

CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI MALIGNI: L'ISTOPATOLOGIA QUALE GUIDA ALLA TERAPIA.

SA Pileri, G Fraternali Orcioni, S Ascani, M Milani, L Leoncini*, B Falini**

*Servizio di Anatomia Patologica ed Ematopatologia - Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica "L. & A. Seràgnoli" - Ospedale S. Orsola - Università di Bologna. *Istituto di Anatomia Patologica - Università di Siena. **Istituto di Ematologia - Università di Perugia (Italia).*

Revised European-American Lymphoma Classification: principi generali

In 1991, un gruppo di ematopatologi Europei ed Americani, nessuno dei quali precedentemente coinvolto nella formulazione di una classificazione, decise di fondare l'International Lymphoma Group (ILSG) con l'intento di discutere i problemi connessi con l'ordinamento dei linfomi maligni. Dopo due studi pilota dedicati ai linfomi mantellari (1) ed alla malattia di Hodgkin a prevalenza linfocitaria (2), il gruppo ritenne che esistessero i presupposti per affrontare il più complesso tema della classificazione dei tumori del tessuto linfatico, nell'intento di superare gli ormai ventennali contrasti fra la scuola Americana e quella Europea (3-13).

Nell'Aprile del 1993, venne discussa la bozza di una nuova classificazione, poiché tutti i membri dell'ILSG convennero che gli schemi al momento in uso - la Working Formulation (WF) e l'Updated Kiel Classification (UKC) (11-13) - non potevano essere migliorati, nè identificati quale standard internazionale. In particolare, il principio informatore utilizzato nella costruzione della WF rappresentava la sua principale limitazione (13): infatti, lo schema era stato ideato quale semplice sistema di traduzione fra le classificazioni esistenti alla metà degli anni '70 (3-9). La WF rappresentava, quindi, un compromesso, il quale: 1) non prevedeva la distinzione fra linfomi di derivazione B e T-linfocitaria e 2) comportava tanto la frammentazione di categorie omogenee di tumori (vedi le forme centrollicolari), che l'istituzione di gruppi estremamente eterogenei (quali i linfomi misti a piccole e grandi cellule, di tipo diffuso). Inoltre, la banca dati impiegata per la costruzione della WF consisteva in 1.000 casi, tutti trattati sulla base dei protocolli in uso all'inizio degli anni '70 e classificati in funzione del tipo di crescita, delle dimensioni cellulari e della sopravvivenza cruda, senza l'impegno di altre colorazioni al di fuori della ematossilina-eosina e la conoscenza dei dati molecolari e dei principali parametri clinici (quali: lo stadio, la presenza di sintomi sistemici, il reperto di malattia "bulky", l'esistenza di un picco monoclonale nel siero, la disseminazione leucemica, etc.).

La UKC (11,12), pur risultando molto più raffinata rispetto all'WF, grazie alla sua base immunologica, presentava anch'essa alcuni importanti limitazioni: a) l'esclusione dei linfomi extranodali (che rappresentano circa il 40% dei tumori linfoidei), b) la definizione del grado di malignità sulla base soltanto degli aspetti citologici, c) la bassa riproducibilità nell'applicazione dei criteri diagnostici ad alcune categorie (14-16).

Sulla base di quanto emerso in letteratura e delle nuove cognizioni acquisite fra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, l'ILSG convenne che: 1) il miglior approccio alla classificazione dei linfomi fosse la semplice elencazione di reali entità clinico-patologiche,

identificate mediante l'impiego di tutti i possibili mezzi diagnostici; 2) tale elenco dovesse comprendere tutti i tumori di provata origine linfoide (inclusi il plasmocitoma, la malattia di Hodgkin e le leucosi acute); 3) i linfomi andassero distinti in 3 grandi categorie: a cellule B, a cellule T/NK e di Hodgkin; 4) le prime due categorie dovessero essere ulteriormente suddivise in forme di derivazione dai precursori e dagli elementi periferici; 5) la definizione di ciascuna entità derivasse dalla combinazione della morfologia con il fenotipo, il genotipo, il quadro clinico e, quando possibile, la controparte normale. La base metodologica utilizzata dai membri dell'ILSG nella formulazione del nuovo approccio classificativo fu rappresentata dall'accordo nell'interno del gruppo, sia nella descrizione di ciascuna entità, che nell'attribuzione a questa del carattere di forma acclarata o provvisoria. In particolare, l'indicazione di "entità provvisoria" venne riservata ai tumori linfoidi, descritti in letteratura con sufficiente dovizia di particolari da rappresentare delle probabili entità clinico-patologiche, ma per i quali - nell'ambito dell'ILSG - non esisteva sufficiente esperienza o completa unanimità di vedute. La proposta scaturita da tale lavoro fu denominata come "Revised European-American Lymphoma (REAL) Classification" e pubblicata su Blood nel settembre del 1994 (17).

