

Outi Kuittinen, Annikki Aromaa-Häyhä, Jan Böhm, Kirsi Hämäläinen, Sirkku Jyrkkiö, Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg, Sirpa Leppä, Marjukka Pollari, Samuli Vaittinen, Kaija Vasala, Martine Vornanen ja Salla Kauppila

Lymfoomien patologisanatomien diagnostiikka

Lymfoomat ovat monimuotoinen, yleistynyt tautiryhmä. Eri lymfoomatyyppeiden hoitomuodot eriytyvät, joten diagnostiikka on onnistuneen hoidon kulmakivi. Lymfoomien erotusdiagnostiikka on vaativaa ja siihen tarvitaan morfologian lisäksi erikoistekniikoita, kuten immunohistokemiallisia, virtaussytometriasia ja sytomolekyylogeneettisiä tutkimuksia. Osa lymfoomista kasvaa nopeasti ja vaatii kiireellisen, jopa päivystyksellisen diagnosoinnin sekä hoidon aloituksen. Maailman terveysjärjestö WHO:n lymfoomaluoitus uudistuu vuosina 2022–2023 ja sisältää yli 100 erilaista lymfoomatyyppeä. Tässä katsausartikkelissa esittelemme uudistettua lymfoomien kliinistä ja patologisanatomista diagnostiikkaa, tutkimusten aika-
taulutusta sekä riittävän diagnostisen tarkkuuden edellyttämiä sytomolekyylogeneettisiä tutkimuksia.

B-solulymfoomat lisääntyvät kaikissa länsimaissa samaan aikaan kun Hodgkinin lymfooman esiintyvyys on pysynyt melko vakaana (1). Eri lymfoomien ilmaantuvuus sekä potilaiden mediaani-ikä esitetään **TAULUKKOSSA 1**. Käytössä on ollut vuonna 2016 uudistettu WHO IV -luokitus (2). Kesällä 2022 julkaistiin kuitenkin raportti ja sähköinen beeta-versio seuraavasta WHO V -luokituksesta.

Lymfoomien oireet ovat monimuotoiset. Potilaan kertoessa nopeasti ilmaantuneesta uudesta kyhmystä tai muista oireista on myös diagnosoinnilla ja hoidon aloituksella kiire.

Hidaskulkuisissa taudeissa tilanne on toinen, potilaalla on voinut olla lymfoomamuutoksia jopa vuosien ajan, eikä diagnosointia ja hoidon aloitusta ole tarvetta tehdä päivystyksellisesti. **TAULUKKON 2** on koottu kiireellisen ja päivystyksellisen erikoissairaanhoidon lähettämisen aiheet.

Lymfoomaepäilystä diagnoosiin

Mitä huomioon läheteessä? Kun lymfoomaepäily herää, on tärkeää kirjata erikoissairaanhoidon läheteeseen alustava epäily lymfo-

TAULUKKO 1. Lymfoomien ilmaantuvuus ja sairastuneiden keski-ikä. Hodgkinin lymfooman esiintyvyys on kaksisuippuinen. Ilmaantuvuus esitetään Suomen Syöpärekisteriin vuonna 2015 rekisteröityjen tapausten pohjalta.

Lymfooma	Ilmaantuvuus/vuosi (miehet + naiset)	Sairastuneiden mediaani-ikä (v)
Hodgkinin lymfooma	163 (89 + 74)	25, 65
DLBCL	660 (370 + 290)	64
Folikulaarinen lymfooma	322 (131 + 191)	59
Manttelisolulymfooma	112 (76 + 36)	65
Marginaalivyöhykkeen lymfoomat	106 (51 + 55)	60
Burkittin lymfooma	15 (15 + 0)	30
Kypsät T- ja NK- solukasvaimet	103 (62 + 41)	60

DLBCL = diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma); NK-solu = luonnollinen tappajasolu

TAULUKKO 2. Aiheet lähettää potilas kiireellisenä tai päivystyksellisesti erikoissairaanhoidon lymfoomaa epäiltäessä.

Oire tai löydös
Kookas patti (yli 2 cm), ilmaantunut vuorokausien kuluessa tai jatkuva kasvu
Heikentynyt yleistila, muutos aikaisempaan vointiin
Massiivinen alaraaja- tai genitaalialueen turvotus
Virtsankulkuvaikeudet, vähävirtsaisuus, virtsaumpi
Uusi hengenahdistusoire
Kasvojen tai ylävartalon turvotus, punoitus ja verisuonikuivituksen korostuminen
Voimakkaat kivut tai huono vaste kipulääkitykseen
Etenevä alaraajojen heikkous
Uusi ulosteenkarkailuoire
Uudet, nopeasti etenevät neurologiset oireet

TAULUKKO 3. Lymfoomaepäilyn yhteydessä histologiseen tutkimuspyyntöön kirjattavat asiat.

Mistä näyte on otettu
Minkälaisia oireita potilaalla on
Mikä on klinikon diagnoosiepäily
Onko potilaalla aiemmin todettuja syöpiä
Mahdolliset verenkuvan muutokset
Kuvantamislöydökset (erityisesti suurentunut perna)
Oleelliset perussairaudet (kuten mahdolliset immuunipuutokseen liittyvät sairaudet sekä erityisesti keliakia ohutsuolikasvaimen yhteydessä)

masta sekä tieto oireiden ja löydösten kehittymisen aikataulusta.

