

## WYBRANE CHŁONIAKI ŚRÓDPIERSIA.

### I. CHŁONIAK HODGKINA (HL)

## SELECTED MEDIASTINAL LYMPHOMAS.

### I. HODGKIN LYMPHOMA (HL)

**Grażyna Poniatowska-Broniek, Marian Sulik**

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

#### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Częstość występowania chłoniaków rośnie na całym świecie. Łącznie zachorowalność wynosi 14–18/100 000 ludności. Chłoniak Hodgkina (HL) stanowi ok. 30% wszystkich rozpoznanych chłoniaków. Chłoniak Hodgkina jest, jak dowiodły badania molekularne, chłoniakiem B-komórkowym.

**Cel pracy.** Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnej definicji, charakterystyki patomorfologicznej i obrazu klinicznego HL tak, aby było zrozumiałe dlaczego wyodrębnia się przypadki określane jako „szara strefa”.

**Omówienie.** Do określenia stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*) chłoniaków powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I–IV, typ A lub B. Morfologiczne rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na zidentyfikowaniu komórek Hodgkina i Reed-Stenberga w charakterystycznym zapalnym otoczeniu. Zgodnie z nową klasyfikacją WHO z 2008 r. chłoniak Hodgkina dzieli się na dwie zasadnicze grupy: 1) chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów – *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma NLPHL*, 2) klasyczny chłoniak Hodgkina – *classical Hodgkin lymphoma CHL*, który dzieli się na cztery podtypy: a) chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe – *nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma NSCHL*, b) klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana – *mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma MCCHL*, c) klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty – *lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma LRCHL*, d) klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów – *lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma LDCHL*.

W diagnostyce HL wykorzystuje się następujące przeciwciała: LCA – powszechny marker limfocytów; CD20, bcl2, bcl6, CD10, MUM1 – powszechne markery komórek B i/lub ich stadiów czynnościowych; BOB1, Oct2, PAX5 – czynniki transkrypcyjne procesów różnicowania komórek B; CD30 – marker aktywizacji limfocytów; CD15 – znacznik komórek mieloidalnych występujący w części chłoniaków DLBCL i CHL; CD3 – marker limfocytów T.

**Wnioski.** Najczęstszym podtypem CHL występującym w śródpiersiu, głównie u młodych kobiet, jest stwardnienie guzkowe (nodular sclerosis). Diagnostyka CHL powinna opierać się na pełnych danych klinicznych, badaniu histopatologicznym i nieodzownym badaniu immunohistochemicznym.

### ABSTRACT

**Introduction.** The incidence of lymphomas has been increasing worldwide. Both HL and non-Hodgkin lymphoma have an incidence rate of 14–18 per 100 000 of the population and HL is estimated to account for 30% of all diagnosed lymphomas. Hodgkin lymphoma (HL) is a B-cell lymphoma, as was proved by molecular studies.

**Aim.** The purpose of this paper is to present the current definition, and the clinical and pathological picture of HL, so that it is evident why the identified cases are referred to as “gray zone.”

**Discussion.** To determine the clinical stage (Staging) of lymphomas the classification formulated by Ann Arbor is widely used, which assigns stage I–IV, and type A or B to a given lymphoma. Morphological identification of Hodgkin lymphoma is based on the identification of Hodgkin and Reed-Stenberg cells in a characteristic inflammatory environment. According to the new WHO classification of 2008, Hodgkin lymphoma is divided into two main groups: 1) Nodular Lymphocyte Predominate Hodgkin Lymphoma NLPHL, 2) Classical Hodgkin Lymphoma CHL, which is divided into four subtypes: a) Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma NSCHL, b) Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma MCCHL, c) Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin Lymphoma LRCHL, d) Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin Lymphoma LDCHL.

In the diagnostics of HL the following antibodies are used: LCA – general lymphocyte marker; CD20, bcl2, bcl6, CD10, MUM1 – common B cell markers and /or their activity stages; BOB1, Oct2, PAX5 – transcription factor involved in B cell differentiation; CD30 – lymphocyte activation marker; CD15 – myeloid cells marker that occurs in some DLBCL and CHL lymphomas; CD3 – T lymphocyte marker.

**Conclusions.** The most common subtype of the mediastinal CHL, occurring mainly in young women, is nodular sclerosis. CHL diagnosis should be based on complete clinical data, as well as histopathological and immunohistochemical examinations.

