

## WYBRANE CHŁONIAKI ŚRÓDPIERSIA.

### III. CHŁONIAK SZAREJ STREFY W ŚRÓDPIERSIU (MGZL)

## SELECTED MEDIASTINAL LYMPHOMAS.

### III. MEDIASTINAL GREY ZONE LYMPHOMA (MGZL)

**Grażyna Poniatowska-Broniek, Marian Sulik**

*Katedra Patomorfologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie*

#### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Niniejsze opracowanie przedstawia aktualną definicję, charakterystykę patomorfologiczną i obraz kliniczny MGZL. W ostatnich latach zwrócono uwagę na wspólne cechy łączące klasycznego chłoniaka Hodgkina (CHL) i chłoniaka niehodgkinowskiego, szczególnie na wspólne cechy pomiędzy podtypem CHL stwardnieniem guzkowym (NSCHL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBL). Występują one u młodych dorosłych, głównie kobiet i są umiejscowione w śródpiersiu. Wymagają różnych programów leczenia, bardziej agresywnych w przypadku PMBL.

**Omówienie.** Mimo znacznego postępu w immunohistochemii i biologii molekularnej, zdarza się, że różnicowanie pomiędzy CHL i PMBL jest bardzo trudne, a czasami wręcz niemożliwe. Obraz histologiczny oparty na barwieniu hematoksyliną i eozyną jest odmienny od spodziewanego obrazu immunohistochemicznego. Dla tych przypadków w nowej klasyfikacji WHO 2008 utworzono jednostkę, która w literaturze była znana pod nazwą szara strefa. Większość pacjentów to mężczyźni z masą guza w śródpiersiu. Diagnostyka jest bardzo trudna i opiera się na klinicznych, histologicznych, immunohistochemicznych i genetycznych cechach. MGZL może objawić się na początku w postaci chłoniaka złożonego albo w czasie trwania choroby pojawianiem się kolejno po sobie postaci obu chłoniaków.

Obraz morfologiczny jest różnorodny i, jak wynika z definicji jednostki, nakładają się cechy morfologiczne CHL i MLBC. Komórki nowotworowe wykazują markery

limfocytu B o różnym nasileniu. Często dodatnie są odczyny CD30 i CD15, co jest bardziej charakterystyczne i częstsze w CHL.

Pola przypominające HL wykazują silną i rozlaną ekspresją CD20+. Ekspresja CD15 jest ujemna, zaś pola przypominające MLBCL wykazują ekspresję CD15+ i CD30+ i brak albo słabą ekspresję CD20.

**Wnioski.** Morfologiczne cechy przypominające PMBL lub CHL w MGZL nie pokrywają się z cechami immunohistochemicznymi typowych przypadków tych chłoniaków.

### ABSTRACT

**Introduction.** This paper presents current definitions, summary and description of the pathology and clinical features of mediastinal grey zone lymphoma (MGZL). In recent years, an overlap in biologic and morphologic features has been identified between classical Hodgkin lymphoma (CHL) and B-cell non Hodgkin lymphoma, especially between CHL nodular sclerosis (NSCHL) and primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL).

**Discussion.** Despite advances in immunohistochemistry and molecular biology, in rare cases, the distinction between CHL and PMBL has remained difficult to be established and sometimes it cannot be resolved. Histological image based on hematoxylin and eosin stains and the immunophenotype are discordant. For this reason, a new category was created in the WHO classification of 2008 to accommodate those cases, which had been referred to in the literature as 'grey-zone lymphomas'. The majority of such patients reveal mediastinal masses, and there is an increased male incidence. Diagnosis is very difficult, and it is based on a combination of clinical, histological, immunophenotypic and genotypic features. Initially, MGZL may be revealed in the form of a complex lymphoma, and during the course of the disease as each of the two lymphomas. The morphological image is varied and, as it is clear from the definition of MGZL, morphological features of CHL and MLBC overlap. Tumour cells show lymphocyte B markers of a varying intensity. Often, CD30 and CD15 reactions are positive, which is more typical of and frequent in CHL. The boxes resembling HL show a strong and disseminated CD20+ expression. CD15 expression is negative. The boxes reminiscent of MLBCL show the expression of CD15+ and CD30+ and negative or weak expression of CD20.

