

## NASTAVNI TEKST

# Klasifikacija limfoidnih tumora prema SZO

**doc. dr. sc. Marin Nola, prof. dr. sc. Mara Dominis**

**H**ematopoeza je naziv za proces formiranja i razvoja različitih tipova krvnih stanica. Ukoliko se taj proces odnosi na eritrocite, neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite ili megakariocite radi se o **mijelopoezi**, a ukoliko se odnosi na limfocite onda govorimo o **limfopoezi**. Na isti način razlikujemo i tkiva koja su uključena u te procese. **Mijelopoetska tkiva** se sastoje iz koštane srži i stanica koje u njoj nastaju (eritrociti, trombociti, granulociti, monociti) dok **limfopoetsko tkivo** čine limfni čvorovi, timus, slezena i limfno tkivo pridruženo sluznicama (MALT). Neovisno o tome u kojem tkivu nalazimo krvne stanice, sve one nastaju od zajedničke **pluripotentne matične stanice** u koštanoj srži. Iz nje nastaju dvije različite **multipotentne matične stanice** od kojih jedna daje osnovu za razvoj stanica mijeloidne loze, dok će se iz druge razviti stanice limfoidne loze. Za razliku od stanica mijelopoeze koje sazrijevaju još u koštanoj srži, stanice limfopoeze migriraju u limfopoetska tkiva gdje se nastavlja njihovo sazrijevanje. Ovisno o stupnju sazrijevanja na kojem dolazi do zloćudne pretvorbe limfatičnih stanica, tumori limfatičnih stanica se mogu jako razlikovati po svojim kliničkim i morfološkim značajkama.

Prije nego što nastavimo s osnovama limfoidne klasifikacije potrebno je razlučiti razlike u nekim osnovnim pojmovima:

- **Limfom** je solidna neoplazma limfatičnih stanica koja se najčešće razvija u limfnom čvoru. Primarna sijela limfoma mogu biti i drugi organi koji sadrže limfno tkivo, kao što su koštana srž, slezena, tonzile, gastrointestinalni trakt, koža, pluća i središnji živčani sustav. Ovisno o tome nastaje li limfom u limfnom čvoru ili izvan njega razlikujemo **nodalne** i **ekstranodalne limfome**.
- **Leukemija** je maligna bolest hematopoetskih stanica koja započinje u koštanoj srži, zahvaća perifernu krv i ponekad druga tkiva, a ovisno o stadiju diferencijacije limfatičnih stanica dijeli se na akutne i kronične leukemije. S obzirom da su i solidna i cirkulatorna faza prisutne u brojnim limfoidnim neoplazmama, limfatične leukemije i limfomi udruženi su zajedno u jedinstvenu klasifikaciju.

Na isti način kako su podijeljene stanice i tkiva hematopoeze mogu se podijeliti i novotvorine koje nastaju iz tih stanica. Klasifikacija hematopoetskih tumora **Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO)** objedinjuje mijeloidne, limfoidne, histiocitno/dendritičke i mastocitne novotvorine (Tablica 1). Unutar svake od spomenutih kategorija, različite bolesti su definirane obzirom na morfološki, imunofenotip, genetske karakteristike i kliničke osobitosti. **Morfologija** je uvijek važna te se neke bolesti mogu definirati samo na temelju morfološke, dok se neke ne mogu definirati, a da se pri tome ne odredi **imunofenotip**. Za neke

limfome karakteristične su specifične **genetske abnormalnosti**, dok je kod drugih za postavljanje dijagnoze važno poznavanje **kliničkih karakteristika**.

Za razliku od prethodnih klasifikacija koje su se prvenstveno temeljile na morfološki, imunofenotipu ili preživljenju bolesnika, novi pristup se oslanja na definiranje **zasebnih bolesti** koje imaju svoje posebne karakteristike. S obzirom da neke od ovih bolesti (npr. primjerice B-stanična kronična limfocitna leukemija i B-limfom malih stanica; limfoblastična leukemija i limfoblastični limfom; Burkittova leukemija i Burkittov limfom) predstavljaju različite manifestacije iste novotvorine, udružuju se u jedinstvene entitete, neovisno o tome manifestira li se bolest primarno u solidnoj ili cirkulatornoj fazi.