La classificazione, pur facendo in parte riferimento ad entità già descritte in letteratura, presentava importanti elementi di originalità: 1) era stata generata mediante il consenso fra il più ampio gruppo di ematopatologi, che mai avesse affrontato il problema dell'ordinamento dei linfomi maligni; 2) comprendeva le forme sia nodali che extranodali; 3) non forniva alcuna indicazione circa il grado di malignità. Quest'ultimo punto merita alcune note di commento. Sulla base di quanto descritto in letteratura e della propria personale esperienza, i membri dell'ILSG convennero sul concetto che l'indice di aggressività del processo varia significativamente in base alla categoria istologica e, nella stessa categoria, tra i diversi pazienti. Tale variabilità è influenzata da una serie di fattori pato-biologici, fra i quali: la citocinesi (intesa quale sommatoria della proliferazione e della delezione cellulare), l'attivazione di oncogeni, la produzione di geni ibridi di fusione, lo sviluppo di resistenza pleiotropa, il microambiente, la correlazione con alcuni agenti infettivi (vedi lo *Helicobacter Pylori* ed il virus dell'epatite C), etc. (18-35). Per tutte queste ragioni, i membri dell'ILSG preferirono evitare la definizione aprioristica di gradi di malignità, basati sulla sola morfologia o sulla mera analisi statistica, quest'ultima fornendo informazioni limitate alla storia naturale od alla risposta media alla terapia, senza alcuna ricaduta sulla previsione di vita nel singolo paziente, né sulla scelta di trattamenti *ad hoc* (c.d. tailored therapy) (36,37).

Questi concetti hanno trovato conferma, sia nel corso di un Workshop organizzato a Lugano il 1° giugno di quest'anno, che in uno studio retrospettivo presentato in occasione della VII International Conference on Malignant Lymphomas (Lugano, 2-5 giugno 1999) (38,39). In particolare, nel corso di quest'ultimo sono stati reclutati 1.093 pazienti, suddivisi in 3 categorie (a decorso indolente, aggressivo e molto aggressivo), sulla base di criteri clinici precedentemente proposti in letteratura (39). La valutazione del decorso della malattia nell'ambito di ciascuna categoria in funzione dell'istotipo ha chiaramente dimostrato come il raggruppamento clinico fosse del tutto inadeguato: ad esempio, la sopravvivenza a 5 anni dei linfomi "aggressivi" variava dal 78% per le forme a grandi cellule anaplastiche al 14% per il linfoma mantellare, con valori intermedi del 38% e del 68% per il linfoma a grandi cellule B di tipo diffuso e per il linfoma follicolare di grado 3, rispettivamente (39).

Reazioni alla REAL Classification

La REAL Classification (REALC) ha determinato reazioni contrastanti, sia fra i patologi che fra i clinici (40-49). Infatti, se da un lato alcuni hanno apprezzato il suo messaggio innovativo, volto ad una ricerca ad impronta più marcatamente biologica ed alla definizione di terapie più efficaci, altri hanno lamentato la mancanza di un background epidemiologico e di un processo di validazione, relativo al grado di riproducibilità inter- ed intra-personale.

Nel marzo del 1994, in occasione della prima presentazione della REALC al National Cancer Institute (Bethesda, USA), gli oncologi proposero uno studio per la sua validazione coinvolgente diversi Centri in varie parti del mondo. Il primo scopo del progetto era quello di raffrontare l'applicabilità e la riproducibilità della REALC (17) con quelle della WF (13) e dell'UKC (11,12). Fra gli altri obiettivi, si poneva la definizione:

- a) dell'incidenza di ciascun istotipo nelle diverse aree geografiche;
- b) del reale valore diagnostico delle informazioni cliniche e dell'immunofenotipo;
- c) della rilevanza clinica dell'analisi immunoistochimica;
- d) della riproducibilità inter- ed intra-personale nell'identificazione di tutte le entità comprese nella classificazione.

