

Malt orijinli B-Cell lenfomalar

Dr. Sülen Sarıoğlu*

ÖZET

Son dekatta MALT-lenfoma adı altında ilginç bir ekstranodal lenfoma tipi tanımlanmıştır. Literatür incelenerek MALT-lenfoma patogenezi, histopatolojisi, klinik özellikleri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: MALT-lenfoma, monositoid B-cell lenfoma

MALT ORİJİNLİ B-CELL LENFOMALAR

1965 yılından sonra alfa ağır zincir hastalığının ve Akdeniz tipi lenfomanın tanımlanmasıyla primeri lenf ganglionu dışı olan lenfomaların nodal karşılıklarından farklı kökenli olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Daha sonra mukosa-associated lymphoid tissue (MALT) kökenli ayrı bir lenfoma grubu tanımlanmıştır.¹ MALT kökenli olabileceği öne sürülen lenfomalar arasında Akdeniz tipi lenfoma, immunoproliferatif small intestine disease (IPSID), barsak, mide, tiroid, meme, akciğer, Waldeyer halkası primer lenfomaları bildirilmiştir.^{1,12}

Bu grup lenfoma uzun süre lokal kalma eğiliminde olmaları, buna bağlı olarak lokal tedaviye iyi cevap vermeleri ve aynı gradedeki nodal karşılıklarından belirgin olarak iyi prognozlu olmaları, histopatolojilerinde malign lenfoid hücre toplulukları, bunların işgal ettiği epitelyal adalar, çoğu kez benign olarak izlenen plazmositer infiltrasyon ve folliküler yapıların bulunması ile dikkati çekmiştir.^{1,4}

MALT'ın iki ana alt grubu; gut associated lymphoid tissue (GALT), ve bronkus associated lymphoid tissue (BALT) bilinmektedir.² MALT histoloji ve dinamiği iyi karakterize edilmiştir. GALT ve BALT'da lenfoid dokunun mukozal nodülleri özelleşmiş epitelin altına yerleşmiştir ve bu nodüllerdeki lenfositlerin çoğunun B cell kökenli olup, sekonder foliküllerin follicular center cells (FCC)'den oluştuğu bilinmektedir. Bu foliküllere antijenik uyarın olduğu zaman FCC folikülü terkeder, bölgesel lenf nodlarına göç eder, buradan torasit duktus yoluyla sistemik dolaşıma katılırlar. Bilinmeyen bir yerde matürleşerek plazma hücresi olarak orijinlerine dönerler. Bu dönüş "homing" olarak tanımlanmış ve erken çalışmalarda FCC'nin ayrıldığı bölgeye döndüğü kabul edilmiştir.² Bu dolaşım yapısı IgA, IgM ve IgD yapan hücreler için gösterilmiştir.¹

MALT kökenli oluşu düşünülen lenfomalar üzerindeki

SUMMARY

During the last decade an interesting type of extranodal lymphoma is described under the name of MALT-lymphoma. The pathogenesis, histopathologic and clinical features of MALT-lymphoma is described on the basis of a review of the literature.

Key Words: MALT-lymphoma, Monocytoid B-cell lymphoma.

ilk çalışmalarda tümörün FCC kökenli olduğu öne sürülmüş, malign karakter kazanan FCC'nin yukarıda açıklanan mekanizmayla dolaşıma katılıp matürleşip orijinlerine monoklonal plazma hücreleri olarak döndükleri açıklanmıştır. Bu dolaşım şeklinin FCC ile plazma hücreleri arasında geçiş hücreleri bulunmamasının nedeni olduğu bildirilmiştir. Tümörün uzun süre lokalize kalması da "homing" in tümör hücreleri için de geçerli olması ve dolaşıma katılan malign hücrelerin hep aynı yere geri dönüşü ile açıklanmıştır.^{1,3}

Bu açıklamalar histolojisinde GALT ve BALT bulunduran akciğer ve barsak için kolayca uygulanabilmektedir.^{1,3} Mukozal lenfoid nodüllerin normal mide mukozasında bulunmadığı, bu organın sekretuar immünitesini mukozal lenfoid nodüllerin izlenmeye başladığı kronik gastritisin başlamasıyla geliştirdiği, benzer şekilde myoepitelyal siladenitis sonrası tükrük bezinin MALT dokusu kazandığı öne sürülmüştür. Tiroidin ise henüz sekretuar immünitenin tanımlanmadığı bir organ olduğu, ancak GUT kökenli bir organ olması yanısıra sıklıkla lenfomayla birlikte bulunan veya öncülü olan lenfositik tiroidit ve Hashimoto's tiroiditte B-cell popülasyonunun ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.²

