

# Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego

Monika Prochorec-Sobieszek

## Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku

Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki i białaczki) stanowią grupę układowych chorób charakteryzującą się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Komórki nowotworowe pod wieloma względami przypominają ich prawidłowe odpowiedniki na różnym stopniu zróżnicowania komórkowego. Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, która definiuje jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech klinicznych, morfologicznych, immunofenotypowych i genetycznych. Poszczególne podtypy chłoniaków/białaczek charakteryzują się różną epidemiologią, patogenezą, obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz rokowaniem.

Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica) oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępkę Peyera, MALT) (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*; ryc. 1 i 2).

W klasyfikacji WHO z 2008 roku wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK;
- nowotwory z dojrzałych komórek B;
- nowotwory z dojrzałych komórek T/NK;
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne;
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych;
- chłoniak Hodgkina.

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zalicza się do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi. W tabeli 5 przedstawiono jednostki znajdujące się w klasyfikacji nowotworów układu chłonnego według WHO z 2008 roku z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej. Zaleca się stosowanie poniższego nazewnictwa w rutynowych raportach diagnostycznych. Przedstawiono także najczęstsze cechy morfologiczne, immunofenotypowe i zaburzenia genetyczne w poszczególnych nowotworach układu chłonnego. Ich immunofenotypową diagnostykę zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network* przedstawiono na rycinie 3. Należy pamiętać, że istnieje grupa przypadków, których obraz nie spełnia wszystkich kryteriów i różni się od podanych wytycznych.

**Tabela 5. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku**

<b>Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych (<i>precursor lymphoid neoplasms</i>)</b>
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, bliżej nieokreślony (B-ALL/LBL, NOS, <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified</i> )
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> [ <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(v;11q23); rearanzacja <i>MLL</i> [ <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); MLL rearranged</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1</i> (ETV6-RUNX1) [ <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1</i> (ETV6-RUNX1)]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hiperdiploidią ( <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy</i> )
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hipodiploidią ( <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy</i> )
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i> [ <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1</i> (TCF3-PBX1) [ <i>B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1</i> (TCF3-PBX1)]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T (T-ALL/LBL, NOS, <i>T lymphoblastic leukemia/lymphoma</i> )
<b>Nowotwory z dojrzałych komórek B (<i>mature B-cell neoplasms</i>)</b>
Chłoniak z komórek B, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) [ <i>B-cell lymphoma, subtype cannot be determined (not an entity within the WHO classification)</i> ]
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak limfocytowy (CLL/SLL, <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> )
Białaczka prolimfocytowa z komórek B (B-PLL, <i>B-cell prolymphocytic leukemia</i> )
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (SMZL, <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i> )
Białaczka włochatokomórkowa (HCL, <i>hairy cell leukemia</i> )

→

**Tabela 5. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku (cd.)**

<p><b>Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalne (<i>splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>):</b></p> <p>— chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (<i>splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>)</p> <p>— wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, <i>hairy cell leukemia-variant</i>)</p>
Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i> )
Choroba łańcuchów ciężkich $\gamma$ (gamma HCD, <i>gamma heavy chain disease</i> )
Choroba łańcuchów ciężkich $\mu$ (Mu HCD, <i>mu heavy chain disease</i> )
Choroba łańcuchów ciężkich $\alpha$ (alpha HCD, <i>alpha heavy chain disease</i> )
Szpiczak plazmocytowy (PCM, <i>plasma cell myeloma</i> )
Odosobniony plasmocytoza kości ( <i>solitary plasmacytoma of bone</i> )
Pozakostny plasmocytoza ( <i>extraosseous plasmacytoma</i> )
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT ( <i>extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma</i> )
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, <i>nodal marginal zone lymphoma</i> )
<b>Dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>)</b>
Chłoniak grudkowy (FL, <i>follicular lymphoma</i> )
<b>Dziecięcy chłoniak grudkowy (<i>pediatric follicular lymphoma</i>)</b>
<b>Pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy (<i>primary intestinal follicular lymphoma</i>)</b>
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, <i>primary cutaneous follicle center lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, <i>mantle cell lymphoma</i> )
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i> )
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty (T/HRLBCL, <i>T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma</i> )
Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL, CNS, <i>primary DLBCL of the central nervous system</i> )
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, <i>leg type, primary cutaneous DLBCL, leg type</i> )
<b>Chłoniak rozlany z dużych komórek B wieku podeszłego EBV+ (<i>Epstein-Barr virus-positive DLBCL of the elderly</i>)</b>
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem ( <i>DLBCL associated with chronic inflammation</i> )
Ziarniniakowatość limfoidalna (LyG, <i>lymphomatoid granulomatosis</i> )
Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B [PMBL, <i>primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</i> ]
Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (IVLBCL, <i>intravascular large B-cell lymphoma</i> )
Chłoniak z dużych komórek B, ALK+ (ALK+ LBCL, <i>ALK-positive large B-cell lymphoma</i> )

**Tabela 5. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku (cd.)**

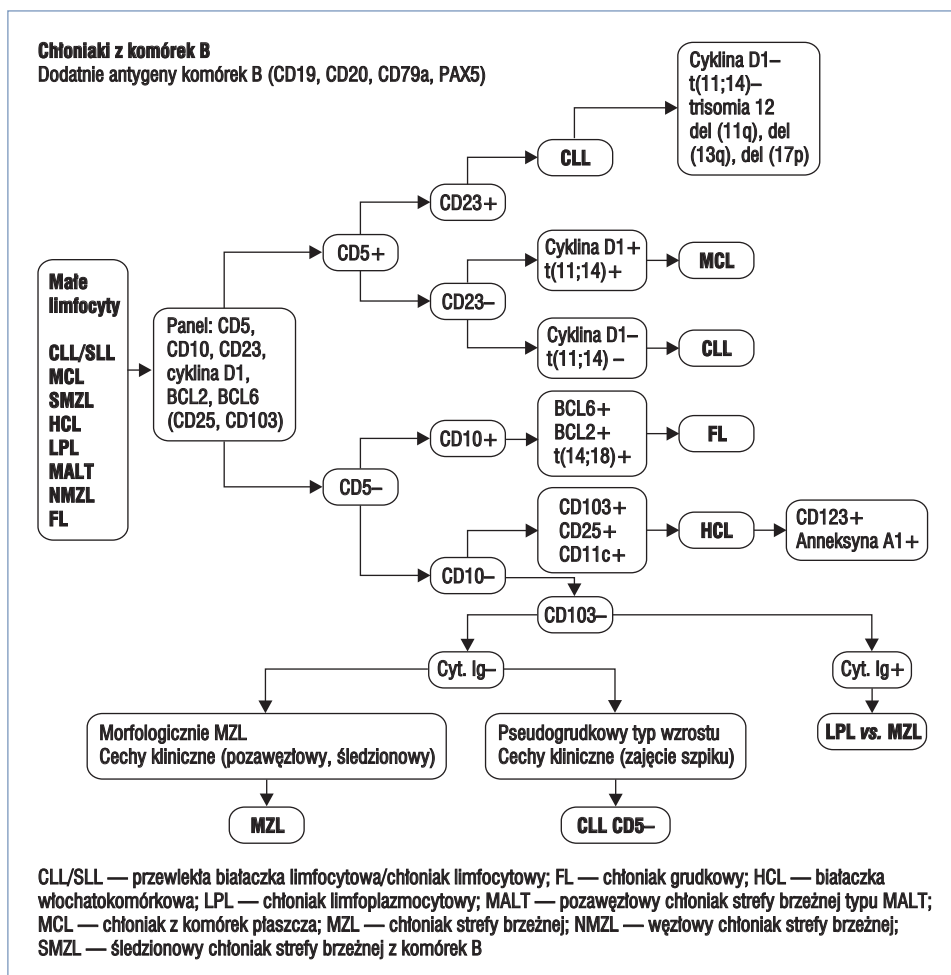
Chłoniak plazmablastyczny (PBL, <i>plasmablastic lymphoma</i> )
Chłoniak z dużych komórek B powstały w przebiegu wielośrodkowej choroby Castlemana związanej z infekcją HHV8 (LBCL-HHV8 MCD, <i>large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease</i> )
Pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL, <i>primary effusion lymphoma</i> )
Chłoniak Burkitta (BL, <i>Burkitt lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta (BCLU, DLBCL/BL, <i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a klasycznym chłoniakiem Hodgkina (BCLU, DLBCL/cHL, <i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma</i> )
<b>Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (<i>mature T- and NK-cell neoplasms</i>)</b>
Chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) [ <i>T-cell lymphoma, subtype cannot be determined (not an entity within the WHO classification)</i> ]
Białaczka prolimfocytowa z komórek T (T-PLL, <i>T-cell prolymphocytic leukemia</i> )
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, <i>T-cell large granular lymphocytic leukemia</i> )
<b>Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK (CLPD-NK, <i>chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>)</b>
Agresywna białaczka z komórek NK ( <i>aggressive NK-cell leukemia</i> )
Układowa dziecięca choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+ ( <i>systemic EBV+, T-cell LPD of childhood</i> )
Chłoniak typu opryszczki ospówkowatej ( <i>hydroa vacciniiforme-like lymphoma</i> )
Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, <i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> )
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, <i>extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i> )
Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, <i>enteropathy-associated T-cell lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, <i>subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i> )
Ziarniak grzybiasty (MF, <i>mycosis fungoides</i> )
Zespół Sézary'ego (SS, <i>Sézary syndrome</i> )
Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, <i>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> )
<i>Lymphomatoid papulosis (LyP)</i>
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, <i>primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma</i> )

