

# Ιστολογική ταξινόμηση λεμφωμάτων

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας

# Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

1966 Rapaport

1974 Kiel (Lennert)

1975 Lukes

1982 The Working Group Formulation

1984 REAL – Classification

1997 WHO Classification

**World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases  
of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the  
Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia,  
November 1997**

Κατέταξε τις κατηγορίες των λεμφωμάτων σύμφωνα με την κυτταρική σειρά.

Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει συγκεκριμένες νόσους, οι οποίες ορίσθηκαν βάσει των

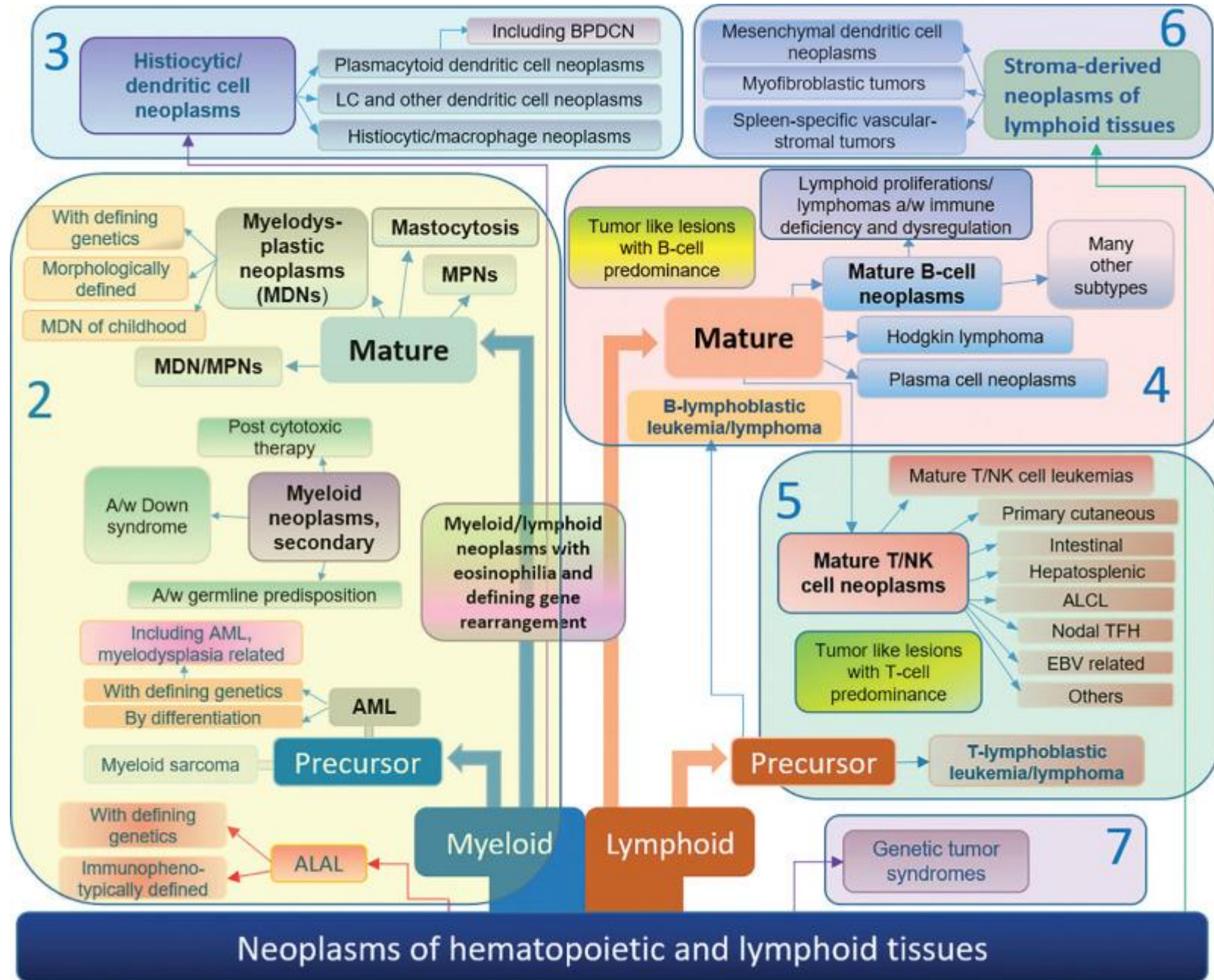
- **μορφολογικών**
- **ανοσοφαινοτυπικών**
- **γενετικών**
- **κλινικών χαρακτηριστικών**

Για κάθε νεόπλασμα όρισε το «**κύτταρο προέλευσης**», το οποίο αντιστοιχεί στο στάδιο διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου

# Lineage-based hierarchical classification structure and arrangement of the contents in the 5<sup>th</sup> edition of WHO classification of hematolymphoid tumors.