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, komórka Reed-Sternberga.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, Reed-Sternberg cell.

## WSTĘP

W 1832 r. Tomasz Hodgkin opisał obraz sekcyjny siedmiu przypadków, które w 1865 r. Samuel Wilks przeanalizował ponownie i nadał procesowi nazwę choroby Hodgkina [7]. Charakterystyczne wielojądrowe komórki olbrzymie zostały opisane przez Dorotę Reed i Carla Sternberga i nazwane komórkami Reed-Sternberga (RS). Jednojądrowe, podobne komórki w późniejszym okresie zostały nazwane komórkami Hodgkina (H) [14].

Natura chłoniaka Hodgkina – zapalna czy nowotworowa – była przez lata przedmiotem sporów. Najpierw uważano ją za proces zapalny [3, 19, 30, 34]. Powodem tego były objawy kliniczne (gorączka, poty) i częste powikłania infekcyjne. Jeszcze w latach 40. ubiegłego wieku HL był sklasyfikowany na Międzynarodowej Liście Przyczyn Śmierci (*International List of Causes of Death*), prekursorze Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD) jako proces infekcyjny [19]. Lukes i Collins w tomie *AFIP* wydanym w 1992 roku uznali za zasadne przedstawienie dowodów na nowotworowy charakter HL [15].

Obecnie HL uważa się za formę nowotworu, w którym rozrostowi początkowo nielicznych elementów złośliwych – komórek RS towarzyszą nienowotworowe odzyny tkankowe, złożone w różnych proporcjach z limfocytów, granulocytów kwasochłonnych, histiocytów i komórek plazmatycznych.

Wśród czynników zapalnych branych pod uwagę jako przyczynę HL na początku XX w. wymieniano bakterie *Bacillus hodgkini* i *Corynebacterium granulomatis maligni* [3, 34]. Najwięcej uwagi poświęcono roli wirusa Epstein-Barra (EBV). Podejrzenia, że jednym z czynników przyczynowych HL jest wirus EBV znajdowały poparcie w wynikach badań epidemiologicznych i serologicznych [19]. Stwierdzono, że osoby, które przechorowały mononukleozę zakaźną są obarczone ok. 3–4-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania na HL niż pozostała populacja. Elementy genomu EBV w komórkach RS wykrywa się w zależności od histologicznej formy HL [22]. Replikacja genomu następuje w formie klonalnej, co świadczy, że infekcja wyprzedziła moment transformacji złośliwej, jest więc prawdopodobnie jej przyczyną. Nie u wszystkich chorych można jednak wykazać wirusy. Pośrednim dowodem roli EBV jest to, że prawie wszyscy chorzy mają wysoki poziom aktywowanego NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain – enhancer of activated B cells*) w komórkach RS. NF-κB jest czynnikiem transkrypcyjnym stymulującym proliferację limfocytów B i ochraniającym je przed działaniem czynników apoptotycznych. Wiele białek EBV ma zdolność aktywowania NF-κB w limfocytach B. W części przypadków dochodzi do tego być może w ukrytej formie infekcji wirusem [9].

W latach 70. XX w. duże zainteresowanie budziły epidemiologiczne doniesienia o grupowaniu się przypadków HL wśród kontaktujących się ze sobą osób, głównie uczniów i nauczycieli w szkołach, które to opinie nie znalazły jednoznacznego potwierdzenia w późniejszych badaniach [30]. W 1997 r. Międzynarodowa Organizacja Badania Raka (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) zaliczyła wirusa EBV do grupy 1 carcinogennej dla HL [19]. Etiologiczna rola EBV jest wciąż przedmiotem badań epidemiologicznych, wirusologicznych, genetycznych i molekularnych [9, 18, 19, 22, 32].

Natura komórek RS była długo przedmiotem sporów. Uważano je za makrofagi, histiocyty, komórki dendrytyczne i zmienione limfocyty [12, 15]. Późniejsze badania fenotypu, genetyczne i molekularne dowiodły, że komórki RS i H są limfocytami B [6, 11, 12, 17, 22, 29]. Przyjęto nazwę chłoniak Hodgkina i włączono HL do chłoniaków złośliwych. Ostatecznie zidentyfikowano je jako niepełnowartościowe komórki z ośrodków rozmnażania. Wnioski te oparto m.in. na analizie sekwencji amplifikowanego DNA komórek RS, która dowiodła, że wszystkie komórki RS pochodzące od tego samego chorego mają jednakową rearanżację genów immunoglobulinowych, i że geny te przeszły hipermutacje somatyczne.