Lähete laaditaan sille erikoisalalle, jossa diagnostiset näytteet otetaan. Kaulan alueen imusolmukesuurentumat lähetetään korva-, nenä- ja kurkkutautien poliklinikkaan, kainaloiden ja nivustaipeiden imusolmukesuurentumista tehdään lähete kirurgille. Jos lymfoomaepäily herää thoraxröntgenissä todetusta välikarsinan leventymisestä, voidaan laatia lähete keuhkosairauksien poliklinikkaan. Keskushermosto-lymfooma voi aiheuttaa erilaisia neurologisia oireita, jolloin jatkotutkimukset tapahtuvat neurologisessa tai neurokirurgisessa yksikössä. Epäselvissä tilanteissa tai potilaan yleisvoinnin vaatiessa päivystyksellistä erikoissairaanhoidon arviota tehdään lähete sisätautipuolelle.

Jatkotutkimukset erikoissairaanhoidossa. Lymfoomien diagnosointi perustuu kudoksenäytteen histopatologiseen tutkimukseen. Kun tauti on aggressiivinen, näytteenoton lisäksi

myös levinneisyysselvittelyt tulee tehdä nopeasti, yleensä vähintään viikon kuluessa ja joskus päivystyksellisesti. Lymfoomien ensisijainen levinneisyystudkimus on vartalon varjoainete-hosteinen tietokonetomografia kallonpohjasta nivustaipeisiin. Joskus tutkimuksia täydennetään ^{18}F -fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografialla (^{18}F -FDG-PET) ja tarvittaessa edelleen kohdennetuilla lisäkuvantamisilla. Levinneisyysselvittelynä otettavat luuydinnäytteet voidaan ottaa hoidon aloituksen yhteydessä onkologisessa yksikössä.

Näytteenotto. Lymfoomaa epäiltäessä pyyntö histologiseen tutkimukseen laaditaan aina kiireellisenä, ja erityistapauksissa suositellaan lisäksi päivystyksellistä puhelinkonsultaatiota. Pyyntöissä vaadittavat asiat esitetään **TAULUKKO 3.**

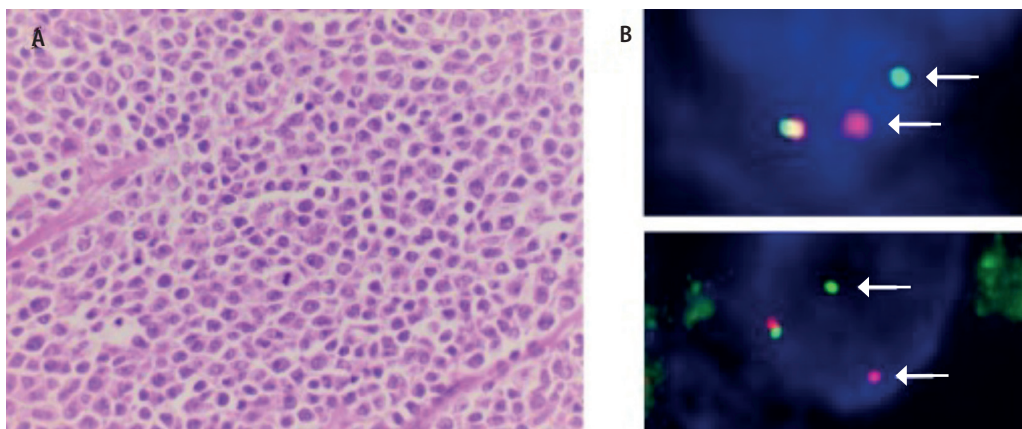
Morfologinen tutkimus perustuu lymfoomasolujen tunnistamisen lisäksi koko imusolmukkeen yleisrakenteen ja kasvainsolujen mikroympäristön arviointiin. Siksi lymfoomaa epäiltäessä tulisi aina pyrkiä poistamaan kokonainen imusolmuke kapslelineen tai ottamaan muu, runsas kirurginen näyte. Ohutneulanäytteellä voidaan sulkea pois karsinoma, mutta se ei sovellu lymfoomadiagnostiikkaan. Paksu-neulanäyte ei myöskään ole useinkaan riittävä.

Optimaalinen näytteenottoaika valitaan kuvantamisten perusteella. Näyte pyritään ottaa ensisijaisesti suurimmasta tai nopeimmin kasvavasta muutoksesta.

Lymfoomaepäilyn vuoksi otettu tuorenäyte toimitetaan kokonaisuudessaan ja viiveettä patologian laboratorioon elatusnesteessä tai fysiologisessa suolaliuoksessa. Ilta- ja viikonloppu-aikoina sekä juhlapyhinä puolet näytteestä voidaan kiinnittää formaliiniin ja puolet säilyttää elatusnesteessä (tai fysiologisessa suolaliuoksessa) jääkaapissa. Löydösten suhteuttaminen kliiniseen kuvaan ja tarvittaessa näytteenoton uusiminen on tärkeää.

Patologisanatomisen diagnosointi. Tuorenäytteen saavuttua laboratorioon tutkitaan tavallisesti orientoiva jääleike tai sivelyvalmiste, minkä perusteella päätetään jatkotutkimusten laajuus.

Lymfoomadiagnostiikassa välttämättömiä ovat formaliinikiinnitetyn kudoksen parafiini-



KUVA 1. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman erottaminen korkean levinneisyyssasteen B-solulymfoomasta (A) vaatii translokaatiotutkimuksia, pelkän histologian tai immunohistokemian perusteella tämä ei ole mahdollista. Tässä tapauksessa todettiin fluoresenssi in situ -hybridisaatioissa (FISH) Break Apart -koettimilla sekä *cMYC*-että *BCL-2*-translokaatiot. Poikkeavat signaalit osoitettu nuolilla (B).

leikemorfologia sekä immunohistokemialliset (IHK) värjäykset. Virtaussytometria on täydentävä tutkimus, jonka vahvuudet ovat nopeus, mahdollisuus määrittää useita antigeeneja samasta solusta sekä esimerkiksi immunoglobuliinin kevytketjujen toteaminen. Sekä immunohistokemialliseen että virtaussytometriseen immunofenotyyppitykseen tarvitaan useiden vasta-aineiden paneeleita, koska mikään yksittäinen antigeeni tai geneettinen poikkeavuus ei ole lymfoomatyypeille spesifinen.

