

Hodgkin dışı lenfomalar

57 Vakanın histokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi

Dr. Tülay Tecimer* Dr. Leyla Memiş** Dr. Ömer Uluoğlu**

ÖZET

Lenfomalar, son yıllarda büyük değişikliklerin görüldüğü, patolojinin en karmaşık dallarından biridir.

Bu çalışmada 57 Hodgkin dışı lenfoma (NHL) vakası klasik histokimyasal yöntemler kullanılarak alt gruplara ayrılmıştır. Literatür bilgisinin ışığı altında vaka grupları ele alınarak morfolojinin tanıdaki yeri ve sınırları tartışılmıştır.

Sonuçta klinikopatolojik bulgular esas alınarak yapılan değerlendirmenin vakaların çoğunda yeterli olabildiği, ancak bazı vakalarda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için ileri tanı yöntemlerine gerek duyulduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, Morfolojik özellikler, Klasik histokimya.

Lenfoma, immün sistemin normal hücresel elemanlarının klonal çoğalması ile karakterli malign neoplazmıdır. Lenfomalar; Hodgkin hastalığı ve NHL olarak iki gruba ayrılırlar.¹

NHL'nin olağan ortaya çıkışı bölgesel ya da yaygın lenfadenopati şeklindedir.² Bununla birlikte NHL vakalarının üçte biri nodül dışı alanlardan primer olarak başlar. Bu alanlar; gastrointestinal sistem (GIS)^{3,4} troid,^{5,6} gözler ve orbital yumuşak doku, deri, testis,⁷ akciğerler,⁸ kemik iliği, kemik,⁹ santral sinir sistemi,¹⁰ nazal kavite ve paranasal sinüslerdir.¹¹

NHL'da doğru tanı için en önemli aşama dikkatli ve tam bir morfolojik değerlendirmedir. Çünkü gelişen yeni tekniklerin^{12,16} kullanılmasında ve lenfomaların sınıflandırılmasında hala morfolojik özellikler esas alınmaktadır. Yeni tekniklere dayanan verilerin yorumundaki farklılıklar ve gözlemciler arasındaki uyum ile ilgili bilgilerin azlığı nedeni ile morfolojik tanı daha yeni tekniklerden önde gelmeye devam etmektedir.

NHL çalışmalarında farklı sınıflandırma şemalarının kullanılması;^{17,20} çalışmalar sonucunda elde edilen bulguların karşılaştırılması, anlamının tartışılması, klinik yorumların yapılmasında zorluklara neden olmaktadır. Ortak bir dil kullanmak amacıyla 1975 yılında başlatılan klinikopatolojik çalışmalar sonucunda "working formulation"

SUMMARY

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Evaluation of the 57 cases using conventional methods.

Lymphoma which shows a great deal of change recently, is one of the most complex subjects of pathology.

In this study 57 cases of NHL were reexamined clinicopathologically using conventional histochemical methods and divided into subtypes according to Modified Working Formulation. Importance and limitation of morphology in diagnosis for each group was discussed by reviewing literature.

As a conclusion, though clinicopathologic criterions are found to be satisfactory to evaluate most of the cases, further diagnostic methods will be necessary to obtain the accurate diagnosis in some.

Key Words: Non-Hodgkin's lymphoma, Morphologic features, Conventional methods.

(WF) yayınlanmıştır.¹⁷ Bu sınıflandırma şeması, diğer sınıflandırmaları değiştirmeyi amaçlamaz, ancak onlara ek olarak kullanılabilir.^{17,21} Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında Nathwani ve Winberg tarafından "modified working formulation" (MWF) önerilmiştir.²⁰ Biz de vakalarımızı MWF göre sınıflandırdık.

Bu çalışmada klasik histokimyasal yöntemler kullanılarak NHL vakalarının retrospektif olarak morfolojik kriterlere dayanan genel bir değerlendirmesi ve sınıflandırması yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında NHL tanısı alan 57 vaka yeniden değerlendirildi. Blokları olmayan ya da materyali alt gruplama için yetersiz olan 18 vaka ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan kaynaklanan lenfoma olarak değerlendirilen biri mide dışı tiroid kaynaklı iki vaka değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 57 vakaya HE (Hematoksilen-Eozin), diastazli-diastazsız PAS (Periodic Acid Schiff), MGP (Methyl Green Pyronin) ve gümüş boyaları uygulandı.