Al progetto, iniziato nel 1995 e terminato nel 1996, hanno contribuito 9 Centri (Omaha, Vancouver, Capetown, London, Bellinzona/Locarno, Lyon, Hong Kong, Würzburg, Gottingen) con un totale di 1.379 casi, selezionati sulla base dei seguenti criteri: a) pazienti affetti da linfomi all'esordio, non precedentemente trattati; b) insorgenza della malattia fra il 1° gennaio 1988 ed il 31 dicembre 1990; c) composizione casistica rappresentativa dell'incidenza delle varie forme linfomatose nelle diverse aree geografiche; d) disponibilità di materiale adeguato per la diagnosi e la classificazione del tumore; e) esistenza di studi immunofenotipici; f) completezza dei dati clinici (con particolare riferimento ad: età, sesso, etnia, data e sede della biopsia, interessamento nodale/extranodale, stadio, presenza di "bulky disease", dati di laboratorio, quadro immunologico, "international prognostic index", terapia iniziale, risposta al trattamento e follow-up).

I Centri in questione vennero visitati da un gruppo di ematopatologi di provata esperienza (Jacques Diebold, Kenneth A. Mac Lennan, Hans-Konrad Müller-Hermelink, Bharat Natwani e Dennis Weinsenburger), dei quali uno soltanto membro dell'ILSG (HKMH), che provvidero a classificare i casi selezionati sulla base dei criteri della REALC (17), dell'UKC (11,12) e della WF (13). L'analisi statistica dei dati prodotti fu eseguita da James R. Anderson and Pascal Roy. In particolare, lo studio prevede 4 diversi livelli diagnostici: a) visione dei preparati istologici, incluse le biopsie osteo-midollari, alla luce di dati clinici di minima (età, sesso, sede della biopsia e stadio); b) integrazione del quadro istopatologico con i dati immunoistochimici e genotipici; c) revisione del giudizio scaturito dai passi a e b alla luce delle informazioni cliniche complete; d) rivalutazione del 20% dei casi, disponendo di tutti gli elementi clinico-patologici.

L'esistenza di 4 diagnosi concordanti su 5 venne considerata quale espressione del consenso fra i membri del gruppo. Al termine di ogni giorno, i casi controversi furono oggetto di una discussione collegiale ad un microscopio a testata multipla.

I risultati dello studio, pubblicati su Blood(50), vennero discussi ad un Meeting Internazionale, organizzato ad Omaha nel settembre del 1997. Questi dimostrarono come

per la REALC (17) l'indice di concordanza fra la diagnosi del singolo patologo e quella finale emessa dal gruppo (86%-95%) fosse di 20 e 40 punti superiore a quelli ottenuti con l'impiego dell'UKC (11,12) e della WF (13), rispettivamente. Inoltre, la morfologia risultò di per sè diagnostica per un numero limitato di categorie (leucemia linfatica cronica B/linfoma a piccoli linfociti B e linfoma della zona marginale, extranodale), essendo indispensabile per il sicuro riconoscimento delle restanti il ricorso alla caratterizzazione immunofenotipica e/o alla biologia molecolare. La conoscenza delle informazioni cliniche apparve essenziale per la formulazione della sola diagnosi di linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino.

Per ciò che attiene al dato epidemiologico, il tipo di linfoma di più comune osservazione a livello mondiale risultò quello a grandi cellule B di tipo diffuso (30%), seguito del centrollicolare (22%), dal linfoma della zona marginale extranodale (8%), dalla leucemia linfatica cronica B e del linfoma a cellule T periferiche NAS (7%), dal linfoma mantellare (5%), dal linfoma di Burkitt (3%) e dai linfomi a grandi cellule anaplastiche, linfoblastico T ed a grandi cellule B del mediastino (2%).

Di estremo interesse risultò anche l'analisi delle curve di sopravvivenza relative alle diverse categorie della REALC (17): infatti, i linfomi a cellule B periferiche di piccola taglia, che nell'UKC (11,12) e nella WF (13) sarebbero stati tutti inclusi nell'ambito del basso grado di malignità, dimostrarono una grande variabilità in termini di sopravvivenza ad 8 anni: 80% per il linfoma della zona marginale, extranodale, 50% per la leucemia linfatica cronica B e 18% per il linfoma mantellare. Un'analogia osservazione venne fatta anche per le forme a grandi cellule, che sarebbero state diagnosticate come alti gradi di malignità sia nella WF (13) che nell'UCK (11,12) (sopravvivenza ad 8 anni: 80% per il linfoma a grandi cellule anaplastiche, 50% per il linfoma a grandi cellule B di tipo diffuso e meno del 20% per le forme a cellule T periferiche).