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnej definicji, charakterystyki patomorfologicznej i obrazu klinicznego HL tak, aby stworzyć układ odniesienia dla wyodrębnienia niektórych przypadków określanych jako „szara strefa”.

## OMÓWIENIE

Do określenia stopnia zaawansowania klinicznego (staging) chłoniaków powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I–IV, typ A lub B [23].

- Stopień I – zajęcie jednej grupy węzłów (I) lub jednego narządu pozawęzłowego (IE).
- Stopień II – zajęcie dwu lub więcej grup węzłów po tej samej stronie przepony (II) z jednoczesnym ograniczonym zajęciem sąsiadującego narządu pozalimfatycznego (IIE).
- Stopień III – zajęcie węzłów po obu stronach przepony (III), z zajęciem śledziony (IIIS) i ograniczonym zajęciem sąsiadującego narządu nielimfatycznego (IIE) oraz śledziony (IIIES).
- Stopień IV – rozsiane zajęcie jednego lub kilku narządów pozalimfatycznych i innych tkanek niezależnie od stanu węzłów chłonnych.

Wszystkie stopnie dzieli się dodatkowo, zależnie od obecności objawów ogólnych – niewyjaśniona utrata masy ciała powyżej 10%, niewyjaśniona gorączka, nocne poty (B) lub ich braku (A). Dodatkowym kryterium jest oznaczenie wielkości guza – znaczna > 10cm, tzw. *bulky*.

Morfologiczne rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na zidentyfikowaniu komórek nowotworowych – komórek Hodgkina i Reed-Stenberga w charakterystycznym zapalnym otoczeniu. Zmienne proporcje między tymi elementami stały się przyczyną wyróżnienia morfologicznych form HL. Na przestrzeni kilkudziesięciu lat proponowano różnorodne podziały i przypisywano im znaczenie prognostyczne.

Zgodnie z nową klasyfikacją WHO z 2008 r. chłoniak Hodgkina dzieli się na dwie zasadnicze grupy:

1. chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów – *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma NLPHL*,
2. klasyczny chłoniak Hodgkina – *classical Hodgkin lymphoma CHL*, który dzieli się na cztery podtypy:
  - chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe – *nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma NSCHL*,
  - klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana – *mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma MCCHL*,
  - klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty – *lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma LRCHL*,
  - klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów – *lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma LDCHL*.

Obowiązujący obecnie podział na dwie podstawowe grupy NLPHL i CHL został wprowadzony w klasyfikacji REAL w 1994 r. i później w klasyfikacji WHO w 2001 r. W swoich założeniach jest podobny do klasyfikacji zaproponowanej przez Jaksona i Parkera, później przez Lukesa i Butlera [2, 14, 15].

NLPHL i CHL różnią się obrazem klinicznym. NLPHL stanowi ok. 5% wszystkich przypadków HL. Może występować w każdym wieku, ale szczyt zachorowań występuje w czwartej dekadzie życia. Objawia się powiększeniem nielicznych i z reguły powierzchownych grup węzłów chłonnych, najczęściej szyjnych, pachowych i pachwinowych, zwykle bez zajęcia narządów pozawęzłowych (*stage I* lub *II*) i brakiem objawów B. Przebieg choroby jest powolny. Szerzenie się następuje nie jak w CHL, lecz „przypadkowo” na rozmaite węzły. Rokowanie jest dobre, mimo pojawiania się częstych wznów, które dobrze odpowiadają na leczenie [4]. U ok. 2–7% pacjentów z NLPHL w toku choroby rozwija się chłoniak niehodgkinowski – chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), który ma przebieg łagodniejszy i lepsze rokowanie niż *de novo* DLBCL. NLPHL cechuje się budową guzkową lub guzkową i rozlaną. Nowotworowymi komórkami są komórki zwane *popcorn cells* lub LP.

CHL stanowi ok. 95% wszystkich przypadków HL. Wykazuje dwa szczyty zachorowań – jeden w wieku 15 do 35 lat i drugi w późniejszym okresie życia, głównie w siódmej dekadzie życia. Choroba zajmuje węzły chłonne, głównie szyjne i nadobojczykowe. Szerzy się do sąsiednich węzłów. Rokowanie jest gorsze niż w przypadku NLPHL, 5-letnie przeżycie ogólnie wynosi ok. 70–80%.

