

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

WORKİNG FORMULATION'UNA GÖRE NON-HODGKİN LENFOMALARIN SINIFLANDIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç.Dr.Adem ARSLAN

Dr.Fahri YILMAZ

DİYARBAKIR - 1995

ÖNSÖZ

Patolojide Non-Hodgkin lenfomaların sınıflandırması kadar tartışmalı ve karmaşık bir konu hemen hemen yoktur. Nitekim farklı zamanlarda 6 ayrı sınıflandırma şemasının ortaya çıkması da bu görüşü desteklemektedir. Bununla ilgili olarak 1982 yılında uluslararası çalışma panelinde ortaya atılan Working Formülasyonu tüm bu tartışmaları ve karmaşayı çözmeye yöneliktir. Biz de tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve klinik ile tam bir uyum içinde olan Working Formülasyonunu kullanarak Non-Hodgkin lenfoma vakalarını yeniden sınıflandırarak dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde elde edilen verilerle birlikte değerlendirdik.

Bu çalışmanın yapılmasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm dekanımız ve Patoloji Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a, tez hocam sayın Doç. Dr. Adem ARSLAN'a, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç Dr. Halil BENGİSU'ya, Yrd. Doç. Dr. Atiye TEMİZ'e ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim SARI'ya, tezimin hazırlanmasında üstün gayretlerini gördüğüm mesai arkadaşım Dr. Ali Kemal UZUNLAR'a, diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Patoloji çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Diyarbakır-1995

Dr. Fahri YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GENEL BİLGİLER	1
LENF NOD BİYOPSİSİ	3
NHL 'LARA GİRİŞ	6
NHL'LARIN KLASİFİKASYONU.....	8
WORKİNG FORMULASYONU.....	11
ETYOLOJİ PATOGENEZ.....	21
TANI VE EVRELENDİRME.....	24
MATERYAL VE METOD.....	25
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR.....	48

GENEL BİLGİLER

Lenfatik organlar esas itibarıyla lenforetiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Lenforetiküler doku lenfoid organlardan ve lenf düğümçüklerinden ibaret nodüler şekilde veya diffüz lenforetiküler doku olarak bulunabilirler. Lenfatik organlar şunlardır.⁽¹⁾

1- Mukozaların lenfatik dokusu

2- Tonsillalar

3- Lenf nodları

4- Dalak

5-Timus

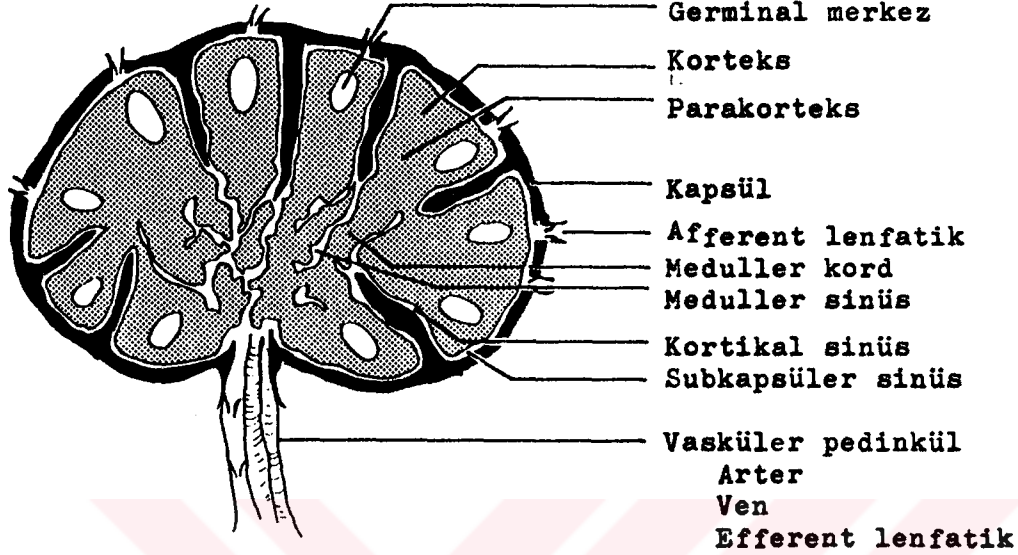
Lenf Nodları;

Lenf damarları yolu boyunca, bunlara takılmış 1-25 mm. capında belirgin sınırlı oluşumlardır. Nodlarda kan damarlarının girip çıktığı girinti yerine hilus denir. Gelişkin bir lenf düğümü bağ dokusundan bir kapsülle sarılmıştır.⁽¹⁾ Lenf nodları fibröz kapsül, trabekül sinüs sistemi, kan damarları, retikulum hücreleri, retikülün iplikcikleri, mobil immun hücreler, lenfositler, makrofajlar ve mobil retikulum hücreleri gibi fonksiyonel organizasyonu sağlayan bir çok bölüm ve hücreden oluşmuştur.⁽²⁾

Nodülün sinüsleri birbiri ile bağlantılı subkapsüler, kortikal ve medüller sinüslerden oluşmuştur. Kortikal sinüsler medüller sinüslere doğru gider ve daha büyük hale gelerek parankimi medüller kordlara bölerler. Sinüslerdeki ana immun hücreler makrofajlardır, lenfositler daha azdır. Plazma hücreleri medüller kordlarda ve sinüslerde boldur.

Lenf nodu içerisinde dış korteks, parakorteks ve medulla olmak üzere üç yapısal ve fonksiyonel bölge mevcuttur. (Resim-1) Lenf folikülleri normal lenf nodunun korteksini gösterirler. Sekonder folikül veya germinal merkez antijenik olarak uyarılır ve karakteristik olarak subkapsüler sinüsün altındaki dış kortekste bulunur. Primer foliküller uyarılmaz. Primer foliküller retikulum hücrelerinden oluşmuş germinal merkez ve bunu çevreleyen içte büyük lenfositler en dışta da küçük lenfositlerden oluşmuştur. Germinal merkezler foliküler merkez hücreleri olarak isimlendirilen ve çok sayıda mitotik aktivasyon gösteren lenfositler , dentritik retikulum hücreleri, yıldızlı gök makrofajları olarak isimlendirilen fagositik retikulum hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler önemli antijenik fonksiyon gösteren

hücrelerdir.⁽³⁾ Parakorteks morfolojik olarak germinal merkezden daha basittir. Bu alan oldukça az hücrelidir ve esas itibarıyla küçük lenfositleri ve az sayıda daha büyük lenfositleri kapsar.



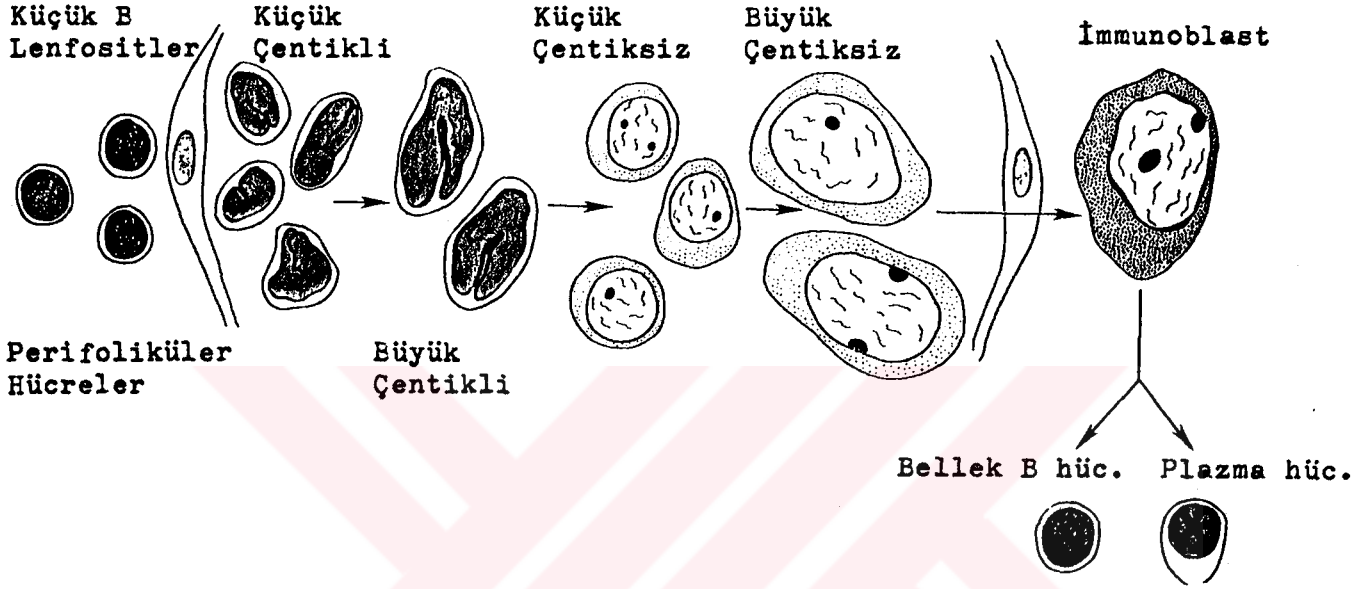
Şekil 1: Lenf nodunun anatomik yapısı

İç korteksin alt tarafına medulla denir. Medulla sinüsler etrafında düzenlenmiş vasküler lenfoid dokunun serbestçe anastomozlaştığı vasküler yapıları içeren lenfoid dokudan ibarettir. Bu alanın ana hücreleri plazma hücreleridir.⁽⁴⁾

Lenf nodunun anatomisi fonksiyonel bölümleri ile direkt alakalıdır. Sinüsler makrofaj aktivitesi, dış korteks ve foliküller başlıca B lenfosit aktivitesi, parakorteks başlıca T lenfosit aktivitesi ve medulla plazma hücresi matürasyonu , immünglobulin üretimi ve salgılanması ile ilgilidir. Parakorteksteki timus kaynaklı T lenfositler ve perifoliküler alanlardaki kemik iliği kaynaklı matür küçük B lenfositler antijenler veya nonspesifik mitojenler tarafından uyarıldıkları ve farklılaştıkları zaman, bunların histolojik şekilleri değişir. Bu değişim perifoliküler alanlardan germinal merkeze gelen B lenfositlerde ve parakorteksteki T lenfositlerde görülür. Küçük B lenfositler perifoliküler alanlardan germinal merkezlere girer ve intermediet hücrelere çevrilir. Bunlar sonunda büyük çentikli ve çentiksiz foliküler merkezli hücrelere döner. Morfometrik çalışmalar çentikli ve çentiksiz hücrelerin

transformasyonlarının paralel olarak aynı zamanda olduğunu göstermiştir.⁽⁵⁾

(Şekil-2) Büyük hücreler para- korteksin yakınına göç ederler ve tam transforme olmuş B lenfositlere dönerler. Bunlara B İmmunoblast denir. Bunlar sonradan plazma hücrelerine veya küçük hafıza hücrelerine farklılaşabilirler. T lenfositler parakortekste farklılaşarak efektör veya hafıza hücrelerine dönüşürler. Lenfositler lenfatik damarlar boyunca dolaşırlar.



Şekil-2 : Foliküler merkez hücre transformasyonu

LENF NOD BİYOPSİSİ

Diğer tüm cerrahi girişimler ve histopatolojik çalışmalar gibi dikkatle uygulanmalı, hafife alınmamalıdır. Biyopsi yapılmadan önce hastanın klinik tablosu, biyopsinin amaçları, biyopsinin uygulama tekniği, biyopsi ile elde edilecek materyalin değerlendirilme şekilleri konusunda, klinisyen, cerrah ve patolog arasında kurulacak üst düzeyde işbirliği ve uyum başarıya ulaşmak için gerekli ortamın sağlanmasında temel oluşturur.⁽⁶⁾

Hastanın mevcut ve geçmişteki şikayet ve hastalıkları ile ilgili ayrıntılı anamnez alınması ve tam bir fizik muayenesinin yapılması şarttır. Klinik tablo göz önüne alınarak tam kan sayımı, periferik yayma ve diğer hematolojik tetkikler, biokimyasal, mikrobiyolojik, serolojik ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Tüm bu incelemelerden elde edilen bilgiler çoğu kez biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırabilir veya ertelenmesine yol açabilir. Ayrıca bu bilgiler cerraha, materyalin değerlendirilmesinde de patoloğa yol gösterici olacaktır.⁽⁶⁾

Lenf Nodu Biyopsi Endikasyonları

1- Klinik olarak nedeni açıklanamayan ve belirgin bir lenf nodu büyümesinde tanı koymak amacıyla.

2- Klinikte sebebi kesin olarak açıklanamayan ateş, kilo kaybı v.b. diğer semptom ve bulgularla birlikte lenfadenopatinin bulunduğu durumlarda tanı koymak veya tanıya gidişte destek olmak amacıyla .

3-Diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile ortaya çıkan muhtemel bir tanıyı doğrulamak amacıyla.

4-Bilinen malign bir hastalığın yaygınlık derecesini değerlendirmek amacıyla.

5-Malign lenfomalı hastalarda hastalığın seyrini izlemek amacıyla. Nod biyopsileri Hodgkin hastalığında bir evreleme laparotomi operasyonu sırasında alınır. İlave olarak diğer nodların eksizyonu hastalığın seyrini gösterebilir. Biyopsi için iki spesifik endikasyon vardır.⁽⁶⁾

I- Etkin olduğu düşünülen tedaviye rağmen devam eden lenfadenopatinin varlığı: Üç olasılık söz konusudur.

a-Tedavi başarılıdır. Lenfomalının lenf nodu destrüksiyona uğramıştır.

Ancak gelişen fibrozis ve hiyalinizasyon lenfadenopatinin devamına yol açmıştır.

b-Tedaviye cevap yoktur. Hastalık devam etmektedir.

c-Primer hastalıktan farklı bir hastalık söz konusudur. Burada daha çok mevcut lenfomanın blastik değişimi sonucu daha yüksek gradli lenfoma gelişimi söz konusudur. Daha nadir olarak tamamen farklı bir hastalık (tbc, mantar infeksiyonu, v.b.) söz konusu olabilir. Böyle kalıcı lenfadenopatinin kesin sebebini bilmek hastanın ileri tedavisinde önemlidir. Malign lenfoma veya lösemi tam iyileşmesinde (önceden tam iyileşmesi sağlanmış hastada) yeni lenfadenopatilerin görülmesi biyopsinin tekrarını gerektirir.⁽⁶⁾

II- Etkin olduğu düşünülen tedavi sonrasında klinik olarak remisyon giren hastada tekrar lenfadenopatinin gelişmesi. Burda da üç durum söz konusu olabilir.

a- Primer hastalıkla ilişkisiz bir nedene bağlıdır

b- Primer hastalık nüks etmiştir.

c- Primer hastalık tip değiştirerek nüks etmiştir.⁽⁶⁾

Lenf Nodunun Biopsi Tekniği

Lenf nodu biyopsisi tecrübesez kişilere hiçbir zaman bırakılmamalıdır. Patolojik bir lenf ganglionunu istenilen şekilde ve tam olarak çıkarmak çoğu kez üst düzeyde bir teknik ve tecrübeyi gerektirir. Lenf nodu çıkarılırken bütünlüğünü korumalı ve travma minimum olmalıdır. Travma kapsülü yırtar, yapıyı bozar, lenfoid hücreleri zedeler. Bu tip biyopsilerde tanıya gitmeye çalışmak hata yapma riskini arttırır.⁽⁶⁾

Biopsi için nodun seçimi de önemli bir konudur. Erişkinde inguinal bölgedeki lenf nodları eskiden geçirilmiş lenfadenitler ve nedbe dokusu gelişimi nedeniyle, aksiller bölgedeki lenf ganglionları santral yağlanma göstermeleri nedeniyle tercih edilmezler. Patologlar genellikle servikal nodları en iyi tercih ederler. En iyi tercih edilecek nod en büyük olanıdır. Bir tane büyük nod varsa çıkarılır. Küçük nod alınırca tanı yanlış olabilir. Eğer çok fazla büyük nod varsa birkaç nod çıkarılabilir. Bu teknikler başlıca yüzeysel lenf nodlarına uygulanır. Cerrahların aksine patologlar genellikle daha derin yerleşimli daha büyük ve çevreye yapışıklığı daha çok olan nodları tercih ederler. Klinisyen ve patoloğun, histopatolojik değişiklikleri yansıtmaya ihtimali en yüksek lenf nodunu belirterek cerrahı yönlendirmesi önerilmektedir. Mediastinal nodlar torakoskopi sırasında çıkarılabilirler. Ancak bu yöntemle travmatize etmeden yeterli kalitede materyal elde edilemeyebilir ve torakotomiye ihtiyaç gösterebilir.⁽⁶⁾

Abdominal nodlar günümüzde tanı veya evreleme amacıyla çıkarılabilmektedir. Hodgkin Hastalığında hastalık çok ileri evrelerde değilse mezenter lenf ganglionu tutulumu da nadir olduğundan biyopsi her zaman önerilmez. Mezenter lenf nod biyopsileri önemli derecede yapışıklık oluşturma riski taşırlar. Büyümüş , patolojik görünümlü bir mezenter lenf nodu görüldüğünde biyopsi önerilir. Skalen lenf nod biyopsisi hastalığın etyolojisi hakkında iyi bilgi verir .Örneğin sarkoidoz, karsinoma v.s..⁽⁶⁾

Lenf Nodu Biyopsi Materyaline Yapılan Uygulamalar

Vakaların çoğunda kaliteli ve iyi boyanmış parafin blok kesitleri doğru tanıya ulaşmak için yeterlidir. Ancak özel durumlarda ilave araştırmalar gereklidir. Vakaya ait klinik bilgiler, operasyon sırasındaki bulgular ve nodun makroskopik incelenmesi sonucunda elde edilen izlenimler materyale uygulanacak ilave yöntemler için yol göstericidir.⁽⁶⁾

İdeal inceleme nodun vücuttan çıkarılır çıkarılmaz patoloğ tarafından makroskopik olarak incelenmesi ile başlar ve cerrahla patoloğ arasında iyi bir işbirliği gerektirir. Eksize edilen lenf nodu kullanılmamış bistirü ile transvers olarak ikiye bölünür. Şayet enfeksiyon varsa bir yarısı hemen kuru steril bir kaba alınarak bakteriyolojik araştırma için gönderilmelidir. Taze doku ile çalışılırken enfeksiyon riski daima düşünölmeli, dikkatli olunmalı ve eldiven kullanılmalıdır.