İlginç olarak MALT lenfoması olarak tanımlanan lenfomalarda MALT bulunduran bölgelere metastazın sık olduğu ortaya konulmuştur. Örneğin nodüler lenfomalarda akciğer tutulumunun geç bir bulgu olmasına karşın, bir mide MALT lenfoması olgusunda başka organ tutulumu olmaksızın erken dönem peribronşial lenfoma tutulumu izlenmiştir. Ayrıca mide MALT lenfomalarının Waldeyer halkasını tutmaya eğilimli oldukları ve bunun aksinin de doğru olduğu ortaya konmuştur.³ Bu yüzden MALT lenfomalarının metastazlarının bu dokuyu bulunduran bölgelere de "homing" ile gerçekleştiği öne sürülmüştür.^{1,3,13}

Erken çalışmalarda MALT lenfomalarının histopatolojisi şu şekilde açıklanmıştır:

1) Malign FCC agregatı: Sentrositler (küçük ve büyük

* Sağlık Bakanlığı Onkoloji Hastanesi, Patoloji Uzmanı

cleaved hücreler), sentroblastlar (büyük noncleaved hücreler)'dan oluşur.

2) Lenfoepitelyal lezyon: FCC'lerin epitelyal oluşumları işgali ile ortaya çıkan MALT lenfomaları için tipik olarak tanımlanan oluşumdur.¹

3) Plazma hücreleri veya plazma hücreleri ve lenfositler: Bu hücreler tamamen eksik olabilir. Bu durum varlıklarının antijen bulunmasına veya inducer T-cell bulunmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür ki bunların da spesifik "homing" paternleri vardır.²

4) Folliküler yapılar: Çoğu vakada izlenir. Bunlar mide muskularis mukoza yakınına yerleşirler.^{3,4}

Ayrıca yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda B-cell markerlarla boyanma izlenmiştir. J, gamma, mü, alfa ağır zincirleri, kappa ve lamda hafif zincirleri için normal takip materyallerinde yüzey immünglobulin (SIg) ve frozen section materyallerinde sitoplazmik immünglobulin (CIg) araştırılmıştır.

CIg boyanması ile plazma hücrelerinin monoklonal boyandığı, bazı vakalarda aynı boyanmanın SIg ile FCC de de izlendiği ve bu hücrelerin aynı klonu ait olduğu öne sürülmüştür. Plazma hücrelerinin lenfoepitelyal lezyona yol açmadığı da CIg ile epitelyal adalarda hiç boyanma olmaması ile ortaya konulmuştur.^{1,2}

MALT lenfomalarının pan B-cell antikorlarla (MB1, MB2, 4KB5 gibi) reaksiyon verdiği, istisnalar dışında CD5(-) olduğu bilinmektedir. LN1 ise reaktif folliküler hücreleri şiddetle boyarken MALT lenfoma hücreleri ya reaksiyon vermez ya da paranökleer noktalanma gibi boyanma gösterirler. Bu nedenle LN1 ile reaktif folliküler merkezler belirgin olarak ortaya çıkar. Bu metodla MALT lenfomalarında dikkati çeken folliküler yapıların malign hücrelerden oluşmadığı, reaktif germinal merkezler olduğu ortaya konulmuştur.⁴ Aynı durum MALT lenfoma hücrelerini boyamayan CD10 la da folliküler yapılarda boyanma ile izlenmiştir.¹⁰ Bu bulgular modifiye avitin-biotin tekniği ile yapılan düşük düzeydeki CIg'da boyanan çalışmalarda polipolik reaktif popülasyonun reaksiyon göstermemesiyle de desteklenmiştir.⁴