Värjäytymisen tulkintaa hankaloittaa usein myös runsas reaktiivinen taustasolukko. Lisähaasteen diagnosointiin tuo myös se, että hyvänlaatuinen reaktiivinen imukudoksen aktivaatio saattaa joskus morfologisesti muistuttaa aggressiivista lymfoomaa ja toisaalta esimerkiksi T-solulymfoomat voivat muistuttaa histologialtaan reaktiivisia muutoksia. Diagnoosiin tarvitaankin synteisi morfologiasta, immunofenotyyppistä ja geenimuutoksista yhdistettynä oireisiin, kliinisiin statuslöydöksiin ja kuvantamislöydöksiin.

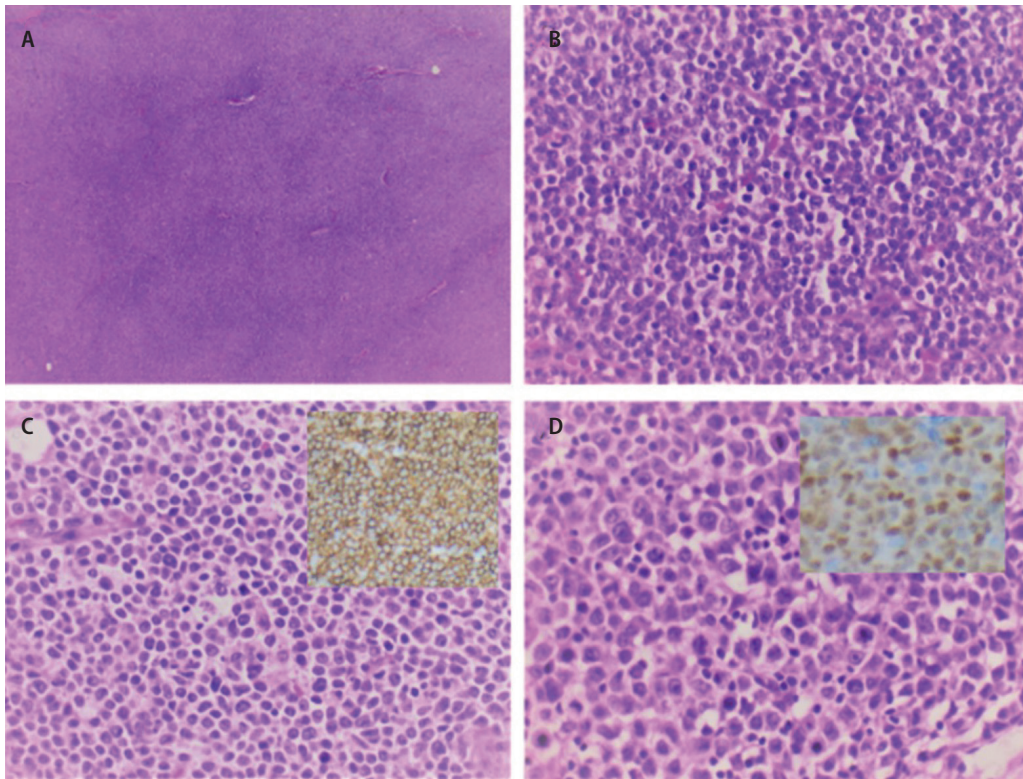
Lymfooman eri alatyypin diagnosoinnin erityispiirteet

Aggressiiviset kypsät B-solulymfoomat muodostavat monimuotoisen kasvainryhmän. Näiden kasvainten tarkka tyypittäminen on tärkeää, koska niiden ennuste ja hoito eroavat toisistaan. Suurisoluinen B-solulymfooma voi

syntyä joko suoraan tai asteittain matala-asteisen lymfooman transformoitumisen kautta.

Länsimaissa tavallisin lymfooman alatyyppejä on diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, NOS eli tarkemmin määrittelemätön), joka kattaa noin 30 % kaikista lymfoomista. DLBCL jaetaan geenien ilmentymisprofiilin mukaan GC (germinal center)- ja ABC (activated B-cell) -alatyyppeihin. Rutiinidiagnostiikassa alatyyppejä määritetään tavallisimmin immunohistokemiallisesti Hansin algoritmin mukaisesti (GCB- tai non-GCB-alatyypit) (KUVA 1) (8). WHO-HAEMS-luokituksessa on ensimmäisen kerran lisätty omaksi tautimuodokseen indolentista lymfoomasta transformoitunut lymfooma. On kuitenkin muistettava, että aina kyseessä ei olekaan transformaatio, vaan tauti voi olla uusi, de novo -lymfooma.

Histologisten erojen ohella WHO:n luokituksessa on erotettu kasvaimen sijainnin perusteella omiksi tautimuodoiksi tietyt suurisoluiset B-soluiset lymfoomat. Näitä ovat esimerkiksi immuunisuojustujen (immune privileged) elinten kuten keskushermoston, silmän tai kiveksen primaarinen suurisoluisen B-solulymfooma sekä mediastinaalinen, mediastinaalinen grey zone- ja intravaskulaarinen tai ihon ("leg type") primaarinen suurisoluisen B-solulymfooma (1). Muina DLBCL-entiteettinä tunnistetaan muun muassa Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyvä DLBCL, krooniseen



KUVA 2. Kookkaat solut ja diffuusi yleisrakenne eivät aina merkitse diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL, NOS). Solukko kiihtymisvaiheen pienilymfosyyttisen lymfooman (SLL) laajoissa proliferaatiokeskuksissa on selvästi pientä lymfocyttä suurempaa, eikä tautia pidä sekoittaa Richterin transformaatioon (A ja B). Myös manttelisolulymfooman (MCL) blastoidin variantin (C) voi sekoittaa DLBCL:ään (D). Molemmat ovat CD20-positiivisia, mutta MCL kuitenkin useimmiten myös Cyclin D1 -positiivinen (pienet kuvat).

tulehdukseen liittyvä suurisoluinen lymfooma, lymfomatoidi granulomatoosi, runsas-T-solui-nen tai runsashistiosyyttinen B-solulymfooma sekä harvinaiset niin sanottua terminaalista B-soluerilaistumista ilmentävät suurisoluiset B-solulymfoomat, joita ovat esimerkiksi ALK-positiivinen suurisoluinen lymfooma ja plas-mablastinen lymfooma (1).