Materyal kısa süre içerisinde patoloğa ulaştırılabilecekse tesbit edilmeden taze olarak gönderilmelidir. Materyal gazlı bez içinde veya kurumaya yol açabilecek şekilde gönderilmemelidir. Serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez veya tamponlanmış izozmolar çözelti içinde tercihen kuru buz soğutmalı plastik kap içinde gönderilmeli, su ile temasından kaçınılmalıdır. Materyal kısa sürede patoloğa ulaştırılamayacaksa dokundurma (imprint) preparatları hazırlanır ve doku parçaları uygun bir fiksatif içine konularak dokundurma preparatları ile birlikte patoloji laboratuvarına gönderilir.

Nodölün geniş yüzeyine paralel ve yüzeyel geçen ince bir kesit yapılarak kapsöl subkapsöler düzeyden ayrıtılır. Daha sonra zaman kaybetmeden ve kapsöler büzölme, çekilme olmadan kesit yüzeyi aşığıya, nemli bir yüzeye gelecek şekilde konur ve ilk kesit yüzeyine paralel olmak üzere iki milimetre kalınlığında seri kesitler yapılır. İşlemler keskin kullanılmamış bistürü veya jilette yapılmalıdır. Kesit yüzeyine temiz, yağsız lam dokundurulur. İlk dokundurmalar genellikle daha kalın olur. Bu preparatlara daha çok yaş fiksasyon uygulanmalıdır. Preparatlar derhal %95 ethanol veya absolu metanolde tesbit edilir. Daha sonraki dokundurma preparatları daha ince hücre tabakası içerirler. Bunların havada kurutularak giemza boyası ile boyanması önerilir. Yaş fiksasyon uygulanan preparatlar HE, PAP, Giemza ile boyanarak incelenebilir. Havada kurutulan preparatlara May Grunwald, Giemza veya Romanowsky uygulanabilir.

Taze nodölün bir bölümünden hücre süspansiyonları hazırlanabilir. Bu süspansiyonlar immunfenotiplemede, sitogenetik çalışmalarda, genotiplemede, DNA, RNA ve protein ekstraksiyonunda kullanılabilirler. Geri kalan parçalar parafin blok takibi uygulanmak amacıyla uygun fiksatiflere alınırlar. Bu dokular nodun kapsölünü, perikapsöler yumuşak dokuyu, nodun parankimini kesintisiz bir şekilde bir arada içerecek ve 2-4 mm. kalınlığında olacak şekilde kullanılmamış bistürü veya jilet ile kesilerek hazırlanmalıdır.⁽⁶⁾

NON-HODGKİN LENFOMALARA GİRİŞ

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) primer veya sekonder diferansiasyon gösteren hücrelerden çıkar. B lenfositlerin diferansiasyonunda; iki faz vardır. Birinci faz primer diferansiasyonu yansıtır ve antijene bağımlı değildir. İkinci faz ise antijene bağımlıdır ve sekonder diferansiasyon ya da transformasyon adını alır. Birinci fazda multipotent stem hücreden kökenini alan B lenfositler matürasyon gösterir. Yüzey immunglobulinlerini oluşturur ve sonuçta immuno komponent virgin lenfosit haline gelir. Çocukluk çağı lenfomalarının çoğunluğu bu devre ile ilişkilidir. Örneğin lenfoblastik lenfoma. İkinci fazda ise antijenik uyarı alan B lenfositler folikül merkezlerinde bir dizi değişimler gösterirler. Bu değişim daha çok kabul edilen görüşe göre küçük çentikli hücre ile başlar. B lenfositlerin bu transformasyonu ya plazma hücresine ya da bellek hücresi ile sonuçlanır. Foliküler lenfomalar ve folikül hücrelerinin transformasyonu ile ilgili diffüz lenfomalar sekonder diferansiasyon hücrelerinden çıkar ve genellikle erişkin yaşlarda görülürler.⁽⁷⁾

NHL'lar en sık lenf ganglionlarından çıkar. Sıklık sırası boyun, koltuk altı, inguinal, femoral, iliyak, retroperitoneal ve mediastinal bölgeler şeklindedir. Bir bölgeden çıkan tümör öbür ganglionlara, ganglion dışı organ ve dokulara yayılabilir. NHL dalak, barsaklar, bronş mukozaları ile waldeyer halkası, timus ve kemik iliği gibi, lenf düğümleri dışındaki lenfoid dokulardan da kaynaklanabilir.⁽⁷⁾

NHL'ların %25'i lenf düğümleri dışından çıkar. Ganglion dışı lenfomaların bir çoğu mukozaya eşlik eden lenfoid dokulardan (MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) kökenini alır.⁽⁸⁾ MALT bağırsak ve bronşta olduğu gibi normal olarak o bölgede bulunan veya mide ve tiroid örneğinde olduğu gibi otoimmün bir olay nedeniyle normal koşullarda görülmeyen bir yerde gelişen lenfoid doku da olabilir. Kadınlarda genital traktus ve laktasyon halindeki meme potansiyel olarak MALT yerleridir. MALT grubu tümörleri mukozalara eşlik eden lenfositlerden başka tükürük guddeleri, tiroid ve timustan da çıkabilirler.⁽⁹⁾ Bunlara potansiyel MALT denilmektedir. Normalde midede lenfoid doku bulunmadığı halde gastrointestinal sistem lenfomaları en sık (%48) midede gözlenir. Tükürük guddelerinde, lenfoepitelial sialadenit vakalarında, seyrek olarak testiste⁽¹⁰⁾, tiroidde hashimoto hastalığında⁽¹¹⁾ lenfoma meydana gelebilir. Normalde santral sinir sisteminde de

lenfoid doku bulunmadığı halde bu organda da primer hodgkin dışı lenfomalar ortaya çıkmaktadır.

Malign lenfomada hemen daima hassas olmayan belirgin bir lenf düğümü büyüklüğü vardır. Makroskopik olarak lenf nodları balık eti görünüm ve kıvamındadır. Gastrointestinal traktüste, kenarları kalkık ve kalın ülserler, kimi yerlerde kabarık infiltrasyonlar gözlenir ve perforasyonlara neden olabilir.

NON-HODGKİN LENFOMALARIN KLASİFİKASYONU

Lenfomalar Hodgkin ve Non-Hodgkin olmak üzere ikiye ayrılırlar. Rye klasifikasyonunun⁽¹²⁾ yapıldığı 1965'den beri Hodgkin hastalığının histopatolojisi konusunda genel görüş birliği vardır ve bu klasifikasyon tedavinin planlanmasında ilave faydalar sağlar. Buna rağmen NHL'da hala bir karmaşa ve tartışma mevcuttur. Lenfopoezin tam olarak anlaşılmasının ve sitolojik karakterlerinin iyi tanınmamasının bir sonucu olarak NHL'nın terminolojisi ve klasifikasyonu hala tartışmalıdır.

Geleneksel lenfosarkom ve retikulum hücreli sarkom değişik durumlarda kullanıldığından dolayı, 1966'da Rappaport⁽¹³⁾ bir klasifikasyon ortaya attı. Rappaport'un klasifikasyonu sitolojik özellikleri ve folikül formasyonunun önemini vurgulamaktaydı. Bu klasifikasyonun klinik olarak uygun olduğu halde sitolojik yönden yeterli olmadığı anlaşıldı. Rappaport klasifikasyonu hücre dağılımı (foliküler ve diffüz) ve hücre tipleri (lenfositik, mikst, indiferansiye ve histiositik) olarak belirtilen iki prensibe dayanmaktaydı. Malesef immunolojik gelişmelerin sonucu olarak Rappaport klasifikasyonunun bazı bölümlerinin sitolojisinin teknik olarak ve kavramsal olarak yanlış olduğu görüldü.^(14,15) Nodüler lenfomanın foliküler B lenfositlerden geliştiği tespit edilmiş,^(14,15) retikulum hücreli sarkomun yerine, histiositik lenfomanın kullanılmasına karşı bazı tartışmalar gelişti. Artan araştırmalar ve elde edilen bulgular sonucunda retikulum hücreli sarkom (histiositik lenfoma) olarak kabul edilen birçok lenfomanın, B ve T lenfositlerden geliştiği gösterilmiştir.^(14,16) 1972'de Lukes ve Collins T ve B hücre sisteminin immunolojisine ve yeni tanımlanan lenfosit transformasyonuna dayanarak fonksiyonel klasifikasyon yaptılar. Buna rağmen Lukes ve Collins sınıflamasında da problemler ortaya çıktı. Çünkü T ve B hücreleri arasında kesin morfolojik ayırım

imkansızdır. Küçük çentikli hücrenin, büyük çentiksiz hücreye hücre bölünmesi olmadan dönüşmesi hipotezi tartışıldı.⁽¹⁷⁾

Bu ve başka nedenlerden dolayı klasifikasyonlar için patoloğlar farklı fikirler ileri sürdüler. Bu nedenle başka birkaç klasifikasyon daha sunuldu.^(12,16,18,19,20) Bunların herbiri bazı spesifik noktaları vurgulamıştır. Bu spesifik noktalar bütün hastalığın patolojisine uygulanamayabilir. Bundan dolayı NHL'nın klasifikasyonu hala tartışılmaktadır. 1974'de Bennert ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ British National Lymphoma Investigation (BNLI) klasifikasyonu ile hücre tiplerini vurgulayan (small, mikst, large) bir sınıflama sundular. Dorfman'ın 1974⁽¹⁵⁾ klasifikasyonu uzlaştırmacı olarak ortaya atıldı. Fakat daha çok tartışmaya neden oldu. 1974'de Kiel klasifikasyonu⁽¹⁶⁾ altı Avrupa'lı patoloğ tarafından yapılmış, düşük ve yüksek gradli lenfomalar arasında ayrıma göre sınıflandırılmıştır. 1976'de WHO⁽²⁰⁾ kendi lenfoma klasifikasyonunu sundu.

Yukarda anlatılan altı değişik klasifikasyon şu anda kullanılmaktadır. Son olarak National Cancer Institute (NCI) tarafından 1982'de ortaya atılmış olan Working Formulation'u tartışmaları çözmeye yöneliktir.⁽¹⁹⁾ Oniki uluslararası tanınmış patoloğ bağımsız olarak iyi tanımlanmış 1175 NHL vakasını tekrar gözden geçirmiş patolojik, morfolojik, klinik özellikler ve prognoz esasına göre bir formülasyon geliştirmişlerdir. Working Formulation (WF) klinik bilgi ile uyum içinde olduğu için kullanışlıdır.

Bu altı klasifikasyon karşılaştırmalı olarak Tablo-1'de sunulmuştur. Foliküler ve nodüler lenfoma terimleri birbiri yerine kullanılabilir ve genellikle diffüz lenfomalardan daha iyi prognozu ifade ederler. Çentikli hücrelerden oluşmuş lenfoma, çentiksiz ve bükülmüş hücreli lenfomalardan , küçük hücreli lenfomalar da, büyük hücreli lenfomadan daha az agresiftir. Herhangi bir klasifikasyonu değerlendirmek için lenfomanın belli karakteristikleri göz önüne alınmalıdır. Lenfoma immun sistemin primer lezyonudur ve bir veya birkaç organda birçok lezyon izole edilebilir. Hastalığın seyri sırasında lenfomanın bir tipi diğer bir tipe dönüşebilir.⁽¹³⁾ Neoplastik hücreler benzer hücre karakteristiklerine rağmen her zaman normal hücreleri taklit etmezler. ⁽²¹⁾ NCI, WF'da dahil birçok klasifikasyon şeması morfolojik karakteristiklere dayanır. Lukes ve Collins⁽²²⁾ lenfomaları hücrelerin görünüşleri esasına göre B, T veya U (undefined) olarak kategorize etmeyi denediler. Neoplastik hücrelerin yüzeyinde bulunan B ve T hücre antijenleri

Tablo 1: Sınıflamalar arasındaki eş terimler

Working Formulation	Rappaport	Lukes Collins	BNLI	Kiel	Dorfman	WHO
---------------------	-----------	---------------	------	------	---------	-----

I-DÜŞÜK DERECELİ MALİGN LENFOMALAR

A-Küçük lenfositik (kronik lösemi), plazmasitoid	Lenfositik iyi diferansiye	Küçük lenfositik/ plazmasitoid lenfositik	Diffüz, lenfositik, iyi diferansiye	Lenfositik KLL, lenfoplazmasitik/ lenfoplazmasitoid	Küçük lenfositik	Lenfositik
B-foliküler küçük çentikli hücreli	Noduler, lenfositik kötü diferansiye	Küçük FCC foliküler veya foliküler ve diffüz	Foliküler lenfoma, foliküler hücreli predominant	Sentroblastik-sentrositik foliküler ve veya diffüz	Foliküler, küçük lenfoid	Noduler prolenfositik
C-foliküler mikst hücreli	Noduler mikst lenfositik, histiyositik	Küçük çentikli FCC: büyük çentikli, FCC, foliküler	Foliküler lenfoma, foliküler mikst küçük ve büyük hücreli	Sentroblastik-sentrositik foliküler ve veya diffüz	Foliküler, mikst küçük ve büyük lenfoid	Noduler prolenfositik lenfoblastik

II-ORTA DERECELİ MALİGN LENFOMALAR

D-Foliküler büyük hücreli	Noduler, histiyositik	Büyük çentikli ve/veya çentiksiz FCC, foliküler	Foliküler lenfoma, folikül hücreli, predominant büyük hücreli	Sentroblastik/sentrositik foliküler ve veya diffüz	Foliküler, büyük lenfoid	Noduler, prolenfositik, lenfoblastik
E-Diffüz küçük çentikli hücreli	Diffüz, lenfositik kötü diferansiye	Küçük, çentikli FCC, diffüz	Diffüz lenfositik, intermediet, differansiasyon (küçük foliküler lenfosit)	Sentrositik, küçük	Diffüz atipik küçük lenfoid	Diffüz prolenfositik
F-Diffüz, mikst hücreli (küçük/büyük)	Diffüz, mikst lenfositik, histiyositik	Küçük çentikli, büyük çentikli, veya büyük çentiksiz FCC, diffüz	Diffüz mikst küçük lenfoid ve büyük hücreli (Mikst foliküler hücreli)	Sentroblastik-sentrositik diffüz; ve lenfoplazmasitoid, polimorfik	Diffüz mikst küçük ve büyük lenfoid	Diffüz, prolenfositik, lenfoblastik
G-Diffüz büyük hücreli (çentikli/ çentiksiz)	Diffüz histiyositik	Büyük çentikli veya çentiksiz FCC, diffüz	Diffüz, indiferansiye büyük hücreli (büyük lenfoid hücre)	Sentroblastik-sentrositik (büyük); diffüz; sentrositik(büyük) ve sentroblastik, diffüz	Diffüz büyük lenfoid	Diffüz lenfosarkom, prolenfositik lenfoblastik

