

Klasifikacija malignih limfomov

Razvoj konceptov in terminologije

Janez Jančar

There is no real simplicity. There are only simplifications. (L. P. Fargue)

Branje preglednega članka o temi, ki jo napoveduje naslov, ni enostavno opravilo, ampak naporno prerivanje skozi zgodovino doktrin, spreminjajočih se konceptov in množico nenavadnih imen, ki so, ali zatonila v pozabo ali pa neredko spremenila svoj pomen. Razumevanje malignih limfomov je bilo odvisno predvsem od metod, ki so jih razvili v medicini v zadnjih dveh stoletjih. Razumljivo je, da z metodami, ki so bile na voljo v obdobju pred uveljavitvijo sodobne imunologije, malignih limfomov niso mogli prepoznati kot novotvorb imunskega sistema. Zato ne preseneča, da so se prav na tem področju medicine tako pogosto zatekali v območje špekulacije in nepoznavanje narave teh bolezni zakrivali z baročno terminologijo.

I.

Kako se je začela zgodba o malignih limfomih?

Posamezna poročila o primerih povečanja bezgavk neznanega vzroka zasledimo v Veliki Britaniji, Nemčiji in Franciji že v prvi polovici 19. stoletja. Zaradi slabe mednarodne komunikacije v tistem času so avtorji uporabljali različno terminologijo.

V 19. stoletju so predstavljale metodološko osnovo formiranja bolezenskih enot klinična slika (simptomi, potek bolezni) in makroskopske spremembe organov na obdukciji. Čeprav je od Leeuwenhoekovega odkritja mikroskopa minilo že več kot sto let, se je mikroskopski pregled celic in tkiv v patologiji uveljavil le v manjši meri, kot dodatek k obširnim makroskopskim opisom. Temu razvojnemu zaostanku sta botrovala dva razloga: še vedno aktualna Galenova humoralna teorija o nastanku celic in tkiv iz limfe oz. "telesnih sokov" in nerazvitost postopkov izdelave preparatov (neustrezna fiksacija in obdelava tkivnih vzorcev).

V Veliki Britaniji je leta 1832 Thomas Hodgkin opisal 7 primerov v razpravi z naslovom "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" in jih ocenil kot *bolezen sui generis* in ne kot posledico vnetnega procesa v sosednjih tkivih. Leta 1865 je S. Wilks opisal več primerov primarne limfadenopatije in jih skupno s Hodgkinovimi imenoval **Hodgkinova bolezen**.

V 19. stoletju so predstavljale metodološko osnovo formiranja bolezenskih enot klinična slika (simptomi, potek bolezni) in makroskopske spremembe organov na obdukciji.

V Nemčiji je R. Virchow 1846 opisal **levkemijo** ("belo kri") in jo razdelil na levkemični in alevkemični tip. Leta 1858 je prvi uporabil za povečane bezgavke izraz **limfom**, ki ga v istem pomenu ponekod še danes lahko slišimo v vsakdanjem kliničnem besednjaku.

Leta 1862 je njegov učenec J. Cohnheim uvedel za primere, ki so ustrezali Virchowovi alevkemični levkemiji, izraz **pseudolevkemija**.

Francoski prispevek k terminologiji primarne limfadenopatije je "**I'adenie**" A. Trousseauja iz leta 1865.

V Hodgkinovo bolezen, pseudolevkemijo in "I'adenie" so takrat vključevali bolezni, ki jih danes poznamo kot Hodgkinovo bolezen, ne-Hodgkinove limfome, po vsej verjetnosti pa tudi akutne levkemije brez povišanega števila levkocitov v periferni krvi in limfadenopatije, katerih etiologije takrat niso poznali (npr. infekcijsko mononukleozo).

Maligni limfom, s katerim je T. Billroth označil leta 1871 primarno limfadenopatijo, je izraz, ki se je kasneje uveljavil bolj v Veliki Britaniji in ZDA kot v deželah nemškega kulturnega vpliva. V širšem pomenu besede je skupna oznaka tako za Hodgkinovo bolezen kot ne-Hodgkinove limfome, v ožjem pa pomeni le limfome ne-Hodgkinovega tipa.

Če izvzamemo Hodgkinovo bolezen, so tako v tridesetih letih tega stoletja poznali le tri oblike primarnih limfadenopatij. Poglejmo si jih поблиže.

Limfosarkom

Virchow je 1863 imenoval novotvorbe z lokaliziranim povečanjem bezgavk in brez levkemične krvne slike **limfosarkom**. Izraz izvira iz Galenovega opisa sarkoma, ki označuje mesnat izgled povečanih bezgavk. Kudrat je leta 1893 opisal *limfosarkoma*. Bolezen se v začetku manifestira kot lokalizirano povečanje bezgavk, ki redko zaseva v kostni mozeg in se v nadaljnjem poteku širi na neznan način na sosednje skupine bezgavk. Primere napredovalega limfosarkoma je imenoval **limfosarkomatoza**. Čeprav Kudratov opis širjenja procesa spominja bolj na Hodgkinovo bolezen, preseneča, da se je kasneje izraz limfosarkom uveljavil kot skupno ime za ne-Hodgkinove limfome. Ghon in Roman sta 1916 na osnovi velikosti celic in strukture jedrnega kromatina razdelila limfosarkom na

limfocitni in limfoblastni limfosarkom. Kot pove ime, so za limfocitni limfosarkom značilne male, zrele limfocite podobne celice z grudastim jedrnim kromatinom, srednje velike celice limfoblastnega limfosarkoma z nežno kromatinsko strukturo pa spominjajo na nezrele limfoblaste.

Da limfosarkom ni citološko unimorfna novotvorba, so v tem obdobju opažali tudi drugi patologi. Zato se je postopoma izoblikovalo mnenje, da limfosarkom ne predstavlja samo ene, ampak skupino bolezni. Prav mikroskopska raznolikost neoplastičnih celic je sprožila razpravo o citogenezi novotvorb, ki nastajajo v bezgavkah. Nastajale naj bi tako iz limfoidnih celic kot tudi iz velikih retikulskih celic, ki so enakomerno razsejane po bezgavki. Ker naj bi se obe vrsti celic razvili iz skupne matične celice, so jih združili v limforetikularno tkivo.