Inoltre, prendendo i pazienti portatori dello stesso istotipo e stratificandoli in base al valore dell'IPI (0,1 vs. 4,5), si rilevarono importanti differenze statistiche: ad esempio gli indici di sopravvivenza per il linfoma mantellare erano pari al 59% ed al 12% rispettivamente, mentre per il linfoma a grandi cellule B di tipo diffuso i due valori corrispondevano al 72% ed al 22%. Di particolare interesse, appare il fatto che altri studi sulla REALC, condotti contemporaneamente ed indipendentemente rispetto a quello del NCI, hanno fornito risultati del tutto sovrapponibili (51-54).

Il progetto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Nel 1994, la Society for Hematopathology e la European Association of Haematopathology diedero vita ad un progetto comune, volto allo sviluppo di una classificazione delle neoplasie del sistema emolinfopoietico per conto della World Health Organization (WHO). Per tale motivo vennero istituiti uno "steering committee", costituito da membri di entrambe le Società, e 10 Comitati *ad hoc* per l'inquadramento delle neoplasie mieloidi, linfoidi ed istiocitarie, comprendente la descrizione delle singole entità ed i relativi criteri diagnostici. Più di 50 patologi provenienti da ogni parte del mondo furono coinvolti nel progetto. A questi, fu affiancato un Comitato di riferimento composto da 40 ematologi ed oncologi di fama internazionale, con l'intento di valutare l'approccio classificativo elaborato dai patologi in funzione anche della sua utilità pratica. Dopo una serie di meetings, nel novembre del 1997 venne organizzata una "Consensus Conference" presso la Airlie House (Virginia, USA). La REAL Classification (17) fu adottata quale

modello non solo per l'ordinamento delle neoplasie linfoidi, ma anche dei tumori mieloidi ed istiocitari. In particolare, per ciò che attiene ai linfomi maligni, lo schema finale approvato dai partecipanti alla Conferenza corrisponde alla REALC, con alcune modifiche marginali (Tabella 1) (55).

Le variazioni relative ai linfomi di derivazione dai linfociti B possono essere così sintetizzate:

1) la "leucemia prolinfocitica B" è stata scorporata dalla leucemia linfatica cronica B (LLC-B) a causa della sua maggiore aggressività, del più alto numero di elementi neoplastici circolanti, delle piccole differenze fenotipiche e della minore aspettativa di vita (17); tuttavia, è stato confermato il concetto proprio della REALC, secondo il quale la LLC-B può andare incontro ad una crisi prolinfocitoide, con significativo aggravamento del decorso (17);

2) il termine "immunocitoma" è stato sostituito da quello "linfoma linfoplasmocitico", al fine di evitare le ambiguità nel suo uso, legate ai differenti significati ad esso attribuito dalla REALC (17) e dall'UKC (11,12): infatti, l'immunocitoma linfoplasmocitoide dell'UKC fa parte dello spettro morfologico della LLC-B nella REALC, a causa della costante espressione di CD5 e CD23, mentre l'immunocitoma linfoplasmocitico dell'UKC corrisponde all'immunocitoma linfoplasmocitoide della REALC; nella WHO Classification, il termine di "linfoma linfoplasmocitico" è attribuito ad un tumore costituito da piccoli linfociti e plasmacellule, che producono IgM, così come osservato nella sindrome di Waldenström;

3) la denominazione di "linfoma extranodale della zona marginale del MALT" è stata limitata alle neoplasie essenzialmente formate da elementi di piccola taglia, poiché esistono dati in letteratura i quali indicano come nelle forme gastriche la presenza di grandi cellule in quantità superiore al 5% della popolazione esaminata o raccolte in gruppi costituiti da più di 20 unità indichi la perdita di sensibilità alla terapia anti-*Helicobacter pylori* (35); pertanto, le neoplasie con una quota di grandi cellule eccedente i valori sopra indicati debbono essere diagnosticate quali "linfomi a grandi cellule B di tipo diffuso";

4) sulla base di quanto apparso in letteratura a partire dal 1994 (56,57), le entità "linfoma della zona marginale, nodale" e "linfoma della zona marginale, primitivo della milza" sono state convertite da "provvisorie" ad "acclerate" e tenute distinte dalle forme che traggono origine dalla zona marginale del MALT;

5) il "linfoma centrollicolare" [definito dalla t(14;18), dalla sovraespressione del prodotto di bcl-2 e dalla positività per la molecola CD10 (17)] è stato ridenominato "linfoma follicolare"; nella pratica clinica, i gradi I e II sono stati accorpati; la presenza di aree diffuse a grandi cellule B nel contesto di una forma follicolare di grado III è stata ritenuta meritevole di una specifica menzione [terminologia consigliata: linfoma follicolare, grado 3/3 (P%), con linfoma diffuso a grandi cellule B (P%)], richiedendo un approccio terapeutico più aggressivo;