**Tablica 1.**  
**Klasifikacija hematopoetskih i limfoidnih tumora prema SZO**

### **Mijeloidne neoplazme**

Kronične mijeloproliferativne bolesti  
Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti  
Mijelodisplastični sindromi  
Akutne mijeloidne leukemije

### **Limfoidne neoplazme podrijetla T ili B limfocita**

Neoplazme B stanica  
Neoplazme T i NK stanica

### **Hodgkinov limfom**

Nodularna limfocitna predominacija  
Klasični Hodgkinov limfom

### **Histiocitno/dendritičke novotvorine**

Novotvorine podrijetla makrofaga/histiocita  
Novotvorine podrijetla dendritičkih stanica

### **Mastocidne novotvorine**

Klasifikacija prepoznaje tri glavne kategorije limfoidnih novotvorina:

- a) B-stanične novotvorine
- b) T i NK novotvorine
- c) Hodgkinove limfome.

Prve dvije skupine zajedničkim imenom nazivamo non-Hodgkinski limfomi (NHL) jer se oni u većini slučajeva po nekim svojim histološkim i kliničkim karakteristikama razlikuju od Hodgkinovih limfoma (HL). Za razliku od HL-a gdje tumorske stanice čine oko 1% tumorske mase, tumorska tvorba kod NHL-a građena je gotovo isključivo od atipičnih stanica. HL nastaje u limfnim čvorovima, većinom u mladih odraslih ljudi, za razliku od NHL-a koji se vrlo često nalazi i ektranodalno.

U osnovnoj podjeli razlikuju se četiri skupine na osnovi imunofenotipa i stupnja diferencijacije. S obzirom na imunofenotip dijele se na B i T/NK, a s obzirom na stupanj diferencijacije prepoznaju se dvije glavne podskupine: prekursorske novotvorine,

koje odgovaraju najranijim fazama diferencijacije i periferne zrele novotvorine koje odgovaraju diferenciranijim stadijima (tablica 2). Novotvorine zrelih B-stanica čine više od 90% svih NHL-a. U zapadnom dijelu svijeta najčešći tipovi su difuzni limfom velikih stanica B imunofenotipa i folikularni limfom koji čine više od 50% svih non-Hodgkin limfoma te plazma stanični mijelom.

## NEOPLAZME NEZRELIH B I T-STANICA Limfoblastična leukemija/limfoblastični limfom (ALL/LBL)

**Definicija.** ALL/LBL je zloćudna bolest u kojoj dolazi do klonalne proliferacije nezrelih limfatičnih stanica. Bolest može primarno zahvatiti koštanu srž i krv (akutna limfoblastična leukemija, ALL), a katkada se očituje primarnim zahvaćanjem limfnih čvorova i ektranodalnih struktura (limfoblastični limfom, LBL). Kada bolest tvori tumorsku masu, a da se pri tome u krvi i koštanoj srži nađe manje od 25% stanica onda upotrebljavamo naziv limfom. Ukoliko je postotak stanica veći, govorimo o leukemiji. Ako se bolest prezentira leukemijskom slikom, u većini slučajeva nalazimo B-imunofenotip, a ukoliko se nalazi tumorska masa (limfom) tada se u većini slučajeva radi o T-imunofenotipu.

**Epidemiologija.** ALL se najčešće nalazi u djece do 6. godine života, a LBL je najčešći u muških adolescenata.

**Morfologija.** U biopsiji koštane srži limfoblasti su relativno mali, okruglih do ovalnih, blago nepravilnih jezgara, a nukleoli obično nisu jasno vidljivi. Arhitektura limfnog čvora je obično poremećena te se nalaze difuzne nakupine okruglih do ovalnih limfoblasta, uz brojne mitoze koje u nekim slučajevima daju sliku «zvjezdanog neba». Na temelju histološkog izgleda gotovo je nemoguće odrediti o kojem se imunofenotipu radi pa je potrebno učiniti imunohistokemijska bojenja. Ukoliko se radi o B-imunofenotipu, tumorske stanice su najčešće pozitivne na CD10, CD20 i TdT, a ako je riječ o T-imunofenotipu tada tumorske stanice obično daju pozitivitet na neki od T staničnih markera (CD2, CD3, CD5, CD7) te na CD10 i TdT.