Retikulosarkom

Leta 1930 je Roulet opisal velikocelični limfom, ki ga je imenoval **retotulosarkom**. Za to bolezen se je kmalu udomačilo ime **retikulosarkom**, ki ga je že dve leti prej za novotvorbe retikulskih celic kostnega mozga predlagal Oberling. Po Oberlingu naj bi namreč retikulosarkom tako v kostnem mozgu kot v bezgavkah nastajal iz *skupne matične celice*. O poreklu retikulosarkoma in njegovem razmerju do limfosarkoma so bila mnenja deljena. Za Rouleta, ki je verjel v skupni izvor obeh novotvorb, je bil retikulosarkom, poleg limfocitnega in limfoblastnega limfosarkoma, *tretji tip limfosarkoma*. Nasprotno pa so nekateri drugi avtorji zagovarjali hipotezo, da nastajata limfosarkom in retikulosarkom iz različnih celic v bezgavki in da zato retikulosarkom ni le tip limfosarkoma ampak *posebna bolezen*.

Folikularni limfom

Leta 1925 so Brill, Baehr in Rosenthal, dve leti kasneje pa neodvisno od njih Symmers, poročali o pomnoženih in povečanih limfnih foliklih pri bolnikih z generalizirano limfadenopatijo in splenomegalijo. Zaradi počasnega kliničnega poteka in histološke slike, ki je spominjala na reaktivni limfadenitis, so bolezen označili za benignen proces. Čeprav je Baehr kmalu nato, ko je opazil pogoste prehode bolezni v pravi, agresivni maligni limfom, proces označil za novotvorbo ab initio (**folikularni limfoblastom**), so se mnenja o naravi bolezni še dolgo razhajala. K temu je pripomogel Symmers, ki je še leta 1938 trdil, da v vseh primerih ne gre za pravo novotvorbo. Zaradi nerazjasnjene narave so bolezen še dolgo imenovali raje z nevtralnimi imeni **Brill-Symmersova bolezen**. Gall, Morrison in Scott so jo dokončno opredelili kot pravi maligni limfom (**folikularni limfom**) in prvi postavili kriterije za njegovo razlikovanje od reaktivne folikularne hiperplazije.

II.

Kaj se je zgodilo v naslednjem obdobju?

Razvoj histološke tehnike, h kateremu so v obdobju po letu 1870 pomembno prispevali Schwann, Schleiden in Erlich, je odločilno vplival na uveljavitev histološke preiskave kot

prevladujoče metode za formulacijo novih tipov malignih limfomov. K pomenu ugotavljanja histoloških sprememb v pogojih bolezni je nedvomno prispeval tudi Virchowov koncept celične patologije, po katerem so bolezni le izraz nepravilnega delovanja celic. Kljub uveljavitvi histološkega pregleda kot metode izbora je pri opredelitvi limfoidnih novotvorb še dolgo igrala pomembno vlogo *klinična in makroskopska tradicija*, ki se je v določeni meri obdržala še danes (npr. ločevanje limfomov od levkemij, delitev levkemij na akutne in kronične).

Z razvojem histologije je postajala - z izjemo folikularnega limfoma - vedno bolj očitna *morfološka heterogenost izvornih bolezenskih enot* - Hodgkinove bolezni, limfosarkoma in retikulosarkoma. Z uveljavitvijo radioterapije v zdravljenju malignih limfomov se je pred patologi pojavilo vprašanje, v kolikšni meri se da s histološkim pregledom napovedati klinični potek, odziv na zdravljenje in prognozo. Morfološka heterogenost izvornih enot in njihova vprašljiva klinično-prognostična vrednost sta narekovali definicijo novih, klinično relevantnih bolezenskih kategorij.

Na osnovi histoloških značilnosti, ki so jih lahko prepoznali, in predpostavk o njihovem izvoru so razvrščali bolezenske kategorije v bolj ali manj zapletene sisteme - *klasifikacije malignih limfomov*.

Poskusom opredelitve morfološko homogenih skupin s cepljenjem ali preoblikovanjem starejših in uvajanjem novih enot, ki so se vrstili od tridesetih let naprej in po številu dosegli svoj vrh v prvi polovici sedemdesetih, še danes ni videti konca. Poleg praviloma vedno večjega števila enot so avtorji novih klasifikacij "razveselili" strokovno javnost tudi z novo terminologijo. Zato ne preseneča Willisova ugotovitev, ko je že leta 1947 zapisal, da "nikjer v patologiji nista zmeda konceptov in

terminološki kaos večja kot na področju novotvorb limfatičnega tkiva". Tako med patologi kot kliniki sta se ob epidemiji klasifikacij, konceptov in imen širila malodušje in nezadovoljstvo. Nekateri so, zaradi pogostih prehodov ene oblike v drugo, mejnih in neklasificiranih primerov ter sočasnega pojavljanja različnih histoloških tipov, odklanjali subtipizacijo in se nagibali k pretiranim poenostavitvam. Custer in Bernhard sta 1948 zapisala, da "je rigidna subklasifikacija limfatičnih novotvorb umetna in zavajajoča". Za druge (Hall in Olson, 1956) je bila histološka opredelitev limfoma prognostično manj pomembna od razširjenosti (stadija) bolezni ob začetku zdravljenja.

V drugem poglavju zgodbe o malignih limfomih naj omenimo Robb-Smitha, Galla, Malloryja in Rappaporta, ki so s svojimi klasifikacijami najpomembneje zaznamovali obdobje histološke opredelitve malignih limfomov. Proces klasificiranja malignih limfomov je že od začetka potekal ločeno, v skladu z evropsko in ameriško medicinsko tradicijo.

Robb-Smithova klasifikacija

Prvi pomembnejši prispevek k razvrščanju lezij t.i. limforetikularnega tkiva v sistem je v Evropi Robb-Smithova klasifikacija primarnih limfadenopatij iz leta 1938. V obsežen sistem, ki ga sestavlja 31 enot, je zajel vse benigne in neoplastične procese v bezgavkah. Razdelil jih je na dve skupini: benigne in maligne, a klinično neagresivne **retikuloze** (ireverzibilne progresivne hiperplazije) ter agresivnejše potekajoče **sarkome (retikulosarkome)**. Pomen Robb-Smithove klasifikacije, ki sicer zaradi konceptualne nejasnosti in zapletene terminologije ni naletela na širši odziv, je v uveljavitvi stopnje malignosti kot klinično relevantnega kriterija za razdelitev malignih limfomov v dve skupini: **nizko maligne** in **visoko maligne limfome**.

Izraz retikuloza je že leta 1924 vpeljal Letterer in z njim - tako kot leto poprej Ewald z **retikuloendoteliozo** - označil reakcije retikuloendotelnega sistema. V Veliki Britaniji se je udomačil izraz **maligna retikuloza** kot sinonim za maligni limfom. Ohranili sta se **polimorfna retikuloza** - v anglosaški terminologiji bolj znana kot lethal midline granuloma - s katero danes označujemo angiocentrični limfom T, in Robb-Smithova **histiocitna medularna retikuloza**, sinonim sistemske neoplastične proliferacije pravih histiocitov. **Levkemična oblika** Ewaldove **retikuloendotelioze** je današnja **dlakastocelična levkemija**.