The numbers represent corresponding chapters:  
 2, Myeloid proliferations and neoplasms;  
 3, Histiocytic/Dendritic cell neoplasms;  
 4, B-cell lymphoid proliferations and lymphomas;  
 5, T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas;  
 6, Stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues;  
 7, Genetic tumor syndromes.

ALAL, Acute leukemia of ambiguous lineage; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; AML, acute myeloid leukemia; A/w, associated with; BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; LC, Langerhans cell; MDN, myelodysplastic neoplasm; MPN, myeloproliferative neoplasm; TFH, T follicular helper cell.



# B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

## Tumor-like lesions with B-cell predominance

- reactive B-cell rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma
- [IgG4-related disease](#)
- [unicentric Castleman disease](#)
- idiopathic multicentric [Castleman disease](#)
- KSHV/HHV8-associated multicentric [Castleman disease](#)

## Precursor B-cell neoplasms

### • [B-lymphoblastic leukaemias/lymphomas](#)

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *iAMP21*
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *BCR::ABL1* fusion
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *BCR::ABL1-like* features
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *KMT2A* rearrangement
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1* fusion
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *ETV6::RUNX1-like* features
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *TCF3::PBX1* fusion
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *IGH::IL3* fusion
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with *TCF3::HLF* fusion
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic alterations
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, [NOS](#)

# B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

## Mature B-cell neoplasms

Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations

- monoclonal B-cell lymphocytosis
- [chronic lymphocytic leukemia](#) / [small lymphocytic lymphoma](#)

Splenic B-cell lymphomas and leukaemias

- [hairy cell leukemia](#)
- splenic marginal zone lymphoma
- splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
- splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli

[Lymphoplasmacytic lymphoma](#)

[Marginal zone lymphoma](#)

- [extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue](#)
- primary cutaneous marginal zone lymphoma
- nodal marginal zone lymphoma
- pediatric nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

- in situ follicular B-cell neoplasm
- [follicular lymphoma](#)
- pediatric-type follicular lymphoma
- duodenal-type follicular lymphoma

Cutaneous follicle center lymphoma

- primary cutaneous follicle center lymphoma

Mantle cell lymphoma

- in situ mantle cell neoplasm
- [mantle cell lymphoma](#)
- leukemic non-nodal mantle cell lymphoma

Transformations of indolent B-cell lymphomas

# B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

## Large B-cell lymphomas

- [diffuse large B-cell lymphoma, NOS](#)
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- diffuse large B-cell lymphoma / high-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* rearrangements
- ALK-positive large B-cell lymphoma
- large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement
- high-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations
- [lymphomatoid granulomatosis](#)
- [EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma](#)
- diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
- fibrin-associated large B-cell lymphoma
- fluid overload-associated large B-cell lymphoma
- [plasmablastic lymphoma](#)
- primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
- primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
- [intravascular large B-cell lymphoma](#)
- [primary mediastinal large B-cell lymphoma](#)
- mediastinal grey zone lymphoma
- high-grade B-cell lymphoma, [NOS](#)

## • [Burkitt lymphoma](#)

- KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas
  - [primary effusion lymphoma](#)
  - KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma
  - KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
- lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation
  - [hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation](#)
  - polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation
  - EBV-positive mucocutaneous ulcer
  - [lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation](#)
  - inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas

# B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

## Hodgkin lymphoma

- classic Hodgkin lymphoma
- nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

## Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins

- monoclonal gammopathies
  - cold agglutinin disease
  - IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
  - non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
  - monoclonal gammopathy of renal significance
- diseases with monoclonal immunoglobulin deposition
  - immunoglobulin-related (AL) amyloidosis
  - monoclonal immunoglobulin deposition disease
- heavy chain diseases
  - mu heavy chain disease
  - gamma heavy chain disease
  - alpha heavy chain disease
- plasma cell neoplasms
  - plasmacytoma
  - plasma cell myeloma / multiple myeloma
  - plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome



# T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

## Tumor-like lesions with T-cell predominance

- [Kikuchi-Fujimoto disease](#)
- [autoimmune lymphoproliferative syndrome](#)
- indolent T-lymphoblastic proliferation

## Precursor T-cell neoplasms

- [T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS](#)
- early T-precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma

## Mature T-cell and NK-cell neoplasms

- mature T-cell and NK-cell leukaemias
  - [T-prolymphocytic leukemia](#)
  - T-large granular lymphocytic leukemia
  - NK-large granular lymphocytic leukemia
  - adult T-cell leukemia/lymphoma
  - [Sézary syndrome](#)
  - aggressive NK-cell leukemia

- [primary cutaneous T-cell lymphoid proliferations and lymphomas](#)
  - primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder
  - primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder
  - [mycosis fungoides](#)
  - primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: lymphomatoid papulosis
  - primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
  - subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
  - primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma
  - primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
  - primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, [NOS](#)
- intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas
  - indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract
  - indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract
  - enteropathy-associated T-cell lymphoma
  - monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
  - intestinal T-cell lymphoma, [NOS](#)

# T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

- hepatosplenic T-cell lymphoma
- anaplastic large cell lymphoma
  - ALK-positive anaplastic large cell lymphoma
  - ALK-negative anaplastic large cell lymphoma
  - breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
- nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma
  - nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type
  - nodal TFH cell lymphoma, follicular-type
  - nodal TFH cell lymphoma, NOS
- peripheral T-cell lymphoma, NOS
- EBV-positive NK-cell and T-cell lymphomas
  - EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma
  - extranodal NK/T-cell lymphoma
- EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood
  - severe mosquito bite allergy
  - hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
  - systemic chronic active EBV disease
  - systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood

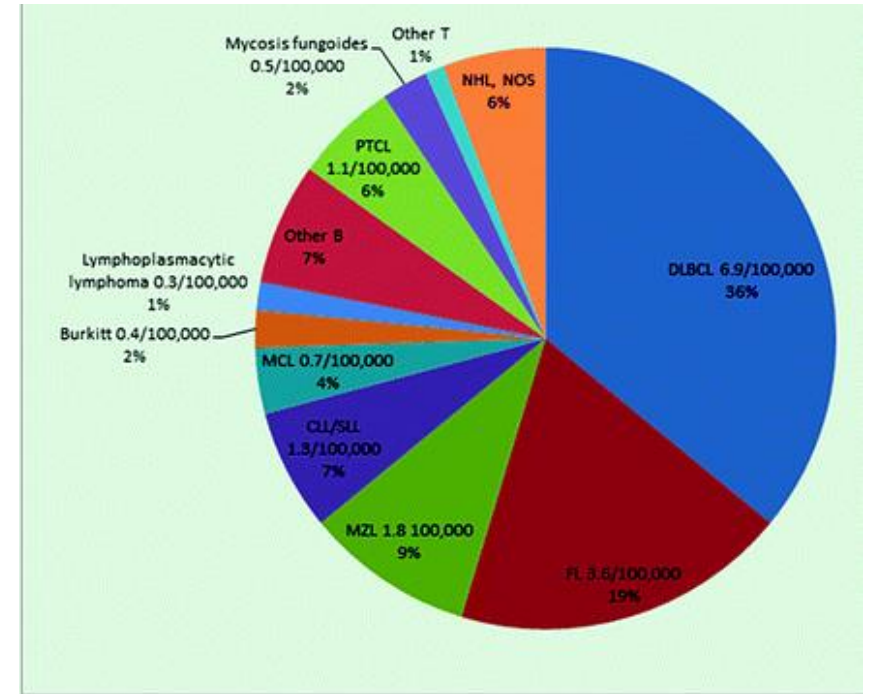
# Συχνότητα Λεμφωμάτων

Τα λεμφώματα από ώριμα Β-κύτταρα αποτελούν >90% των λεμφικών νεοπλασμάτων παγκοσμίως.

