

Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany

The WHO (2008) classification of B-cell lymphomas — basics and important changes

Monika Prochorec-Sobieszek

Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała w 2008 roku poprawione i uaktualnione wydanie klasyfikacji nowotworów układu chłonnego. W grupie indolentnych chłoniaków z komórek B pojawiły się nowe definicje i kryteria diagnostyczne niektórych uznanych już chorób, takich jak przewlekła białaczka limfocytowa i makroglobulinemia Waldenströma. Wprowadzono nowe „tymczasowe” jednostki: śledzionowego chłoniaka/białaczkę z komórek B nieklasyfikowalnego, chłoniaka rozlanego z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony i wariant białaczki włochatokomórkowej. Wyodrębniono różniące się klinicznie chłoniaki dziecięce: dziecięcego chłoniaka grudkowego i dziecięcego chłoniaka strefy brzeżnej. Opisano „wczesne” zmiany limfoproliferacyjne o nieokreślonym jeszcze znaczeniu klinicznym — monoklonalną limfocytozę z komórek B — oraz chłoniaki *in situ* — grudkowego i z komórek płaszczka. Różnorodność cech morfologicznych, biologicznych i klinicznych chłoniaków z dużych komórek B stała się podstawą do ich podziału na warianty, podgrupy, podtypy i jednostki histokliniczne. Morfologiczne warianty chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), podgrupy molekularne wydzielone na podstawie profilu ekspresji genów (z komórek B ośrodków rozmnażania i z aktywowanych komórek B) oraz podgrupy immunohistochemicznie włączono do jednostki DLBCL, bliżej nieokreślonego. Zdefiniowano nowe podtypy DLBCL, głównie na podstawie topografii zmian — pierwotnego DLBCL mózgu i pierwotnego skórznego DLBCL kończyn dolnych. Znaczenie roli wirusów Ebsteina-Barr (EBV) i ludzkiego wirusa opryszczki typu 8 (HHV-8) oraz stanu obniżonej odporności w patogenezie DLBCL stało się podstawą do wprowadzenia nowych jednostek histoklinicznych: EBV⁺ DLBCL wieku podeszłego oraz DLBCL związanego z przewlekłym zapaleniem i chłoniaka z dużych komórek B rozwijającego się w wielogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8. Wprowadzono dwa nowe chłoniaki z dużych komórek B z cechami nakładającymi się między DLBCL a chłoniakiem Burkitta lub klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Słowa kluczowe: klasyfikacja WHO 2008, chłoniaki z komórek B

Hematologia 2010; 1: 1–14

Adres do korespondencji: dr n. med. Monika Prochorec-Sobieszek, Pracownia Patomorfologii, Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: monika.prochorec@interia.pl

Abstract

In 2008, the World Health Organization published a revised and updated edition of the classification of lymphoid tissues tumors. Within the category of indolent B-cell lymphomas there appeared new definitions and diagnostic criteria for established diseases such as chronic lymphocytic leukemia and Waldenström's macroglobulinemia. New provisional entities were introduced such as splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable, splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma and hairy cell leukemia — variant. Clinically different pediatric follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma have been singled out. "Early" lymphoid proliferations with still undetermined clinical significance have been described such as monoclonal B-cell lymphocytosis, follicular and mantle cell lymphoma in situ. Diversity of morphological, biological and clinical features of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has served as basis to division into variants, subgroups, subtypes and clinico-pathological entities. Morphological variants, molecular subgroups based on gene-expression profiling (germinal center B-cell like and activated B-cell like) and immunohistochemical subgroups of DLBCL were included into an entity called DLBCL, not otherwise specified. New distinct DLBCL subtypes based on topography were defined to include primary DLBCL of the CNS and primary cutaneous DLBCL, leg type. The importance the role of Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 8 (HHV-8) and immunodeficiency status in DLBCL pathogenesis served as basis for introduction of new clinico-pathological entities such as EBV positive DLBCL of the elderly, DLBCL associated with chronic inflammation and large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease. Two new large B-cell lymphomas with features of DLBCL overlap with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma have been introduced.

Key words: 2008 WHO classification, B-cell lymphomas

Hematologia 2010; 1: 1–14

Wstęp

Klasyfikacja nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2001 roku [1] stanowiła pierwszy międzynarodowy *consensus* współpracujących ze sobą patologów, hematologów i onkologów dotyczący definiowania poszczególnych jednostek tej grupy nowotworów z uwzględnieniem morfologii, immunofenotypu, cech genetycznych i klinicznych. Powstała ona na podstawie założeń klasyfikacji *Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL) [2]. Celem nowego, IV wydania klasyfikacji z 2008 roku [3] było uwzględnienie wyników nowych badań klinicznych i eksperymentalnych, szczególnie molekularnych i genetycznych. Pozwoliły one na udoskonalenie kryteriów diagnostycznych, wyjaśnienie etiologii i określenie czynników rokowniczych wcześniej opisanych nowotworów oraz wprowadzenie nowych „tymczasowych” jednostek chorobowych. Informacje zawarte w klasyfikacji zaktualizowano na pewnym etapie

wiedzy, ponieważ wiadomo, że badania dotyczące tych nowotworów dynamicznie się rozwijają.

W grupie indolentnych chłoniaków z komórek B pojawiły się nowe definicje i kryteria diagnostyczne niektórych uznanych już chorób, takich jak przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*). Wprowadzono nowe „tymczasowe” jednostki: śledzionowego chłoniaka/białaczkę z komórek B nieklasyfikowalnego, chłoniaka rozlanego z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony i wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL, *hairy cell leukemia*). Wyodrębniono różniące się klinicznie chłoniaki dziecięce — dziecięcego chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) i dziecięcego chłoniaka strefy brzeżnej. Opisano „wczesne” zmiany limfoproliferacyjne o nieokreślonym jeszcze znaczeniu klinicznym — monoklonalną limfocytosę z komórek B (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*), w części przypadków o fenotypie CLL, oraz FL i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) *in situ* (tab. 1) [3].

Tabela 1. Klasyfikacja indolentnych chłoniaków z komórek B [1, 3]**Table 1.** Classification of indolent B-cell lymphomas [1, 3]