III-YÜKSEK DERECELİ MALİGN LENFOMALAR

H-İmmunoblastik büyük hücreli	Diffüz histiyositik	İmmünoblastik sarkom, T veya B hücreli tip	Diffüz indiferansiye büyük hücreli, plazma hücreli (ekstra medüller plazma hücreli)	İmmünoblastik ve T-zon lenfoma	Diffüz büyük lenfoid	Diffüz lenfosarkom, immünoblastik
İ-Lenfoblastik büyük hücreli	Lenfoblastik	Bükülmüş T hücreli	Diffüz, lenfositik kötü diferansiye (Lenfoblast); bükülmüş hücreli mediastinal lenfoma	Lenfoblastik, bükülmüş, veya sınıflandırılmayan	Lenfoblastik, bükülmüş/ bükülmemiş	Diffüz, lenfosarkom, lenfoblastik
J-Küçük çentiksiz hücreli (Burkitt/ Non-Burkitt)	Diffüz indiferansiye (Burkitt/ Non-Burkitt)	Küçük çentiksiz foliküler merkez hücreli	Diffüz lenfositik, kötü diferansiye non-Burkitt ve Burkitt tümörü	Lenfoblastik Burkitt tip ve diğer B lenfoblastik	Burkitt lenfoma	Burkitt tümör

FCC=Follicular center cell (foliküler merkez hücre) ; KLL=Kronik lenfositik lösemi

esasına dayanmış monoklonal antikorlar lenfoma fenotipini verir. Bu ilave bilginin klinik önemi klinik çalışmalarla tayin edildi ve WF'nun modifiye formunu ortaya koymada yardımcı oldu. NCI, WF sadece morfolojik değil, aynı zamanda lenfomanın fenotipini de verir. Habis lenfomaların çoğunun (%74.8) B lenfositlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.⁽²³⁾

Klinik kullanım için NHL'lar yüksek, orta ve düşük gradli; foliküler ve diffüz tip; küçük, büyük ve mikst hücre tipli; ve lenfositik, lenfoblastik, immunoblastik, çentikli ve çentiksiz hücre tipli olarak ayrılır. Bilinen ve kullanılan morfolojik karakteristik metodlara ilaveten, biyolojik ve sitogenetik metodları kullanan daha ayrıntılı araştırmalar geliştiriliyor. Bunlar bir miktar benzer bilgiler verse bile, Lennert ve arkadaşları⁽²⁴⁾ 1982'de monoklonal antikorların bütün problemleri çözmek için yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Uygun teknikleri kullanmak ve yeterli bilgi toplamak için zamana, mükemmel klasifikasyonu ortaya koymak için de klinik deneyime ihtiyaç vardır. O zaman bu klasifikasyon morfolojik, biyolojik ve sitogenetik karakteristiklere ve klinik korelasyona dayanmış olacaktır. NHL'nın oluşmasının anlaşılması ile yapılacak klasifikasyon kabul görülebilir, bir çok patoloğ tarafından kolaylıkla kullanılabilir ve klinik kullanım için ideal ipuçları verebilir.

WORKING FORMULATION

Working Formülasyonu survey dikkate alınarak ve veriler analize edilerek üç ana prognostik gruba ayrılmıştır. Bunlar düşük gradlı, orta gradlı ve yüksek gradlı olarak formülasyondaki gruplamayı tanımlamak için kullanılmıştır. Her ana tipin subtipleri ve bunlarında örneğin: plazmasitoid diferansiasyon, diffüz sahalar, sklerozis ve epiteloid hücre komponenti gibi alt morfolojik tipleri de vardır.⁽¹⁹⁾ (Tablo-2.)

I-DÜŞÜK DERECELİ LENFOMALAR

A-Küçük Lenfositik Lenfoma

Tüm NHL'ların yaklaşık %3.6'sını oluşturur ve erkek kadın oranı 1.2'dir.⁽¹⁹⁾ En sık orta ve ileri yaşlarda görülür ve 60 yaş üzerinde pik yapar. En sık servikal, aksiller veya inguinal lenf nodlarında yerleşir. Büyük bölümü B hücre kökenlidir. Mikroskopik olarak paterni genelde diffüzdür. Nükleer büyüklük ve şekil olarak uniform görünümde küçükten orta boya kadar değişen lenfositler vardır. Çoğunlukla mitotik figür yoktur. Hücrelerin kromatin yapısı kaba olup nukleol

belirsizdir. Bazan küçük lenfositik habis lenfomada ufak topluluklar yapan veziküler nüveli, geniş hücreler (transforme lenfositler, lenfoblastlar, paraimmunoblastlar) bulunabilir. Bunlar proliferasyon merkezleri olarak tanımlanır.⁽²⁵⁾ Çoğu kez bu iyi differansiye lenfomanın büyük hücreli lenfomaya transformasyonunu gösterir. Bu olay KLL zemininde olursa Richter Sendromu adını alır.

Working Formulation	
<p>Düşük Grade</p> <p><u>A. Küçük lenfositik lenfoma</u> -KLL'li -Plazmasitoid</p> <p><u>B. Foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma</u> -Diffüz sahalı -Sklerozlu</p> <p><u>C. Foliküler mikst küçük çentikli ve büyük hücreli lenfoma</u> -Diffüz sahalı -Sklerozlu</p>	<p>Yüksek Grade</p> <p><u>H. Büyük hücreli immünoblastik lenfoma</u> -Plazmasitoid -Berrak hücreli -Polimorfoz -Epiteloid hücre komponentli</p> <p><u>I. Lenfoblastik lenfoma</u> -Bükülmüş hücreli -Bükülmemiş hücreli</p> <p><u>İ. Küçük çentiksiz hücreli lenfoma</u> -Burkitt -Foliküler sahalı</p>
<p>Orta Grade</p> <p><u>D. Foliküler büyük hücreli lenfoma</u> -Diffüz sahalı -Sklerozlu</p> <p><u>E. Diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma</u> -Sklerozlu</p> <p><u>F. Diffüz mikst küçük ve büyük hücreli lenfoma</u> -Sklerozlu -Epiteloid hücre komponentli</p> <p><u>G. Diffüz büyük hücreli lenfoma</u> -Çentikli hücreli -Çentiksiz hücreli -Sklerozlu</p>	<p>Çeşitli Non-Hodgkin Lenfomalar</p> <p>-Kompozit -Mikozis fungoides -Histiyositik -Ekstrameduller plazmasitom -Sınıflandırılmayan -Diğerleri</p>

Tablo 2: Working Formulationu

Bazan küçük lenfositik habis lenfomada plazmasitoid diferansiasyon görülebilir. Bu durum sıklıkla Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerde görülür. Bazı vakalarda Waldenstrom makroglobulinemisi vardır. Mikroskopik olarak oval yuvarlak görünümde nüvesi bir kenara itilmiş amfofilik veya bazofilik stoplazmalı, bazan intrastoplazmik ve/veya intranükleer immunglobulin inklüzyonları (sırasıyla Russel veya Dutcher cisimcikleri) içeren hücreler görülür.

Prognoz; küçük hücreli diffüz tipte beş yıllık sağkalım %59 oranındadır ve ortalama süreyi 5.8 yıldır.⁽¹⁹⁾ Plazmasitoid tipte ve Richter Sendromunda prognoz kötüdür.

B-Foliküler Küçük Çentikli Hücreli Lenfoma

Tüm NHL'ların %22.5'ini oluşturur.⁽¹⁹⁾ Orta ve ileri yaşlarda daha çok izlenir, 20 yaş altında nadirdir. Servikal, aksillar ve inguinal lenf ganglionlarında görülür. Lenf ganglionları dışında sıklık sırası ile kemik iliği (%50-70), karaciğer, dalak ve deride infiltrasyonlar görülür. B hücre kökenlidir.

Foliküller uniform büyüklükte ve şekildedir. Diffüz sahalar ve skleroz görülebilir. Hücreler normal lenfositlerden biraz daha büyük olup, lineer çentiklenmeler ve belirgin dişlenmeler gösteren düzensiz nükleusa sahiptir. Tingible- bady makrofajları genellikle yoktur ve dar stoplazmalı yaygın küçük hücrelerden oluşan foliküllerde belirgin bir selüler polarizasyon yoktur. Kromatin paterni kabadır, nükleolus küçük ve belirgin değildir. Bu morfolojiyi gösteren hücreler Kiel sınıflamasında sentrositler diye adlandırılırlar. Çentiksiz hücreler az sayıda vardır ve ayrıca daima küçük hücrelerin arasında dağılmış olan bazofilik stoplazmalı küçük hücreler bulunur. Mitotik figürler genellikle seyrekler. Foliküler başlayan tümör diffüz şekle dönüşebilir. Foliküler küçük çentikli lenfomanın prognozu farklı olan dört alt tipi vardır.

1-Diffüz İnfiltrasyonlu Foliküler Lenfoma: Tümöral foliküller arasında diffüz tümör infiltrasyonu bulunabilir.

2-Fibrozis Gösteren Foliküler Lenfoma: Bu vakaların %40 kadarında kalın kollagen veya fibröz bandlar tümörü nodüllere ayırır.

3-Plazmasitozisli Foliküler Lenfoma: Bu tip lenfomada foliküller arasında plazmasitozis görülebilir.^(26,27)

4-Taşlı Yüzük Hücreli Lenfoma: Foliküler lenfomanın bir alt tipidir.⁽²⁶⁾ Bazen küçük çentikli hücreli diffüz lenfoma, daha seyrek olarak T hücreli lenfomada da bu tip görülebilir.⁽²⁸⁾ Taşlı yüzük hücreli karsinoma benzer ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Foliküler küçük hücreli lenfoma yavaş ilerler. Vakaların %70 kadarı beş yıl %30 kadarı on yıl yaşar ve ortalama yaşam süresi 7.2 yıldır.⁽¹⁹⁾ Mikroskopik alt tiplerden foliküller arasında diffüz infiltrasyon bulunanlarda prognoz daha kötü, fibrozisli olan daha iyi, taşlı yüzük hücreli tipte buna benzerdir.⁽⁷⁾

C-Foliküler Mikst Küçük Çentikli Ve Büyük Hücreli Lenfoma

NHL'ların %7.7'sini oluşturur.⁽¹⁹⁾ Genellikle 40 yaşından sonra görülür ve kadınlarda biraz daha sıktır. Kemik iliği, karaciğer ve dalak tutulumu oldukça

fazladır. Mikroskopik olarak hemen hemen birbirine eşit oranda iki (küçük ve büyük) hücreden oluşan foliküler yapıları kapsar. Çentikli veya çentiksiz nükleusa sahip olabilen büyük hücreler sıklıkla normal lenfositlerin iki üç kat çapında ve veziküler nükleusa sahiptir. Çentiksiz olan tipte sıklıkla nükleolusun 1/3 'ü nükleer membrana bitişiktir.^(29,30) (Kiel sınıflamasının sentroblastları).⁽²⁵⁾

Bu tipin prognozu farklı olan diffüz alanlı veya sklerozlu olmak üzere iki alt tipi vardır. Diffüz şekle dönüşebilir. Foliküler mikst lenfomada beş yıl yaşama oranı %50 ve ortalama yaşama süresi 5.1 yıldır.⁽¹⁹⁾

II-ORTA DERECELİ LENFOMALAR

D-Foliküler Büyük Hücreli Lenfoma

Tüm NHL 'ların %3.8 'ini oluşturur ve erkek kadın oranı 1.8 'dir.⁽¹⁹⁾ Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ve gelişmekte olan ülkelerde daha siktir. Mikroskopik olarak foliküller büyük kısmı çentikli veya çentiksiz büyük hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreler foliküler mikst tipte tanımlanan büyük hücrelere eşit ve büyük çentiksiz hücreler genellikle baskındır. Hücreler belirgin pleomorfizm gösterir ve mitotik figür genellikle fazladır, folikülün strüktürünün parsiyel olarak diffüz hal alması bu tipte diğer foliküler lenfomalardan daha çok görülür. Hücrelerin ayrılması ile sonuçlanan bantlı skleroz özellikle diffüz alanlarda belirgin bir özellik olabilir. Vakalarda 5 yıl sağ kalım oranı %45 ve ortalama yaşam süresi 3.4 yıldır.⁽¹⁹⁾

E-Diffüz Küçük Çentikli Hücreli Lenfoma

Tüm NHL 'ların %6.9 'unu oluşturur ve erkek kadın oranı 2'dir.⁽¹⁹⁾ Her yaşta görülebilir fakat 40 yaşın üzerinde daha siktir. Çoğu kez servikal ve aksiller lenf nodlarında görülür. Lukes Collins sınıflama kriterlerine göre bu tip, küçük çentikli foliküler merkezli hücrelerden kaynaklanan foliküler lenfomanın diffüz tipidir.⁽²⁹⁾ Mikroskopik olarak dar stoplazmalı, nükleusları çentikli küçük lenfositlerden oluşan diffüz bir infiltrasyon görülür. Mitoz foliküler tipe göre daha fazladır. Sinüsler oblitere olmuştur ve skleroz izlenebilir. Vakaların %33 kadarı 5 yıl hayatta kalabilir ve ortalama yaşam süresi 3.4 yıldır.⁽¹⁹⁾

F-Diffüz Mikst Küçük Ve Büyük Hücreli Lenfoma

Tüm NHL'ların %6.7'sini oluşturur ve erkek kadın oranı 1.1'dir.⁽¹⁹⁾ İleri yaşlarda daha sık görülür. Lenf ganglionlarında ve ganglion dışı çeşitli doku ve organlarda görülür. Lenf ganglionu dışında waldeyer halkasında siktir. Bu kategori

mikst selüler kompozisyonlu lenfomaların heterojen bir grubunu gösterir. Mikroskopik olarak dar stoplazmalı küçük çentikli hücreler ile çentikli veya çentiksiz büyük hücreleri içerir. Nükleer kromatin normal küçük lenfositlerinkinden daha dağınık ve nükleoluslar belirsizdir. Büyük çentiksiz hücreler lenfositlerin dört katı büyüklüğündedir. Yuvarlak veya oval nükleuslu ve bir ya da iki belirgin nükleolus taşır. Büyük ve küçük hücreler düzensizdir fakat çentiksiz nükleer kenarlar ağırlıktadır ve T lenfositik markırları taşırlar.^(31,32) Mitoz çoktur ve nekroz odakları bulunabilir. Bu tipin karşılığı olan Kiel sınıflamasının polimorfik lenfoplazmositoid lenfoma tipinde hücrelerin bazısı plazmasitoid özellikler gösterir.⁽²⁵⁾ Vakaların %38'i 5 yıl yaşar ve ortalama yaşam süresi 2.7 yıldır.⁽¹⁹⁾

G-Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma

Tüm NHL'ların %19.7'sini oluşturur ve erkek kadın oranı 1' dir.⁽¹⁹⁾ En sık görülen tiplerdendir. İleri yaşlarda daha sıktır. Lenf ganglionlarında ve lenf ganglionu dışı çeşitli organlarda görülebilir. Lenf ganglionu dışında en sık waldeyer halkasında görülür. Çoğunluğu B olmak üzere T ve Null hücreli olabilir. Mikroskopik olarak dar bazofil stoplazmalı, büyük yuvarlak veya oval veziküler nükleuslu, bir veya daha fazla belirgin nükleoluslu, bazı tümörlerde çentikli, bazılarında çentiksiz büyük pleomorfik hücrelerden oluşan infiltrasyonlar görülür. Nükleoluslar karakteristik olarak oval nükleusun kısa ekseninde nükleer membrana yapışıktır. Skleroz belirgin olabilir ve büyük hücreleri çevreleyerek epitelyal tümör izlenimi verebilir. Vakaların %35'i 5 yıl yaşar ve ortalama yaşam süresi 1.5 yıldır.⁽¹⁹⁾

III-YÜKSEK DERECELİ LENFOMALAR

H-Büyük Hücreli İmmunoblastik Lenfoma

Bu tümör uzun yıllar retikulum hücreli sarkom veya histiyositik lenfoma adı altında yer almıştır. Tüm NHL'ların %7.9'unu oluşturur ve erkek kadın oranı 1.5 dir.⁽¹⁹⁾ Genellikle ileri yaşlarda görülür. Altmışlı yaşlarda en sıktır ve çoğu kez boyun lenf nodlarında gelişir. İmmunoblastik lenfoma T ve B lenfositlerinden kaynaklanabilir. Bazı vakalarda tümör hücrelerinde ne B ne de T lenfositleri ile ilgili markırlar bulunabilir.⁽⁶⁾ Bu tümörler otoimmünite ile ilgili Sjögren sendromu, SLE, Hashimoto tiroiditi gibi hastalıkları olanlarda, immunosupressif tedavi uygulananlarda, kongenital ve akkiz (AİDS), immun yetmezlik sendromlarında daha

sık gözlenir. Vakaların %10 kadarı daha düşük graddaki çeşitli lenfomaların gidişi sırasında meydana gelir.