→

**Tabela 5. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku (cd.)**

<b>Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)</b>
<b>Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma)</b>
Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, <i>peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i> )
Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, <i>angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i> )
Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (ALCL, ALK+, <i>anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive</i> )
Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK- (ALCL, ALK-, <i>anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative</i> )
<b>Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorders)</b>
Zmiany wczesne: — rozrost z komórek plazmatycznych ( <i>plasmacytic hyperplasia</i> ) — PTLD typu mononukleozy zakaźnej ( <i>infectious mononucleosis-like PTLD</i> )
Polimorficzna PTLD ( <i>polymorphic PTLD</i> )
Monomorficzna PTLD (podtypy z komórek B i T/NK) [ <i>monomorphic PTLD (B and T/NK-cell subtypes)</i> ]
PTLD podtypu klasycznego chłoniaka Hodgkina ( <i>classical Hodgkin lymphoma subtype PTLD</i> )
<b>Nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (histiocytic and dendritic cell neoplasms)</b>
Mięsak histiocytarny ( <i>histiocytic sarcoma</i> )
Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, <i>Langerhans cell histiocytosis</i> )
Mięsak z komórek Langerhansa (LCS, <i>Langerhans cell sarcoma</i> )
Mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (IDCS, <i>interdigitating dendritic cell sarcoma</i> )
Mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (FDSS, <i>follicular dendritic cell sarcoma</i> )
<b>Nowotwór z komórek fibroblastycznych siateczki (fibroblastic reticular cell tumor)</b>
<b>Nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych (indeterminate dendritic cell tumor)</b>
Rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniak (JXG, <i>disseminated juvenile xanthogranuloma</i> )
<b>Chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma)</b>
Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, <i>nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i> )
Klasyczny chłoniak Hodgkina (CHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i> ): — typu stwardnienia guzkowego (NSHL, <i>nodular sclerosis HL</i> ) — postać bogata w limfocyty (LRHL, <i>lymphocyte-rich HL</i> ) — postać mieszanokomórkowa (MCHL, <i>mixed cellularity HL</i> ) — postać uboga w limfocyty (LDHL, <i>lymphocyte-depleted HL</i> )

Jednostki tymczasowe oznaczono kolorem niebieskim

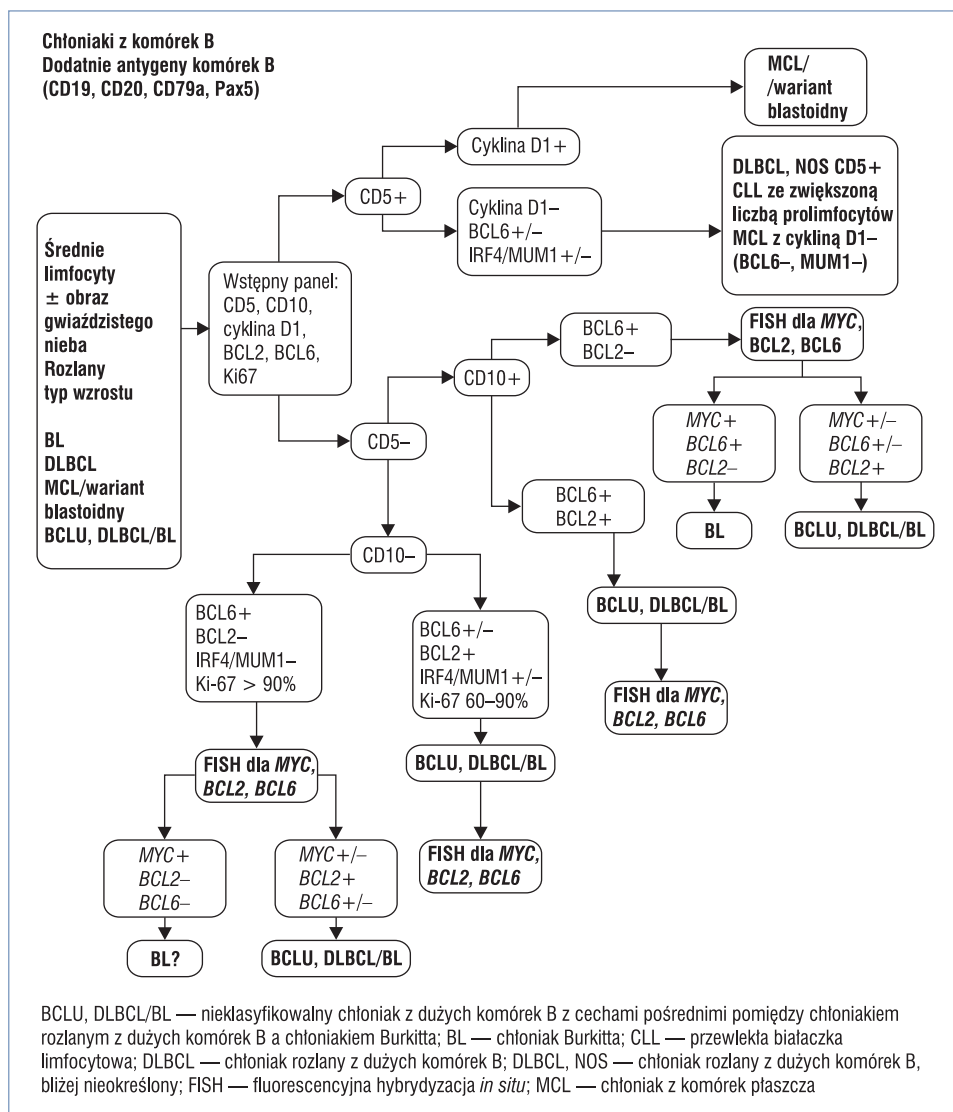


**Rycina 3A.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## Zalecenia diagnostyczne

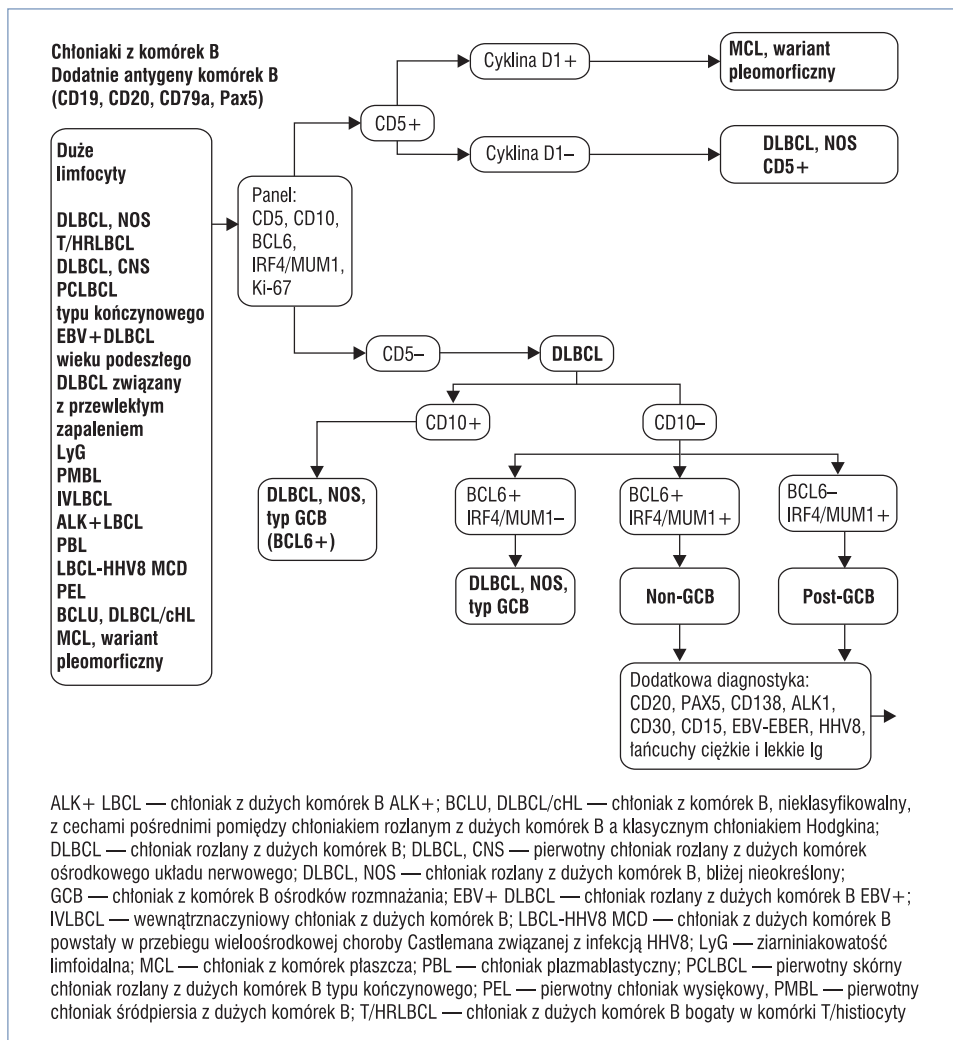
Rozpoznanie nowotworu układu chłonnego z określeniem podtypu histoklinicznego według aktualnej klasyfikacji WHO powinno być ustalone przez doświadczonego hematopatologa na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego węzła chłonnego, a w przypadku pozawęzłowej prezentacji choroby — wycinka odpowiedniej tkanki lub narządu. W celu doprecyzowania rozpoznania w części przypadków konieczne jest wykonanie badania genetycznego i/lub molekularnego.

Pomocnymi, a niejednokrotnie diagnostycznymi badaniami w rozpoznawaniu chłoniaków mogą być badanie cytologiczne i cytometria przepływowa materiału z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej węzła chłonnego, krwi obwodowej lub szpiku. W części przypadków ocena



