

## 2.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego

Monika Prochorec-Sobieszek

### 2.2.1. Wprowadzenie

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. Zdefiniowano w niej poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego. Dzięki temu stanowi ona algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących w zespołach wielodyscyplinarnych — pozwala na ustalenie rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu chłonnego [1–5].

Nowotwory układu chłonnego to grupa układowych chorób charakteryzujących się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T albo komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Komórki nowotworowe pod wieloma względami przypominają ich prawidłowe odpowiedniki na różnym stopniu zróżnicowania komórkowego. Poszczególne podtypy chłoniaków/białaczek mają inną epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny i histopatologiczny oraz rokowanie. Stopień dojrzałości komórek jest podstawą ich podziału na nowotwory z komórek prekursorowych, wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica), oraz nowotwory z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępkę Peyera, *mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]).

W klasyfikacji WHO z 2016 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 zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi. W tabeli 2.2.1 przedstawiono jednostki znajdujące się w klasyfikacji nowotworów układu chłonnego według WHO z 2016 roku z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej. Zaleca się stosowanie tego nazewnictwa w rutynowych raportach diagnostycznych [2, 3]. Ich immunofenotypową diagnostykę zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network* zaprezentowano na rycinach 2.2.1–2.2.7 [6–8]. Należy pamiętać, że istnieje grupa przypadków, których obraz nie spełnia wszystkich kryteriów i różni się od podanych wytycznych.

**Tabela 2.2.1. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 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 powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi ( <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities</i> )
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> [ <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(v;11q23.3); rearanzacja <i>KMT2A</i> [ <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i> [ <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1</i> ]
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)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i> [ <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i> [ <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1</i> ]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, z translokacjami obejmującymi kinazy tyrozynowe lub receptory cytokin, podobnymi do <i>BCR-ABL1</i> ALL/LBL ( <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like</i> )*
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z wewnątrzchromosomalną amplifikacją chromosomu 21 ( <i>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21</i> )*



**Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku**

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T (T-ALL/LBL, NOS, <i>T lymphoblastic leukemia/lymphoma</i> )
Białaczka limfoblastyczna z wczesnych prekursorów komórek T ( <i>early T-cell precursor lymphoblastic leukemia</i> )*
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek naturalnej cytotoxyczności ( <i>natural killer [NK] cell 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 z małych limfocytów (CLL/SLL, <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> )
Monoklonalna limfocytoza z komórek B (MBL, <i>monoclonal B-cell lymphocytosis</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> )
Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalne ( <i>splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i> ) — chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony ( <i>splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i> ) — wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, <i>hairy cell leukemia-variant</i> )
Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i> ) — makroglobulinemia Waldenströma (WM, <i>Waldenström macroglobulinemia</i> )*
Monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, IgM (MGUS IgM, <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM</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> )
Monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, IgG/A (MGUS IgG/A, <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgG/A</i> )*
Szpiczak plazmocytowy (PCM, <i>plasma cell myeloma</i> )
Odosobniony plazmocytoza kości ( <i>solitary plasmacytoma of bone</i> )
Pozakostny plazmocytoza ( <i>extraosseous plasmacytoma</i> )
Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, <i>monoclonal immunoglobulin deposition diseases</i> )*
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT ( <i>extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma</i> )



**Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku**

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, <i>nodal marginal zone lymphoma</i> ) — dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej ( <i>pediatric NMZL, pediatric nodal marginal zone lymphoma</i> )
Chłoniak grudkowy (FL, <i>follicular lymphoma</i> ) — neoplazja grudkowa <i>in situ</i> (ISFN, <i>in situ follicular neoplasia</i> )* — typ dwunastniczy chłoniaka grudkowego (DTFL, <i>duodenal-type follicular lymphoma</i> )*
Typ dziecięcy chłoniaka grudkowego (PTFL, <i>pediatric-type follicular lymphoma</i> )*
Chłoniak z dużych komórek B z rearanżacją <i>IRF4</i> (LBCL with <i>IRF4-R, large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement</i> )*
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, <i>primary cutaneous follicle center lymphoma</i> )
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, <i>mantle cell lymphoma</i> ) — neoplazja z komórek płaszczka <i>in situ</i> (ISMCN, <i>in situ mantle cell neoplasia</i> )*
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i> ) — typ z komórek ośrodków rozmnażania ( <i>GCB-type, germinal center B-cell type</i> )* — typ z aktywowanych komórek B ( <i>ABC-type, activated B-cell type</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 ( <i>primary DLBCL, CNS, 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> )
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, EBV+ (EBV+ DLBCL, NOS, <i>Epstein Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i> )*
Wrzód śluzówkowo-skórny EBV+ ( <i>EBV+ mucocutaneous ulcer</i> )*
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> )
Chłoniak plazmablastyczny (PBL, <i>plasmablastic lymphoma</i> )
Pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL, <i>primary effusion lymphoma</i> )
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, HHV8+ ( <i>HHV8+ DLBCL, NOS, human herpesvirus 8 positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i> )*



**Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku**

Chłoniak Burkitta (BL, <i>Burkitt lymphoma</i> )
Chłoniak burkittopodobny z aberracją 11q ( <i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration</i> )*
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami MYC i BCL2 i/lub BCL6 (HGBCL with MYC-R and BCL2-R and/or BCL6-R, <i>high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements</i> )*
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B, bliżej nieokreślony (HGBCL, NOS, <i>high-grade B-cell lymphoma, NOS</i> )*
Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między 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 prolifimfocytowa 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> )
Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK) [CLPD-NK, <i>chronic lymphoproliferative disorder of natural killer (NK) cells</i> ]
Agresywna białaczka z komórek NK ( <i>aggressive NK-cell leukemia</i> )
Układowy dziecięcy chłoniak z komórek T EBV+ ( <i>systemic EBV+, T-cell lymphoma of childhood</i> )*
Choroba limfoproliferacyjna typu opryszczki ospówkowatej (HV-like LPD, <i>hydroa vacciniiforme-like lymphoproliferative disorder</i> )*
Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, <i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> )
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTL, <i>extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i> )
Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, <i>enteropathy-associated T-cell lymphoma</i> )
Monomorficzny epiteliotropowy chłoniak jelitowy z komórek T (MEITL, <i>monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i> )*
Indolentna choroba limfoproliferacyjna z komórek T przewodu pokarmowego ( <i>indolent T-cell LPD of GI tract, indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</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> )
Ziarniniak grzybiasty (MF, <i>mycosis fungoides</i> )
Zespół Sézary'ego (SS, <i>Sézary syndrome</i> )



**Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku**

Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ ( <i>primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders</i> ) — pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, <i>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> ) — <i>lymphomatoid papulosis</i> (LyP)
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, <i>primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma</i> )
Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, <i>primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> )
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD8+ okolic dystalnych ( <i>primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i> )*
Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna z małych/średnich komórek T CD4+ ( <i>primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i> )*
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 grudkowy z komórek T (FTCL, <i>follicular T-cell lymphoma</i> )*
Węzłowy chłoniak z obwodowych komórek T o fenotypie foliularnych limfocytów pomocniczych (NPTCL with TFH phenotype, <i>nodal peripheral T-cell lymphoma with T-follicular helper cell phenotype</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> )*
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek związany z implantami piersi ( <i>breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma</i> )*
<b>Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, <i>posttransplant lymphoproliferative disorders</i>)</b>
Rozrost z komórek plazmatycznych ( <i>plasmacytic hyperplasia</i> )
PTLD typu mononukleozy zakaźnej ( <i>infectious mononucleosis-like PTLD</i> )
PTLD typu znacznego rozrostu grudkowego ( <i>florid follicular hyperplasia 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> )



**Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku**

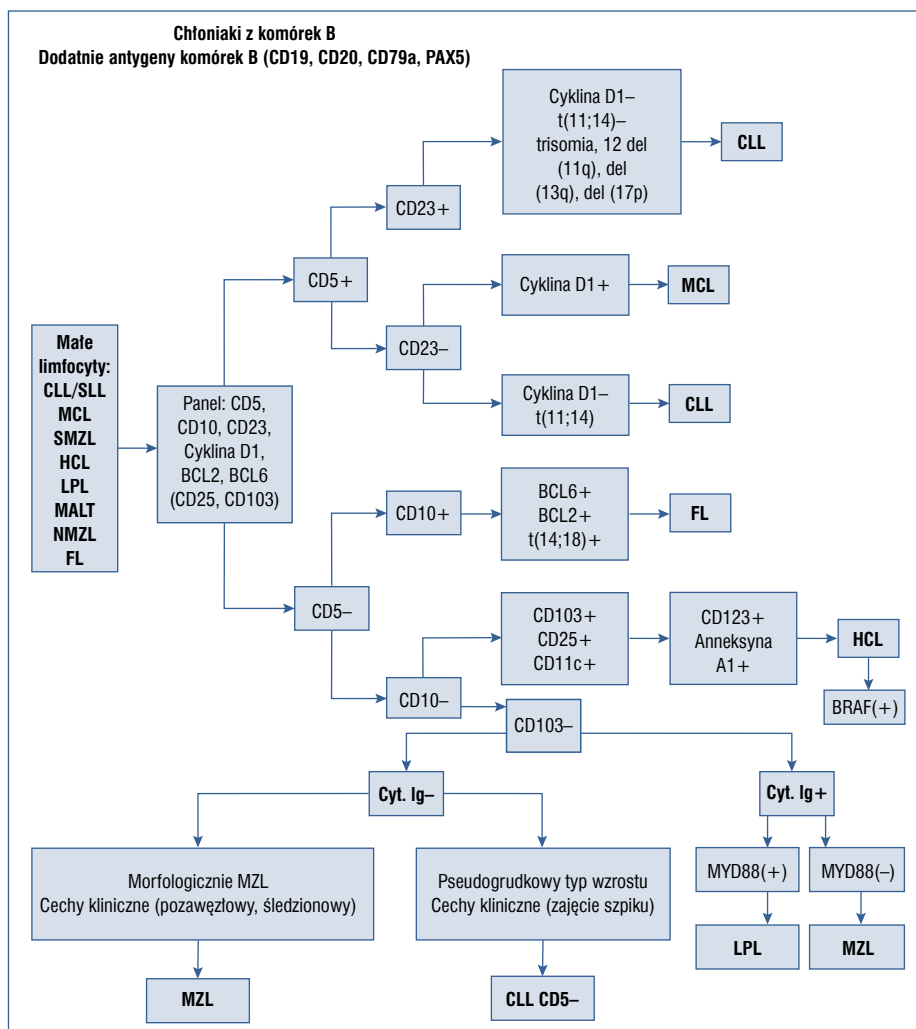
<b>Nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (<i>histiocytic and dendritic cell neoplasms</i>)</b>
Mięsak histiocytarny (HS, <i>histiocytic sarcoma</i> )
Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, <i>Langerhans cell histiocytosis</i> )
Mięsak z komórek Langerhansa (LCS, <i>Langerhans cell sarcoma</i> )
Nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych ( <i>indeterminate dendritic cell tumor</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> )
Nowotwór z komórek fibroblastycznych siateczki ( <i>fibroblastic reticular cell tumor</i> )
Rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniniak (JXG, <i>disseminated juvenile xanthogranuloma</i> )
Choroba Erdheima-Chestera ( <i>Erdheim-Chester disease</i> )*
<b>Chłoniak Hodgkina (<i>Hodgkin lymphoma</i>)</b>
Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, <i>nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i> )
Klasyyczny chłoniak Hodgkina (cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i> ): — typu stwardnienia guzkowego (NScHL, <i>nodular sclerosis HL</i> ) — postać bogata w limfocyty (LRcHL, <i>lymphocyte-rich HL</i> ) — postać mieszanokomórkowa (MCcHL, <i>mixed cellularity HL</i> ) — postać uboga w limfocyty (LDcHL, <i>lymphocyte-depleted HL</i> )

Jednostki tymczasowe oznaczono kolorem; \*zmiany względem klasyfikacji WHO z 2008

W 2016 i 2017 roku opublikowano założenia zaktualizowanej klasyfikacji WHO nowotworów układu chłonnego. Do kryteriów istniejących już jednostek histoklinicznych włączono nowe informacje, wynikające z badań podstawowych i klinicznych, które ukazały się w ciągu ostatniej dekady. Spowodowało to zmianę kryteriów diagnostycznych niektórych jednostek i wprowadzenie kilku nowych tymczasowych. Jest to aktualizacja 4. wydania klasyfikacji WHO.