Foliküler merkezlerin reaktif ve benign natürde olduğunun ortaya konulması MALT lenfomalarının kökenin FCC olduğundan uzaklaştırıcıdır. Bu yüzden MALT lenfoma hücreleri bu bulgular ışığında sentrositlere morfolojik benzerliklerinden dolayı sentrosit benzeri hücre (CCL) olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamanın kökeninde histopatolojik görünüm yanısıra, hücrelerin SIgM+, SIgA+, SIgD-, CD22+, CD23-, CD5-, KB61+, CD35(CR1)+, CD21(CR2)+ olmaları ve bu özelliklerin normal MALT dokusunda ekstrapoliküler alanda bulunan B hücrelerinde de bulunması yatmaktadır. Bu hücreler normal mukoza da selektif olarak kubbe epiteli infiltre eder ancak intraepitelyal T hücrelerinden farklı olarak kubbe epiteli dışını infiltre etmezler.⁴ Bu hücrelerin B hücre fonksiyonlarında-

ki yeri veya mukozal immünitedeki rolü hakkında az bilgi mevcuttur. İlginç olarak splenik marjinal zon hücreleri ile aynı fenotipi gösterirler. Splenik marjinal zon hücreleri de CCL gibi B hücre folliküllerini sararlar ve sitolojik olarak sentrositlere benzerler, T bağımsız antikor cevaplarını kendilerinde toplarlar ve özel olarak bakteriel kapsid antijenleri ile ilgilenmede etkilidirler. Bunların dolaşımla geldikleri bilinmektedir ancak dolaşıma dönmeyiz. Bu dolaşıma katılmama eğer CCL bu hücre ile aynı kökenli ise MALT lenfomalarının iyi prognoz ve geç yayılımını açıklamada yardımcı olacaktır.^{4,14}

Ayrıca MALT lenfomalarının kökeninin dolaşıma katılan bir FCC olmasının araştırılması amacıyla, Liang R. ve Ark.ın çalışmasında 20 MALT lenfomalı hastada periferik kan ve kemik iliğinde JH ve CB gen probe'ları kullanılarak DNA transfer çalışmasıyla dolaşımda ve kemik iliğinde lenfoma hücreleri araştırılmış, kanda hiçbir vakada rastlanmamış, 2 vakada kemik iliğinde izlenmiştir. %5 hücreden fazlasını değerlendirebilen bu çalışmanın bu grup lenfoma için bilinen proto-onkogen bulunmaması nedeniyle polimerase-chain reaction ile daha sensitiv olarak çalışılmadığı bildirilmiş, ancak bu bulguların homing mekanizmasını desteklemediği de açıklanmıştır.¹⁵

FCC kökenli non-Hodgkin lenfomalarındaki (NHL) en sık karyotipik anomali bcl-2 gen rearanjmanı olan t(14;18)'dir. Ancak bu rearanjman birçok hematopoietik malignitelerde de bildirilmiştir. Pan L. ve ark.ın 21 MALT lenfoma ve 8 folliküler lenfoma üzerindeki çalışmasında bcl-2 gen rearanjmanı hiçbir MALT lenfomasında izlenmemiş, %75 folliküler lenfomada saptanmıştır. Böylelikle iki lenfoma grubunun genetik düzeyde akraba olmadıkları ortaya konulmuştur.¹⁶

Splenik marginal zone hücreleri Ling ve ark. tarafından Ki-B3(-) B hücreler olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin lenf ganglionlarının marginal zonlarında da bulunduğu saptanmıştır. Aynı tip hücrelerin lenf ganglionlarında 1985 yılında tanımlanmış olan monositoid B-cell lenfomaların (MBCL) küçük hücreli tipinde bulunması nedeniyle bu lenfomaların da kökeninde splenik marginal zon tipi hücrelerin bulunduğu düşünülmektedir. Fakat MBCL'nin orta boy hücreli tipi Ki-B3(+)'tir ve bunların da sinüslerin Ki-B3(+) monositoid B hücrelerinden köken aldığı ya da iki hücre grubunun ilişkili olduğu ve marginal zone hücrelerinin her iki grubun prekürsörü olduğu öne sürülen iki görüştür. Bu lenfoma grubunda prognozunun diğer nodal NHL'lardan iyi olduğu dikkati çekmiştir.¹⁷ Bu bulgularla MBCL'nin MALT lenfomaları ile benzerliği birçok araştırmacının dikkatini çekmiş, iki lenfomanın üstüste binen özellikleri olduğu vurgulanmıştır.^{17,24}