Klasyfikacja WHO 2001	Klasyfikacja WHO 2008	Ważne zmiany
Przewlekła białaczka limfocytowa/ /chłoniak z małych limfocytów (CLL/ /SLL, <i>chronic lymphocytic leukemia/ /small lymphocytic lymphoma</i>)	Przewlekła białaczka limfocytowa/ /chłoniak z małych limfocytów (CLL/ /SLL, <i>chronic lymphocytic leukemia/ /small lymphocytic lymphoma</i>)	Do rozpoznania wymagana liczba monoklonalnych limfocytów B z ekspresją CD5/CD23 we krwi obwodowej $\geq 5 \times 10^9/l$; zajęcie narządów poza szpikiem i cytopenia pozwalają na rozpoznanie CLL przy mniejszej liczbie komórek białaczkowych; niewielka monoklonalna limfocytoza o fenotypie CLL może być zmianą prekursorową dla CLL/SLL
Białaczka prolimfocytowa z komórek B (B-PLL, <i>B-cell prolymphocytic leukemia</i>)	Białaczka prolimfocytowa z komórek B (B-PLL, <i>B-cell prolymphocytic leukemia</i>)	Wykluczono przypadki morfologicznie i fenotypowo przypominające B-PLL z t(11;14) klasyfikowane jako białaczkowa postać MCL
Chłoniak limfoplazmocytowy/ /makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM, <i>lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia</i>)	Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>)	
	Makroglobulinemia Waldenströma	Definicję WM włączono do morfologicznego rozpoznania LPL z zajęciem szpiku; paraproteinemia IgM może występować również w innych chłoniakach
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, <i>splenic marginal zone lymphoma</i>)	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (SMZL, <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i>)	
	Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny (<i>splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>)*	Chłoniaki śledziony z małych komórek B niespełniające kryteriów żadnego z wcześniej zdefiniowanych przez WHO chłoniaków; wyróżniono dwie „tymczasowe” jednostki:
	Chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (<i>splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>)*	• chłoniaka z małych limfocytów B z wypustkami o fenotypie DBA44 ⁺ , IgD ⁻ , CD25 ⁻ , CD103 ⁻ , aneksyna A1 ⁻ zlokalizowanego głównie w miazdze czerwonej śledziony i w zatokach szpiku
	Wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, <i>hairy cell leukemia-variant</i>)*	• wariant o cechach cytologicznych między HCL i B-PLL o fenotypie: DBA44 ⁺ , CD103 ⁺ , CD11c ⁺ , CD25 ⁻ , aneksyna A1 ⁻ , TRAP ⁺ ; oporny na leczenie stosowane w HCL
Białaczka włochatokomórkowa (HCL, <i>hairy cell leukemia</i>)	Białaczka włochatokomórkowa (HCL, <i>hairy cell leukemia</i>)	
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (<i>extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue [MALT lymphoma]</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>)	Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, <i>nodal marginal zone lymphoma</i>)	

cd. →

Tabela 1. cd. Klasyfikacja indolentnych chłoniaków z komórek B [1, 3]

Table 1. cont. Classification of indolent B-cell lymphomas [1, 3]

Klasyfikacja WHO 2001	Klasyfikacja WHO 2008	Ważne zmiany
	Dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>)*	Głównie u chłopców; zlokalizowany w węzłach chłonnych głowy i szyi; bardzo dobre rokowanie; histologicznie proliferacja wokół ośrodków rozmnażania z progresywną transformacją
Chłoniak grudkowy (FL, <i>follicular lymphoma</i>)	Chłoniak grudkowy (FL, <i>follicular lymphoma</i>)	Konieczne wyróżnienie w utkaniu węzła z FL rozlanych pól zawierających > 15 CB i opisanie ich jako DLBCL
	Dziecięcy chłoniak grudkowy (<i>pediatric follicular lymphoma</i>)*	Wariant FL charakteryzujący się lepszym rokowaniem i dłuższymi remisjami oraz inną patologią niż u dorosłych
	Pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy (<i>primary intestinal follicular centre lymphoma</i>)	Wariant FL występujący głównie w dwunastnicy, o bardzo dobrym rokowaniu i cechach patologicznych jak w węzłowym FL; zwykle brak ekspresji BCL2 i t(14;18)
	Pozawęzłowy chłoniak grudkowy (<i>extranodal follicular lymphoma</i>)	
	Chłoniak grudkowy „in situ” (<i>intrafollicular neoplasia</i> „in situ” <i>follicular lymphoma</i>)	Nieliczne ośrodki BCL2 ⁺ i z t(14;18) w morfologicznie odczynowym węzle chłonnym; niejasne znaczenie rokownicze
	Pierwotny grudkowy chłoniak skórny (<i>primary cutaneous follicle centre lymphoma</i>)	Charakterystyczna topografia i odmienna niż w postaci węzłowej patologia — brak BCL2, CD10 i t(14;18)
Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, <i>mantle cell lymphoma</i>)	Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, <i>mantle cell lymphoma</i>)	Opisanie wariantu MCL bez ekspresji cykliny D1 i t(11;14) oraz MCL <i>in situ</i>

Kolorem oznaczono nowe jednostki i podgrupy, a kursywą — nazwy w języku angielskim; *jednostki uznane przez WHO Working Group za „tymczasowe”; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia

W grupie agresywnych chłoniaków z komórek B wyróżnia się kilka kategorii: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) oraz różne, odrębne morfologicznie, biologicznie i klinicznie jednostki chorobowe. W nowej klasyfikacji WHO morfologiczne warianty DLBCL uznano jedynie za warianty DLBCL, bliżej nieokreślonego. Do tej kategorii włączono specyficzne biologicznie podgrupy molekularne sprecyzowane na podstawie profilu ekspresji genów (z komórek B ośrodków rozmnażania i z aktywowanych komórek B) oraz podgrupy immunohistochemiczne (DLBCL z ekspresją CD5, DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania i *non-germinal center B-cell-like*). Zdefiniowano kilka nowych odrębnych podtypów DLBCL, bardziej na podstawie cech klinicznych i topografii zmian niż obrazu morfologicznego — pierwotnego

DLBCL mózgu i pierwotnego skórniego DLBCL kończyn dolnych. Zwrócono szczególną uwagę na rolę wirusa Ebsteina-Barr (EBV, *Ebstein-Barr virus*), ludzkiego wirusa opryszczki typu 8 (HHV-8, *human herpesvirus 8*) i stanu obniżonej odporności w patogenezie chłoniaków z dużych komórek B. Wynikiem było wprowadzenie nowych i weryfikacja definicji uznanych już jednostek histoklinicznych. Można do nich zaliczyć: EBV⁺ DLBCL wieku podeszłego, DLBCL związanego z przewlekłym zapaleniem i chłoniaka z dużych komórek B rozwijającego się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8. Wprowadzono dwa nowe chłoniaki z nakładającymi się cechami między DLBCL a BL lub klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) (tab. 2) [3]. W pracy omówiono główne zmiany w klasyfikacji indolentnych i agresywnych chłoniaków z dojrzałych komórek B.

Tabela 2. Klasyfikacja agresywnych chłoniaków z komórek B [1, 3]**Table 2.** Classification of aggressive B-cell lymphomas [1, 3]