**Conclusions.** Summing up, morphological features of MGZL reminiscent of PMBL or CHL do not overlap with immunohistochemical features typical of those lymphomas.

**Słowa kluczowe:** chłoniak szarej strefy, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, chłoniak Hodgkina, diagnostyka histopatologiczna.

**Key words:** grey zone lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, histopathological diagnosis.

## WSTĘP

W najnowszej klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego WHO 2008 wprowadzono jednostkę „Niesklasyfikowany chłoniak z komórek B o morfologii pośredniej pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina”. Tę grupę chłoniaków nazywa się często chłoniakiem szarej strefy (*grey zone lymphoma*). Szczególną uwagę poświęcono opisowi tych chłoniaków występujących w śródpiersiu (*mediastinal grey zone lymphoma MGZL*), one też stanowią przedmiot tego opracowania [3, 5, 6, 22, 23]. Po raz pierwszy określenia „szara strefa” użyto w 1998 r. na IV międzynarodowym sympozjum dotyczącym chłoniaka Hodgkina i związanych z nim jednostek chorobowych. Omawiano tam również przypadki zlokalizowane w śródpiersiu i łączące cechy zarówno NSCHL, jak i DLBCL [22]. Są to przypadki bardzo rzadkie, choć prawdopodobnie nie dość często rozpoznawane przez patologów. Z dawnej literatury medycznej wynika, że przypadki o obrazach pośrednich HL i PMBL były w śródpiersiu już notowane [22, 23]. O rzadkości występowania świadczą doniesienia z *National Cancer Institute* (NCI) w Bethesda, gdzie w ciągu 20 lat zgromadzono zaledwie 21 przypadków MGZL [23].

Do tej grupy chłoniaków zaliczono w 1998 r. procesy trudne do jednoznacznego zakwalifikowania do CHL albo do PMBL i odznaczające się przejściowymi, wspólnymi cechami obu jednostek albo chłoniaki złożone, z obecnością utkania obu jednostek znajdujących się niezależnie od siebie w jednym guzie [22]. W pracy z NCI z 2005 r. do MGZL zaliczono również chłoniaki z nakładającymi się cechami morfologicznymi i immunohistochemicznymi CHL i PMBL, chłoniaki złożone wykazujące się cechami CHL i PMBL w jednej biopsji lub w dwóch biopsjach wykonanych w tym samym czasie, ale także chłoniaki metachroniczne, w których najpierw rozpoznano CHL, a we wznowie najczęściej występował obraz morfologiczny i immunohistochemiczny PMBL [23, 25].

MGZL zwykle dotyczą mężczyzn w wieku od 20 do 40 lat. Opisano przypadek osoby ok. 13 lat i powyżej 70 lat [12, 23]. Chorzy zgłaszają się z dużym guzem w przednim śródpiersiu rzadko z zajęciem węzłów nadobojczykowych. Inne obwodowe węzły chłonne zwykle są wolne. Proces może rozprzestrzeniać się do płuc przez ciągłość i dawać przerzuty na wątrobę, śledzionę i szpik. Duża masa guza w śródpiersiu powoduje zespół żyły próżnej górnej i problemy z układem oddechowym [5, 6, 8].

Prawdziwa natura MGZL może objawić się na początku w postaci chłoniaka złożonego albo na przestrzeni trwania choroby pojawianiem się kolejno po sobie postaci obu chłoniaków, jak to już opisano powyżej. W związku z rzadkim występowaniem, obserwacja

przebiegu klinicznego i częstość przeżyć nie są jeszcze całkowicie ustalone, ale z dotychczasowych badań wynika, że rokowanie jest gorsze niż w przypadkach HL i PMBL [23].

## CEL PRACY

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnej definicji, charakterystyki patomorfologicznej i obrazu klinicznego MGZL. W ostatnich latach zwrócono uwagę na wspólne cechy łączące klasyczny chłoniak Hodgkina (CHL) i chłoniak niehodgkinowskiego, szczególnie na wspólne cechy pomiędzy podtypem CHL stwardnieniem guzkowym (NSCHL) i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBL). Poznanie tych właściwości MGZL pozwoli na prawidłową diagnostykę tego nowotworu, co jest istotne ze względu na gorsze rokowanie i trudniejsze jego leczenie.