MBCL ve MALT lenfoma lenf ganglionu metastazlarının histopatolojik ve immünohistokimyasal karşılaştırmalarının yapıldığı Nizze ve ark.ın çalışmasında, iki lezyonun son derece benzer olduğu, MBCL vakalarının 1/3 kısmın-

da daha sonra bir MALT organına yayılım izlendiği, MALT lenfomalarında %25 vakada görünümünde lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir.¹⁷ MBCL ve MALT lenfomalarının sık birlikteliği veya metastazlarının benzerliği nedeniyle hastadaki primerin hangisi olduğunun ortaya konulması amacıyla yeterli stajelendirme çalışmalarının yapılması gerektiği ve lenf ganglionu kökenli bir MBCL tanısı verilirken altta yatan bir MALT lenfoma bulunabileceği akıldan tutulmalıdır.²⁴ MBCL ile ilgili çalışmalarda bu hastalığın sıklıkta immün hastalıklarla birlikte bulunduğu bildirildiği halde MALT lenfoma ilgili çalışmalarda bu tip bir bilgiye rastlanmamıştır.^{22,24} MBCL'de bildirilen komposit lenfoma sıklığı, MALT lenfoması olarak tanımlanan tiroid, tükrük bezi ve pulmoner lenfomalarda da bildirilmiştir.^{9,25}

Chan ve ark.ın 48 mide lenfoması üzerindeki çalışması bu konuda ilginç ve dikkat çekicidir. Çalışmadaki 12 vaka düşük grade, 26 vaka yüksek grade, 10 vaka karışık yüksek ve düşük grade olarak değerlendirilmiştir. Özellikle karışık grupta düşük grade komponentte sık lenfoepitelyal lezyonlar bulunduğu, yüksek grade alanlarda çoğu sentroblast benzeri nükleuslu, ancak farklı olarak geniş bazofilik sitoplazmalı, blastik hücreler ve immünoblast ve plazmoblastlardan ayrılamayan hücreler saptandığı, bu hücrelerin lenfoepitelyal lezyon yapmaktan çok epiteli harap ettikleri bildirilmiştir. Lambda zinciri düşük gradeli sahalarda perinüklear, yüksek gradeli sahalarda ise sitoplazmada yaygın olarak gösterilmiş, her iki hücre grubunun da MB1, MB2, L26(+), MT1, UCHL(-) olduğu, ancak daha çok yüksek grade sahalarda olmak üzere MT1 ve UCHL1(+) T hücre infiltrasyonu bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgularla en azından komposit görünümdeki bir grup lenfomanın aslında farklı diferansiasyon sahaları gösteren tek bir lenfoma olduğu, saf yüksek gradeli olanların ise tamamen diferansiye kısmını yitirmiş MALT lenfomaları olabileceği öne sürülmüştür. Diğer ektranodal komposit MALT lenfomalarında ve saf high grade lenfomalarda da aynı durumun söz konusu olabileceği ve araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.²⁵

BC1-2 proteini nontümör B hücrelerinde bir iç membran proteindir ve B hücre serisinin programlanmış hücre ölümünü bloke ederek surviv avantajı sağladığı saptanmıştır. Bu protein özellikle Go/G1'deki nonproliferatif dönemdeki küçük lenfoid hücrelere aittir. Lenfomalarda BC1-2 ve Ki-67 (nükleer proliferasyon antijeni) ile çift boyama yapılarak proliferen hücrelerde bc1-2 proteini yapısının bulunduğu ortaya konulmuştur. Germinal merkez B hücrelerinde negatif olan bu protein, folliküler lenfomalarda %90 pozitif bulunmuştur. Bc1,2(+) lenfomaların prognozunu bc1-2(-) olanlara göre daha kötü olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca lenfomalarda bu proteinin bulunmasının sadece t(14:18)'e bağlı olmadığı bildirilmiştir. Bu protein Villuendas ve ark.ın çalışmasında

39/48 nodal yüksek gradeli lenfomada(+) bulunurken sadece 1/15 MALT kökenli lenfomada (+) bulunmuştur. Bunun da MALT lenfomalarının iyi prognozlu olma nedenlerinden biri olabileceği bildirilmiştir.²⁶ Bc1-2 proteininin MBCL'de de(-) bulunduğu Ngan ve arkadaşlarının çalışmasında da bildirilmiş, yalnızca bir komposit lenfomada pozitifliği gösterilmiştir.^{24,27}

MALT lenfomalarında sitogenetik çalışmalar yapılmış, bc1, bc2 ve c-myc aranjanmaları(-) bulunmuş, 1,3,7 kromozomlara rastlayan yineleyen anomaliler saptanmış ancak bunlar spesifik tek bir karyotip olarak özetlenememiştir.