Gall-Malloryjeva klasifikacija

Začetnika ameriške tradicije sta Gall in Mallory. Leta 1942 sta predstavila preprosto shemo, ki - v nasprotju z Robb-Smithovo - vključuje le maligne limfome v širšem smislu. Poleg že uveljavljenih enot - folikularnega, limfocitnega in limfoblastnega limfoma - sta v klasifikacijo vključila še Hodgkinov limfom in Hodgkinov sarkom ter dva tipa retikulosarkoma: nediferencirani **limfom matičnih celic hemopoeze** in diferencirani **klazmatocitni limfom**. Klazmatocite, ki so bili sinonim za makrofage, so kasneje nadomestili s histiociti (**histiocitni limfom**). Svojo delitev sta utemeljevala z ugotovitvijo, da je retikulosarkom heterogena enota, ki je histološko nejasno razmejena od drugih limfomov. Pogosto je bila "odlagališče" za tiste primere, ki jih niso mogli uvrstiti v nobeno izmed drugih kategorij. Problematični položaj retikulosarkoma kot enote najboljše ilustrirajo rezultati dveh študij, ki so jih objavili Sugarbaker in Craver ter Warren in Picena. Prva dva avtorja sta v svoji seriji malignih limfomov kot retikulosarkom opredelila kar 94% vseh primerov, Warren in Picena pa le 3,6% svojih primerov.

Rappaportova klasifikacija

Pomemben prispevek k sistematizaciji ne-Hodgkinovih limfomov predstavlja Rappaportova klasifikacija iz leta 1956, ki se je uveljavila predvsem v ZDA, pa tudi drugod po svetu. Bila je *enostavna, reproducibilna* v veliko večji meri

kot druge klasifikacije, v skladu s tedanjo medicinsko doktrino in klinično relevantna. Zato so jo z naklonjenostjo sprejeli tako patologi kot kliniki. Kljub upravičeni kritiki, ki ji je bila kasneje izpostavljena, so jo v ZDA še dolgo uporabljali.

Rappaportova klasifikacija temelji na načinu rasti (nodularna, difuzna), na *opredelitvi celic* (limfociti, histiociti, limfociti in histiociti) in *stopnji diferenciacije* (dobro in slabo diferencirani limfociti, nediferencirane celice). Vsi tipi celic lahko rastejo nodularno ali difuzno. Ker neoplastični noduli po Rappaportu ne vznikajo iz ortotopnih limfnih foliklov, je nadomestil izraz folikularna rast z *nodularna*, ker le-ta ne implicira povezave s folikli. Od naštetih morfoloških kriterijev ima način rasti največjo prognostično napovedno vrednost. Za nodularno rast je značilna protrahirana, indolentno potekajoča bolezen, difuzna rast pa je združena z agresivnejšim potekom in krajšim preživetjem. Z *Rappaportom je morfologija v klasifikaciji malignih limfomov dosegla svoj vrh, hkrati pa se izčrpala kot edini klasifikacijski označevalec*.

V sedemdesetih letih so se pojavile številne nove klasifikacije malignih limfomov. Med njimi naj omenim Lukes - Collinsovo (1974), kielsko (1974; modifikacija 1988), Dorfmanovo (1974), Bennetovo (1974), Dieboldovo (1974), Beardovo (1975), Hamilton - Freemanovo (1974), Schnitzerjevo (1975), klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije v redakciji G. Matheja (1976) in Nathwanijevo klasifikacijo (1979). Razen kielske in Lukes-Collinsove so bile s svojo izključno morfološko naravnostjo omejene s preživelimi koncepti in so prispevale zgolj k še večji terminološki zmedbi. V strokovni javnosti, razen omenjenih dveh klasifikacij, niso doživele ustreznega odziva in so prešle v pozabo.

III.

Kaj je bilo novo v kielski in Lukes-Collinsovi klasifikaciji, da lahko odtlej govorimo o *tretjem poglavju zgodbe o limfomih*? Odgovor je v **integraciji imunoloških konceptov v klasifikacijo limfomov**.

Spoznanje, da limfocit ni končna celica v diferenciaciji iz matične celice limfopoeze, temveč celica, ki se lahko pod vplivom mitogenov/antigenov transformira v velike celice in iz njih v efektorske celice, je v temeljih zamajalo razumevanje patogeneze malignih limfomov in njihove klasifikacije.

Z napredkom imunologije in razvojem imunoloških metod v šestdesetih letih je postal limfocit osrednja celica imunosti. Spoznanje, da *limfocit ni končna celica* v diferenciaciji iz matične celice limfopoeze, temveč celica, ki se lahko pod vplivom mitogenov/antigenov transformira v velike celice in iz njih v efektorske celice (npr. plazmatke), je v temeljih zamajalo tudi tedanje razumevanje patogeneze malignih limfomov in njihove klasifikacije. Imunološke metode so bile v primerjavi z metodami, ki jih uporabljamo danes, sprva dokaj skromne. Za dokazovanje imunoglobulinov, označevalcev limfocitov B, so uporabljali *poliklonska protitelesa*, najprej na tkivnih homogenatih in kriostatkih rezinah, kasneje tudi na rezinah fiksiranih tkiv. Za

dokazovanje limfomov tipa T so izkoriščali fenomen spontanega razvrščanja *ovčjih eritrocitov okrog limfocitov T* (t.i. E-rozete) v suspenzijah neoplastičnih celic.

Kielska klasifikacija (1974) in Lukes-Collinsova klasifikacija (1974) temeljita na predpostavki, da so maligni limfomi *novotvorbe osnovnih elementov imunskega sistema, limfocitov B ali T*. Iz pomožnih imunskih celic dendritičnega in mononuklearnega fagocitnega sistema (retikulumske celice, histiociti) pa nastajajo sarkomi in ne maligni limfomi. S tem je bil iz terminologije dokončno izločen retikulosarkom oz. histiocitni limfom in vzpostavljena je bila meja med limfomi in - izjemno redkimi - pravimi histiocitnimi novotvorbami. Limfome, ki so jih v preteklosti označevali kot retikulosarkom ali histiocitni limfom, v kielski klasifikaciji in Lukes-Collinsovi klasifikaciji uvrščajo med novotvorbe velikih transformiranih limfoidnih celic (npr. **imunoblastni limfom**).