~4% των νέων περιπτώσεων κακοήθειας ανά έτος

Συχνότητα λεμφικών νεοπλασμάτων 33,65

- Β-λεμφωμάτων 26,13
- Τ-λεμφωμάτων 1,79
- Λεμφώματος Hodgkin 2,67



Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Follicular lymphoma (FL)

Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL)

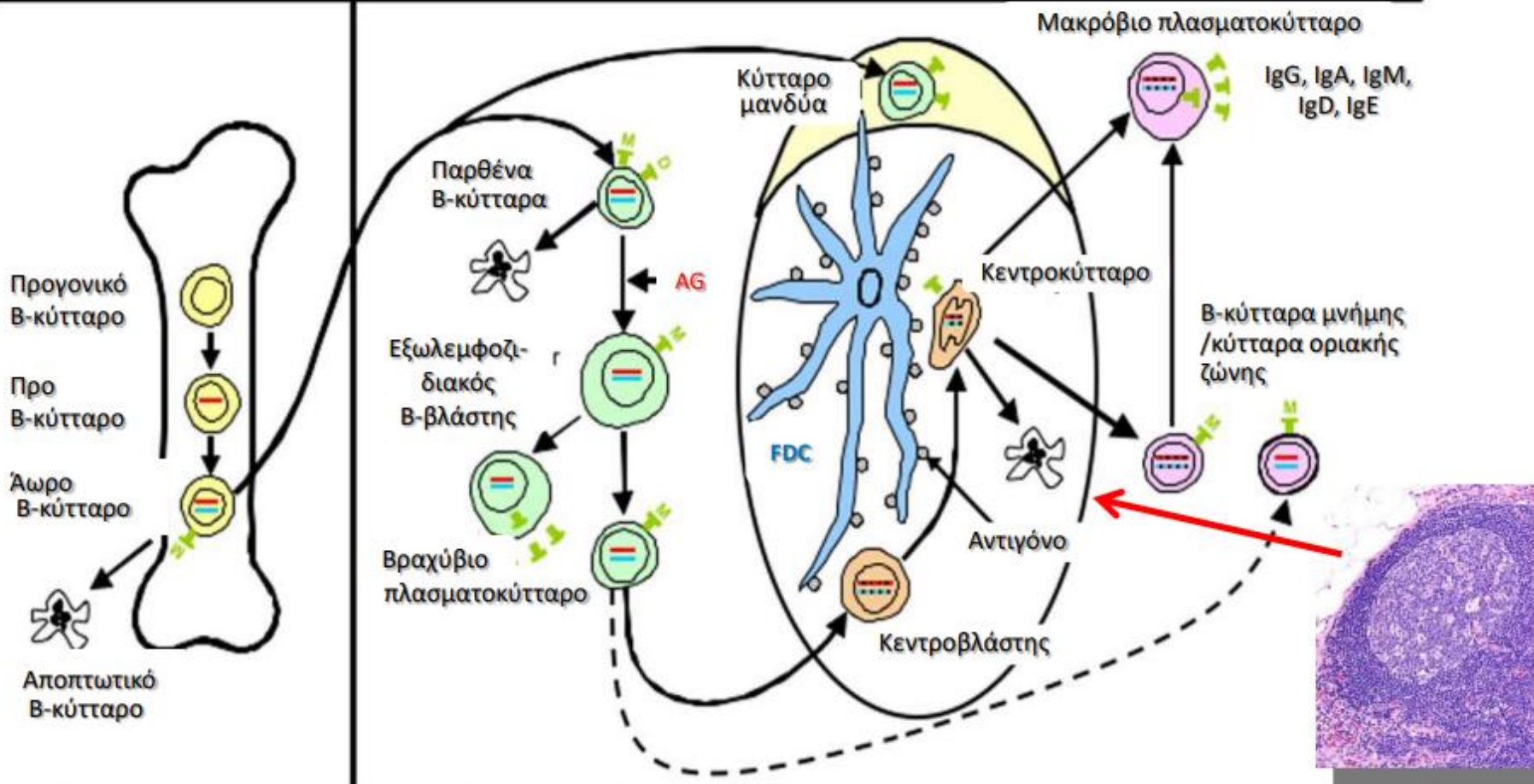
Mantle cell lymphoma (MCL)

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL)

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

Other (each <2%)

Πρόδρομα Β-κύτταρα	Περιφερικά (ώριμα) Β-κύτταρα		
Μυελός των οστών	Μεσολεμφοζιδιακή περιοχή	Λεμφοζιδιακή περιοχή	Περιλεμφοζιδιακή περιοχή