**Klinička slika.** Ukoliko se radi o ALL, zbog zahvaćanja koštane srži može doći do anemije, trombocitopenije i/ili neutropenije. Većina bolesnika žali se na opću slabost, bljedoću, mučnine i brzo zamaranje, a neki su skloni krvarenju. Često dolazi do generalizirane limfadenopatije, hepatomegalije i splenomegalije, zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, a često se javljaju bolovi u zglobovima i kostima. Ukoliko se radi o LBL, često se može ustanoviti tumorska masa u području medijastinuma.

**Prognoza.** Ovisi o dobi, citogenetskim karakteristikama, spolu, broju leukocita i odgovoru na terapiju. Ukoliko se leukemija javi u dječjoj dobi, uz današnje terapijske protokole, prognoza je vrlo dobra.

## NEOPLAZME ZRELIH B-STANICA Difuzni limfom velikih stanica B-imunofenotipa (B-DLCL)

**Definicija.** B-DLCL je neoplazma zrelih B-stanica obilježena difuznom proliferacijom velikih atipičnih B-limfocita čija je jezgra dvostruko veća od veličine normalnog limfocita.

**Epidemiologija.** U zapadnom dijelu svijeta čini 30-40% non-Hodgkin limfoma odraslih. Može se javiti u svim dobnim skupinama, ali se najčešće javlja u starijim dobnim skupinama.

**Tablica 2.**  
**Klasifikacija limfoidnih tumora**  
**podrijetla T ili B limfocita prema SZO**  
(navedene su samo one bolesti koje se nešto češće javljaju u nas)

### Neoplazme B stanica

#### Neoplazme nezrelih B-stanica

- Akutna limfoblastična leukemija/limfoblastični limfom B imunofenotipa

#### Neoplazme zrelih B-stanica

- Difuzni limfom velikih stanica B-imunofenotipa
- Folikularni limfom
- Limfomi marginalne zone (splenički, nodalni i ektranodalni-MALT)
- Limfom mantl zone
- Burkittov limfom/leukemija
- Kronična limfocitna leukemija/limfom malih stanica
- Plazmastične novotvorine (plazmastični mijelom, solitarni plazmacitom kosti, ekstramedularni plazmacitom)