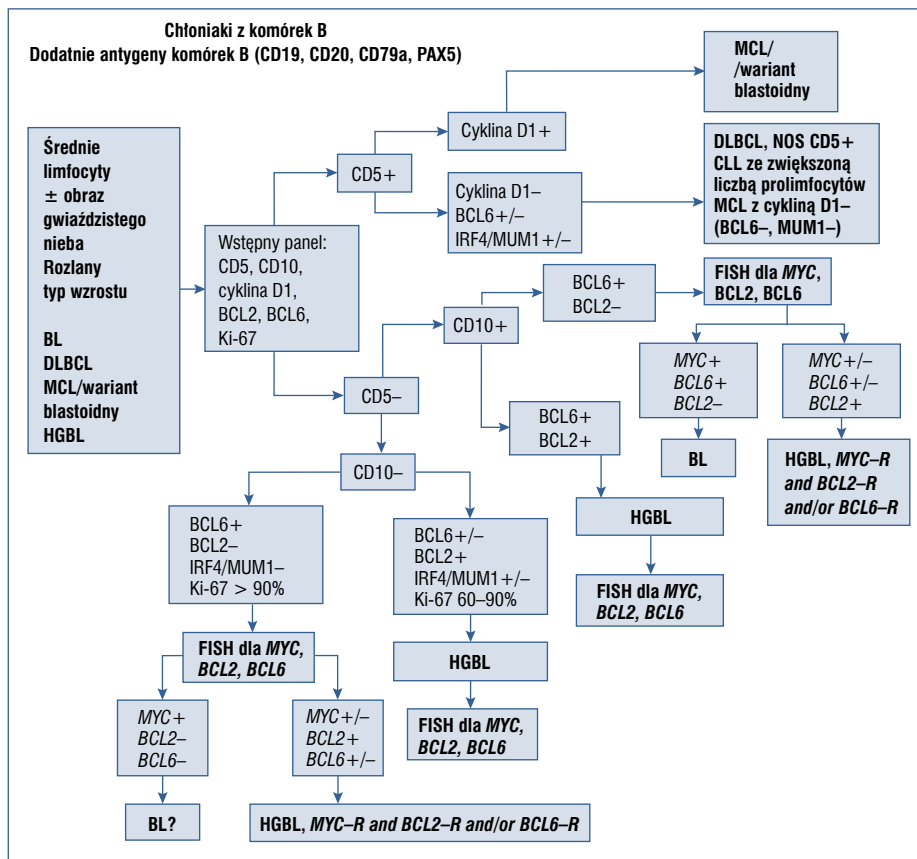
## 2.2.2. Zalecenia diagnostyczne

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 — na podstawie wycinka odpowiedniej tkanki lub narządu. Aby doprecyzować rozpoznanie, w części przypadków konieczne jest wykonanie badania genetycznego i/lub molekularnego. W przypadku materiału konsultacyjnego zaleca się, by hematopatolog dokonał ponownej oceny wszystkich preparatów i co najmniej jednego bloczka parafinowego reprezentatywnego dla badanego nowotworu; jeśli materiał konsultacyjny jest niediagnostyczny, wskazana jest

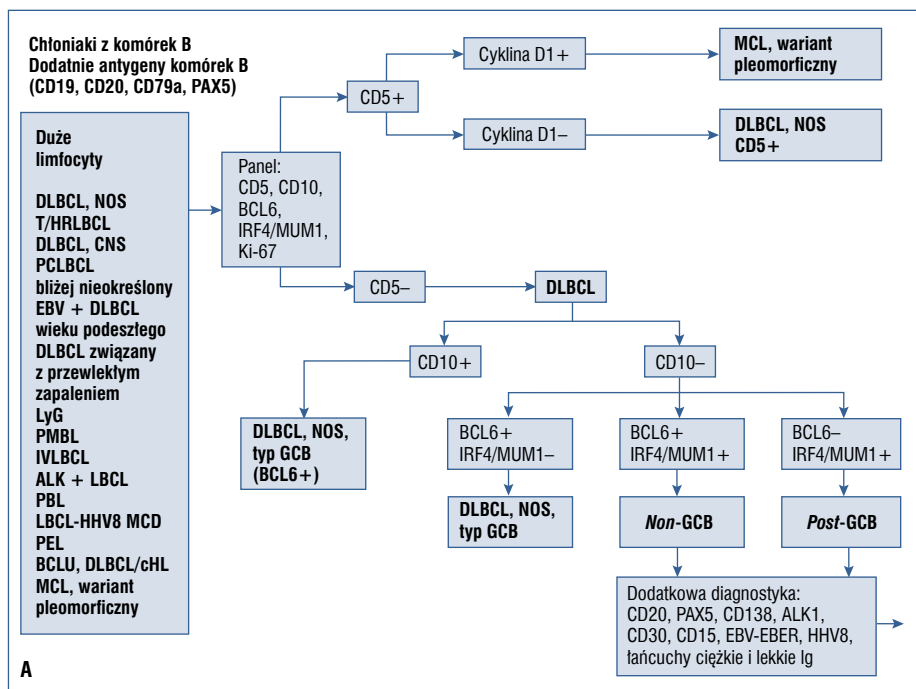


**Rycina 2.2.1.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)); CLL/SLL (*chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*) — przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włochatokomórkowa; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu tkanki limfatycznej błon śluzowych; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczca; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; NMZL (*nodal marginal zone lymphoma*) — węzłowy chłoniak strefy brzeżnej; SMZL (*splenic B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B





**Rycina 2.2.2.** 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)); BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL, NOS (*diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; HGBL (*high-grade B-cell lymphoma*) — chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B; HGBL, MYC-R and BCL2-R and/or BCL6-R (*high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*) — chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami MYC i BCL2 i/lub BCL6

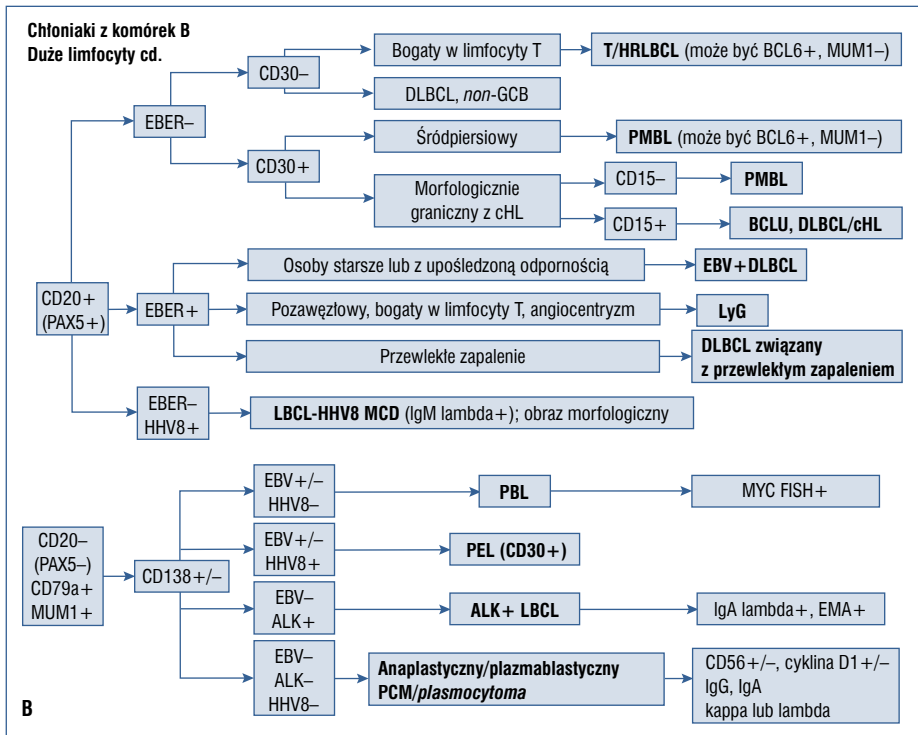


**Rycina 2.2.3A.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków

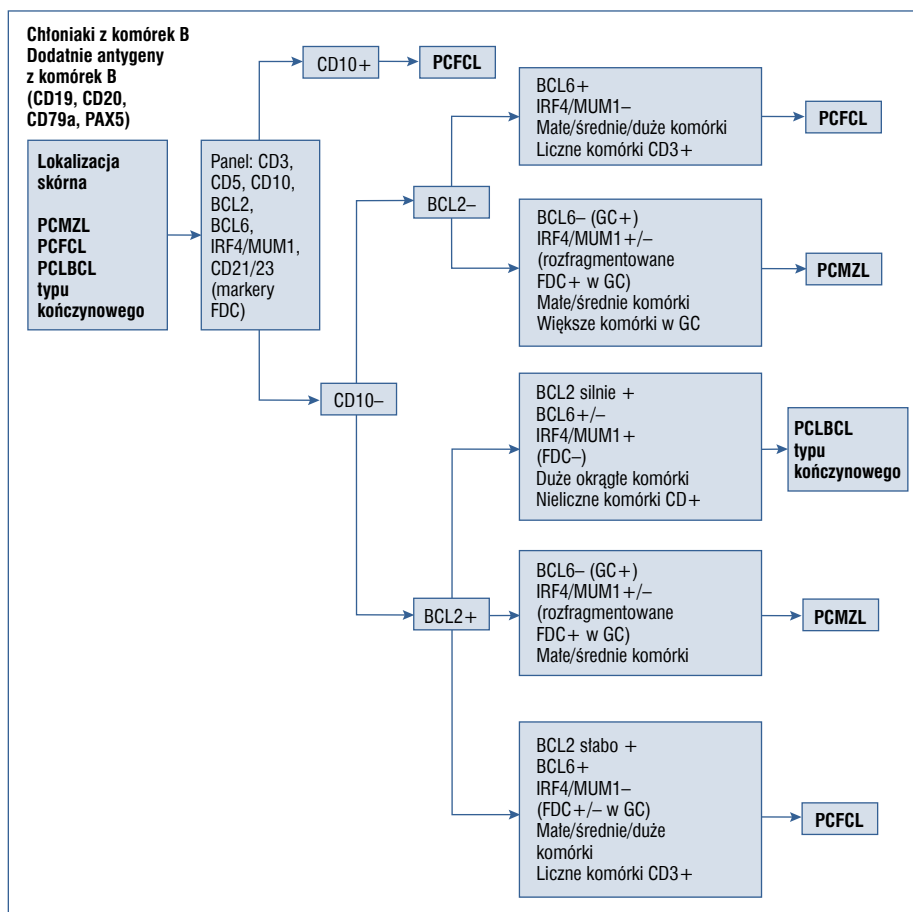
powtórna biopsja chirurgiczna. Nie poleca się biopsji gruboigłowej, z wyjątkiem warunków klinicznych niepozwalających na bezpieczne uzyskanie materiału diagnostycznego za pomocą biopsji chirurgicznej.

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 ocenę należy uzupełnić o badanie genetyczne/molekularne. 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 standardowe postępowanie obejmuje ocenę cytologii i fenotypu komórek białaczkowych metodą cytometrii przepływowej oraz badania genetyczne i/lub molekularne. Diagnostyka nowotworów układu chłonnego wymaga ścisłej współpracy między lekarzami i diagnostami w zakresie patomorfologii, cytometrii i genetyki oraz klinicystami (onkologami, hematologami) zajmującymi się leczeniem chorych na nowotwory układu chłonnego [6–10].



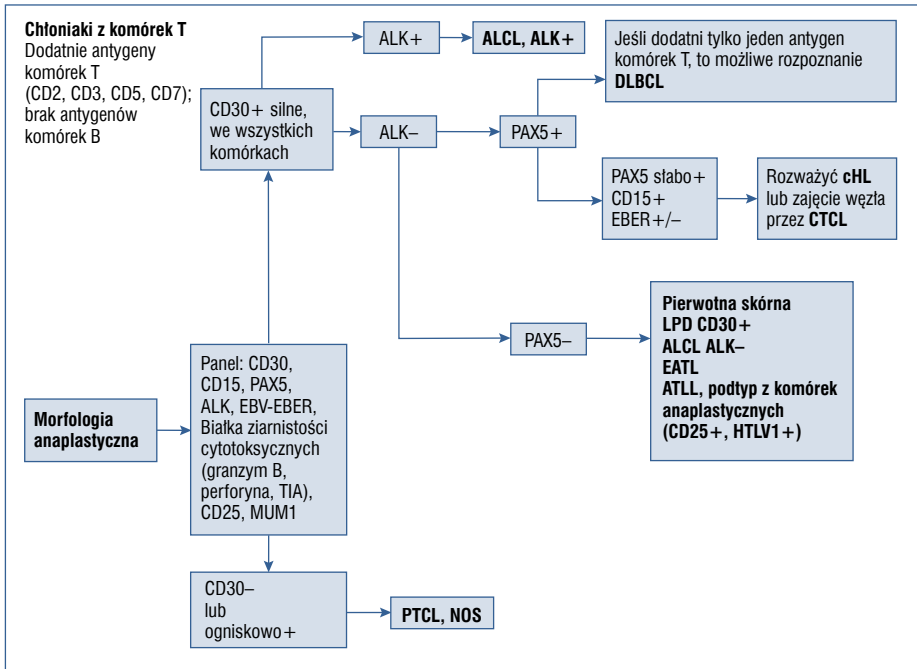
**Rycina 2.2.3B.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)); ALK+ LBCL (*ALK-positive large B-cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek B, ALK+; BCLU, DLBCL/cHL (*B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma*) — chłoniak z komórek B, nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL, CNS (*primary DLBCL of the central nervous system*) — pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego; DLBCL, NOS (*diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony; EBV+ DLBCL (*Epstein-Barr virus-positive DLBCL not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony EBV+; FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; GCB (*germinal center B-cell like*) — chłoniak z komórek B ośrodków rozmnażania; IVLBCL (*intravascular large B-cell lymphoma*) — wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B; LBCL-HHV8 MCD (*large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemans disease*) — chłoniak z dużych komórek B powstały w przebiegu wielośrodkowej choroby Castlemana związanej z infekcją HHV8; LyG (*lymphomatoid granulomatosis*) — ziarniniakowatość limfoidalna; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; PCLBCL (*leg type, primary cutaneous DLBCL, leg type*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PEL (*primary effusion lymphoma*) — pierwotny chłoniak wysiękowy; PMBL (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; T/HRLBLCL (*T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty



**Rycina 2.2.4.** 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)); FDC (*follicular dendritic cell*) — komórki dendrytyczne grudek chłonnych; GC (*germinal center*) — ośrodek rozmnażania; PCLBCL (*primary cutaneous DLBCL*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B; PCFCL (*primary cutaneous follicle center lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania; PCMZL (*primary cutaneous marginal zone lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej komórek B

### 2.2.2.1. Materiał

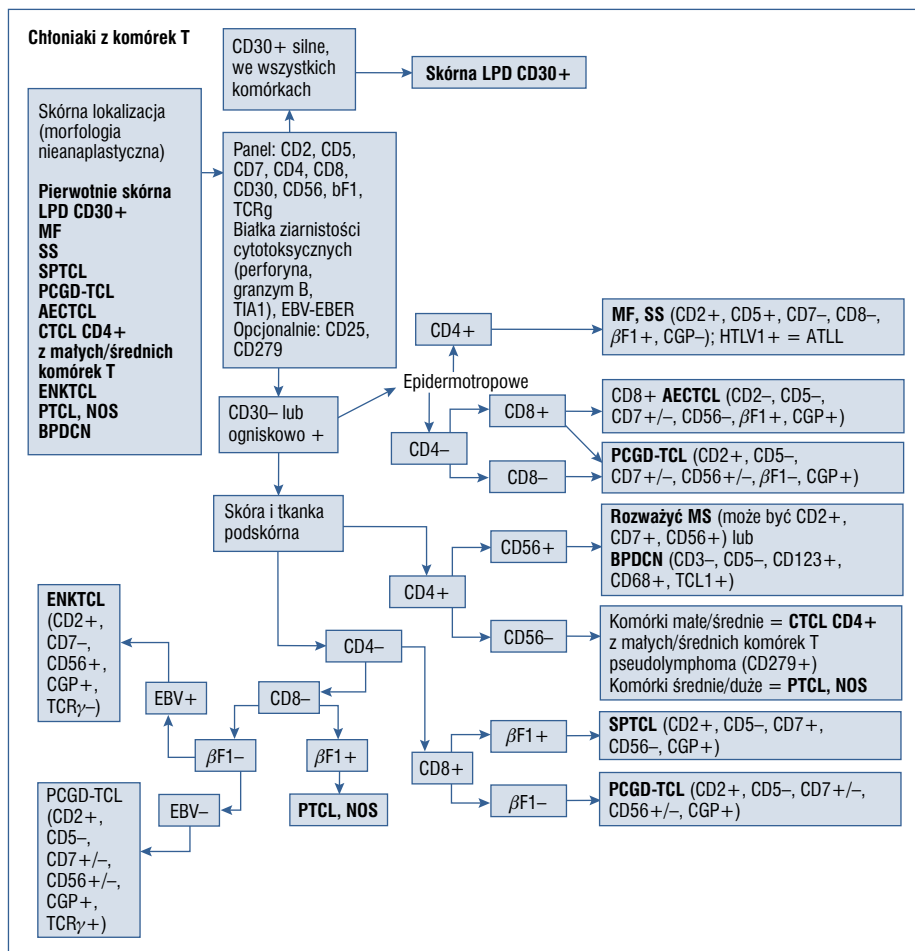
Rozpoznanie chłoniaka może być ustalone na podstawie badania różnych materiałów zależnie od obrazu klinicznego. Wycinki pobierane drogą chirurgiczną najczęściej pochodzą z węzłów chłonnych lub tkanek pozawęzłowych: skóry, przewodu pokarmowego, szpiku kostnego, śledziony, grasicy i migdałków. Węzły chłonne powinny być pobierane



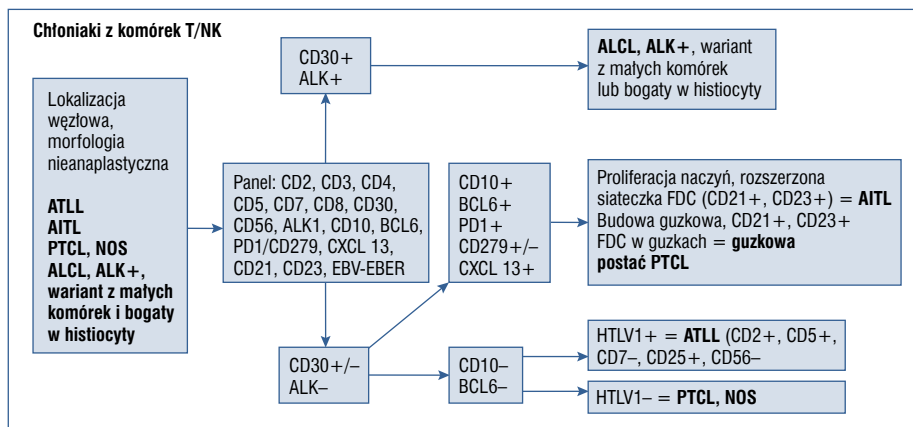
**Rycina 2.2.5.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)); ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; CTCL (*cutaneous T-cell lymphoma*) — skórny chłoniak T-komórkowy; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; LPD CD30+ (*lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells*) — choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony

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 najczęściej nie jest on zajęty przez proces chorobowy i rozpoznanie odwleka 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 pozostaje standardem w diagnostyce chłoniaków, jednak w większości przypadków w celu doprecyzowania rozpoznania konieczne jest wykorzystanie przynajmniej jednego badania dodatkowego, takiego jak immunohistochemia oraz badania genetyczne i/lub molekularne. W związku z tym trzeba zapewnić szczególnie sposób postępowania z otrzymanym materiałem. Tkanka pozyskana do badania histopatologicznego powinna być materiałem świeżym, dostarczoną do zakładu patomorfologii



**Rycina 2.2.6.** 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)); AECTCL (*primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*) — pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; BPDCN (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) — nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych; CGP (*cytotoxic granule proteins*) — białka ziarnistości cytotoksycznych; CTCL CD4+ (*cutaneous T-cell lymphoma CD4+*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD4+; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; LPD CD30+ (*lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells*) — choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+; MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; MS (*myeloid sarcoma*) — mięsak mieloidalny; PCGD-TCL (*primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek Tgd; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej; SS (*Sézary syndrome*) — zespół Sézary’ego



**Rycina 2.2.7.** 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)); AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; FDC (*follicular dendritic cell*) — komórki dendrytyczne grudek chłonnych; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony

bezwzględnie po biopsji chirurgicznej. Jeśli nie ma możliwości dostarczenia świeżego materiału, należy go utrwalić w 10-procentowej formalinie zbuforowanej PBS (*phosphate-buffered saline*). 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 h, zależnie od wielkości wycinka). Badanie cytologiczne ze świeżego węzła typu *touch imprint* może służyć do analizy genetycznej metodą FISH.

Materiał do badań cytometrycznych (krew obwodowa, szpik, zawiesina komórek z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) należy pobierać do próbek z kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Istnieje możliwość przesyłania fragmentu świeżej tkanki we właściwym podłożu transportowym do pracowni cytometrii. Materiał biologiczny (10 ml krwi obwodowej lub 2 ml szpiku kostnego) do badań genetycznych 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 tkanki zmienionej nowotworowo wycinek należy umieścić w folii aluminiowej i odpowiednio opisać. Najlepszą metodą pozwalającą na zachowanie DNA i RNA jest zamrażanie tkanek. Na czas

transportu tkanek 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 [6, 7, 9–11].

### 2.2.2.2. Immunofenotypowanie

Immunofenotypowanie można wykonywać metodą cytometrii przepływowej lub immunohistochemii — każda z nich ma swoje wady i zalety. Cytometria przepływowa jest metodą szybką (wynik dostępny w ciągu kilku godzin), ilościową i umożliwia ocenę wielu antygenów równocześnie. Wykrycie antygenu 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 stanowi możliwość korelacji odczynu z architekturą i cytologią nowotworu. Nie wszystkie przeciwciała są dostępne w immunohistochemii, zwłaszcza dla tkanek utrwalanych, ale zaletą 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.

### 2.2.2.3. Badania cytogenetyczne i molekularne

Znaczenie badań molekularnych i cytogenetycznych 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.

### 2.2.2.4. Raport diagnostyczny

Ze względu na konieczność wielodyscyplinarnego rozpoznawania i klasyfikacji nowotworów układu chłonnego zaleca się, aby różne wyniki badań diagnostycznych były skorelowane z wynikami badań podmiotowego i przedmiotowego i odnotowane w jednym zintegrowanym raporcie (zał. 1). Jeśli nie można rozpoznać danej jednostki chorobowej, w raporcie należy wskazać przyczyny i zasugerować dalsze badania dodatkowe, które doprowadzą do prawidłowego rozpoznania. Aby zapewnić wysoką jakość diagnostyki nowotworów układu chłonnego, w zespole wielodyscyplinarnym konieczna jest współpraca doświadczonego patomorfologa specjalizującego się w hematopatologii z hematologiem lub onkologiem prowadzącym danego pacjenta [6, 7, 10, 11].

## Piśmiennictwo

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4<sup>th</sup> ed. IARC Press, Lyon 2017.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
3. Swerdlow S.H. i wsp. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon 2017.



4. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. i wsp. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019–5032.
5. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010; 1: 1–14.
6. 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.
7. 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.
8. Swerdlow S.H. Diagnosis of „double hit” diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2014; 2014: 90–99.
9. 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.
10. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. i wsp. (red.). *Hematopathology*. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2016.
11. Prochorec-Sobieszek M., Jesionek-Kupnicka D., Rymkiewicz G. Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego. *Pol. J. Pathol.* 2015; 66: (supl. 1): 68–74.

## Załącznik 1.

Raport synoptyczny — nowotwory układu chłonnego; zmodyfikowane według *College of American Pathologists*

### I. Procedura

Resekcja chirurgiczna

Oligobiopsja

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Inne: .....

### II. Materiał

Węzeł chłonny

Narząd pozawęzłowy

Śledziona

Inne: .....

### III. Lokalizacja guza

Węzeł chłonny

Lokalizacja: .....

Inne tkanki i narządy

**IV. Typ histologiczny nowotworów układu chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej**

.....

### V. Immunofenotypowanie (immunohistochemia, cytometria przepływowa)

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

**VI. Badania cytogenetyczne**

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

**VII. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ***

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

**VIII. Badania molekularne**

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

**Uwagi:** .....