Klasyfikacja WHO 2001	Klasyfikacja WHO 2008	Ważne zmiany
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i>)	Duża grupa chłoniaków, których nie można zakwalifikować jako odrębnych podtypów, podgrup i jednostek histoklinicznych
Warianty morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • centroblastyczny • immunoblastyczny • anaplastyczny • <i>T-cell/histiocyte rich</i> 	Powszechne warianty morfologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • centroblastyczny • immunoblastyczny • anaplastyczny 	
	Rzadkie warianty morfologiczne	
	Podgrupy molekularne: <ul style="list-style-type: none"> • z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>) • z aktywowanych komórek B (ABC, <i>activated B-cell-like</i>) 	Wyodrębnione na podstawie profilu ekspresji genów; znaczenie prognostyczne — DLBCL GCB charakteryzują się dłuższymi przeżyciami i późniejszymi wznowami niż DLBCL ABC
	Podgrupy immunohistochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>) • z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>) • z komórek B nie pochodzących z ośrodków rozmnażania (<i>non-GCB, germinal center B-cell-like</i>) 	Brak pełnej korelacji z podgrupami molekularnymi
Rzadkie warianty i podtypy immunohistochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> • chłoniak plazmablastyczny (<i>plasmablastic lymphoma</i>) • chłoniak rozlany z dużych komórek B-ALK⁺ (<i>DLBCL with expression of full length ALK</i>) 	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, podtypy (<i>diffuse large B-cell lymphoma, subtypes</i>)	
	Chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (<i>T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma</i>)	Poprzednio wariant morfologiczny
	Pierwotny DLBCL mózgu (<i>primary DLBCL of the CNS</i>)	Chłoniak zlokalizowany pierwotnie w mózgu i gałce ocznej; odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem rozwoju
	Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych (<i>primary cutaneous DLBCL, leg type</i>)	Pierwotny skórny DLBCL (CD20 ⁺ , BCL2 ⁺ , BCL6 ⁺ , MUM1 ⁺ , FOX-P1 ⁺); klinicznie zmiany guzowate na nogach, często rozsiew w innych okolicach pozawęzłowych
	EBV⁺ DLBCL wieku podeszłego (<i>EBV positive DLBCL of the elderly</i>)*	Chorzy > 50. rż., z zakażeniem EBV oraz brakiem pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności; lokalizacja głównie pozawęzłowa (skóra, płuca, migdałki); chłoniak wywołany przez EBV u chorych z obniżoną, „starzejącą się” odpornością; rokowanie gorsze niż w DLBCL EBV ⁻
Chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (<i>mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma</i>)	Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (<i>primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma</i>)	
Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (<i>intravascular large B-cell lymphoma</i>)	Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (<i>intravascular large B-cell lymphoma</i>)	
	DLBCL związane z przewlekłym zapaleniem (<i>DLBCL associated with chronic inflammation</i>)	Chorzy starsi, związek z długotrwałym (> 10 lat), przewlekłym zapaleniem opłucnej, kości, tkanek miękkich okołostawowych i skóry; pierwotnie pozawęzłowy (głównie jama opłucnej); w większości przypadków związek z zakażeniem EBV

cd. →

Tabela 2. cd. Klasyfikacja agresywnych chłoniaków z komórek B [1, 3]

Table 2. cont. Classification of aggressive B-cell lymphomas [1, 3]

Klasyfikacja WHO 2001	Klasyfikacja WHO 2008	Ważne zmiany
<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i> Chłoniak rozlany z dużych komórek B-ALK ⁺ (<i>ALK-positive DLBCL</i>) Chłoniak plazmablastyczny (<i>plasmablastic lymphoma</i>)	Poprzednio rzadki wariant DLBCL Poprzednio wariant DLBCL; poszerzono kryteria jednostki, uwzględniając inne lokalizacje pozawęzłowe poza jamą ustną i inne stany upośledzonej odporności poza HIV; związany z zakażeniem EBV; komórki guza mają morfologię immunoblastów i plazmablastów z fenotypem dojrzałych komórek plazmatycznych (CD20 ⁺ , PAX5 ⁺ , CD138 ⁺ , MUM1 ⁺) Chłoniak rozwijający się na podłożu wieloogniskowej choroby Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8, zwykle u chorych HIV ⁺ ; komórki guza przypominają plazmablasty z ekspresją IgM i CD20
Pierwotny chłoniak wysiękowy (<i>primary effusion lymphoma</i>)	Pierwotny chłoniak wysiękowy (<i>primary effusion lymphoma</i>)	Rozwija się w jamie opłucnej, jamie osierdza i otrzewnej u osób z zakażeniem HHV-8, upośledzoną odpornością (HIV ⁺ , po przeszczepieniach narządowych) i towarzyszącym zakażeniem EBV
Chłoniak Burkitta (BL, <i>Burkitt lymphoma</i>): • endemiczny BL • sporadyczny BL • BL towarzyszący obniżonej odporności • BL z różnicowaniem plazmocytoïdnym • atypowy BL/ <i>Burkitt-like</i>	Chłoniak Burkitta (BL, <i>Burkitt lymphoma</i>): • endemiczny BL • sporadyczny BL • BL towarzyszący upośledzonej odporności <i>Przypadki graniczne (borderline cases)</i> Nieklasfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a HL (<i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features between DLBCL and Hodgkin lymphoma</i>) Nieklasfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a BL (<i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features between DLBCL and Burkitt lymphoma</i>)	Morfologicznie atypowy BL z immunofenotypem i cechami genetycznymi BL uznany za zwykłego BL; białaczkowa postać BL (wcześniejsza ostra białaczka limfoblastyczna L3) uznana za wariant BL U młodych mężczyzn; zlokalizowany w śródpiersiu przednim; morfologicznie i immunofenotypowo między pierwotnym chłoniakiem z dużych komórek B śródpiersia (PMBL) a klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) typu NS; jednoczesna ekspresja antygenów komórek B: CD45, CD20, BOB.1, OCT-2 i PAX5 i antygenów typowych dla komórek Hodgkina: CD30 i CD15; klinicznie bardziej agresywny niż PMBL i cHL Grupa agresywnych chłoniaków o wysokim indeksie proliferacyjnym i cechach morfologicznych, immunofenotypowych oraz genetycznych między BL i DLBCL, jednocześnie wykluczających przynależność do obu tych grup; część przypadków ma rearanżację <i>non-IG-MYC</i> i jednoczesną rearanżację genów <i>BCL2</i> lub/i <i>BCL6</i> (tzw. <i>double hit/triple hit lymphoma</i>) oraz liczne nieprawidłowości cytogenetyczne (<i>complex karyotype</i>); heterogenna kategoria utworzona w celu dalszych badań W obu jednostkach granicznych brak ustalonych schematów leczenia

Kolorem oznaczono warianty, podgrupy, podtypy i jednostki, a kursywą — nazwy w języku angielskim; *jednostki uznane przez WHO Working Group jako „tymczasowe”; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; EBV (Ebstein-Barr virus) — wirus Ebsteina-Barr; HHV-8 (human herpesvirus type 8) — ludzki wirus opryszczki typu 8; HIV (human immunodeficiency virus) — ludzki wirus niedoboru odporności

Indolentne chłoniaki z komórek B

Nowe kryteria diagnostyczne i warianty wcześniej zdefiniowanych chłoniaków

W nowym wydaniu klasyfikacji zweryfikowano kryteria diagnostyczne CLL dotyczące liczby komórek białaczkowych. Do rozpoznania CLL jest wymagana utrzymująca się przez 3 miesiące we krwi obwodowej limfocytoza z monoklonalnych komórek B z koekspresją CD5 i CD23 o wartościach większych lub równych $5 \times 10^9/l$. Zgodnie z raportem *The International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) [4] zajęcie narządów poza szpikiem lub cytopenia z wyparcia prawidłowego utkania szpikowego pozwala na rozpoznanie CLL przy mniejszej liczbie komórek białaczkowych. Jednak WHO nie precyzuje minimalnego zajęcia szpiku niezbędnego do rozpoznania CLL, a IWCLL sugeruje minimum 30% komórek białaczkowych. Chłoniak z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) polega na zajęciu narządów przez komórki o morfologii i fenotypie CLL, przy braku obrazu białaczkowego. Według IWCLL do rozpoznania wymagane są: limfadenopatia, brak cytopenii spowodowanej zajęciem szpiku i liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej mniejsza niż $5 \times 10^9/l$ [4].

Limfoproliferacje o morfologii i immunofenotypie podobnym do białaczki prolimfocytowej z komórek B, w których stwierdza się t(11;14), są obecnie klasyfikowane jako białaczkowa postać MCL [3].