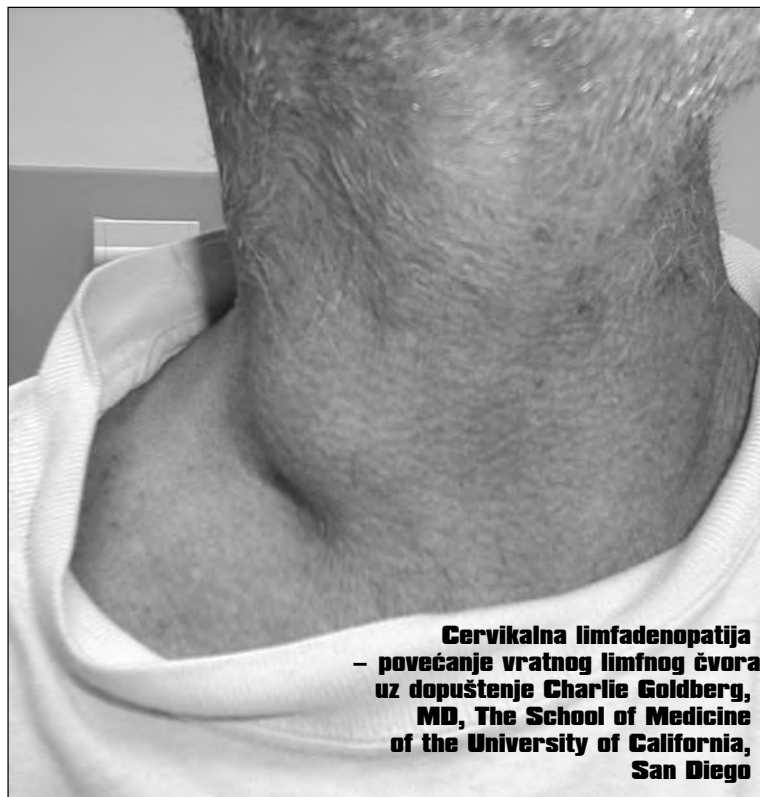
### Neoplazme T i NK stanica

#### Neoplazme nezrelih t-stanica

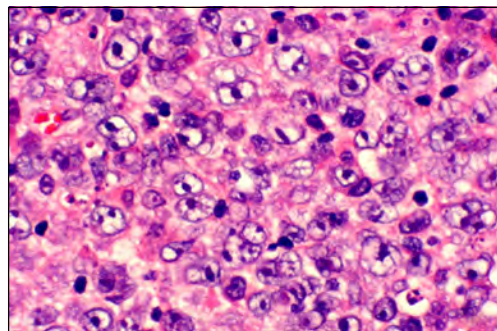
- Akutna limfoblastična leukemija/limfoblastični limfom T imunofenotipa

#### Neoplazme zrelih T i NK-stanica

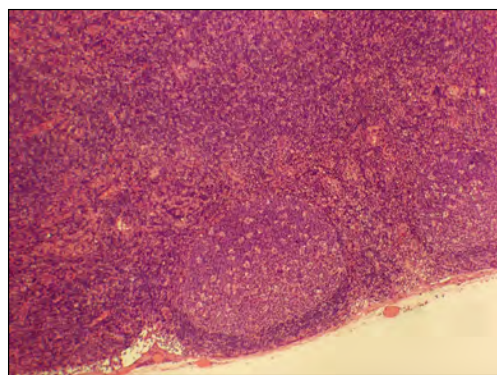
- Mycosis fungoides i Sezarijev sindrom
- Periferni T-stanični limfom
- Anaplastični limfom velikih stanica



**Cervikalna limfadenopatija – povećanje vrtnog limfnog čvora uz dopuštenje Charlie Goldberg, MD, The School of Medicine of the University of California, San Diego**



**Difuzni limfom velikih stanica B–imunofenotipa (B–DLCL)**



**Folikularna hiperplazija (benigna promjena)**

**Morfologija.** Limfni čvorovi i ektranodalna tkiva su djelomično ili u potpunosti difuzno prožeti tumorskim tkivom koje je građeno od krupnih, transformiranih limfatičnih stanica, koje mogu imati izgled centroblasta, imunoblasta ili nekih izrazito atipičnih limfatičnih stanica. Ovisno o izgledu i broju navedenih stanica razlikuju se i posebne podvarijante ovog limfoma: centroblastni tip, imunoblastični tip, anaplastični tip te velikostanični limfom B–imunofenotipa bogat T–stanicama i histiocitima.

**Klinička slika.** Bolest se primarno može javiti u limfnim čvorovima, ali i izvan njih. Ekstranodalna lokalizacija je najčešće u području gastrointestinalnog trakta, premda se praktično može javiti na bilo kojem dijelu tijela. Bolesnici se najčešće javljaju liječniku zbog brzorastuće tumorske mase u području limfnog čvora ili na nekoj ekstranodalnoj lokalizaciji.

**Prognoza.** Internacionalni prognostički indeks (IPI), koji se temelji na kliničkim pokazateljima, izrazito dobro korelira s preživljenjem. Radi se o agresivnoj bolesti, koja se može izliječiti kombinacijom kemoterapeutika.

### Folikularni limfom (FL)

**Definicija.** FL je novotvorina podrijetla stanica germinativnog centra, B–imunofenotipa, kod kojih tumorsko tkivo zadržava sposobnost formiranja folikula. Karakteristična je kromosomska translokacija koja zahvaća lokus za teške lance imunoglobulina na kromosomu 14 i protoonkogen bcl-2 na kromosomu 18. Produkt gena bcl-2 sprječava apoptozu B–stanica i zbog toga neoplastične stanice imaju duži životni vijek nego normalne B–stanice.

**Epidemiologija.** U zapadnom dijelu svijeta jedan je od najčešćih tipova NHL–a. Tipično se javlja u osoba srednje i starije dobi, u oba spola.