Immunoblastik lenfomadaki immunoblastlar, bazofilik veya eozinofilik olabilen merkezde yerleşmiş bir veya daha fazla nükleolusu çevreleyen düzgün ve oval veziküler nükleuslardan oluşmuştur.^(29,33) BNLI klasifikasyonunda tanımlandığı gibi büyük hücreli lenfomalar belirgin plazma hücresi diferansiasyonu göstererek plazma hücreli tip olarak sınıflandırılır.⁽³⁴⁾ Bu klasifikasyonda immunoblastik lenfomalar stoplazmik karakteristiklerine göre plazmasitoid ve berrak hücre tipli olarak alt sınıflara ayrılırlar. Diğer bir kategori polimorfoz immunoblastik lenfomadır.

Japonyada bildirilen T hücreli lenfomaların geniş spektrumu içerisinde bulunur.⁽³¹⁾ Bunların bazıları Wandrom⁽³²⁾ ve arkadaşlarının tanımladığı periferik T lenfositik malign lenfomalara, Lennert ve ark. söylediği T zonlu lenfomalara⁽²⁵⁾, Lukes ve Collins'in T hücreli immunoblastik sarkomlarına^(29,30) eşittir.

Plazmasitoid variant ekzantrik olarak yerleşmiş nükleus ile bol amfofilik/bazofilik ve yoğun pironinofilik stoplazma taşıyan hücrelerden oluşur. Berrak hücreli tipin nükleusu merkezde yerleşmiş berrak az pironinofilik stoplazma ile çevrilmiştir. Polimorfoz tip bükülmüş nükleuslu küçük atipik lenfoid hücrelerin ve büyük berrak hücrelerin bir karışımını içerir. Bu berrak hücreler oldukça pleomorfik olabilirler ve multinükleer veya çok loblu olanlar Reed-Stenberg hücrelerini andırırlar. Stroma vaskülerdir ve Frizera⁽³⁵⁾ ve ark. tanımladığı angioimmunoblastik lenfadenopati ve Lukes Tindil'in⁽³⁶⁾ tanımladığı immunoblastik lenfadenopatideki yetersiz derecede dallanma gösteren ve bir doğru boyunca dizilim meydana getiren damarları içerir. Polimorfoz immunoblastik tip belirgin bir epitelooid hücre komponenti ile birlikte olursa Lennert ve ark. bulduğu^(33,25) lenfoepitelooid hücreli lenfomadan ayırt edilemez ve bu nedenle diğer otörler tarafından Lennert'in lenfoması olarak adlandırılır.⁽³⁷⁾ Vakaların %32 'si 5 yıl yaşayabilir ve ortalama yaşam süresi 1.3 yıldır.⁽¹⁹⁾

I-Lenfoblastik Lenfoma

Tüm NHL'ların %4.2 oluşturur ve erkek kadın oranı 1.9 dur.⁽¹⁹⁾ Vakaların çoğu 20 yaşın altındadır. Bu lenfomaların çoğu T lenfositlerden kaynaklanır ve T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL) ile yakından ilişkili farklı bir antitedir. Çocukluk çağı lenfomalarının %40'ı bu kategoriye girer. Tanı sırasında hastaların % 50-70 'inde mediastinal kitle saptanır. Bu özellik tümörün timik kökenli olduğunu

düşündürür .Kemik iliği yayılımı sıktır. Tipik olarak yapının diffüz silinmesi ile birlikte dir.⁽³⁸⁾ Bununla birlikte dokularda neoplastik hücreler lösemik infiltrasyonlara benzer tarzda görülebilir ve zaman zaman lobuler yapı oluşturabilirler. Lenfoblastların arasına dağılmış benign görünümdeki makrofajlardan dolayı yıldızlı gök manzarası görülebilir.

Lenfoblastlar gri boyanmış nükleus ile dağılmış kromatin ve iyi seçilemeyen nükleolus içerir. Nükleer membranlar karakteristik olarak multilobuler yapıya sahiptir. Olguların çoğunda nükleer membran nükleusa bükümlü görünüm kazandıran derin katlanmalar gösterir. ⁽³⁹⁾ Stoplazma çok azdır, mitozlar çoktur (her büyük büyütme sahasında 5-7 tane). Lenfoblastlar genellikle uniform görünümde dir ve nükleus küçük lenfositlerinkinden daha büyüktür.

Hastalık hızla ilerler, kemik iliğine ve daha sonra kana ve meninkslere yayılarak T-ALL benzeri bir tablo oluşturur. 5 yıl sağ kalım süresi %26 'dır ve ortalama yaşam süresi 2 yıldır.⁽¹⁹⁾

İ-Küçük Çentiksiz Hücreli Lenfoma

Bu kategori; sadece Burkitt tümörünü değil ayrıca indifferansiye yani Non-Burkitt tip olarak bilinen lenfomaları da kapsar. Tüm NHL' ların %5' ini oluşturur ve erkek/kadın oranı 2.6 dır.⁽¹⁹⁾ Burkitt lenfoması ilk kez Afrika' da Dennis Burkitt tarafından tanımlanmış ve Afrika' da 5-15 yaşları arasında en sık görülen tümör olduğunu belirtmiştir. Burkitt lenfomasının Ebstein-Barr (EBV) ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Afrika'da primer lezyon %60 vakada maksilla veya mandibulada, %25 vakada ise abdominal bölgededir. Ülkemizde çene dışı lokalizasyon daha sık olup, daha çok abdominal yerleşim gösterir.

Mikroskopik olarak küçük lenfositlerden biraz daha geniş küçük çentiksiz hücrelerden oluşur. WHO bülteninde ⁽⁴⁰⁾ tanımlandığı gibi Burkitt tümörünün nükleusu büyüklük olarak uniformdur ve makrofajlarınkine eşittir. Genellikle yuvarlak, bazan oval olabilir ve hafif dişlenmeler gösterebilir. Nükleer membran belirgindir ve pürüzlü retiküle olmuş kromatin, nispeten berrak parakromatinin içinde düzensiz olarak dağılmıştır. 2-5 arasında değişen belirgin bazofilik nukleolus vardır. Orta derecedeki stoplazma açık bazofilik veya amfofilik olup aynı zamanda pironinofiliktir. Yüksek mitotik indeks karakteristiktir ve bu durum nükleer kırıntıları fagosite etmiş çok sayıda doku makrofajlarından sorumludur. Tümör hücreleri arasına diffüz olarak dağılmış olan bu benign makrofajlar genellikle açık bir alanla

çevrili olduklarından "yıldızlı gök" (starry- sky) görünümü yaratırlar. İmprintlerde stoplazma ve nüvede sudanofilik inklüzyonlar izlenir. İyi fikse edilmiş materyalde hücrelerde kaldırım taşı şeklinde dizilim izlenir. Burkitt' in büyüme paterni klasik olarak diffüz olmakla birlikte bazan lenfomatöz foliküller belirgin olabilir. Bu da germinal merkezlerle bir ilişkisi olduğunu gösterir.⁽⁴¹⁾

Pleomorfizm ve nükleer varyasyon gösteren lenfomalar Burkitt tümörü olarak kabul edilmezler ve bunlar indiferansiye Non-Burkitt tip,^(40,42) basitçe küçük çentiksiz hücreli malign lenfoma olarak adlandırılır. Bu tümörler Burkitt lenfomanın aksine daha çok erişkinleri tutar ve ortalama yaş 34' tür. Bunlar garip görünüşlü veya dev şekilli 15-35 milimikron boyutlarında hücreleri kapsarlar. Nükleer membran incedir ve kromatin tek silik bir nükleolus çevresinde dağılmıştır. Stoplazma daha geniş ve amfofiliktir. Arada dev hücreler görülebilir. Bu hastaların sitolojik heterojenliği Burkitt tümörünün sellüler monotonluğuna işaret eder.⁽⁴²⁾

Burkitt lenfomalı vakaların % 23 kadarı 5 yıl yaşar ve ortalama yaşam süresi 0.7 yıldır.⁽¹⁹⁾ Non-Burkitt tipin prognozu ise daha ağırdır.

ÇEŞİTLİ NON-HODGKİN LENFOMALAR

1- Kompozit Lenfoma

Genelde malign lenfomanın çeşitli tiplerinde değişmezlik vardır. Şöyleki bir alanda belirli bir tip lenfoma teşhisini alan bir hasta diğer alanlarda da aynı tipe sahip olacak ve hastalığın tüm seyri esnasında aynı tip korunacaktır. Bununla birlikte aynı hastada farklı iki tipte lenfoma aynı lenf nodunda dahi görülür. Bu ya ikisi aynı zamanda veya biri diğerini takiben gelişir. Tek bir anatomik alanda veya kitlede meydana gelen lenfomanın iyi tanımlanmış varyantları ve iki farklı oluşum kompozit lenfoma olarak bilinir.⁽⁴³⁾ En yaygın karışımlar Hodgkin hastalığı ile birlikte NHL'dır ve NHL' lar arasında da en sık foliküler küçük çentikli lenfoma ile diffüz büyük hücreli lenfomadır.⁽⁴⁴⁾ Bu kombinasyonların bir kısmı gerçekten tedavi edilmemiş iki neoplazi olarak mevcut olabilir veya spontan ya da onlardan birine verilmiş tedavi sonucu olarak gelişir. Yani iki tane birbiri ile alakası olmayan tümörü gösterebilir. Fakat bununla birlikte çoğunlukla aynı lezyonun farklı biyolojik davranışı ve morfolojik görünümüdür. Daha malign tip olan diğerinin indiferansiye veya blastik formunu gösterir.⁽⁴⁵⁾

2-Mycosis Fungoides Ve Onunla İlgili T Hücreli Lenfomalar

Mycosis Fungoides(MF):

MF farklı bir klinikopatolojik tip veya T hücreli malign lenfomadır.⁽⁴⁶⁾ Kendine göre bir seyre ve ortaya çıkma tarzına sahiptir.⁽⁴⁷⁾ En basit sınıflaması premikotik, mikotik ve tümöröz olmak üzere üç stagededir. Premikotik stagede deri eritematöz, pullu ve prüritiktir.⁽⁴⁸⁾ Mikotik evrede infiltratif plaklar vardır ve biyopsilerde dermiste atipik lenfositleri kapsayan PNL infiltrasyonu görülür. Bu hücreler epidermisi tutarak pautrier mikroabselerine yol açabilir.⁽⁴⁹⁾ Tümöral evrede atipik lenfoid hücrelerin infiltrasyonu vardır. MF 'in karakteristiği serebroid nükleuslu küçük veya orta boylu lenfositlerdir. Bu beyin kıvrımları gibi görünüm oluşturan kalın irregüler kenarlı nükleer membrandan ileri gelir. Bu özelliği görmek için ince hazırlanmış preparatlar gereklidir.⁽⁵⁰⁾ Bu serebroid hücreler T hücrelerinin neoplastik bir proliferasyonunu gösterir. Fenotipleri genellikle T helper hücreleridir fakat bazan süpressör, sitotoksik veya aberran olabilir.⁽⁵¹⁾ Bu hücrelerin varlığı MF 'in tanısını koymak için gereklidir ancak hastalık için patognomonik değildir. Bu nükleer özellikleri gösteren dağılmış hücreler diğer lenfomalarda, akut ve kronik dermatitin bazı tiplerinde görülebilir.⁽⁵²⁾

MF' nin gidişi genellikle uzun yıllar sürer. Kötü prognoza eşlik eden klinik belirtiler genel plak veya tümörlerin varlığı, diffüz eritem ve lenfadenopatinin varlığıdır.⁽⁵³⁾ Histolojik bulgular ve klinik gidiş arasında kesin bir korelasyon vardır. Derinin MF' i olan hastaların yarısından 3/2 kadarında lenf nodları ve iç organ tutulumu görülür. Çoğu örneklerde özellikle tümöral hücrelerin serebroid nükleusları ile ve infiltratın polimorfizmi ile MF olarak halen tanınabilir.⁽⁵⁴⁾ Geriye kalan vakalarda internal malignensi-Hodgkin hastalığını da kapsayan diğer tip malign lenfoma özelliklerine sahiptir.⁽⁵⁵⁾ MF'in internal infiltratları lenf nodlarında, akciğer, dalak, karaciğer, kemik iliği, SSS ve pratik olarak her organda bulunabilir.⁽⁵⁶⁾

Sezary Sendromu:

Lenfadenopati, kaşıntılı infiltratif eritroderma ve periferik kanda büyük veya küçük serebroid hücrelerin (sezary hücreleri) bulunması ile karakterli MF'in bir varyantıdır.⁽⁵⁷⁾ Stoplazmada PAS pozitif stoplazmik granüller vardır. Sezary sendromu ve MF arasındaki ayırım yapaydır. Çünkü aynı fenotipli dolaşan serebroid hücreler MF 'li hastaların yaklaşık %20 'sinde bulunur.⁽⁵⁸⁾

3-Histiyositik Lenfoma

Bu tümörlerin büyük kısmına lenfoid orjinli histiyositik lenfoma adı verilmiştir. Fakat bazı immünohistokimyasal çalışmalarda monosit-histiyosit diferansiasyonu gösteren malign neoplazm bulguları vardır. Lenfoid sisteme ilave olarak deri ve kemikleri tutmaya eğilimli rölatif olarak farklı kitleler ve lokalizasyon gösterir.⁽⁵⁹⁾ Bir grup olarak, bu tip lenfomalar lenfoid orjinli büyük hücreli lenfomalardan daha pleomorfiktir, fakat bunların davranışı daha iyidir. İmmünohistokimyasal olarak Histiyositik diferansiasyonu düşündüren morfolojik bazı lezyonlar ve immünohistokimyasal özellikler yanında, immünohistokimyasal yöntemlerle T ve B hücre markırları gösterilmiş olmasından dolayı hastalığın sıklığı ve varlığı tartışmalıdır.⁽⁶⁰⁾

4-Ekstrameduller Plazmasitom

Plazmasitomun kemik dışında yumuşak dokuda yerleşmesi nadirdir. Ekstrameduller plazmasitomda, bölgesel lenf ganglionlarında tümör infiltrasyonu bulunabilir ve ilk kez lenf ganglionu tümörü olarak dikkati çekebilir.⁽⁷⁾ Erkeklerde kadınlardan 2.5 kat daha siktir. Yumuşak doku plazmasitomu ileri yaşlarda görülür. En sık nazofarinks ve orofarinkste çok seyrek olarak tiroid, orbita⁽⁶¹⁾ ve başka dokularda görülebilir. Mikroskopik olarak pleomorfik plazma hücreli diffüz bir infiltrasyon vardır ve çift nükleuslu hücreler görülebilir. Mitoz azdır ve kimileri makrofajlar içinde kimileri de hücreler arasında ince iğne gibi veya dikdörtgen şeklinde kristaller bulunur. PAP ile hücrelerin stoplazmalarında monoklonal immunglobinler görülebilir. Prognozu kemik iliği plazmasitomundan daha iyidir ve düşük grade lenfomalar grubundandır.

5-Sınıflandırmayan Non-Hodgkin Lenfomalar

a- Filopodyalı Büyük Hücreli Lenfoma:

Ultrastrüktürel incelemede bol filiformik stoplazmik projeksiyonlar gösteren büyük hücreli lenfomanın bir tipidir.⁽⁶²⁾ Bu vakaların az bir kısmı daha önce gelincik çiçeği (anemone) hücreli tümör ve kirpi (porcupine) hücreli tümör olarak rapor edilmişlerin benzeridir.⁽⁶³⁾ Lenfomanın farklı ayrı bir tipi mi veya tümörlerin birçok varyantında meydana gelebilen basit bir fonksiyonel değişikliğin olup olmadığı açık değildir. Fakat fonksiyonel değişikliğe daha çok benzemektedir.⁽⁶⁴⁾

b-Monositoid B Hücreli Lenfoma:

Bu lezyon toksoplazmada ve diğer reaktif bozukluklardaki lenf nodu sinüslerinde bulunan monositoid B lenfositlerin malign karşılığını gösteren, B hücreli lenfomanın görünüşü olarak farklı bir tipidir. Tutuluş şekli belirgin olarak sinüzal ve interfolikülerdir. Uniform görünümde nükleus ve iyi sınırlı orta derecede bol soluk stoplazmalı hücrelerden oluşmuş monomorfik infiltrasyonlar vardır.⁽⁶⁵⁾

c-Malign Angioendotelyomatozis:

Bu sistemik malign hastalık, malign hücrelerin multifokal intravasküler proliferasyonu ile karakterli bir bozukluktur.⁽⁶⁶⁾ Deri ve nörolojik belirtiler klinik olarak baskındır fakat hastalık ilk olarak uterus serviksinde, prostat, burun boşluğu, kemik, iskelet kası ve diğer sahalarda görülebilir. Bununla birlikte orjinal olarak vasküler endotelin sistemik malignitesi olarak anlatılmıştır. İmmunohistokimyasal çalışmalar genellikle malign lenfomanın B hücreli tipinin bir angiotrofik formu olduğunu göstermiştir.⁽⁶⁷⁾

d-Erişkin T Hücreli Lösemi / Lenfoma:

Bu ender T hücre tümörü, insan T hücre lösemi virusu-1 (HTLV-1) ile ilişkilidir. Güney Japonya ve Karaibler'de endemiktir, ancak sporadik olarak Güneydoğu ABD dahil bazı ülkelerde de benzer vakalar bulunmuştur.