Lennert, ki je glavni tvorec kielske klasifikacije, in Lukes sta neodvisno drug od drugega opisala proces transformacije normalnih limfocitov v sekundarnih limfnih foliklih bezgavke. Zaporedje faz normalnega imunskega odgovora na antigeno stimulacijo lahko strnemo v prehod *malega, imunsko "deviškega" limfocita iz limfocitnega plašča* (follicular mantle) sekundarnega folikla v *reakcijski center*, njegovo rast in preoblikovanje preko vmesnega *blasta B* v veliki *centroblast* z okroglim vezikularnim jedrom (Lukesova "non-cleaved follicular center cell"). Ta se aktivno deli in preoblikuje preko srednje velikega *centrocita* z zarezanim jedrom ("cleaved follicular center cell") v *plazmatko* ali *mali "spominjski" limfocit*.

Plazmatke se lahko razvijajo tudi izven *limfnega folikla*, iz *imunoblastov*. Iz imunoblastov nastajajo poleg plazmatk še *limfoplazmatoidne celice* (sinonim: plazmatoidni limfociti), ki po citoplazmi spominjajo na plazmatke in po jedru na zrele limfocite.

Kielska klasifikacija

Kielska klasifikacija iz leta 1974 temelji na naslednjih predpostavkah:

- Maligni limfomi naj bi v večji ali manjši meri *posnemali posamezne faze diferenciacije in transformacije limfocitov* v primarnih (kostnem mozgu, timusu) in sekundarnih limfatičnih organih (bezgavki). Vsak tip limfomskih celic naj bi imel, z ozirom na svoje morfološke in funkcionalne značilnosti, v normalnem imunskem sistemu svojo enačico. Tej predpostavki je prirejena tudi terminologija (**limfoblastni, limfocitni, centrocitni, centroblastno-centrocitni, centroblastni, imunoblastni limfom**).
- V nasprotju z Rappaportovo klasifikacijo, pri kateri je v ospredju način rasti (nodularni/difuzni), je v kielski klasifikaciji pomembnejši kriterij *celična sestava* novotvorbe. V njeni prvi verziji iz leta 1974 gre morfološki še vedno primarna vloga, oznaka imunofenotipa B ali T je omejena le na nekatere enote (npr. **KLL B ali T, limfom cone T**).

- V kielski klasifikaciji so maligni limfomi razvrščeni z ozirom na stopnjo malignost/gradus v dve skupini: na **maligne limfome nizke in visoke stopnje malignosti**. Kriterij delitve je predvsem morfološki. V prvo skupino uvrščamo novotvorbe, ki jih sestavljajo celice s končnico *"-cit"* (limfocitni, centrocitni limfom), ali pa *"-cit"* in *"-blast"* (centroblastno-centrocitni limfom). Visoko maligni limfomi sestojijo izključno iz celic s končnico *"-blast"* (limfoblastni, centroblastni, imunoblastni limfom). S takšno delitvijo, ki je za načrtovanje zdravljenja in prognozo najpomembnejša novost, se kielska klasifikacija navezuje na Robb-Smithovo. Nizko maligni limfomi imajo počasen klinični potek, relativno dolgo preživetje, vendar so še danes kljub napredku kemoterapije neozdravljive bolezni. Za visoko maligne limfome sta značilna dramatična klinična slika in - brez ustreznega zdravljenja - kratko preživetje. S sodobnimi načini zdravljenja lahko dosežemo popolno ozdravitev.

- Skoraj vsak tip limfoma lahko spremlja levkemična krvna slika. V histoloških rezinah ni moč razlikovati med "solidnim" limfomom in levkemijo. Zato so v klasifikaciji *vkjučene tudi limfoidne levkemije* (**akutna in kronična limfocitna levkemija B ali T, dlakastocelična levkemija, Sezaryjev sindrom** - levkemična varianta kutanega limfoma T, **fungoidne mikoze**).

- *Paraproteinemija* spremlja novotvorbo limfoplazmatoidnih celic **limfoplazmatoidni limfom** (sinonim: **imunocitom**) in novotvorbo plazmatk **plazmatocitni limfom**, ki ne nastane - tako kot plazmatocitom - v kostnem mozgu, ampak v limfatičnem (v bezgavkah, tonzili) in drugih tkivih (npr. v zgornjem delu dihal).

- **Limfoblastni limfom** v kielski klasifikaciji ustreza le delno novotvorbam, ki so jih z istim imenom opisovali Ghon in Roman leta 1916 ter Gall in Mallory leta 1942. Označuje visoko maligni limfom T, ki se običajno razvija pri mlajših odraslih z mediastinalnim tumorjem, infiltracijo kostnega mozga in pogosto z levkemijo. Bolezen, ki jo je že leta 1905 opisal Sternberg kot levkosarkomatozo, sta v sedemdesetih letih Barcos in Lukes zaradi posebne ("konvolutne") podobe jeder neoplastičnih celic opredelila kot t.i. **konvolutni limfoblastni limfom**. Oznako "konvolutni" kot sinonim za limfoblastni limfom tipa T so kasneje opustili, ker najdemo "konvolutna" jedra le v polovici primerov in zato ne predstavljajo več pomembnejšega diagnostičnega kriterija. Citološko limfoblastnega limfoma ne moremo razlikovati od akutne limfoblastne levkemije.

- Kielska klasifikacija je bila prva klasifikacija malignih limfomov, v katero je bil v kategorijo limfoblastnih limfomov vključen **Burkittov limfom**, ki ga je pri otrocih v centralni Afriki prvi opisal že leta 1958 angleški kirurg Denis Burkitt. Po njem so kasneje imenovali tudi limfom z enako histološko podobo, ki se sporadično pojavlja v Evropi in ZDA.

Kielska klasifikacija se je uveljavila predvsem v Evropi. Od leta 1982 jo uporabljamo tudi v Sloveniji.

Lukes-Collinsova klasifikacija

Lukes in Collins sta leta 1974 predstavila svojo klasifikacijo malignih limfomov. Limfome razvrščata najprej v tri imunološke kategorije - **limfome B** in **T** ter skupino "**nedefiniranih**" limfomov, ki jih s takratnimi metodami niso mogli uvrstiti v prvi dve skupini. Pri opredelitvi posameznih enot sta se oprla predvsem na *obliko in velikost* neoplastičnih celic. Njuna terminologija je dokaj nenavadna ("cleaved cells" ali celice z zarezanimi jedri, "non-cleaved cells" ali celice brez zarezanih jeder, celice s "konvolutnimi" jedri). Izrazi, ki jih uporabljata, se pomensko prekrivajo in zato subjektivno interpretirajo. Zaradi nizke stopnje reproducibilnosti oziroma nizke stopnje diagnostičnega soglasja med patologi in obsežne, biološko heterogene skupine "nedefiniranih" limfomov se Lukes-Collinsova klasifikacija v diagnostični praksi ni opazneje uveljavila.

IV.