**Morfologija.** Većina folikularnih limfoma ima većinom folikularni izgled. Neoplastičnim folikulima često nedostaje mantlova zona, obično su izrazito umnoženi, a unutar germinativnih centara nema polarizacije i slike «zvjezdanog neba» što je karakteristika ne–neoplastičnih folikula. Većinom se nalaze stanice tipa centrocita uz različit broj centroblasta. Ovisno o broju centroblasta u neoplastičnim folikulima određuje se histološki gradus ovih tumora. Imunohistokemijski tumorske stanice su CD10+, CD20+, bcl2+, bcl6+.

**Klinička slika.** Obično se nalazi generalizirana limfadenopatija, splenomegalija, s pojavom tumorskih stanica u krvi, koštanoj srži i Waldeyerovom prstenu. Bolesnici su obično asimptomatski, a liječniku se javljaju zbog povećanih limfnih čvorova.

**Prognoza.** Ovisi o histološkom gradusu, broju kromosomskih mutacija i Internacionalnom prognostičkom indeksu (IPI).

### Kronična limfocitna leukemija/limfom malih stanica (CLL/SLL)

**Definicija.** CLL/SLL je novotvorina građena od monomorfih, malih, okruglih B–limfocita (nalik normalnim limfocitima) u perifernoj krvi, koštanoj srži i limfnim čvorovima. Termin limfom malih stanica ograničen je na one slučajeve kod kojih morfologija stanica i imunofenotip odgovara kroničnoj limfocitnoj leukemiji, pri čemu slika leukemije nije izražena u perifernoj krvi. Tumorske stanice su B–limfociti na čijim je površinama izražen T–limfocitni biljeg CD5.

**Epidemiologija.** Javlja se većinom u osoba starijih od 50 godina, nešto češće u muškaraca.

**Morfologija.** Arhitektura limfnih čvorova je većinom izbrisana, a pod malim povećanjem mikroskopa vidljiva je pseudofoli-

kularna slika u obliku svijetlih područja oko kojih nema vidljive mantl zone. Pod velikim povećanjem mikroskopa, nalaze se nakupine malih limfocita koji nalikuju na normalne limfocite, a u središnjim dijelovima opisanih pseudofolikula nalazi se nešto prolimfocita i paraimunoblasta. Imunohistokemijski tumorske stanice su CD5+, CD20+, CD23+, CD43+, cyclin D1-.

**Klinička slika.** Većina bolesnika je asimptomatska, a kod dijela bolesnika javlja se umor, autoimuna hemolitička anemija, infekcije, splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija ili ekstrapnodalni infiltrati tumorskih stanica.

**Prognoza.** Ovisi o kliničkom stupnju bolesti, kromosomskim abnormalnostima i stupnju zahvaćanja koštane srži. Premda je klinički tijek bolesti indolentan, obično se ne može izliječiti.

### Limfom mantl zone

**Definicija.** Limfom mantl zone je B-stanična novotvorina građena od monomorfni, malih do srednje-velikih stanica nepravilnih jezgara, koje svojim izgledom podsjećaju na centrocite.

**Epidemiologija.** Nalazi se u osoba srednje i starije dobi, nešto češće u muškaraca.

**Morfologija.** Arhitektura limfnog čvora je poremećena, a tumorsko tkivo je građeno od monomorfne proliferacije malih i srednje velikih limfatičnih stanica, izgleda centrocita, koje mogu biti tipa mantl zone ili stvaraju nodularnu ili difuznu sliku. Ne nalaze se stanice koje svojim izgledom podsjećaju na centroblaste, imunoblaste ili paraimunoblaste. Stanice su najčešće CD5+, CD10-, CD20+, bcl6-, cyclin D1+.

**Klinička slika.** Najčešće su zahvaćeni limfni čvorovi, slezena, koštana srž, ali se mogu naći i u gastrointestinalnom traktu te u Waldeyerovom prstenu. U biti, najveći broj limfomatoznih polipa gastrointestinalnog trakta predstavlja limfom mantl zone. Većina bolesnika je u III ili IV kliničkom stadiju bolesti s limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom i zahvaćenom koštanom srži. Periferna krv je zahvaćena u četvrtine bolesnika.

**Prognoza.** Većina bolesnika se ne može izliječiti, a medijan preživljenja je između 3 do 5 godina. Nepovoljni prognostički parametri su visok mitotski indeks, zahvaćenost periferne krvi, trisomija 12, neke citogenetske abnormalnosti, p53 mutacija i drugi.

