

Non-Hodgkin lenfomalarda morfolojik sınıflama ve immünohistokimyasal çalışma*

Dr. Selçuk Bilgi** Dr. Filiz Özyılmaz** Dr. Kemal Kutlu**

ÖZET

Bu çalışmada bölümümüzde tanı konan 34 non-Hodgkin lenfoma vakası "Working Formulation"a göre yeniden değerlendirildi. Tümü diffüz paterne sahip vakalarımızın yarısından fazlası (%61.7) ara grade grubunda yer aldı. Vakalarımızın %50'si ekstanodal ve bunların çoğunluğu gastrointestinal sistemde, özellikle de ince barsakta lokalize idi. Nodal vakaların çoğunluğu servikal lenf nodlarında yer almıştı. İmmünohistokimyasal çalışmada B hücre belirleyicileri %41 oranında pozitif sonuç verdi. En fazla kappa hafif zincir ve sitoplazmik immünglobulin G varlığı saptandı.

Sonuçta "Working Formulation" sınıflamasının kolay anlaşılır ve uygulanabilir olduğundan tüm spesifik tekniklere sahip olmayan laboratuvarlarda klinikopatolojik ve prognostik açıdan oldukça etkin bir sınıflama olarak kullanılabileceği, immünohistokimyasal yöntemlerin ise ancak tanıya destek verebileceği ve tek başına belirleyici olmayacağı kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Non-Hodgkin lenfoma, morfolojik sınıflama, immünohistokimya.

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) immün sistem neoplazmları olup değişik hücre orijinli, farklı öyküleri bulunan ve tedaviye yanıtları değişken heterojenik bir gruptur.^{1,2} Bu açıdan NHL sınıflaması, büyük önem taşımaktadır.

Rappaport'un 1966'da bildirdiği sınıflamadan sonra yıllarca NHL sınıflaması çelişkili, sorunlu olarak kalmıştır.³ Rappaport, sınıflamasında sitolojik görünüm ve büyüme paternini kriter olarak almış ve buna göre çok değişken büyük bir grup, histiositik lenfomalar adı altında toplamıştır. Oysa gelişen immünojenik ve immünohistokimyasal (IHK) teknikler sayesinde çoğu büyük hücreli lenfomanın histiositik orijinli olmadığı gösterilmiştir.^{4,5,6}

1973-1974'te Kiel ve Lukes-Collins sınıflamaları yayınlanmış ve büyük ilgi görmüşlerdir. Bu sınıflamalar bazı

SUMMARY

This study which includes 34 cases undertakes the classification of our non-Hodgkin's lymphoma cases according to the "Working Formulation for Clinical Usage". Most of our cases are classified in intermediate grade 61.7% 17 of 34 cases, 50%, had extranodal involvement, especially localized in gastrointestinal system. Most nodal involvement are seen in cervical lymph nodes. By using immunohistochemical methods 41 per cent of our cases expressed B cell markers, especially kappa light chain and cytoplasmic immunoglobulin G.

The results of over study show that Working Formulation can be used satisfactorily even when only morphological criteria obtained by routine histopathological methods, and the immunohistochemistry can support the diagnosis but can't determine it.

KEY WORDS: Non-Hodgkin's lymphoma, morphological classification immunohistochemistry.

detaylarda ayrılırlar da kavramsal olarak aydırlar. Her ikisi de temelde hücre orijinini esas almaktadırlar.^{2,3,4}

Lukes-Collins'e göre NHL'lar B hücreli, T hücreli ve histiositik olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır.⁷ Yine bu sınıflamada follikül merkez hücresi kavramı ortaya atılarak B hücreli lenfomaların yeni alt grupları bildirilmiştir.^{7,8} Kavram olarak immünojenik yaklaşım tatmin edici olmakla beraber karmaşa çözülememiş ve 1982 yılında "National Cancer Institute" (NCI) uluslararası bir çalışma ile birleştirici bir kavram olan yeni bir formülasyonu, "Working Formulation for Clinical Usage" (WF) sınıflamasını ortaya koymuştur.⁹

WF öykü, tedaviye yanıt, sürvi bulgularına dayanarak üç kategoride toplanmıştır; düşük, ara ve yüksek grade. Bu sınıflamadır çok eleştiri alması ve dezavantaj içermesine rağmen dünya çapında yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Biz de çalışmamızda bölümümüze ait NHL vakalarımızı WF sınıflamasına göre yeniden değerlendirerek önceki ve sonraki olgularımızı disiplinize etmeyi amaçladık.

* Bu çalışma Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu (28/5/1991) desteği ile yürütülmüştür.

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

GEREÇ-YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1983-1991 yıllarında tanı alan 44 NHL olgusu retrospektif olarak incelenmiş ve teknik açıdan uygun bulunan 34 olgu bu çalışmaya alınmıştır.

Olgular öncelikle H+E ve PAS boyalı preparatların WF histolojik kriterlerine göre değerlendirilmesi ile yeniden sınıflandırıldı.⁹ Her vakadan seçilen uygun bir bloğa Avidin-Biotin Kompleks Metodu ile immünohistokimyasal teknik uygulandı. Kullanılan primer antikorlar ve özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

IHK boyama işlemi DPC- Immunstain Strept A-B Üniversal Kit'de önerilen doğrultuda ve negatif kontrol kullanılarak uygulandı. İşlem sırasında antijenik alanı açığa çıkarmak amacı ile kesitler %1'lik tripsin solüsyonunda 37 C'de 10 dakika süre ile tripsinize edildi. Değrelnedirmede bir olgunun pozitif olarak sınıflandırılması için en az %5 oranında pozitif hücre bulunması yeterli sayıldı.¹⁰

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1983-1991 yılları arasında malign neoplazm tanısı alan 1646 vakanın 82 (%15)'si malign lenfoma (ML) tanısına sahipti. Bunların 44'ü (%53.6) NHL iken 38'i Hodgkin lenfoma idi. Çalışmaya alınan 34 vakanın yaş, cins oranları ve WF'a göre yeni sınıflaması Tablo II'de görülmektedir. Buna göre NHL vakalarımızın erkek/kadın oranı (28/6) 4.6 iken ve küçük vaka 3 en büyük vaka 88 yaşındaydı.

I- Düşük grade lenfomalar: Bu gruptaki 4 vakamızın tümü küçük lenfositik tipti. Morfolojik olarak diffüz proliferasyon gösteren neoplastik hücreler küçük ya da orta boy lenfositlerden oluşmakta, arada daha az oranda nüveleri sitoplazma periferine yakın yerleşimli, kaba kromatinli plazma hücresine benzer hücreler de seçilmekteydi. Bir vakada vaskülarizasyon artımı ve perinodal dokuya infiltrasyon mevcuttu. Vakaların ikisi servikal lenf nodunda lokalize iken biri gastrointestinal sistemde (GIS) biri de vertebrada olmak üzere ektranodal (EN) yerleşimliydi.

Yapılan IHK boyama ile B hücre belirleyicilerinden sadece stoplazmik immünglobulin G (SlgG) tek bir vakada gösterilmiştir (Tablo I). (Resim 1-2)

II- Ara grade lenfomalar: Bu gruba giren²¹ (%61.8) vakanın tümü diffüz paterndeydi.

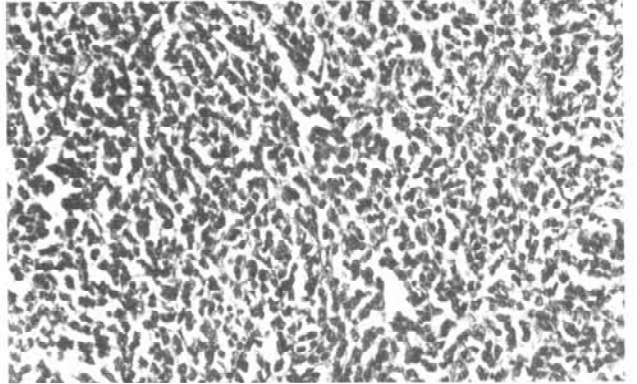
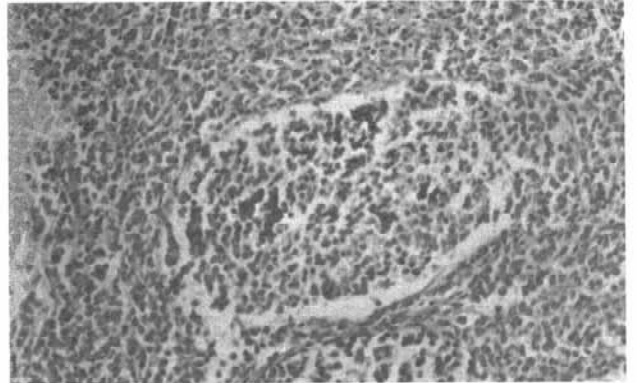
a) ML, Diffüz küçük çentikli: Sekiz vakanın dördü nodal, dördü de EN'di. Neoplastik gelişim dar sitoplazmalı, polimorfik, düzensiz ve kromatik kümelenmesi gösteren nükleuslarında nükleus seçilemeyen lenfoid hücrelerden ibaretti. İki vakada belirgin skleroz gözlemlendi. IHK çalışmada %50 vakada B hücre belirleyicileri gösterilebildi. (Tablo II). (Resim 3)

b) ML, Diffüz mükst (büyük ve küçük) hücreli: Birbiri-

Tablo I: Kullanılan primer antikorlar ve özellikleri

Antikor	Özgüllüğü	Cinsi	Kaynak
Ig A	Ig alfa ağır zincir	PKL, tavşan	DPC
Ig G	Ig gamma ağır zincir	PLK, tavşan	DPC
Ig M	Ig mü ağır zincir	PKL, tavşan	DPC
Lambda	Ig lambda hafif zincir	PKL, tavşan	DPC
Kappa	Ig kappa hafif zincir	PKL, tavşan	DPC

Ig: Immünglobulin, PKL: Poliklonal, DPC: Diagnostic Product Corporation.

**Resim 1:** Diffüz küçük lenfositik lenfoma. HE X300.**Resim 2:** Resim 1'deki vakada Ig G pozitifliği. Immünperoksidaz X300.

ne üstünlük sağlamayan büyük ve küçük hücrelerden oluşmaktaydı. Büyük neoplastik hücreler endotel hücrelerinden büyük ya da eşit boyutta, bazıları yuvarlak nükleuslu, sitoplazmaları belirsiz, bazılarının ise dar sitoplazmaları ve düzensiz nükleermembranları vardı. Bu hücreler genelde nükleus membranına yakın ya da bitişik bir kaç nükleol içermekteydi. Yine tümörde değişik oranlarda koyu boyanan, orta boy düzensiz nükleuslu lenfositler büyük hücrelerle eşlik etmekteydi. Bazı vakalarda skleroz ve vaskülarizasyon vardı. Bu gruptaki 9 vakanın 5'i EN odaklarda lokalize idi. IHK olarak B hücre belirleyicileri %77 vakada pozitifliği. Bunlardan kappa hafif zincir ve SlgG pozitifliği belirgin üstünlük sağladı (Tablo III). (Re-

Tablo 2: WF'a göre sınıflama, yaş ve cins oranları

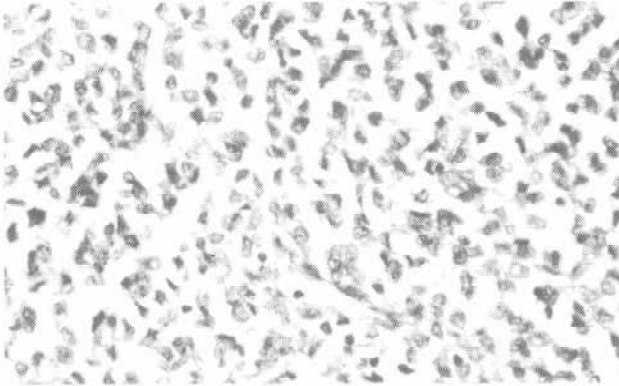
TANI	N=34	(9)	E/K	Ortalama Yaş
Düşük grade	4	% 11.7	4/0	51.5 (24-66)
ML, KL	4	%11.7	4/0	51.5 (24-66)
ML, FKC	-	-	-	-
ML, FM	-	-	-	-
Are grade	21	%61.8	16/5	48.2 (6-75)
ML, FB	-	-	-	-
ML, DKC	8	%23.5	7/1	43.5 (6-60)
ML, DM	9	%26.5	6/3	56.2 (32-75)
ML, DB	4	%11.7	3/1	42.2 (24-70)
Yüksek grade	9	%26.5	8/1	44.6 (3-88)
ML, BHI	5	%14.7	5/0	61.6 (35-88)
ML, LB	2	%5.9	2/0	41 (22-60)
ML, KÇ	2	%5.9	1/1	6 (3-9)

ML: Malign lenfoma, KL: Küçük lenfositik, FKC: Folliküler küçük çentikli, FM: Folliküler mikst, FB: Folliküler büyük, DKÇ: Diffüz küçük çentikli, DM: Diffüz mikst, DB: Diffüz büyük, BHI: Büyük hücreli immünoblastik, LB: Lenfoblastik, KÇ: Küçük çentiksiz.

Tablo 3: Lokalizasyon ve İHK sonuçları

No	Yaş	Tanı*	Lokalizasyon	A	G	M	K	L
1	68/E	ML, KL	Servikal LN	-	-	-	-	-
2	66/E	ML, KL	Mide	-	-	-	-	-
3	48/E	ML, KL	Servikal LN	-	-	-	-	-
4	24/E	ML, KL	Vertebra	-	+	-	-	-
5	63/E	ML, DKC	Supraklaviküler	+	-	-	-	-
6	60/E	ML, DKC	Aksiller LN	-	-	+	-	+
7	45/E	ML, DKC	Inguinal LN	-	-	-	-	-
8	49/E	ML, DKC	Submandibuler	-	-	-	-	-
9	6/E	ML, DKC	Term. ileum, çekum	-	-	-	-	-
10	16/E	ML, DKC	İnce barsak	-	+	-	+	-
11	47/E	ML, DKC	Tonsil	-	+	-	+	-
12	52/K	ML, DKC	Mide	-	-	-	-	-
13	62/K	ML, DM	Aksiller LN	-	+	-	+	-
14	70/E	ML, DM	Servikal LN	-	-	-	-	-
15	46/E	ML, DM	Inguinal LN	-	+	-	+	-
16	58/K	ML, DM	Servikal LN	-	-	-	+	-
17	48/K	ML, DM	Jejunum	+	-	-	-	+
18	32/E	ML, DM	Tonsil	-	-	-	-	-
19	52/K	ML, DM	Böbrek	-	+	-	+	-
20	75/K	ML, DM	Tiroid	-	+	-	+	-
21	63/E	ML, DM	Tonsil	-	+	-	+	-
22	70/E	ML, DB	Skalen LN	-	-	-	-	-
23	24/K	ML, DB	İnce, kalın barsak	-	-	-	-	-
24	30/E	ML, DB	Jejunum	-	-	-	-	-
25	45/E	ML, DB	Mide	-	-	-	-	-
26	64/E	ML, BHI	Supraklaviküler LN	-	+	-	-	-
27	88/E	ML, BHI	Servikal LN	-	-	-	-	-
28	67/E	ML, BHI	Servikal LN	-	+	-	+	-
29	35/E	ML, BHI	Servikal LN	-	-	-	-	-
30	54/E	ML, BHI	Mide	-	-	-	-	-
31	60/E	ML, LB	Servikal LN	-	-	-	-	-
32	22/E	ML, LB	Servikal LN	-	-	-	-	-
33	3/E	ML- KC	İnce barsak	-	-	-	-	-
34	9/K	ML, Kc	İnce barsak, over	-	-	-	-	-

A: İmmüoglobulin A, G: İmmüoglobulin G, M: İmmüoglobulin M, K: Kappa hafif zincir, L: Lambda hafif zincir, *: Tanılarda kısaltmalar Tablo II'deki gibidir.

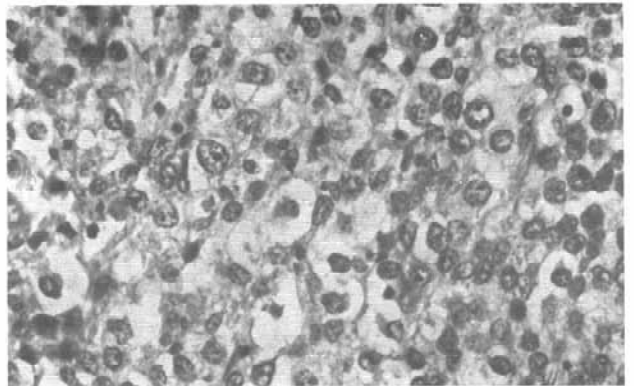


Resim 3: Diffüz küçük çentikli hücreli lenfomada Ig M pozitifliği, İmmünoperoxidaz X750

sim 4)

c) ML, Diffüz büyük hücreli: Vakaların 4'ü (%11.7) bu gruba dahil edildi. Bunların üçü GIS'de lokalizeydi. Tümör hücreleri endotel ve histiositlerden belirgin olarak büyüktü. Dar sitoplazmalı, bir veya bir kaç nükleolusları vardı. Büyük çentikli/çentiksiz hücreler proliferasyonun en az %40'nı oluşturmakta ve bazılarında bu oran daha da fazlaydı. Non-tümöral histiositler vakaların çoğunda izlendi. İHK 4 vakada da negatif (Tablo IV).

III- Yüksek grade lenfomalar: Bu gruba 9 vaka uymaktaydı.



Resim 4: Diffüz büyük ve küçük hücreli lenfoma. HE X750

Tablo 4: Türkiye'deki bazı merkezlerdeki NHL oranları*

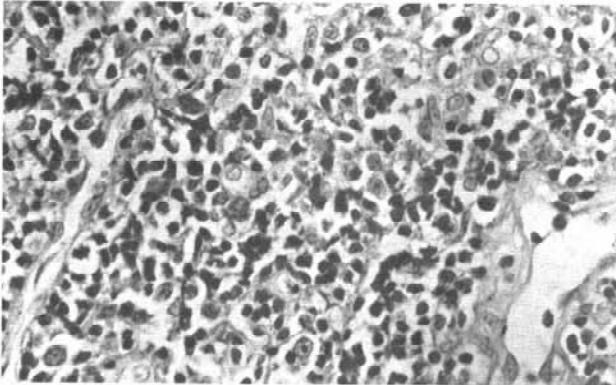
Merkez	NHL/ENL	ENL/GIL	NHL/GIL
ÇÜTH (12)	%46	%66	%30
HÜTF (13)	%44	%40	%18
İÜCTF (16,17)	%32	%44	%14
TÜTF	%54	%46	%25

*Bu tabloya, çalışmaya alınmayan NHL vakalarımız da dahil edilmiştir.

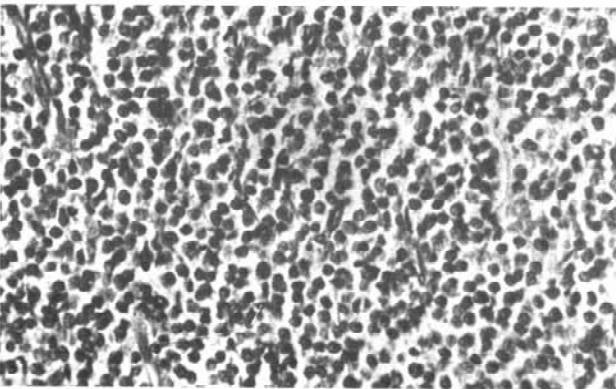
a) ML, Büyük hücreli immünoblastik: Diffüz patern gösteren neoplastik hücrelerin %50'sinden fazlasında nükleus reaktif lenfosit nükleusundan büyük, oval ya da yuvarlak. Düzenli nükleer membrana sahipti. Kromatin yapısı genelde ince, bazen granülerdi. Çoğu vakada bir/bir kaç nükleoluslu neoplastik hücrelerin yanısıra polimorfik görünüşte farklı boyutlarda hücreler de izlendi. Fokal alanlarda dağınık epitelioid histiositler vardı. Ayrıca arada plazma hücreleri de seçildi.

Bu subgruptaki 5 vakanın dördü nadol, biri de mid-dede yer almıştı. B hücre belirleyicileri ancak bir vakada kappa hafif zincirve SIgG olmak üzere pozitif sonuç verdi (Tablo V). (Resim 5)

b) ML, Lenfoblastik: Homojen görünümdeki hücreler



Resim 5: Büyük hücreli immünoblastik lenfomada kappa hafif zincir pozitifliği. İmmünoperoksidaz X750.



Resim 6: Lenfoblastik lenfoma. HE X750

histiositlerden küçük, küçük lenfositlerden büyük, kaba kromatinli, yer yer nükleer yarıkları seçilen hücrelerdi. Nükleolus genelde seçilemezken mitoz sık olarak izlendi. İkiside nodal olan bu vakalarda B hücre belirleyicilere negatif (Resim 6)

c) ML, Küçük çentiksiz hücreli: Bu gruba ait iki vakanın yaş ortalaması 6, biri kız diğeri erkekti. Her ikisinde de ince barsakta ve birinde overde tümöral kitle mevcuttu. Morfolojik olarak Burkitt lenfoma görüntüsündeki bu vakalarda tümör hücreleri makrofaz boyutunda, yuvarlak ya da oval, hafif düzensiz nükleuslu hücrelerdi. Bir kaç nükleusa sahip ve nükleer membranları belirgindi. Sitoplazmaları belirsiz ve mitoz sıkça izlendi. Her iki vakada yer yer "starry sky" görünümü mevcuttu. İHK sonuçları iki vakada da negatif (Tablo VI).

TARTIŞMA

NHL'ların Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde en sık görülen malignansiler arasında olduğu bilinmektedir. 11 NHL'lar Batı ülkelerinde tüm malignansilerin %3'ünü oluştururken Ortadoğu ülkelerinde %12, Ülkemiz genelinde %8, Çukurova bölgesinde %13 olarak bildirilmiştir.¹² Bu oran çalışmamızda %2.6 olarak saptanmıştır. Oranın Türkiye geneline göre düşük olması vaka sayımızın azlığına bağlanabilir.

Batı ülkelerinde NHL'ların %10-24'ü EN yerleşimli iken Ortadoğu ülkelerinde bu %40'ın üzerine çıkmaktadır.¹² Türkiye'deki bir kaç büyük merkezde bu oran 32-46 civarında değişmektedir. Çalışmamıza ait aynı oranın %54 gibi benzer şekilde yüksek çıkması ektranodal lenfomalarımızın (ENL) Türkiye ve Ortadoğu standartlarına uygunluğunu göstermektedir. ENL larımızın da büyük çoğunluğu GİS'de (11 vaka, %46) yer almaktadır. Yine aynı merkezlerde bu oran %40-66 arasında değişmektedir.^{12,13,16,19} Gastrointestinal lenfomaların (GIL) tüm NHL'lara oranı S. Arabistan, İsrail, Kuveyt, Lübnan gibi Ortadoğu ülkelerinde %20-33,¹² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde (ÇÜTF) %30,¹² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde (HÜTF) %18,¹³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde (İÜCTF) %14,^{16,19} iken bizde de bunlara yakın olarak %25 değeri saptandı (Tablo IV). Ayrıca nodal lenfomalarımızın büyük çoğunluğu (%52) servikal lenf nodüllerinde yer alırken ENL'larımızın da daha çok GİS'de, özellikle de ince barsakta yer aldığı gözlemlendi.

NHL'larda neoplastik proliferasyon Batı ülkelerinde %20,50 civarında poliküler patern gösterirken Ortadoğu ülkelerinde bu %10'tan azdır.^{12,14,15} İlginç olarak tüm vakalarımız diffüz paterne sahipti.

Düşük grade lenfomalara dahil 4 vakamızın hepsi lenfositik subgruba uyarken yaş ortalamaları 51.5 ve hepsi erkekti. Bu subgrup diffüz lenfomalar içinde en az (%2.5-8) görülür.^{1,2,16,17} Bu vakalarımızın %11.7 oranla

hem bu açıdan hem de yaş-cins açısından literatüre uy-maktadır.

Ara grade lenfomalar, NHL'ların %65'ini oluşturan erkeklerde daha sık ve genellikle 50 yaş üzerinde görül-düğü söylenmektedir.^{1,16,18} Çalışmamızın bu grubu litera-türe uygun olarak %61.8 yoğunlukta, erkek/kadın oranı 3.2 ve yaş ortalaması 48.2 değerlerindedir.

Farklı biyolojik subgrupları içeren yüksek grade lenfo-malar hızlı seyir ve kötü prognozlu olmaları nedeniyle ay-nı grupta toplanmıştır. Bunların tüm NHL'lara oranı %5-19 civarındadır.^{18,19} Bu gruptaki 9 vakamız (%26.5) literatüre göre daha yüksek bir orandadır. Bu yüksekliğin asıl so-rumlusu da büyük hücreli immünoblastik tip lenfomaları-mızdır.

Fenotip belirlemek amacıyla literatürde yapılmış ça-lışmalara baktığımızda çok farklı sonuçlarla karşılaşmak-tayız. Bu farklılıkta rol oynayan bir çok faktörden söz edil-mektedir. Öncelikle dokuların antijeniközelliklerini yitirme-si, fiksasyon yetersizliği, yöntem farklılıkları, sonucu ol-mulu ya da olumsuz olarak etkileyen faktörlerdir. Pangalis¹⁰ özellikle diffüz lenfomalarda monoklonal anti-korlarla %14, poliklonal antikorlarla %19 pozitif sonuç el-de etmesine karşın Rdders,²⁰ Tubbs,¹⁷ Picker'in²¹ çalış-malarında B hücre belirleyicileri ile %57-67 oranlarında olumlu sonuç alındığını görmekteyiz. Ancak bu son çalış-malarda hem frozen hem de parafin kesitler ve geniş bir antikor paneli kullanılarak bu değerler alınmıştır. Sadece parafin kesit kullanarak %80 gibi yüksek bir oranda im-münglobulin ve monotipik hafif zincir varlığı gösterilen bir çalışma da mevcuttur.²² Çalışmamızda %41 (14 vaka)

oranında B hücre belirleyicilerinin saptanması, sadece parafin kesit kullanmamız ve sınırlı antikor çalışmış olma-mız dezavantajı açısından yüksek görünmekle beraber yine de B hücre lenfomalarımızın genel bilgi doğrultusun-da beklenen sayısal değerinden düşüktür.

Literatürde özellikle ara grade'in diffüz büyük hücreli ve diffüz mikst hücreli lenfomaların klinik, morfolojik ve immünojenik olarak en heterojen ve fenotiplemeye en di-rençli gruplar olduğu söylenmektedir.^{3,10,20,23} Bu da özel-likle diffüz büyük hücreli lenfomaların köken almaları ne-deniyile Ig ekspresyonunun olmamasına bağlıdır.⁵ Bu ça-lışmada diffüz büyük hücreli lenfomaların hepsinde İHK sonuçları negatifti. Ancak diffüz mikst hücreli grupta po-zitiflik oranı (%77) dikkat çekecek şekilde pozitif olarak saptanmıştır.

Bu konuda yapılan bir çok çalışmada bildirildiği gibi biz de çalışmamız sonucunda lenfoid neoplazmalarının tanısında morfolojik yaklaşımın hala en önemli veri oldu-ğunu, klinik ve prognostik açıdan değerlendirmenin bel-kemiğini oluşturduğunu savunmaktayız. İHK yöntem kul-lanılan panelin genişliği ölçüsünde tanıya oldukça yar-dımcı olmakla beraber her zaman kesin belirleyici olama-maktadır.

Birçok dezavantajına rağmen WF sınıflaması işte bu noktada tüm diğer sınıflamaların önüne geçmekte ve bi-zim gibi laboratuvarlarında spesifik teknikleri genel ola-rak bulunmayan ülkelerde kolay anlaşılabilir olması, kolay uygulanabilmesi ve kliniğe rahatlıkla uyarlanabilirliği sa-yesinde yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 Tüzüner N, İnce Ü. Adult non-Hodgkin's lymphoma (NNL) in Turkey. Hacettepe Medical Journal 1987; 20(3) : 141-157.
- 2 Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic basis of Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989; 708-722.
- 3 Krueger GRF, Medina JR, Klein HO, Zach J, Rister M, Janik G et al. A new working formulation of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 1983; 52: 833-340.
- 4 Wright DH, Isaacson PG. Biopsy Pathology of the Lympho-reticular system. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983; 119-127
- 5 Winter JN, Marder RJ, Hauck WW, Hoogland S, Variakojis D, Wheelr M. et al. Phenotypic analysis in diffuse, large cell lymphoma: Clinical and histologic associations. Am J Clin Pathol 1986; 85: 425-432.
- 6 Warnke RA, Strauchen JA, Burke JS, Hoppe RT, Campbell AB, Dorfman RF. Morphologic types of diffuse large cell lymphomas. Cancer 1982; 50: 690-695.
- 7 Lukes RJ, Lincoln TL, Parker JW, An immünojenic approach to classification of malignant lymphomas; A cytogenetic model of lymphoid neoplasia. Reprinted from differentiation of normal and neoplastic hematopoietic cells. Spring Harbor Laboratory 1978; 935-952.
- 8 Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL. Immunologic approach to non-Hodgkin's lymphomas: Analysis of the results of multiparametric studies of 475 cases. Semin Hematol 1978; 15: 322-351.
- 9 The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of Working Formulation for Clinical Usage. Cancer 1982; 49: 2112-2135.
- 10 Pangalis GA, Nathwani BN, Rappaport H. An immunocytochemical study of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 1981; 48: 915-922.
- 11 Isaacson PG. Middle Eastern intestinal lymphoma. Semin Diag Pathol 1985; 2: 210-233.
- 12 Sarpel SC, Paydas S, Tuncer İ. Varinli S, Köksal M, Akoğlu T. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. Cancer 1988; 62: 1653-1657.
- 13 Doğan A. Primer Gastrointestinal B Hücre Lenfomaları0 im-

- münohistokimyasal Çalışma. Uzmanlık tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1990.
- 14 Schultz H, Ersball J, Nissen NI, Hou, Jensen K. A simplified working formulation of non-Hodgkin's lymphomas based on quantifiable histologic criteria. *Cancer* 1989; 64: 2532-2540.
 - 15 Straus DI, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler H, Clarkson BD. The non-Hodgkin's lymphomas: I.A retrospective clinical and pathologic analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51: 101-190.
 - 16 Uygun N. Düşük ve Ara Grade'li Non-Hodgkin Lenfomalar: 278 Olgunun Geriye yönelik Klinikopatolojik Analizi. Uzmanlık tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1991.
 - 17 Tubbs RR, Fishleder A, Weiss RA, Savage RA, Sebek BA, Weick JK. Immunohistologic cellular phenotypes of lymphoproliferative disorders. *Am J Pathol* 1983; 113: 207-221.
 - 18 Newell GR, Cabanillas FG et al. Incidence of lymphoma in the US classified by the Working Formulation. *Cancer* 1987; 59: 857-861.
 - 19 Öz B. Yüksek Grade'li Habis Lenfomalarda Retrospektif Olarak Morfolojik-Klinik Değerlendirme. uzmanlık tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1990.
 - 20 Rudders RA, Delellis RA, Ahl ET, Bernstein S, Begg CB. Adult non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 2289-2299.
 - 21 Picker LJ, Weiss LM, Medeiros LJ, Wood GS, Warnke R. Review article: Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol* 1987; 128(1): 181-201.
 - 22 Norton AJ, Isaacson PG. Detailed phenotypic analysis of B cell lymphoma using a panel of antibodies reactive in routinely fixed wax-embedded tissue. *Am J Pathol* 1987; 128(2): 181-201.
 - 23 Weis JW, Winter MW, Phyllis RL, Banks PM. Peripheral T-cell lymphomas: Histologic, immunohistologic and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 411-426.

ÖZET

Non-Hodgkin lenfomaları (NHL) lenfoid kökenli malign tümörlerdir. Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1980-1990 yılları arasında tanımlanan 278 NHL olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tümörler, Working Formulation'e göre sınıflandırılmış ve klinik, patolojik ve immunohistokimyasal özellikleri incelenmiştir. Çalışma, NHL'nin klinik ve patolojik heterojenliğini göstermektedir. En sık görülen tipler, Diffüzyer B hücreli NHL ve Foliküler NHL'dir. İmmunohistokimyasal analiz, lenfoid kökeni doğrulamada ve diferansiyel tanımlamada yardımcı olmuştur. Özellikle CD20 ve CD45 (L26) antijenleri, NHL'nin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemli rol oynamıştır. Çalışma, NHL'nin klinik ve patolojik heterojenliğini göstermektedir. En sık görülen tipler, Diffüzyer B hücreli NHL ve Foliküler NHL'dir. İmmunohistokimyasal analiz, lenfoid kökeni doğrulamada ve diferansiyel tanımlamada yardımcı olmuştur. Özellikle CD20 ve CD45 (L26) antijenleri, NHL'nin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemli rol oynamıştır.