6) la sottoclassificazione dei linfomi a grandi cellule B di tipo diffuso è stata mantenuta come opzionale; in particolare, in funzione di futuri trials clinici, le seguenti forme (quelle sottolineate non sono riportate nella REALC) (17) sono state oggetto di specifica menzione: centroblastica (bcl-6⁺/syndecan-1/CD138⁻), immunoblastica (bcl-6⁻/syndecan-1/CD138⁺), anaplastica e ricca in linfociti T e/o istiociti reattivi, (58-60) (compresa la granulomatosi linfoimatoide) (61); sono state inoltre indicate alcune varietà con peculiari modalità di presentazione: primitiva del mediastino/timica, (51,62-64), intravascolare (65,66) e con primitivo versamento sieroso (67,68);

7) l'entità provvisoria della REALC "linfoma Burkitt-like" è stata abolita; tuttavia, la definizione di "linfoma di Burkitt" è stata modificata, sì da includere 2 sottotipi istologici (tipico ed atipico, quest'ultimo corrispondente a quelle neoplasie molto aggressive, che morfologicamente ricordano il linfoma di Burkitt e che come questo vanno trattate) e 3 varietà cliniche (endemica, non endemica e connessa ad uno stato di immunodeficienza) (69).

Per ciò che attiene ai linfomi T, le principali differenze dello schema della WHO rispetto alla REALC possono essere così sintetizzate:

1) il termine "leucemia linfatica cronica T/leucemia prolinfocitica T" è stato sostituito da quello di "leucemia prolinfocitica T" nell'intento di sottolineare l'aggressività del processo, anche se non tutti i casi soddisfano ai criteri morfologici per porre diagnosi di "leucemia prolinfocitica" (70);

2) il "linfoma T angiocentrico" della REALC (17) è stato ridenominato "linfoma extranodale a cellule NK/T di tipo nasale", in quanto il carattere angiocentrico del processo non è sinonimo della sua derivazione dai linfociti T (61): il termine "di tipo nasale" è più appropriato, in considerazione del fatto che nei Paesi orientali - nei quali è piuttosto frequente - il tumore si sviluppa a livello delle strutture nasali, mentre nella popolazione occidentale può occorrere indifferentemente, tanto nelle aree centrofacciali che in altra sede extranodale (71,72);

3) le entità "linfoma T epato-splenico a cellule γ/δ " e "linfoma T sottocutaneo, simil-panniculitico" (17), sono passate da "provvisorie" ad "acclerate";

4) è stata aggiunta la categoria "leucemia aggressiva a cellule NK";

5) nell'ambito dei "linfomi a cellule T periferiche, non altrimenti specificati (NAS)", è stata inserita la distinzione fra forme nodali (raramente citotossiche) ed extra-nodali (generalmente citotossiche), ritenendo opzionale l'identificazione di sottotipi citologici;

6) i "linfomi a grandi cellule anaplastiche" (LGCA) sono stati suddivisi in "sistemici" e "cutanei", dal momento che i secondi mancano della t(2;5) e dell'espressione della proteina ALK, hanno un decorso indolente ed appartengono ad uno spettro di condizioni, fra le quali si inserisce la leucemia linfomatoide, elemento questo che richiede l'esatta conoscenza delle informazioni cliniche per il preciso inquadramento di ciascun caso (73); per le forme sistemiche, è stata suggerita l'opportunità di ricercare in ogni caso la proteina ALK, esistendo delle precise indicazioni circa il fatto che il decorso della malattia risulta più favorevole nelle forme positive (32,74);

7) l'entità provvisoria "LGCA, Hodgkin-like" è stata abolita, in quanto: a) il LGCA può mostrare aggregazione nodulare e reazione fibrotica, tanto da simulare la malattia di Hodgkin (MH) a sclerosi nodulare (SN), b) la MHSN può risultare molto ricca in cellule neoplastiche, sì da ricordare il LGCA (75); nei casi problematici, l'espressione della molecola CD15, associata o meno a quella dei marcatori di linea B, e la mancanza, sia di riarrangiamento dei geni che codificano per il "T-cell receptor" (TCR) che del gene ibrido NPM/ALK, depongono per la MH, mentre la negatività per CD15, la positività per marcatori T o la proteina ALK e la presenza di riarrangiamenti per il TCR o NPM/ALK orientano per il LGCA; i casi rimasti irrisolti mediante l'impiego combinato della morfologia, dell'analisi fenotipica e della biologia molecolare dovrebbero essere indicati come "inclassificabili" ed essere sottoposti ad una nuova biopsia o ad un trattamento efficace, vuoi per la MH, vuoi per il LGCA (75).