### Ekstrapnodalni B-limfom marginalne zone (MALT limfom)

**Definicija.** Ekstrapnodalni B-limfom marginalne zone (MALT limfom) je ekstrapnodalni limfom građena od morfološki heterogenih malih B-limfocita koji svojim izgledom podsjećaju na centrocite, monocitoidne stanice, male limfocite, a mjestimice se nalaze stanice izgleda centroblasta i imunoblasta.

**Epidemiologija.** Nalazi se u osoba srednje i starije dobi, nešto češće u žena.

**Morfologija.** Neoplastične stanice infiltriraju okolinu reaktivnih folikula, izvan očuvane mantl zone, stvarajući velika konfluentna područja koja eventualno izbrisu postojeće folikule.

Neoplastične B-stanice mjestimice infiltriraju epitel, stvarajući limfoepitelne lezije. Imunohistokemijski tumorske stanice su CD5-, CD10-, CD20+, CD23-, CD43+/-, cyclin D1-.

**Klinička slika.** Najčešće se nalazi u gastrointestinalnom traktu, prvenstveno u želucu, ali se može naći i u plućima te u području očnih adneksa. Većina bolesnika prezentira se u I i II

kliničkom stadiju bolesti.

**Prognoza.** Ovi limfomi imaju indolentan klinički tijek i dobro odgovaraju na radijacijsku terapiju.

### Burkittov limfom (B-BL)

**Definicija.** B-BL je izrazito agresivna neoplazma koja se često javlja ekstrapnodalno ili pokazuje sliku akutne leukemije građene od monomorfni, srednje velikih B-stanica bazofilne citoplazme i brojnih mitotskih figura. U većini tumora javlja se translokacija protoonkogen c-myc s kromosoma 8 na kromosom 14.

**Epidemiologija.** S obzirom na kliničku sliku, morfologiju i biologiju prepoznate su tri kliničke varijante: endemični BL, sporadični BL i BL kod imunodeficientnih bolesnika.

**Morfologija.** U klasičnom tipu BL, tumorsko tkivo je obično građeno od difuznih nakupina relativno jednoličnih srednje velikih stanica. Nalazi se izrazito velik broj mitozna te slika «zvjezdanog neba». Osim klasičnog tipa koji se obično nalazi u endemičnim područjima, morfološki se razlikuju dvije varijante ovog limfoma: BL s plazmacitoidnom diferencijacijom i atipični BL. Za razliku od klasičnog BL, u atipičnom obliku nalaze se izraženije atipije stanica uz naznačene nukleole. Imunofenotipski tumorske stanice su najčešće CD5-, CD10+, CD20+, CD23-, bcl2-, bcl6+, TdT-.

**Klinička slika.** Premda postoje razlike u lokalizaciji ovisno o kliničkoj varijanti, za sve oblike karakteristična je češća pojava tumora u središnjem živčanom sustavu. Kod endemičnog oblika najčešće je zahvaćeno područje kostiju lica i čeljusti, dok je u sporadičnom obliku većina tumorskih masa smještena u abdomenu. Kod imunodeficientnih bolesnika često je zahvaćanje limfnih čvorova i koštane srži.

**Prognoza.** Ovisi o proširenosti bolesti, veličini tumora te visini LDH u serumu. Premda se radi o izrazito agresivnoj novotvorini, moguće je postići izlječenje.

### Plazmastanične novotvorine

**Definicija.** Plazmastanične novotvorine su skupina bolesti koje nastaju zbog nekontrolirane monoklonalne proliferacije plazma stanica ili plazmacitoidnih limfocita, a u konačnici dovode do sekrecije jedinstvenog, homogenog imunoglobulinskog produkta poznatog pod nazivom monoklonalni vršak ili M komponenta.