HTLV-1 enfeksiyonu, en sık olarak akut erişkin T hücreli lösemi / lenfoma olmak üzere çeşitli klinik şekillerde kendisini ortaya koyabilir.⁽⁶⁸⁾ Bu sendrom, deri lezyonları, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, hiperkalsemi ve yüksek CD4+ lökosit sayısı (multilobule lenfositler) ile karakterlidir. Tümör hücreleri, HTLV-1 yardımcı T hücreler için "tropik" olduğundan CD4+'dır. Ayrıca neoplastik lenfositler her ne kadar proliferasyonları için IL-2'ye bağımlı değilse de, IL-2 reseptör gösterirler.

Akut erişkin T hücreli lösemi / lenfoma son derece agresif bir hastalık olup, hastaların ortalama yaşam süresi 8 aydır. Hastaların yaklaşık % 10-15' i kronik seyir gösterir ve bu hastalar klinik olarak kutanöz T hücreli lenfomadan ayrılamaz.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tüm diğer kanserlerde olduğu gibi, lenfohematopoietik hücrelerin neoplastik transformasyonlarının patogenezi karanlıktır. Ancak son yıllarda bu

alandaki onkojenler, kromozomal anomaliler ve onkojenik viruslar konusundaki araştırmalar bir hayli heyecan yaratmıştır.^(69,70)

Tüm normal ökaryotik hücrelerde bulunan proto-onkojenler, bu hücrelerin büyüme ve diferansiasyonlarının regülasyonunda önemli rol oynar. Çoğu lösemi ve lenfomalardaki karyotipik değişiklikler (genellikle translokasyon), proto-onkojenleri genom içinde yeni bölgelere kaydırır. Bu şekilde kromozomların yeniden düzenlenmeleri, onkojenlerin fonksiyon ve yapısını aşağıda belirtilen birkaç yoldan birisine uygun olarak değiştirir :

-Translokasyon onkojeni transkripsiyon bakımından aktif bir bölge yanına yerleştirilebilir.

-Translokasyon sırasında, proto-onkojenlerde kolay farkedilemeyen mutasyonlar olabilir ve bu mutasyonlar kalitatif olarak farklı bir gen ürününün transkripsiyonuna yol açar.

-Proto-onkojen, translokasyona uğradığı bölgede normal olarak bulunan bir diğer selüler gen ile füzyon gösterebilir ve sonuçta bir füzyon geninin oluşmasına neden olur. Böyle hibrit bir gen hücre bölünmesini etkileyen yeni bir protein için kod verebilir. Bu olaya bir örnek, Ph1 pozitif KML' de oluşan C-abl / bcr genidir.⁽⁷¹⁾

Yukarda belirtilen bir veya birden fazla mekanizma ile oluşan onkojen ürününün kendisini aşırı biçimde ifade etmesi (overexpression) veya değişikliğe uğraması sonuçta otonom bir hücre oluşturacak şekilde büyüme regülasyonunu bozar.

Normal veya mutasyona uğramış onkojen ürünlerinin hücreleri nasıl transformasyona uğrattığı konusunda çok şey öğrenilmesine karşın bu şekildeki bozuklukları (örneğin translokasyonlar) başlatan ajanlar büyük ölçüde bilinmemektedir. Diğer pek çok kanserlerde olduğu gibi iyonize edici radyasyon ve kimyasal maddeler "tetitiği çeken" mutajenik ajanlar olarak gösterilmiştir.^(72,73) Virusların da bu işte rolü olduğundan kuşku duyulmaktadır, çünkü laboratuvar hayvanlarında viruslarla oluşmuş lenfoma ve lösemiler iyi bilinmektedir. İnsanda kansere neden olan bir kaç virus gösterilmişse de lenfoma ve lösemi konusunda özellikle EBV ve insan T hücreli lösemi virusu üzerinde durmak gerekir.

EBV' nun Afrika tipi Burkitt lenfoması ile ilişkisini ortaya koyan epeyce kanıt bulunmaktadır.⁽⁷⁴⁾ Daha önce de ele alındığı gibi bu tümöre hemen daima lenfomagenezis için kritik olabilecek t (8,14) translokasyon eşlik eder. O halde

Burkitt lenfomasının patogenezinde virüsün oynadığı rol nedir? EBV' nun başlangıçta bir B hücre mitojeni gibi iş görüp, poliklonal B hücre proliferasyonu başlattığı varsayılmıştır. Bireylerin çoğunda lenfoproliferasyon durmaktadır ve bu bireylerde ya hastalık gelişmez, veya kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyöz mononükleoz atağı görülür. Ancak açık veya gizli immunolojik defektli olan bazı bireylerde kronik poliklonal B hücre proliferasyonu devam eder. Hızla çoğalan hücreler büyük ölçüde t (8:14) translokasyon gibi sitogenetik aberasyonlara uğrama riskine maruz kalırlar. Bu translokasyon, etkilenen hücreye C-myc onkogenin aktivasyonu nedeniyle, bir büyüme avantajı getirebilir. C-myc onkogeninin kendi başına "overexpression" u malign transformasyon için yeterli değildir. EBV ile ölümsüz kılınan B hücrelerde, büyük olasılıkla N-ras onkogenini etkileyen ek mutasyonlar oluşur. Bu değişiklikler, birlikte monoklonal B hücre tümörünün doğmasına neden olur. Böylece bu görüşe göre, EBV' nun kendisi doğrudan onkojenik değildir, ancak poliklonal B hücre mitojeni gibi davranarak t (8:14) translokasyonu ve diğer mutasyonlara zemin hazırlar ve sonuçta bunlar da hücreyi normal büyüme regülasyonundan koparır.

EBV yalnızca birkaç lenfoma ile ilişkisi olmasına karşın diğer lenfoid malignitelerin patogenezinde de poliklonal proliferasyonlardan monoklonal proliferasyonlara doğru benzer bir gelişmenin olabileceği varsayılmıştır.⁽⁷⁵⁾ Özellikle hatalı immünoregülasyonla birlikte, kronik antijenik stimülasyona maruz kalanlarda malign lenfoma gelişme riskinin daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Böyle yüksek risk gruplarındaki bireylere, x- bağlı lenfoproliferatif sendromlu hastalar, renal allograft alıcıları, Sjögren sendromu ve AIDS gibi otoimmün hastalıklı hastalar dahildir.⁽⁷⁶⁾

HTLV-1'in akut T hücreli lösemi / lenfoma patogenezindeki rolüne gelince: HTLV-1'le enfekte olmuş CD4+ hücrelerin ilk poliklonal proliferasyonunu (IL-2 ile otokrin stimülasyona bağımlı) gelişme faktöründen bağımsız monoklonal bir tümörün doğuşu izler. Bu tümörlere sıklıkla transkripsiyon bakımından aktif T hücre reseptör alfa zincir gen bölgesi olan, kromozom 14'de 11q bandı ile ilgili translokasyonlar eşlik eder.⁽⁷⁷⁾ Son çalışmalarda HTLV-1 ve HTLV-2 virüsü mikozis fungoidesin sebebi olarak bildirilmektedir.⁽⁷⁸⁾

TANI VE EVRELENDİRME

Klinik özelliklerle NHL tanısına yaklaşılabılır, ancak kesin tanı için lenf nodunun histolojik olarak incelenmesi gerekir. Lenfomaların T veya B kökeninin kesin olarak saptanması, immunotiplendirme, T ve B reseptör gen düzenlenmesindeki değişikliğin analizi ile sağlanır. DNA hibridizasyon çalışmaları da lenfositlerin monoklonal (neoplastik) ve poliklonal (reaktif) proliferasyonları arasındaki ayırmada yardımcı olmaktadır. Neoplastik lenfositlere özgün (klonal) gen değişiklikleri eşlik ettiğinden, yeniden düzenlenmenin şekli klonal tümör markırı olarak kullanılabilir. Bu, tedaviden sonra minimal rezidüel hastalığın veya klinik olarak belirginleşmeden önce rekürrenslerin tayininde yararlanılabilir.^(79,80)

Hodgkin hastalığı için geliştirilmiş olan klinik evreleme NHL için de kullanılır. Bununla birlikte, hastalığın anatomik yaygınlığı ile prognoz arasındaki ilişki çok iyi sağlanamadığından NHL'larda Hodgkin hastalığındaki kadar yararlı değildir. Örneğin küçük lenfositik lenfomada ilk tanı sırasında tümör genellikle yaygın olduğu halde bunların prognozu son derece iyidir. Ayrıca Hodgkin hastalığının tersine, NHL'nın yayılma şeklini önceden tayin etmek daha zordur ve bundan dolayı da klinik evrelemenin yararı azalmaktadır.⁽⁸¹⁾

KLİNİK EVRELEME

(ANN ARBOR SINIFLANDIRMASI)

EVRE-I	Tek bir lenf düğümü bölgesi (I) yada lenf nodu dışı tek bir organ veya bölge (I _E) sınırlı olarak tutulmuştur.
EVRE-II	Diafragmanın bir tarafında iki yada daha fazla lenf nodu bölgesi (II) veya diafragmanın bir tarafında lenf nodu dışı bir organ veya dokuda sınırlı tutulma vardır (II _E)
EVRE-III	Diafragmanın iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinde tutulma vardır (III). Lenf nodu bölgelerindeki tutulmaya, lenf nodu dışı bir organ veya bölgede sınırlı tutulma (III _E) ya da dalağın tutulması (III _S) eşlik edebilir.
EVRE-IV	Bir ya da daha fazla lenf nodu dışı organ ya da doku yaygın olarak tutulmuştur. Buna lenf nodu tutuluşu eşlik edebilir ya da etmez.

- Her evre kendi içinde sistemik semptomların bulunmaması (A) ve bulunması (B) na göre ikiye ayrılır.

MATERYAL VE METOD

1984-3.5.1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda NHL tanısı alan 185 vaka retrospektif olarak incelendi. Tüm vakalara ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış parafin kesitler yeniden değerlendirildi, gerekli görülenlere yeni kesit, PAS, Giemza, MGP ve retikulum boyaları uygulandı.

NHL' lı tüm vakalar Working Formulasyonu⁽¹⁹⁾ 'na göre sınıflandırıldı. (Tablo-2) Ayrıca vakalara ait klinik bilgiler gözden geçirilerek her histopatolojik alt tipin yaş dağılımı, yaş ortalaması, yaş aralığı değerlendirildi. Bundan başka histopatolojik alt tiplerin görülme sıklığı, nodal ektranodal tutulma oranı, erkek kadın oranı, yaş aralığı ve ortaması ile en sık görüldüğü onyıllar, farklı coğrafi bölgelerdeki ülkelerin benzer çalışmaları ile karşılaştırılıp, istatistiksel olarak değerlendirildi.

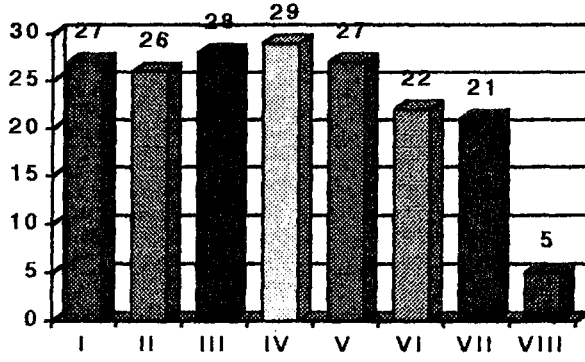
BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1984-3.5.1995 tarihleri arasında tesbit ettiğimiz 185 NHL'lı vakanın 105'i (%56.75) nodal, 80'i (%43.25) ektranodal yerleşim göstermektedir. Ektranodal NHL'lı vakaların 54'ü (%67.5) erkek 26' sı (%32.5) kadın, erkek kadın oranı 2.07, nodal NHL'lı vakaların 77'si (%73.33) erkek, 28'i (%26.67) kadın ve erkek kadın oranı 2.75'dir. Tüm vakalarımızdan 131'i (%70.81) erkek, 54'ü (%29.19) kadın ve E/K oranı 2.42 dir. Yaş ortalaması 36.27, en küçük vakamız 3 yaşında bayan bir hasta foliküler mikst küçük ve büyük hücreli lenfoma tanısı, en büyük vakamız ise 75 yaşında erkek bir hasta olup diffüz büyük hücreli lenfoma tanısı almıştır. Erkeklerde yaş ortalaması 36.40 kadınlarda ise 34.69 dur. (Tablo-3)

Gelişim Yeri	Erkek		Kadın		Toplam		E/K	Yaş Ortalaması	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Erkek	Kadın
Ektranodal	54	67.5	26	32.5	80	43.25	2.07	33.9	28.92
Nodal	77	73.33	28	26.67	105	56.75	2.75	39.02	40.03
Genel	131	70.81	54	29.19	185	100	2.42	36.4	34.69

Tablo-3: Vakalarımızın cinsiyete göre ektranodal/ nodal dağılımı ve yaş ortalaması

Vakalarımızın on yıllara göre dağılımı Şekil-3'de gösterilmiştir. Vakalarımızın birinci sıklıkta 4., ikinci sıklıkta 3. ve en az 8. dekatta görüldüğü izlenmektedir. Şekil-4'de de histolojik alt tiplerin dekatlara göre dağılımı görülmektedir.



Şekil-3: Vakaların dekatlara göre dağılımı

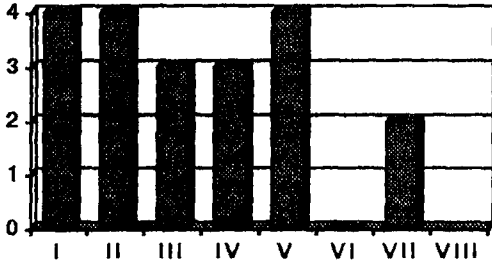
Vakalarımızın 43'ü (%23.24) düşük grade, 106'sı (%57.30) orta grade, 30'u (%16.22) yüksek grade ve 6'sı (%3.24) diğer NHL'lar grubunu oluşturmaktadır. Düşük grade lenfomalı vakaların 30'u erkek, 13'ü kadın, orta gradli vakaların 77'si erkek, 29'u kadın, yüksek gradeli vakaların 22'si erkek, 8'i kadındır. Histopatolojik alt tiplere göre dağılım, her tipe ilişkin seks dağılımı, yaş ortalaması ve yaş aralıkları Tablo-4'de verilmiştir.

Histopatolojik Tip	Olgu	%	E/K	Yaş Ortalaması	Yaş Aralığı
Düşük Dereceli	43	23.24	2.33	29.69	3-75
Küçük Lenfositik	20	10.81	9	28.6	6-65
Foliküler Küçük Çentikli	20	10.81	1	32.55	8-75
Foliküler Mikst	3	1.62	2	18	3-35
Orta Dereceli	106	57.3	2.65	40.11	5-75
Foliküler Büyük Hücreli	0	0	0	0	0
Diffüz Küçük Çentikli Hücreli	27	14.6	2.28	41.11	5-70
Diffüz Mikst Hücreli	25	13.52	3.16	35.96	5-72
Diffüz Büyük Hücreli	54	29.18	2.37	41.53	7-75
Yüksek Dereceli	30	16.22	2.75	28.53	4-70
İmmunoblastik	12	6.49	3	42.5	12-70
Lenfoblastik	12	6.49	5	20.66	4-65
Küçük Çentiksiz	6	3.24	1	16.33	4-58
Diğer	6	3.24	2	54	23-73
GENEL	185	100	2.42	36.27	3-75

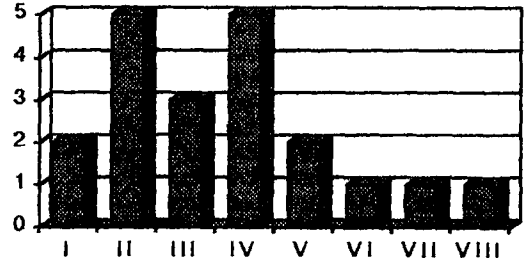
Tablo-4: Histopatolojik tiplerin dağılımı E/K oranı, yaş ortalaması ve yaş aralığı

Tablo-4' de görüldüğü gibi vakalarımızın büyük kısmı 106 (%57.30)'sı orta grade, ikinci sıklıkta düşük grade 43 (%23.24), üçüncü sıklıkta yüksek grade 30 (%16.22) ve diğer NHL'larda en az 6 (%3.24) olarak bulunmuştur.