Inna zmiana w klasyfikacji dotyczy związku chłoniaka limfoplazmocytozowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) z WM. Kryteria rozpoznania LPL pozostają takie, jak wcześniej. Makroglobulinemię Waldenströma włączono do morfologicznej diagnozy LPL z zajęciem szpiku i obecnością białka monoklonalnego klasy IgM. Paraproteinemia IgM może również towarzyszyć innym chłoniakom z komórek B [5]. Różnicowanie LPL z innymi chłoniakami, szczególnie chłoniakiem strefy brzeżnej, sprawia niekiedy trudności ze względu na podobieństwa morfologiczne i fenotypowe, dlatego w niektórych przypadkach dopuszcza się rozpoznanie SLL z różnicowaniem plazmatycznokomórkowym [3].

W IV wydaniu klasyfikacji opisano nowe warianty zdefiniowanych już jednostek. Przykładem jest wariant MCL bez ekspresji cykliny D1 i obecności t(11;14), który cechuje się tym samym profilem ekspresji genów i innymi cechami, co jego odpowiednik z dodatnią cykliną D1. Przypadki te charakteryzują się ekspresją cykliny D2 lub D3 [6]. Rozpoznanie MCL bez ekspresji cykliny D1 i t(11;14) to niełatwe zadanie diagnostyczne, ponieważ inne chłoniaki mogą morfologicznie przypominać utkanie

MCL, a w tym przypadku nie ma żadnego rutynowo stosowanego markera potwierdzającego rozpoznanie.

Chłoniak grudkowy

— stopniowanie, nowe warianty i podtypy

Przedmiotem dyskusji w klasyfikacji WHO z 2008 roku było stopniowanie w FL. Polega ono na ocenie liczby centroblastów (CB) w 10 dużych polach widzenia (hpf, *high power field*). Ostatecznie zdecydowano się na cztery stopnie: G1 (0–5 CB/hpf), G2 (6–15 CB/hpf), G3A (> 15 CB/hpf, ale centrocyty jeszcze obecne) i G3B (> 15 CB/hpf, tylko CB), kolejno od najlepszego do najmniej korzystnego rokowania [7]. Ze względu na podobny, indolentny przebieg kliniczny FL G1 i G2 rozróżnienie obu stopni nie jest obowiązkowe, dlatego w klasyfikacji WHO połączono przypadki z niewielką liczbą CB w jedną grupę — FL G1–2 (*low grade*). Rozróżnienie stopnia G3 na 3A *v.* 3B w zależności od występowania centrocytów jest obecnie obowiązkowe [3]. Mimo podobieństwa cytomorfologicznego, immunofenotypowego i genetycznego FL o budowie grudkowej w stopniu G3B do DLBCL pozostał on w obrębie rozpoznania FL [8]. Natomiast pola rozlanego utkania w FL o stopniu G3 (zawierające > 15 CB) muszą być, zgodnie z nową klasyfikacją, opisywane i traktowane jako DLBCL, co wiąże się z innym leczeniem. W raporcie patologicznym należy oddzielnie opisać DLBCL _% utkania oraz FL G3 (A lub B) _% utkania, a nie formułować rozpoznania FL G3 (A lub B) z rozlanymi polami [3].

Wyróżniono następujące nowe warianty FL: pierwotnego jelitowego FL i pozawęzłowego FL; ponadto za oddzielną jednostkę histokliniczną uznano pierwotnego skórno chłoniaka z ośrodków rozmnażania. Różnią się one od węzłowego FL obrazem klinicznym i patologicznym. Pierwotny jelitowy FL (*primary intestinal follicular centre lymphoma*) charakteryzuje się innym obrazem klinicznym niż jego węzłowy odpowiednik, mimo takiej samej morfologii, immunofenotypu i cech genetycznych. Rozwija się głównie w dwunastnicy jako choroba zlokalizowana o bardzo dobrym rokowaniu [9]. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (*primary cutaneous follicle centre lymphoma*) jest również klinicznie indolentnym, zlokalizowanym, pozawęzłowym FL, rozwijającym się w skórze głowy i szyi. W odróżnieniu od węzłowego FL w większości przypadków nie obserwuje się ekspresji BCL2 i CD10 oraz nie stwierdza się t(14;18)(q32;q21) [10].

Nowe zdefiniowane „tymczasowo” chłoniaki

Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny (*splenic B-cell lymphoma/leuke-*

nia, unclassifiable) obejmuje klonalne limfoproliferyacje z małych komórek B zajmujące śledzionę, które nie spełniają kryteriów żadnego z wcześniej zdefiniowanych przez WHO chłoniaków. Wśród tej kategorii wyróżniono dwie „tymczasowe” jednostki — chłoniaka rozlanego z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*) i wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, *hairy cell leukemia — variant*), których kryteria nie są jeszcze do końca zdefiniowane [3]. Chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony jest rzadką chorobą o postaci białaczkowej, w której limfocyty naciekają w sposób rozlany miazgę czerwoną znacznie powiększonej śledziony. Należy wykluczyć nacieki CLL, HCL, LPL i białaczki prolimfocytowej z komórek B. Do rozpoznania chłoniaka rozlanego z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony jest wymagane histopatologiczne badanie śledziony, ale diagnozę tę sugeruje obecność w szpiku nacieków zlokalizowanych tylko w zatokach i limfocytów z wypustkami („włochatych”) we krwi obwodowej. Komórki chłoniaka są CD20⁺, DBA44⁺ i IgD⁻. Brak antygenów CD25, CD103 i aneksyny A1 oraz TRAP odróżnia tę jednostkę od HCL. Jest to choroba przewlekła, charakteryzująca się dobrą odpowiedzią hematologiczną po splenektomii [11]. Wariant białaczki włochatokomórkowej obejmuje limfoproliferyacje z komórek B, które przypominają klasyczną HCL, ale wykazują odrębności hematologiczne (leukocytozę, obecność monocytów), cytologiczne (cechy cytologiczne komórek między HCL i białaczką prolimfocytową z komórek B) i immunofenotypowe (brak CD25, aneksyny A1 i TRAP). Przypadki te są odporne na leczenie stosowane w HCL (np. kładrybinę) [12].

„Wczesne” zmiany limfoproliferyacyjne

Wczesne zmiany przednowotworowe, dobrze znane w ogólnej patologii jako dysplazja lub rak *in situ*, są dość trudne do uchwycenia w patologii nowotworów układu chłonnego. W klasyfikacji WHO z 2008 roku poruszono problem niewielkich populacji klonalnych komórek B, które nie spełniają kryteriów objawowych chłoniaków. Wydaje się, że mają one niewielkie znaczenie w dalszym rozwoju tych nowotworów [13]. Klonalne limfocyty B pamięci z t(14;18)(q32;q21) występują we krwi obwodowej u około 70% zdrowych dorosłych osób, ale najprawdopodobniej nie wykazują innych zaburzeń genetycznych, koniecznych do rozwoju chłoniaka [14]. U 3,5% zdrowych osób powyżej 40. roku życia i u więcej niż 10% chorych badanych z powodu limfocytozy obserwuje się we krwi obwodowej nie-