Katere so bile **zahteve klinikov, ki so vplivale na nadaljnji razvoj in zakaj je prišlo do terminološkega kompromisa?**

Nove oblike zdravljenja, zlasti kemoterapije, so narekovale uveljavitev klasifikacije malignih limfomov, ki bi kar najbolj odsevala njihovo *biološko naravo*, ki bi bila *reproducibilna* in *klinično relevantna*. Ob številnih klasifikacijah, ki so si sledile druga za drugo, so kliniki zahtevali, da se preveri, katera izmed klasifikacij je klinično najbolj uporabna. Leta 1975 je pod okriljem ameriškega Nacionalnega inštituta za rak v Bethesda skupina ekspertov - hematopatologov preverila reproducibilnost in klinično relevantnost šestih najpomembnejših klasifikacij (Rappaportove, Dorfmanove, Bennetove, Mathejeve, Lukes-Collinsove in kielske). V skladu z načeli vsake izmed testiranih klasifikacij so retrospektivno klasificirali 1153 primerov malignih limfomov iz Evrope in ZDA ter histološke diagnoze primerjali s podatki o preživetju. Rezultati analize so presenetili strokovno javnost z ugotovitvijo, da *med šestimi klasifikacijami ni significantnih razlik v njihovi klinični oz. prognostični vrednosti in stopnji reproducibilnosti*. Zaradi primerjanja rezultatov kliničnih študij, ki so jih izvajali v okvirih različnih klasifikacij, pa je bilo potrebno sestaviti terminološki "*slovar*" za prevajanje kategorij ene v kategorije druge klasifikacije. Tako je nastala *delovna formulacija ne-Hodgkinovih limfomov za klinično uporabo* (working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage).

Delovna formulacija (DF)

DF nikakor *ni nova klasifikacija* malignih limfomov, ampak le shema, v kateri je prostor za vse kategorije testiranih klasifikacij. Predstavlja terminološki kompromis, ki naj bi omogočal primerjanje limfomov z različnim kliničnim potekom, prognozo in z različnim odzivom na zdravljenje. Terminologija DF je privzeta od vsaj treh klasifikacij, v

največji meri Lukes-Collinsove. Opredelili so deset bolezenskih kategorij in jih razvrstili v *tri prognostične skupine* - nizke, vmesne in visoke stopnje malignosti. Takšna razdelitev na prvi pogled spominja na kielsko klasifikacijo, ki sicer razlikuje le dve stopnji malignosti. Enote kielske klasifikacije in kategorije DF pa se razlikujejo predvsem v tem, da so prve opredeljene z *morfološko-immunološkimi* kriteriji, druge pa prognostično, s *trajanjem preživetja*. Od vseh šestih klasifikacij malignih limfomov se kielska klasifikacija od DF konceptualno najbolj razlikuje in se zato upravičeno zastavlja vprašanje o zanesljivosti takšnih "prevodov". Žal se je DF iz sistema za prevajanje ("limfomski esperanto") kmalu prelevila v pravo klasifikacijo - nekateri so jo imenovali kar "mednarodna" - ki je v ZDA nadomestila Rappaportovo.

V.

Z delovno formulacijo naše zgodbe še ni konec. Prehajamo namreč v **obdobje sodobnih imunoloških in molekularno-bioloških metod** pri opredelitvi malignih limfomov.

Po odkritju tehnike hibridomov (Kohler in Milstein, 1975) so razvili številna *monoklonska protitelesa*, ki specifično reagirajo s celičnimi sestavinami oz. antigeni (*markerji*). Le-ti se v ontogenezi limfocitov pojavljajo tako na različnih *stopnjah diferenciacije* v območju obeh krakov (t.j. B in T) imunskega sistema kakor tudi med njihovo *transformacijo/aktivacijo*. Kmalu se je izkazalo, da markerji pogosto niso specifični za posamezne vrste limfoidnih celic in da jih lahko dokažemo v celicah nasprotnega kraka imunskega sistema. Antigen, ki ga označujemo s CD5 in je eden izmed markerjev limfocitov T, se na primer pogosto pojavlja tudi na neoplastičnih limfocitih B pri kronični

limfatični levkemiji in limfomu plašnih limfocitov. *Odsotnost specifičnosti markerjev* dokazuje, kako naivna so bila pričakovanja, da bomo pri opredelitvi malignih limfomov z imunološkimi metodami učinkovito nadomestili preživelo "čisto" morfološko. Maligni limfomi so praviloma *monoklonske* limfoidne proliferacije. To pomeni, da imajo po delitvi ene same neoplastične celice njeni hčerinski celici in po delitvah, ki sledijo, vse celice potomke enake genetske, funkcionalne in morfološke lastnosti. Monoklonske narave pa so lahko izjemoma tudi nekatere benigne lezije (npr. benigna monoklonska gamopatija). Zato *monoklonalnost ni sinonim za malignost*. V diagnostični praksi pa je monoklonalnost najpogosteje dokaz, da gre za novotvorbo. Poliklonalnost govori v prid reaktivne limfoidne proliferacije. Imunohistokemijska opredelitev klonalnosti je zanesljivejša v območju limfomov B (imunoreakcija je omejena le na eno izmed dveh lahkih verig imunoglobulinov) kot pri limfomih T, kjer ne poznamo imunskih markerjev za ločevanje monoklonskih (neoplastičnih) od poliklonskih (normalnih) limfocitov T. V primerih, ko klonalnosti ne moremo opredeliti imunohistokemijsko, jo določamo z *molekularno-*

biološkimi metodami. Med njimi velja omeniti predvsem metodo polimerazne verižne reakcije (polymerase chain reaction - PCR), ki jo danes že s pridom uporabljamo v diagnostični praksi. Molekularnobiološko določanje klonalnosti temelji na procesu preureditve v genih, ki kodirajo sintezo posameznih polipeptidnih verig antigenih receptorjev limfocitov B ali T. Nekateri limfomi so značilno povezani z določenimi *citogenetskimi anomalijami* (translokacijami, delecijami), ki imajo danes pomembno vlogo v diagnostiki teh novotvorb. Nastajajo le v neoplastičnih celicah in so zato lahko tudi koristen molekularni marker klonalnosti.

Sodobni princip opredelitve malignih limfomov je torej lahko le *kombinacija morfoloških, imunoloških in molekularnobioloških označevalcev*. Na takšen način so dopolnili Lennertov koncept o vlogi limfnih foliklov v patogenezi limfomov B, ponovno opredelili nekatere že uveljavljene tipe (npr. centrocitni limfom) in opisali nove tipe limfomov (npr. anaplastični velikocelični limfom in MALT-om).

Oglejmo si štiri nove bolezenske enote, ki jih v prejšnjih klasifikacijah še nismo poznali.

Limfom plaščnih celic (mantle cell lymphoma)

Limfom plaščnih limfocitov (LPL) ni nova enota, ampak le novo ime za limfom, ki so ga opisovali z različnimi imeni. C. Berard ga je v obdobju, v katerem je prevladovala Rappaportova klasifikacija, umestil kot **intermediarno diferencirani limfocitni limfom** med Rappaportova dobro diferencirani in slabo diferencirani limfocitni limfom. K. Lennert ga je zaradi podobne morfologije primerjal s centrociti in imenoval **centrocitni limfom**. Leta 1982 je D. Weisenburger primere s širokim pasom neoplastičnih limfoidnih celic, ki kot plašč obdajajo normalne folikularne centre, imenoval **limfom plaščne cone**. Z razvojem nekaterih novih protiteles proti limfoidnim antigenom in citogenetike so ugotovili, da imajo vse tri oblike enak imunofenotip in večinoma značilno citogenetsko anomalijo, translokacijo t(11;14). Ne gre torej za tri različne bolezni, ampak le za variante iste bolezni. Kljub temu da neoplastične celice morfološko spominjajo na centrocite, zaradi drugačnega imunofenotipa ne moremo govoriti o novotvorbah centrocitov. LPL vznikla iz *celic primarnih limfnih foliklov in limfocitov plašča sekundarnih limfnih foliklov*. Izdvojitev LPL iz skupine limfomov s podobno morfologijo je *prognostično pomembna*, ker je povprečna dolžina preživetja pri tem tipu limfoma znatno krajša od dolžine preživetja pri drugih limfomih te skupine. V okviru enote ločimo podtipe z različno morfologijo in različnimi stopnjami malignosti (npr. nizko maligni **drobnocelični** in visoko maligni **blastoidni tip**). Ekstranodalna oblika LPL je **limfomatoidna polipoza širokega črevesa**.

Limfomi marginalne cone

Za sekundarne limfne folikle intestinalnega limfatičnega tkiva (Peyerjeve poloje), bele pulpe vranice in bezgavk v

mezentteriju je značilno, da jih na obrobju (marginalno) obdaja pas limfoidnih celic B imunofenotipa. Predel imenujemo *marginalna cone*. Celice marginalne cone se razlikujejo od drugih limfoidnih celic folikla po heterogeni celični sestavi, imunofenotipu, sposobnosti preraščanja (kolonizacije) foliklov in preobrazbe v plazmatke ter v celice, ki spominjajo na celice nezrele sinusne histiocitose pri limfadenitisu po infekciji s toksoplazmo. Celice marginalne cone povezujejo z nastankom nodalnega **monocitoidnega limfoma B**, ekstranodalnega **MALT-oma** in **spleničnega limfoma marginalne cone**. Kljub različni klinični prezentaciji pa prekrivanje njihovih morfoloških, imunofenotipskih in genetskih značilnosti dokazuje, da predstavljajo *različne klinične manifestacije istega bolezenskega procesa*.

Leta 1983 je P. Isaacson opisal nizko maligni limfom B, ki nastane v limfatičnem tkivu sluznic ("mucosa associated lymphoid tissue" / MALT) prebavil in ga imenoval **MALT-om**. Kasneje so opisali še MALT-om pljuč, salivarnih žlez, ščitnice, timusa, dojke, ledvic, jeter, sečnega mehurja in konjunktive. Razvijajo se predvsem v

tistih organih, kjer v normalnih pogojih ni limfatičnega tkiva. Pogoj za nastanek limfatičnega tkiva v teh organih so avtoimunske bolezni (npr. Sjogrenov sindrom, Hashimotov tiroiditis) ali kronična infekcija (npr. *Helicobacter pylori* gastritis). V preteklosti smo MALT-om običajno opredeljevali kot **pseudolinfom**. Klinično gre za počasi potekajočo bolezen, ki je dolgo omejena in zato neredko ozdravljiva le s kirurškim posegom. Značilno je predvsem multifokalno širjenje procesa v okviru istega organskega sistema (npr. prebavil), v napredovalih stadijih tudi v **bezgavke**. Širjenje procesa odseva gibanje normalnih limfocitov sluznic, ki je praviloma dolgo omejeno na MALT, in le izjemoma prehaja v paralelni nodalni sistem.

Monocitoidni limfom B je nodalna enačica MALT-oma. Običajno ga spremlja diseminirana bolezen (stadij III). Neredko predstavljajo bezgavke s podobo monocitoidnega limfoma B prvo manifestacijo ekstranodalnega MALT-oma, ki ga odkrijemo kasneje. Zato ne preseneča, da nekateri avtorji ne priznavajo monocitoidnega limfoma B kot posebne klinično-patološke enote. Iz nizko malignih MALT-oma in monocitoidnega B limfoma se lahko razvijejo velikocelične, visoko maligne variante.

Splenični limfom marginalne cone in **splenični limfom z vilusnimi limfociti** v periferni krvi, na katerega pogosto naletimo v literaturi, predstavljata najverjetneje *isto bolezen*.

Anaplastični velikocelični limfom

Leta 1982 je Schwab s sodelavci razvil monoklonsko *protitelo Ki-1*, ki naj bi specifično reagiralo z Reed-Sternbergovimi celicami. Ki-1 in druga sorodna protitelesa, ki so jih kasneje razvili, so v skladu s CD (clusters of differentiation) nomenklaturo levkocitnih antigenov uvrstili v skupino **CD30**. Ugotovili so, da protitelesa iz te skupine

Sodobni princip opredelitve malignih limfomov je lahko le kombinacija morfoloških, imunoloških in molekularnobioloških označevalcev.

reagirajo z antigenom, ki ni prisoten le na površini Reed-Sternbergovih celic pri Hodgkinovi bolezni, ampak tudi na nekaterih transformiranih normalnih limfocitih B in T ter neoplastičnih celicah različnih vrst ne-Hodgkinovih limfomov. Med njimi so s pomočjo protitelesa Ki-1 razkrili in izdvojili tip limfoma, za katerega so kasneje ugotovili, da se od drugih razlikuje tudi po svojih morfoloških značilnostih. To je **anaplastični velikocelični limfom (AVCL)**, ki ga uvrščamo med ne-Hodgkinove limfome. Imunofenotipsko je AVCL lahko limfoidna novotvorba B, T ali neB neT. S svojim podtipom, t.i. **Hodgkinovi boleznipodobnim AVCL** (sinonim: **sincicijska varianta** nodularne skleroze Hodgkinove bolezni), predstavlja del spektra nejasno razmejenih in opredeljenih kategorij med Hodgkinovo boleznijo in ne-Hodgkinovimi limfomi, zaradi katerih je razmejitev med obema velikima skupinama limfoidnih novotvorb nejasna. AVCL lahko nastane primarno (morbus sui generis), lahko pa se razvije sekundarno, kot terminalna faza Hodgkinove bolezni in nekaterih ne-Hodgkinovih limfomov. Danes uvrščamo med AVCL večino tistih primerov Hodgkinove bolezni, ki so jih v preteklosti klasificirali kot Hodgkinov sarkom, retikularni tip Hodgkinove bolezni ali tip limfocitne deplecije. V obdobju pred odkritjem protitelesa Ki-1 so AVCL pogosto zamenjevali ne samo z drugimi tipi veliko-celičnih limfomov in maligno histiocitozo, ampak celo s karcinomom in melanomom.

Maligni limfomi T

V Evropi in ZDA predstavljajo maligni limfomi B več kot 80% vseh limfomov. Na daljnem azijskem vzhodu je razmerje obrnjeno, saj je malignih limfomov T več kot 50%. V Evropi se razen **kutanih limfomov T** in **limfoblastnega limfoma T** drugi maligni limfomi T pojavljajo le sporadično. Mednje sodijo **pleomorfni limfom T** in primeri z delno - parakortikalno - neoplastično infiltracijo bezgavke, ki ne predstavljajo posebne enote, ampak le začetno fazo v njegovem razvoju (**limfom cone T**). **Intestinalni limfom T s celiakijo** je ektranodalni limfom, ki ga je prvi opisal Isaacson kot maligno histiocitozo tankega črevesa. Limfadenopatijo, ki so jo kot abnormno imunsko reakcijo ali pre-limfom opisovali z različnimi imeni (Lennert - **limfadenopatija X**, Lukes - **imunoblastna limfadenopatija**, Frizzera - **angioimunoblastna limfadenopatija z disproteinemijo**) je kot **limfom tipa angioimunoblastne limfadenopatije** prvi opisal Shimoyama.

Levkemija/limfom T odraslih (adult T-cell leukemia/lymphoma - ATLL) se v povezavi z infekcijo z virusom HTLV-1 pojavlja skoraj izključno v endemskem področju južne Japonske in na Karibih. V tem območju so tudi pogostejši **kronična limfatična levkemija T**, **levkemija velikih granuliranih limfocitov** in **angiocentrični limfom T**.

Modifikacija kielske klasifikacije

Leta 1988 je skupina enajstih uglednih evropskih hematopatologov v reviji Lancet predstavila modifikacijo kielske klasifikacije. S tem so želeli posodobiti prvotno klasifikacijo, jo uskladiti z novimi imunološkimi koncepti in vključiti nove bolezenske enote, ki so jih opredelili v

preteklih petnajstih letih. Novosti oziroma spremembe, ki so jih predlagali, lahko strnemo v naslednje zaključke:

- Poleg uveljavljene delitve na nizko in visoko maligne limfome je klinično pomembna tudi njihova razvrstitev v skupini limfomov B in T.
- Poleg fungoidne mikoze so v klasifikacijo vključili *nove tipe limfomov T*. Avtorji poudarjajo, da gre za morfološko heterogeno skupino novotvorb, ki jih je težje klasificirati glede na stopnjo malignosti kot limfome B.
- Med nizko maligne limfome B so uvrstili *monocitoidni limfom B*.
- Centrocitni limfom so preimenovali v *limfom plaščnih celic*.
- Skupino visoko malignih limfomov so razširili z *anaplastičnim velikoceličnim limfomom B in T*.
- *Limfoblastni limfomi B in T* predstavljajo novotvorbe limfoidnih prekurzorjev B in T, t.j. posameznih stopenj diferenciacije v kostnem mozgu in timusu.
- *Burkittov limfom* so izdvojili iz limfoblastnega, ker nastaja najverjetneje v bezgavkah iz celic limfnih foliklov in ne iz limfoidnih prekurzorjev.
- Nekatero nove tipe limfomov, ki jih še ne moremo uvrstiti v nobeno izmed uveljavljenih enot, so razporedili v kategorijo "*redkih tipov*".

VI.

Z uveljavitvijo DF kot prave klasifikacije malignih limfomov v ZDA in kielske klasifikacije v Evropi zaradi konceptualnih in terminoloških razlik niso ne kliniki in ne patologi z obeh strani Atlantika našli skupnega jezika. Zato se je neformalna skupina 19 evropskih in ameriških hematopatologov odločila, da preveri možnosti transatlantskega dialoga in prispeva k zblizevanju stališč. Na prvem srečanju v Londonu 1991 se je izkazalo, da med njimi ni pomebnejših konceptualnih razlik, razlike so predvsem terminološke narave. Ugotovili so, da kljub različnim klasifikacijam in terminologiji, ki jo uporabljajo, patologi tako v Evropi kot v ZDA v vsakdanji diagnostični praksi prepoznajo iste limfomske enote. Zato se je med člani skupine utrdilo prepričanje, da je nastopil čas, ko je potrebno uveljaviti skupno klasifikacijo in poenotiti terminologijo. Ob tem so se ponujale tri možnosti: posodobiti DF z vključitvijo novih enot, uveljaviti kielsko klasifikacijo kot univerzalno klasifikacijo malignih limfomov ali razviti novo klasifikacijo.

Prvo možnost so izključili predvsem zato, ker:

- DF ni prava klasifikacija, njene kategorije so utemeljene izključno morfološko in ne vključujejo imunoloških in genetskih informacij, ki so za opredelitev limfomov danes nepogrešljive,
- tudi kot "slovar" za prevajanje med klasifikacijami ni več potrebna, ker razen kielske drugih klasifikacij ne uporabljajo več,
- je predvsem pri opredelitvi kategorij velikoceličnih limfomov stopnja diagnostičnega soglasja nizka.

Kielska klasifikacija kot univerzalna klasifikacija ni prišla v poštev zaradi naslednjih razlogov:

- razen fungoidne mikoze ne vključuje ekstranodalnih limfomov, ki predstavljajo preko 30% vseh limfomov,
 - tako kot DF ne vključuje Hodgkinove bolezni, za katero danes vemo, da skupno z ne-Hodgkinovimi limfomi tvori spekter limfoidnih novotvorb,
 - subklasifikacija velikoceličnih limfomov B - razen redkih izjem - ni klinično pomembna,
 - pri opredeljevanju posameznih kategorij limfomov T izstopa nizka reproducibilnost,
 - folikularnega limfoma (centroblastno-centrocitnega limfoma), ki je v ZDA najpogostejši tip nizko malignih limfomov, ne deli po stopnjah malignosti.