Her vaka patolojik olayın gelişim şekli, hücre büyüklüğü ve şekli, sitoplazma-nükleus oranı, nükleus şekli, kromatin dağılımı, nükleol sayısı, yerleşimi ve büyüklüğü, mi-

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı

toz sıklığı, PAS- MGP, gümüş boyaları ile boyanma özelliği ve şiddetine göre değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda vakalar MWF, WF'na göre sınıflandırıldı.

BULGULAR

Elliyedi vakanın yaş ortalaması 52 (2-90 yıl), erkek: kadın oranı 2:1.1'dir. Yirmisekiz vakada nodal tutulum, 29 vakada nodül dışı tutulum belirlenmiştir. Nodül dışı alan-

Tablo 1: 57 NHL vakasının MWF, WF esas alınarak yapılan alt gruplandırmaya göre yaş ve cinsiyet dağılımı, ilk ortaya çıkış yerleri (nodal ya da nodül dışı).

Vaka sayısı	MWF	WF	Cinsiyet		Ortalama yaş (yaş dağılımı) (yıl)	İlk ortaya çıkış yeri	
			E*	K*		Nodal	Nodül dışı
	DÜŞÜK "GRADE"LI	DÜŞÜK "GRADE"LI					
1	Küçük lenfositik	A) ML, küçük lenfositik	1	-	67	1	-
2	Plazmositoid lenfositik	- KLL ile uyumlu	2	-	53(40-66)	1	1(mide)
-	Intermedier lenfositik	- Plazmositoid	-	-	-	-	-
1	Foliküler küçük çentikli	B) ML, "folliküler küçük çentikli	-	1	54	1	-
-	Foliküler mikst (çentikli-çentiksiz)	C) ML, "folliküler mikst, çentikli-çentiksiz	-	-	-	-	-
	ORTA "GRADE"LI	ORTA "GRADE"LI					
1	Foliküler büyük çentiksiz	D) ML, "folliküler büyük hücre egemenliği	1	-	67	1	-
4	Diffüz küçük çentikli	E) ML, diffüz küçük çentikli-skleroz	4	-	41(17-65)	2	2(deri)
2	Diffüz mikst (çentikli-çentiksiz)	F) ML, diffüz, mikst, çentikli, çentiksiz	1	1	56(55-57)	1	1(mide)
6	Diffüz büyük çentikli	-skleroz - epiteloid hücreli	4	2	39(10-60)	1	5(kemik,nazofarenks, akciğer, tonsil, çekum)
8	çentiksiz	-çentiksiz	5	3	57(27-70)	1	7(beyin,akciğer, mide(2) nazofarenks tonsil, testis)
	YÜKSEK"GRADE"LI	YÜKSEK"GRADE"LI					
6	Immunoblastik plazmositoid	H) ML, büyük hücreli immünoblastik	3	3	65(42-90)	5	1(retrobulber)
1	Immunoblastik T	-Plazmositoid	-	1	72	-	1(nazofarenks)
3	Mikst, küçük büyük hücreli, T hücre	-Şeffaf sitoplazmalı	2	1	56(55-57)	3	-
1	Lenfoepiteloid hücreli lenfoma	- Polimorfik	1	-	75	1	-
4	Lenfoblastik	- Epiteloid hücre komponenti	4	-	10.5(7-15)	4	-
10	Küçük çentiksiz hücreli	I) ML, Lenfoblastik-kıvrımlı-kıvrımsız	7	3	8.5(2-25)	3	7(Maksilla, abdomen incebarsak (5))
	Burkitt	J)ML, küçük çentiksiz hücreli	3	-	10(7-14)	1	2(çekum,beyin)
3	Burkitt dışı	- Burkitt dışı	-	-	-	-	-
	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma		-	-	-	-	-
	Immunoblastik lenfadenopati benzeri T hücreli lenfoma		-	-	-	-	-
	Anjiosentrik lenfoproliferatif hastalık		-	-	-	-	-
	DIĞERLERİ						
1	Mikozis fungoides/Szary sendromu		-	1	42	-	1(deri)
3	Gerçek histiyositik lenfoma		1	2	37(10-60)	2	1(karaciğer, dalak)

E*: Erkek K*: Kadın WF'na göre folliküler lenfomaların -diffüz alanlar, -skleroz olarak iki alt grubu vardır.