**Νεόπλασμα από πρόδρομα Β-κύτταρα**  
Β-λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα

**Νεοπλάσματα Πριν-ΒΚ**  
Λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα

**Νεοπλάσματα ΒΚ**  
Λεμφοζιδιακό λέμφωμα  
Λέμφωμα Burkitt  
ΔΛΜΒΚ (μερικά)  
Λέμφωμα Hodgkin

**Νεοπλάσματα Μετα-ΒΚ**  
Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)  
Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα  
ΧΛΛ/ΛΜΛ, ΔΛΜΒΚ (μερικά)  
Πλασματοκύττωμα

## Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης του Β-κυττάρου και συσχέτιση με τους μείζονες τύπους των Β-νεοπλασμάτων

Τα νεοπλάσματα των Β-κυττάρων αντιστοιχούν σε στάδια της Β-κυτταρικής ωρίμανσης, έστω και αν το ακριβές κυτταρικό ανάλογο δεν είναι γνωστό σε όλες τις περιπτώσεις.

**Τα πρόδρομα Β-κύτταρα που ωριμάζουν στο μυελό** των οστών μπορεί να υποστούν απόπτωση ή να αναπτυχθούν σε **ώριμα παρθένα (naive) Β-κύτταρα**, τα οποία **μετά από έκθεση σε αντιγόνο και βλαστική μεταμόρφωση**, μπορεί να **διαφοροποιηθούν σε βραχύβια πλασματοκύτταρα** ή να **εισέλθουν στο βλαστικό κέντρο**, όπου θα συμβεί **σωματική υπερμετάλλαξη και αλλαγή της τάξης της βαριάς αλυσίδας (heavy chain class-switching)**.

**Οι κεντροβλάστες, τα μεταμορφωμένα κύτταρα του βλαστικού κέντρου**, υφίστανται είτε απόπτωση, είτε διαφοροποιούνται σε **κεντροκύτταρα**. Τα μετα-βλαστικό κέντρο (postgerminal center) κύτταρα περιλαμβάνουν **μακρόβια πλασματοκύτταρα**, καθώς και **Β-κύτταρα μνήμης (memory) /οριακής ζώνης Β-κύτταρα**. Τα περισσότερα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι ενεργοποιημένα, αλλά Τ-κυτταρο-ανεξάρτητη ενεργοποίηση μπορεί να λάβει χώρα και εκτός του βλαστικού κέντρου και να οδηγήσει, πιθανόν, στη γένεση Β-κυττάρων μνήμης. Τα μονοκυτταροειδή κύτταρα, πολλά από τα οποία στερούνται σωματικής υπερμετάλλαξης, δεν περιλαμβάνονται στο σχήμα.