wielką liczbę monoklonalnych komórek B o fenotypie CLL. Część z tych komórek wykazuje również nieprawidłowości genetyczne występujące w dobrze rokującej postaci CLL. Nie jest obecnie jasne, czy MBL może być stanem prekursorowym dla CLL, chociaż częściej występuje w rodzinach chorych na CLL i w 1,1% przypadków na rok ulega progresji do CLL [15, 16]. Monoklonalna limfocytoza z komórek B CD5⁻ może odpowiadać podobnemu zjawisku w innych chłoniakach z komórek B [17]. W nowej klasyfikacji opisano wczesne zmiany *in situ* w FL i MCL. Chłoniak grudkowy *in situ* (*intrafollicular neoplasia* „*in situ*” *follicular lymphoma*) polega na występowaniu w morfologicznie odczynowej tkance chłonnej jednego lub więcej ośrodków rozmnażania, w których CB i centrocyty wykazują ekspresję BCL2 oraz posiadają t(14;18)(q32;q21). W części przypadków w guzkach obserwowano typową dla FL monomorficzną populację komórek (głównie centrocyty). Znaczenie tego zjawiska jest jeszcze niejasne, ponieważ u większości chorych obserwowanych przez Conga i wsp. [18] FL nie rozwinął się, a u części występował wcześniej lub jednocześnie w innej lokalizacji. Tylko w kilku przypadkach był stanem prekursorowym dla FL. Rozpoznanie FL *in situ* wymaga wykluczenia FL w innej lokalizacji lub dalszej obserwacji. Adam i wsp. [19] zaobserwowali odwrotne zjawisko, polegające na występowaniu nielicznych odczynowych ośrodków rozmnażania w węzłach chłonnych z FL. Miało to związek z mniejszym klinicznym stopniem zaawansowania choroby. Nodit i wsp. [20] opisali MCL *in situ*, który charakteryzuje się występowaniem nielicznych komórek z ekspresją cykliny D1 w wewnętrznej części strefy płaszczki odczynowych guzków chłonnych.

Chłoniaki związane z wiekiem jako specyficzne jednostki chorobowe

W IV wydaniu klasyfikacji uznano wiek chorych za ważny czynnik w tworzeniu definicji nowych jednostek. Opisano dwa chłoniaki dziecięce, które są chorobami zlokalizowanymi i charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem. Dziecięcy FL (*pediatric follicular lymphoma*) zajmuje szyjne węzły chłonne, pierścień Waldeyera oraz może być zlokalizowany pozawęzłowo, głównie w jądrach [21]. Chłoniak ten ma inną patogenezę niż jego odpowiednik występujący u dorosłych, ponieważ najczęściej nie wykazuje ekspresji BCL2 i t(14;18)(q32;q21). W obrazie morfologicznym są widoczne duże nowotworowe ośrodki w stopniu G3 i bez ekspresji BCL2, dlatego różnicowanie z odczynowym rozrostem ośrodków z obecnością monoklonalnych ko-

mórek B jest nietrywialnym zadaniem diagnostycznym [22]. Dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (*pediatric nodal marginal zone lymphoma*) występuje głównie u chłopców. Zajmuje węzły chłonne okolicy głowy i szyi. Zwykle jest rozpoznawany w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego i charakteryzuje się długimi przeżyciami po leczeniu miejscowym. W przeciwieństwie do węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej dorosłych rozwija się wokół ośrodków z cechami progresywnej transformacji, ale fenotyp komórek chłoniaka jest podobny [23].

Agresywne chłoniaki z komórek B

Chłoniaki z dużych komórek B to heterogenna grupa chorób. W nowej klasyfikacji różnorodność cech morfologicznych, fenotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału na warianty, podtypy i jednostki histokliniczne. Niektóre jednostki z nakładającymi się cechami morfologicznymi wydzielono na podstawie obrazu klinicznego [3].

Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony — warianty morfologiczne oraz podgrupy molekularne i immunohistochemiczne

Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS *not otherwise specified*) obejmuje dużą grupę chłoniaków z dużych komórek B, których nie można jednoznacznie zakwalifikować jako specyficznych podtypów i jednostek histoklinicznych. W obrębie tej jednostki wyróżnia się warianty morfologiczne oraz podgrupy molekularne i immunohistochemiczne.

Warianty morfologiczne (centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny) mają charakterystyczny obraz histopatologiczny, ale nie są biologicznie i klinicznie odrębnymi jednostkami. Zwrócenie uwagi na pewne warianty DLBCL ma znaczenie w codziennej pracy patomorfologa, szczególnie w różnicowaniu z innymi jednostkami o podobnej morfologii, a wymagającymi innego leczenia, na przykład chłoniak anaplastyczny *v.* rak anaplastyczny lub DLBCL z licznymi komórkami T i/lub histiocytami *v.* chłoniak z obwodowych limfocytów T *v.* chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów. Część autorów uważa wariant immunoblastyczny za niekorzystny czynnik rokowniczy [3]. Podgrupy molekularne DLBCL, NOS wyodrębniono na podstawie profilu ekspresji genów. Chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell-like*) i z aktywowanych komórek B

(ABC, *activated B-cell-like*) opisali po raz pierwszy w 2000 roku Alizadeh i wsp. [24]. Obie podgrupy posiadają również inne aberracje chromosomalne i ich rozróżnienie ma znaczenie prognostyczne. Chorzy na DLBCL GCB charakteryzują się dłuższymi przeżyciami i późniejszymi wznowami niż chorzy na DLBCL ABC [25]. Podgrupy molekularne nie mają charakterystycznej morfologii, chociaż wariant immunoblastyczny występuje częściej w DLBCL ABC. Badania profilu ekspresji genów nie są dostępne w rutynowej diagnostyce chłoniaków, dlatego Hans i wsp. [26] „przetłumaczyli” podgrupy molekularne na podgrupy immunohistochemiczne. Chłoniaki z ekspresją CD10, jak również o fenotypie CD10⁻, bcl-6⁺ i IRF4/MUM1⁻, są uważane za GCB. Wszystkie inne klasyfikuje się jako *non-germinal center B-cell-like (non-GCB)*. Kolejną podgrupą immunohistochemiczną jest DLBCL z ekspresją CD5 [27]. Okazało się, że podgrupy immunohistochemiczne nie korelują w pełni z podgrupami molekularnymi. Zamieszczone w raporcie patologa dane o podgrupach immunohistochemicznych DLBCL, NOS mają obecnie znaczenie informacyjne i do pewnego stopnia prognostyczne, natomiast nie można na ich podstawie wyciągnąć wniosków dotyczących sposobu leczenia. Sytuacja ta może się zmienić wraz z wprowadzeniem eksperymentalnych programów leczenia opartych na konkretnych biomarkerach, co być może się stanie w najbliższych latach [13].

Chłoniaki z dużych komórek B — podtypy i jednostki histokliniczne

Wśród DLBCL zakwalifikowanych jako podtypy opisano trzy nowe jednostki histokliniczne, głównie na podstawie obrazu klinicznego: pierwotnego DLBCL mózgu, pierwotnego skórno-DLBCL kończyn dolnych i EBV⁺ DLBCL wieku podeszłego. Pierwotny DLBCL mózgu rozwija się w mózgu i gałce ocznej. Aby go rozpoznać, należy wykluczyć chłoniaki opony twardej, wewnątrznaczyniowego chłoniaka z dużych komórek B, wtórne zajęcie mózgu przez DLBCL i chłoniaki u chorych z obniżoną odpornością [28]. Poza charakterystycznym obrazem klinicznym chłoniak ten ma odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija. Dotyczy to między innymi braku ekspresji białek HLA klas I i II, co pozwala komórkom guza na uniknięcie kontroli immunologicznej [29]. Podobna sytuacja immunologiczna dotyczy jąder, z czego wynikają podobieństwa biologiczne chłoniaków w obu lokalizacjach [30]. Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych jest drugim pierwotnym chłoniakiem skórnym z komórek B po raz pierwszy zamieszczonym

w klasyfikacji WHO. W przeciwieństwie do omawianego wcześniej pierwotnego skórno-chłoniaka z ośrodków rozmnażania jest zbudowany z dużych stransformowanych komórek wykazujących ekspresję BCL2, IRF4/MUM1 i FOX-P1. Rozwijają się najczęściej na kończynach dolnych i cechuje się złym rokowaniem [31].