W zależności od cech morfologicznych komórek HRS, charakteru nacieków zapalnych klasyczny chłoniak Hodgkina został podzielony na cztery podtypy: NSCHL, MCCHL, LRCHL i LDCHL.

Histologicznie wyróżnia się następujące formy komórek HRS. Diagnostyczna komórka RS to duża komórka, kilkakrotnie większa od małego limfocyta. Posiada duże, płatkowate jądro i kwasochłonne duże jąderka. Cytoplazma jest obfita, kwaso- lub obojętnochłonna. Komórki o jednoplakowym jądrze noszą nazwę komórek Hodgkina. Oba wymienione typy komórek są najbardziej charakterystyczne dla podtypu MC.

Komórki lakunarne to wariant komórek RS. Mają obfitą cytoplazmę i ostro odgraniczony obwód. Jądro może być mniejsze niż w diagnostycznej komórce RS, płatkowate lub pojedyncze. Jąderka mogą być także mniejsze. Komórki lakunarne są diagnostycznymi komórkami dla podtypu NSCHL.

Komórki LP zostały opisane przez Luksa i Butlera w 1966 r. (komórki LH) [12]. Są mniejsze od innych typów komórek RS. Mają jasną cytoplazmę i podzielone jądro. Ze względu na kształt jądra są zwane *popcorn cells*. Komórki LP mają silnie wyrażone markery B, czym różnią się od innych postaci komórek RS występujących w CHL. Komórki LP są charakterystyczne dla NLPHL i stanowią element różnicujący te dwie grupy [1, 18, 20, 33].

Inne, rzadziej występujące formy komórek RS to typ pleomorficzny o cechach anaplazji, występujący w bardziej aktywnie przebiegających formach HL, zwłaszcza we wznowach lub u chorych na niedobory immunologiczne, m.in. AIDS. Spotyka się też zmumifikowane, obumierające komórki RS.

Do identyfikacji wykorzystuje się następujące przeciwciała:

- LCA – powszechny marker limfocytów,
- CD20, bcl2, bcl6, CD10, MUM1 – powszechne markery komórek B i/lub ich stadiów czynnościowych,
- BOB1, Oct2, PAX5 – czynniki transkrypcyjne procesów różnicowania komórek B.
- CD30 – marker aktywizacji limfocytów,
- CD15 – znacznik komórek mieloidalnych występujący w części chłoniaków DLBCL i CHL,
- CD3 – marker limfocytów T.

Ekspresja niektórych opisanych odczynów występuje ze zmienną częstością w HL i innych chłoniakach, co ilustruje tabela 1 [33].

Tab. 1. Fenotyp komórek Reed-Sternberga w parafinowych wycinkach.

Tab. 1. Immunophenotype of Reed-Sternberg cells in parafin sections.

	CD45 (%)	CD15 (%)	CD30 (%)	CD20(%)
CHL	7	87	89	24

NLPHL	65	37	38	92
B-cell lymphoma	97	4	18	94

W opisie postaci CHL przedstawiono głównie NSCHL, gdyż jest to forma najczęstsza i w 80% przypadków zajmująca śródpiersie, a więc stanowiąca przedmiot naszego zainteresowania.

NSCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe, stanowi ok. 75% wszystkich rozpoznań CHL w Europie i w USA. Rozwija się głównie u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań między 15 a 34 rokiem życia, nieco częściej u kobiet [6, 19, 21]. Śródpiersie jest zajęte w ok. 80% przypadków, w 54% przypadków guz w śródpiersiu bywa duży > 10 cm, tzw. *bulky*. Śledziona i/lub płuca są zajęte w ok. 8–10%, kości w ok. 5% przypadków. Rzadziej zajęty jest szpik (3%) i wątroba (2%) [22]. Większość pacjentów zgłasza się w II stopniu zaawansowania, a u ok. 40% występują objawy B. Rokowanie w NSCHL jest lepsze niż w pozostałych podtypach klasycznej HL [10]. Duży guz śródpiersia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [10, 16, 27, 31].