## OMÓWIENIE

Jak już podkreślono we wstępie, MGZL wymaga bardziej agresywnego leczenia niż CHL i PMBL, co nakłada na patomorfologa konieczność wnikliwego różnicowania. Obraz morfologiczny jest różnorodny i, jak wynika z definicji jednostki, nakładają się cechy morfologiczne CHL i MLBC [12, 23].

Miejsca przypominające PMBL to monomorficzny naciek z dużych komórek, przeważnie o jasnej cytoplazmie, ze skąpym zapalnym tłem. Komórki są większe i bardziej różnorodne niż w PMBL, czasami mogą być podobne do centroblastów. Włókna kolagenowe mają tendencję do otaczania grup komórek nowotworowych, tworząc obraz kompartmentalizacji.

Obraz morfologiczny w miejscach podobnych do CHL to obecność licznych komórek pleomorficznych RS i komórek lakunarnych, które tworzą ogniskowo zlewne pola. Tło zapalne zawiera granulocyty kwasochłonne i neutrofile, ale jest ono zwykle uboższe niż w typowym HL. Martwica występuje ogniskowo albo nie ma jej wcale.

W polach MGZL komórki nowotworowe wykazują markery limfocytu B o różnym nasileniu. Ta ostatnia cecha jest inna niż w typowym PMBL, gdzie odczyny na komórkach B są silne i jednakowe. Często dodatnie są odczyny CD30 i CD15, co jest bardziej charakterystyczne i częstsze w CHL.

Pola przypominające HL wykazują silną i rozlaną ekspresję CD20+. Ekspresja CD15 jest ujemna, zaś pola przypominające MLBCL wykazują ekspresję CD15+ i CD30+ i brak, albo słabą ekspresję CD20.

Morfologiczne cechy przypominające PMBL lub CHL w MGZL nie pokrywają się z cechami immunohistochemicznymi typowych przypadków tych chłoniaków [6, 8, 9, 10, 12, 23].

NSCHL i PMBL mają wiele cech wspólnych: występują u młodych dorosłych, głównie kobiet, masa guza zlokalizowana jest w śródpiersiu, obraz morfologiczny cechuje się włóknieniem podścieliska. Łączą ich też wspólne cechy molekularne i genetyczne [11, 13, 14, 19, 20, 21]. Komórki obu typów chłoniaków przypominają

komórki, które rozwojowo są usytuowane pomiędzy ośrodkami rozmnażania i komórkami plazmatycznymi. Mają podobny profil ekspresji genów, włączając brak ekspresji powierzchniowej immunoglobuliny, niskie poziomy receptorów limfocyту B dla cząsteczek sygnałowych i dla cząsteczek sekrecji, takich jak chemokina TARC, wyraźną ekspresję receptorów IL-13. Oba chłoniaki mają podobne genetyczne aberracje, głównie w chromosomach 2p15 i 9p24, miejscach onkogenu REL i genu kinazy tyrozyny JAK2.

Wyjaśnienie powinowactwa nowotworowych komórek B (w tym RS) w CHL, PMBL i w MGZL jest nadal przedmiotem badań. Niektórzy autorzy sugerują, że NSCHL i PMBL to być może jeden proces o zmieniających się obrazach morfologicznych i immunohistochemicznych, a MGZL stanowi pomostowy, przejściowy okres w ich ewolucji. Sprawa ta wymaga dalszych badań. Niepewne jest jeszcze pochodzenie komórek złośliwych B w PMBL i niewyjaśnione są mechanizmy transformacji komórek B do RS [1, 2, 4, 7, 16, 17, 18, 24].

Badania nad chłoniakami szarej strefy, które są uznawane za brakujące ogniwo pomiędzy NSCHL i PMBL [23], mogą być ważnym krokiem na drodze do wyjaśnienia genetycznych i molekularnych zmian doprowadzających do tej transformacji.

Odpowiedź na pytanie o proces transformacji limfocyту B do komórki RS ma nie tylko czyste naukowe znaczenie. Odpowiedź ma pomóc w znalezieniu jak najbardziej optymalnego i celowanego sposobu leczenia.