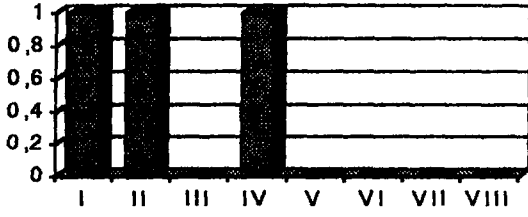
Küçük Lenfositik



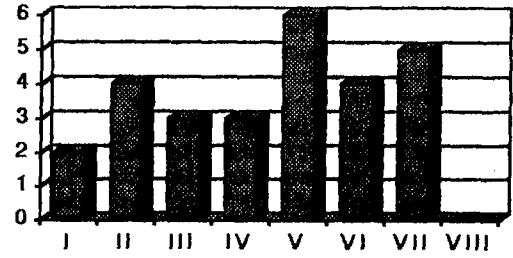
Foliküler Küçük Çentikli



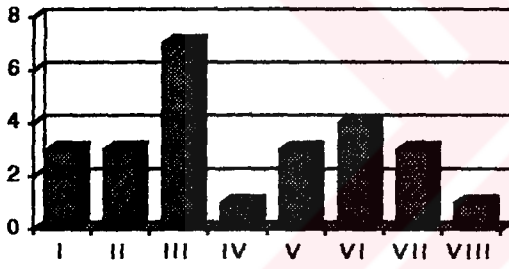
Foliküler Mikst



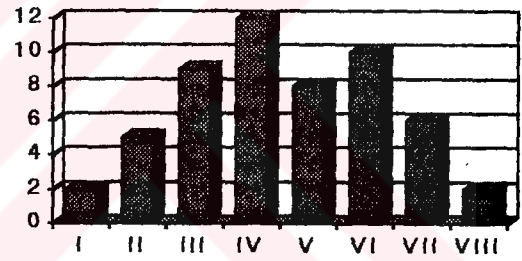
Diffüz Küçük Çentikli



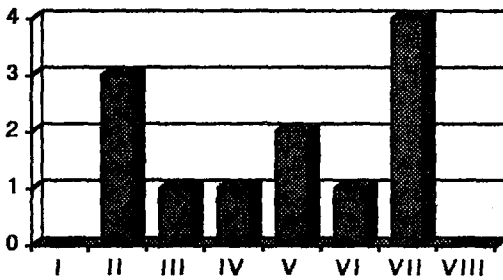
Diffüz Mikst



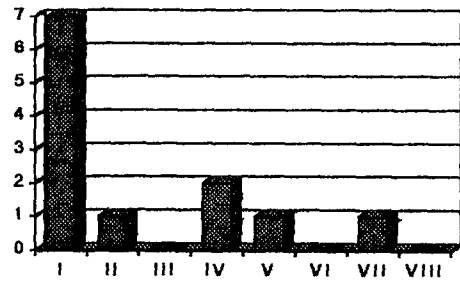
Diffüz Büyük Hücreli



İmmunoblastik



Lenfoblastik



Küçük Çentiksiz



Şekil-2: Histolojik alttiplerin dekatlara göre dağılımı

Foliküler lenfomalar toplam 23 (%12.43), diffüz lenfomalar ise 162 (%87.57) olarak tesbit edildi.

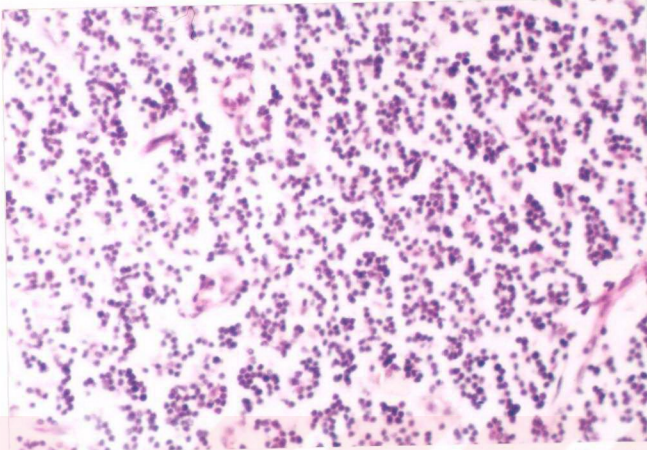
Vakalarımızda foliküler büyük hücreli lenfomaya rastlamadık. Burada bize göre neden hastaların geç evrede hastaneye başvurmaları ve bu nedenle de foliküler başlayan büyük hücreli bir lenfomanın zamanla diffüz büyük hücreli lenfomaya transformasyonu olabilir.

Vakalarımızın 54 (%29.18)'ü diffüz büyük hücreli lenfoma olup en sık görülen tiptir. Bunu sırası ile diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma 27 (%14.60), diffüz mikst lenfoma 25 (%13.52), küçük lenfositik ve foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma 20 (%10.81), büyük hücreli immunoblastik ve lenfoblastik 12 (%6.49), küçük çentiksiz hücreli ve diğer NHL'lar 6 (%3.24) ve son olarakta foliküler mikst 3 (%1.62) olarak izlemiştir.

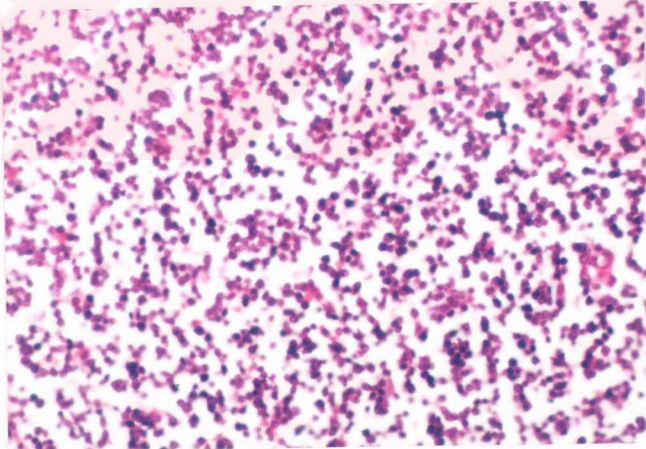
Vakalarımızda foliküler küçük çentikli ve küçük çentiksiz hücreli lenfoma (1/1) dışında, diğer tüm tiplerde belirgin erkek egemenliği söz konusudur. Erkeklerde en sık görülen grade yüksek grade E/K=2.75, en sık görülen histopatolojik tip ise küçük lenfositik lenfoma E/K=9 olarak tespit edilmiştir.

Vakalarımız 3-75 yaş aralıklarında görülmesine rağmen, küçük çentiksiz hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma, foliküler mikst lenfomanın daha çok çocukluk çağı ve adultlarda, foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma , küçük lenfositik lenfoma ve diffüz mikst lenfomanın orta yaş, diffüz büyük hücreli lenfoma ve büyük hücreli immunoblastik lenfomanın orta ve ileri yaşta, diffüz küçük çentikli lenfoma ve diğer NHL'lı vakalarının daha çok ileri yaşlarda görüldüğü tespit edilmiştir.

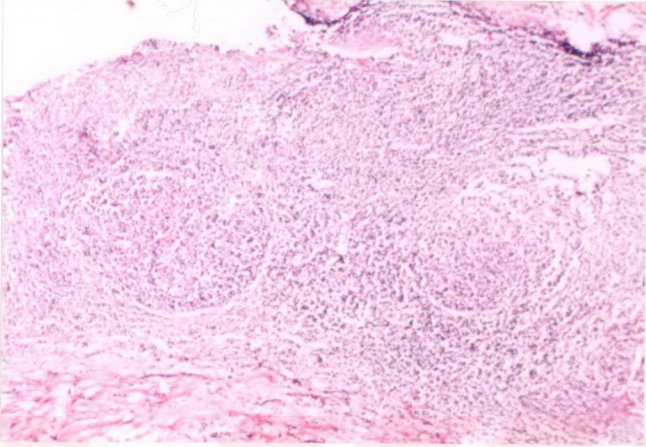
Vakalarımıza ait histopatolojik örnekler ilişikte sunulmuştur. (Resim 1-22)



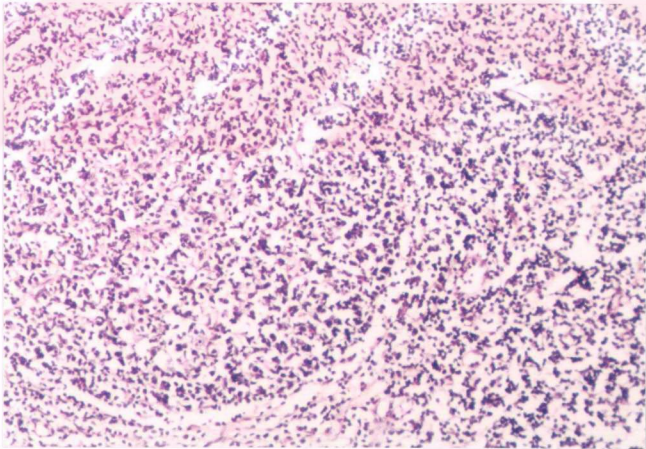
Resim 1-Küçük lenfositik lenfoma: Nispeten uniform görünümde diffüz dağılım gösteren küçük atipik lenfositler. (B:2522/85) (H.E. X 41)



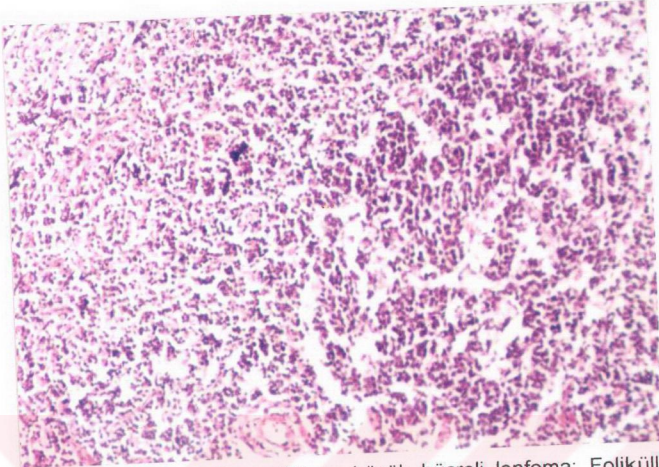
Resim 2-Küçük lenfositik lenfoma: Nispeten uniform görünümde kromatini kaba dağılmış ve nukleolu belirsiz atipik lenfositler. (B: 3557/93) (H.E.X 82)



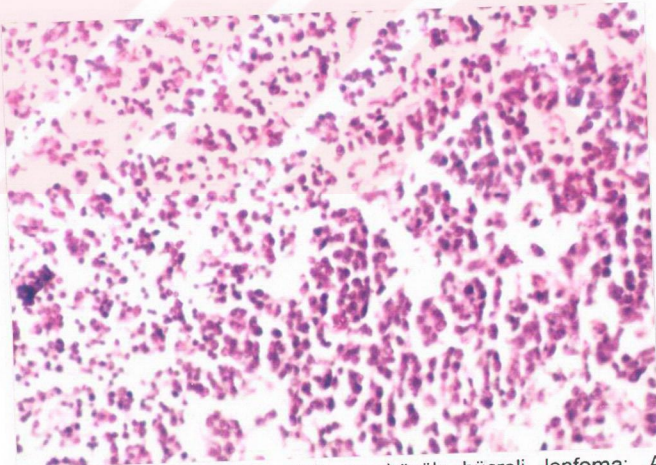
Resim 3-Foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma: Yer yer uniform görünümde folikül oluşturan küçük atipik lenfositler (B:2731/87) (H.E. X 16)



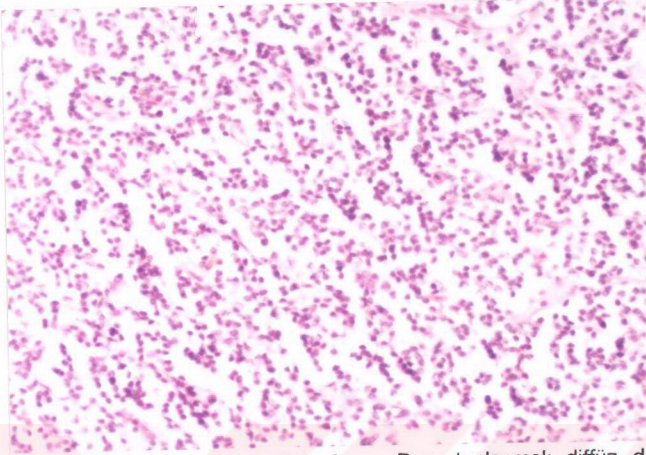
Resim 4-Foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma: Normal lenfositlerden daha büyük düzensiz nükleusa sahip, dar stoplazmalı, kaba kromatinli atipik lenfositler. (B: 2731/87) (H.E. X41)



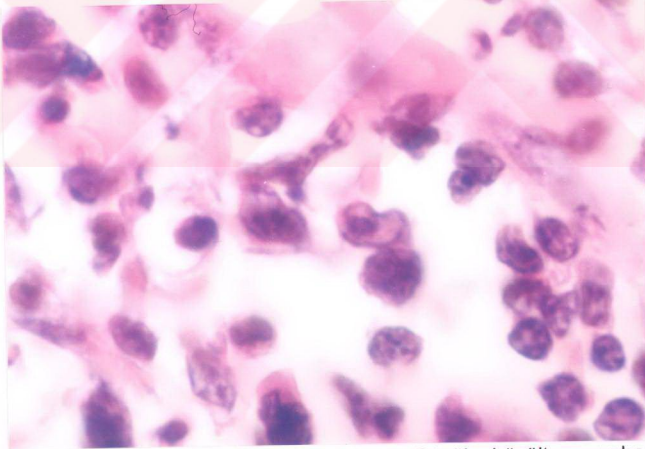
Resim 5-Foliküler mikst küçük çentikli ve büyük hücreli lenfoma: Foliküller ve diffüz alanlar teşkil eden küçük ve büyük atipik lenfositler. (B:2045/89) (H.E.X41)



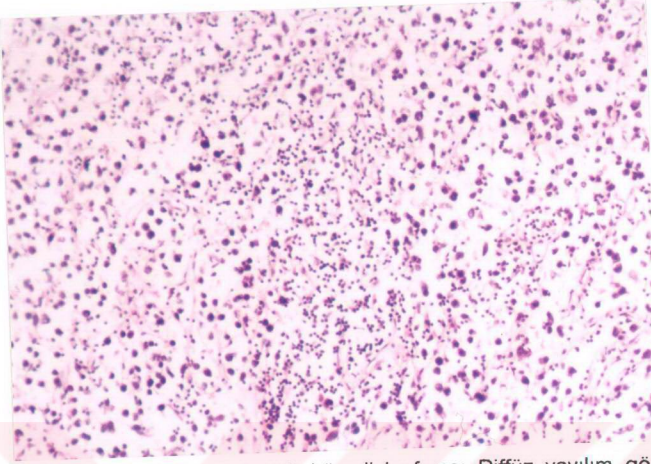
Resim 6-Foliküler mikst küçük çentikli ve büyük hücreli lenfoma: Atipik görünümde, normal lenfositlerin 2-3 katı çapında çentikli yada çentiksiz nükleusa sahip büyük lenfositler ile küçük çentikli lenfositler. (B:2045/89) (H.E. X82)