In termini più generali, i partecipanti alla Consensus Conference hanno convenuto che: a) non esiste la necessità di una specifica classificazione per i linfomi primitivi della cute, nè

dell'immunodepresso, essendo la conoscenza dei dati clinici sufficienti per il corretto trattamento dei singoli pazienti, b) il raggruppamento dei linfomi su base clinica è controindicato, potendo rendere più difficile l'identificazione di caratteristiche peculiari di un certo processo, c) una lista breve dei linfomi è inopportuna, essendo la maggior parte degli oncologi d'accordo su di una elencazione completa, nella quale le entità più frequenti risultino semplicemente evidenziate (Table 1).

Conclusioni

Hopwood afferma che “la necessità di classificare rappresenta un istinto connaturato con la natura umana: analogamente alla predisposizione a peccare, esso ci accompagna nel corso della nostra vita dalla nascita fino alla morte” (76). Talvolta, in passato, questa tendenza ha dato luogo a classificazioni estremamente complesse, le quali venivano meno allo scopo stesso di una classificazione, che è quello di risultare utile per la diagnosi e la terapia. La REAL Classification e quanto da esso scaturito rappresentano un esempio di come i patologi possano positivamente cooperare e comunicare con i clinici, così facilitando l'ampliamento dell'orizzonte cognitivo: è auspicio generale che questo tipo di collaborazione possa continuare a lungo in futuro, divenendo sempre più stretto, con beneficio per la ricerca e la cura del malato.

Ringraziamenti

Il presente testo è stato realizzato con fondi A.I.R.C. e M.U.R.S.T.

Bibliografia

- 1) Banks P et al. Mantle cell lymphoma: a proposal for unification of morphologic, immunologic and molecular data. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; **16**:637-640.
- 2) Mason DY et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; **18**:526-530.
- 3) Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. In: Atlas of Tumor Pathology, Sect. 3, Fasc. 8. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 1966.
- 4) Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; **34**:1488-1503.
- 5) Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **i**:1295-1296.
- 6) Bennett HD et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **ii**:405-406.
- 7) Gérard-Marchant R et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **ii**:406-408.
- 8) Lennert K. Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. New York, Heidelberg, Berlin, Springer-Verlag; 1978.
- 9) Mathé G et al. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. In: International Histological Classification of Tumors, No. 14. Geneva: World Health Organization, 1976.
- 10) Kay HEM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **ii**:586.
- 11) Stansfeld A et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; **i**:292-293.

- 12) Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the Updated Kiel Classification). Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcellona, Budapest, Spinger-Verlag; 1992.
- 13) Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; **49**:2112-2135.
- 14) Isaacson PG, Norton AJ. Extranodal lymphomas. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, Churchill Livingstone; 1994:1-4.
- 15) Nathwani B et al. What should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphomas? *Blood* 1986; **68**:837-845.
- 16) Hastrup N et al. Peripheral T-cell lymphomas: an evaluation of reproducibility of the updated Kiel classification. *Histopathol.* 1991; **18**:99-105.
- 17) Harris N et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; **84**:1361-1392.
- 18) Gerdes J et al. Prognostic relevance of tumour-cell growth fraction in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1987; **ii**:448-449.
- 19) Gerdes J et al. Immunohistochemical determination of the proliferative capacity of malignant lymphomas with Ki-67 and other monoclonal antibodies. In: Cell proliferation in lymphomas. Crocker, J., Editor. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1993; 131-144.
- 20) Leoncini L et al. Correlations between apoptotic and proliferative indices in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Am. J. Pathol.* 1993; **142**: 755-763.
- 21) Spina D et al. Low versus high cell turnover in diffusely growing non-Hodgkin's lymphomas. *J. Pathol.* 1995; **177**:335-341.
- 22) Spina D et al. Growth patterns of diffuse non-Hodgkin's lymphomas estimated from mitotic and apoptotic indices. *Int. J. Cancer* 1997, **73**:178-183.
- 23) Lo Coco F et al. Rearrangements of bcl-6 gene in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; **83**:757-759.
- 24) Flenghi L et al. Monoclonal antibodies PG-B6a and PG-B6p recognize, respectively, a highly conserved and a formol-resistant epitope on the human BCL-6 protein amino-terminal region. *Am. J. Pathol.* 1996, **148**:1543-1553.
- 25) Pileri SA et al. Immunohistochemical detection of the multidrug transport protein p170 in human normal tissue and malignant lymphomas. *Histopathol.* 1991; **19**:131-140.
- 26) Mason DY et al. CD30-positive large cell lymphomas ("Ki-1 lymphoma") are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br. J. Haematol.* 1990; **74**:161-168.
- 27) Bullrich F et al. Nucleophosmin (NPM) gene rearrangement in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res.* 1994; **54**:2873-2877.
- 28) Shiota M et al. Diagnosis of t(2;5)(p23;q35)-associated Ki-1 lymphoma with immunohistochemistry. *Blood* 1994; **84**:3648-3652.
- 29) Pulford K et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin(NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; **89**:1394-1404.
- 30) Pileri SA et al. Frequent Expression of the NPM-ALK Chimeric Fusion Protein in Anaplastic Large Cell Lymphoma, Lympho-Histiocytic Type. *Am. J. Pathol.* 1997, **150**:1207-1211.

