neoplazmama limfnih čvorova nema veće zbrke imena i naslova.[1] Saul A. Rosenberg, izdavač časopisa "Krv", prije izlaska R.E.A.L. klasifikacije izjavljuje: "Situacija nije izmjenjena do danas, u odnosu na izjavu dr Willisa".[1] Razlog je velika ekspanzija ove oblasti razvitkom imunohistohemije i molekularne biologije. Imunolozi i hematopatolozi imaju metodologiju i reagense za identifikaciju većeg niza limfoidnih stanica što nije bitno za klasične morfološke kriterije. Od 1938-1994. godine, klasifikacija NHL i HL mijenja se više puta. Pokušaj u klasifikaciji započeo je studijama *Robb-Smitha* 1938. i *Gal & Mallory* 1942. a završio klasifikacijom *Rappaport* 1966. godine. Ova klasifikacija napravljena je na osnovu morfološkog i deskriptivnog izgleda stanica.[10] *Lukes* i *Collins* prvi uvode klasifikaciju limfoidnih neoplazmi baziranu na B i T staničnim limfomima. Iste godine *Gerard-Marchanti* i suradnici; *Kiel* i *Lennert* 1974; stvaraju novu klasifikaciju limfoma nazvanu *Lenert-Kiel klasifikacija.* Klasifikacija je bazirana na funkcijskom porijeklu stanica, uvode se termini dobro i loše diferencirani limfom, sa prefiksima "cytic" ili "cytoid" i "blastic".[11] *BNLI* (British National Lymphoma Investigation classification-Bennett et all, 1973) stvara klasifikaciju limfoma koja se nadopunjava na Rapaportovu.[4] Dvije godine iza, *W.H.O.* daje prijedlog nove klasifikacije malignih limfoma.[13] 1982. godine osam godina poslije NCI study (The Non Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project) sačinjava *Working Formulation* klasifikaciju limfoma. Od ovih šest

[1)] Revizija Europsko američke Limfoma klasifikacije

[2)] Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Institut za patologiju

klasifkacija, samo tri su se razvijale i bile u kliničkoj upotrebi i to: *Working Formulation* korištena od Nationalnog Cancer Instituta za njihove protokolarne studije, *Lukes-Collins* classification korištena od strane patologa United States, Lenert-Kiel classification korištena u Evropi. Razvoj monoklonalnih antitijela i njihova aplikacija na fiksiranom tkivu omogućila je imunotipizaciju hematoloških neoplazmi, te dijagnostičku primjenjivost i reproduktibilnost. Ovo je moglo rezultirati samo novom klasifikacijom koja je nazvana "realna". Ona respektuje Kiel, Lukes-Collins i Working klasifikaciju ali sa sasvim novim kriterijima za dijagnozu kao što su imunohistohemijski, molekularno biološki i klinički. Jednom rečenicom ova nova R.E.A.L. klasifikacija (Revised European-American Lymphoma Classification) prikazuje šta hematopatolog radi a ne šta treba da radi. Ranije klasifikacije su definirale maligne limfome kao jednu bolest a novom klasifikacijom viđene transformacije malignih limfoma klasifricirale su limfoidne neoplazme kao skup različitih bolesti. Klinička agresivnost različita je od slučaja do slučaja, to nije kao u ranijim klasifikacijama refleksija histološkog gradusa, determinisana na primjer brojem velikih stanica, već se klinička agresivnost može signifikantno mjenjati tokom proliferativne aktivnosti i apoptoze, aktivacijom onkogena, razvojem rezistencije na lijekove, lokalnim faktorima (citokini) i potencijalnom infekcijom (Helicobacterr pylorri).[2] U novembru 1997. godine, prezentirana je neznatna modifikacija R.E.A.L. klasifikacije nazvana *adaptirana R.E.A.L.* ili *WHO klasifikacija.* Ona može biti sumirana u parcijalnoj modifikaciji nomenklature, formaciji homogenih osobina i promociji propisa osobina unutar realne klasifikacije.[8]