NSCHL charakteryzuje się budową guzkową, kolagenowym włóknieniem i obecnością komórek lakunarnych HRS. Cytokiny produkowane przez komórki RS prowadzą do nadprodukcji włókien retikuliny i kolagenu przez fibroblasty węzła. Dochodzi do zgrubienia torebki węzła, pasma kolagenu wnikają wzdłuż naczyń, dzieląc utkanie węzła na kuliste guzki. Diagnostyczną cechą jest obecność komórek lakunarnych. Tło jest złożone z limfocytów, histiocytów, komórek plazmatycznych oraz granulocytów kwasochłonnych i obojętnochłonnych. Wśród limfocytów tła przeważają komórki linii T, zwłaszcza CD4+. Nierzadko spotyka się obszary martwicze.

Opisano dodatkowe morfologiczne warianty NSHL: faza komórkowa, w której włóknienie i podział na guzki nie jest jeszcze wyraźny, a rozpoznanie opiera się głównie na obecności komórek lakunarnych i wariant syncytialny – komórki nowotworowe tworzą tu zlewne pola, zwłaszcza na obrzeżach martwicy. Mogą powstać więc pola naśladujące raka lub chłoniaka z dużych komórek [5, 15, 16, 24, 33].

Już od najwcześniejszych okresów wyodrębnienia NS zwrócono uwagę na niejednorodny przebieg choroby i związaną z tym potrzebę histologicznego odróżnienia przypadków lepiej i gorzej rokujących [2, 8]. Brytyjska grupa BNLI (*British National Lymphoma Investigation*) wyróżniła dwa podtypy NSHL: NSI i NSII. Różnią się między sobą liczbą i wyglądem komórek nowotworowych oraz nasileniem włóknienia.

MCCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana, stanowi ok. 20–25% wszystkich rozpoznań CHL. Dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet, głównie pacjentów w starszym wieku, ale też dzieci i osób o obniżonej odporności, np. chorych na



AIDS. Najczęściej zajęte są obwodowe węzły chłonne. Występuje tendencja do zajęcia śledziony (30%) i węzłów jamy brzusznej. Śródpiersie przeważnie pozostaje wolne [22, 33]. Często występują objawy B. MCCHL zalicza się do średnio pomyślnie rokujących form choroby [10, 27].

Charakteryzuje się obecnością klasycznych komórek HRS na tle rozlanych lub słabo widocznych guzkowych nienowotworowych nacieków zapalnych. Martwica zdarza się rzadko. Nie ma guzkowego włóknienia.

LRCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty, stanowi ok. 5% wszystkich CHL. Występuje głównie w średnim wieku i dotyczy częściej mężczyzn. Najczęściej zajęte są obwodowe węzły chłonne [26]. Większość pacjentów ma I lub II stopień zaawansowania. Objawy B występują rzadko. Rokowanie w CHL jest nieco lepsze niż w innych podtypach CHL [27].

Mikroskopowo charakteryzuje się obecnością klasycznych komórek HRS rozproszonych w guzkowym lub rozlanym nacieku z nienowotworowych limfocytów. Brak granulocytów obojętno- i kwasochłonnych [4].

LDCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów. Jest to najrzadszy podtyp CHL i stanowi poniżej 1% rozpoznań CHL w Europie [22, 33]. 60–75% pacjentów stanowią mężczyźni i średnia wieku znajduje się w przedziale 30–37 lat. Ten podtyp jest często związany z infekcją HIV [19]. Zajęte są węzły zaotrzewnowe, szpik kostny. Często jest lokalizacja pozawęzłowa. Wysoki stopień zaawansowania łączy się z niekorzystnym rokowaniem [27]. W LDCHL obecne są liczne, pleomorficzne komórki HRS. Występuje również włóknienie.

Kryteria immunohistochemiczne.

W skrawkach parafinowych komórki RS (klasyczne i lakunarne) wykazują ekspresję: CD30+, CD15+ (w obu odczyn błonowy i wokół aparatu Golgiego) [35], MUM1+, CD20-/+ (odczyn dodatni w ok. 30% komórek, o różnej intensywności) [25, 35], PAX5+, Bcl6+ w ok. 40% komórek, Oct2, BOB1 – (może być bardzo słaby odczyn dodatni) [13, 28], CD45/LCA-, CD3-.

Komórki LP odznaczają się zupełnie innym fenotypem niż diagnostyczne komórki RS i są: CD45/LCA+, CD20+ (silny, jednakowy odczyn we wszystkich komórkach), PAX5+, Bcl6+, Oct2+ (silny odczyn), BOB1+ [28], CD30- (rzadko wykazują słaba ekspresję dodatnią), CD15.