- 31) Nakamura S et al. Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity. A reappraisal with special reference to p80^{NPM/ALK} expression. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; **21**:1420-1434.
- 32) Falini B et al. ALK expression defines a distinct group of lymphomas ("ALK lymphomas") with a wide morphologic spectrum. *Am. J. Pathol.* 1998; **153**:875-886.
- 33) Wotherspoon AC et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; **ii**:575-577.
- 34) Zucca E et al. B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. *Br. J. Haematol.* 1998, **100**:3-14.
- 35) Ferri C et al. Hepatitis C virus and lymphoma. Chapter 24 in: Viral, bacterial and parasitic oncology. Godert, J.J., Editor. Humana Press, Inc., Bethesda. In press.
- 36) Bonadonna G. Modern treatment of malignant lymphomas: a multidisciplinary approach? *Ann. Oncol.* 1994; **5** (suppl 2):5-16.
- 37) Bonadonna G. Will new treatment strategies improve the control of non-Hodgkin's lymphomas? *Curr. Opinion. Oncol.* 1994; **6**:453-455.
- 38) Salles G et al. Workshop on biological prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Oncol.* 1999; **10** (suppl. 3):12.
- 39) Hiddeman W et al. The new WHO Classification of malignant lymphomas – Clinical implications. *Ann. Oncol.* 1999; **10** (suppl. 3):6.
- 40) Rosenberg SA. Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994; **84**:1359-1360.
- 41) Harris N et al. Lymphoma classification proposal: clarification. *Blood* 1995; **85**:857-860.
- 42) Lennert K. The proposal for a Revised European American classification - a new start of a transatlantic discussion. *Histopathol.* 1995; **26**:481-483.
- 43) Meijer CJLM et al. The Revised European-American Lymphoma (REAL) Classification of non-Hodgkin's lymphoma: a missed opportunity? *Blood* 1995; **85**:1971-1972.
- 44) Demeter J et al. Observations regarding hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia within the proposed new classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1995; **85**:1972-1973.
- 45) Harris NL et al. Response. *Blood* 1985; **85**:1973-1974.
- 46) Al-Saleem T. Classification of lymphoid neoplasms between the hemato-pathologists and the "common person". *Blood* 1995; **85**:1974-1975.
- 47) Lister TA et al. The proposed revised European-American Classification of lymphoma. *Blood* 1995; **85**:1975.
- 48) O'Connor N. New classification for lymphomas. *Lancet* 1995; **i**:1521-1522.
- 49) Mason DY, Gatter K. Not another lymphoma classification! *Br. J. Haematol.* 1995; **90**:493-497.
- 50) 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**:3909-3918.
- 51) Falini B et al. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistochemical findings of 18 patients treated with two different third generation regimens. *Br. J. Haematol.* 1995; **89**:780-789.
- 52) Pileri S et al. Anaplastic large cell lymphoma (CD30+/KI-1+): results of the prospective clinico-pathologic study of 69 cases. *Br. J. Haematol.* 1994; **86**:513-523.