2. Formulacija problema

Naučni i društveni interes teme obrazložene činjenicama koje su proizašle iz diskusije sa sastanku u Virginia, USA, 1997. i mnogih publickacija i radova nastalih u tom periodu. Ona priznaje zbir morfoloških, imunofenotipskih, genotipskih i kliničkih osobina koji su determinisani primarnom lokalizacijom neoplazme (nodalna, ekstranodalna), kliničkim tokom i odgovorom na specifičnu terapiju.[1] Dijagnostički kriteriji u R.E.A.L. klasifikaciji su uvijek kompleksni i nisu limitirani jednim parametrom (npr. morfološkim). Histologija je presudna u dijagnostici folikularnog limfoma, imunotipizacija u dijagnozi mantle limfoma i klinička lokalizacija u T-Cell i mediastinal large B-Cell limfomima. U datim studijama reproduktibilnost R.E.A.L. klasifikacije je 86-95%, što je za 20% više od Kiela, 40% od Working Formulation classification.[3,4,5,6,7] WHO klasifikacija limfoidnih hiperplazija nastala 1997. godine kao adaptirana R.E.A.L, može biti sumirana u parcijalnoj modifikaciji nomenklature, formaciji homogenih osobina i promociji propisa osobina unutar realne klasifikacije. Predložena klasifikacija priznaje B-stanične, T/NK-stanične neoplazme i Hodgkinovu bolest.

3. Ciljevi istraživanja

Na temelju uvoda i našeg dosadašnjeg rada postavljeni su sljedeći ciljevi:

1. Imunotipizirati, redefinirati i reklasificirati neoplazme limfnih čvorova na ukupnom šestogodišnjem materijalu u retrogradnoj studiji po R.E.A.L. klasifikaciji.
2. Konačno postavljenje dijagnoze poštovaće postulate: limfoidne neoplazme se klasifriciraju kao skup različitih bolesti, klasifikacija priznaje zbir morfoloških, imunofenotipskih, genotipskih i kliničkih osobina koji su determinisani primarnom lokalizacijom neoplazme (nodalna, ekstranodalna), kliničkim tokom, odgovorom na specifičnu terapiju.
3. Izvesti prognostički indeks (godine, stadij tumora, LDH, broj ekstranodalnih promjena), prognostičke parametre asocirane sa progresijom bolesti ili preživljavanjem (Ann Arbor stadij, broj ekstranodalnih lokalizacija, najveći dijametar tumora, specifičnu ekstranodalnu lokalizaciju, LDH i porast β2-microglobulina), parametre asocirane sa odgovorom pacijenta na tumor, te parametre asocirane sa odgovorom pacijenta na tretman.
4. Ove indekse uporediti u predratnom i poslijeratnom periodu, u koleraciji sa R.E.A.L. klasifikacijom.

4. Plan rada

4.1. Materijal

Materijal za projekat čine humani bioptički parafinski blokovi pacijenata sa dijagnozom malignog limfoma i klinički podaci skupljeni sa Klinike za hematologiju i onkologiju. Polazeći od postavljenih ciljeva, odabrane su dvije grupe. Jednu grupu čine bioptički uzorci pacijenata iz 3 predratne a drugu grupu iz 3 poslijeratne godine. Zastupljene su sve dobne grupe i oba spola, sa različitim kliničkim stadijem. Svi pacijenti su klinički praćeni, poznate su vrijednosti labaratorijskih nalaza, dužina terapije i klinički stadij.

4.2. Metode rada

Sve biopsije iz navedenog perioda biće ponovo obrađene, morfološki i imunohistohemijski. Radiće se histohemijska bojenja i imunohistohemijske reakcije antigen antitijelo: LCA, Clone: PD7/26, B Cell CD 20cy, Clone: L26, B Cell, CD 74, Clone: LN-2, T Cell, CD3, Clone: PC3/188A, Cell, CD5, Clone 4C7, CD 10, (CALLA), Clone: 2B11+ PD7/26, CD30, Clone: Ber-2, ALK Protein, Clone: ALK1, CD15, Clone: C3D1, BCL2 Oncoprotein Clone: 124, B Cell, Cdw75, Clone: LN1, CD 79a, Clone: JCB 117, CD23,

АНУ БиХ АНУ БиХ

Clone: MHM 6, IgA, Clone: 6E2Cl, lgM, Clone: Rl/69, IgG, Clone: A57H, IgD, Clone: lgGD26, Kappa, Clone: A8B5, Lambda, Clone: A8B5, MPO, CD la, CD 56, Clone: T199, CD 34, Clone QBEND 10, lmmunotech, Cyclin Dl, Clone: DCS 6. Ovi patohistološki nalazi će se korigirati u četiri evropska centra za hematopatologiju (Herlev, Wirsburg, Zagreb i Ljubljana). Za sve pacijente izvesti prognostički indeks (godine, stadij tumora, LDH, broj ekstranodalnih promjena) odnosno prognostički parametre asocirane sa progresijom bolesti ili preživljavanjem (Arbor stadij, broj ekstranodalnih lokalizacija, najveći dijametar tumora, specifična ekstranodalna lokalizacija, LDH i porast β2- microglobulina) parametre asocirane sa odgovorom pacijenta na tumor te parametre asocirane sa odgovorom pacijenta na tretman.

4.3 Statistička obrada podataka

Statistička obrada dobivenih podataka će se vršiti deskriptivnim metodama, kao i adekvatnim parametarskim i neparametarskim testovima u zavisnosti od dobivenih rezultata.

5. Zaključak

Nakon obavljenog pregleda bioptičkog materijala urađene imunohistohemije, analize kliničkih podataka, te uporedbe ovih nalaza sa literaturnim podacima i podacima Međunarodne studijske grupe lymfoma (1994), dobiće se rezultati koji će biti svrsihodni i primjenjivi za sve koji se bave ovom problematikom.

Literatura

1. **Haaris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA:** *A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Grup.* Blood 84(5): 1361-1392, 1994 Sept.
2. **Pileri SA, MilaniM, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E:** *From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: A step towarrd universal categorisation of lymphoma entities?.* Ann Oncol 1998; 9: 607-612
3. **Pittalga S, Bijnens L, Teodorovic l, Hagenbeek A, Meerwaldt J. H. Somers R et al.:** *Clinical Analysis of 670 Cases in Two Trials of the EORTC Lymphoma Cooperative Group Subtyped Accorrding to the REAL Classification of Lymphoid Neoplasms.* Blood 1996; 87: 4358-4367.

4. **Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F:** *Evaluation of the REAL Lymphoma Classifiaction Confirrms the Clinical relervarnce of lmmunophenotype in 560 Cases of Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma .*
5. *A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkins Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* Blood 1997; 89: 3909-3918.
6. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkins Lymphoma Classification Project.* Blood 1997; 89: 3909-3918.
7. *Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* Ann Oncol 1997; 8: 973-78.
8. **Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK:** *World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report.* Am J Clin Pathol 1999 Jan; 111(1 Suppl 1): S8-12 Hematopathology Section, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA.
9. *Janez Jancar Progres in the calssification of myeloid and lymphoid neoplasms. From REAL to WHO concept.* Adv Clin Path, (2000), 4, 59-76.
10. **David Mason and Kevin Gater:** *Lymphoma Classification. The pocket guide. Distributors Marston book services.* Registered at the United Kingdom 1998.
11. **Knowles DM ed.:** *Neoplastic hematopathology.* Baltimore Wiliams & Wilkins, 1992: 73-167.
12. **Tubbs RR, Fishleder A, Weiss RA, Savage RA, Sebek BA, Wick JK:** *Immunohistologic cellular phenotypes of lymphoproliferative disordes. Comprehensive evaluation 564 cases includes 257 NHL classified by the International Working Formulation.* Am. J Pathol 1983; 113: 207-21.
13. **Roger A. Warnke, M. D. Lawrence M. Weiss, M. D. et all.:** *Tumor of lymph nodes and spleen.* AFIP 1995
14. **Lennert K, Feller A:** *Histopathology of non-Hodgkins Lymphomas (ed2).* New York, NY, Springer-Verlag, 1992.
15. **Hopwood A.T.:** *Proceedings of the Linnean Society of London (1957).* 171: 230-234.