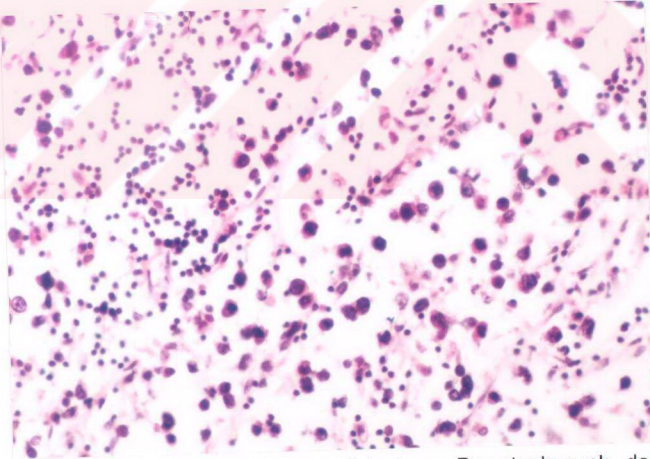
Resim 7-Diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma: Dar stoplazmalı diffüz dağılım gösteren küçük atipik lenfositler. (B:3108/90) (H.E X41)



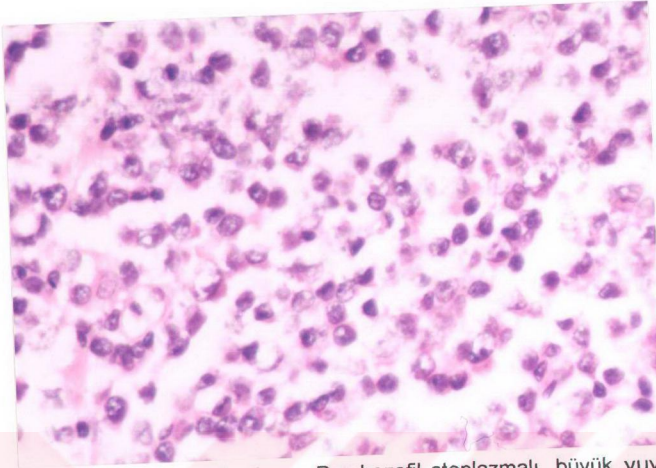
Resim 8-Diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma: Büyük büyültme sahasında çoğunluğu çentikli görünümde atipik lenfositler. (B:1738/87) (H.E. X412)



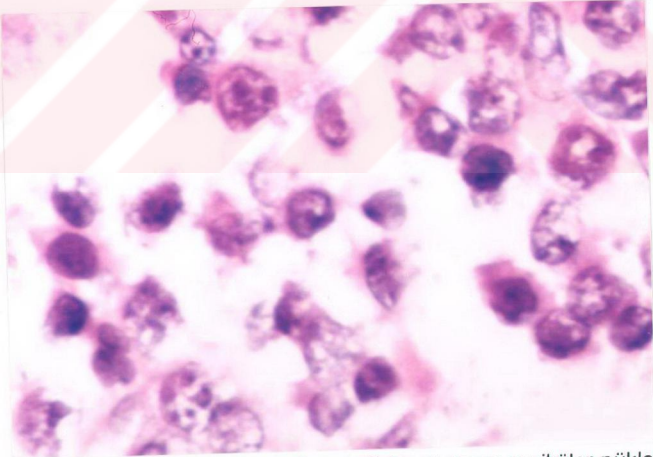
Resim 9-Diffüz mikst küçük ve büyük hücreli lenfoma: Diffüz yayılım gösteren atipik küçük ve büyük lenfositler. (B:3428/92) H.E. X41)



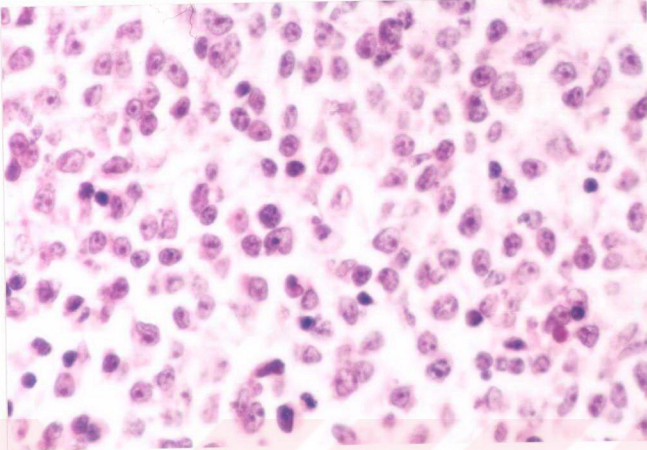
Resim 10-Diffüz mikst küçük ve büyük hücreli lenfoma: Dar stoplazmalı, dağınık kromatinli, çentikli küçük lenfositler ile çentikli veya çentiksiz yuvarlak veya oval nükleuslu, lenfositlerin 3-4 katı olan atipik büyük lenfositler. (B:3428/92) (H.E. X82)



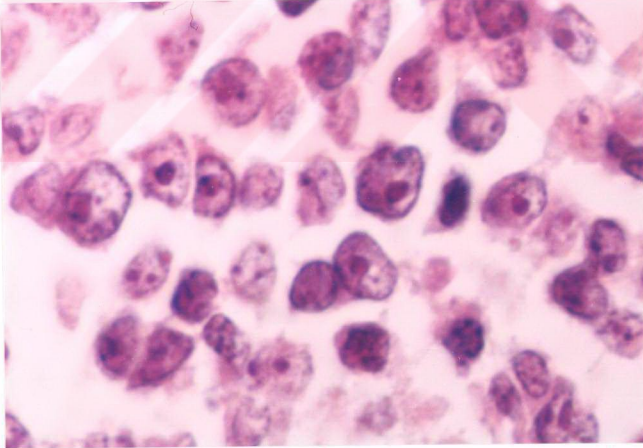
Resim 11-Diffüz büyük hücreli lenfoma: Dar bazofil stoplazmalı, büyük yuvarlak veya oval veziküler nükleuslu bir veya daha fazla belirgin nükleoluslu pleomorfik görümlü atipik lenfositler. (B:719/94) (H.E. X165)



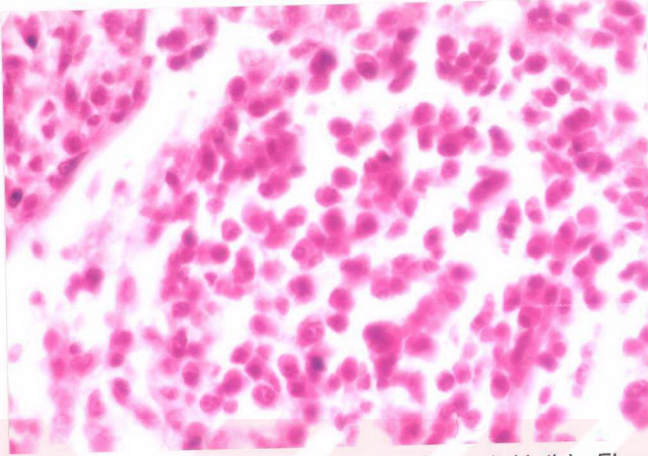
Resim 12-Diffüz büyük hücreli lenfoma: Pleomorfizm gösteren veziküler nükleuslu, nükleer membrana yapışık bir veya daha fazla nükleolus içeren atipik lenfositler. (B:719/94) (H.E. X412)



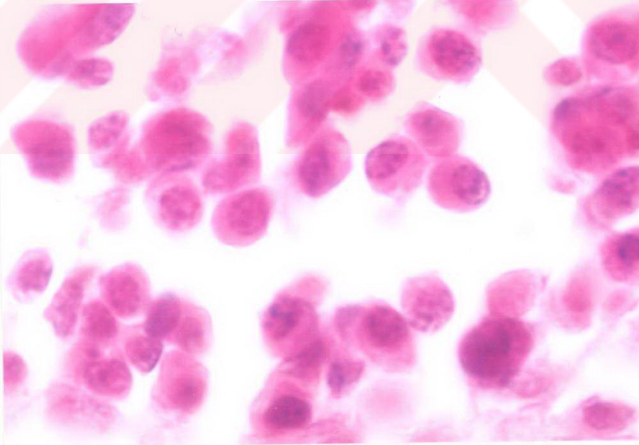
Resim 13-Büyük hücreli immunoblastik lenfoma: Santral yerleşimli bir veya daha fazla nükleolus içeren, düzgün oval veziküler nükleusa sahip atipik büyük immunoblastlar. (B:3578/92) (H.E. X165)



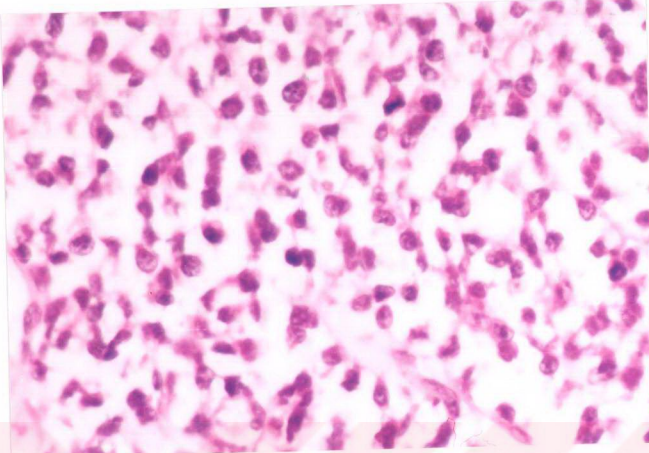
Resim 14-Büyük hücreli immunoblastik lenfoma: Santral yerleşimli bazofilik veya eozinofilik bir veya daha fazla nükleolus bulunduran oval veziküler nükleusa sahip atipik büyük immunoblastlar. (B:3578/92) (H.E. X412)



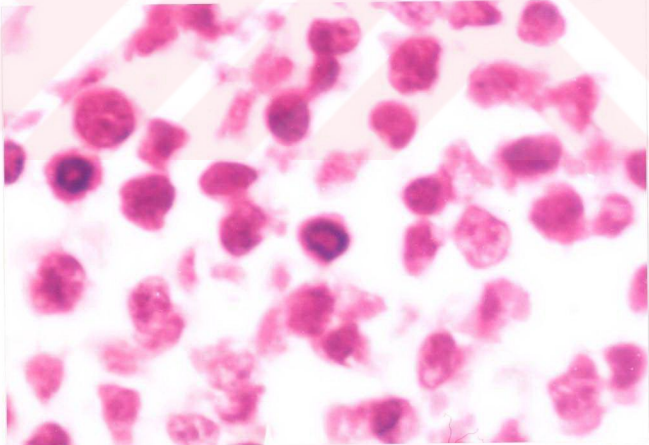
Resim 15-Büyük hücreli immunoblastik lenfoma (plazmasitoid tip): Ekzantrik yerleşimli nükleus ile bol amfofilik stoplazmalı hücreler. (B:2800/85) (H.E. X165)



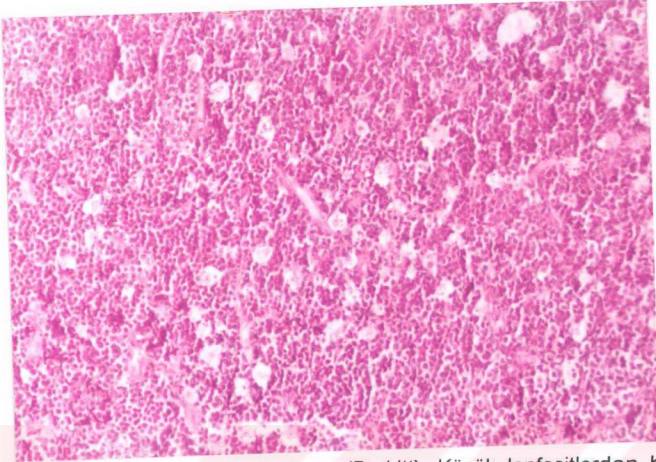
Resim 16-Büyük hücreli immunoblastik lenfoma (plazmasitoid tip): Geniş amfofilik stoplazmalı, ekzantrik nükleuslu, atipik plazmasitoid hücreler. (B:2800/85) (H.E. X412)



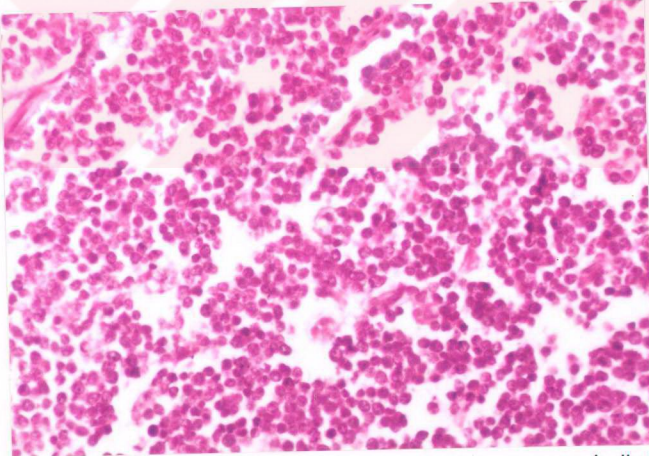
Resim 17-Lenfoblastik lenfoma: Gri boyanmış nükleus, dağınık kromatin, iyi seçilemeyen nükleolus ve multilobuler nükleer membrana sahip, atipik lenfoblastlar. (B:4362/92) (H.E. X165)



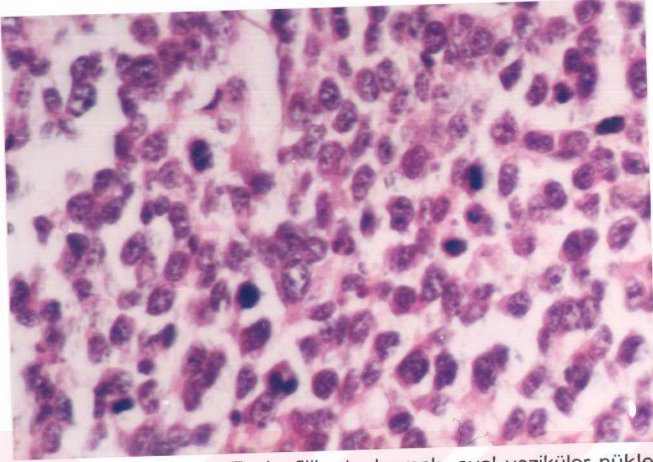
Resim 18-Lenfoblastik lenfoma: Dar stoplazmalı, gri boyanmış derin katlanmalar gösteren nüklusa sahip (bükülmüş hücreler) ve atipik mitoz içeren lenfoblastlar (B:4362/92) (H.E. X412)



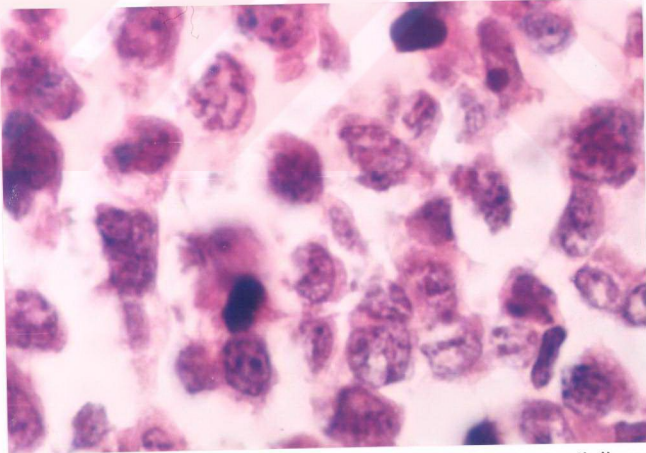
Resim 19-Küçük çentiksiz hücreli lenfoma (Burkitt): Küçük lenfositlerden biraz daha geniş, nükleusları uniform, oval veya yuvarlak görünümde küçük çentiksiz hücreler ile arada yıldızlı gök görünümü oluşturan benign makrofajlar. (B:843/92) (H.E. X41)



Resim 20-Küçük çentiksiz hücreli lenfoma (Burkitt): Nükleer memranı belirgin ve çok sayıda atipik mitoz içeren, çentiksiz lenfositler ile nükleer kırıntıları fagosite etmiş benign makrofajlar. (B:843/92) (H.E. X82)



Resim 21-Histiyositik lenfoma: Eozinofilik stoplazmalı, oval veziküler nükleuslu, pleomorfik büyük hücreler. (B:5347/92) (H.E. X165)



Resim 22-Histiyositik lenfoma: Fagositik aktivasyon gösteren ve atipik mitoz içeren büyük pleomorfik hücreler. (B:5347/92) (H.E. X412)

TARTIŞMA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD'nda 1984-3.5.1995 tarihleri arasında tanı almış 185 NHL olgusunun 80'i (%43.25) ektranodal, 105 'nin (%56.75) nodal yerleşimli olduğu tespit edildi. Soydan ve ark.⁽⁸²⁾ 407 NHL olgusundan 170'i (%41.77) ektranodal, 237'si (%58.23) nodal , Walter ve ark.⁽⁸³⁾ 67 NHL olgusundan 40 (%59.70) ektranodal, 27'si (%40.30) nodal, Sarpel ve ark.⁽⁸⁴⁾ 185 NHL vakasından 85'i (%46) ektranodal, 100'ü (%54) nodal, Salem ve ark.⁽⁸⁵⁾ 417 NHL vakasından 183 (%44) ektranodal, 234 (%56) nodal, Yang ve ark.⁽⁸⁶⁾ 79 NHL vakasından 52'sini (%65.8) ektranodal, 27 (%34.2) nodal olarak bulmuşlardır. Oranlarımız birçok seriyle uyum içindedir.