- 53) Zinzani PL et al. Anaplastic large cell lymphoma (Ki-1/CD30+): clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *Ann. Oncol.* 1996; **14**:955-962.
- 54) Ascani S et al. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Annals of Oncology* 1997, **8**: 583-592.
- 55) Harris NL et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. In press.
- 56) Wu CD et al. Splenic marginal zone cell lymphoma. An immunophenotypic and molecular study of five cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; **105**:277-285.
- 57) Solè F et al. Frequent involvement of chromosomes 1, 3, 7 and 8 in splenic marginal zone-Bcell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 1997; **98**:446-449.
- 58) Ramsey AD et al. T-cell rich B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; **12**: 433-443.
- 59) Chittal SM et al. Large B-cell lymphoma rich in T-cells and simulating Hodgkin's disease. *Histopathol.* 1991; **19**:211-220.
- 60) Delabie J et al. 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.
- 61) Guinee D et al. Pulmonary lesions with features of lymphomatoid granulomatosis/angiocentric immunoproliferative lesion (LYG/AIL): evidence for Epstein-Barr virus within B lymphocytes. *Mod. Pathol.* 1994; **7**:151A.
- 62) Addis BJ, Isaacson PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B cell tumour of probable thymic origin. *Histopathol.* 1986; **10**:379-390.
- 63) Perrone T et al. Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis: a clinicopathologic study of 60 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; **10**:176-191.
- 64) Menestrina F et al. Mediastinal large-cell lymphoma with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathol.* 1986; **10**:589-600.
- 65) Fukuki M et al. An autopsy case of intravascular malignant lymphoma presenting with intracranial B-cell type malignant lymphoma. *Noshuyo Byori* 1996; **13**:119-125.
- 66) Sanna P et al. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma: case report and short discussion of the literature. *Tumori* 1997; **83**:772-775.
- 67) Horenstein MG et al. Epstein-Barr virus latent gene expression in primary effusion lymphomas containing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8. *Blood* 1997; **90**:1186-1191.
- 68) Ascani S et al. Pyothorax-associated lymphoma: description of the first two cases detected in Italy. *Ann. Oncol.* 1998; **8**:1133-1138.
- 69) Spina D et al. Cellular kinetic and phenotypic heterogeneity in/among Burkitt's and Burkitt-like lymphomas. *J. Pathol.* 1997; **182**:145-150.
- 70) Ascani S et al. T-cell prolymphocytic leukaemia: does the expression of CD8+ phenotype justify the identification of a new subtype? Description of two cases and review of the literature. *Ann. Oncol.* 1999; in press.
- 71) Jaffe ES et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; **20**:103-11.
- 72) Chan JK et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; **89**: 4501-13.

- 73) Willemze R et al. EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; **90**:354-371.
- 74) Falini B et al. Clinico-pathological features and outcome of primary, systemic ALK-positive lymphoma. *Blood* 1999; **93**:2697-2706.
- 75) Pileri SA et al. Anaplastic large cell lymphoma: a concept reviewed. *Adv. Clin. Pathol.* 1998; **2**:285-296.
- 76) Hopwood AT. *Proceedings of the Linnean Society of London* 1957; 171:230-234.

Tabella 1: La REAL Classification modificata secondo le linee della “WHO Consensus Conference”.

Neoplasie dei linfociti B

Neoplasie dei precursori dei linfociti B

Leucemia/linfoma linfoblastico di derivazione dai precursori B

Neoplasie a cellule B mature (periferiche)

Leucemia linfatica cronica B/linfoma a piccoli linfociti B

Leucemia prolinfocitica B

Linfoma linfoplasmocitoide

Linfoma splenico di derivazione dagli elementi B della zona marginale (± linfociti villosi)

Leucemia a tricoleucociti

Mieloma plasmacellulare/plasmocitoma

Linfoma extranodale di derivazione dagli elementi B della zona marginale del MALT

Linfoma mantellare

Linfoma follicolare

Linfoma nodale di derivazione dagli elementi B della zona marginale (± elementi monocitoidi)

Linfoma a grandi cellule B di tipo diffuso[^]

Linfoma di Burkitt/leucemia di Burkitt[^]

Neoplasie a cellule T/NK

Neoplasie dai precursori dei linfociti T

Leucemia/linfoma linfoblastico di derivazione dai precursori T

Neoplasie a cellule T/NK mature (periferiche)

Leucemia prolinfocitica T

Leucemia a linfociti T, ampi e granulati

Leucemia a cellule NK, aggressiva

Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto (HTLV-1+)[^]

Linfoma extranodale a cellule T/NK di tipo nasale
Linfoma T enteropatico
Linfoma T epatosplenico, a cellule
Linfoma T sottocutaneo, simil-panniculitico
Micosi fungoide/sindrome di Sézary
Linfoma a grandi cellule anaplastiche, primitivo della cute

Linfoma a cellule T periferiche non altrimenti specificato (NAS)[^]
Linfoma T angioimmunoblastico
Linfoma a grandi cellule anaplastiche, primitivo, sistemico[^]

Malattia/linfoma di Hodgkin

A prevalenza linfocitaria

Di tipo classico

A sclerosi nodulare[^]

Varietà ricca in linfociti

A cellularità mista

A deplezione linfocitaria

* Il carattere sottolineato indica gli istotipi di più frequente osservazione.

[^] Per ragioni di chiarezza e di concisione, viene omessa l'indicazione di varianti morfologiche e/o cliniche.