Po izključitvi prvih dveh možnosti se je skupina odločila za novo klasifikacijo, ki jo je predstavila leta 1994 v reviji Blood kot "Revidirano evropsko-ameriško klasifikacijo limfoidnih novotvorb", ki jo poznamo danes kot REAL klasifikacijo. Ne gre za klasifikacijo kot sklenjen sistem predpostavk in vnaprej določenih pravil, v katerega so vpete bolezenske enote, ampak za seznam realnih klinično-patoloških enot in značilnosti, po katerih jih prepoznamo. Seznam enot ni dokončen, ampak je odprt za vključevanje novih enot in za dopolnitve, ki jih narekujejo nova dognanja. S tem prehajamo v novo poglavje, ki sloni na **klinično-patološki klasifikaciji boleznih limfoidnih celic**.

REAL klasifikacija

Temeljna vodila REAL klasifikacije so :

- Seznam vključuje *ne-Hodgkinove limfome, limfoidne levkemije, Hodgkinovo bolezen in plazmocitom/multipli mielom*.
- Ne-Hodgkinovi limfomi in limfoidne levkemije so razporejeni v limfoidne novotvorbe B in T.
- Na seznam so uvrstili tudi *enote, ki jih ni v uveljavljenih klasifikacijah* (npr. limfom maginalne cone, MALT-om, intestinalni limfom T, angiocentrični limfom, levkemija velikih granuliranih limfocitov).
- Bolezenske enote delimo na *realne* in *začasne*. Realne so enote, ki so se že uveljavile in "zasidrle" v diagnostični praksi. Med njimi so nedvomno številne

enote modificirane kielske klasifikacije. Začasne enote imenujemo tiste, ki jih še niso zadovoljivo opredelili ali pa njihov klinični pomen še ni jasno razviden.

- Maligne limfome, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno izmed obeh kategorij, uvrščamo v skupino *neklasificiranih* novotvorb. Sem sodijo predvsem tisti primeri, ki jih ne moremo klasificirati zaradi tehničnih razlogov.
- Enote niso - tako kot pri DF in kielski klasifikaciji - razporejene v skupine po stopnjah malignosti. *Razpon stopenj malignosti* je značilnost, ki se razodeva predvsem v *okviru posamezne enote* (npr. pri limfomu plaščnih limfocitov, folikularnem limfomu, MALT-omu). To je pomembna novost, ki ji kliniki niso naklonjeni, ker so današnji terapevtski protokoli bolj kot posameznim klinično-patološkim enotam prirejeni skupinam limfomov iste stopnje malignosti.
- *Stopnja malignosti* ali gradus je opredeljena *histološko* (npr. po velikosti jeder, gostoti kromatina, številu mitoz). *Agresivnost in prognozična skupina* pa sta *označevalca klinične slike in poteka bolezni*. Enote iz seznama lahko poljubno razvrščamo v skupine v skladu s kliničnimi kriteriji (npr. po stopnji agresivnosti, po odzivu na zdravljenje).

Pri REAL klasifikaciji ne gre za klasifikacijo kot sklenjen sistem predpostavk in vnaprej določenih pravil, ampak za seznam realnih klinično-patoloških enot in značilnosti, po katerih jih prepoznamo.

Poenostavljen seznam limfoidnih novotvorb v REAL klasifikaciji glede na klinični potek

Novotvorbe celic B	Novotvorbe celic T
Indolentne (preživetje brez zdravljenja merjeno v letih)	
Indolentni diseminirani limfomi/levkemije <ul style="list-style-type: none"> • kronična limfatična levkemija/prolimfocitna levkemija/limfocitni limfom B • limfoplazmocitni limfom • dlakastocelična levkemija • splenični limfom marginalne cone 	<ul style="list-style-type: none"> • kronična limfatična levkemija/prolimfocitna levkemija T • levkemija velikih granuliranih celic
Indolentni ekstranodalni limfomi <ul style="list-style-type: none"> • ekstranodalni limfom marginalne cone/MALT-om 	<ul style="list-style-type: none"> • fungoidna mikoza
Indolentni nodalni limfomi <ul style="list-style-type: none"> • nodalni limfom marginalne cone • folikularni limfom • limfom plaščnih celic 	
Agresivni limfomi (preživetje brez zdravljenja merjeno v mesecih)	
<ul style="list-style-type: none"> • difuzni velikocelični limfom B • periferni limfomi T 	<ul style="list-style-type: none"> • anaplastični velikocelični limfom
Močno agresivni limfomi/levkemije (preživetje brez zdravljenja merjeno v tednih)	
<ul style="list-style-type: none"> • Burkittov limfom • limfoblastna levkemija/limfom B 	<ul style="list-style-type: none"> • levkemija/limfom T odraslih • limfoblastna levkemija/limfom T

Opomba: v REAL klasifikaciji je uvrščena tudi Hodgkinova bolezen, ki pa jo klinično obravnavamo posebej.

- Centroblastni, imunoblastni in anaplastični velikocelični limfom B so združili v kategorijo *difuznih velikoceličnih limfomov B*. Združevanju v prid govorijo težave, ki jih imajo patologi pri njihovem ločevanju, saj gre za enote z nizko reproducibilnostjo. Med njimi tudi ni pomembnejših kliničnih razlik.
- Zaradi nizke reproducibilnosti so *združili večino limfomov T*, ki jih uvršča kielska klasifikacija v kategorijo perifernih limfomov T.
- O *AVCL* kot posebni klinično-patološki enoti govorimo le v primerih z imunofenotipom *T* in "*ne-T ne-B*".
- Folikularni limfom delimo glede na delež centroblastov v histološki sliki na *gradus I in II*.

V prihodnjem letu bodo predstavili novo **klasifikacijo limfoidnih in hematopoetskih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije**, ki naj bi konceptualno izhajala iz REAL klasifikacije.

Tudi s to klasifikacijo se najverjetneje dolga zgodba o iskanju novih oblik limfomov in njihovem razvrščanju ne bo končala. Ne samo zaradi razvoja medicine - morda tudi zaradi sporočila Hopwoodovega zapisa: "The urge to classify is a fundamental human instinct: like a predisposition to sin, it accompanies us into the world at birth and stays with us to the end".

Literatura

1. Isaacson PG, Norton AJ, eds. Extranodal lymphomas. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994
2. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas. Berlin: Springer, 1992.
3. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma - An entity comes of age. *Blood* 1996; 87:4483-94.
4. Segal GH. Marginal zone B-cell lymphoma: An agreeable union of several recently described entities. *Adv Anat Pathol* 1997; 4:44-50.
5. Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
6. Magrath IT. Introduction: concepts and controversies in lymphoid neoplasia. In: Magrath IT, ed. *The non-Hodgkin's lymphomas* (2nd ed). London: Arnold, 1997: 3-46.
7. Magrath IT. Historical perspectives: the evolution of modern concepts of biology and management. In: Magrath IT, ed. *The non-Hodgkin's lymphomas* (2nd ed). London: Arnold, 1997: 47-76.