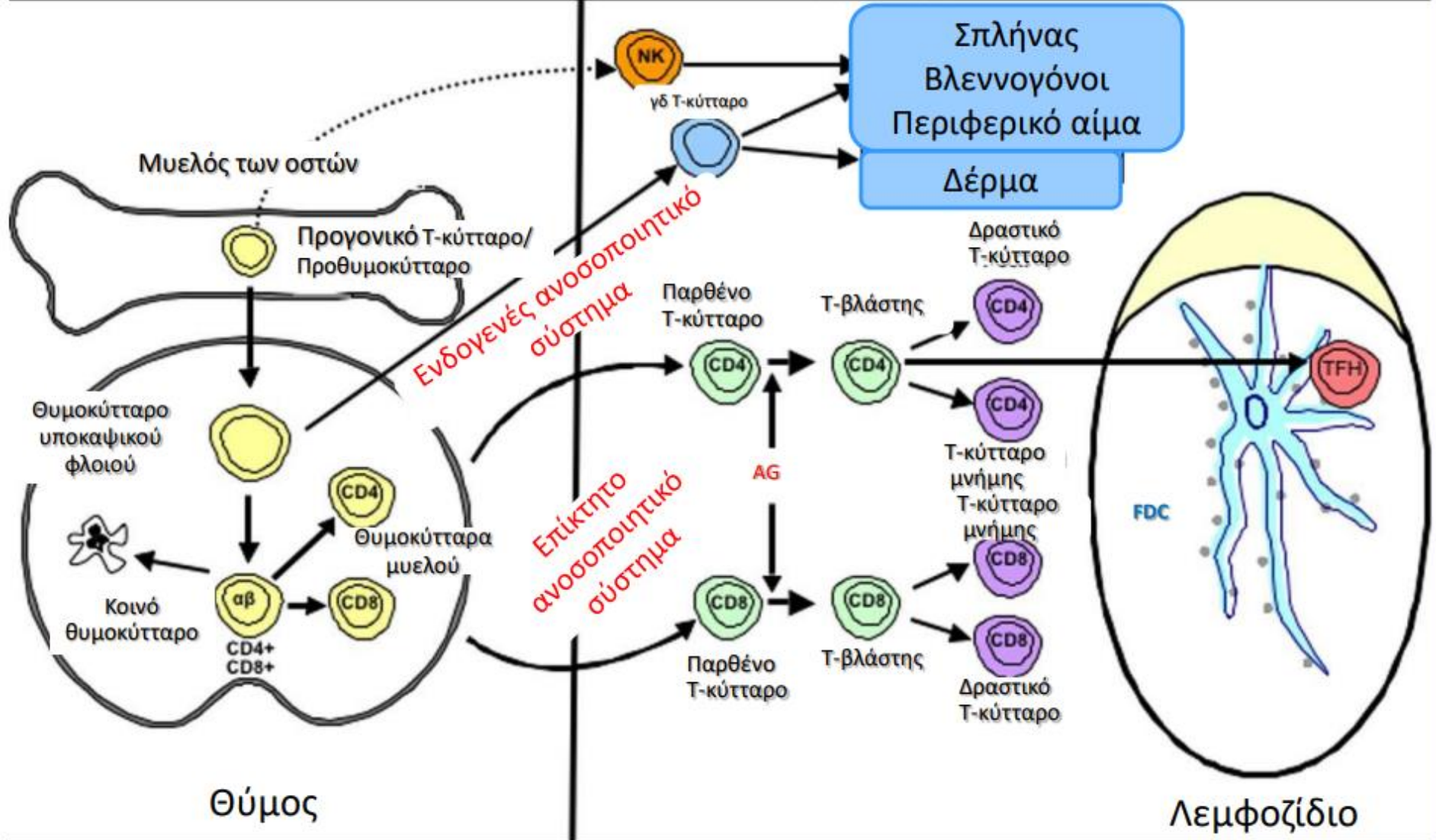
*AG υποδηλώνει αντιγόνο και FDC λεμφοζιδιακό δενδριτικό κύτταρο. Η κόκκινη ράβδος υποδηλώνει αναδιάταξη του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (Ig), η μπλε ράβδος αναδιάταξη του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της Ig, και οι μαύρες στίξεις στην κόκκινη και μπλε ράβδο σωματική υπερμετάλλαξη*

**Κεντρικός λεμφικός ιστός**

**Περιφερικός λεμφικός ιστός**

Πρόδρομα T-κύτταρα

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-κύτταρα



T-λεμφοβλαστικό  
λέμφωμα/λευχαιμία

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-  
λεμφώματα/λευχαιμίες

# Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης και λειτουργίας του T-κυττάρου

Τα προγονικά λεμφοειδή κύτταρα εισέρχονται στο **θύμο αδέν**, όπου πρόδρομα T-κύτταρα **διαφοροποιούνται σε ποικίλους τύπους παρθένων (naive) κυττάρων**.

Τα κύτταρα του **ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος** (innate immune system) περιλαμβάνουν **NK κύτταρα, T-κύτταρα, και NK-like γδ T-κύτταρα**. Αυτά τα κύτταρα συμμετέχουν στην **πρωτογενή ανοσοαπόκριση**, η οποία **στερείται ειδικότητας και μνήμης**.

Στο **επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα (adaptive immune system)** **αβ T-κύτταρα** εγκαταλείπουν το θύμο και **μετά από έκθεση σε αντιγόνο** υφίστανται **βλαστική μεταμόρφωση** και περαιτέρω **διαφοροποίηση σε CD4+ και CD8+ δραστικά T-κύτταρα (effector) και T-κύτταρα μνήμης (memory)**.