W nowej klasyfikacji szczególną uwagę zwrócono na znaczenie roli EBV i HHV-8 oraz stanu obniżonej odporności w patogenezie chłoniaków z dużych komórek B. Wynikiem było wprowadzenie nowych i uzupełnienie definicji uznanych już jednostek histoklinicznych. Można do nich zaliczyć EBV⁺ DLBCL wieku podeszłego, DLBCL związanego z przewlekłym zapaleniem i chłoniaka z dużych komórek B rozwijającego się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8 [3].

Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z zakażeniem EBV (EBV⁺ DLBCL) wieku podeszłego i DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem nie mają charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających je od DLBCL, NOS. Rozpoznaje się je na podstawie cech kliniczno-biologicznych. Są to chłoniaki wywołane przez EBV u chorych z upośledzoną odpornością, której przyczyną jest „starzejący się” układ immunologiczny i przewlekłe zapalenie [32]. Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z zakażeniem EBV wieku podeszłego występuje u osób powyżej 50. roku życia, u których nie udokumentowano pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności. Należy wykluczyć inne chłoniaki związane z zakażeniem EBV, takie jak: *lymphomatoid granulomatosis*, chłoniaka plazmablastycznego, pierwotnego chłoniaka wysiękowego i DLBCL związanego z przewlekłym zapaleniem. Chłoniak ten rozwija się głównie w okolicach pozawęzłowych — w skórze, płucach, migdałkach i żołądku. Jest to proces agresywny, zwykle o wysokim *International Prognostic Index* (IPI) i średniej przeżycia około 2 lat. Morfologicznie są widoczne duże polimorficzne komórki i komórki przypominające komórki Hodgkina i Reed-Sternberga (HRS, *Hodgkin and Reed-Sternberg*) oraz pola martwicy. Komórki guza wykazują ekspresję CD20, MUM1, EBV-LMP1 i EBNA-2, natomiast odczyny z CD10 i BCL6 są zwykle ujemne. W przypadkach z obecnością komórek o morfologii immunoblastów i plazmablastów zwykle nie stwierdza się ekspresji CD20 [33]. Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym 10 lub więcej lat przewlekłym procesie zapalnym. W większości

przypadków można wykazać związek z zakażeniem EBV. Najczęściej powstaje w jamie opłucnej u chorych z długotrwałym ropnym zapaleniem opłucnej wywołanym sztuczną odmą, stosowaną w leczeniu gruźliczego zapalenia opłucnej i płuc. Klinicznie charakteryzuje się masą guzową w opłucnej lub, rzadziej, w płucach. Może być również zlokalizowany w kościach po ich przewlekłym zapaleniu lub zastosowaniu metalowych implantów, w stawach i tkankach miękkich okołostawowych oraz w miejscu przewlekłych owrzodzeń skóry. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni się od DLBCL, NOS. W części przypadków można wykazać różnicowanie plazmatycznokomórkowe, co wiąże się z utratą ekspresji CD20 i występowaniem antygenu CD138. Profil ekspresji genów jest inny niż w węzłowym DLBCL. W badaniach cytogenetycznych obserwuje się złożony kariotyp z licznymi nieprawidłowościami. Przebieg jest agresywny; 5-letnie przeżycie obserwuje się u około 20% chorych [34]. Pierwotny chłoniak wysiękowy zlokalizowany w jamie opłucnej różni się od DLBCL związanego z przewlekłym zapaleniem w tej lokalizacji występowaniem komórek chłoniaka w wysięku opłucnowym, przy jednoczesnym braku guza. Ponadto rozwija się u osób z zakażeniem HHV-8, upośledzoną odpornością w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub po przeszczepieniach narządowych. W części przypadków można wykazać towarzyszące zakażenie EBV. Komórki guza mają morfologię immunoblastów i plazmablastów z ekspresją CD138, EMA i CD30 oraz brakiem antygenów komórek B (CD20 i CD79a) i immunoglobulin [35].

Wieloogniskowa choroba Castlemana jest związana z zakażeniem HHV-8 i w tych warunkach może się rozwinąć specyficzny typ chłoniaka z dużych komórek B, szczególnie u chorych zakażonych HIV. Pacjenci, oprócz klinicznych cech choroby Castlemana, charakteryzują się głębokim upośledzeniem odporności, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz często towarzyszącym mięsakiem Kaposiego. Chłoniaka tego początkowo opisywano jako plazmablastyczny, ponieważ jego komórki morfologicznie przypominają plazmablasty i zawierają w cytoplazmie złogi IgM. Jednak komórki guza odpowiadają dziewiczemu komórkom plazmatycznym bez hipermutacji somatycznej genów *IG*, które często wykazują ekspresję CD20 [36]. Ten typ chłoniaka powinien być różnicowany z chłoniakiem plazmablastycznym. W klasyfikacji WHO z 2001 roku chłoniaka plazmablastycznego opisywano jako wariant DLBCL rozwijający się w jamie ustnej u chorych zakażonych HIV. W nowej klasyfikacji

uznano go za odrębną jednostkę histokliniczną i poszerzono jego kryteria diagnostyczne, uwzględniając inne niż jama ustna pozawęzłowe lokalizacje (zatoki, oko, skóra, kości, tkanki miękkie) oraz inne stany obniżonej odporności poza związanymi z zakażeniem HIV. Komórki guza mają morfologię immunoblastów i plazmablastów z fenotypem dojrziałych komórek plazmatycznych (CD138⁺, MUM1⁺, CD20⁻, PAX5⁻). W przeciwieństwie do komórek poprzedniego chłoniaka charakteryzują się hipermutacją genów *IG* oraz związkiem z zakażeniem EBV [37].

Chłoniak Burkitta

W nowej klasyfikacji pozostał podział BL na trzy warianty epidemiologiczne — endemiczny, sporadyczny i towarzyszący upośledzonej odporności. Występujący w poprzedniej klasyfikacji atypowy BL, charakteryzujący się innym obrazem morfologicznym (większym polimorfizmem jąder komórkowych i mniejszą liczbą wyraźnych jąder), ale wykazujący immunofenotyp i nieprawidłowości genetyczne typowe dla BL, uznano obecnie za zwykłego BL. Wykazano, że atypowe morfologicznie przypadki mają profil ekspresji genów podobny do klasycznego BL [38]. Białaczkową postać BL bez wyraźnego powiększenia węzłów chłonnych, określaną wcześniej jako ostrą białaczką limfoblastyczną L3, uznano obecnie za wariant BL [3]. Immunofenotypowo BL charakteryzuje się ekspresją CD10 i BCL6, brakiem ekspresji białka BCL2 i wysokim indeksem proliferacyjnym (Ki67/MIB1 > 90%) [39]. Oznaczanie białka MYC w immunohistochemii jest nie swoiste. Zwykle występuje rearanżacja genu *IG-MYC*, która towarzyszy prostemu kariotypowi. Rearanżacje genów *BCL2* i *BCL6* nie występują [38, 40].