## WNIOSKI

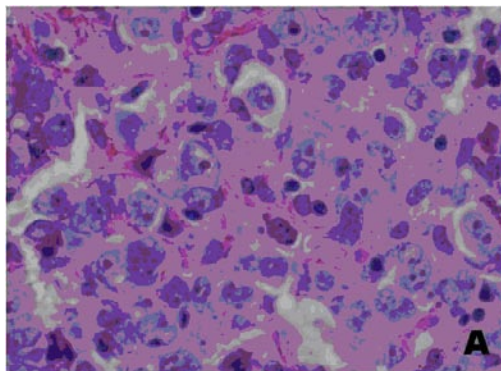
1. MGZL jest bardzo rzadkim i trudnym do diagnostyki chłoniakiem.
2. Decydujące o życiu chorego prawidłowe rozpoznanie opiera się na analizie całości kształtu obrazu chorobowego oraz na wynikach badań histologicznych i immunohistochemicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Barth T.F., Leithäuser F. *et al.*: *Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand?* *Lancet Oncol.*, 2002; 3(4): 229–234 (Review).
2. Calaminici M., Piper K. *et al.*: *CD23 expression in mediastinal large B-cell lymphomas*. *Histopathology*, 2004; 45(6): 619–624.
3. Calvo K.R., Traverse-Glehen A. *et al.*: *Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal grey zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma*. *Adv. Anat. Pathol.*, 2004; 11: 227–238.
4. de Leval L., Ferry J.A. *et al.*: *Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells?* *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001; 25(10): 1277–1282.
5. Dogan A.: *Grey zone lymphomas*. *Hematology*, 2005; 10 (Suppl. 1): 190–192.
6. Facchetti F., Ungari M. *et al.*: *Hodgkin's lymphoma and grey-zone lymphomas*, *Haematologica Rep.*, 2006; 2: 11–12.
7. Galarud P., Harris N.L. *et al.*: *Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*. In: Swerdlow S.H., Campo E. *et al.* (eds): *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC:

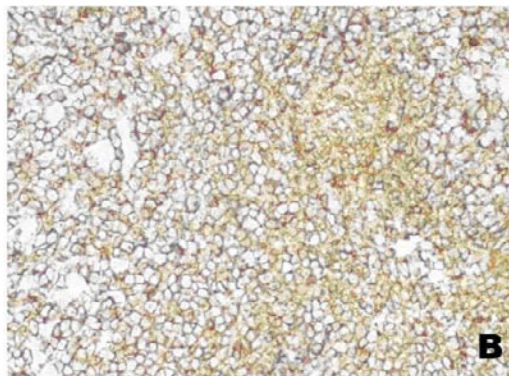
- Lyon, 2008; 250–251.
8. García J.F., Mollejo M. *et al.*: *Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features*. *Histopathology*, 2005; 47(1): 101–110.
  9. Higgins J.P., Warnke R.A. *et al.*: *CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1999; 112(2): 241–247.
  10. Johnson P.W.M., Davies A.J. *et al.*: *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2008; 349–358.
  11. Kanavaros P., Gaulard P. *et al.*: *Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B cell lymphomas*. *Am. J. Pathol.*, 1995; 146(3): 735–741.
  12. Kluin P.M., Harris N.L. *et al.*: *B-cell lymphoma, unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma*. In: Swerdlow S.H., Campo E. *et al.* (eds): *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon., 2008; 267–268.
  13. Loddenkemper C., Anagnostopoulos I. *et al.*: *Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas*. *J. Pathol.*, 2004; 202(1): 60–69.
  14. Martelli M., Ferreri A. *et al.*: *Primary mediastinal large B-cell lymphoma*. *Oncology/Hematology* 2008; 68: 256–263.
  15. Maryniak R., Roszkowska-Purska K. *et al.*: *Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Lymphoma in many ways unlike other large B-cell lymphomas*. *Nowotwory, Journal of Oncology*, 2002; 1, 16–23.
  16. Moldenhauer G., Popov S.W. *et al.*: *AID expression identifies interfollicular large B cells as putative precursors of mature B-cell malignancies*. 2006; *Blood*, 107(6): 2470–2473.
  17. Möller P., Moldenhauer G. *et al.*: *Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation*. *Blood*, 1987; 69(4): 1087–1095.
  18. Paulli M., Sträter J. *et al.*: *Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases*. *Hum. Pathol.* 1999; 30(2): 178–187.
  19. Pileri S.A., Gaidano G. *et al.*: *Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins*. *Am. J. Pathol.*, 2003; 162(1): 243–253.
  20. Poppema S. *et al.*: *Report: workshop on mediastinal grey zone lymphoma*. *Eur. J. Haematol.*, 2005; 75 (Suppl. 66): 45–52.
  21. Renne C., Willenbrock K. *et al.*: *High expression of several tyrosine kinases and activation of the PI3K/AKT pathway in mediastinal large B cell lymphoma reveals further similarities to Hodgkin lymphoma*. *Leukemia*, 2007; 21: 780–787.
  22. Rudiger T., Jaffe E.S. *et al.*: *Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma)*. *Ann. Oncol.*, 1998; 9; S31.
  23. Traverse-Glehen A. *et al.*: *Mediastinal Gray Zone Lymphoma. The Missing Link Between Classical Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma*. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2005; 29(11): 1411–1421.
  24. Weiss L.M., Warnke R.A. *et al.*: *Pathology of Hodgkin lymphoma.*: In: Hoppe R.T., Mauch P.T. *et al.*: *Hodgkin lymphoma*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2<sup>nd</sup> ed, 2007; 43–65.
  25. Zarate-Osorno A., Medeiros L.J. *et al.*: *Non-Hodgkin's lymphomas arising in patients successfully treated for Hodgkin's disease. A clinical, histologic, and immunophenotypic study of 14 cases*. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1992; 16(9): 885–895.