MALT LENFOMALARI KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Primer B hücre gastrik lenfomaları 6,7 dekatta siktir, ancak giderek artan sayıda daha genç hastalarda tanımlanmaktadır. Az vakada gastrik lenf nodlarının erken tutulumu izlenmiştir, bu lenf nodları dışına yayılım geç ve terminal bir fenomendir. Lokal tedaviye cerrahi ve radyoterapiye genellikle iyi yanıt verir. Prognoz genellikle grade-den çok stage ile ilişkilidir. Prognozun iyiliği patolojları şaşırtmış ve hatalı olarak "psödo lenfoma" olarak tanımlanmıştır.⁴

Gastrik lenfomaların histopatolojik üç ana komponenti şunlardır: 1) CCL, 2) Plazma hücreleri, 3) Reaktif folliküler yapılar. CCL tanımının nedeni bu hücrelerin follikül merkezi kökenli sentrositlere (small cleaved cells) morfolojik benzerliğidir. Ancak bu hücreler birçok farklı görünümde olabilir. Bazı vakalarda orta boydadırlar (küçük lenfositlerden hafif büyük), klasik sentrosit kadar olmasa da düzensiz şekilli, yoğun nükleusludurlar. Sitoplazmaları sıklıkla berrak, belirgin sınırlıdır, bu da hairy cell'e benzer bir görünüm verir. Çoğu vakada FCC'ye benzerlik daha belirgindir ancak değişen sayıda daha büyük nükleoluslu transforme hücreler infiltrat içinde görülebilir. Daha yüksek gradeli gastrik lenfomalarda CCL daha büyüktür ve sentroblastlara hatta immünoblastlara benzerler. Bizar multinükleer formlarda bulunabilir ve bunlar geçmişte Reed-Sternberg hücreleri olarak yanlış tanımlanmıştır.

CCL'nin önemli ve tanımlayıcı bir özelliği mukozal epiteli işgal ederek karakteristik lenfoepitelyal lezyonlar oluşturmalarıdır. Varlıklarının sitolojik grade ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü kötü diferansiye lenfomalarda hiç bulunmazlar.⁴

CCL'nin gastrik lenf nodlarını tutması da yüksek derecede tanımlayıcıdır. Interfolliküler alanda infiltrat oluşturlar, foliküller replase oldukça nodular veya diffüz pattern ortaya çıkar.^{4,17}

1/3 gastrik lenfomada plazma hücresi diferansiasyonu ortaya çıkar ve plazma hücreleri bizar olmadığı sürece neoplastik natürleri ancak hafif zincir monoklonallığı gösterilerek ortaya konulabilir. Plazma hücre infiltrasyonu

subepitelyaldır, noninvazivdir, lenfoepitelyal lezyon oluşturmaz ve mitoz göstermez.

Foliküller çoğu vakada belirgin bir bulgudur. Muskularis mukoza yanında CCL infiltrasyonunun altında yerleşmeye eğilimlidirler. Çok baskın olup folliküler lenfoma düşündürülebilirler ve CCL ile işgal edilmiş olabilirler.^{4,31}

Isaacson ve ark.'ın çalışmalarında MALT kökenli olarak tanımlanan organ lenfomaları arasında tiroid, tükrük bezi ve pulmoner lenfomalar bildirilmiştir.^{1,4} Ancak tiroid ve tükrük bezi lenfomalarını MBCL grubuna dahil eden çalışmalar da mevcuttur.^{22,24} Isaacson'un çalışmalarında MALT orijinli olabileceğinden söz edilmeyen meme primer lenfomaları (PML)'nin de en azından bir kısmının bu gruptan olabileceği öne sürülmektedir.^{5,29} Bu orijin üzerinde durmayan çalışmalar olduğu gibi,³⁰ MBCL grubundan oldukları da bildirmiştir.⁶

PML nadirdir ve literatürde toplam 350 vaka bildirilmiştir.²⁹ Hugh ve ark. PML'nin iki klinikopatolojik tipi olduğunu öne sürmüşlerdir:

1) Hamile ve laktasyondaki kadınları etkileyen, ortalama 38 yaşta izlenen, bilateral, diffüz, hızlı fatal, Burkitt lenfomaya karşılık gelen tip,

2) İleri yaş grubunu etkileyen, ortalama 58 yaşta izlenen, daha iyi prognozlu grup.