Burkittin lymfooma, jolle on ominaista *MYC*-geenin uudelleenjärjestelmä, on peri-feerisistä lymfoomista nopeakasvuinen. Sille ominaisia ovat lyhyt aika oireiden alkamisesta diagnoosiin sekä kookkaat, vatsan ja kas-vojen alueelle painottuvat kasvaimet. EBV:n esiintymisen mukaan nämä jaetaan EBV-positiivisiin ja -negatiivisiin. Korkea-asteinen B-solulymfooma, jossa on geenin *11q* yli- tai ali-ilmentymä, voi muistuttaa morfologialtaan Burkittin lymfoomaa tai muita korkea-asteisia B-solulymfoomia. Siitä puuttuu *MYC*-geenin

uudelleenjärjestelmä, ja sen sijaan siinä tode-taan poikkeamia *11q*-geenissä.

Ominaisuuksiltaan klassisen Burkittin lym-fooman ja DLBCL:n välimaastoon jäävät kor-kea-asteiset B-solulymfoomat. Niiden solukuva on usein blastoidi. Näiden tautien ennuste kon-ventionaalisella R-CHOP-hoidolla (rituksima-bi, syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) on huono, ja ne hoidetaan usein huomattavasti aggressiivisemmilla ja toksi-semmilla Burkitt-tyyppisillä hoidoilla. Näistä ”double hit”- ja ”triple hit” -lymfoomissa on *MYC*- ja *BCL2*-geenien uudelleenjärjestelmä.

Uusimmassa luokitusversiossa taudit, jois-sa on *MYC/BCL6*-translokaatio, on erotettu muista double hit -taudeista. Korkea-asteisen B-solulymfooma NOS:n solukuva on vastaa-va, mutta siinä ei ole todettavissa *BCL2*- eikä *BCL6*-translokaatioita. Nykyisin näiden erotta-miseksi suositellaan kaikkien DLBCL:ien sekä

TAULUKKO 4. B-solulymfoomien tavallisimpia immunohistokemiallisia profileja. Lymfoomissa nähdään usein epätyypillistä värjäytymistä, eikä mikään yksittäinen merkkiaine ole millekään taudille täysin spesifinen.

Lymfooma	CD20	CD5	CD23	CD43	BCL6	Cyclin D1	CD10	BCL2	CD3	MUM-1	CD30	CD15
DLBCL, NOS	+	-/+	-/+	-/+	+/-	-	+/-	+/-	-	-/+	(+)	-
HGBL	+	-	-	-/+	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	(+)	-
BL	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-
KLL/SLL	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
MCL	+	+	-	+/-	-	+	-	+	-	-	-	-
MZL	+	-	-/+	-/+	-	-	-	+/-	-	-	-	-
FL	+	-	-/+	-	+	-	+/-	+	-	-	-	-
LPL	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+	-	-
cHL	-	-	-	-	-/+	-	-	+/-	-	+	+	+
NLPHL	+	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-
PTCL, NOS	-	+/-	-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	-	-/(+)	-
ALCL	-	+/-	-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	-	+	-
AITL	-	+/-	-	+/-	+	-	+	+/-	+/-	-	-	-

AITL = angioimmunoblastinen T-solulymfooma; ALCL = anaplastinen suurisoluihin T-solulymfooma; BL = Burkittin lymfooma; cHL = klassinen Hodgkinin lymfooma; DLBCL, NOS = tarkemmin määrittelemätön diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; FL = follikulaarinen lymfooma; HGBL = high grade -B-solulymfooma; KLL/SLL = krooninen lymfaattinen leukemia/lymfoma; LPL = lymfoplasmasyyttinen lymfooma; MCL = manttelisolulymfooma; MZL = marginaalivyöhykkeen lymfooma; NLPHL = nodulaarinen runsaslymfosyyttinen ei-klassinen Hodgkinin lymfooma; PTCL, NOS = tarkemmin määrittelemätön perifeerinen T-solulymfooma

NOS- ja korkea-asteisten B-solulymfoomien osalta *MYC*-, *BCL2*- ja *BCL6*-geenialueiden translokaatioiden tutkimista in situ -hybridisaatiomenetelmällä (FISH) (KUVA 1) (3).

Erotusdiagnostisina vaihtoehtoina tulevat kyseeseen kiinteät kasvaimet, blastoidi manttelisolulymfooma (KUVA 2) (7–9) ja lymfoblastilymfoma, hyvänlaatuiset reaktiiviset prosessit, kuten mononukleoosi, muut virusinfektiot, rokote- ja lääkeainereaktiot sekä immuunivajeeseen liittyvät imukudosreaktiot.

Aggressiivisille B-solulymfoomille ovat tyypillisiä keskisuuret tai suuret solulimaltaan basofiiliset solut, joiden tuma on kookas ja kromatiini blastityyppisesti avautunut. Kasvutapa on rakenteeton ja yleensä mattomainen (KUVA 1) (11,12). Burkittin lymfoomassa, korkean levinneisyysasteen B-solulymfooma NOS:ssa sekä double hit -lymfoomissa solut ovat usein hieman pienempiä ja niukkasolulimaisempia, ja proliferaatioaktiivisuus on hyvin suuri. Burkittin lymfoomassa tyypillisesti apoptoottisia soluja syövä makrofagit aiheuttavat ”tähtitaivaskuvioituksen” (starry sky). Primaarinen mediastinaalinen suurisoluihin B-solu-

lymfoma voi muistuttaa klassista Hodgkinin lymfomaa (2–4).