Tablo 2: 57 NHL vakasının MWF esas alınarak yapılan alt gruplandırmaya göre morfolojik özellikleri.

Vaka Sayısı	MWF	Hücresel Özellikler		MGP*	Pas	Gümüş
		Neoplastik	Reaktif			
	DÜŞÜK "GRADE"LI					
1	Küçük lenfositik	Matür lenfositlerden biraz büyük monoton hücresel elemanlar	-	-	-	-
2	Plazmositoid lenfositik	Lenfosit benzeri hücreler, plazmositoid ve plazma hücreleri	-	+++ (plazmasitoid ve plazma hücreleri)	+ (Russel cisimcikleri)	-
-	Intermedier-lenfositik					
1	Foliküler küçük çentikli	Folikül merkezinin (FM) küçük çentikli hücrelerine benzer	-	-	-	Foliküller çevresinde sıkışmış retikülün lifleri
-	Foliküler mikst (çentikli-çentiksiz)					
	ORTA "GRADE"LI					
1	Foliküler büyük çentiksiz	Büyük çentiksiz, küçük çentikli hücreler. Büyük çentiksiz %25'den fazla	-	+++	-	Foliküller etrafında sıkışmış retikülün lifleri
4	Diffüz küçük çentikli	FM küçük çentikli hücrelerine benzer	-	-	-	-
2	Diffüz mikst (çentikli-çentiksiz)	FM küçük çentikli büyük çentikli-çentiksiz	-	++	-	-
6	Diffüz büyük çentikli	FM küçük çentikli büyük çentikli-çentiksiz. Büyük hücreler: 5-15/1 bba	-	+	-	Küçük hücre gruplarını çevreleyen retikülün lifleri
8	Diffüz büyük çentiksiz	FM büyük çentiksiz hücrelerine benzer hücreler ve arada büyük-küçük çentikli hücreler	-	+++	-	-
	YÜKSEK "GRADE"LI					
6	İmmünoblastik plazmositoid	İmmünoblast, plazmositoid hücreler. Bir vakada az sayıda FM büyük çentiksiz hücreleri	-	+++	-	-
1	İmmünoblastik T	Pleomorfik hücresel popülasyon şeffaf sitoplazmalı, nükleus membranı belirgin ve düzensiz büyük hücre	Matür plazma hücreleri ve lenfositler	+ değişken	-	yer yer hücreleri büyük gruplara ayıran retikülün lifleri
3	Mikst, küçük büyük hücreli, T	küçük büyük hücreler karışık, İmmünoblastik T'de belirtilen özelliklere sahip	Matür plazma hücreleri ve lenfositler	+	-	damar yapılarında hafif artış
1	Lenfoepiteloid hücreli	Pleomorfik hücresel popülasyon, şeffaf ya da soluk sitoplazmalı, lobüle nükleuslu bir kısmı Hodgkin hücrelerine benzer hücreler	Epiteloid histiyositler, matür plazma hücreleri, lenfositler	+	+ (epiteloid hücreler)	damar yapılarında orta derecede artış
4	Lenfoblastik	Dar sitoplazmalı kıvrımlı nükleuslu orta büyüklükte hücreler	-	-	-	-
10	Küçük çentiksiz hücreli Burkitt tip	İzlenebilen halka şeklinde sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu orta büyüklükte hücreler	-	+++	-	-

Vaka Sayısı	MWF	Hücresel Özellikler		MGP*	Pas	Gümüş
		Neoplastik	Reaktif			
3	Küçük çentiksiz hücreli Burkitt dışı	Burkitt tipte izlenen orta büyük-lükte hücrelere ilaveten benzer özellikte büyük hücreler	-	+++	-	-
-	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma					
-	İmmünoblastik lenfadenopati benzeri T hücreli lenfoma					
-	Anjiosentrik lenfoproliferatif hastalık					
	Diğerleri					
1	Mikozis fungoides	Pleomorfik hücreler. Dar sitoplazmalı, kıvrımlı nükleuslu, belirgin ya da belirsiz nükleuslu büyük ve küçük hücreler	-	±	-	-
3	Gerçek histiyositik lenfoma	Pleomorfik hücreler. Geniş soluk sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, bir ya da daha çok belirgin nükleollü hücreler	-	±	±	yer yer hücreleri tek tek saran retikülün lif varlığı

(-) Boyanma yok, (±) çok hafif boyanma, (+) hafif, (++) orta, (+++) belirgin

lar içinde en sık tutulan yer GIS (11/29)'dir. Vakalarımızın %30'u (19/57) pediatrik yaş grubundadır. Bu gruptaki lenfomaların tümü diffüz gelişime sahiptir ve %90 (17/919) yüksek "grade"li lenfomalar içinde yer almıştır.

Elliyedi NHL vakasının MWF ve WF esas alınarak yapılan sınıflandırmaya göre dağılımı, yaş, cinsiyet, ortaya çıkış yerleri Tablo-I'de gösterilmiştir.

Elliyedi NHL vakası HE, diastazlı-diastazsız PAS, MGP, gümüş boyaları ile elde edilen morfolojik bulgulara göre değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo-II'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu tartışmada vakaların %96.5 (5/57)'inde diffüz, %3.5 (2/57)'inde folliküler gelişim şekli saptanmıştır. Batı ülkelerinde folliküler gelişim için daha yüksek oranlar bildirilmektedir.^{22,25}

Vakalarımız arasında folliküler lenfomanın az görülmesinin nedeni olarak diffüz gelişime sahip pediatrik yaş grubuna ait vakaların fazlalığı (%30) ve folliküler gelişimin sık görüldüğü düşük "grade"li follikül merkez hücreli (FMH) lenfomaların azlığı (%6.8) düşünülmüştür. Vakalarımız arasında nodül dışı tutulumun en sık görüldüğü yer GIS'dir. Literatürde de en sık tutulan nodül dışı alanın GIS olduğu belirtilmektedir.^{3,22}

Morfolojik değerlendirmede önemli bulgulardan biri lenfomatöz infiltrasyonda plazmositoid ayrılaşmanın varlığıdır. Literatürde de plazmositoid lenfositik lenfomalarda^{18,26,27,28} FMH lenfomalarda,^{17,29} immünoblastik plazmositoid^{17,30} plazmositoid hücrelerin varlığı vur-

gulanmaktadır. Biz de plazmositoid lenfositik lenfoma ve immünoblastik plazmositoid lenfoma vakalarını değerlendirirken plazmositoid ayrılaşmayı önemli tanısal bulgu olarak kullandık.

Literatürde immünoblastik lenfomalarda B fenotipi ile uyumlu morfolojik bulgunun plazmositoid ayrılaşma ve MGP ile kuvvetli pironinofili olduğu belirtilmiştir.^{29,31} Büyük çentiksiz lenfomalarda da MGP ile kuvvetli pironinofili olduğu belirtilmiştir.^{29,31} Büyük çentiksiz lenfomalarda da MGP ile kuvvetli pironinofili saptanmıştır.^{17,20,29,30} Küçük çentiksiz Burkitt ve Burkitt dışı lenfomalarda tüm morfolojik kriterlerle birlikte MGP ile kuvvetli boyanma özellikle vurgulanan bulgudur.^{2,17,29,32} Biz de vakalarımız arasında yeralan immünoblastik plazmositoid lenfomayı immünoblastik T hücreli lenfomadan, küçük çentiksiz Burkitt ve Burkitt dışı lenfomayı lenfoblastik lenfomadan ayırmada, MGP ile kuvvetli boyanmayı önemli bir kriter olarak kullandık.

Folliküler gelişim patternine sahip folliküler küçük çentikli ve folliküler büyük çentiksiz lenfoma olarak değerlendirilen iki vakada gümüş boyası ile birbirine yakın büyüklükte, korteks ve medullada dağılım gösteren folliküler çevresinde sıkışan retikülün lifleri belirlenmiştir. Follikül içi ve dışı alandaki hücresel elemanların birbirine benzer özellikte olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular ile vakalarda folliküler hiperplazi³³ tanısından uzaklaşmıştır. Folliküler küçük çentikli lenfoma olarak yorumlanan vakada ayırıcı tanıda intermedier lenfositik lenfoma^{34,35} düşünülmüş ancak normal ya da atrofik germinal merkezlerin görülmemesi, follikülleri oluşturan

hücrelerin kaba kromatinli, çentikli nükleusa sahip olmaları ile ayrılmıştır.

Rappaport, Lukes-Collins ve WF'na göre FMH lenfoma alt gruplarının ayrımı subjektif kriterlere bağlıdır. Bu nedenle patoloğların tanıları arasında anlamlı farklılıklar vardır.²⁸ Mann ve Berard bu konuda objektif kriterlere dayanan bir şema önermişlerdir.⁴³ Bu şemaya göre:

Büyük hücre sayısı =0-5/1 büyük büyütme alanı (bba) ise küçük çentikli.

Büyük hücre sayısı =5-15/1 bba ise küçük-büyük hücreli .

Büyük hücre sayısı > 15/1 bba ise büyük hücreli lenfoma olarak değerlendirilir.²⁸ Bu yöntemle yapılan gruplandırma sonucu patoloğlar arasında uyum daha fazladır.²⁰ Yine de alt grupların ayrımı için immünolojik ya da otomatik tekniklere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.²⁸ FMH büyük hücreli lenfomaların ayrımında büyük çentiksiz hücrelerin oranı esas alınmaktadır. Büyük çentiksiz hücreler %25'ten fazla ise büyük çentiksiz, %25'ten az ise büyük çentikli lenfoma olarak adlandırılırlar.¹⁹ Biz de yukarıda belirtilen kriterlere göre değerlendirdiğimiz vakalardan folliküler küçük çentikli, folliküler büyük çentiksiz, diffüz büyük çentikli lenfomalarda morfolojik bulguları tanı için yeterli gördük. Diffüz büyük çentikli lenfoma tanısı alan altı vakadan dördünde gümüş boyası ile küçük hücre gruplarını çevreleyen retikülün lifleri saptanmıştır. Literatürde de Chae Koo ve arkadaşlar²⁹ tarafından yapılan çalışmada büyük çentikli lenfomalarda ortaya çıkan ve hücreleri gruplara ayıran sklerozun varlığı belirtilmektedir.

Lenfoblastik lenfoma olarak değerlendirilen dört vakada ayırıcı tanıda küçük çentikli FMH lenfoma düşünülmüş ancak ince taneli kromatin, kıvrımlı nükleus, sık mitozu içeren morfolojik kriterlerle ayrılmıştır. Küçük çentiksiz lenfomalar ile ayırıcı tanıdan daha önce bahsedilmiştir. Bu vakalarda morfolojik bulguların tanı için yeterli olduğu düşünülmüştür.

Küçük lenfositik lenfoma olarak değerlendirilen vakada ayırıcı tanıda intermedier lenfositik lenfoma düşünülmüş, ancak tüm morfolojik bulgular ışığında küçük lenfositik lenfoma olarak yorumlanmasına rağmen daha objektif tanı için immünhistokimyanın gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde de bu iki grup arasındaki ayırım için immünhistokimyanın gerekli olduğu belirtilmektedir.^{36,37}

Mikst büyük-küçük hücreli lenfomalar içinde son yıllarda tanımlanan periferel T hücreli lenfomalarda yer almaktadır.^{38,39} Soluk ya da şeffaf sitoplazmalı, düzensiz fakat çentiksiz nükleus sınırları belirgin²⁹ küçük ve büyük lenfoid hücrelerin T fenotipi ile uyumlu oldukları belirtilmektedir. Ancak morfolojik özelliklerle fenotipik ayırımı diffüz lenfomalarda doğru olmadığı ileri sürülmektedir.^{29,40,41} Mikst popülasyona sahip iki vaka, orta derecede

de pironinofili göstermesi, T hücreli lenfomalarda genellikle bulunan iltihabi hücrelerin, şeffaf sitoplazmalı hücrelerin bulunmaması nedeniyle FMH diffüz mikst çentikli çentiksiz lenfoma olarak değerlendirilmiştir.