U ovu skupinu bolesti ubrajaju se:

- Plazmastanični mijelom (multipli mijelom) – multifokalna infiltracija zloćudnih plazma stanica koja zahvaća koštanu srž i uzrokuje multiple litičke promjene i demineralizaciju kosti
- Plazmacitom (solitarni kosti, ekstrapnodalni) – morfološki i imunofenotipski jednak multiplom mijelomu, ali se pojavljuje kao lokalizirana koštana ili izvankoššana novotvorina
- Bolesti odlaganja imunoglobulina
- Osteosklerotični mijelom (POEMS)
- Bolest teških lanaca

**Epidemiologija.** Plazmastanični mijelom se najčešće pojavljuje u starijoj životnoj dobi, najčešće oko 70-te godine života, nešto češće u muškaraca.

**Morfologija.** Kod plazmastaničnog mijeloma, u koštanoj srži se obično nalazi povećan broj plazma stanica koji obično stvaraju veća žarišta, a dijagnoza je vrlo vjerojatna kada plazma stanice čine više od 30% svih stanica koštane srži.

**Klinička slika.** Za postavljanje dijagnoze multiplog mijeloma važna je kombinacija radioloških, kliničko-laboratorijskih i patoloških nalaza. Destrukcija skeleta neoplastičkim plazma stanicama uzrokuje bol u kostima, patološke frakture, hiperkalcemiju i anemiju. Najčešće su zahvaćeni kralješci, rebra, lubanja, zdjelica, bedrena kost, ključna kost i skapula. Česte su bakterijske infekcije i renalna insuficijencija. M-komponenta se nalazi u serumu i urinu u gotovo 99% bolesnika.

**Prognoza.** Ovisi o dobi bolesnika, nekim laboratorijskim nalazima (npr. LDH, kreatinin, hemoglobin), morfologiji plazma stanica, citogenetskim i molekularnim promjenama. Multipli mijelom je neizlječiva bolest s medijanom preživljenja bolesnika od oko 3 godine.

### NEOPLAZME ZRELIH T-STANICA Mycosis fungoides (MF) i Sezary sindrom (SS)

**Definicija.** MF je limfom zrelih T-stanica koji zahvaća primarno kožu, a karakteristično je građen od malih i srednje velikih T-stanica s cerebriformnim jezgrama koje infiltriraju područje epidermisa i dermisa. SS je leukemični oblik MF.

**Epidemiologija.** MF je najčešći podtip T-staničnih limfoma, a većinom se nalazi u starijih muškaraca.

**Morfologija.** U dermisu se nalaze nakupine srednje velikih limfatičnih stanica nepravilnih (cerebriformnih) jezgara koje u nekim slučajevima stvaraju manje agregate tumorskih stanica u epidermisu (Pautrierovi mikroapscesi). Tumorske stanice su CD3+, CD4+, CD8-.

**Klinička slika.** U pravilu prvo zahvaća kožu, ali se može proširiti na limfne čvorove, jetru, slezenu i pluća. Nakon eritematozne faze i faze plaka, u nekih se bolesnika mogu pojaviti i velike tumorske mase (faza tumora) te se bolest može proširiti i na druge organe.

**Prognoza.** MF je sporo progresivna bolest. Dobro je preživljenje u ranim stadijima bolesti, za razliku od uznapredovalog stadija, kada se prognoza znatno pogoršava.

### Anaplastični limfom velikih stanica (ALCL)

**Definicija.** ALCL je non-Hodgkinski limfom T-imunofenotipa, histološki karakteriziran izraženim atipijama krupnih limfatičnih stanica koje svojim izgledom podsjećaju na potkovu, a karakterizirane su sinusoidalnim načinom rasta i ekspresijom CD30 antigena. U većini slučajeva može se dokazati ALK protein.

**Epidemiologija.** ALK-pozitivni ALCL se najčešće javlja u prva tri desetljeća života, za razliku od ALK-negativnog ALCL koji se javlja u starijim dobnim skupinama.

**Morfologija.** Tumorske stanice su karakterizirane stanicama čije jezgre imaju izgled potkove. U većini slučajeva stanice su krupne, a neke od njih svojim izgledom mogu podsjećati na Reed-Sternegove stanice. Ovisno o izgledu stanica, osim uobičajenog tipa, nalazi se i limfohistiocitna varijanta te varijanta građena od malih stanica. Imunohistokemijski tumorske stanice su obično pozitivne na neki od T-staničnih markera (CD2, CD3, CD4), a većina je pozitivna na C30, CD43, EMA i ALK.