**Rycina 3B.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

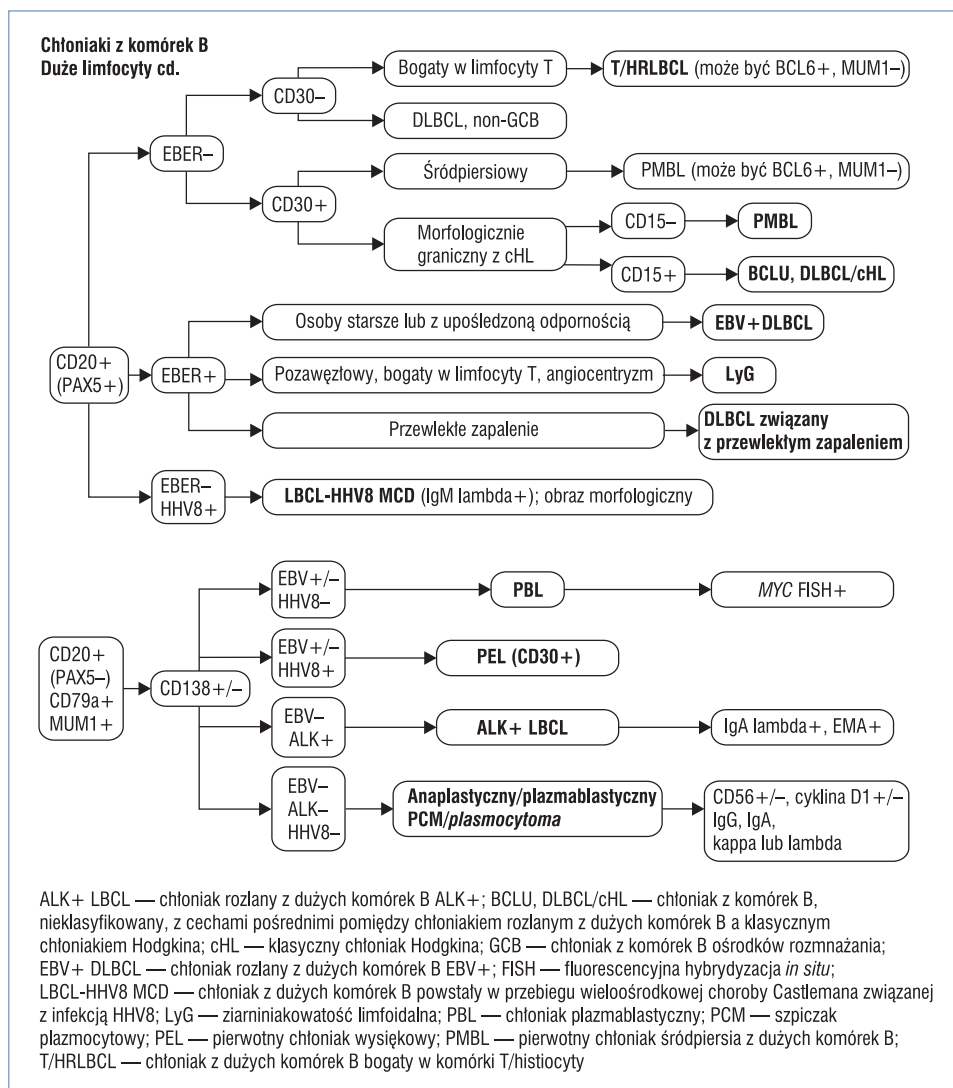
powinna być uzupełniona badaniem genetycznym/molekularnym. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie powinna być podstawą pierwotnego rozpoznania chłoniaka, ale może być pomocna w ocenie zmian rezydualnych i nawrotowych, w przypadku trudnej dostępności zmian do biopsji chirurgicznej oraz u chorych wymagających natychmiastowego leczenia. W diagnostyce białaczek standardowym postępowaniem jest ocena cytologii i fenotypu komórek białaczkowych metodą cytometrii przepływowej oraz badania genetyczne i/lub molekularne.



**Rycina 3C.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

W diagnostyce nowotworów układu chłonnego konieczna jest ścisła współpraca pomiędzy diagnostami w zakresie patomorfologii, cytometrii i genetyki oraz klinicystami (onkologami, hematologami) zajmującymi się leczeniem nowotworów układu chłonnego. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy równoczesnej wielodyscyplinarnej diagnostyce histopatologiczno-immunohistochemicznej, cytometrycznej i genetycznej w jednym zakładzie patomorfologii/ /diagnostyki hematologicznej.

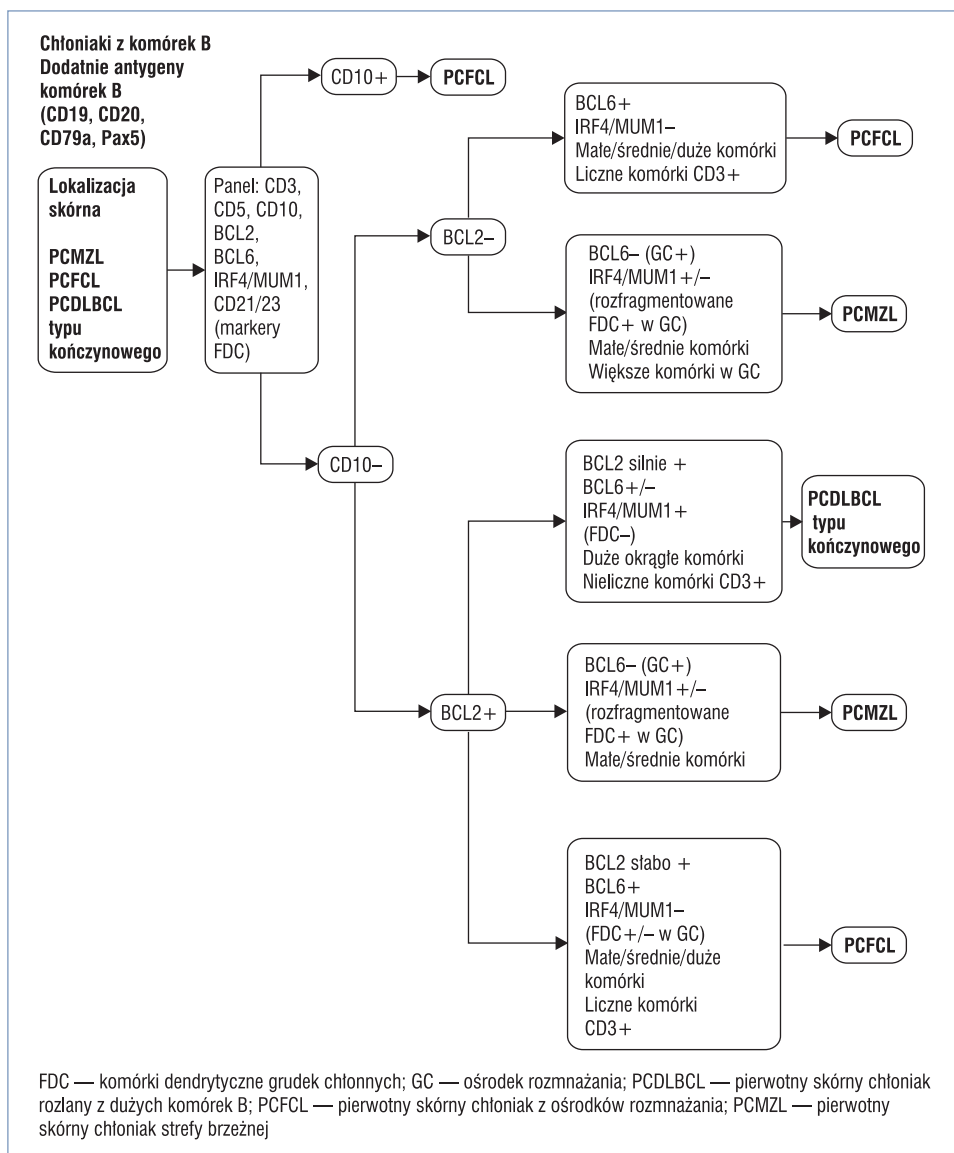




**Rycina 3C (cd.).** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## Materiał do badań diagnostycznych

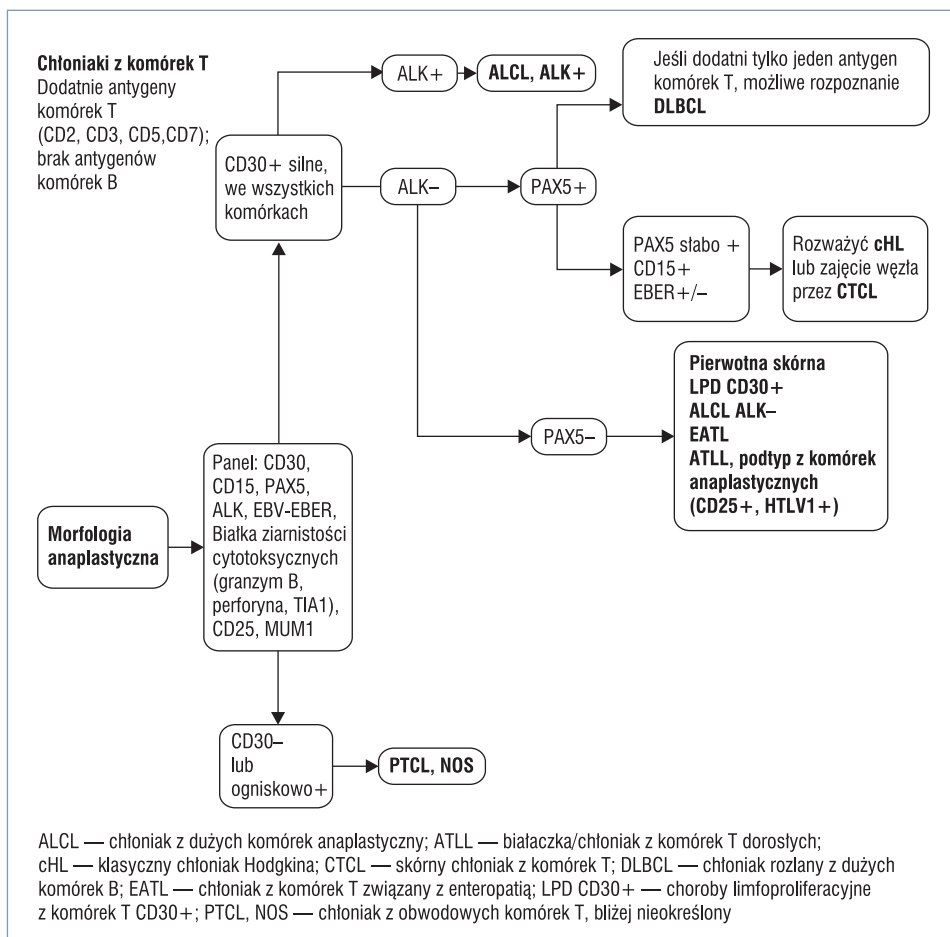
Rozpoznanie chłoniaka może być ustalone na podstawie badania różnych materiałów w zależności od obrazu klinicznego. Wycinki pobierane drogą chirurgiczną najczęściej pochodzą z węzłów chłonnych lub tkanek pozawęzłowych: skóry, przewodu pokarmowego, szpiku kostnego, śledziony, grasicy i migdałków. Węzły chłonne powinny być pobierane w całości z torebką; jeśli węzły są zrośnięte w niedający się usunąć konglomerat, należy pobrać głęboki wycinek klinowy. Pobieranie sąsiedniego luźno leżącego węzła jest niecelowe, ponieważ