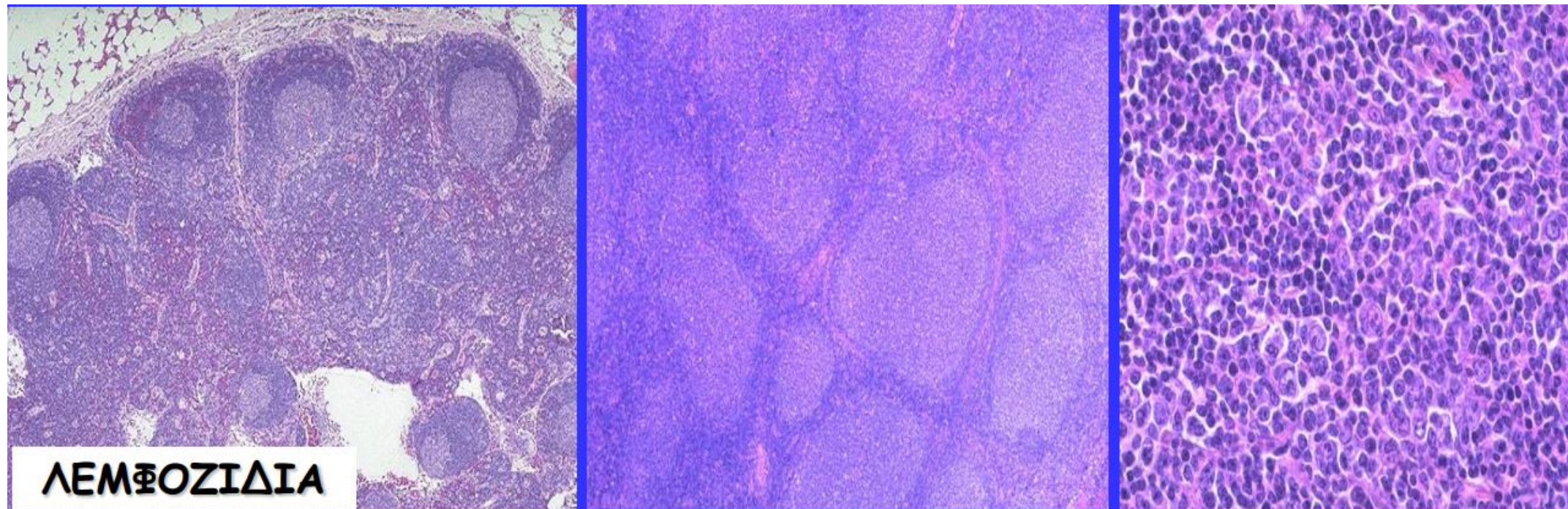
Τα **T-κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος** είναι **ετερογενή και λειτουργικά σύνθετα**, και περιλαμβάνουν **παρθένα, δραστικά (ρυθμιστικά και κυτταροτοξικά)**, καθώς και **T-κύτταρα μνήμης**. Ένας άλλος ειδικός τύπος δραστικού T-κυττάρου είναι το λεμφοζιδιακό επικουρικό (helper) T-κύτταρο που ανευρίσκεται στα βλαστικά κέντρα (TFH). Μετά από αντιγονικό ερεθισμό, οι T-κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις μπορεί να συμβούν ανεξάρτητα από το βλαστικό κέντρο, ή στα πλαίσια αντίδρασης του βλαστικού κέντρου.

Τα λεμφώματα του **ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος** είναι ως επί το πλείστον **εξωλεμφαδενικά**, αντανακλώντας την κατανομή των λειτουργικών στοιχείων του συστήματος.

Τα λεμφώματα του **επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος** εκδηλώνονται **πρωτίστως σε ενήλικες** και στην πλειονότητά τους είναι **λεμφαδενικά**.

