

## Ćwiczenie 19:

### ZMIANY POSTĘPOWE I NOWOTWORY cz. IV Nowotwory tkanek krwiotwórczej i limfoidalnej

Zagadnienie podziału i określenie nowotworowych jednostek chorobowych układu krwiotwórczego i chłonnego są od dłuższego czasu szeroko dyskutowane. Dyskusje te nie są pozbawione kontrowersji, niekiedy dotyczących zagadnień zupełnie zasadniczych. Wynikają one z wniosków licznych badań nad układem krwiotwórczym i systemem immunologicznym prowadzonych nowoczesnymi metodami badawczymi, niemożliwymi do realizacji jeszcze kilka lat temu. Zasadniczą metodą typowania rozrostów w układzie chłonnym są oznaczenia panelu odczynów immunohistochemicznych w węzle w chłonnym, a w przypadku rozrostów szpikowych oznaczenia immunochemiczne w cytometrii przepływowej.

Są to najczęściej oznaczenia ekspresji przeciwciał CD 2, CD 4, CD 7, CD 43 (dla nowotworów z komórek T) i CD 10, CD 19, CD 20, CD 23 (dla nowotworów z komórek B).

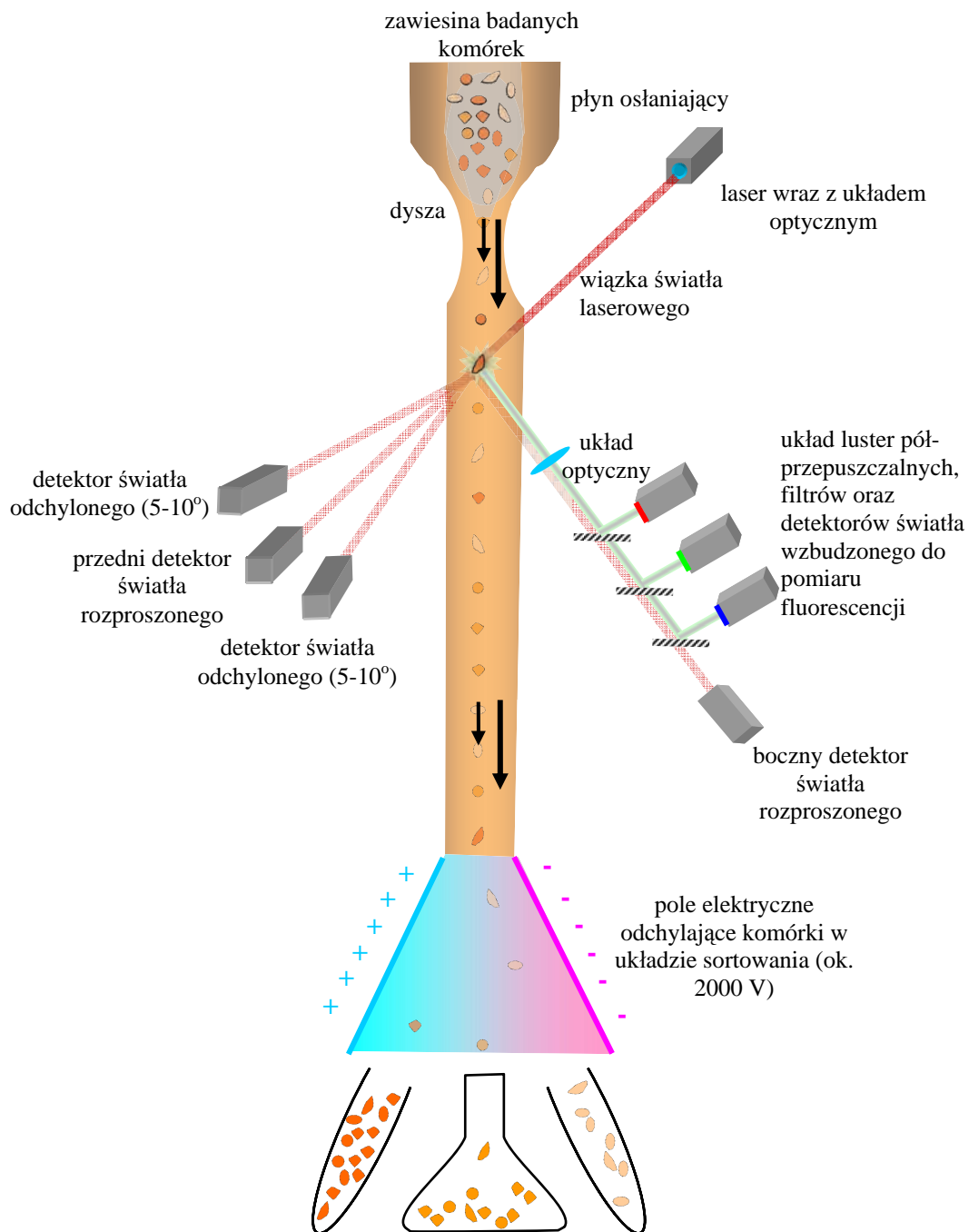
Immunofenotypowanie rozrostów układu mielolimfoidalnego wieloma przeciwciałami ma coraz większe zastosowanie w doborze terapii, ze względu na szerokie wprowadzanie do leczenia leków będącymi przeciwciałami monoklonalnymi (z czym ostanio mamy do czynienia zwłaszcza w tej dziedzinie onkologii). W związku z tym szczegółowa diagnostyka immunopatologiczna, ma zasadnicze znaczenie w doborze zestawu leków dla pacjenta, gwarantujących możliwie optymalne zahamowanie rozrostu nowotworowego poszczególnych linii komórkowych. Także z tego powodu, oraz w wyniku postępu w leczeniu chorób rozrostowych, zestawy wykonywanych barwień immunohistochemicznych różnią się pomiędzy ośrodkami.

Głębsze poznanie zagadnień morfologicznych i klinicznych dotyczących tych tematów wymaga sięgnięcia do nowocześniejszych opracowań i to nie podręcznikowych, ale w czasopiśmiennictwie, z którymi warto się zapoznać.

**Cytometria przepływowa** (ang. *flow cytometry*) jest metodą diagnostyczną stojącą na pograniczu cytopatologii i analityki medycznej, umożliwiającą ocenę wielkości, intensywności zabarwienia i intensywności fluorescencji badanych komórek.

W cytometrze przepływowym zawieszona odpowiednio zabarwionych komórek (rozcieńczona krew, próbka cytologiczna pobrana metodą biopsji aspiracyjnej, próbka płynu z jamy ciała, itp.) jest wytłaczana w otoczkę płynu osłaniającego przez specjalną dyszę, w postaci laminarnie płynącego, cienkiego strumienia zawierającego rząd pojedynczych komórek. Jest to tzw. ogniskowanie hydrodynamiczne w którym płyn osłaniający płynie szybciej niż centralny strumień z komórkami. Strumień ten (o średnicy ok. 30 mikrometrów) przepływa przed optoelektronicznymi układami rejestrującymi (fotokomórkami lub fotopowielaczami), w którym pojedyncze komórki są oświetlane przez cienkie wiązki monochromatycznego, spolaryzowanego światła (lasera, wycinki widma światła lampy rtęciowej). Pojedyncze komórki rozpraszają, załamują, odbijają i absorbują światło przechodzące przez komorę pomiarową, powodując chwilowe zmiany sygnału elektrycznego z elementu optoelektronicznego. Zmiany te są zależne od barwy, struktury i intensywności zabarwienia komórki. Rejestrowane są: czas zmiany tego sygnału (wskazujący na wielkość przepływającego obiektu) i amplituda zmian sygnału (wskazująca na intensywność zabarwienia, ziarnistość) oraz zmiany polaryzacji w stosunku do pierwotnej polaryzacji światła lasera (wskazujące na ukształtowanie powierzchni struktury). Rozproszenie wiązki światła jest mierzone przez przedni detektor światła rozproszonego (ang. *forward scatter channel*), leżący w osi wiązki światła, którego sygnał informuje o wielkości komórki oraz boczny detektor światła rozproszonego (*side scatter channel*), ustawiony prostopadłe do niej, którego sygnał uznawany jest za informujący o strukturze jądra. Bardziej rozbudowane

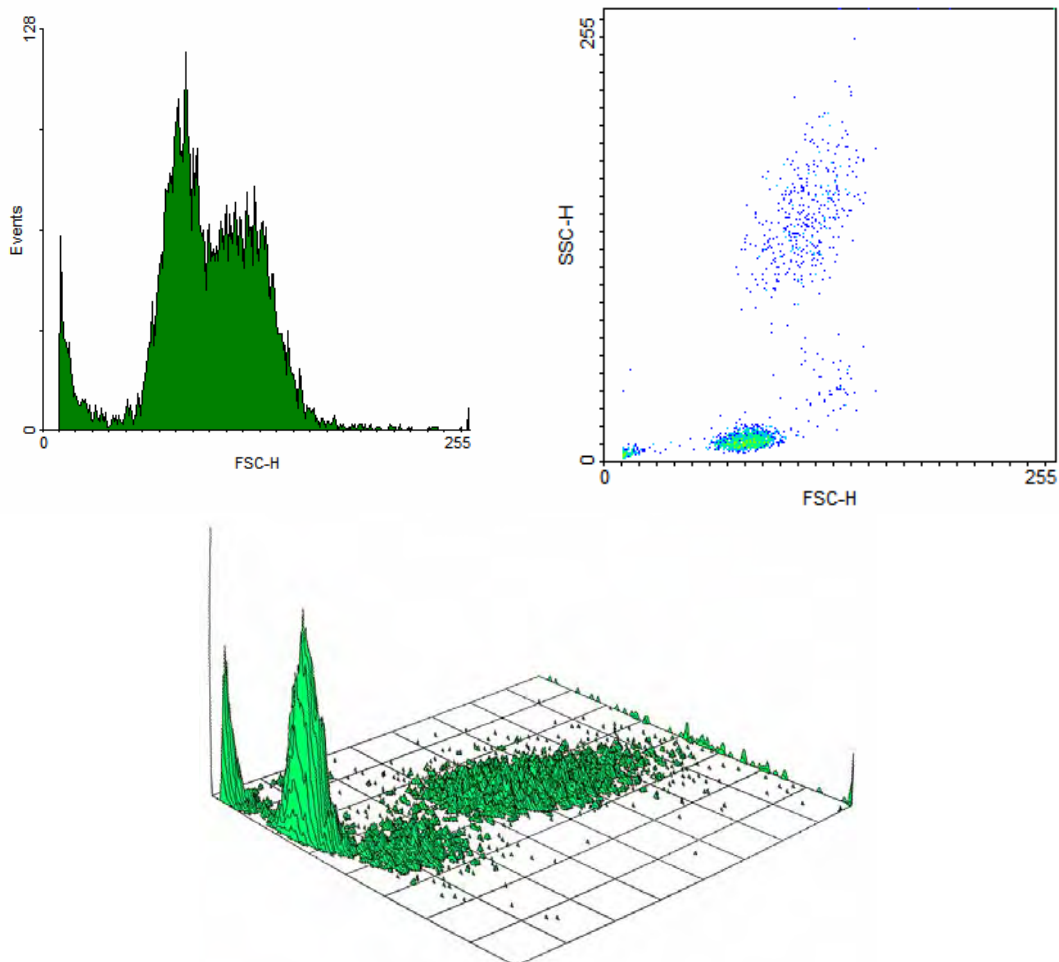
cytometry mają dodatkowe układy optoelektroniczne ustawione pod różnymi katami w stosunku do wiązki światła, informujące o powierzchni komórki. W przypadku pomiaru fluorescencji, komórki te są wzbudzone do świecenia, a świecenie komórek jest także rejestrowane (po odpowiednim filtrowaniu wzbudzonego światła).



Schemat cytometru przepływowego

Odpowiednio przetworzone informacje z tych detektorów pozwalają ocenić w sposób statystyczny parametry strukturalne zbiorów komórek (rozmiar, kształt, ziarnistość cytoplazmy, zawartość barwników naturalnych lub dodanych w wyniku barwienia, intensywność fluorescencji). W przypadku cytometrów wyposażonych w urządzenie

sortowania komórek w polu elektrycznym (ang. *Fluorescence Activating Cell Sorting*), które odchyła płynące komórki zgodnie z różnicami potencjału elektrycznego poszczególnych komórek, możliwa jest dodatkowa ocena niektórych parametrów czynnościowych komórek. Cytometria przepływowa umożliwia analizę kilku parametrów każdej komórki (dokładniej: przepływającego obiektu, którymi mogą być także fragmenty uszkodzonych komórek lub inne artefakty), stąd wynikiem diagnozy stawianej przy pomocy tej metody są konkluzje wynikające z wielowymiarowej analizy **statystycznej** cech komórek w badanej próbce. Zwykle są one ilustrowane histogramami jedno-, dwu- lub trójwymiarowymi (dotyczącymi od kilku tysięcy do kilkudziesięciu tysięcy komórek), pozwalającymi zobrazować populacje komórek o określonych cechach znajdujące się w badanej próbce.



Przykłady wykresów wyników cytometrii przepływowej (dane surowe dotyczące 7898 obiektów, dzięki uprzejmości dr L. Pokocy). Widoczne trzy populacje komórek oraz grupa artefaktów.

Pierwotnie (koniec lat siedemdziesiątych XX w.) cytometria przepływowa służyła ocenie ploidii komórek, w których DNA był wybarwiany metoda Feulgena. Metoda ta jest wykorzystywana także w innych badaniach biologicznych (np. dla oceny składu fitoplanktonu). W wielu wypadkach metoda ta może być zastąpiona (lub uzupełniana)

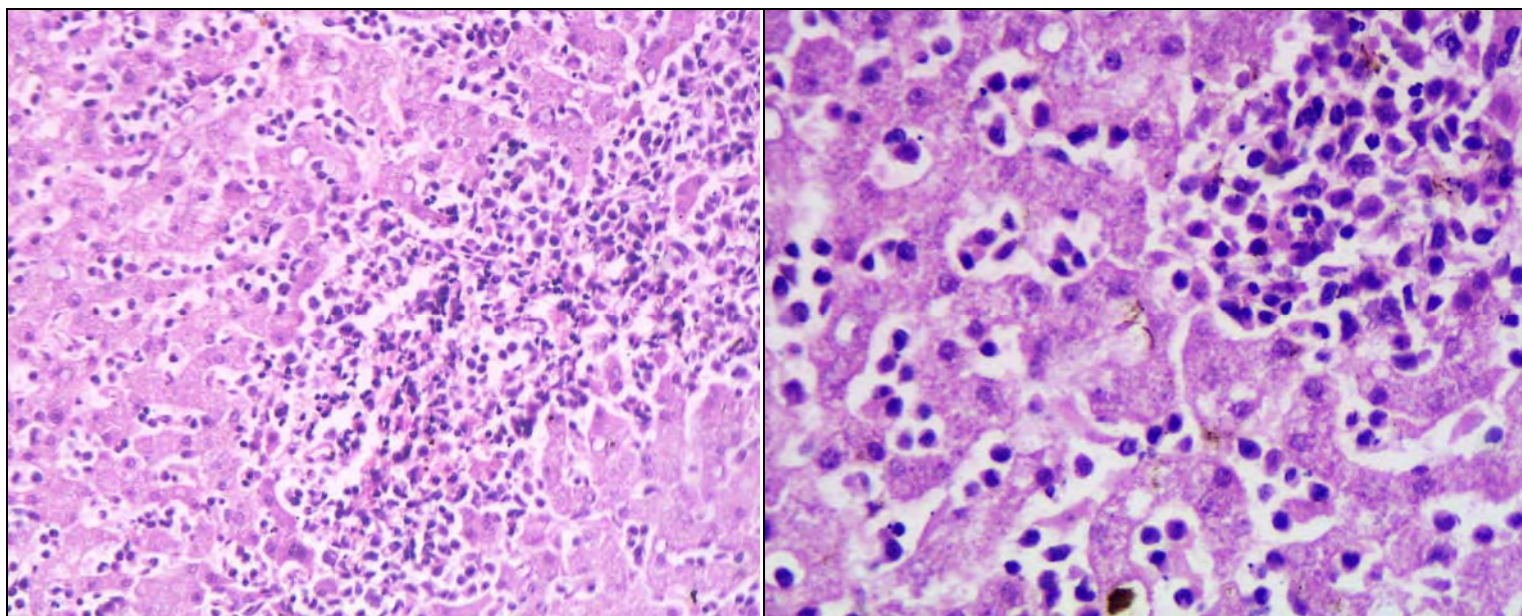
metodami analizy cytometrii statycznej albo obrazowej (ang. *image cytometry*), z użyciem mikroskopu świetlnego.

## OPISY PREPARATÓW MIKROSKOPOWYCH

1. **Hepar in myelosi** (166) – wątroba w białaczce szpikowej (preparat demonstracyjny barwiony hematoksyliną i eozyną)

Wycinek z wątroby mężczyzny 24-letniego, zmarłego z powodu ostrej białaczki szpikowej. We krwi stwierdzono 50.000 leukocytów przeważnie form młodych i niedokrwistość. W rozmazie ze szpiku obserwowano znacznie zwiększenie liczby myeloblastów, redukcję myelocytów i erytroblastów.. Zwróć uwagę na:

- ogniska rozrostu komórek układu mieloblastycznego w przestrzeniach bramnych,
- komórki układu mieloblastycznego w /swietle sinusoidów,
- ogniskowe stłuszczenie grubokropelkowe komórek wątrobowych

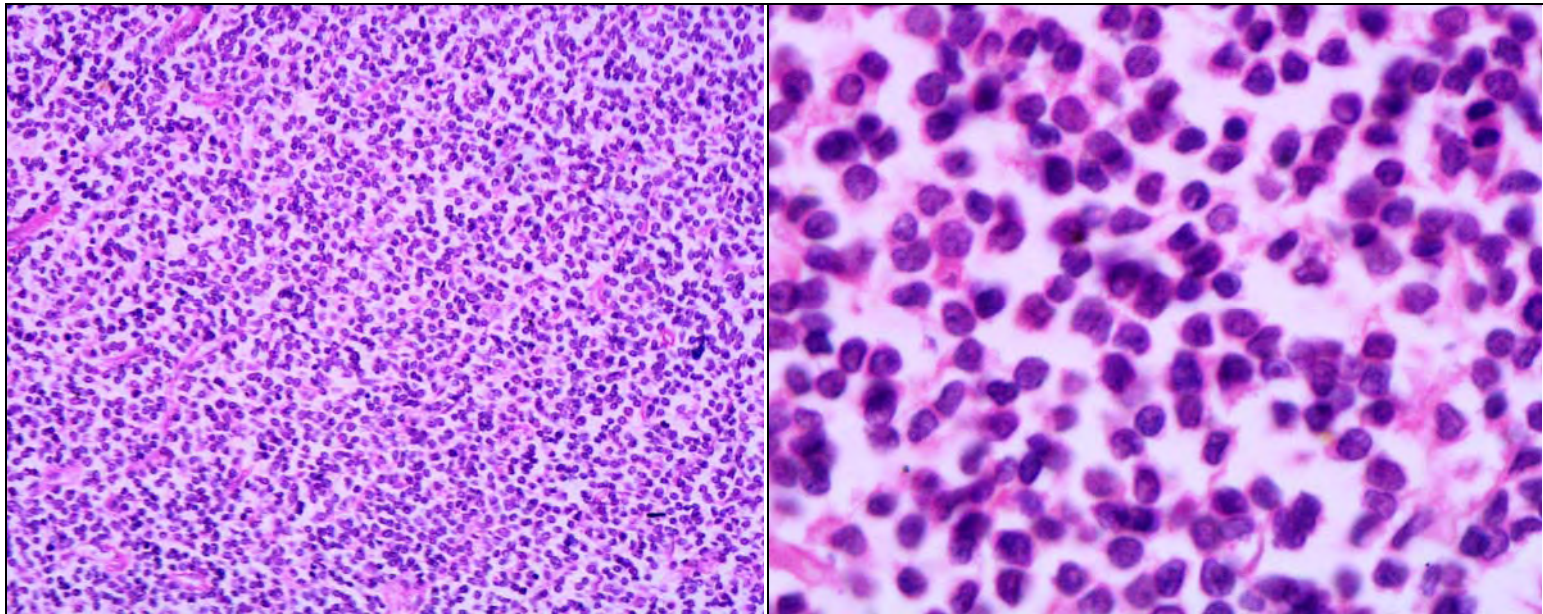


2. **Lymphoma malignum lymphoplasmocyticum** (218) - barwienie hematoksyliną i eozyną.

Usunięty, powiększony węzeł chłonny okolicy podobojczykowej u 57-letniej kobiety. Zmiana pojawiła się przed 7-miesiącami. Klinicznie nie stwierdzono powiększenia innych węzłów chłonnych morfologia krwi w normie.

Zwróć uwagę na:

- zatarcie budowy węzła chłonnego,
- rozrost małych komórek o niezbyt obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie i dość regularnym jądrze z widocznym jąderkiem,
- liczne naczynia krwionośne, wokół których można spostrzec nieco większe komórki o bardziej obfitej cytoplazmie (komórki różnicujące się w kierunku komórki plazmatycznej),
- pojedyncze komórki wielojądrowe.

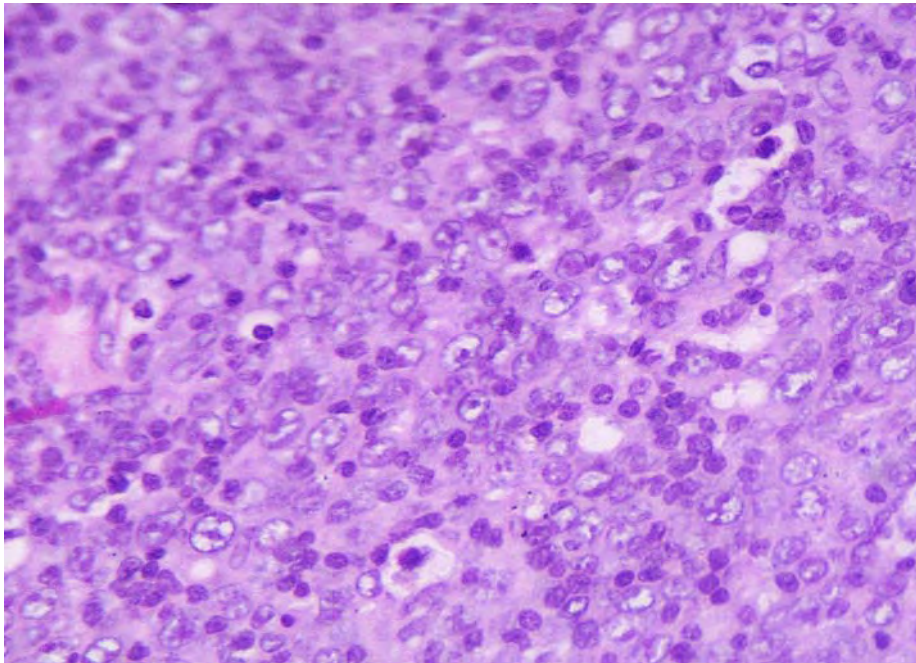


3. **Lymphoma malignum ex cellulis magnis typus B (immunoblasticum)** (318) - chłoniak złośliwy immunoblastyczny. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną.

Węzeł chłonny szyjny pobrany od 71-letniego mężczyzny z uogólnionym, szybko postępującym, powiększeniem węzłów chłonnych i leukocytozą 28.400 w mm<sup>3</sup>.

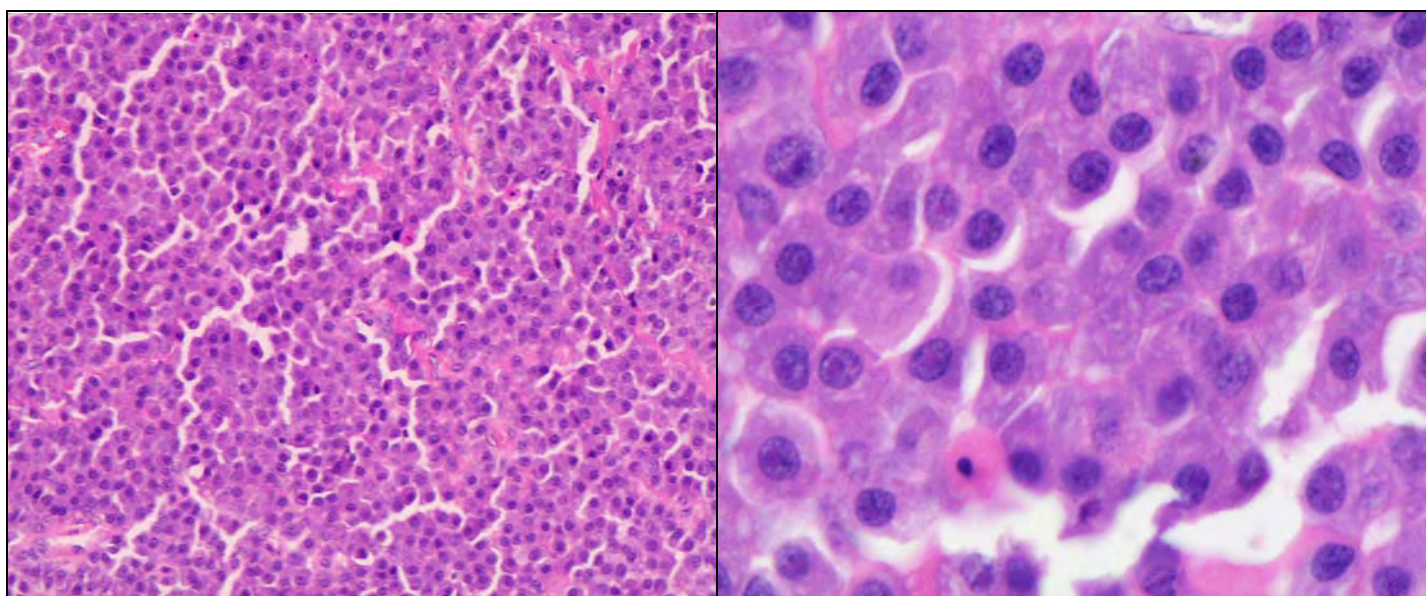
Zwróć uwagę na:

- zatarcie budowy węzła chłonnego,
- rozrost dużych komórek z nieregularnym dużym jądrem o nierównomiernie rozmieszczonej chromatynie i wyraźnym jąderkiem oraz dość obfitą zasadochłonną cytoplazmą (immunoblasty),
- dość liczne mitozy,
- naciekanie przez immunoblasty torebki węzła chłonnego.



4. **Myeloma multiplex** (219) – szpiczak mnogi. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną. Wycinek z guza trzonów kręgowych odcinka lędźwiowego 48-letniej kobiety. Badaniem morfologicznym wykryto liczne różnej wielkości ogniska nowotworowe, niszczące trzony kręgowo odcinka piersiowego i lędźwiowego. We krwi stwierdzono obecność retikulocytów i hyperproteinemię. W moczu stwierdzono białko Bence Jonesa. Zwróć uwagę na:

- obfitokomórkową budowę guza,
- różnice wielkości i kształtu komórek,
- komórki przeważnie owalnego kształtu z odśrodkowo ułożonym jądrem, dużym jądrem i zaznaczonym szprychowatym układem chromatyny oraz obłoczkowatą cytoplazmą
- całkowite zniszczenie utkania kostnego.



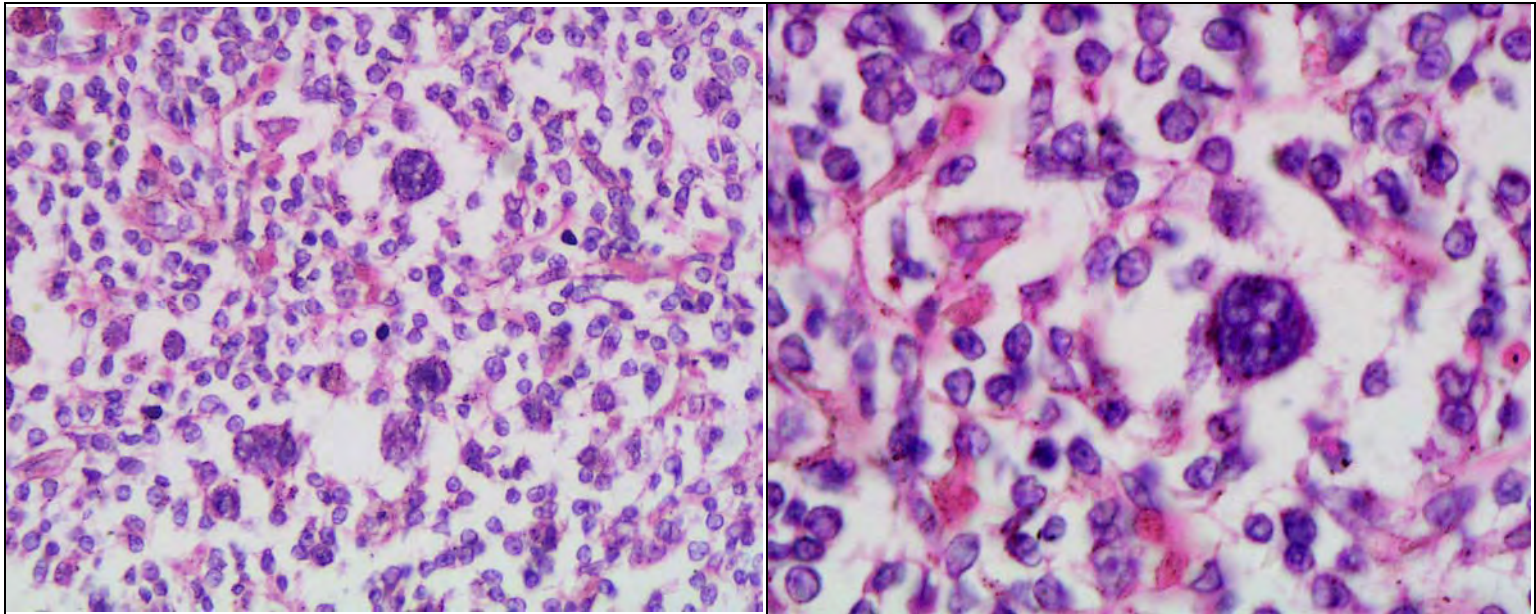


5. **Lymphogranulomatosis maligna** (192) - ziarnica złośliwa <sup>1</sup>. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną.

Wycinek z węzła chłonnego szyjnego, pobranego do badania mikroskopowego od 22-letniej kobiety. Choruje od dwóch lat z okresami zaostrzenia, występowania stanów gorączkowych i ogólnego osłabienia, oraz ostatnio świądu skóry. Od 6-ciu miesięcy stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Badaniem radiologicznym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz rozproszone zaciemnienia w płucach.

Zwróć uwagę na:

- całkowite zatarcie struktury węzła chłonnego,
- komórki Reed-Sternberga (duże, owalne komórki o jasnej cytoplazmie z dużymi 2-3 jądrami, barwiącymi się intensywnie o morfoloicznym wyglądzie jakby „lustrzanego odbicia”),
- rozrost komórek siateczki i naciek komórek plazmatycznych oraz granulocytów kwasochłonnych.



---

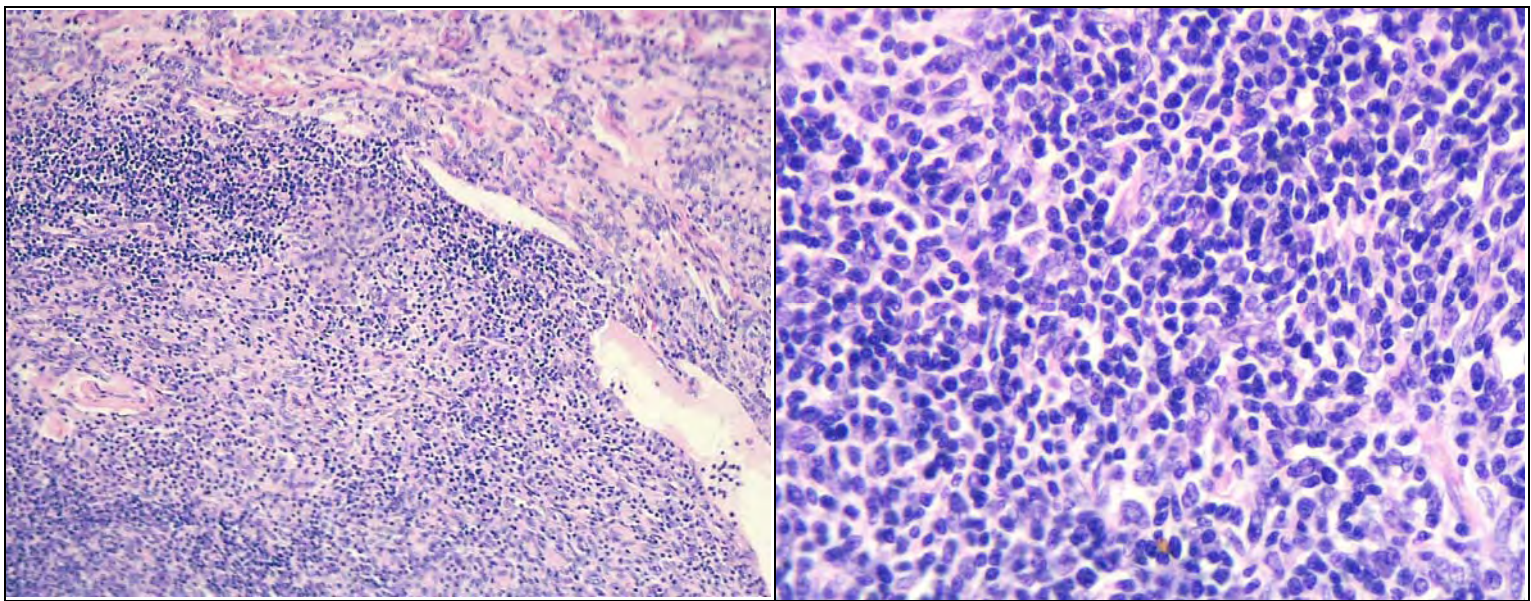
<sup>1</sup> Na podstawie obrazu histologicznego spróbuj ocenić, jaki typ ziarnicy złośliwej reprezentuje demonstrowany przypadek.

6. **Thymoma** (307) - grasiczak. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną.

Wycinek z usuniętego chirurgicznie guza śródpiersia przedniego u 31-letniej kobiety. Klinicznie dominującymi objawami była duszność, kaszel, bóle w klatce piersiowej oraz cechy myasthenia gravis.

Zwróć uwagę na:

- a) ogniska rozrostu komórek limfoidalnych, przemieszanych z grupami jaśniejszych i większych komórek o wyglądzie nabłonkowym,
- b) szkliwienie dość obfitego podścieliska łącznotkankowego,
- c) niewielkie torbielowate i pęcherzykowe przestrzenie w obrębie rozrostów limfoidalnych wypełnione kwasochłonną treścią,
- d) zatopione w nacieku limfoidalnym ciała Hassel`a o wyglądzie przekrojonej cebuli.



## HASŁA I ZAGADNIENIA DO PRZYGOTOWANIA:

### Zagadnienia wstępne do powtórzenia:

*Sanguis* - krew (skład i funkcje poszczególnych elementów upostaciowanych)  
*Textus haemopoeticus* - tkanka krwiotwórcza  
*Haemopoiesis* - hematopoeza (tworzenie elementów upostaciowanych krwi)  
*Medulla ossium* - szpik kostny (rodzaje, budowa, skład komórkowy i rozmieszczenie)  
*Textus lymphaticus* - tkanka chłonna (rozmieszczenie i funkcja)  
*Lymphonodus* - węzeł chłonny (budowa i funkcje)  
*Lien* - śledziona (budowa i funkcja)  
*Lymphocytus et plasmocytus* - limfocyt i komórka plazmatyczna (funkcja i rodzaje)  
*Transformatio blastica lymphocytorum* - transformacje blastyczne limfocytów

### Zagadnienia podstawowe

Do niedawna funkcjonujący podział chorób nowotworowych szpiku i układu chłonnego na: białaczki (*leucaemiae*) szpikową (*myelosis*) i limfatyczną = węzłowica (*lymphadenosis*) o przebiegu ostrym i przewlekłym oraz na mięsaki limfatyczne (*lymphosarcoma*) i siateczkowe (*reticulosarcoma*) nie utrzymał się obecnie, choć można go jeszcze spotkać w niektórych starszych publikacjach, szczególnie klinicznych.

Obecnie pojęcie białaczki (*leucaemia*) używa się przynajmniej w dwóch znaczeniach:

- 1) jako określenie złośliwej choroby nowotworowej szpiku lub układu chłonnego od swojego początku charakteryzującej się uogólnionym rozrostem i zaburzeniem dojrzewania jednej lub kilku atypowych form komórkowych w całym organizmie. W takim ujęciu można rozróżnić przebieg leukemiczny lub aleukemiczny białaczki, co oznacza obecność lub brak obecności form atypowych we krwi obwodowej;
- 2) jako nazwy objawu hematologicznego złośliwej choroby tkanki chłonnej lub krwiotwórczej (niezależnie od rozległości procesu nowotworowego) polegającego na pojawieniu się we krwi obwodowej atypowych komórek z szeregu szpikowego lub limfocytarnego.

Uwzględniając powyższe uwagi dla celów dydaktycznych szeregujemy jednostki chorobowe w następujące grupy:

- I. rozrosty uogólnione komórek szeregów krwiotwórczych szpiku,
- II. rozrosty uogólnione i ograniczone komórek z szeregu limfocytarnego, czyli chłoniaki typu non Hodgkin (*non Hodgkin lymphomata*)<sup>2</sup>.
- III. ziarnica złośliwa, czyli choroba Hodgkin`a (*lymphogranulomatosis maligna*).

W grupach tych wyszczególniamy dość szeroki zestaw jednostek chorobowych, aby zorientować w złożoności tego ważnego również klinicznie problemu, oraz dla wykorzystania tego zestawienia także i w późniejszych latach nauki. Na obecne ćwiczenie należy szczegółowiej zapoznać się z jednostkami chorobowymi oznaczonymi (\*). Oprócz tego wymagana będzie znajomość niektórych zagadnień wyszczególnionych w zestawie haseł, a umieszczonych poza w/w trzema grupami chorób.

---

<sup>2</sup> Do tej grupy zalicza się również białaczki limfatyczne.

## I. rozrosty uogólnione komórek szeregów krwiotwórczych szpiku

*Leucaemia promyeloblastica (myelosis) acuta, chronica* - białaczka promieloblastyczne (szpikowica) ostra, przewlekła (\*)

*Leucaemia myeloblastica (myelosis) acuta, chronica* - białaczka mieloblastyczne (szpikowica) ostra, przewlekła

*Leucaemia myelocytica (myelosis) acuta, chronica* - białaczka mielocytarna (szpikowica) ostra, przewlekła (\*)

*Chloroma* - zieleniak (szczególna postać ostrej białaczki mieloblastycznej)

*Erythroleucaemia* - białaczka charakteryzująca się rozrostem komórek szeregu czerwonokrwinkowego i granulocytarnego

*Leucaemia erythroblastica acuta (morbus di Guglielmo)* - ostra białaczka erytroblastyczna (choroba czyt.di Guglielmo) (\*)

*Leucaemia monocytoidalis acuta, chronica* - białaczka monocytoidalna ostra, przewlekła

*Leucaemia megakariocytoidalis, acuta, chronica* - białaczka megakariocytarna ostra, przewlekła

*Panmyelosis* - nowotworowy rozrost wszystkich linii szpikowych

*Osteomyelosclerosis* - stwardnienie szpiku (schorzenie nowotworowe charakteryzujące wygasaniem funkcji szpiku w wyniku rozrostu tkanki włóknistej i kostnej w jamach szpikowych) (\*)

## II. chłoniaki non Hodgkin

Próby systematyzacji chłoniaków non Hodgkin podjęło wielu badaczy, ale w końcu lat siedemdziesiątych XX w. szerzej przyjęły się dwa podziały:

1) Lukes`a - Collins`a

2) oraz bardziej rozpowszechniony Lennert`a (tzw. klasyfikacja kilońska).

Obie oparte były na podobnym założeniu tj. na podobieństwie komórek immunokompetentnych do „fizjologicznych” studiów czynnościowych limfocyta. Dlatego też, mimo że twórcy tych klasyfikacji różnią się poglądami w szczegółach i stosują różną terminologię, podziały te są ze sobą porównywalne.

Na ich podstawie wypracowano tzw. Working Formulation w której chłoniaki podzielono na trzy stopnie złośliwości w oparciu o wielośrodkowe dane dotyczące dynamiki ich przebiegu (chłoniaki o niskim, pośrednim i wysokim stopniu złośliwości). W końcu lat dziewięćdziesiątych opracowano tzw. klasyfikację REAL (*Revised European-American Lymphoma classification*), którą przyjęła (po niewielkich modyfikacjach) Światowa Organizacja Zdrowia (WHO). Klasyfikacja REAL/WHO jest obecnie przyjętym schematem klasyfikacyjnym chłoniaków non Hodgkin, której orientacyjna znajomość ważniejszych jednostek obowiązuje studentów (zaznaczone \*). Zwrócić należy że klasyfikacja ta nie rozróżnia wyraźnie białaczek limfatycznych i chłoniaków, traktując je jako zbliżone choroby. Nazwy chłoniaków non Hodgkin podajemy w wersji angielskiej, powszechnie przyjętej w piśmiennictwie polskim i światowym.

### **B-cell – nowotwory B-komórkowe**

*Precursor B-cell neoplasms* – nowotwory limfoblastyczne z prekursorowych komórek B

- *B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL)* – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (\*)
- *Lymphoblastic lymphoma (LBL)* – chłoniak limfoblastyczny

*Peripheral B-cell neoplasms* – nowotwory z obwodowych komórek B

- *B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma* – przewlekła limfocytna białaczka/chłoniak z małych limfocytów B (\*)
- *B-cell prolymphocytic leukemia* – białaczka prolimfocytna z komórek B
- *Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma* – chłoniak limfoplazmocytooidalny/immunocytoma (\*)
- *Mantle cell lymphoma* – chłoniak z komórek płaszczka (\*)
- *Follicular lymphoma* – chłoniak grudkowy (z komórek osrodkow rozmnażania) (\*)
- *Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT (mucosa associated lymphoid tissue) type* – pozawęzłowy chłoniak z komórek typu B strefy brzeżnej z tkanki chłonnej błon śluzowych (\*)
- *Nodal marginal zone B-cell lymphoma* – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek typu B
- *Splenic marginal zone lymphoma* - śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek typu B
- *Hairy cell leukemia* – białaczka włochatokomórkowa
- *Plasmacytoma/plasma cell myeloma* – szpiczak odosobniony (plazmocytoz)/ szpiczak mnogi (\*)
- *Diffuse large B-cell lymphoma* – rozlany chłoniak z dużych komórek B (\*) z wariantami: grasiczym, wewnątrznaczyniowym i wysiekowym
- *Burkitt's lymphoma* – chłoniak typu Burkitta (\*), postać dziecięca (afrykańska) i dorosłych

***T-cell and natural killer-cell (NK)- nowotwory T i NK-komórkowe***

*Precursor T-cell neoplasm* – nowotwory z prekursorowych komórek T

- *Precursor T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)* – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych T (\*)
- *Lymphoblastic lymphoma (LBL)* – chłoniak limfoblastyczny T

*Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms* nowotwory z obwodowych komórek T i NK

- *T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia* – przewlekła limfocytna/prolimfocytna białaczka z limfocytów T
- *T-cell granular lymphocytic leukemia* – białaczka limfocytna z ziarnistych komórek T
- *Mycosis fungoides/Sezary syndrome* - ziarniniak grzybiasty/ zespół Sezary'ego (\*)
- *Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized* – inne obwodowe chłoniaki z komórek T
- *Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma* – chłoniaki watrobowo-śledzionowe z komórek T gamma/delta
- *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma* – chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T (\*)
- *Extranodal T-/NK-cell lymphoma, nasal type* - pozawęzłowy chłoniak z komórek T i NK typu nosowego (chłoniak angiocentryczny)
- *Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma* – chłoniak T-komórkowy typu enteropatycznego
- *Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+)* – chłoniak/białaczka z komórek T typu dorosłych

- *Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type* – chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy pierwotnie uogólniony
- *Anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous type* – chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy, pierwotnie tkanki podskórnej
- *Aggressive NK-cell leukemia* – białaczka agresywna z komórek NK

### **III. ziarnica złośliwa**

*Lymphogranulomatosis maligna (lymphoma Hodgkin)* - ziarnica złośliwa (chłoniak Hodgkina) (\*)

- *incrementio clinica lymphogranulomatosis malignis* - zaawansowanie kliniczne (rozległość anatomiczna) ziarnicy złośliwej (\*)

Ziarnica złośliwa może mieć następujące formy histologiczne (począwszy od najłagodniej przebiegającej):

**I.** *varietas nodularis cum dominatione lymphocytorum* – postać guzkowa z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, NLP*) (\*)<sup>3</sup>

**II.** *varietas classica* – postać klasyczna (ang. *classical Hodgkin's lymphoma*)

- *sclerosis nodularis* - stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis NS*) (\*)
- *cum lymphociti abundantia* – bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte rich, classic form, LR*) (\*)
- *mixtum* - mieszany (ang. *mixed cellularity MC*) (\*)
- *cum depletione lymphocytorum* - z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocytic depletion LD*) (\*)

### **Inne zagadnienia dotyczące nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego:**

*Polycythaemia vera (morbus Vaquez-Osler)* - czerwienica prawdziwa (choroba Vaquez`a-Oslera) (\*)

*Hiatus leukaemicus* - przerwa białczkowa. Objaw hematologiczny spotykany w ostrych białczkach szpikowych, polegający na obecności w krwi obwodowej wczesnych, nie-dojrzałych form komórkowych danego szeregu oraz form dojrzałych, bez form pośrednich (\*)

*Infiltratio leukaemica* - nacieki białczkowy (\*)

*Reactio leucemica* - odczyn białczkowy. Objaw hematologiczny polegający na bardzo wysokim wzroście leukocytozy we krwi obwodowej, przesunięciu obrazu białkokrwinkowego na lewo i czasami pojawieniu się młodych form szpikowych we krwi - ale bez cech atypii, powstający jako reakcja na niektóre procesy zapalne (\*)

*Thymoma* – grasiczak (\*)

<sup>3</sup> Opowiadające dawnemu *paragranuloma*