**Rycina 3D.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

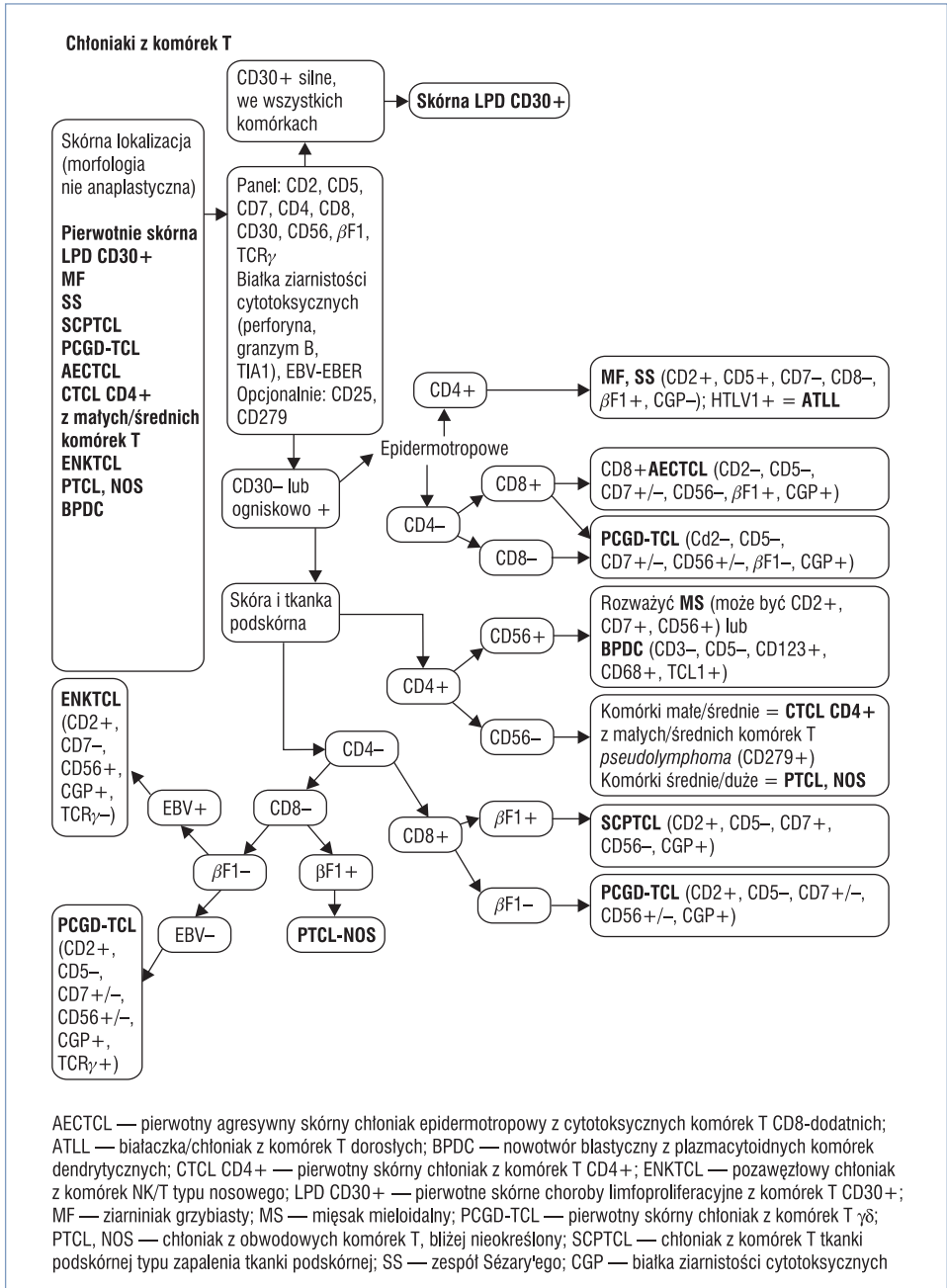
najczęściej nie jest on zajęty przez proces chorobowy i rozpoznanie odwieka się do następnego pobrania. W diagnostyce chłoniaków/białaczek ocenia się również krew obwodową, aspirat szpiku, trepanobiopsję, rzadziej płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z opłucnej i otrzewnej.

Badanie histopatologiczne jest nadal standardem w diagnostyce chłoniaków, jednak w większości przypadków w celu doprecyzowania rozpoznania konieczne jest wykorzystanie przynajmniej jednego badania dodatkowego, takiego jak immunohisto-

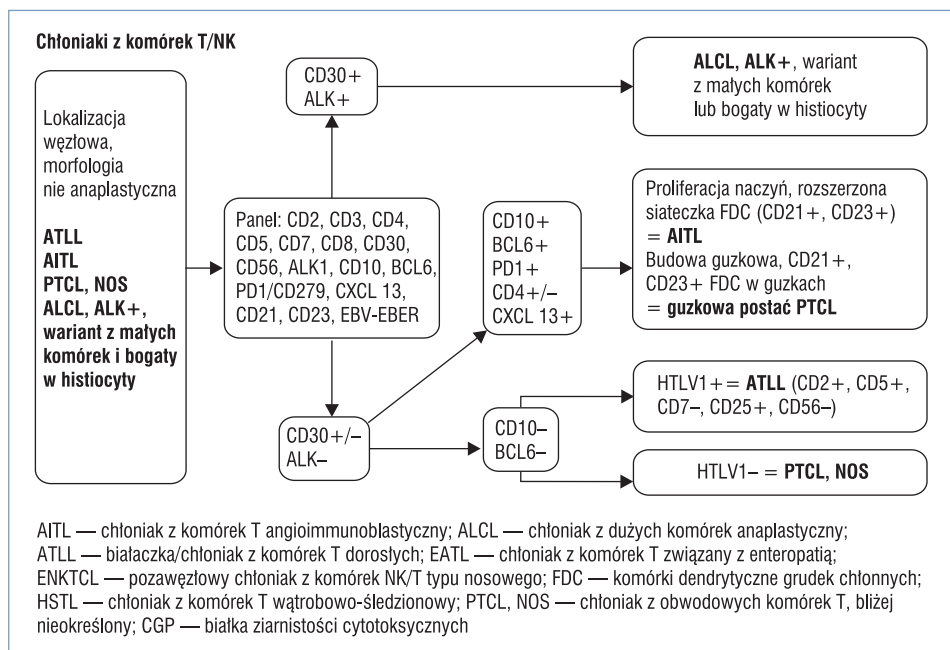
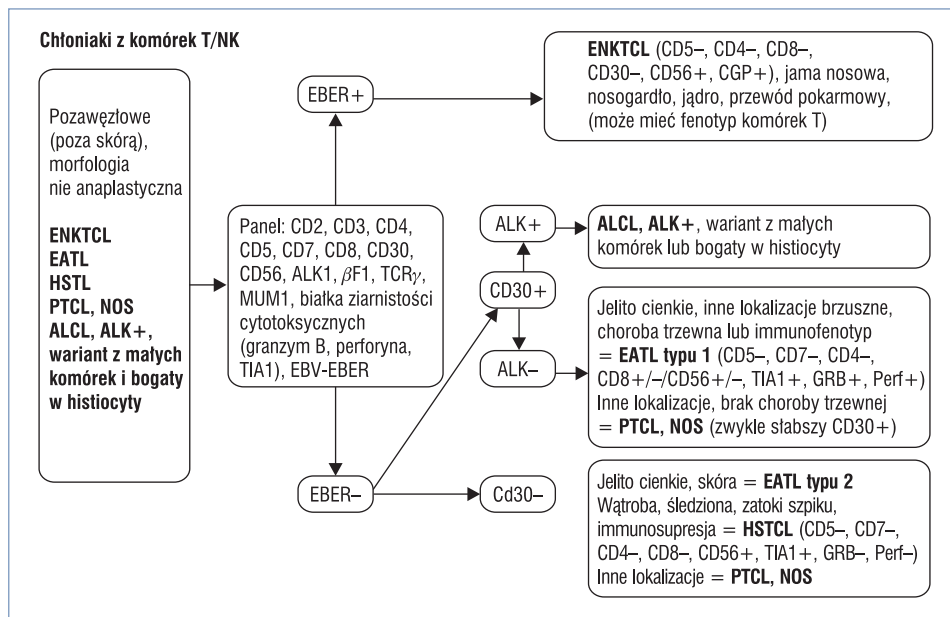


**Rycina 3E.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

chemia oraz badania genetyczne i/lub molekularne. W związku z tym konieczne jest zapewnienie szczególnego sposobu postępowania z otrzymanym materiałem. Tkanka otrzymana do badania histopatologicznego powinna być materiałem świeżym, dostarczonym bezzwłocznie po biopsji chirurgicznej do zakładu patomorfologii. W razie braku możliwości dostarczenia świeżego materiału należy go utwalić w 10-procentowej zbuforowanej PBS (*phosphate-buffered saline*) formalinie. Utrwalone w ten sposób materiały są przydatne do badań dodatkowych, między innymi molekularnych i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). W celu zapewnienia optymalnej reaktywności przeciwciał w badaniach immunohistochemicznych należy unikać nadmiernego wydłużania czasu utrwalania tkanek (zaleca się 24–72 godz., w zależności od wielkości wycinka). Badanie cytologiczne ze świeżego węzła typu „*touch imprint*” może służyć do analizy genetycznej metodą FISH.



**Rycina 3F.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)



**Rycina 3G.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków. Na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Immunofenotypowanie można wykonywać metodą cytometrii przepływowej lub immunohistochemii, a każda z nich ma swoje zalety i wady. Cytometria przepływowa jest metodą szybką (pozwala na uzyskanie wyniku w ciągu kilku godzin), ilościową i umożliwia ocenę wielu antygenów równocześnie. Wykrycie antygeny nie pozwala jednak na korelację z architekturą nowotworu i jego cechami cytologicznymi. Immunohistochemia wymaga godzin/dni, a ocena ilościowa jest subiektywna, lecz najważniejszą jej cechą jest możliwość korelacji odczynu z architekturą i cytologią nowotworu. Nie wszystkie przeciwciała są dostępne w immunohistochemii, zwłaszcza dla tkanek utrwalanych, ale korzystną cechą tej metody jest możliwość jej zastosowania w przypadku archiwalnych materiałów zatopionych w parafinie. Obie techniki mogą być wykorzystywane w diagnostyce chłoniaków i są źródłem istotnych klinicznie informacji, w tym identyfikacji cząsteczek koniecznych do zastosowania terapii celowanej: CD20, CD22, CD30, CD52. Znaczenie badań molekularnych w nowotworach układu chłonnego stale rośnie; umożliwiają one określenie klonalności i pochodzenia komórek nowotworowych. W szczególnych jednostkach chorobowych badania te są niezbędne do ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz monitorowania choroby resztkowej.