## WNIOSKI

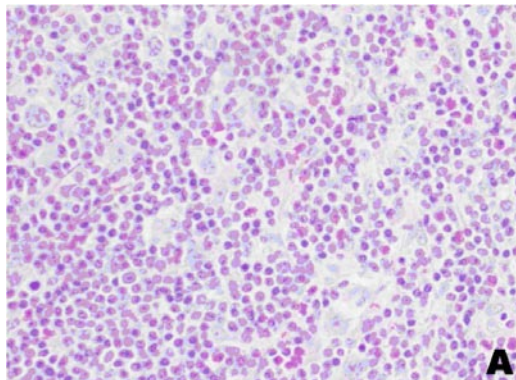
1. Najczęstszym podtypem CHL występującym w śródpiersiu jest stwardnienie guzkowe (*nodular sclerosis*).
2. Podtyp NSCHL występuje najczęściej u młodych dorosłych, głównie kobiet.
3. Diagnostyka powinna opierać się na pełnych danych klinicznych, badaniu histopatologicznym i nieodzownym badaniu immunohistochemicznym.



## PIŚMIENNICTWO

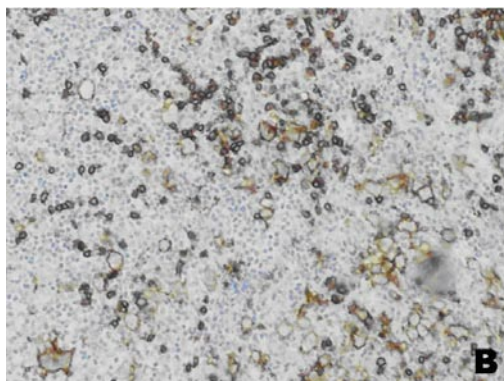
1. Anagnostopoulos I, Hansmann M.L. et al.: *European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes*. *Blood*, 2000; 96: 1889–1899.
2. Carbone P.P., Kaplan H.S. et al.: *Report of the committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. *Cancer Res.*, 1971; 31: 1860–1861.
3. Cunningham W.F.: *The status of diphtheroids with special reference to Hodgkin's disease*. *Am. J. Med. Sci.*, 1917; 153: 406–412.
4. Diehl V., Sextro M. et al.: *Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte – Predominant Hodgkin's Disease*. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17(3): 776–783.
5. Fraga M., Forteza J.: *Diagnosis of Hodgkin's disease: an update on histopathological and immunophenotypical features*. *Histol. Histopathol.*, 2007; 22: 923–935.
6. Hellman S.: *Thomas Hodgkin and Hodgkin's disease. Two paradigms appropriate to medicine today*. *Jama.*, 1991; 265: 1007–1010.
7. Hess J.L., Bodis S. et al.: *Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease. Lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients*. *Cancer*, 1994; 74: 708–714.
8. IARC.: *Epstein Barr virus and Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8*. IN: *monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 70. Lyon, France, 1997; 157.
9. Josting A., Wolf J.: *Hodgkin disease: prognostic factors and treatment strategies*. *Curr. Opin. Oncol.*, 2000; 12: 403–411.
10. Kanzler H., Küppers R. et al.: *Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells*. *J. Exp. Med.*, 1996; Oct 1; 184(4): 1495–1505.
11. Küppers R., Re D.: *Nature of Reed-Sternberg And L&H cells, and their molecular biology in Hodgkin lymphoma*. In: Hoppe R.T., Mauch P.T., et al.: *Hodgkin lymphoma*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2<sup>nd</sup> ed, 2007; 73–82.
12. Lukes R., Butler J. et al.: *Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture*. *Cancer*, 1996; 19: 317–344.
13. Lukes R.J., Collins R.D.: *B-cell neoplasms*. In: *Tumors of the hematopoietic system*, Second Series, Fascicle 28. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992; 93–97.
14. MacLennan K.A., Bennett M.H.: *Diagnosis and grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease: a study of 2190 patients*. *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 1992; 33: 27–51.
15. Marafioti T., Hummel M. et al.: *Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription*. *Blood*, 2000; Feb 15; 95(4): 1443–1450.
16. Mioduszewska O.: *Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej*. *Pol. J. Pathol.*, 1998; 49(4), 97–105.
17. Mueller N.E., Grufferman S. et al.: *The epidemiology of Hodgkin lymphoma*. In: Hoppe R.T., Mauch P.T. et al.: *Hodgkin lymphoma*. Lippincott Williams & Wilkins, 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia, 2007; 7–20.
18. Nogova L., Reineke T. et al.: *Lymphocyte – predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group*. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 434–439.
19. Pileri S.A., Ascani S.: *Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint*. *J. Clin. Pathol.*, 2002; Mar; 55(3): 162–176.
20. Poppema S., Delsol G. et al.: *Hodgkin lymphoma*. In: Swerdlow S.H., Campo E. et al.: *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC, Lyon, 2008; 322–334.
21. Rosenberg S.A.: *Validity of the Ann Arbor staging classification for NHLs*. *Cancer Treat Rep.*, 1977; 61, 1023.
22. Rudiger T., Jaffe E.S. et al.: *Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases (grey zone lymphoma)*. *Ann. Oncol.*, 1998; 9: 31.