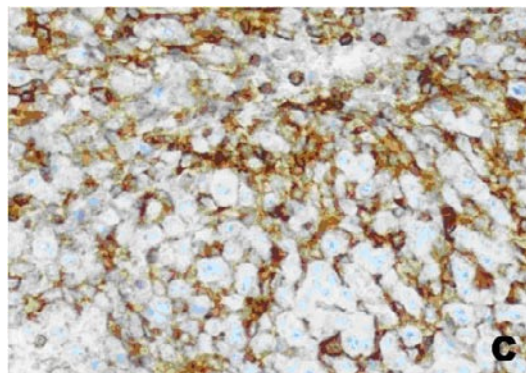
**Ryc. 1.** MGZL. Morfologiczny obraz MGZL z cechami NSCHL. Widoczne jest pole komórek lakunarnych (HE). Pow. 200×.

**Fig. 1.** MGZL. Morphologic features of MGZL with NSCHL morphology. Lacunar cells are present in confluent sheets (HE). Magn. 200×.



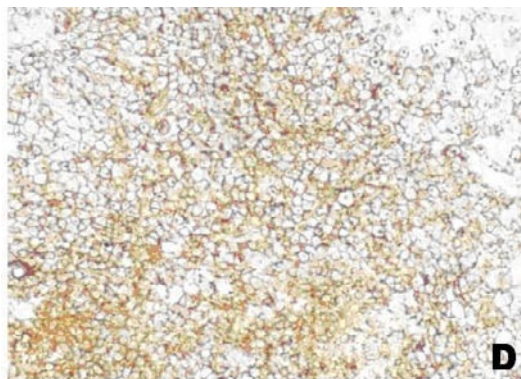
**Ryc. 2.** Komórki lakunarne wykazują silną dodatnią ekspresję CD20. Pow. 200×.

**Fig. 2.** Lacunar cells are strongly express CD20. Magn. 200×.



**Ryc. 3.** LCA/CD45 wykazuje dodatni odczyn nie we wszystkich nowotworowych komórkach. Pow. 200×.

**Fig. 3.** LCA/CD45 stains not all neoplastic celles. Mag. 200×.



Ryc. 4. Komórki guza wykazują silną dodatnią ekspresję CD15. Pow. 200×.

Fig. 4. Tumour cells are strongly CD15 positive. Mag. 200×.