T fenotipi için literatürde belirtilen ve yukarıda tanımlanan özellikleri içeren 1 vaka immünoblastik T, 2 vaka mikst büyük-küçük hücreli lenfoma T hücre tipi olarak değerlendirilmiştir. İmmünoblastik T olarak değerlendirilen vakada hücresel popülasyonun çoğunluğunu şeffaf sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, belirgin nükleoluslu sık mitoz gösteren hücreler oluşturmaktadır. Geniş soluk sitoplazmalı belirgin çentik ya da kıvrık içermeyen veziküle nükleuslu bir kısmı multinükleer hücrelerden oluşan 3 vakada ise gerçek histiyositik lenfoma düşünülmüştür. Bu vakalarda tüm morfolojik bulgular değerlendirildiğinde B fenotipine sahip lenfomalardan uzaklaşmış ancak periferel T hücreli ve gerçek histiyositik lenfoma ayrımı şüpheli bulunmuştur. Daha objektif tanı için enzim histokimya, immünhistokimya, "gene rearrangement" içeren yeni teknikler gereklidir. Literatür bilgileri^{42,45} ışığında değerlendirilen ve lenfoepiteloid hücreli lenfoma tanısı konan bir vakada da morfolojik bulguların tanı için yeterli olduğu düşünülmüştür.

Mikozis fungoides olarak değerlendirilen bir vaka da deriyi sık olarak tutmaları nedeniyle diğer periferel T hücreli lenfomalar düşünülmüştür. Ancak çok nadir mitoz, soluk sitoplazmalı, kıvrımlı nükleuslu, nükleus sınırları belirsiz hücrelerden oluşan infiltrasyon nedeniyle vaka mikozis fungoides olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda NHL vakaları morfolojik bulgular esas alınarak yeniden değerlendirilmiş ve alt gruplara ayrılmıştır. Plazmasitoid lenfositik, folliküler küçük çentikli, folliküler büyük çentiksiz, diffüz mikst çentikli, çentiksiz, diffüz büyük çentikli, diffüz büyük çentiksiz, immünoblastik plazmasitoid, lenfoblastik küçük çentiksiz Burkitt ve Burkitt dışı lenfoma, lenfoepiteloid hücreli lenfoma ve mikozis fungoidesi içeren 49(%86) vakada klasik histokimyasal yöntemlere dayanan morfolojik inceleme tanı için yeterli bulunmuştur. Folliküler gelişim şekli, plazmositoid ayrılaşma ve MGP ile kuvvetli pironinofilinin tanıda yardımcı önemli kriterler olduğu düşünülmüştür. Küçük lenfositik lenfoma, diffüz mikst küçük-büyük T hücreli, immünoblastik T, gerçek histiyositik lenfoma olarak değerlendirilen 8 (%14) vakada morfolojiye dayanan ayırım şüpheli bulunmuştur. Daha objektif değerlendirme için ileri tekniklerle elde edilen verilere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak NHL vakalarında doğru tanı için tam bir morfolojik ve klinik değerlendirme gereklidir. Bazı vakalarda morfolojiye eklenen enzim histokimya, immünhistokimya "gene rearrangement"a dayanan ileri tekniklerle elde edilen veriler daha objektif değerlendirmeleri sağlayacaktır. İlerki yıllarda daha güvenilir, kişisel yorum farkı içermeyen sınıflandırma şemaları düzenlenebilecektir.

KAYNAKLAR

- 1 Cotran CS, Kumar V, Pobbins SL. Malignant lymphomas in Robbins Pathologic Basic of Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1989;708-722
- 2 Rosai J. Non-Hodkin's Lymphoma. Ackerman's Surgical Pathology. 7th ed. USA: C.V. Mosby. 1989; 1312-1336
- 3 Skinner JM. Gastrointestinal Lymphoma. Pathology 1985; 17: 193-203
- 4 Hall PA, Levison DA. Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract. 1991; 3(3): 163-177
- 5 Hyjek E, Isaacson PG. Primary B Cell Lymphoma of the Thyroid and its relationship to Hashimoto's Thyroiditis. Hum Pathol 1988; 19: 1315-1326
- 6 Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. Cancer 1986; 58: 100-104
- 7 Wilkins BS, Williamson WMS, O'Brien CJ. Morphological and immunohistological study of testicular lymphomas. Histopathology 1989; 15: 147-156
- 8 Kennedy JL, Nathwani BH, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. Cancer 1985; 56: 538-552
- 9 Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH, Ferry JA, Rosenberg AE, Harmon DC et al. Primary lymphoma of bone. A B-cell neoplasm with a high frequency of multilobated cells. Am J Surg Pathol 1990; 14: 329-334
- 10 Bonnin JM, Garcia JH. Primary malignant non-Hodgkin's Lymphoma of The central nervous system. Pathol Annu 1987; 22 (pt 1): 353-375
- 11 Frierson HF, Innes DJ, Mills SE, Wick MR. Immunophenotypic analysis of sinonasal non-Hodgkin's lymphoma. Hum Pathol 1989; 20: 636-642
- 12 Deegan MJ. Membrane antigen analysis in the diagnosis of lymphoid leukemias and lymphomas. Differential diagnosis, prognosis as related to immunophenotype and recommendations for testing. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 606-618
- 13 Davey FR, Elghetany MT, Kurec AS. Immunophenotyping of hematologic neoplasms in paraffin-embedded tissue sections. Am J Clin Pathol 1990; 93 (4 Supp 1): 17-26
- 14 Mori N, Oka K, Yoda Y, Abe T, Kojima M. T-cell receptor expression in the T-cell malignancies. Am J Clin Pathol 1990; 93: 495-501
- 15 Cleary ML, Chao J, Warnke R, Sklar J. Immunoglobulin gene rearrangement as A diagnostic criterion of B-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci 1984; 81: 593-597
- 16 Levine EG, Arthur DC, Frizzera G, Peterson BA, Hurd DD, Bloomfield CD. There are differences in cytogenetic abnormalities among histologic subtypes of the non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1985; 66: 1414-1422
- 17 Non-Hodkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodkin's Lymphomas Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-2135
- 18 Jaffe ES. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. USA: Saunders. 1985
- 19 Lukes RL, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 1974; 34: 1488-1503
- 20 Nathwani BN. Classifying non-Hodkin's lymphomas in malignant lymphoma. Berard CW, Dorfman RF, Kaufman N. USA: Williams and Wilkins. 1987; 18-80
- 21 NCI Non-Hodkin's Classification Project Writing Committee. Classification of non-Hodkin's lymphomas reproducibility of major classification systems. Cancer 1985; 55: 91-95
- 22 Jones SE, Fuks Z, Bull M, Kadin ME, Dorfman RF, Kaplan HS et al. Non-Hodkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 Cases. Cancer 1973; 31: 806-823
- 23 Nathwani BN, Kim H, Rappaport H, Solomon J, Fox M. Non-Hodkin's lymphomas. A Clinicopathologic study comparing two classifications. Cancer 1978; 41: 303-325
- 24 Garvin AJ, Simon RM, Osborn CK, Merrill J, Young RC, Berrard CW. An autopsy study of histologic progression in non-Hodkin's lymphomas. 192 Cases from the National Cancer Institute. Cancer 1983; 52: 393-398
- 25 Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler T, Clarkson BD. The Non-Hodgkin's lymphomas. 1. A retrospective clinical and pathological analysis of 449 cases diagnosed between 1958 and 1969. Cancer 1983; 51: 101-109
- 26 Medeiros LJ, Strickler JG, Picker LJ, Gelb AB, Weiss LM, Warnke RA. "Well Differentiated" lymphocytic neoplasms Immunologic findings correlated with clinical presentation and morphologic features. Am J Pathol 1987; 129: 523-535
- 27 Stein H, Lennert K. Malignant Lymphomas of B cell type. Lancet 1972; 21: 855-857
- 28 Metter GE, Nathwani BN, Burke JS, Winberg CD, Mann RB, Barcos M et al. Morphological subclassification of follicular lymphoma: Variability of diagnoses among hematopathologist. A collaborative study between the repository center and pathology panel for lymphoma clinical studies. J Clin Oncol 1985; 3: 25-38
- 29 Koo CH, Rappaport H, Sheibani K, Pangalis GA, Nathwani BN, Winberg CD. Imprint cytology of non-Hodgkin's Lymphomas based on A study of 212 immunologically characterized cases: Correlation of Touch imprints with tissue sections. Hum pathol 1989; 20: 1-138 (Suppl-1)
- 30 Hui PK, Feller AC, Lennert K. High-grade non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. I. Histopathology. Histopathology 1988; 12: 127-143
- 31 Schneider DR, Taylor CR, Parker JW, Cramer AC, Meyer PR, Lukes RJ. Immunoblastic sarcoma of T and B-cell types: Morphologic description and comparison. Hum Pathol 1985; 16: 885-900
- 32 Pavlova Z, Parker JW, Taylor CR, Levine AM, Feinstein DI, Lukes RJ. Small noncleaved follicular center cell lymphoma: Burkitt's variants in the US. II. Pathologic and immunologic features. Cancer 1987; 59: 1892-1902
- 33 Nathwani BN, Winberg CD, Diamond LW, Bearman RM, Kim H. Morphologic criteria for the differentiation of follicu-

- lar lymphoma from florid reactive hyperplasia a study of 80 cases. *Cancer* 1981; 48: 1794-1806
- 34 Jaffe ES, Bookman MA, Longo DL. Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation mantle zone lymphoma. A distinct subtype of B cell lymphoma. *Hum Pathol* 1987; 18: 877-880
 - 35 Weisenburger DD, Harrington DS, Armitage JO. B-cell neoplasia. A conceptual understanding based on the normal humoral immune response. *Pathol Annu* 1990; 25(Pt 1): 99-115
 - 36 Strickler JG, Medeiros LJ, Copenhaver CM, Weiss L, Warnke RA. Intermediate lymphocytic lymphoma: An immunophenotypic study with comparison to small lymphocytic lymphoma and diffuse small cleaved cell lymphoma. *Hum Pathol* 1988; 19: 550-554
 - 37 Carbone A, Pinto A, Gloghini A, Volpe R, Zagonel Ve. B-zone small lymphocytic lymphoma: A morphologic, immunophenotypic, and clinical study with comparison to "well-differentiated lymphocytic disorders. *Hum Pathol* 1992; 23: 438-448
 - 38 Waldron JA, Leech JH, Glick AD, Flexner JM, Collins RD. Malignant lymphoma of peripheral T lymphocytic origin. Immunologic, pathologic and clinical features in six patients. *Cancer* 1977; 40: 1604-1617
 - 39 Pinkus GS, O'Hara CJ, Said JW. Peripheral/Postthymic T-cell lymphomas: A spectrum of disease. Clinical, pathologic and immunologic features of 78 cases. *Cancer* 1990; 65: 971-998
 - 40 Jaffe ES, Strauchen JA, Berard CW. Predictability of immunologic phenotype by morphologic criteria in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:46-49
 - 41 Frizzera G, Gaji-Peczalska KJ, Bloomfield CD, Kersey JH. Predictability of immunologic phenotype of malignant lymphomas by conventional morphology. A study of 60 cases. *Cancer* 1979; 43: 1216-1224
 - 42 Patsouris A, Noel H, Lennert K. Histological, and immunohistological findings in lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma). *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 341-350
 - 43 Patsouris E, Noel H, Lennert K. Angioimmunoblastic lymphadenopathy-type of T-cell lymphoma with a high content of epithelioid cells. Histopathology and comparison with lymphoepithelioid cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 262-275
 - 44 Patsouris E, Noel H, Lennert K. Lymphoplasma-cytic/lymphoplasmacytoid immunocytoma with a high content of epithelioid cells. Histologic and immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 161-178
 - 45 Kaiserling E, Patsouris E, Müller-Hermelink HK, Wichterich D, Lennert K. Bacterial lymphadenitis with the picture of a lymphoepithelioid cell lymphoma Lennert's lymphoma. *Histopathology* 1989; 14: 161-178