# Λέμφωμα

Ορισμός= κακοήθης πολλαπλασιασμός κλωνικών λεμφοκυττάρων



**ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑ**

"Αντιδραστικός" λεμφαδένας

κακοήθης εξαλλαγή



# Απαιτείται απόδειξη κλωνικότητας

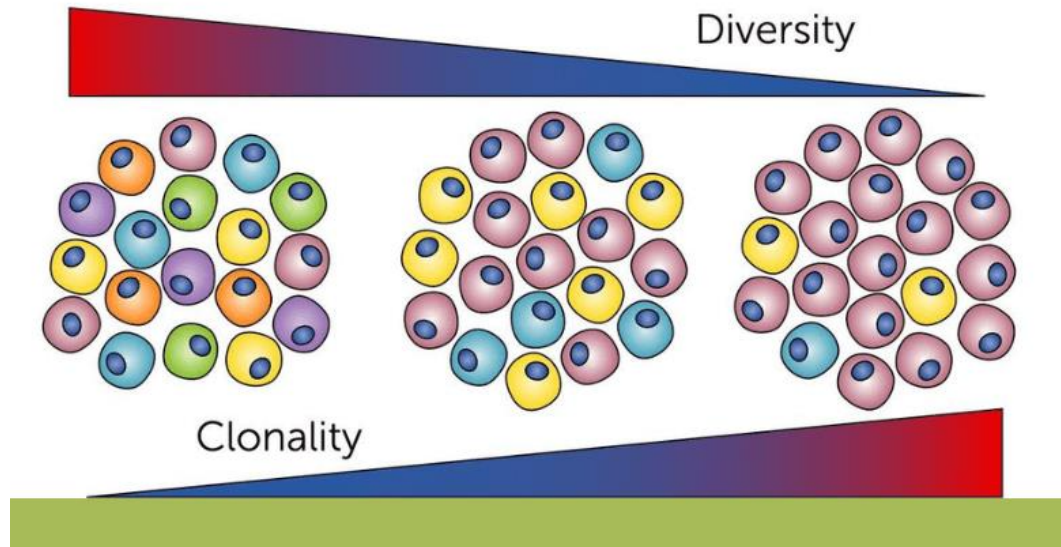
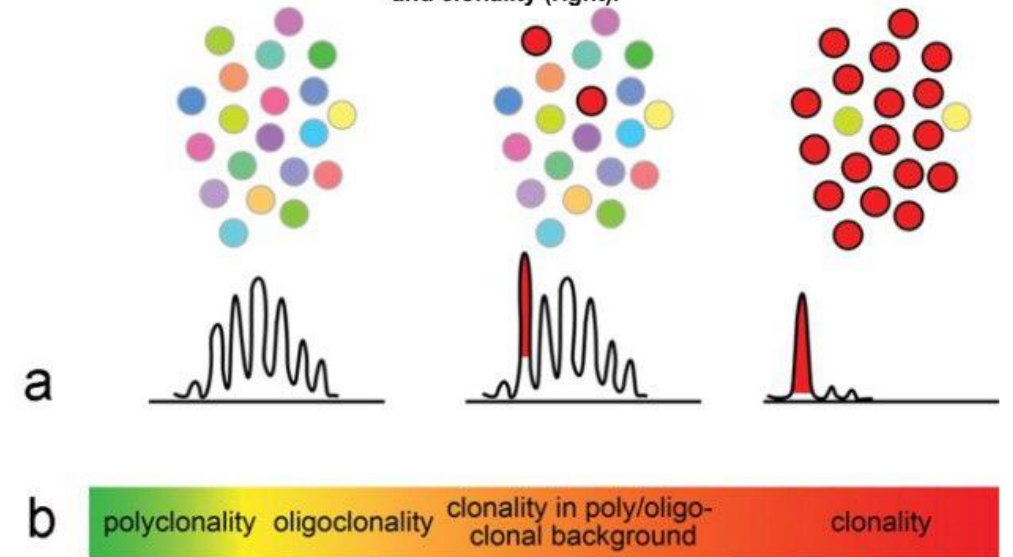


Figure 1. (a) Schematic representation of cell populations and the typical resulting IG/TCR GeneScan profiles reflecting polyclonality (left), clonality in a polyclonal background (middle), and clonality (right).



1

A. W. Langerak Vet Pathol 2016;0300985816638724

# Διάγνωση Λεμφωμάτων- Βιοψία

---

Η κλινική εικόνα μπορεί να θέτει υπόνοια λεμφικής νεοπλασίας, αλλά

---

**ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

---

ιστολογική εξέταση πάσχοντος  
λεμφαδένα

---

ή άλλου προσβεβλημένου ιστού για  
την τελική διάγνωση

# Ταξινόμηση Λεμφωμάτων

Λεμφώματα= ετερογενείς  
παθήσεις

Αν και όλα τα λεμφικά  
νεοπλάσματα θεωρούνται  
κακοήθη, **η βιολογική  
συμπεριφορά τους παρουσιάζει  
ένα ευρύ φάσμα από  
φαινομενικά καλοήθη πορεία  
έως ταχέως θανατηφόρα**

# A practical way to think of lymphoma

<b>Category</b>		<b>Survival of untreated patients</b>	<b>Curability</b>	<b>To treat or not to treat</b>
Non-Hodgkin lymphoma	Indolent	Years	Generally not curable	Generally defer Rx if asymptomatic
	Aggressive	Months	Curable in some	Treat
	Very aggressive	Weeks	Curable in some	Treat
Hodgkin lymphoma	All types	Variable – months to years	Curable in most	Treat