23. Schmid C., Pan L.: *Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed- Sternberg cells.* Am. J. Pathol., 1991; Oct, 139(4): 701–707.
24. Shimabukuro-Vornhagen A., Haverkamp H.: *Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials.* J. Clin. Oncol., 2006; May 10, 24(14): 2220.
25. Specht L., Hasenclever D.: *Prognostic factors of Hodgkin's Disease.* In: Mauch P., Armitage J.O. et al.: *Hodgkin's Disease.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 295.
26. Stein H., Marafioti T.: *Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription.* Blood., 2001; Jan 15; 97(2): 496–501.
27. Stein H., Mason D.Y.: *The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed- Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells.* Blood, 1985; Oct 66(4): 848–858.
28. Vianna N.J., Greenwald P.: *Extended epidemic of Hodgkin's disease in high school students.* Lancet, 1971; 1: 1209–1211.
29. von Wasielewski, Franklin J.: *Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages.* Blood, 2003; May 15; 101(10): 4063–4069.
30. Weiss L.M., Movahed L.A. et al.: *Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease.* N. Engl. J. Med., 1989 Feb 23; 320(8): 502–506.
31. 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.
32. Yates J.L., Bunting C.H.: *The rational treatment of Hodgkin's disease.* JAMA, 1915; 64: 1953–1961.
33. Zukerberg L.R., Collins A.B.: *Coexpression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease.* Am. J. Pathol. Sep., 1991; 139(3): 475–483.



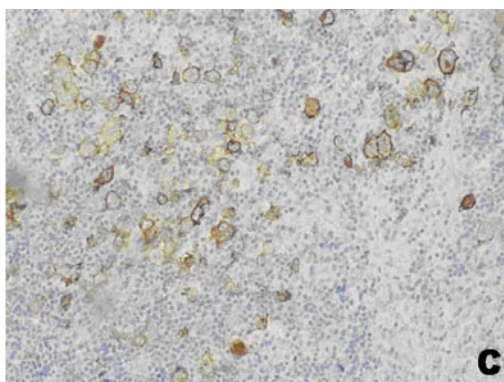
Ryc. 1. NSCHL. Komórki lakunarne i zapalne tło (HE). Pow. 100×.

Fig. 1. NSCHL. Lacunar cells and inflammatory background (HE). Magn. 100×.



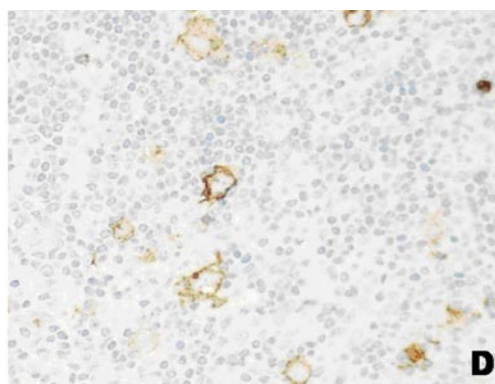
Ryc. 2. NSCHL. Silny dodatni odczyn w zapalnych limfocytach B, a słaby w komórkach RS. Pow. 200×.

Fig. 2. NSCHL. CD20 stains strongly background lymphocytes, whereas RS cells are weakly positive. Magn. 200×.



Ryc. 3. NSCHL. Komórki RS wykazują dodatnią ekspresję CD30. Pow. 400×.

Fig. 3. NSCHL. RS cells exhibiting immunoreactivity for CD30. Magn. 400×.



Ryc. 4. NSCHL. Komórki RS wykazują dodatnią ekspresję CD15. Pow. 400×

Fig. 4. NSCHL. RS cells exhibiting immunoreactivity for CD15. Magn. 400×.