Suurisoluisten B-solulymfoomien antigeeniprofiili esitetään **TAULUKOSSA 4** ja diagnostiikan vaatimat parametrit **TAULUKOSSA 5**.

Pienisoluiset B-solulymfoomat. Kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa (KLL) ja pienilymfosyyttisessä lymfoomassa (small lymphocytic lymphoma, SLL) kasvain muodostuu diffuusista kypsien pienikokoisten B-lymfosyyttien infiltraatista, jossa todetaan usein hieman kookkaampien solujen muodostamia proliferaatiokeskuksia. Proliferaatioindeksi on yleensä pieni mutta korostunut proliferaatiokeskuksissa (KUVA 3) (1,2).

Manttelisolulymfooma (mantle cell lymphoma, MCL) voi kasvaa joko diffuusisti tai nodulaarisesti. Lymfosyytit ovat usein sentrosyyttimäisiä. Proliferaatioaste voi vaihdella paljonkin, mikä on syytä raportoida patologin lausunnossa, sillä pieni proliferaatioindeksi viittaa indolenttiin tautiin. SOX11-negatiivisuus on liitetty huonoon ennusteeseen. Blastoidi ja pleomorfinen variantti muistuttavat morfologialtaan DLBCL:ää, ja näiden välissä erotusdiagnos-

TAULUKKO 5. Aggressiivisen kypsän B-solulymfooman diagnostiset parametrit.

Kliiniset piirteet	Muutoksen koko, levinneisyys, tautihistoria, lääkitykset ym.
Topografia	Elin tai elimet
Morfologia	Kasvutapa ja solukuva
Immunohistokemia	CD20, CD3, CD5, BCL-2, CD10, BCL-6, MUM1/IRF4, c-MYC, CD30 ja Ki-67/MIB1 (harvemmin tarvittavia mm. CD138, ALK-1, Cyclin D1, CD23 ja TdT, P53)
EBV-määrittäminen kudoksesta	EBER
Sytogenetiikka, translokaatiot	Tavallisimmat translokaatiotutkimukset mm. DLBCL, NOS- ja high grade B-solulymfoomissa: MYC, BCL2 ja BCL6, 11q aberraatiot, joskus muita (delP53)
Mahdolliset mutaatiomääritykset (harvoin)	TP53, MYD88, BRAF, muut (NGS)

EBER = Epstein–Barr virus-encoded small RNAs; EBV = Epstein–Barrin virus; NGS = rinnakkaissekvensointi (next generation sequencing)

tiikassa voidaan käyttää MCL:lle tyypillisen translokaation t(11;14)(q13;q32) osoittamista (**KUVA 2**) (2,5).

Follikulaarinen lymfooma (FL) voi olla kasvutavaltaan joko nodulaarinen tai diffuusi. Solukko koostuu sentrosyyteistä ja sentroblasteista, ja kasvain on aiemmin luokiteltu jälkimmäisten määrän perusteella levinneisyysasteisiin 1–3A ja 3B. Näistä kuitenkin asteet 1–3A eivät oleellisesti eroa ennusteeltaan ja ne hoidetaan samalla tavalla, joten uudessa luokituksessa nämä ryhmät on yhdistetty termin klassinen follikulaarinen lymfooma (cFL) alle. Levinneisyysasteen 3B taudissa nodukset sisältävät ainoastaan sentroblasteja, ja WHO V-luokituksessa se nimetään follikulaariseksi suurisoluiseksi lymfoomaksi (FLBL) ja hoidetaan DLBCL:n tavoin (**KUVA 3**) (2–4).

Marginaalivyöhykkeen B-solulymfoomat (marginal zone lymphoma, MZL) voidaan jakaa nodaalisiin, ektranodaalisiin ja primaarisiin ihon ja pernan marginaalivyöhykkeen B-solulymfoomiin. MZL saa alkunsa follikkeleiden marginaalivyöhykkeeltä, ja kasvutapa on usein nodulaarinen. Erilaistuminen plasmajäsentien suuntaan on yleistä ja aiheuttaa joskus erotusdiagnostisia haasteita. Ektranodaalisessa marginaalivyöhykkeen B-solulymfoomassa voidaan nähdä lympoepitelialaisia leesioita, mikä ei kuitenkaan ole täysin spesifinen löydös. IHK-värijäyksissä ongelmana voi lisäksi olla se, ettei kasvainsolujen pintamerkkiaineiden ilmentäminen välttämättä poikkea normaalista B-solukosta, minkä vuoksi tarvitaan usein klonaliteettianalyysia (2).

Lymfoplasmasyttinen lymfooma on tyypil-

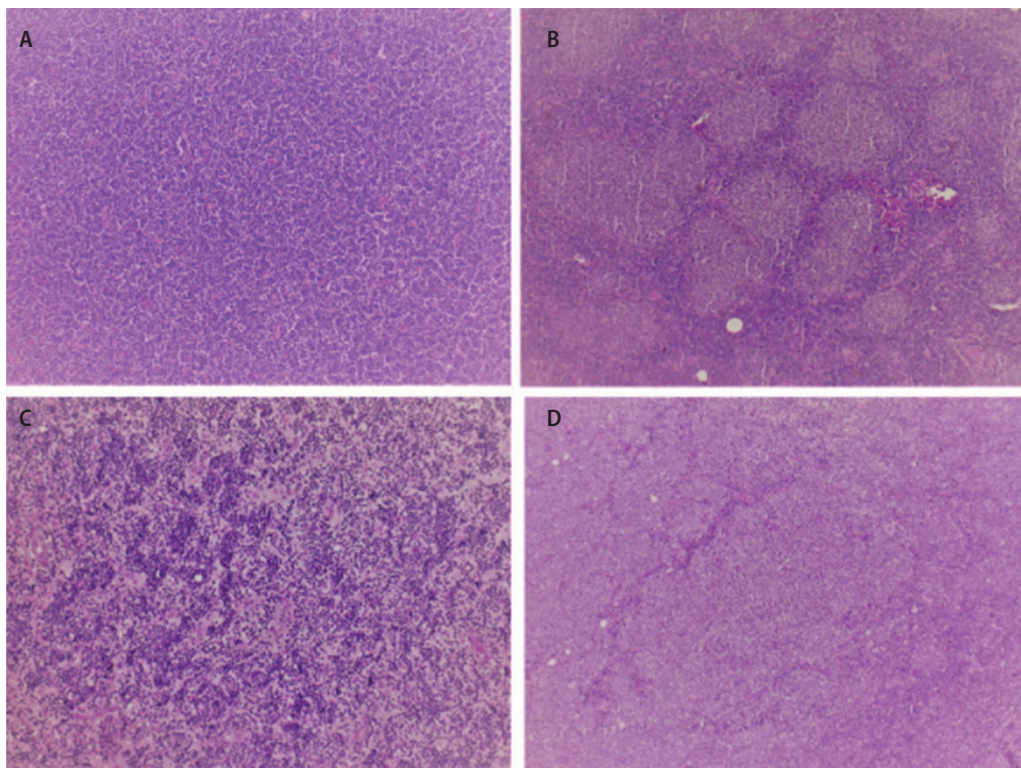
lisesti luuytimen tauti, jonka diagnoosi tulisi varmistaa luuydinnäytteistä. Tautiin liittyy paraproteinemiamia. MYD88^{L265P}-mutaatio on yleinen (2).

Pienisoluisen B-solulymfoomien IHK-profiilit esitetään **TAULUKOSSA 4**.

Klassinen Hodgkinin lymfooma (classic Hodgkin lymphoma, cHL) on B-solualkuinen, monoklonaalinen lympfoidi neoplasia. Neoplastinen solukko koostuu mononukleaarista Hodgkinin soluista ja useampitumaisista Reed–Sternbergin soluista. Kasvainsoluissa on suurentunut tuma, joka voi olla jakautunut useisiin lohkoihin ja sisältää yhden tai useamman kookkaan, selvästi erottuvan tumajyvän (nukleolin). Kasvainkudoksen taustalla on vaihteleva määrä reaktiivista solukkoa, joka koostuu pienistä lymfocytyista, eosinofiileistä, neutrofiileistä, makrofageista, histiosyyteistä ja plasmajäsentistä. Sidekudoskyhmyisessä cHL:ssa todetaan lisääntynyt sidekudoksen määrä.

cHL käsittää alatyypit sidekudoskyhmyinen (nodular sclerosis cHL), runsaslymfosyyttinen (lymphocyte-rich cHL), sekasoluinen (mixed-cellularity cHL) ja niukkalymfosyyttinen (lymphocyte depleted cHL). Alatyypit eroavat epidemiologialtaan ja osittain oireiltaan mutta eivät IHK-profililtaan (**TAULUKKO 5**). EBV-positiivisuus liittyy useimmiten (75 %) sekasoluisen ja niukkalymfosyyttiseen alatyyppiin. Erotusdiagnostisesti huomioitavia ovat erityisesti EBV-positiivinen DLBCL ja primaarinen mediastinaalinen B-solulymfoma (2).

cHL:n diagnostiikassa IHK-värijäyksistä tulisi tehdä ainakin PAX-5, CD15, CD30, CD20 ja CD3, tarvittaessa myös CD79a, MUM-1/



KUVA 3. Imusolmukkeen yleisrakenne on tärkeä osa lymfooman diagnosointia. Tyypillinen pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL), jossa pienikokoinen B-solukko kasvaa diffuusiin tapaan tuhoten imusolmukkeen perusrakenteen (A). Matala-asteinen follikulaarinen lymfooma (B) voi etenkin ektranodaalisessa taudissa kasvaa myös diffuusisti muodostamatta follikkeleita (C). Manttisolulymfoomassa on myös joskus havaittavissa hento nodulaarinen rakenne (D).

IRF-4, CD4, EMA, BCL-6, faskiini ja LMP1 ja EBV- in situ -hybridisaatio (2).

Ei-klassinen Hodgkinin lymfooma (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma NLPHL). Nodulaarinen lymfositivaltainen Hodgkinin lymfooma (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) on cHL:ää harvinaisempi Hodgkinin lymfooman alatyyppejä, joka edustaa pitkälle kehittyneitä B-soluista neoplasiaa. Se on yleisimmin nuorten miesten tauti ja paikantuu yleensä perifeerisiin imusolmukkeisiin.

NLPHL:n alkuvaiheessa taudin kasvutapa on tyypillisesti nodulaarinen ja taustalla nähdään histiosyyttien lisäksi runsaasti reaktiivisia IgD-positiivisia manttisolulyföhykkeen B-lymfosyyttejä. Kasvainkudoksessa havaitaan dendriittiverkoston seassa tai ulkopuolella lymphocyte predominant (LP)- tai popcorn-soluiksi kutsuttuja, kookkaita tumaltaan vesiku-

laarisesti muuntuneita lymfoomasoluja. Toisin kuin cHL:ssä, nämä ovat CD20-positiivisia ja CD30- sekä CD15-negatiivisia.