Çalışmamızda NHL ların E/K oranı 2.42 olarak bulunmuştur. Bu oranı Soydan ve ark. (İzmir)⁽⁸²⁾ 1.7, Walter ve ark (Gabon)⁽⁸³⁾ 2.5, Sarpel ve ark (Adana)⁽⁸⁴⁾ 1.67, Salem ve ark. (Beyrut)⁽⁸⁵⁾ 1.5, Raemaekers ve ark (Hollanda).⁽⁸⁷⁾ 2.11, Lieberman ve ark. (Danimarka)⁽⁸⁸⁾ 1.51 olarak bulmuşlardır. Yukardaki bulguların gösterdiği gibi NHL' larda belirgin bir erkek üstünlüğü vardır ve bu oran gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde daha fazla olarak bulunmuştur.

Vakalarımızda en küçük yaş 3, en büyük yaş 75 ve yaş ortalaması; erkeklerde 36.40, kadınlarda 34.69, genel ise 36.27 olarak bulunmuştur. Soydan ve ark.⁽⁸²⁾ en küçük 2, en büyük 85, genel yaş ortalamasını 45, erkeklerde 44.8, kadınlarda 47.1, Walter ve ark.⁽⁸³⁾ en küçük 5, en büyük 68 ve ortalama yaş 44, Sarpel ve ark. ⁽⁸⁴⁾ en küçük 14 en büyük 88 , yaş ortalaması kadınlarda 41 (yaş aralığı 14-75), erkeklerde 45.5 (yaş aralığı 14-88), Ding ve ark.⁽⁸⁹⁾ en küçük 19 en büyük 89 ve ortalama yaş 49 olarak, Raemaekers ve ark.⁽⁸⁷⁾ en küçük yaş 15, en büyük yaş 85 ve ortalama yaş 56 olarak, Liang ve ark.⁽⁹⁰⁾ en küçük yaş 12, en büyük yaş 93 ve ortalama yaş 54, Lieberman ve ark. ⁽⁸⁸⁾ en küçük yaş 15, en büyük yaş 99, ortalama yaş 56, Zhang ve ark.⁽⁹¹⁾ en küçük yaş 5, en büyük yaş 76, ve ortalama yaş 42 olarak bulmuşlardır.

Yukarda verilen tüm serilerde en küçük yaş 2, en büyük yaş 99, yaş ortalaması da en düşük 36.27 olarak çalışmamızda, en yüksek ise 56 olarak bulunmuştur. Burada dikkat çekici nokta gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde başlangıç yaşının daha küçük yine aynı şekilde yaş ortalamasının da gelişmiş batı ülkelerine göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda NHL' lar en sık 3. ve 4. dekatlarda görülmektedir. Soydan ve ark.⁽⁸²⁾ 7., Sarpel ve ark.⁽⁸⁴⁾ 5., Walter ve ark.⁽⁸³⁾ 5.ve 6. dekad olarak bulmuşlardır. Vakalarımızın ülkemizin diğer bölgelerinden ve dünyanın değişik serilerine göre daha erken yaşlarda ve dekadlarda görüldüğü izlenmektedir. (Bu da bölgemizde çiftçiliğin yaygın bir meslek olması ve hastaların erken yaşlarda pestisitlere maruz kalmış olmalarıyla ilgili olabilir.)

Çalışmamızdaki düşük, intermedier ve yüksek dereceli NHL gruplarına ait verilerimizle, dünyanın değişik coğrafik bölgelerindeki veriler Tablo-5'de sunulmuştur.

Yer-Ülke	Düşük Grade		Orta Grade		Yüksek Grade		Toplam Vaka
	n	%	n	%	n	%	
Diyarbakır-Türkiye	43	23.24	106	57.3	30	16.22	185
İzmir-Türkiye ⁽⁸²⁾	54	22.78	112	47.25	67	28.27	237
NCI ⁽¹⁹⁾	389	33.76	427	37.06	198	17.18	1,175
Adana-Türkiye ⁽⁸⁴⁾	45	25	101	58	30	17	185
Gabon ⁽⁸³⁾	7	10.4	21	31.3	28	41.9	67
Beyrut-Oradoğu ⁽⁸⁵⁾	72	17.5	170	40.5	145	35	417
Kore ⁽⁸⁶⁾	4	5.1	54	68.4	21	23.3	79
Çin ⁽⁹¹⁾	42	17.08	58	21.16	150	62.5	249
Kopenhag-Danimarka ⁽⁹²⁾	178	27	181	27.5	243	36.9	658
Guanghzau-Çin ⁽⁹³⁾	24	12.4	75	39.1	83	43.3	192
Nebraska-ABD ⁽⁹³⁾	94	18.8	269	53.9	131	26.5	498
Hong-Kong ⁽⁹⁰⁾	122	14.5	420	49.7	134	16	840
Karışık Ülkeler ⁽⁹⁴⁾	99	28.9	125	36.5	118	34.5	342
NewYork-ABD ⁽⁸⁸⁾	142	29.5	257	53.3	57	11.8	482

Tablo-5: Çalışmamızda ve değişik coğrafik bölgelerdeki NHL gradelerine ait veriler

Tablo-5'de görüldüğü gibi dünyanın değişik coğrafyalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın grade yönünden Adana sonuçları ile tamamen bir uyum içinde olduğu görülmektedir. Bu Adana ve Diyarbakır'ın iklim ve coğrafı yönden birbirine çok yakın olmalarıyla izah edilebilir. Bunun dışında ülkemizin batısında yer alan İzmir verilerinde bizim verilerimize yakın olduğu, aynı şekilde Kore, Nebraska, Hong Kong ve New York verilerinde bizim verilerimize oldukça benzer olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık NCI, Gabon, Beyrut, Çin, Kopenhag ve Guangzhou verilerinin bizim verilerimizden oldukça farklı olduğu

görülmektedir. Burada dikkat çeken husus Gabon, Beyrut, Çin gibi gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde ve Kopenhag-Danimarka gibi gelişmiş ülkede yüksek dereceli lenfomaların daha fazla görülmesidir. Serilerde en sık görülen grade gelince, NCI çalışmasında düşük dereceli (%33.76), Kore'de orta dereceli (%68.4) ve Çin'de yüksek dereceli (%62.5) lenfomalardır.

Çalışmamızda ve değişik coğrafik bölgelerdeki NHL gradlerinin histolojik alt tiplerinin dağılımı Tablo-6'da görülmektedir.

Ülkeler		KLL	FKÇ	FM	FBH	DKÇH	DM	DBH	BHİ	LL	KÇ'sizH	Diğer	Toplam
Diyarbakır	Vaka	20	20	3	0	27	25	54	12	12	6	6	185
	%	10.81	10.81	1.62	0	14.6	13.52	29.18	6.49	6.49	3.24	3.24	
İzmir	Vaka	41	11	2	3	12	29	68	29	29	9	4	237
	%	17.3	4.6	0.8	1.3	5.1	12.2	28.7	12.2	12.2	3.8	1.7	
Adana	Vaka	39	6	0	0	58	8	35	15	13	2	3	185
	%	22	3	0	0	33	4	20	9	7	1	1	
Gabon	Vaka	7	0	0	1	0	5	15	9	2	17	11	67
	%	10.4	0	0	1.5	0	7.5	22.4	13.4	3	25.4	16.4	
Beyrut	Vaka	29	37	6	8	29	19	114	88	33	24	30	417
	%	7	9	1.5	2	7	4.5	27	21	8	6	7	
Kopenhag	Vak	51	93	34	23	32	50	76	146	66	31	56	658
	%	7.7	14.1	5.1	3.5	4.9	7.6	11.5	22.2	10	4.7	8.5	
HongKong	Vaka	32	52	38	13	52	94	261	61	48	19	164	840
	%	3.8	6.2	4.5	1.5	6.2	11	31	8	5.7	2.3	19.4	
Nebraska	Vaka	40	16	38	42	29	39	117	108	13	10	46	498
	%	8	3.2	7.6	8.4	5.8	7.8	23.5	21.8	2.6	2.1	9.2	
NCI	Vaka	41	259	89	44	79	77	227	91	49	58	161	1,175
	%	3.6	22.5	7.7	3.8	6.9	6.7	19.7	7.9	4.2	5	11.8	
NewYork	Vaka	42	78	22	15	67	10	165	28	18	11	26	482
	%	3.7	16.2	4.6	3.1	13.9	2.1	34.2	5.8	3.7	2.3	5.4	

Tablo-6: Çalışmamızda ve değişik coğrafik bölgelerdeki NHL gradlerinin histolojik alt tipleri.

Tablo-6'da görüldüğü gibi çalışmamızda en sık görülen histopatolojik alttip diffüz büyük hücreli (%29.18) lenfomadır. Bu histopatolojik alttip İzmir⁽⁸²⁾ %28.7, Beyrut⁽⁸⁵⁾ %27, Hong Kong⁽⁹⁰⁾ %31, Nebraska⁽⁹³⁾ %23.5, ve New York'ta⁽⁸⁸⁾ da %34.2 oranda en sık görülen tip olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle NHL' ların en sık görülen subtipinin diffüz büyük hücreli lenfoma olduğu söylenebilir. Buna karşılık Kopenhag-Danimarka⁽⁹²⁾ gibi gelişmiş ülkede en sık büyük hücreli immunoblastik (%22.2), NCI⁽¹⁹⁾ çalışmasında foliküler küçük çentikli (%22.5),

Adana'da⁽⁸⁴⁾ diffüz küçük çentikli (%33) tipler, yine Burkitt lenfomanın endemik olduğu Ekvatorial Afrika'da yer alan Gabon'da⁽⁸³⁾ küçük çentiksiz hücreli lenfoma (%25.4) gibi, farklı subtiplerinde daha sık olarak değişik coğrafik bölgelerde görüldüğü izlenmektedir. Fakat genel bir oranlama yapıldığında diffüz büyük hücreli lenfomanın (%11.5-%34.2) en sık görülen histolojik subtip olduğu görülür.

Çalışmamızda ikinci en sık görülen histopatolojik subtip diffüz küçük çentikli hücreli (%14.60) lenfoma olup bu sıklık değişik serilerde değişik subtipler olarak görülmektedir. Örneğin; İzmir⁽⁸²⁾ (%17.3) ve Adana'da⁽⁸⁴⁾ (%22) küçük lenfositik lenfoma, Gabon'da⁽⁸³⁾ (22.4) ve NCI'de⁽¹⁹⁾ (%19.7) diffüz büyük hücreli, Beyrut'ta⁽⁸⁵⁾ (%21) ve Nebraska'da⁽⁹³⁾ (%21.8) büyük hücreli immunoblastik, Kopenhag'da⁽⁹²⁾ (%14.1) ve NewYorkta⁽⁸⁸⁾ (%16.2) foliküler küçük çentikli hücreli lenfoma, Hong Kong'ta⁽⁹⁰⁾ (%19.4) ise diğer NHL lar olarak bulunmuştur.

Tablo-6'da görüldüğü gibi en az görülen histopatolojik subtip %0-3.8 oranıyla foliküler büyük hücreli lenfomadır. Bunun nedeni daha öncede söylediğimiz gibi foliküler büyük hücreli lenfomanın daha erken dönemde diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşmesi ve foliküler safhada yakalanamamış olmasından kaynaklanabilir.

Intermedier ve yüksek dereceli histopatolojik alt tiplere ait verilerimiz (hiç görülmeyen foliküler büyük hücreli hariç), Nebraska'dan (immunoblastik lenfoma hariç), NewYork'tan (diffüz büyük hücreli hariç), NCI'den (immunoblastik ve küçük çentiksiz hücreli lenfoma hariç) daha yüksek olup, Hong Kong ve Adana'nın verilerine benzerlik göstermektedir. Bu iki grup lenfomalar içinde immunoblastik lenfomaların özellikle Kopenhag ve Nebraska'da, küçük çentiksiz lenfomanında özellikle Gabon'da diğer ülke değerlerinden çok yüksek olduğu izlenmektedir.

	Diyarbakır	İzmir	Adana	Gabon	Beyrut	Kopenhag	HongKong	Nebraska	NCI	NewYork
Vaka	23	16	6	1	51	150	103	96	392	115
%	12.43	6.7	3	1.5	12.5	22.7	12.2	19.2	34	23.9

Tablo-7: Değişik coğrafik ülkelere ait foliküler lenfoma verileri

Çalışmamızda %12.43 oranında görülen foliküler lenfoma verileri Beyrut ve Hong Kong verileri ile tam bir uyum içinde olduğu, NCI, New York, Kopenhag ve Nebraska verilerinden düşük buna karşılık Adana ve Gabon verilerinden oldukça

yüksek, İzmir verilerinden de biraz daha fazla olduğu Tablo-7'de görülmektedir. Burda dikkati çeken husus Kopenhag, Nebraska, NCI ve New York gibi gelişmiş kentlerde foliküler lenfomaların sık, gelişmemiş ülke olan Gabon'da oldukça az sıklıkta görülmüş olduğudur. Çalışmamızdaki veriler gelişmiş ülkelere göre düşük, diğer ülke oranlarına ise yakındır.

Materyalimizin ve değişik ülkelere ait NHL'ların alt tiplerinin cins, yaş dağılımı ve yaş aralığı ile ilgili veriler Tablo-8'de sunulmuştur.

Seriler		KLL	FKÇ	FM	FB	DKÇ	DM	DBH	BHİ	LL	KÇsizH
Diyarbakır	Yaş ara.	6-65	8-75	3-35	0	5-70	5-72	7-75	12-70	4-65	4-58
	E/K	9	1	2	0	2.85	3.16	2.37	3	5	1
	Ort.Yaş	28.6	32.55	18	0	41.11	35.96	41.53	42.5	20.66	16.33
İzmir	Yaş ara.	25-73	31-74	48-53	42-46	33-75	12-70	14-85	16-80	5-66	4-32
	E/K	1.1	1.7	2	3	5	1.6	1.8	0.9	2.2	3.5
	Ort.Yaş	51.4	52.8	50.5	44	55.17	49.19	50.32	42.42	27.86	19.78
NCI	Yaş ara.	29-79	3-87	26-99	16-82	10-91	22-90	10-88	10-81	11-90	3-90
	E/K	1.2	1.3	0.8	1.8	2	1.1	1	1.5	1.9	2.6
	Ort.Yaş	60.5	54.3	56.1	55.4	57.9	58	56.8	51.3	16.9	29.9
Nebraska	Yaş ara.	37-87	24-83	33-83	36-89	33-85	7-87	15-90	7-86	3-74	4-73
	E/K	1.2	1.3	1.4	0.6	1.9	1.4	1.2	0.9	0.7	3.3
	Ort.Yaş	67.5	59	64	65	68	67	64	63.5	17	20
Guanghzau	Yaş ara.	38-62	33-50	11-59	17-75	17-53	26-76	26-80	13-66	1-61	3-71
	E/K	1.3	4	1.3	2.3	3	1.1	1	1.1	2	4
	Ort.Yaş	52	47	50	48	33	45.5	48	41	14	12.5
HongKong	E/K	0.7	1.6	1.2	1.2	2.1	1.2	1	1.5	1.2	1.4
	Ort.Yaş	56.8	53.8	50.1	57.3	57.3	54.2	54.8	57.2	44.4	45.6

Tablo-8: Materyalimiz ve değişik ülkelere ait NHL'ların alt tiplerinin cins, yaş dağılımı ve yaş aralığı ile ilgili veriler.

Çalışmamızda en küçük yaş 3, en büyük yaş 75 olarak tespit edilmiştir. İzmir'de en küçük ve en büyük yaş 4-80 olarak, NCI'de 3-99 olarak, Nebraska'da 3-90 olarak, Guanghzau'da 1-80 olarak bulunmuştur. Buradan da anlaşıldığı gibi NHL 1 yaşından 99 yaşına kadar geniş bir yaş spektrumu içinde görülmektedir. NCI, Nebraska, Hong Kong'da 6. ve 7. dekatlarda daha sık ortaya çıktığı, buna karşın bizim, İzmir ve Guanghzau'da 4. ve 5. dekatlarda daha sık geliştiği görülmektedir. