

KLASIFIKACIJA MALIGNIH LIMFOMOV

Janez Jančar

*The urge to classify is a fundamental human instinct:
like a predisposition to sin, it accompanies us into
the world at birth and stay with us to the end.*

(Hopwood)

Maligni limfomi, novotvorbe limfoidnih celic, so številna in biološko heterogena skupina bolezni. Kriteriji za njihovo opredelitev kot klinično-patoloških enot, njihovo razvrščanje v sistem (klasifikacija) in terminologija so se razvijali v skladu s historično pogojenimi pogledi na patogenezo teh novotvorb in stopnjo razvoja preiskovalnih metod (1,2). To pomeni, da so sprva definirali bolezni po njihovih kliničnih in/ali makroskopskih značilnostih, kasneje je stopila v ospredje njihova mikroskopska podoba, danes pa imajo pomembno vlogo tudi njihove imunske in genetske značilnosti (imunofenotip, genotip). Klasifikacija bolezni ni le sistem konceptov oz. teoretičnih predpostavk, ki veljajo v določenem obdobju. Bolj kot teoretični razlogi jo narekujejo klinične potrebe: izbor ustreznih oblik zdravljenja, napoved poteka bolezni in primerljivost rezultatov zdravljenja.

Klasifikacije so že po definiciji poenostavljen prikaz realnosti, saj ne zajemajo celotnega spektra patobiološke izraznosti zlasti, če gre za novotvorbe tako kompleksnega sistema, kot je imunski. Meje med bolezenskimi enotami niso ostre ampak se pogosto lahko prekrivajo, kar je pomembno pri njihovem medsebojnem razlikovanju (diferencialni diagnozi). Iz takšnih »vmesnih«, »netipičnih« primerov so z razvojem medicine neredko nastajale nove bolezenske enote.

Pomembnejši historični mejniki razvoja terminologije in klasifikacije limfoidnih novotvorb

1832 Hodgkin: prvi opis primarne novotvorbe bezgavk, ki jo je 1856 Wilks poimenoval Hodgkinova bolezen

1845 Virchow: levkemija

1864 Virchow: maligni limfom (»alevkemična levkemija«)

1865 Conheim: psevdolevkemija (Virchowova alekemična levkemija)

1892 Dreschfeld in Kundrat (1893): limfosarkom

1899 Sternberg in Reed (1902): histološka opredelitev Hodgkinove bolezni in za bolezen značilnih celic-velikank (Reed-Sternbergove diagnostične celice)

- 1925 Brill in sod. ter Symmers (1927): gigantofolikularna hiperplazija, kasneje folikularni limfom
- 1930 Roulet: retikulosarkom
- 1947 Jackson&Parker: Klasifikacija Hodgkinove bolezni (paragranulom, granulom, sarkom)
- 1956 Rappaport in sod.: Klasifikacija maligni ne-Hodgkinovih limfomov (nodularni, difuzni, histiocitni, limfocitni, dobro-, slabo- in nediferencirani) (3).
- 1966 Lukes in sod.: Klasifikacija Hodgkinove bolezni, modificirana kasneje na konferenci v Rye-ju (limfocitna predomanca, mešano celični tip, limfocitna deplecija, nodularna skleroza).
- 1974 Lennert in sod.: Kielska klasifikacija malignih ne-Hodgkinovih limfomov (limfomi B in T, nizke in visoke stopnje malignosti), modificirana leta 1988 (4,5).
- 1974 Lukes & Collins: Klasifikacija malignih ne-Hodgkinovih limfomov (limfomi B in T, limfomi celic z /brez zarezanih jeder) (6).
- A. 1974 Dorfman: Klasifikacija ne-Hodgkinovih malignih limfomov (7).
- 1974 Bennet in sod.: Klasifikacija ne-Hodgkinovih malignih limfomov (»Britanska«) (8).
- 1976 Mathe in sod.: Klasifikacija novotvorb hematopoetskega in limfatičnega tkiva Svetovne zdravstvene organizacije (9).

»Epidemija« klasifikacij malignih limfomov in delovna formulacija

V sedemdesetih letih preteklega stoletja je prišlo do »epidemije« klasifikacij malignih limfomov (šest klasifikacij – glej zgoraj), ki so izhajale iz različnih teoretičnih predpostavk in uporabljale različno terminologijo. Razlike v konceptualnih zasnovah teh klasifikacij in terminologiji so vnašale tako med klinike kot patologe zmedo in pri nekaterih celo nihilistično odklanjanje kakršnekoli klasifikacije (10,11). Zato je ameriški Nacionalni inštitut za rak (National Cancer Institute) organiziral mednarodno študijo, s katero naj bi preverili klinično vrednost in reproducibilnost (stopnjo diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi) omenjenih šestih klasifikacij. Zaključki študije so bili presenetljivi; izkazalo se je, da so bile vse testirane klasifikacije primerljive, tako po reproducibilnosti kot po klinični uporabnosti. Zato so priporočili tako patologom kot klinikom naj uporabljajo tisto izmed klasifikacij, ki je najbližja njihovim osebnim preferencam. Odprto pa je ostalo vprašanje primerljivosti rezultatov kliničnih študij, ker so se homologne bolezenske enote v različnih klasifikacijah pojavljale z različnimi imeni. Nastalo zagato so skušali rešiti s terminološkim »slovarjem« za prevajanje bolezenskih enot ene v enote druge klasifikacije. Tako je nastala »delovna formulacija ne-Hodgkinovih limfomov za klinično uporabo« (Working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage) (12). Delovna formulacija (DF) je prvotno predstavljala terminološki kompromis, čeprav je njena terminologija privzeta le od treh klasifikacij, v največji meri od Lukes & Collinsove. DF je predstavljalo deset enot, razvrščenih v tri prognostične kate-

gorije – nizke, vmesne in visoke stopnje malignosti. Enote so opredelili samo na osnovi histoloških značilnosti, brez opredelitve imunofenotipa – difuzna rast in rast s tvorbo vozličkov, velikost celic in oblika jeder neoplastičnih celic. Prognostične kategorije je določalo trajanje preživetja bolnikov, ki so ga omogočale takratne oblike zdravljenja. Kielska klasifikacija, ki smo jo s pridom uporabljali od leta 1982 tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, se je od vseh šestih klasifikacij od DF po svoji teoretični zasnovi in terminologiji najbolj razlikovala. Zaradi vprašljive zanesljivosti »prevodov« med DF in kielsko klasifikacijo smo bili do DF v naši ustanovi upravičeno zadržani. Toliko bolj, ker je žal, DF iz »slovarja« kmalu prerasla v novo (t.j.sedmo) klasifikacijo malignih limfomov – nekateri so jo imenovali kar »mednarodna« – ki je predvsem v ZDA nadomestila Rappaportovo. Kielska klasifikacija se je uveljavila v Evropi, ostale pa so razmeroma hitro izginile v pozabo.

V drugi polovici sedemdesetih let je po odkritju tehnologije hibridomov prišlo do razvoja številnih monoklonskih protiteles in imunohistokemijskih postopkov, ki so omogočili imunološko opredelitev limfoidnih novotvorb na tkivnih rezinah rutinsko obdelanih (fiksiranih in v parafin vklopljenih) bioptičnih vzorcev (13-15). Pozitivni učinki takšnega razvoja so se kmalu pokazali v dvigu diagnostične zanesljivosti in reproducibilnosti diagnostičnih rezultatov. Monoklonska protitelesa specifično reagirajo s celičnimi sestavinami (antigeni / markerji), ki se v ontogenezi limfocitov pojavljajo na različnih stopnjah diferenciacije v območju obeh krakov (t.j. B in T) imunskega sistema, kakor tudi med njihovo aktivacijo. Kmalu pa se je izkazalo, da markerji niso vedno specifični za posamezne vrste limfoidnih celic in da jih lahko dokažemo celo na celicah nasprotnega kraka imunskega sistema. Primer: antigen CD5, ki je eden od markerjev limfocitov T se neredko pojavlja tudi na celicah dveh limfomov B, kronične limfatične levkemije B in limfoma plaščnih limfocitov. Odsotnost specifičnosti markerjev dokazuje, kako naivna so bila pričakovanja, da bomo pri opredelitvi malignih limfomov z imunološkimi metodami učinkovito nadomestili preživelo »čisto« morfologijo. Maligni limfomi so praviloma monoklonske limfoidne lezije, kar pomeni, da imajo po delitvi ene same neoplastične celice njene hčerinske celice in po delitvah, ki sledijo, vse celice potomke enake genetske, funkcionalne in morfološke lastnosti. Izjemoma so monoklonske tudi nekatere benigne lezije (n.pr. benigna monoklonska gamopatija) in zato ne moremo enačiti monoklonalnosti z neoplazijo. Vendar pa je monoklonalnost v diagnostični praksi večinoma le dokaz, da gre za novotvorbo.

K napredku v diagnostiki limfomov je prispeval tudi razvoj molekularne biologije in molekularnih metod (16,17), predvsem metoda polimerazne verižne reakcije (polymerase chain reaction / PCR) (18), s katero lahko prav tako na rutinskem bioptičnem materialu opredelimo klonalnost lezije. Določanje klonalnosti temelji na procesu preureditve genov, ki kodirajo sintezo polipeptidnih verig antigenskih receptorjev limfocitov B in T. Z metodo fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) (19) lahko odkrivamo določene citogenetske anomalije (n.pr. translokacije, delecije), ki so značilno povezane z nekaterimi vrstami malignih limfomov.

Imunofenotipizacija limfoidnih novotvorb in molekularna detekcija genetskih sprememb, ki so udeležene pri neoplastični preobrazbi limfoidnih celic, sta omogočili boljše razumevanje njihovih bioloških značilnosti in patogeneze. S tem so nastali pogoji za premik od klasificiranja limfoidnih novotvorb zgolj na osnovi njihovih morfoloških značilnosti h klasifikaciji, ki vključuje poleg morfoloških tudi biološke parametre (imunofenotip, genotip). Na ta način so lahko ponovno opredelili nekatere že uveljavljene enote, n.pr. centrocitni limfom kiel-ske klasifikacije in ga preimenovali v limfom plaščnih celic ter opisali nove bolezni, ki jih v takratnih klasifikacijah še niso poznali. Med temi naj omenim samo nekatere: limfomi marginalne cone (ekstranodalni MALT-om, nodalni monocitoidni limfom B, splenični limfom z vilusnimi limfociti) in anaplastični velikocelični limfom.

Revidirana evropsko-ameriška klasifikacija limfoidnih novotvorb (REAL klasifikacija)

Z uveljavitvijo dveh povsem konceptualno in terminološko različnih klasifikacij, delovne formulacije v ZDA in kielske klasifikacije v Evropi, je nastopilo dolgo obdobje odsotnosti transatlantskega dialoga, tako med kliniki kot med patologi. Pritisk znanstvenega razvoja na eni in kliničnih potreb na drugi strani pa je v začetku devedesetih let združil nekatere najpomembnejše hematopatologe iz obeh strani Atlantika v skupni projekt, s katerim naj bi našli izhod iz takšnega položaja. Najprej so ugotovili, da radikalnih sprememb, ki jih je prinesel čas, ne delovna formulacija in ne kielska klasifikacija ne bi »preživel«. Kljub pomembnim medsebojnim razlikam, gre pri obeh za zaprta sistema bolezenskih enot, ki ju zamejujejo zastarele teoretične predpostavke.

Leta 1994 je skupina v reviji »Blood« (20) predstavila povsem nov pristop h klasifikaciji limfoidnih neoplazem, ki so ga imenovali »Revidirana evropsko-ameriška klasifikacija limfoidnih novotvorb« (REAL klasifikacija). REAL klasifikacija ustreza merilom, po katerih mora biti klasifikacija boleznih klinično relevantna, reproducibilna in zasnovana na sodobnih dognanjih bio-medicinskih znanosti.

REAL klasifikacijo so predstavili kot seznam bolezenskih enot in značilnosti, po katerih jih prepoznamo kot realne bolezni, ne glede na ime in mesto, ki jih vsaka od njih zavzema v delovni formulaciji ali kielski klasifikaciji.

Bolezenske enote so opredeljene z značilno kombinacijo morfoloških (histoloških), imunoloških in molekularnih označevalcev ter kliničnimi parametri, predvsem s primarno lokalizacijo (nodalno, ekstranodalno).

Histološki pregled je za opredelitev malignih limfomov na splošno še vedno dominantna preiskava. V nekaterih primerih (n.pr. pri folikularnem limfomu) lahko brez težav postavimo diagnozo samo na osnovi histološkega pregleda, brez sočasne imunofenotipizacije in molekularne detekcije klonalnosti.

Pri nekaterih drugih enotah pa je imunofenotip pomembnejši od morfologije, n.pr. pri diferenciaciji drobnoceličnih limfomov B (kronične limfatične levkemije B, limfoma plaščnih celic, limfomov marginalne cone, folikularnega limfoma).

Klinične značilnosti (lokalizacija) imajo odločilno vlogo v diagnozi nekaterih limfomov T in mediastinalnega velikoceličnega limfoma B.

Molekularne preiskave uporabljamo za razlikovanje neoplastičnih (monoklonskih) lezij od reaktivnih (poliklonskih) in za detekcijo citogenetskih anomalij, ki so značilne za posamezne enote, n.pr. translokacija t(14;18)(q32;q21) pri folikularnem limfomu.

Klasifikacija limfoidnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije

REAL klasifikacijo je kljub začetni skepsi (21-29) strokovna javnost dobro sprejela (30-35). Prvič v zgodovini klasifikacij malignih limfomov se je zgodilo, da se je pojavila klasifikacija, ki je skoraj na mah izpodrinila stare klasifikacije in se uveljavila po vsem svetu. Zato je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) že leta 1995 pooblastila najpomembnejši hematopatološki organizaciji, ameriško Society of Hematopathology in European Association for Haematopathology, da razširita sodobne koncepte in metodološki pristop, na katerih temelji REAL klasifikacija še na novotvorbe hematopoetskega tkiva, histiocitov in mastocitov in – skupno z limfoidnimi novotvorbami – oblikujeta novo, skupno klasifikacijo. V projektu je sodelovalo 45 najbolj eminentnih hematopatologov in kasneje, v fazi preverjanja klinične relevantnosti predlagane klasifikacije še 35 onkologov in hematologov. Rezultat projekta so prvič objavili leta 1999 v Journal of Clinical Oncology (36). Predstavil bom samo del poročila, ki se nanaša na klasifikacijo limfoidnih novotvorb (37).

Klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO povzema temeljna načela in večino bolezenskih enot njene predhodnice REAL klasifikacije. Razlikujeta se deloma v spremembah terminologije in v nekaterih bolezenskih enotah.

Tako kot REAL klasifikacija je tudi klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO **seznam** nodalnih in ekstranodalnih ne-Hodgkinovih limfomov, limfoidnih levkemij, Hodgkinovega limfoma/bolezni in plazmocitoma (Hodgkinov limfom in plazmocitom zato, ker sta tudi limfatičnega porekla).

Na seznam so uvrstili tudi tiste enote, ki jih kielska klasifikacija in delovna formulacija nista vključevali (n.pr. limfomi marginalne cone, MALT-om, ekstranodalni limfom NK/T nazalni in nazalnega tipa).

Seznam je odprt za vključevanje enot, ki se bodo morda izoblikovale v prihodnosti in za druge dopolnitve (n.pr. terminologije), ki jih bodo narekovala nova dognanja.

Novotvorb ne razvrščamo več v skupine po stopnjah malignosti (t.j. med nizko maligne, visoko maligne limfome), ker se razpon stopenj malignosti razodeva v okviru posamezne enote (n.pr. pri folikularnem limfomu).

Klinična agresivnost novotvorbe pa je širši pojem. Poleg histološkega gradusa jo določa še proliferacijski indeks, apoptoza, aktivacija onkogenov, razvoj odpornosti proti citostatikom in aktivnost citokinov. Ukinitve razvrščanja po stop-

nji malignosti se kliniki niso ravno razveselili, ker so protokoli zdravljenja bolj kot posameznim bolezenskim enotam prirejani skupinam limfomov iste stopnje malignosti. Zaradi tega so avtorji klasifikacije odsvetovali tudi združevanje limfoidnih novotvorb v prognostične skupine indolentnih, agresivnih in močno agresivnih limfomov, ker se s tem odvrta pozornost od patoloških in kliničnih značilnosti posameznih bolezenskih enot.

Ne-Hodgkinovi limfomi in limfoidne levkemije so razporejeni v limfoidne novotvorbe **B in T**.

Limfoidne novotvorbe B in T so razdelili na **nezrele** (limfoblastni limfom /levkemijo B ali T) in **zrele** limfoidne novotvorbe (periferne limfome B ali T/NK). NK (natural killer cells) ali naravne celice ubijalke predstavljajo posebno vrsto limfocitov, ki se od limfocitov B in T razlikujejo morfološko, funkcionalno, imunofenotip pa se delno prekriva z imunofenotipom limfocitov T.

Limfoblastni limfom B ali T in akutna limfoblastna levkemija B ali T predstavljata isto bolezen, ki se manifestira lahko ali kot solidni tumor (limfom) ali pa kot diseminirana bolezen (levkemija). Biološki dejavniki, ki so odgovorni za različno klinično prezentacijo bolezni niso znani. Akutna limfoblastna levkemija, ki jo po FAB klasifikaciji akutnih levkemij označujemo z L3 ne predstavlja več posebne bolezni, ampak le levkemično fazo Burkittovega limfoma.

Za **folikularni limfom** je značilen folikularni način rasti, samo difuzno pa raste izjemno redko. V takšnih primerih lahko potrdimo njegov izvor iz celic kličnih centrov limfnih foliklov bezgavke z dokazom antigenov CD10 in bcl-2. Pri folikularnem limfomu določamo histološki gradus (38). Z ozirom na število centroblastov razlikujemo tri graduse (stopnje). Poudariti velja, da je stopnja reproducibilnosti (diagnostičnega soglasja) precej nižja pri razlikovanju med I. in II. stopnjo ali II. in III. stopnjo kot pa med stopnjama I in III. Kljub temu pa avtorji klasifikacije priporočajo še naprej uporabo tristopenjskega sistema, ker naj bi bilo dvostopenjsko stopnjevanje moteče pri klinično-patoloških študijah, ki so že v teku (36). Zdi pa se, da je prognoza folikularnega limfoma bolj kot od histološkega gradusa odvisna od mednarodnega prognostičnega indeksa in bioloških dejavnikov (ekspresija onkogene bcl-2 in mutacije njegovega antagonista p53) (39,40).

Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om nastane v limfatičnem tkivu sluznic (MALT= mucosa associated lymphoid tissue) želodca, žlez slinavk, pljuč, ščitnice, priželjca, dojke, konjunktive, ledvic in jeter. V teh organih v normalnih pogojih ni limfatičnega tkiva. Razvije se po kroničnih infekcijah (n.pr. gastritis, ki ga povzroča *Helicobacter pylori*) ali zaradi avtoimunskih bolezni (n.pr. Sjögrenov sindrom, Hashimotov tiroiditis). Neoplastične marginalne (margo=rob) celice vznikajo iz zunanjšega sloja celic limfocitnega plašča sekundarnega limfnega folikla. V to enoto lahko uvrščamo samo primere drobnoceličnega (»nizko malignega«) MALT-oma. Velikocelični (»visoko maligni«)

limfomi B, ki se tudi lahko razvijejo v organih MALT-a sinhrono ali metahrono ob drobnoceličnem MALT-omu, ne predstavljajo njegove transformacije v »visoko maligni »MALT-om, ampak drug limfom, z drugačno patogenezo, najbolj pogosto difuzni velikocelični limfom B, ki se ob MALT-omu razvije povsem slučajno (41-43). Razlikovanje drobnoceličnih limfomov, kamor poleg MALT-oma, nodalnega (44, 45) in spleničnega limfoma marginalne cone (46, 47) sodijo še kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih limfocitov in folikularni limfom, je pomembno zaradi različne prognoze teh novotvorb. Medtem, ko je kronična limfatična levkemija B klinično indolentna bolezen z dolgotrajnim potekom, je limfom plaščnih limfocitov agresivnejše obolenje s krajšim preživetjem. Prognostično zavzema limfom marginalne cone v spektru teh obolenj vmesni položaj.

Kronična limfatična levkemija B in drobnocelični limfocitni limfom sta različni klinični manifestaciji iste bolezni in ju zato uvrščamo v isto kategorijo.

Limfoplazmatični imunocitom je novotvorba limfocitov in plazmatk, s produkcijo imunoglobulina IgM, ki predstavlja morfološki substrat Walden-strömove makroglobulinemije in bolezni težkih verig gama (Franklinove bolezni) (20,48).

Prolimfocitna levkemija B zavzema v klasifikaciji posebno mesto zaradi agresivnega kliničnega poteka, visoke limfocitoze in kratkega preživetja (49). Pri nekaterih bolnikih s kronično limfatično levkemijo B pride lahko terminalno do sekundarne prolimfocitoidne transformacije neoplastičnih celic in do akceleracije procesa.

Limfom plaščnih limfocitov najdemo zaradi morfološke podobnosti centrocitom kot centrocitni limfom v kielski klasifikaciji. Weisenburger ga je opisal kot limfom plaščne cone, Berard pa kot intermediarno diferencirani limfocitni limfom. Kljub različnim imenom in različnim načinom rasti (nodularna, difuzna) gre imunofenotipsko za isto novotvorbo, za katero je značilna (ne pa specifična) translokacija t(11:14) z aktivacijo proto-onkogenega bcl-1. Novotvorba ne vznikne iz centrocitov v kličnih centrih, kot so prvotno mislili, ampak iz limfocitov primarnih foliklov in limfocitov plašča sekundarnih limfnih foliklov. Klinično gre za relativno agresivno obolenje s krajšim preživetjem kot pri drugih drobnoceličnih limfomih B (50-54).

Difuzni velikocelični limfom B (DVBL) je nova enota, ki je nastala s združitvijo naslednjih enot z nizko stopnjo reproducibilnosti (20,55,56):

- velikoceličnih enot kielske klasifikacije (centroblastni, imunoblastni, anaplastični B) (57) in
- nekaterih enot, ki so jih opredelili kasneje in jih kielska klasifikacije ne vključuje – z limfociti T bogati limfom B (58,59), limfom B tip limfomatoidne granulomatoze (60), plazmablastni limfom (61).

S tem se je stopnja reproducibilnosti zvišala za 20% nad stopnjo reproducibilnosti kielske klasifikacije. Biološko je DVLB heterogena enota, iz katere se bodo v prihodnosti verjetno izoblikovale nove enote. Klinični varianti DVLB sta z ozirom na posebno lokalizacijo mediastinalni / timični velikocelični limfom B (62, 63) in intravaskularni (angiotropni) velikocelični limfom B (64, 65).

Najbolj zanesljiv kriterij za opredelitev **Burkittovega limfoma** je translokacija t(8;14)(q24;q32) in aktivacija onkogenega c-myc. Diagnostično pomembna je tudi visoka proliferacijska aktivnost neoplastičnih celic (nad 99% celic), ki jo dokazujemo imnohistokemijsko. Novotvorbe, z visoko proliferacijsko aktivnostjo in podobno vendar ne povsem tipično histološko podobo, klasificiramo kot atipični ali Burkittu podobni limfom. Zaradi kliničnih razlogov (bolezen moramo zdraviti tako agresivno kot pravi Burkittov limfom) jih uvrščamo – s pripombo »atipični ali »Burkittovem limfomu podobni« – v kategorijo Burkittovega limfoma. Citogenetsko in klinično razlikujemo endemični (afriški), sporadični (v Evropi in Ameriki) in s stanji imunske pomankljivosti (AIDS) povezani Burkittov limfom (66,67).

Periferni limfomi T/NK so Evropi redke limfoidne novotvorbe. Pogosteje se srečujemo s kutanimi limfomi T, v manjši meri s sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom, perifernim limfomom T brez posebnih oznak in angioimunoblastnim limfomom T. Nekatere enote se pojavljajo le sporadično (n.pr. hepato-splenični gama delta limfom T, intestinalni limfom T z enteropatijo), nekaterih pa v naši diagnostični praksi še ne poznamo (n.pr. subkutanega panikulitisa podobnega limfoma T, nekaterih levkemičnih limfomov T in celic NK. Z ozirom na prevladujoči tip primarne prezentacije delimo periferne limfome T/NK na levkemične, nodalne in ekstranodalne limfome. Za periferne limfome T je značilno: heterogena histološka slika, imunofenotip, ki se med posameznimi enotami prekriva in odsotnost značilnih citogenetskih anomalij. Zato so za diagnozo pomembni predvsem klinični parametri (primarna lokalizacija) (68-71).

Periferni limfom T, brez drugih oznak je enota, ki zajema pleomorfne limfome srednje velikih, srednje velikih in velikih ter velikih celic (kategorije kielske klasifikacije), pri katerih je bila stopnja diagnostičnega soglasja (reproducibilnost) nizka.

Pomembnejša terminološka sprememba je opustitev angiocentričnega limfoma T, kot se imenuje v REAL klasifikaciji, ker angiocentričnost (vraščanje limfomskih celic v stene krvnih žil) ni značilna le za limfome T, ampak jo lahko najdemo tudi pri posameznih limfomih B. Zato uvaja klasifikacija SZO izraz **limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa** (72,73). Za ta tip limfoma, ki se najpogosteje pojavlja na Daljnem vzhodu, je značilna lokalizacija v nosni votlini (limfom NK/T nazalni), primeri enake histološke podobe in imunofenotipa v Evropi in ZDA pa nastajajo v modih, koži in gastrointestinalnem traktu (limfomi NK/T nazalnega tipa).

Anaplastični velikocelični limfom (74-81). Leta 1982 so v Kielu razvili protitelesa, za katere so prvotno mislili, da so specifična za površinske antigene Reed-Sternbergovih celic Hodgkinove bolezni. Kmalu pa so ugotovili, da reagirajo tudi z antigeni nekaterih normalnih limfoidnih celic in neoplastičnih celic različnih ne-Hodgkinovih limfomov. Z enim od protiteles iz te skupine (protiteleso Ki-1) so razkrili in izločili tip limfoma, za katerega so kasneje ugotovili, da se od drugih razlikuje po svojih morfoloških značilnostih in ga imenovali anaplastični velikocelični limfom (AVCL). Antigen, ki ga določamo z protitelesom Ki-1, označujemo danes v CD nomenklaturi levkocitnih antigenov (CD= clusters of differentiation) s CD30. AVCL je heterogena skupina novotvorb, ki se pojavlja v dveh kliničnih oblikah, kot kutani in sistemski AVCL. V kategorijo AVCL uvrščamo le novotvorbe z imunofenotipom T ali primere brez dokazljivih markerjev (»null«/O). V 50% primerov sistemskega AVCL so dokazali translokacijo t(2;5)(p23;q35) in pojav beljakovine ALK (kinaza anaplastičnega limfoma), ki je normalni limfociti ne tvorijo. Skupina predstavlja biološko homogeno enoto z relativno ugodno prognozo. Prognostično še bolj ugodna je kutana oblika AVCL, pri kateri še niso dokazali translokacije t(2;5)(p23;q35) in ne proteina ALK. Kutani AVCL sestavlja skupno z limfomatoidno papulozo, katere narava še ni povsem pojasnjena (benigna ali maligna lezija?) in vmesnimi oblikami (borderline lesions) spekter bolezni, ki ga imenujemo primarna kutana CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen. Kutani AVCL in limfomatoidno papulozo neredko ne moremo razlikovati z morfološkimi in imunološkimi kriteriji. V takšnih primerih je odločilna klinična presoja.

Hodgkinova bolezen (82-88) je skoraj v vseh primerih monoklonska proliferacija limfocitov B. Zato je primerneje uporabljati izraz limfom in ne nevtralne oznake bolezen. Ker je izraz bolezen splošno uveljavljen in ker bi utegnil izraz limfom s negativnim prizvokom malignosti vznemirjati bolnike in njihove svojce, lahko (opcijsko) uporabljamo tudi izraz bolezen.

Hodgkinov limfom predstavljata nodularna oblika limfocitne predomance (sinonim: nodularni paraganulom) in klasični Hodgkinov limfom s štirimi podtipi: nodularna skleroza, mešanocelični podtip, podtip limfocitne deplecije in z limfociti bogati Hodgkinov limfom (lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma) katerega klinični pomen še ni povsem jasen.

Nodularno sklerozo klasičnega Hodgkinovega limfoma je britanska skupina za študij malignih limfomov (British National Lymphoma Investigation / BNLI) na osnovi morfoloških kriterijev razdelila na dve prognostično pomembni skupini (BNLI gradus 1 in gradus 2) (89-91). Nekatere študije niso potrdile prognostičnega pomena takšne delitve (92-94), zato takšno stopnjevanje ni več obvezno, ampak le opcijsko.

Nekaterih primerov limfoidnih novotvorb ne moremo ustrezno klasificirati, najpogosteje zaradi tehničnih razlogov (nereprezentativni bioptični vzorci, neustrezna fiksacija in napake v postopku izdelave histoloških preparatov) in – žal neredko – tudi zaradi ekonomske nerazvitosti (dežele tretjega sveta in osi-

romašene države bivšega realsocializma). Uvrščamo jih v skupino **neklasificiranih limfomov**.

Klasifikacija limfoidnih novotvorb SZO (podčrtane enote, ki so pri nas pogostejše)

I. Nezreli limfom B

Limfoblastni limfom B /levkemija B

II. Periferni limfomi B

1. Kronična limfatična levkemija B/ drobnocelični limfocitni limfom
2. Prolimfocitna levkemija B
3. Limfoplazmacitni limfom (klinični sindrom: Waldenstromova makroglobulinemija)
4. Dlakostocelična levkemija
5. Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om
6. Splenični limfom marginalne cone z/brez vilusnih limfocitov
7. Nodalni limfom marginalne cone z/brez monocitoidnih celic
8. Plazmocitom
9. Folikularni limfom
10. Limfom plaščnih celic
11. Difuzni velikocelični limfom B
(Klinični varianti: Mediastinalni/timični velikocelični limfom B in intravaskularni velikocelični limfom B)
12. Burkittov limfom/levkemija (FAB L3)

III. Nezreli limfomi T

Limfoblastni limfom T /levkemija T

IV. Zreli (periferni) limfomi T/NK

B. Levkemični

1. Prolimfocitna levkemija T
2. Granularnocelična levkemija T
3. Agresivna levkemija celic NK
4. Limfom T odraslih / levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)

B. Ekstranodalni

1. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa
2. Limfom T z enteropatijo
3. Hepato-splenični gama delta limfom T
4. Subkutani panikulitisu podoben limfom T
5. Fungoidna mikoza / Sezary-jev sindrom
6. Primarna kutana CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen :
 - a. Primarni kutani anaplastični velikocelični limfom
 - b. Limfomatoidna papuloza
 - c. Vmesne oblike

C. Nodalni

1. Periferni limfom T, brez drugih oznak
2. Angioimunoblastni limfom T
3. Sistemski anaplastični velikocelični limfom

V. Hodgkinov limfom/bolezen

1. Nodularna oblika limfocitne predominance
2. Klasični Hodgkinov limfom/bolezen
 - a. Z limfociti bogati tip
 - b. Mešanocelični tip
 - c. Tip nodularne skleroze
 - d. Tip limfocitne deplecije

VI. Neklasificirani limfomi

Literatura

1. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. Br J Haematol 2000; 109: 466 – 76.
2. Jančar J. Klasifikacija malignih limfomov – razvoj konceptov in terminologije. Onkologija 1997; 2: 40-8.
3. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumour pathology, Sect.3, Fasc.8. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1966: 9-357.
4. Gerard-Marchand R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, van Unnik JAM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas (letter to the editor). Lancet 1974; 2: 406-8.
5. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel Classification. (letter to the editor). Lancet 1988; 1: 292-3.
6. Lukes RS, Collins RD. A functional approach to the classification of malignant lymphoma. Rec Res Cancer Res 1974; 46: 18-30.
7. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (letter to the editor). Lancet 1974; 1: 1295-6.
8. Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (letter to the editor). Lancet 1974; 2: 405-6.
9. Mathe G, Rappaport H, O'Connor GT, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. In: International histological classification of tumours No.14. Geneva: World Health Organisation; 1976: 11-42.
10. Kay HEM. Letter to the editor. Lancet 1974; ii: 586.
11. Higby DJ. Letter to the editor. N Engl J Med 1979; 300: 1283.
12. The non-Hodgkin's lymphoma pathological classification project. National Cancer Institute sponsored study of lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-35.

13. Taylor CR. The status of immunohistochemical studies in lymphoma diagnosis. *Biotech Histochem* 1997; 72: 62-77.
14. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863-92.
15. Pileri SA, Sabatini E. A rational approach to immunohistochemical analysis of malignant lymphomas on paraffin wax sections. (editorial). *J Clin Pathol* 1997; 50: 2-4.
16. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1189-207.
17. Frizzera G, Wu DC, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl.1): S13-S39.
18. Griesser H. Polymerase chain reaction procedures in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Radiol Oncol* 1998; 32: 171-85.
19. Chacanti RSK, Nanianud G, Schmidt H, Teruva-Feldstein. Recurring chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphoma: biologic and clinical significance. *Sem Hematol* 2000; 37: 396-411.
20. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
21. Rosenberg SA. Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994; 84: 1359-60.
22. Dehner LP. Here we go again: a new classification of malignant lymphomas: a viewpoint from the trenches. *AM J Clin Pathol* 1995; 103: 539-40.
23. Issacson PG. The revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Clin Oncol* 1995; 7: 347-8.
24. Lennert K. The proposal for a revised European American lymphoma classification – a new start of transatlantic discussion. *Histopathology* 1995; 26: 481-3.
25. Bonadonna G. Lymphoma. (editorial overview) *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 399-400.
26. Al-Salem T. Classification of lymphoid neoplasms between the hematopathologists and the »common person«. *Blood* 1995; 85: 1974-5.
27. Mason DJ, Gatter KC. Not another lymphoma classification! *Br J Haematol* 1995; 90: 493-497.
28. Ioachim HR. The revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a belated commentary. *Cancer* 1996; 78: 4-9.
29. Mathe G. The last revised »Euro-American classification« of lymphoid leukemias and non-Hodgkin's lymphomas: the same inaccuracies and inconsistencies in a chaotic complexity. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 97-117.
30. Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials; of the EORTC Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the REAL classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1996; 87: 4358-67.
31. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the REAL lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-20.

32. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
33. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: effect of age on the characteristics and clinical behaviour of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 973-8.
34. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-95.
35. Isobe K, Tamaru J, Harigaya K, Mikata A, Ito H. Clinicopathological evaluation of the revised European-American classification of lymphoid neoplasms (REAL) in Japan. *Leukemia Lymphoma* 1999; 34: 143-9.
36. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. WHO classification of neoplastic diseases of the hemopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
37. Jančar J. Progress in the classification of myeloid and lymphoid neoplasms. From REAL to WHO concept. *Adv Clin Pathol* 2000; 4: 59-76.
38. Mann R, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983; 1: 187-92.
39. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
40. Shipp MA. Can we improve upon the international index? *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 1): 43-7.
41. Isaacson PG. Primary gastric lymphoma. *Adv Clin Pathol* 1998; 2: 3-13.
42. Banks PM, Isaacson PG. MALT lymphomas in 1997. Where do we stand? *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S75-S83.
43. Harris NL, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl 1): S126-S32.
44. Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C, Feller AC, Lennert K. Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991; 18: 403-14.
45. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, Levine AM, Scheibani K. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (nodal marginal-zone B-cell lymphoma) *Sem Hematol* 1999; 36: 128-38.
46. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood* 1994; 84: 3828-34.
47. Hammer RD, Glick AD, Greer JP, Collins RD, Cousar JB. Splenic marginal zone lymphoma: a distinct B-cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 613-26.
48. WHO classification of hematopoietic neoplasms. *AM J Surg Pathol* 1997; 21: 114-21.
49. Stone RM. Prolymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 457-71.
50. Zucca E, Stein H, Coiffier B. European Lymphoma Task Force (ELTF): report of the workshop on mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol* 1994; 5: 507-11.