İkinci gruptaki lenfomaların çoğunun MBCL kökenli oldukları, hatta birinci grubunda aynı sınıfta olabileceği öne sürülmüş, bu vakaların histolojik görünümünün MALT lenfoma ile aynı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada 2 vakada L26 (pan B) (+) sahalarda östrojen reseptör (+) bulunması PML'nin bir bölümünün MALT'ın hormon bağımlı bölümüne karşılık geldiğini düşündürmüştür.⁶

Primer tiroid B cell lenfomaları (PTL) predominant olarak yaşlı kadınlarda ortaya çıkar.⁹ Ortaya çıkmaları için altta yatan Hashimoto veya lenfositik tiroidit bulunması gerektiği öne sürülmüştür.⁴ Normal toplumda postmor-

tem %22 lenfositik tiroidit izlenirken PTL'li tiroidlerde %100 lenfositik tiroidit izlenmiştir. Anscombe ve ark.'ın 76 vakalık PTL serisinde %77 lenfoepitelyal lezyon saptanmıştır. 5 yıllık surviv %77 olarak bildirilmiştir. Bu lenfomaların Hashimoto ile ilişkisine de dikkat çekilmiş, Hyjek ve ark.'ın çalışmasında Hashimoto tanısı alan vakaların bazılarında monoklonal hücre popülasyonları ortaya çıkartılmış ve bunların gerçekte PTL oldukları açıklanmıştır.⁹

Normalde MALT bulunmayan tükrük bezlerinin bu yapıyı myoepitelyal sialadenitisin (MESA) bir parçası olarak kazandıkları öne sürülmüştür.⁴ Histopatologlar için zor bir tanısal sorun olan primer tükrük bezi lenfomaları MESA ile sıklıkta içi içe olabilmektedir. Gelişen immünohistokimyasal yöntemler iki hastalığın ayrımı için daha önce öne sürülen folliküllerin ve myoepitelyal adaların varlığının yetersiz kaldığını ortaya koymuştur. Monotipik proliferatif alanların, myoepitelyal adaların bol bulunduğu dönemde de izlendiği ortaya konulmuştur.³¹ Fischleder ve arkadaşlarının çalışmasında 8 MESA vakasında klonal immünglobulin rearanjmanları saptanmıştır.³² Önemli soru MESA'da monotipik infiltratın bulunması halinde veya immünglobulin gen rearanjmanı gösterildiği durumda tanının lenfoma olup olmayacağıdır ve bu sorular prognozun çok iyi olmasından dolayı çelişkili yorumlara yol açmaktadır.^{31,32}

Sonuç olarak MALT lenfomalarının tanımlanması ekstranodal lenfoma tanımlarını tamamen değiştirmiş, dikkat çekici iyi prognozlu lenfomaların gelişim mekanizmasına ve davranışına büyük ölçüde ışık tutmuştur. MBCL ile bağlantısı halen tamamen açıklanamamış olan bu B cell lenfoma son yılların ilginç çalışmalarına konu olmuş ve olmaya devam eden, artık patoloğların ve klinisyenlerin tanıyıp bilmeleri gereken bir lenfoma grubu haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

- 1 Isaacson P, Wright D.H., Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue, a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
- 2 Isaacson P., Wright D., Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-2524.
- 3 Hernandez J.A., Sheehan W.W., Lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue; signet ring cell lymphomas presenting in mucosal lymphoid organs. *Cancer* 1985; 55:592-597.
- 4 Isaacson P.O., Spencer J., Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11:445-462.
- 5 Lamevac J., Jancar J., Primary malignant lymphoma of the breast, lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue, *Cancer* 1987; 60:3033-3041.
- 6 Hugh J.C., Jackson F.I., Hanson J., Poppema S., Primary breast lymphoma, An immunologic study of 20 new cases. *Cancer*; 1990; 66:2602-2611.
- 7 Anscombe A.M., Wright D.H., Primary malignant lymphoma of the thyroid-a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathol* 1985; 9:81-97.
- 8 Tennvall J., Stahl E., Akerman M., Primary localized non-Hodgkin's lymphoma of thyroid: a retrospective clinicopathologic review. *Eur Jeur Surg Oncol* 1987; 13:297-302.
- 9 Hyjek E., Isaacson P.G., Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-1326.
- 10 Wotherspoon A.C., Soosay G.N., Diss T.C., Isaacson P.G., Low-grade primary B-cell lymphoma of the lung, An immunohistochemical molecular and cytogenetic study of a single case. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 655-660.