**Klinička slika.** Prilikom postavljanja dijagnoze, bolest je proširena uz znakove periferne i/ili abdominalne limfadenopatije, s pojavom ektranodalnih infiltrata i zahvaćanjem koštane srži. Česta je pojava B-simptoma, u prvom redu vrućice.

**Prognoza.** Dob bolesnika, ALK pozitivitet i klinički stupanj

bolesti su najvažniji prognostički pokazatelji pri čemu mlađi ALK-pozitivni bolesnici nižeg kliničkog stupnja imaju značajnije bolju prognozu.

### HODGKINOV LIMFOM (HL)

**Definicija.** HL je zloćudna novotvorina koja počinje u limfnim čvorovima, najčešće u predjelu vrata, a karakterizirana je pojavom manjeg broja monuklearnih i Reed-Sternbergovih (RS) stanica oko kojih se nalazi obilje polimorfnog ne-neoplastičnog upalnog infiltrata. RS stanice su limfatične stanice, većinom B-imunofenotipa.

**Epidemiologija.** HL čini otprilike 30% svih limfoma, a obično se nalazi u mlađih odraslih ljudi.

**Klasifikacija.** Prema SZO klasifikaciji HL se dijeli u dvije osnovne skupine: nodularnu limfocitnu predominaciju (5%) i klasični HL (95%).

a) **Nodularna limfocitna predominacija** je monoklonalna B-stanična neoplazma karakterizirana nodularnom ili nodularnom i difuznom proliferacijom malih limfocita, histiocita, epiteloidnih histiocita uz nešto velikih neoplastičnih stanica ili L&H stanica (limfocitna i/ili histiocitna RS stanica).

b) **Klasični HL** je monoklonalna limfoidna neoplazma građena od mononuklearnih Hodgkinovih stanica i multinuklearnih RS stanica pomiješanih s brojnim polimorfnim ne-neoplastičnim stanicama, među kojima se nalaze brojni mali limfociti, eozinofili, neutrofilni, histiociti, plazma stanice, fibroblasti i kolagena vlakna. S obzirom na tip upalnog infiltrata i morfologiju RS stanica razlikuju se: nodularna skleroza (70%), miješana celularnost (20%), limfocitna deplecija (5%) i limfocitima bogat HL (5%).

- **Nodularna skleroza** je najčešći tip, a karakterizirana je vezivnim tračcima koji okružuju najmanje jedan čvor i lankunarnim tipovima RS stanica. Najčešće se javlja u medijastinumu, zatim u slezeni, a nešto rjeđe u plućima i koštanoj srži.

- **Miješana celularnost** je karakterizirana pojavom klasičnih RS stanica u sklopu miješanog upalnog infiltrata (eozinofili, neutrofilni, histiociti, plazma stanice) bez znakova nodularne sklerozirajuće fibroze. Češće se prezentira u uznapredovalom kliničkom stadiju zahvaćanjem perifernih limfnih čvorova, dok je zahvaćanje medijastinuma rijetkost. U trećine bolesnika zahvaćena je slezena, dok su koštana srž, jetra i drugi organi rjeđe zahvaćeni.

- **Limfocitima bogat klasični HL** karakteriziran je prisustvom RS stanica i nodularnih (najčešće) ili difuznih staničnih infiltrata u kojima dominiraju mali limfociti, dok neutrofilni i eozinofili nisu prisutni ili su izrazito malobrojni.

- **Limfocitna deplecija** je obilježena obiljem RS stanica i/ili deplecijom ne-neoplastičnih limfocita.

**Klinička slika.** HL se obično očituje bezbolnom perifernom limfadenopatijom koja zahvaća jedan ili više limfnih čvorova. Dio bolesnika žali se na blago povišenu temperaturu, noćno znojenje i gubitak na tjelesnoj težini. Liječenje obuhvaća kemoterapiju, radioterapiju, a izlječenje se postiže u 75% bolesnika.

**Prognoza.** Najvažniji prognostički čimbenici HL su dob bolesnika i proširenost bolesti (Ann Arbor klasifikacija). Bolju prognozu imaju mlađi, asimptomatski bolesnici, nižeg kliničkog stupnja bolesti.