Materiał do badań cytometrycznych (krew obwodowa, szpik, zawiesina komórek z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) należy pobierać do próbek z EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*). Istnieje możliwość przesyłania fragmentu świeżej tkanki we właściwym podłożu transportowym do pracowni cytometrii. Do badań genetycznych materiał biologiczny (10 ml krwi obwodowej lub 2 ml szpiku kostnego) należy pobrać do próbki z odpowiednim antykoagulantem. W przypadku badań cytogenetycznych właściwym antykoagulantem jest heparyna litowa, natomiast materiał kierowany na badania molekularne należy pobrać na EDTA i maksymalnie w ciągu 24 godzin dostarczyć do pracowni genetyki. Krew obwodowa i szpik kostny powinny być dostarczone do laboratorium w temperaturze +4°C; zamrożenie materiału biologicznego wyklucza wykonanie badania. W przypadku diagnostyki nowotworowo zmienionej tkanki wycinek należy umieścić w folii aluminiowej i odpowiednio opisać. Najlepszą metodą pozwalającą na zachowanie DNA i RNA jest zamrażanie tkanek. Na czas transportu tkankę należy umieścić w suchym lodzie. Dalsze przechowywanie materiału wymaga powolnego zamrażania poprzez utrzymanie próbki w alkoholu izopropylowym przez 24 godziny, a następnie zanurzenie w ciekłym azocie — procedury te są wykonywane w pracowni genetyki.

## Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych (*precursor lymphoid neoplasms*)

Do nowotworów limfoidalnych z komórek prekursorowych zalicza się: białaczkę/chłoniaka limfoblastycznego z komórek B (B-ALL/LBL, *B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) oraz białaczkę/chłoniaka limfoblastycznego z komórek T (T-ALL/LBL, *T lymphoblastic leukemia/lymphoma*). Stanowią niejednorodną morfologicznie, immunofenotypowo i genetycznie grupę chorób. Morfologicznie komórki nowotworowe są średniej wielkości, okrągłe lub owalne, o delikatnej chromatynie i słabo widocznych jąderkach oraz skąpej cytoplazmie. Standardowe badania diagnostyczne obejmują ocenę morfologii i fenotypu komórek nowotworowych metodą cytometrii przepływowej oraz badania cytogenetyczne (kariotyp) i molekularne. Pozwalają one na precyzyjną klasyfikację białaczki/chłoniaka i określenie czynników rokowniczych (patrz rozdział *Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne*).

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, bliżej nieokreślony.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-/+</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>-/+</sup>, CD33<sup>-/+</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, zmienne nieprawidłowości cytogenetyczne.

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-/+</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>-/+</sup>, CD33<sup>-/+</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, t(9;22)(q34;q11.2), może występować białko fuzyjne p190 kd lub p210 kd *BCR-ABL1*.

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(v;11q23); rearanżacja *MLL*.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-/+</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>-/+</sup>, CD33<sup>-/+</sup>, CD15<sup>+/-</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, t(v;11q23).

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>+/-</sup>, CD33<sup>-/+</sup>, CD15<sup>+/-</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, t(12;21)(p13;q22).

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hiperploidią.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-/+</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>-/+</sup>, CD33<sup>-/+</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, hiperdiploidalność (> 50 chromosomów, często z dodatkowymi kopiami chromosomów 21., X, 4. i 14.) bez strukturalnych nieprawidłowości.

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hipoploidią.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-/+</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>-/+</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, hipodiploidalne z 45 chromosomami lub prawie haploidalne.

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*.** Fenotyp: slg, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>+/-</sup>, CD33<sup>-/+</sup>, CD15<sup>+/-</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, t(5;14)(q31;q32).

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)*.** Fenotyp: slg<sup>-</sup>, cytoplazmatyczne łańcuchy  $\mu$  (30%), CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD22<sup>+</sup>, PAX5<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, TdT<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD34<sup>+/-</sup>, CD13<sup>+/-</sup>, CD33<sup>-/+</sup>, CD15<sup>+/-</sup>. Rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>, rearanżacja genów *IGL*<sup>-/+</sup>, rearanżacja genów *TCR*<sup>-/+</sup>, t(1;19)(q23;p13.3).

**Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T.** Fenotyp: TdT<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD3<sup>+/-</sup> (zwykle powierzchniowa ekspresja CD3<sup>-</sup>), zmienna ekspresja innych antygenów PanT, CD1a<sup>+/-</sup>, często CD4 i CD8– oba antygeny pozytywne lub negatywne, Ig<sup>-</sup>, PanB<sup>-</sup>. Zmienna rearanżacja genów *TCR*, rearanżacja genów *IGH*<sup>+/-</sup>. Chromosomalne nieprawidłowości są częste i zazwyczaj obejmują 14q11-14, 7q35 lub 7p14-15.

## Chłoniaki z dojrzałych komórek B (*mature B-cell lymphomas*)

**Przewlekła białaczka limfocytowa** (CLL/SLL, *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*). Cytologicznie komórki białaczkowe obejmują małe limfocyty, prolimfocyty (< 55% we krwi obwodowej) i nieliczne paraimmunoblasty. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów: sIgM+ (słaba ekspresja), sIgD+/-, CD19+, CD20+ (słaba ekspresja), CD5+, CD23+, CD43+, CD11c-/+ , FMC7-, CD10-. Chłoniak z małych limfocytów (SLL) stanowi tkankowy ekwiwalent CLL. Histopatologicznie w węzłach chłonnych obecne są rozlane nacieki z komórek nowotworowych z tworzeniem centrów proliferacyjnych. W CLL/SLL ekspresja CD38+ i ZAP70+ jest związana z gorszym rokowaniem. Może występować trisomia 12, delecja 13q14, delecja 17p13, delecja 11q23 lub delecja 6q (patrz rozdział *Przewlekła białaczka limfocytowa*).

**Białaczka prolimfocytowa z komórek B** (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*). Prolimfocyty B o fenotypie: sIgM+, sIgD+/-, Pan B+ (CD19, CD20, CD22), FMC7+, CD5-/+ , CD23-/+ stanowią ponad 55% komórek limfoidalnych we krwi obwodowej. Często występują delecja 17p, pęknięcia obejmujące 13q14 (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych*).

**Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B** (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*). W badaniu mikroskopowym w miazdze białej śledziony obecne są guzki zawierające dimorficzną populację komórek nowotworowych. Fenotyp: sIgM+, sIgD+/-, CD20+, CD5-/+ , CD10-, CD23-, CD43-, cyklina D1-, CD103-, BCL6-. Częsta utrata allelu 7q31-32 (40%), trisomia 3 (patrz rozdział *Chłoniaki strefy brzeżnej*).

**Białaczka włochatokomórkowa** (HCL, *hairy cell leukemia*). We krwi obwodowej widoczne są małe limfocyty z charakterystycznymi cytoplazmatycznymi wypustkami (tzw. limfocyty włochate), wykazujące dodatnią reakcję w barwieniu na fosfatazę kwaśną oporną na winian (TRAP, *tartrate-resistant acid phosphatase*). W śledzionie i szpiku stwierdza się nacieki z małych i średniej wielkości komórek z obfitą cytoplazmą i wyraźną błoną cytoplazmatyczną; w szpiku włóknienie. Fenotyp: sIg+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD25+, CD103+, CD123+, aneksyna A1+, DBA.44+, FMC7+. Brak swoistych zmian cytogenetycznych, występuje mutacja genu *BRAF* V600E (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych*).

**Chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony** (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*). W miazdze czerwonej śledziony stwierdza się rozlane nacieki z monomorficznej populacji małych i średniej wielkości limfocytów B o fenotypie sIgG+, sIgD-/+ , sIgM+/-, CD20+, DBA.44+, CD5-, CD103-/+ , CD123-, CD25-, CD11c-/+ , CD10-, CD23-. Czasami występuje t(9;14)(p13;q32), rzadko nieprawidłowości obejmujące *TP53* lub delecja 7q.

**Wariant białaczki włochatokomórkowej** (HCLv, *hairy cell leukemia-variant*). Komórki białaczkowe morfologicznie przypominają komórki w HCL, ale mają bardziej skondensowaną chromatynę i wyraźne jąderko. Fenotyp: sIgG+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD103+, CD25-, CD123-, aneksyna A1-, TRAP-, DBA.44+, FMC7+. Brak charakterystycznych zmian cytogenetycznych (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych*).

**Chłoniak limfoplazmocytowy** (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) jest nowotworem z małych limfocytów B, limfoplazmocytoz i komórek plazmatycznych; zazwyczaj zajmuje



szpik. Fenotyp: sIgM+, sIgD-/+ , clg, CD19+, CD20+, CD138+ (w komórkach plazmatycznych), CD79a+, CD5-, CD10-, CD43+/-, CD25-/+ . Towarzyszy mu zwykle gammapatia monoklonalna IgM (WM, *Waldenström macroglobulinemia*), wtedy często występuje delecja (6)(q21) (patrz rozdział *Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmatyczny*).

**Choroby łańcuchów ciężkich** (HCD, *heavy chain disease*) obejmują trzy nowotwory z komórek B produkujące łańcuchy ciężkie immunoglobulin, przy braku łańcuchów lekkich: — choroba łańcuchów ciężkich  $\alpha$ : clgA+, CD20+ (limfocyty), CD138+ (komórki plazmatyczne), łańcuchy lekkie-; — choroba łańcuchów ciężkich  $\gamma$ : IgG+, CD79a+, CD20+ (limfocyty), CD138+ (komórki plazmatyczne), CD5-, CD10-, łańcuchy lekkie-. Nieprawidłowy kariotyp w 50% bez powtarzalnych nieprawidłowości genetycznych; — choroba łańcuchów ciężkich  $\mu$ : clgM+, antygeny Pan-B+, CD5-, CD10-, powierzchniowe łańcuchy lekkie- (patrz rozdział *Nowotwory z komórek plazmatycznych*).

**Nowotwory z komórek plazmatycznych:** szpiczak plazmatyczny (PCM, *plasma cell myeloma*), odosobniony *plasmacytoma* kości (*solitary plasmacytoma of bone*), pozakostny *plasmacytoma* (*extraosseous plasmacytoma*). Charakteryzują się proliferacją atypowych lub niedojrzałych postaci komórek plazmatycznych w szpiku lub w tkankach poza szpikiem. Fenotyp: clg+ (IgG, IgA, rzadko IgD, IgM lub IgE, lub wyłącznie łańcuchy lekkie), PanB- (CD19-, CD20-, CD22-), CD79a+/-, CD45-/+ , HLA-DR-/+ , CD38+, CD56+/-, CD138+, EMA-/+ , CD43+/-, cyklina D1-/+ . Liczbowe i strukturalne zaburzenia chromosomalne są częste, łącznie z trisomiami (często nieparzyste chromosomy), delecjami (najczęściej obejmującymi 13q14) i translokacjami (często 14q32) (patrz rozdział *Nowotwory z komórek plazmatycznych*).

**Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT** (*extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue*). W naciekach nowotworowych zlokalizowanych w narządach pozawęzłowych obserwuje się proliferację heterogennej populacji komórkowej: małe limfocyty, komórki centrocytopodobne, komórki monocytoidne, nieliczne duże komórki oraz komórki plazmatyczne. Komórki chłoniaka naciekają nabłonki, tworząc zmiany limfoepitelioidne. Fenotyp: sIg+ (IgM lub IgA, lub IgG), sIgD-, clg-/+ , CD19+, CD20+, CD5, CD10-, CD23-, CD43-/+ , komórki plazmatyczne (CD138+). Może występować trisomia chromosomu 3., 8., 18. lub t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q32), t(1;14)(p22;q32), t(3;14)(p13;q32) (patrz rozdział *Chłoniaki strefy brzeżnej*).

**Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej** (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*). Mikroskopowo w węzłach chłonnych wokół resztkowych ośrodków rozmnażania obecne są nacieki ze średniej wielkości limfocytów z okrągłym lub nieregularnym jądrem i obfitą jasną cytoplazmą. Fenotyp: sIgM+, sIgD-, clg-/+ , CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-/+ . W części przypadków występuje trisomia chromosomu 3., 8., 18. (patrz rozdział *Chłoniaki strefy brzeżnej*).

**Chłoniak grudkowy** (FL, *follicular lymphoma*). Chłoniak zbudowany z małych centrocytów i dużych centroblastów o układzie grudkowym z możliwością pól rozlanych. Stopniowanie cytologiczne (G1–3) zależy od liczby centroblastów. Fenotyp: sIg+ (zazwyczaj IgM+ z jednym dodatkowym łańcuchem ciężkim IgD lub IgG, lub IgA), CD19+, CD20+, CD10+, BCL6+, CD5-/+ , CD23+/-, CD43-; nadekspresja BCL2+ (ale są przypadki BCL2-). Typowo występuje t(14;18)(q32;q21) z rearanżacją *IGH/BCL2* (w 70–95% przypadków u dorosłych). Dziecięcy chłoniak grudkowy (*pediatric follicular lymphoma*) ma wiele cech wspólnych z FL dorosłych, ale częściej przebiega bez nadekspresji BCL2, translokacji t(14;18) i rearanżacji *IGH/BCL2*. Fenotyp: sIg+ (zazwyczaj IgM+ z jednym dodatkowym łańcuchem ciężkim IgD lub

IgG, lub IgA), CD19+, CD20+, CD10+/-, BCL6+, CD5-, CD23-/+ , CD43- (patrz rozdział *Chłoniak grudkowy*).

**Pierwotny skórný chłoniak z ośrodków rozmnażania** (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*). Proliferacja z centrocytów i centroblastów o charakterze guzkowym i/lub rozlanym obejmuje skórę właściwą i sięga do tkanki podskórnej, oszczędzając naskórek. Fenotyp: CD20+, CD10+/-, BCL2-/+ , BCL6+, CD5-, CD43 (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Chłoniak z komórek płaszczu** (MCL, *mantle cell lymphoma*) jest zbudowany z monomorficznej populacji małych i/lub średniej wielkości komórek B z niekształtnym jądrem. Wyróżnia się warianty morfologiczne (klasyczny, z małych komórek, blastoidny i pleomorficzny) oraz architektoniczne (rozłany, guzkowy i strefy płaszczu). Fenotyp: sIgM+, sIgD+/-, lambda>kappa, CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, CD43+, cyklina D1+. Typowo występuje t(11;14)(q13;q23), często rearanżacja genu *BCL1* (CCND1/cyklina D1) (patrz rozdział *Chłoniak z komórek płaszczu*).

**Chłoniak rozłany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony** (DLBCL, NOS, *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*). W węzłach chłonnych i tkankach pozawęzłowych obecne są rozlane nacieki z dużych komórek B. W obrębie tej jednostki wyróżnia się warianty morfologiczne (centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny), podgrupy molekularne (*germinal center B-cell like*, *activated B-cell like* i typ 3) i podtypy immunohistochemiczne (*germinal center B-cell type*, *non-germinal center B-cell type* i typ z ekspresją CD5+). Fenotyp jest zróżnicowany, zależny od podtypu immunohistochemicznego określanego według schematu Hansa lub Choi: CD19+, CD20+, powierzchniowe lub cytoplazmatyczne IgM>IgG>IgA, CD45+, CD5-/+ , CD10+/-, BCL6+/-, IRF4/MUM1+/-, GCET1+/-, FOXP1+/- . Często stwierdza się nieprawidłowości regionu 3q27 obejmujące *BCL6*, t(14;18) obejmujące *BCL2* oraz rearanżacje genu *MYC* (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

**Chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami** (T/HRCLBL, *T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma*). Posiada charakterystyczny obraz histopatologiczny: nieliczne duże nowotworowe komórki B (CD19+, CD20+, BCL6+, BCL2-/+ , EMA-/+ ) znajdują się w podścielisku z limfocytów T (CD3+, CD5+) i histiocytów (CD68+) (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

**Pierwotny chłoniak rozłany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego** (DLBCL, CNS, *primary DLBCL of the central nervous system*) charakteryzuje się występowaniem nacieków z dużych centroblastów i immunoblastów, które często są zlokalizowane wokół naczyń krwionośnych. Fenotyp: CD19+, CD20+, CD10-/+ , CD5-/+ , BCL6+/-, IRF4/MUM1+/-, BCL2-/+ . Występuje rearanżacja *BCL6*+/-, często delecja 6q21-22 i dodatkowe fragmenty 12q, 22q i 18q21 (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

**Pierwotny skórný chłoniak rozłany z dużych komórek B typu kończynowego** (PCLBCL, *primary cutaneous DLBCL, leg type*). W skórze występują rozlane nacieki z centroblastów i immunoblastów o fenotypie: CD20+, CD10-, BCL2+, BCL6+, IRF4/MUM1+, FOX-P1+, cIgM. Częste translokacje obejmujące geny *MYC*, *BCL* i *IGH* (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Chłoniak rozłany z dużych komórek B wieku podeszłego EBV+** (*Epstein-Barr virus-positive DLBCL of the elderly*) charakteryzuje się występowaniem polimorficznych lub monomorficznych nacieków z dużych stransformowanych komórek podobnych do immunoblastów lub komórek Hodgkina-Reed-Stenberga (HRS, *Hodgkin-Reed-Stenberg*). W polimorficznych naciekach obecna jest mieszana populacja komórek zapalnych. Fenotyp: CD20+/-, CD79a+/-,

CD10–, IRF4/MUM1+/-, BCL6–, CD30+/-, CD15–, EBV-LMP1+, EBER+ (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

**Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem** (*DLBCL associated with chronic inflammation*). Morfologicznie nie różni się od DLBCL, NOS. W niektórych przypadkach można wykazać różnicowanie plazmatyczno-komórkowe, co wiąże się z utratą antygeny CD20 i występowaniem antygeny CD138. Fenotyp: CD20+/-, CD79a+/-, CD138-/+ , IRF4/MUM1-/+ , CD30-/+ , markery T-komórkowe-/+ , CD10–, BCL6–, LMP1+/-, EBER+/- (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

**Ziarniniakowatość limfoidalna** (LyG, *lymphomatoid granulomatosis*). Polimorficzne nacieki z małych limfocytów T, histiocytów, komórek plazmatycznych i różnej liczby immunoblastów oraz komórek przypominających komórki HRS o fenotypie: CD20+, CD30+/-, CD79a-/+ , CD15, LMP+/-, EBER+. Komórki te naciekają i niszczą naczynia krwionośne. Stopniowanie cytologiczne (GI–III) zależy od liczby dużych komórek (EBV+).

**Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B** [PMBL, *primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*]. W preparacie widoczne są duże komórki o morfologii centroblastów lub komórek z płatowatym jądrem i jasną cytoplazmą. Niektóre z nich przypominają komórki HRS. Towarzyszy im włóknienie. Fenotyp: slg-/+ , CD19+, CD20+, CD10-/+ , CD15–, CD30-/+ (słaby), IRF4/MUM1+/-, BCL2+/-, BCL6+/-, CD23+, MAL+, cREL+. Często występują dodatkowe kopie 9p24, amplifikacje 2p z udziałem cREL, translokacje *CIITA*.

**Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B** (ivLBCL, *intravascular large B-cell lymphoma*). Komórki chłoniaka (centroblasty) są zlokalizowane w świetle naczyń krwionośnych, najczęściej skóry i ośrodkowego układu nerwowego. Brak masy guzowatej. Fenotyp: Pan B+, CD5-/+ , CD10-/+ , IRF4/MUM1+, BCL2+.

**Chłoniak z dużych komórek B ALK+** (ALK [+]) DLBCL, *ALK positive large B-cell lymphoma*). Morfologicznie obserwowane są nacieki z immunoblastów i plazmablastów, często z zajęciem sinusoid. Fenotyp: CD138+, EMA+, Vs38c+, CD45-/+ , CD4-/+ , CD57-/+ , CD20–, CD79a–, CD3–, CD30-/+ , IRF4/MUM1-/+ , ALK+, EBV–; t(2;17)(p23;q23)+/-, t(2;5)(p23;35)-/+.

**Chłoniak plazmablastyczny** (PBL, *plasmablastic lymphoma*). Rozwija się u chorych ze stanami obniżonej odporności, wywołanymi głównie zakażeniem wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*), jak również jatrogenną immunosupresją. Komórki guza mają morfologię immunoblastów i plazmablastów. Fenotyp: CD38+, CD138+, Vs38c+, IRF4/MUM1+, CD79a+/-, EMA +/-, CD45-/+ , CD20-/+ , PAX5-/+ , EBER+/- . Często występuje rearanżacja *MYC*, zwykle t(8;14) (50%).

**Chłoniak z dużych komórek B w przebiegu wieloogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV8** (LBCL-HHV8 MCD, *large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease*). Wieloogniskowa choroba Castlemana patogenetycznie związana jest z zakażeniem HHV-8 (*human herpesvirus-8*). W jej przebiegu, szczególnie u chorych zakażonych HIV, może rozwinąć się specyficzny typ LBCL. Komórki chłoniaka przypominają plazmablasty o fenotypie: CD20+/-, CD79a–, CD38-/+ , CD138–, EBER–, HHV8+.

**Pierwotny chłoniak wysiękowy** (PEL, *primary effusion lymphoma*). Występuje bardzo rzadko u osób zakażonych HHV-8 oraz z upośledzoną odpornością (HIV+, po przeszczepieniach narządowych). Obecny jest wysięk w jamach ciała (opłucna). Komórki chłoniaka mają morfologię immunoblastów i plazmablastów. Fenotyp: CD45+/-, CD30+/-, CD38+/-, CD138+/-, EMA+/-, CD19–, CD20–, CD79a–, CD3-/+ , BCL6–, HHV8/ /KSHV+, EBV+/-.