Diagnosoinnissa voidaan hyödyntää myös OCT2-, J Chain- ja CD75-värijäystä. Epiteelinen kalvoantigeeni (EMA) on positiivinen 50 %:ssa tapauksista, ja EBV-määritys on useimmiten negatiivinen. Jo taudin alkuvaiheessa noduksista löytyy follikulaarisia auttaja-T-lymfosyyttejä, jotka muodostavat usein LP-solujen ympärille rosetteja ja tulevat esiin PD1-värijäyksellä (5).

Taudin edetessä B-lymfosyyttipopulaatio vähenee ja T-lymfosyyttien määrä lisääntyy. Kasvutapa muuntuu samalla diffuusiksi sekä runsas-T-soluisiksi. FDC-verkosto noduksissa häviää loppuvaiheessa lähes täysin. Histologisesti voidaan nähdä yhteneväisiä piirteitä runsas-T-soluisen tai runsashistiosyyttisen suurisoluisen B-solulymfooman kanssa (6).

Ydinasiat

- ▶ Lymfoomien esiintyvyys lisääntyy.
- ▶ Uudistetussa WHO-luokituksessa on yli sata lymfoomaentiteettiä, joiden kasvu-nopeus vaihtelee.
- ▶ Päivystyksellisiä tutkimuksia tarvitaan, kun oireet ovat ilmaantuneet nopeasti ja potilas on hyvin oireinen.
- ▶ Luotettava patologisanatominen diagnostiikka edellyttää morfologian lisäksi immunohistokemiallisia tai virtausytometrisia tutkimuksia ja usein sytomolekyyli-genetiikkaakin.
- ▶ Vaativin diagnosointi tulisi keskittää asiaan perehtyneille hematopatologeille.

NLPHL:n eri vaiheissa tapahtuvien rakenteellisten muutosten vuoksi WHO-luokitus suosittelee ottamaan käyttöön Fan-luokituksen, joka luokittelee taudin kuuteen eri alaryhmään (A–F).

T-solulymfoomat ovat monimuotoisia ja harvinaisia (10–15 % kaikista lymfoomista) ja jakautuvat noin 30 alatyyppiin. Näiden esiintymisessä on maantieteellistä vaihtelua. Patologi tarvitsee erotusdiagnostiikkaan tiedon kliinisestä tilanteesta, mikä korostaa moniammatillisen yhteistyön merkitystä.

Käsitlemme tässä katsauksessamme lähinnä kypsien T-soluisten lymfaattisten neoplasioiden diagnosointia. Tavallisimmat Suomessa diagnosoitavat T-solulymfoomat ovat perifeerinen T-solulymfooma (PTCL, NOS), nodaalinen follikulaarinen T-solulymfoomien ryhmä (nTFHL), anaplastinen suurisoluihin T-solulymfooma (ALCL, ALK[–] tai ALCL, ALK⁺) ja mycosis fungoides (MF). nTFHL:iin kuuluvat angioimmunoblastinen tyyppi (nTFHL-AI), follikulaarinen tyyppi (nTFHL-F) ja tarkemmin määrittämätön nTFHL (nTFHL-NOS).

Myös joitakin intestinaalisia T-solulymfoomia todetaan vuosittain. Näistä enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma (EATL) on erityisesti pohjoiseurooppalaisen väestön sairaus ja assosioituu keliakiaan. Rintaimplanttilymfooma (rintaimplantiin liittyvä anaplastinen suuri-

soluihin T-solulymfooma, Bi-ALCL) on vasta muutamia vuosia sitten tunnistettu, sangen indolentti T-solulymfooman alatyypiksi.

Tarvittavat IHK-värjäykset harkitaan tapauskohtaisesti. Esimerkiksi CD30-värjäytyvyys on keskeistä diagnosoitaessa anaplastista suurisoluihin T-solulymfoomaa. Angioimmunoblastisessa tyyppissä on tärkeää osoittaa solujen follikulaarisille T-auttajasoluille ominainen IHK-värjäysprofiili (muun muassa PD-1-, ICOS-, CXCL13-, BCL-6- tai CD10-positiivinen). Taustalla on usein runsasta CD21-positiivista dendriittisten follikulaaristen solujen verkostoa, ja muutokseen liittyy usein EBV-positiivisia immunoblasteja. Osalle T-solulymfoomista on tyypillistä linjaspesifisten antigeenien menetys, ja jopa CD3 ja CD5 voivat olla negatiivisia (2).

Osassa T-solulymfoomista tavataan EBV-positiivisuutta. Koska T-solulymfoomiin voi liittyä myös klonaalisia B-soluproliferaatioita, voi sekä T-solureseptorigeenialueen että immunoglobuliinin geenien uudelleenjärjestymätutkimus olla hyödyllinen, joskaan negatiivinen tulos ei sulje pois T-solulymfoomaa. Sytogeneettisiä tutkimuksia harkitaan tapauskohtaisesti. Esimerkiksi DUSP22-uudelleenjärjestymätutkimuksella voidaan tunnistaa ALK-negatiivisista anaplastisista suurisoluisista T-solulymfoomista indolenteimmat tapaukset (7).

Koska kyseessä on monimuotoinen, harvinaisia tauteja sisältävä tautiryhmä, vain harvoille patologeille kertyy riittävästi kokemusta T-solulymfoomien diagnostiikasta. Onkin suositeltavaa, että T-solulymfoomaepäilyssä näytteestä konsultoitaisiin hematopatologiaan perehtynyttä patologikollegaa. Konsultaatiossa on tärkeää kuvata potilaan kliiniset tiedot sekä mainita muun muassa mahdollisista perussairauksista, immuniteetin häiriöistä, lääkityksistä (mahdollinen glukokortikoidihoito näytteenoton aikana), yleisoireista ja lymfooman levinneisyydestä.

Lopuksi

Oikea-aikainen ja luotettava diagnosointi on lymfooman hoidon kulmakivi, jonka merkitys ei voida liikaa korostaa. Luokittelussa moni-

muotoinen biologinen ilmiö jaetaan aina jos-sain määrin keinotekoisesti erillisiin luokkiin, jotka mahdollistavat patologin mikroskooppis-saan näkemän kuvan ilmaisemista muodossa, joka auttaa klinikkoja hoidon valinnassa. Usein diagnoosi vaatii myös histopatologisen tutki-muksen ja kliinisen kuvan yhdistämistä, mikä korostaa moniammatillisuuden sekä klinikon ja patologin välisen vuoropuhelun tärkeyttä.

Uudet menetelmät, kuten koko genomien tai eksomin sekvensointi ja yksisolusekvensointi, sekä kasvainympäristön merkityksen ymmär-täminen vievät lymfoomabiologiaa pitkin harp-

pauksin eteenpäin. Sitä mukaa, kun biologinen tietämys lisääntyy, myös luokittelu paranee ja tarkentuu ja sitä kautta erillisten lymfooma-tyyppien määrä suurenee. Tarkempi luokittelu taas mahdollistaa yksilöllisemmän hoidon räätälöinnin, joka tuottaa potilaalle lisää terveitä elinvuosia. Tämä katsaus toivottavasti auttaa nykyisen luokituksen optimaalista käyttöä Suo-messa. ■

* * *

Käsi kirjoitus on kirjoitettu Suomen Lymfoomaryhmän puolesta.

OUTI KUITTINEN, professori, ylilääkäri, syöpätaudit ja sädehoito

Kuopion yliopistollinen sairaala, Syöpäkeskus
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta

ANNIKKI AROMAA-HÄYHÄ, LL, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito

Kuopion yliopistollinen sairaala, Syöpäkeskus
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta

JAN BÖHM, dosentti, ylilääkäri, patologia

Keski-Suomen keskussairaala, patologian osasto

KIRSI HÄMÄLÄINEN, dosentti, apulaisylilääkäri, patologia

Kuopion yliopistollinen sairaala, patologian osasto

SIRKKU JYRKIÖ, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Turun yliopistollinen keskussairaala, Syöpäkeskus

MARJA-LIISA KARJALAINEN-LINDSBERG, dosentti, ylilääkäri, patologia

Helsingin yliopistollinen keskussairaala, patologian osasto

SIRPA LEPPÄ, professori, syöpätaudit ja sädehoito

Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Syöpäkeskus

MARJUKKA POLLARI, LT, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito

Tampereen yliopistollinen keskussairaala, Syöpäkeskus

SAMULI VAITTINEN LT, erikoislääkäri, patologia

Turun yliopistollinen keskussairaala, TYKS laboratoriot, patologia

KAIIJA VASALA, LT, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito

Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Syöpäkeskus

MARTINE VORNANEN, LT, emerita, patologia

Tampereen yliopistollinen keskussairaala, patologian osasto

SAILA KAUPPILA, dosentti, ylilääkäri, patologia

Oulun yliopistollinen keskussairaala, patologian osasto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Outi Kuittinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Roche, Kyowa Kiri), luottamustoimet (Pohjois-Savon syöpärahaston hallituksen jäsen)

Annikki Aromaa-Häyhä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Seagen, Takeda, Novartis, Roche, Lilly, Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Novartis, BMS, Pfizer), luottamustoimet (Suomen lymfoomaryhmä, Nordic Lymphoma Group - Low grade NHL working group)

Jan Böhm: Tutkimusraha (Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche)

Kirsi Hämäläinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche)

Sirkku Jyrkiö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Gilead), luottamustoimet (Palkon Lääkejaos, STM:n kansallisen syöpäkeskuksen ohjausryhmä, VSSHP:n eettisen toimikunnan puheenjohtaja), hankkeet (Kansallinen syöpäkeskus)

Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Janssen, Roche)

Sirpa Leppä: Apuraha (Bayer, Celgene, Janssen-Cilag, Roche, Takeda, Nordic Nano-Vector), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Gilead, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda, Merck, Incyte, CHO Pharma USA), luottamustoimet (Syöpäyhdistyksen hallituksen puheenjohtaja; Biotekniikan neuvottelukunnan varajäsen)

Marjukka Pollari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Janssen-Cilag, Gilead, Takeda), luottamustoimet (Suomen Lymfoomaryhmän jäsen, Suomen Lymfoomaryhmän ideariihen jäsen, Nordic Lymphoma Groupin (NLG) jäsen ja koordinaattoriyhdyksen jäsen, NLG:n Primary Central Nervous System Lymphoma Working Groupin jäsen ja ryhmän puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen: Bayer, Orion Pharma)

Samuli Vaittinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), luottamustoimet (Nordic Lymphoma Group, Suomen lymfoomaryhmä), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion oy)

Kaija Vasala: Luento-/asiantuntijapalkkio (Gilead)

Martine Vornanen: Ei sidonnaisuuksia

Saila Kauppila: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpätalstatot. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2022. www.cancer.fi/syoparekisteri.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, ym. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, ym toim. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2017.
4. King JF, Lam JT. A practical approach to diagnosis of B-cell lymphomas with diffuse large cell morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:160–7.
5. Campo E. Pathology and classification of aggressive mature B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2017;35:80–3.
6. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, ym. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1346–56.
7. Hartmann S, Doring C, Jakobs C, ym. Nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma—endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One*, julkaistu verkossa 11.11.2013. DOI:10.1371/journal.pone.0078812.
8. Onaindia A, González de Villambrosia S, Prieto-Torres L, ym. DUSP22-rearranged anaplastic lymphomas are characterized by specific morphological features and a lack of cytotoxic and JAK/STAT surrogate markers. *Haematologica* 2019;104:e158–62.