51. Alkan S, Schnitzer B, Thopson L, Moscinski LC, Ross CW. Cyclin D1 protein expression in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 567-70.
52. Kaleem Z, Wakoff AR, Smith RP, Hess JL. Blastoid transformation of mantle cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 577-80.
53. Zoldan MC, Inghirami G, Masuda, et al. Large-cell variants of mantle cell lymphoma: cytologic characteristics and p53 anomalies may predict poor outcome. *Br J Haematol* 1996; 93: 475-86.
54. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82: 567-75.
55. Berard CW, Hutchinson RE. The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 2): S3-S9.
56. Salar A, de Sevilla FA, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gonzales-Barca E, Pera J. Diffuse large B-cell lymphoma: is morphologic subdivision useful in clinical management? *Eur J Haematol* 1998; 60: 202-8.
57. I ennert K, Feller AC. *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas*. Berlin, Heidelberg New York: Springer, 1992.
58. De Wolf Peeters C, Pittaluga S. T-cell rich B-cell lymphoma: a morphologic variant of a variety of non-Hodgkin's lymphomas or a clinicopathological entity? *Histopathology* 1995; 26: 383-5.
59. Delabie J, Vanderberghe E, Kennes C, Verhoef G, Foschini MP, Stul M. Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 37-48.
60. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence that some cases represent Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma. *Histopathology* 1996; 29: 317-24.
61. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, Spittle MF, Miller RF. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10: 327-9.
62. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2306-13.
63. Fallini B, Venturi S, Martelli M, Santucci A, Pileri S, Pescarmona E. Mediastinal large B-cell lymphoma: Clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. *Br J Haematol* 1995; 89: 780-9.
64. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WP. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma: immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetics studies. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 242-8.
65. Roussou P, Ilias I, Fotinou M. Angiotropic lymphoma: a rare hematological malignancy. *Haematologica* 1998; 83: 376.
66. Wright DH. What is Burkitt's lymphoma and when is it endemic [Letter]? *Blood* 1999; 93: 758.
67. Jaffe ES, Diebold J, Harris NL, Muller-Hermelink HK, Flandrin G, Vardiman JW. Burkitt's lymphoma: A single disease with multiple variants [Letter]. *Blood* 1999; 93: 1124.

68. Campo E, Gaulard P, Zucca E, et al. Report on the European Task Force on Lymphomas: workshop on peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 1998; 9: 835-43.
69. Pileri SA, Ascani S, Sabattini E, Falini B. Peripheral T-cell lymphoma: a developing concept. *Ann Oncol* 1998; 9: 797-801.
70. Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, Kingma DW, Raffeld M. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S46-S55.
71. Kinney MC. The role of morphologic features, phenotype, genotype and anatomic site in defining extranodal T-cell or NK-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1): S104-S18.
72. Jaffe ES. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma: a unique form of lymphoma associated with the Epstein-Barr virus. *Histopathology* 1995; 27: 581-3.
73. Jaffe ES, Chan JKM, Su JJ, et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T / natural killer cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-11.
74. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 1076-84.
75. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93: 2697-706.
76. Falini B, Bigerna B, Fizzotti M, et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas («ALK lymphomas») with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998; 153: 875-86.
77. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-21.
78. Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, Falini B, Sabattini E, Amadori S. Anaplastic large cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 955-62.
79. Kadin ME. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. *Cancer Surv* 1997; 30: 77-86.
80. Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1343-54.
81. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a comparison with the R.E.A.L. classification and proposed WHO classification. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 11-5.
82. Jančar J. Hodgkinov limfom – stara bolezen, nova spoznanja. *Onkologija* 1999; 3: 4-11.
83. Hummel M, Marafioti T, Stein H. Clonality of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 394-5.
84. Stein H, Hummel M. Hodgkin's disease: biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 161-8.

85. Jaffe ES. Introduction: Hodgkin's lymphoma – pathology, pathogenesis, and treatment. *Sem Hematol* 1999; 36: 217-9.
86. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Sem Hematol* 1999; 36: 220-32.
87. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *Sem Hematol* 1999; 36: 233-41.
88. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-76.
89. Bennet M, MacLennan K, Easterling M. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no.22). *Clin Radiol* 1983; 34: 450-97.
90. Haybittle J, Hayhoe FG, Easterling M, et al. Review of British national lymphoma investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985; 1: 967-72.
91. MacLennan K, Bennet M, Lu A, et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1989; 64: 1686-93.
92. Wijnhuizen T, Vrints L, Jairam R. Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease: are they of the independent prognostic value? *Cancer* 1989; 63: 1150-3.
93. Ferry J, Linggood R, Convery K, et al. Hodgkin's disease, nodular sclerosis type: implications of histologic subclassification. *Cancer* 1993; 71: 457-63.
94. Hess J, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease: lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients. *Cancer* 1994; 74: 708-14.