

OMHÄNDERTAGANDE OCH BEDÖMNING AV BIOPSIER MED LYMFOMFRÅGESTÄLLNING

Innehållsförteckning

- I Provtagningsanvisning
- II Anamnestisk remissinformation
- III Utskärningsanvisningar
- IV Analyser
- V Information i remissens svarsdel
- VI Rekommendation för utformning av diagnostext (PAD)
- VII Referenser
- VIII Administrativt

I. Provtagningsanvisning

- Lymfomdiagnostik bör baseras på knivbiopsimaterial från tumörens vävnad, som ska skickas ofixerad till patologen.
- Diagnosen baseras i första hand på histologisk och immunologisk (immunhistokemisk, flödescytometrisk och i sällsynta fall immuncytokemisk) undersökning. Ibland krävs även molekylärgenetisk analys.
- Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg eller annan vävnad.
- I de fall en punktionscytologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.
- Vid generaliserad lymfadenopati excideras i **första** hand förstorade lymfkörtlar på hals eller i axill. I **andra** hand tages inguinala körtlar.
- Mellannålsbiopsi ska undvikas eftersom materialet ofta är inadekvat för säker diagnos varpå undersökningen måste upprepas.
- I speciella situationer när kirurgisk biopsi är kontraindicerad eller mellannålsbiopsi omöjlig att genomföra, kan diagnosen baseras på punktionscytologiskt material. Om diagnostiken baseras på punktionscytologi görs 4-5 lufttorkade utstryk (ska vara helt torra innan de paketeras). Dessutom görs en cellsuspension (material från ett antal

punktioner sprutas ned i ett EDTA- eller heparinrör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning) för flödescytometrisk och andra analyser.

- Det är av synnerlig vikt att en *ordentligt förstörad* lymfkörtel extirperas *i sin helhet*. Ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos redan vid första undersökningen.
- Exciderade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (dvs de får inte delas) och ska hanteras varsamt.
- Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag, och senast påföljande morgon.
- Vid klinisk misstanke om bröstimplantatassocierat storcelligt anaplastiskt lymfom (BIA-ALCL) bör eventuell seromvätska undersökas cytomorfologiskt. Om cytomorfologisk misstanke uppkommer bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat. I avsaknad av cytomorfologiska fynd är dock immunfenotypning av begränsat värde. Kapselvävnaden bör avlägsnas intakt en bloc och skickas till patologen för morfologisk undersökning.
- **Mellannålsbiopsier och små biopsier**
Hantering sker enligt lokala provtagningsanvisningar. Nackdelen med mellannålar jämfört med kirurgisk biopsi är mindre material att bedöma morfologiskt, vilket ofta försvårar diagnostiken. Det är därför önskvärt med så många mellannålsbiopsier som möjligt och gärna finnålspunktion, som sprutas ner i steril fysiologisk koksaltlösning, för eventuell flödescytometrisk diagnostik. Materialet kan antingen formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning eller skickas in färskt beroende på lokala provtagningsanvisningar. Klonalitetsbedömning kan göras med flödescytometri på färskt material eller med PCR på fixerat material.
- **Hudbiopsier** bör formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Biopsier från två *olika* lokaler är önskvärt, eftersom lymfommisstanke kan stärkas med identiska monoklonala genrearrangemang (PCR) från två lokaler. Använd så

stor stans som möjligt (minst Ø4 mm). Undvik biopsitagning dag före helg, eftersom PCR-analysen kan försvåras av för lång formalinfixering. Flödescytometri kan göras i undantagsfall med riktad frågeställning och på ofixerad biopsi.

II. Anamnestisk remissinformation

1. Relevanta tidigare PAD och hematologiska laboratoriefynd, tidigare sjukdomar, särskilt infektionsanamnes/immunsuppression, kliniska statusfynd och fynd vid radiologiska undersökningar, kliniska sjukdomstecken och medicinering.
2. Klinisk bedömning/diagnos.
3. Typ av provtagning och lokal.
4. Eventuella preparatmärkningar.
5. Vad som sänts in.

III. Utskärningsanvisningar

- Notera materialets omfattning - storlek och form.
- Tumörvävnad/lymfkörtel delas och imprintpreparat görs från färsk snittyta.
- Relevant material fördelas för:
 1. morfologisk undersökning – obs! att vävnadsstycken tjockare än 3 mm blir dåligt fixerade då de läggs över natt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Erfarenhetsmässigt fungerar immunhistokemi bäst på knappt cm-stora bitar.
 2. flödescytometri (oftast relevant).
 3. eventuella molekylärgenetiska undersökningar.
 4. nedfrysning i biobank för framtida analyser (enligt lokala biobankens rekommendationer).
- Ofixerad mjälte med primär lymfomfrågeställning snittas upp i tunna (0.5-1 cm) skivor. Material för flödescytometri, molekylärgenetik och biobankning tas tillvara före fixering. Synliga hårdformiga förändringar och representativa bitar skärs ut och fixeras separat och hanteras som under punkt 1.
- Lymfomsuspekta förändringar i andra organ bör skäras ut och fixeras separat som under punkt 1.
- Vid cytomorfologisk misstanke om Bröstimplantat-associerat anaplastiskt storcelligt lymfom (BIA-ALCL) bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt

cytospinpreparat från seromvätska. Observera att immunfenotypning är av begränsat värde i avsaknad av cytomorfologiska fynd; aktiverade benigna lymfocyter är ofta CD30+.

- Angående operationspreparat med misstanke på BIA-ALCL är dessa vanligen inte associerade med makroskopisk påvisbara solida tumörhärdar, men kan finnas i koagelliknande strukturer i anslutning till kapseln. I litteraturen finns inga generella rekommendationer avseende lämpligt antal snitt från kapselvävnaden, men förtjockade och indurerade områden bör alltid undersökas noggrant med ett större antal snitt för mikroskopisk undersökning. Kapselvävnaden bör spännas upp på en plan yta, preparatyten bör tuschas och hela preparatet bör formalinfixeras innan prover tas för histologisk undersökning (se review artikel Quesada et al nedan i referenslistan). Rekommendation för gradering av tumörinfiltrationsgrad finns publicerade (se Clemens et al nedan i referenslistan).

IV. Analyser

- Paraffinbäddat material snittas med en tjocklek på 2-3 μ .
- Paraffinbäddade snitt färgas med htx-eosin och vid behov Giemsa samt retikelfärgning.
- Paraffinbäddat material kan med fördel användas för immunhistokemi, molekylärgenetiska analyser, *in situ* hybridisering för EBV och för FISH.
- Cytologiskt material färgas enligt May-Grünwald-Giemsa (lufttorkade utstryk).
- De diagnostiska kriterierna enligt WHO-klassifikationen baseras på histomorfologiska kriterier i kombination med immunfenotypningsresultat, klinisk bild och molekylärgenetisk analys.
- I flertalet fall ger flödescytometrisk analys av antigenuttryck och immunhistokemisk färgning av snittat material ekvivalenta resultat och ger upplysning om en tumörs cellinjetillhörighet och uttryck av diagnosassocierad fenotyp. B-cellsklonalitet avgörs oftast bättre med flödescytometrisk färgning av kappa och lambda eller PCR än med immunhistokemisk färgning.

- Resultat av flödescytometri eller immunfärgning ska tolkas med kännedom om den morfologiska och kliniska bilden.
- Aktuell WHO-klassifikation ska följas.

V. Information i remissens svarsdel

A. Makroskopiska fynd

Materialets storlek anges och beskrivs och särskilda makroskopiska fynd noteras.

B. Mikroskopiutlåtande

Ange om materialet är undermåligt för diagnostik

- Lesionens mikroskopiska struktur beskrivs: cellstorlek, förekommande celltyper, cellmorfologi, diffust/nodulärt/follikulärt växtmönster, förekomst av fibros och nekros, kärlförekomst.
- Om materialets kvalitet eller mängd inte tillåter en diagnos enl. WHO anges om ett B- eller T-cellslymfom respektive indolent resp. aggressivt lymfom föreligger med särskilt hänsynstagande till proliferationsgrad (Ki67 %).
- Vid indolent lymfom ska tecken till transformation uteslutas.
- Vid aggressivt lymfom bedöms om en lågmalign komponent föreligger och om den högproliferativa komponenten i så fall utgör en transformation.
- Resultat av eventuella molekylärgenetiska undersökningar (FISH, PCR).

VI. Rekommendation för utformning av diagnostext

Diagnos och lokal anges enligt WHO-klassifikationen 2016 (IARCC 2017).

VII. Referenser

Cerroni L, Gatter K, Kerl H: Skin Lymphoma, The Illustrated Guide, Third edition, Wiley-Blackwell, 2009

Cerroni L: Past, present and future of cutaneous lymphomas. Semin Diagn Pathol. 2017 Jan;34(1):3-14

Clemens MV, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast-implant associated anaplastic large cell lymphoma. JCO, 2016

Clemens MW, Horwit, SM, NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthetic Surg/J Am Soc Aesthetic Plast Surg.* 2017; 37: 285-9

Feldman AL, Harris NL, Stein H, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J et al (Eds). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th ed.* Lyon: IARC; 2017).

Hsi: *Hematopathology Foundations in Diagnostic Pathology*, Elsevier, 2nd edition 2012

Ioachim HL: *Ioachim's Lymph Node Pathology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2008

Jaffe E, Arber D, Campo E, Lee Harris N, Quintanilla-Fend L: *Hematopathology*. 2nd Edition, 2016, Elsevier eBook ISBN: 9780323388726, eBook ISBN: 9780323388719
Hardcover ISBN: 9780323296137

Medeiros JL, Miranda RN: *Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas*, 2nd Edition Elsevier 2017

Miranda RN, Medeiros LJ. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. IN: Medeiros LG, Miranda RN, (ed). *Diagnostic pathology: lymph nodes and extra nodal lymphomas*. 2nd ed. Salt Lake City, UT: Elsevier, 2017, p 634-43

Orazi A, Foucar K, Knowles DM, Weiss M: *Knowles Neoplastic Hematopathology* 3rd Edition, 2013, LWW ISBN-10: 9781609136826, ISBN-13: 978-1609136826

Porwit A and Bene MC: *Multiparameter Flow Cytometry in Diagnosis of Hematological Malignancies*, Cambridge University press 2017

Quesada et al: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review
Modern Pathology sept 2018

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World

Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2 IARCC, 2017, ISBN-13 (Print Book) 9789283244943

Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018 Nov;93(11):1427-1430

Wright DH, Addis BJ, Leong AS-Y: *Diagnostic Lymph Node Pathology*. Hodder Arnold, 2006

VIII. Administrativt

SNOMED-koder enligt KVASt-gruppens rekommendationer.