Nieklasyfikowalne chłoniaki z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta lub klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Jakiś czas temu zauważono występowanie chłoniaków o nakładających się cechach morfologicznych i immunohistochemicznych między cHL a niektórymi chłoniakami z dużych komórek B — najczęściej pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) a cHL typu *nodular sclerosis* (NS) [41]. Dotychczas rozpoznawano jedną z tych chorób, chociaż zaobserwowano biologiczną *grey zone* między tymi jednostkami. Obie występują u młodych dorosłych, zajmują śródpiersie i wykazują podobny profil ekspresji genów [42]. Wcześniej takie przypadki nazywano „chłoniakami szarej strefy”

lub „chłoniakami z dużych komórek B z cechami chłoniaka Hodgkina”. W nowej klasyfikacji WHO wprowadzono dla tych przypadków nową „tymczasową” jednostkę — nieklasyfikowalnego chłoniaka z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a cHL (DLBCL/HL) [3]. Chłoniak ten występuje najczęściej u młodych mężczyzn, w śródpiersiu przednim, chociaż zdarzają się przypadki pierwotnego zajęcia obwodowych węzłów chłonnych. Ma morfologię cHL, ale fenotyp DLBCL i *vice versa*. Jest zbudowany z pól dużych i pleomorficznych komórek przypominających komórki lakunarne i komórki Hodgkina. Towarzyszy im włóknienie, nacieki zapalne i martwica utkania. Cechą charakterystyczną jest też zróżnicowana morfologia w zależności od części guza, miejscami jak cHL, miejscami przypominająca DLBCL. Komórki nowotworowe w przeciwieństwie do większości klasycznych komórek HRS wykazują ekspresję CD45 oraz antygenów i czynników transkrypcyjnych komórek B (CD20, PAX-5, BOB.1 i OCT-2), przy jednoczesnej ekspresji antygenów CD30 i CD15 typowych dla komórek HRS. Silna ekspresja CD15 w przypadkach przypominających morfologicznie chłoniaka z dużych komórek B lub silna i rozlana ekspresja CD20 i/lub innych markerów komórek B w przypadkach morfologicznie odpowiadających cHL, ale z licznymi dużymi komórkami nowotworowymi, są ważnymi cechami kwalifikującymi do tej grupy. U części chorych cHL może wyprzedzać pojawienie się PMBL i odwrotnie; ponadto obie jednostki mogą występować jednocześnie jako chłoniak złożony [43]. Przebieg kliniczny jest bardziej agresywny niż PMBL lub cHL typu NS. Brakuje ustalonych metod leczenia, ale zwykle stosuje się chemioterapię, jak w DLBCL [44].

Nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a BL (DLBCL/BL), jest drugą graniczną jednostką zaproponowaną w nowej klasyfikacji WHO. Powstała ona w wyniku pojawiających się niekiedy trudności z odróżnieniem BL od DLBCL, który również może wykazywać translokację *MYC* [45]. Niejednoznaczne raporty patologów w tych przypadkach sprawiały kłopoty klinicytom, ze względu na inny typ leczenia w obu chłoniakach. Przyczyniały się również do złej klasyfikacji chorych do udziału w próbach klinicznych służących ocenie różnych schematów terapeutycznych. Omawiana jednostka obejmuje heterogenną grupę agresywnych chłoniaków, wykazujących właściwości charakterystyczne zarówno dla BL, jak i DLBCL, jednak z obecnością cech uniemożliwiających zakwalifikowanie do jednego z tych dwóch typów. Cechy odróżniające od BL lub DLBCL mogą dotyczyć jednego lub kilku punktów

w obrębie morfologii, immunofenotypu oraz zakresu zmian genetycznych. Część takich chłoniaków była poprzednio klasyfikowana jako *Burkitt-like* [3].

Większość DLBCL/BL to przypadki, w których patolog rozważa rozpoznanie BL, ale nie może go w pełni potwierdzić. Charakteryzują się immunofenotypem BL, wysokim indeksem proliferacyjnym (Ki67/MIB1 > 90%) i obrazem *starry sky*, ale komórki guza wykazują odchylenia od typowej morfologii BL. Inne przypadki charakteryzują się typową dla BL morfologią, ale cechują je odchylenia w zakresie fenotypu, na przykład silna ekspresja BCL2 i/lub indeks proliferacyjny Ki67/MIB1 poniżej 90%. Należy zaznaczyć, że chłoniaki z utkaniem typowym dla DLBCL nie powinny być zaliczane do tej grupy, nawet w przypadku bardzo wysokiego indeksu proliferacyjnego Ki67/MIB1 wynoszącego ponad 90%, występowania translokacji *MYC* czy też nietypowego fenotypu. W około 15% przypadków DLBCL stwierdza się translokację *MYC*, a w nielicznych — indeks proliferacyjny sięgający 100% [46]. Istotny jest fakt, że większość przypadków DLBCL z translokacją *MYC* ma profil molekularny DLBCL, a nie BL [47].

Istotną cechą kategorii DLBCL/BL, wykluczającą rozpoznanie BL, jest niezgodność w zakresie zmian genetycznych. Typowe BL wykazują rearanżację genu *MYC* (lokalizacja 8q24), prowadzącą do przeniesienia części kodującej genu w region promotora jednego z genów immunoglobulin (*IGH/14q32* bądź *IGL/22q11* lub *IGK/2p12*). Taka typowa rearanżacja *MYC* charakteryzuje także większość omawianych chłoniaków granicznych, natomiast rzadko występuje w DLBCL. Jednak obecność rearanżacji *MYC* w DLBCL/BL może być również efektem jego transpozycji w miejsce niezwiązane z *locus IG*. Rearanżacje typu *non-IG-MYC*, notowane w rzadkich przypadkach DLBCL, są cechą wykluczającą z grupy BL, a w obecności innych cech zgodnych z BL wskazują na rozpoznanie DLBCL/BL. W grupie chłoniaków z typową rearanżacją *IG-MYC* rozpoznanie BL wyklucza także równoczesna obecność rearanżacji genów *BCL2/18q21* lub *BCL6/3q27* (tzw. *double hit/triple hit lymphoma*). Zarówno analiza cytogenetyczna przypadków z nietypową rearanżacją *MYC* (*non IG-MYC*), jak i chłoniaków „*double/triple hit*” wykazuje zwykle kariotyp złożony, charakteryzujący się występowaniem licznych nieprawidłowości cytogenetycznych (*complex karyotype*). W klasycznych BL zwykle jedyną nieprawidłowością jest translokacja t(8;14) lub wariant t(8;22)/t(2;8) — zmiany te są morfologicznym obrazem rearanżacji *IG-MYC* [48]. Do grupy chłoniaków

niaków granicznych DLBCL/BL nie powinno się zaliczać typowego morfologicznie DLBCL z rearanżacją *MYC* oraz typowego BL, w którym nie stwierdza się rearanżacji *MYC*. W badaniach profilu ekspresji genów w omawianych chłoniakach, przeprowadzonych przez Dave'a i wsp. [47], wykazano podobieństwa do klasycznego BL; w innych [48] sugeruje się konieczność odróżnienia tych nowotworów od BL. Są to agresywne chłoniaki o niepomyślnym rokowaniu, w większości przypadków zarówno odporne na leczenie stosowane w BL, jak i schemat cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP, *cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone*) [49]. Niewykluczone, że agresywny przebieg tych chłoniaków wiąże się z jednoczesną ekspresją onkoprotein związanych z proliferacją (*MYC*) i hamujących apoptozę (*BCL2*) [46].

Wydzielenie dwóch chłoniaków granicznych jako formalnych jednostek ułatwiło pracę patologom, którzy wcześniej byli zmuszeni do rozpoznawania jednostek nieklasyfikowalnych. Istnieje jednak obawa, że kategoria ta będzie nadużywana i będą do niej włączane nie tylko przypadki naprawdę pośrednie, ale również takie, które wykazują niewielkie odstępstwa od zdefiniowanych już chłoniaków — BL, DLBCL i HL. Sytuację utrudnia brak „złoty standardów” diagnostycznych zarówno dla BL i PMBL, jak i dla heterogennej grupy przypadków granicznych. Być może badania przeprowadzone w najbliższych latach pozwolą lepiej poznać biologię i klinikę chłoniaków o cechach pośrednich i ustalić schematy diagnostyczne i terapeutyczne [46].

Podsumowanie

Klasyfikacja WHO stanowi uniwersalny *consensus* klasyfikacji chłoniaków z komórek B. W IV wydaniu udoskonalono ich definicje i kryteria diagnostyczne. Do najważniejszych nowych koncepcji można zaliczyć zdefiniowanie wczesnych zmian limfoproliferacyjnych, uznanie wieku chorych i topografii zmian jako ważnego kryterium klasyfikacyjnego, podkreślenie znaczenia roli EBV i HHV-8 w patogenezie chłoniaków oraz wyodrębnienie chłoniaków z nakładającymi się cechami między DLBCL i BL lub cHL.

Celem nowych kierunków badań będzie wyodrębnienie nowych „tymczasowych” jednostek na podstawie aktualnych wyników badań biologicznych, molekularnych i genetycznych, wyjaśnienie klinicznego znaczenia wczesnych zmian limfoproliferacyjnych i chłoniaków dziecięcych oraz ustalenie roli biomarkerów w rokowaniu i terapii celowanej chłoniaków.

Podziękowania

Serdecznie dziękuję Pani dr n. med. Barbarze Pieńkowskiej-Greli, Kierownikowi Samodzielnej Pracowni Cytogenetyki Instytutu Onkologii — Centrum w Warszawie, za cenne uwagi merytoryczne.

Piśmiennictwo

- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (red.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.
- Chan J.K., Banks P.M., Cleary M.L. i wsp. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathology* 1994; 25: 517–536.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute — Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
- Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. i wsp. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 110–115.
- Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005; 106: 4315–4321.
- Ganti A.K., Weisenburger D.D., Smith L.M. i wsp. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 920–927.
- Bosga-Bouwer A.G., van den Berg A., Haralambieva E. i wsp. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum. Pathol.* 2006; 37: 528–533.
- Shia J., Teruya-Feldstein J., Pan D. i wsp. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 216–224.
- Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
- Traverse-Glehen A., Baseggio L., Bauchu E.C. i wsp. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? *Blood* 2008; 111: 2253–2260.
- Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003; 16: 41–56.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Isaacson P.G. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384–4399.
- Roulland S., Navarro J.M., Grenot P. i wsp. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 2425–2431.
- Marti G.E., Rawstron A.C., Ghia P. i wsp. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 325–332.
- Rawstron A.C., Green M.J., Kuzmicki A. i wsp. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002; 100: 635–639.
- Amato D., Oscier D.G., Davis Z. i wsp. Cytogenetic aberrations and immunoglobulin VH gene mutations in clinically benign CD5-monoclonal B-cell lymphocytosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 128: 333–338.
- Cong P., Raffeld M., Teruya-Feldstein J., Sorbara L., Pittaluga S., Jaffe E.S. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002; 99: 3376–3382.
- Adam P., Katzenberger T., Eifert M. i wsp. Presence of preserved reactive germinal centers in follicular lymphoma is a strong histopathologic indicator of limited disease stage. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1661–1664.
- Nodit L., Bahler D.W., Jacobs S.A., Locker J., Swerdlow S.H. Indolent mantle cell lymphoma with nodal involvement and mutated immunoglobulin heavy chain genes. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 1030–1034.
- Lorsbach R.B., Shay-Seymore D., Moore J. i wsp. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002; 99: 1959–1964.
- Kussick S.J., Kalnoski M., Brazier R.M., Wood B.L. Prominent clonal B-cell populations identified by flow cytometry in histologically reactive lymphoid proliferations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 464–472.
- Taddeus-Heath L., Pittaluga S., Sorbara L., Bussey M., Raffeld M., Jaffe E.S. Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 522–531.
- Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. i wsp. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–511.
- Bea S., Zettl A., Wright G. i wsp. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005; 106: 3183–3190.
- Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–282.
- Yamaguchi M., Nakamura N., Suzuki R. i wsp. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica* 2008; 93: 1195–1202.
- Hochberg F.H., Baehring J.M., Hochberg E.P. Primary CNS lymphoma. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3: 24–35.
- Booman M., Douwes J., Glas A.M. i wsp. Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2698–2705.
- Booman M., Douwes J., Legdeur M.C., van Baarlen J., Schuurings E., Kluin P. From brain to testis: immune escape and clonal selection in a B-cell lymphoma with selective outgrowth in two immune sanctuaries [correction of sanctuaries]. *Haematologica* 2007; 92: e69–e71.
- Vermeer M.H., Geelen F.A., van Haselen C.W. i wsp. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis.

- Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1304–1308.
32. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 801–812.
33. Oyama T., Yamamoto K., Asano N. i wsp. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5124–5132.
34. Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2006; 46: 5–10.
35. Nador R.G., Cesarman E., Chadburn A. i wsp. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645–656.
36. Dupin N., Diss T.L., Kellam P. i wsp. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000; 95: 1406–1412.
37. Colomo L., Loong F., Rives S. i wsp. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 736–747.
38. Hummel M., Bentink S., Berger H. i wsp. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2419–2430.
39. Dogan A., Bagdi E., Munson P., Isaacson P.G. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 846–852.
40. Boerma E.G., Siebert R., Kluin P.M., Baudis M. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia* 2009; 23: 225–234.
41. Jaffe E.S., Zarate-Osorno A., Medeiros L.J. The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas-lessons learned from composite and sequential malignancies. *Semin. Diagn. Pathol.* 1992; 9: 297–303.
42. Savage K.J., Monti S., Kutok J.L. i wsp. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3871–3879.
43. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P. i wsp. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1411–1421.
44. Zinzani P.L., Martelli M., Magagnoli M. i wsp. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's-like: a randomized trial of ABVD versus MACOP-B with and without radiation therapy. *Blood* 1998; 92: 790–794.
45. Haralambieva E., Boerma E.J., van Imhoff G.W. i wsp. Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1086–1094.
46. Hasserjian R.P., Ott G., Elenitoba-Johnson K.S., Balague-Ponz O., de Jong D., de Leval L. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. *J. Hematop.* 2009; 2: 89–95.
47. Dave S.S., Fu K., Wright G.W. i wsp. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2431–2442.
48. Karsan A., Gascoyne R.D., Coupland R.W., Shepherd J.D., Phillips G.L., Horsman D.E. Combination of t(14;18) and a Burkitt's type translocation in B-cell malignancies. *Leuk. Lymphoma* 1993; 10: 433–441.
49. Mead G.M., Barrans S.L., Qian W. i wsp. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008; 112: 2248–2260.