**Chłoniak Burkitta** (BL, *Burkitt lymphoma*). Jest zbudowany ze średniej wielkości komórek o okrągłym/owalnym jądrze z kilkoma (2–5) jąderkami i o wysokim indeksie proliferacyjnym. Zazwyczaj widoczny jest obraz gwiazdzistego nieba, spowodowany nienowotworowymi makrofagami. Fenotyp: sIgM+, CD19+, CD20+, CD5–, CD10+, BCL6+, CD38+, Ki-67 (95–100%), BCL2–, TdT–. Występuje rearanżacja genów *IGH* i *IGL*, t(8;14)(q24;q32) i warianty t(2;8)(p12;q24) oraz t(8;22)(q24;q11). Rearanżacja genu *IG-MYC* towarzyszy prostemu kariotypowi. Drugorzędowe aberracje genetyczne z reguły nie przekraczają liczby dwóch: insercje w regionach 1q, 7 i 12, delecje regionów 6q, 13q, 17p. Brak rearanżacji *BCL6*, *BCL2* i *CCND1*. Często EBV (95%) w endemicznych przypadkach i rzadko (15–20%) w przypadkach sporadycznych (patrz rozdział *Chłoniak Burkitta*).

**Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta** (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*). Graniczna jednostka obejmująca grupę agresywnych chłoniaków o niepomyślnym rokowaniu, których nie można zakwalifikować do żadnego z tych 2 typów. Najczęściej są to chłoniaki morfologicznie przypominające BL o wysokim indeksie proliferacyjnym, w których atypowa morfologia, fenotyp i cechy genetyczne nie pozwalają na rozpoznanie BL. Fenotyp: CD19+, CD20+, CD10+, BCL6+, BCL2–/+, IRF4/MUM1–, Ki-67 (75–100%). Występują translokacje 8q24/MYC (35–50%), translokacja *BCL2* (15%), rearanżacja *BCL6* lub *CCND1*, często 2 lub 3 translokacje (tzw. *double/triple hit lymphoma*), lub kariotyp złożony.

**Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a klasycznym chłoniakiem Hodgkina** (BCLU, DLBCL/cHL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma*). Jednostka o nakładających się cechach morfologicznych i immunohistochemicznych między klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina (cHL, *classical HL*) i NHL, najczęściej o typie PMBL. Morfologicznie stwierdza się pola dużych pleomorficznych komórek przypominających komórki HRS/lakunarne z włóknieniem, naciekami zapalnymi i martwicą. Fenotyp z cechami pośrednimi między cHL i PMBL: CD45+/-, CD20+/-, CD79a+/-, CD30+/-, CD15+/-, PAX-5+/-, OCT-2+/-, BOB.1+/-, CD10-, ALK-.

## Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (*mature T-cell and NK-cell neoplasms*)

**Białaczka prolimfocytowa z komórek T** (T-PLL, *T-cell prolymphocytic leukemia*). Prolimfocyty są większymi niż limfocyty komórkami o okrągłym/owalnym jądrze i wyraźnym centralnie położonym jąderku. Fenotyp: PanT+ (CD2, CD3, CD5, CD7), CD4+/CD8–>CD4+/CD8+>CD4–/CD8–, TCL1+. W 75% przypadków stwierdza się inwersję 14 z pęknięciami w q11 i q32, 10% wykazuje wzajemną tandemową translokację t(14;14)(q11;q32) (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie przewlekłych białaczek limfoidalnych*).

**Białczkę z dużych ziarnistych limfocytów T** (T-LGL, *T-cell large granular lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę z dużych ziarnistych limfocytów (duże limfocyty z azurofilnymi ziarnistościami), trwającą co najmniej 6 miesięcy, o wartości powyżej  $2 \times 10^9/l$ . Fenotyp: PanT+ (CD2, CD3+, CD5+/-, CD7+/-), CD8+, CD4–, CD16+, CD56–, CD57+, TIA1+, granzym B+. Często występują mutacje *STAT3* (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie przewlekłych białaczek limfoidalnych*).

**Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK** (CLPD-NK, *chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells*). We krwi obwodowej stwierdza się więcej niż  $2 \times 10^9/l$  monoklonalnych komórek NK. Morfologicznie komórki białaczkowe są podobne do występujących w T-LGL. Fenotyp: sCD3<sup>-</sup>, cCD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56 (słaba ekspresja), TIA1<sup>+</sup>, granzym B<sup>+</sup>, CD8<sup>+/-</sup>, CD2<sup>-/+</sup>, CD7<sup>-/+</sup>, CD57<sup>-/+</sup>, EBV<sup>-</sup>. Karyotyp jest zwykle prawidłowy (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie przewlekłych białaczek limfoidalnych*).

**Agresywna białaczka z komórek NK** (*aggressive NK-cell leukemia*). Komórki białaczkowe są atypowymi limfocytami, nieco większymi od dużych ziarnistych limfocytów, z wyraźnym jądrem i ziarnistościami cytoplazmatycznymi. Fenotyp: CD2<sup>+</sup>, sCD3<sup>-</sup>, cCD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, TIA<sup>+/-</sup>, CD16<sup>+/-</sup>, CD57<sup>-</sup>, granzym B<sup>+</sup>, TIA1<sup>+</sup>, EBV<sup>+</sup>. Może występować delecja (6)(q21; q25) i delecja (11 q) (patrz rozdział *Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie przewlekłych białaczek limfoidalnych*).

**Układowa dziecięca choroba limfoproliferacyjna z komórek T EBV+** (*systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood*). Nacieki zazwyczaj z małych atypowych limfocytów, głównie w zatokach śledziony i wątroby, którym towarzyszy wyraźna hemofagocytoza. Fenotyp: CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, TIA<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> (jeśli związana z ostrą infekcją EBV), EBER<sup>+</sup>, CD56<sup>-</sup>.

**Chłoniak typu opryszczki ospówkowatej** (*hydroa vacciniforme-like lymphoma*). Prolifercja małych i średniej wielkości limfocytów obejmująca naskórek, skórę właściwą i tkankę podskórną o fenotypie cytotoksycznych limfocytów T (CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) lub rzadziej komórek NK CD56<sup>+</sup>, EBER<sup>+/-</sup>. Nacieki cechuje angiocentryzm.

**Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych** (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*). Komórki białaczkowe charakteryzują się wielopłatowym jądrem i zasadochłonną cytoplazmą. Występują we krwi obwodowej, szpiku i naciekają inne tkanki. Fenotyp: PanT<sup>+</sup> (CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>), CD7<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, TdT<sup>-</sup>. Charakterystyczna jest klonalna integralność z genomem wirusa HTLV1 (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego** (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*). W wycinkach z jamy nosowej i nosogardła obecne są nacieki z małych, średnich lub dużych atypowych komórek o nieregularnych jądrach. Zwracają uwagę zmiany w naczyniach w postaci naciekania ścian przez komórki nowotworowe (tzw. angiocentryzm) i ich martwicy. Fenotyp: CD2<sup>+</sup>, CD5<sup>-/+</sup>, CD7<sup>-/+</sup>, CD3<sup>-/+</sup>, granzym B<sup>+</sup>, TIA1<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD56<sup>+/-</sup>, TdT<sup>-</sup>. Zazwyczaj jest EBV<sup>+</sup> (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z komórek T związany z enteropatią** (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*). W wycinkach ze zmian w jelicie cienkim stwierdza się nacieki ze średnich i dużych komórek nowotworowych z okrągłymi lub pleomorficznymi jądrami, którym mogą towarzyszyć nacieki zapalne i martwica. Fenotyp: CD3<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-/+</sup>, CD103<sup>+</sup>, TdT<sup>-</sup> (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy** (HSTL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*). Histopatologicznie obserwuje się nacieki z małych i średniej wielkości limfocytów w miazdze czerwonej i sinusoidach śledziony oraz w sinusoidach wątroby i szpiku. Fenotyp: CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, TCR  $\gamma/\delta$ <sup>+</sup>, TCR  $\alpha/\beta$  rzadko<sup>+</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-/+</sup>, CD56<sup>+/-</sup>, granzym B<sup>-</sup>. Często występuje izochromosom 7q i trisomia 8 (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej** (SPTCL, *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*). W zrazikach podskórnej tkanki tłuszczowej

stwierdza się nacieki z małych i średniej wielkości pleomorficznych cytotoksycznych limfocytów T o fenotypie: CD8+, granzym B+, TIA1+, perforyna+, TCR  $\alpha/\beta$ +, CD4-, CD56-. Komórki chłoniaka w sposób charakterystyczny otaczają dookoła pojedyncze komórki tłuszczowe (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Pierwotny skórný chłoniak anaplastyczny z dużych komórek** (cALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*). Chłoniak skórný z dużych anaplastycznych, pleomorficznych lub immunoblastycznych komórek T, które w większości mają ekspresję CD30+. Ponadto wykazują ekspresję CD4+, CD2-/+, CD5-/+, CD3-/+ oraz posiadają ziarnistości cytotoksyczne (TIA1+/-, granzym B+/-, perforyna+/-); ALK- (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Lymphomatoid papulosis** (LyP). Pierwotna skórná choroba limfoproliferacyjna charakteryzująca się zmienną liczbą dużych komórek T o fenotypie: CD30+, CD4+, CD2-/+, CD3+, CD5-/+, TIA1+, granzym B+/-, ALK- w polimorficznym, odczynowym podścielisku (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Ziarniniak grzybiasty** (MF, *mycosis fungoides*). Obraz mikroskopowy zależny od stadium choroby i rodzaju zmian skórnych: plamistych, bardziej nacieczonych, guzowatych lub erytrodermii. Zwykle są to nacieki z małych, średniej wielkości i rzadziej dużych limfocytów T o niekształtnych jądrach na granicy skórnó-naskórkowej z naciekaniem naskórka (epidermotropizm) i tworzeniem ropni Pautriera. Fenotyp: CD2+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD30+ (w dużych komórkach) (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Zespół Sézary'ego** (SS, *Sézary syndrome*). Białaczkowy odpowiednik MF z erytrodermią i uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych. Komórki nowotworowe mają charakterystyczne jądra komórkowe przypominające zwoje mózgowie (komórki Sézary'ego). Fenotyp jak w MF (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Pierwotny skórný chłoniak z komórek T  $\gamma\delta$**  (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*). Nacieki ze średniej wielkości i dużych komórek o hiperchromatycznych jądrach obejmują naskórek, skórę właściwą i tkankę podskórną. Fenotyp: TCR  $\gamma/\delta$ +, CD2+, CD3+, CD5-, CD56+, CD7+/-, CD4-, CD8-/+, TIA+, granzym B+ (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Pierwotny agresywny skórný chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+** (AECTCL, *primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*). Guzkowa lub rozlana proliferacja z różnej wielkości cytotoksycznych limfocytów T wykazujących epidermotropizm. Fenotyp: CD3+, CD8+, granzym B+, perforyna+, TIA1+, CD45RA+/-, CD2-/+, CD4-, CD5-, CD7-, EBV-,  $\beta$  F1+ (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Pierwotny skórný chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+** (*primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma*). Proliferacja z małych i średniej wielkości pleomorficznych komórek w skórze właściwej. Komórkom chłoniaka towarzyszą odczynowe nacieki zapalne. Fenotyp: CD3+, CD4+, CD8-, CD30- (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

**Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony** (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*). Histopatologicznie stwierdza się rozlaną proliferację z małych, średniej wielkości i dużych limfocytów T, często z obecnością polimorficznej populacji komórek odczynowych. Wyróżnia się warianty: *T-zone*, *lymphoepithelioid cell* i *follicular*. Fenotyp: PanT zmienny (CD2+/-, CD3+/-, CD5-/+, CD7-/+, większość przypadków CD4+, niektóre przypadki CD8+, niektóre CD4-/CD8- lub CD4+/CD8+. Brak powtarzalnych zmian cytogenetycznych (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny** (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*). Rozrostowi z komórek T (*follicular T-helper*) o fenotypie: PanT+ (często ze zmienną utratą niektórych antygenów), zazwyczaj CD4+, PD1+, CXCL13+, towarzyszą immunoblasty B z często dodatnim EBV. Charakterystyczne są: proliferacja naczyń, proliferująca siateczka komórek dendrytycznych i polimorficzne odczynowe podścielisko. Często występuje trisomia chromosomu 3. i 5., dodatkowy chromosom X i zmiany w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1. (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+** (ALCL, ALK+, *anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive*). Proliferacja z pleomorficznych dużych komórek o okrągłych i w kształcie podkowy jądrach, z wyraźnym jąderkiem i obfitą kwasochłonną cytoplazmą (*hallmark cells*). Nacieki częściowo lub całkowicie zacierają strukturę węzłów chłonnych lub zlokalizowane są w naczyniach zatokowych węzłów. Fenotyp: CD30+, ALK+, EMA+/-, CD3-/+ , CD2+/-, CD4+/-, CD5+/-, CD8-/+ , CD43+/-, CD25+, CD45+/-, CD45RO+/-, TIA1+/-, granzym B+/-, perforyna+/-, EBV-. W 80% przypadków występuje t(2;5)(p23;35), w 10–15% przypadków t(1;2)(q25;p23). Mogą występować inne zmienne translokacje ALK (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

**Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK-** (ALCL, ALK-, *anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*). Morfologicznie podobny do DLBCL ALK-. Fenotyp: CD30+, CD2+/-, CD3+/-, CD5-/+ , CD4+/-, CD8-/+ , CD43+, TIA1+/-, granzym B+/-, perforyna +/-, ALK- (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

## Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *posttransplant lymphoproliferative disorders*)

Są heterogenną grupą limfoproliferacji występujących po transplantacjach i zwykle związanych z infekcją EBV. Zmiany wczesne oznaczają rozrost z komórek plazmatycznych (*plasmacytic hyperplasia*) i PTLD typu mononukleozy zakaźnej (*infectious mononucleosis-like PTLD*); występują w młodszej grupie wiekowej i często zajmują migdałki lub pierścień Waldeyera. Rozrost grudkowy, liczne poliklonalne komórki plazmatyczne, proliferacja immunoblastów w podścielisku z limfocytów T, liczne komórki EBV+; molekularnie — komórki poliklonalne lub oligoklonalne. Polimorficzna postać PTLD (*polymorphic PTLD*) oznacza zmiany często pozawęzłowe, które mogą rozwijać się w przeszczepianych narządach. Mieszana populacja komórek B i T, immunoblastów i komórek plazmatycznych; EBV+; rearanżacja genów *IG*. Monomorficzna postać PTLD (*monomorphic PTLD*) jest klasyfikowana jak występujące u chorych bez immunosupresji odpowiednie chłoniaki z komórek B (DLBCL, BL, PCM lub inne), chłoniaki z komórek T/NK (PTLD, HSTL, chłoniak/białaczka z komórek NK) lub cHL; EBV+; rearanżacja genów *IG*, często nieprawidłowości *MYC*, *BCL6*, *NRAS*, *p53* (patrz rozdział *Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne*).

## Nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (*histiocytic and dendritic cell neoplasms*)

Należą do nich: 1) mięsak histiocytarny (*histiocytic sarcoma*) o fenotypie: CD45+, CD163+, CD68+ (KP1 i PGM1), lizozym+, CD45RO+/-, HLA-DR+/-, CD4+/-, S100-/+ ,

langeryna-, CD1a-, CD21-, CD35-, CD13-, CD33-, mieloperoksydaza-; brak rearanżacji genów *IGH* i *TCR*; 2) histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*) o fenotypie: CD1a+, langeryna+, S100+, wimentina+, CD68+, HLA-DR+, CD4-/+, CD30+, większość markerów komórek B i T jest negatywnych, nie ma stałych zmian cytogenetycznych; 3) mięsak z komórek Langerhansa (LCS, *Langerhans cell sarcoma*) o fenotypie: CD1a+, langeryna+, S100+, wimentina+, CD68+, HLA-DR+, CD4-/+, CD30+; większość markerów komórek B i T jest negatywnych, nie ma stałych zmian cytogenetycznych; 4) mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (IDCS, *interdigitating dendritic cell sarcoma*) o fenotypie: S100+, wimentina+, fascyna+, CD1a-, langeryna-, CD45+/-, CD68+/-, lizozym+/-, p53+/-, CD21-, CD23-, CD35, CD34-, CD30-, mieloperoksydaza-; większość markerów komórek B i T jest negatywnych; brak rearanżacji genów *IGH* i *TCR*; 5) mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (FDSC, *follicular dendritic cell sarcoma*) o fenotypie: Clusterin+, CD21+, CD35+, CD23+, KiM4p+, desmoplakina+, wimentyna+, fascyna+, EDGR+, HLA-DR+, CD1a-, mieloperoksydaza-, lizozym-, CD34-, CD30-, CD3-, CD79a-; brak rearanżacji genów *IGH* i *TCR*; 6) rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniak (JXG, *disseminated juvenile xanthogranuloma*) o fenotypie: wimentyna+, CD14+, CD68+ (PGM1), CD163+, czynnik XIIIa+/-, fascyna+/-, S100-/+, CD1a-, langeryna-; brak rearanżacji genów *IGH* i *TCR* (patrz rozdział *Histiocytoza*).

## Chłoniak Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*)

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem układu chłonnego charakteryzującym się występowaniem nowotworowych komórek typu Hodgkina i Reed-Sternberga (HRS, *Hodgkin-Reed-Sternberg*) oraz ich wariantów w nienowotworowym podścielisku zbudowanym z komórek zapalnych i towarzyszących. Niemal zawsze zlokalizowany jest w węzłach chłonnych, ze szczególną predylekcją do węzłów chłonnych szyjnych; rozwija się również w śródpiersiu przednim, węzłach chłonnych pachowych i okołoaortalnych. Pozawęzłowy HL występuje bardzo rzadko, szczególnie u osób zakażonych HIV.

Na podstawie morfologii i immunofenotypu komórek nowotworowych oraz rodzaju komórek w podścielisku wyróżnia się 2 postaci HL: klasyczną i nieklasyczną. Ponadto istnieje grupa chłoniaków szarej strefy, w których obserwuje się nakładanie się cech morfologicznych, immunofenotypowych i genetycznych HL i NHL, zwłaszcza o typie PMBL.

Oznaczenie immunofenotypu w immunohistochemii jest konieczne przy pierwszorazowym rozpoznaniu wszystkich przypadków. Należy pamiętać, że HL jest nowotworem z limfocytów B, które utraciły program różnicowania w kierunku limfocyty B, ale w diagnostyce różnicowej z innymi nowotworami wykorzystuje się brak lub obniżenie ekspresji czynników transkrypcyjnych limfocytów B, takich jak PAX5, OCT-2, BOB.1 w komórkach HRS. Istnieją przypadki HL, które nie spełniają wszystkich kryteriów histopatologicznych oraz immunohistochemicznych i różnią się od podanych poniżej wytycznych. Immunofenotypowanie metodą cytometrii przepływowej i badania molekularne nie są wykonywane rutynowo w diagnostyce HL (patrz rozdział *Chłoniak Hodgkina*).

**Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów** (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*). Komórki nowotworowe — *lymphocyte predominant cells* (LP cells), wcześniej nazywane komórkami L&H, są: CD20+, CD79a+, PAX5+, CD45+, BCL6+, OCT-2+, BOB.1+, EMA+/-, CD15-, CD30-, CD43-, EBER-.



**Klasyczny chłoniak Hodgkina** (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) ma następujące postaci:

- typu stwardnienia guzkowego (NSHL, *nodular sclerosis HL*);
- mieszanokomórkowy (MCHL, *mixed cellularity HL*);
- bogaty w limfocyty (LRHL, *lymphocyte-rich HL*);
- ubogi w limfocyty (LDHL, *lymphocyte-depleted HL*).

Klasyczne komórki HRS wykazują ekspresję: CD30+, CD15+/-, CD45-, PAX5+/-, CD20-/+ , CD79a-/+ , EBER+/-, OCT-2-/+ , BOB.1-/+ , EMA-.

## Zalecane piśmiennictwo

Hsi E. Hematopathology. Elsevier, Saunders, Philadelphia 2012.

Hussong J.W., Arber D.A., Bradley K.T. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with non-Hodgkin lymphoma/lymphoid neoplasms. College of American Pathologists. Protocol web posting date: June 2010.

Hussong J.W., Arber D.A., Bradley K.T. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with Hodgkin lymphoma. College of American Pathologists. Protocol web posting date: October 2009.

Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W., Campo E., Arber D. (red.). Hematopathology. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2011.

Parker A., Bain B., Devereux S. i wsp. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. British Committee for Standards in Haematology. Royal College of Pathologists. Protocol web posting date: April 2012.

Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010; 1: 1–14.

Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.

Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.