- 11 Petrella T., Bron A., Foulet A., Arnould L., Chirpaz L., Michiels M., report of a primary lymphoma of the conjunctiva, a lymphoma of MALT origin? *Pat Res Pract* 1991; 187:78-84.
- 12 Kaplan M.A., Pettitt C.L., Zukerberg L.R., Harris N.L., Primary lymphoma of the trachea with morphologic and immunophenotypic characteristics of low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg pathol* 1992; 16(1): 71-75.
- 13 Ree H.J., Rege V B, Kinsley R E, Thayer W R, D'amico R P, Song J V, Crowley J P, Malignant lymphoma of the Waldeyer's ring following gastrointestinal lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 1528-1535.
- 14 Isaacson P G, Spencer J, Finn T, Primary T-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986; 17:72-82.
- 15 Liang R, Chan V, Chan T K, Todd D, Ho F, Immunoglobulin gene rearrangement in the peripheral blood and bone marrow of patients with lymphomas of the mucosa associated lymphoid tissues. *Acta Haemathol* 1990; 84: 19-23.
- 16 Pan L, Diss T C, Cunningham D, Isaacson P G, The bc1-2 gene in primary B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1989; 135:7-11.
- 17 Nizze H, Cogliatti S B, Schilling C V, Feller A C, Lennert K, Monocytoid B-cell Lymphoma: morphologic variants and relationship to low grade B-cell of the mucosa associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1991; 18:403-414.
- 18 Sheibani K., Sohn C C, Burke J S, Winerg C D, Wu A M, Rappaport H, Monocytoid B-cell lymphoma; a novel B-cell neoplasm, *Am J Pathol* 1986; 124: 310-318.
- 19 Cousar J B, McGinn D L, Glick A D, List A F, Collins R D, Report of an unusual lymphoma arising from parafollicular B-lymphocytes (PBLs) or so called "monocytoid" lymphocytes, *Am J Clin Pathol* 1987; 87:121-128.
- 20 Brody J I, Parafollicular B lymphocytes, *Am J Clin Pathol*, 1987;88:393.
- 21 Cousar J B, Glick A D, Collins R B, The Author's reply, *Am J Clin Pathol* 394.
- 22 Ngang B., Warnke R. A., Wilson M., Takagi K., Cleary M., Dargman R., Monocytoid B-cell lymphoma; A study of 36 cases. *Hum Pathol* 1991; 22: 409-421.
- 23 Cogliatti S B, Lennert K, Hansman M L, Zwingers T L, Monocytoid B-cell lymphoma: clinical and prognostic features of 21 patients, *J clin Pathol* 1990; 43: 619-625.
- 24 Sheibani K, Burke J S, Swartz W G, Nademanee A, Winberg C D, Monocytoid B-cell lymphoma; clinicopathologic study of 21 cases of unique type of low-grade lymphoma, *Cancer* 1988; 62: 1531-1538.
- 25 Chan J K C, Isaacson P G, Relationship between highgrade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MAL Toma) of the stomach, *Am J Pathol* 1990; 136:1153-1164.
- 26 Villuendes R, Piris M A, Orradre J R, Mollejo M, Rodriguez R, Morente M, Different bc1-2 protein expression in high-grade lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue, *Am J Pathol* 1991; 139: 989-993.
- 27 Isaacson P G, Wotherspoon A C, Diss T C, Pan L X, bc1-2 expression in lymphomas, *Lancet* 1991; 337:175-176.
- 28 Wotherspoon A C, Pan L, Diss T C, Isaacson P G, Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, *Cancer Genet Cytogenet.* 1992; 58:35-38.
- 29 Giardini R, Piccolo C, Rilke F, Primary non-Hodgkin lymphomas of the female breast, *Cancer* 1992; 69: 725-735.
- 30 Smith M R, Brustein S, Straus D J, Localized non-Hodgkin's lymphoma of the breast, *Cancer* 1987; 59: 351-354.
- 31 Hyjek E, Smith W J, Isaacson P G, Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis, *Hum Pathol.* 1988; 19: 766-776.
- 32 Fishleder A, Tubbs R, Hesse B, Uniform detection of immunoglobulin-gene rearrangements in benign lymphoepithelial lesions. *N Eng J Med*, 1987; 316: 1118-1121.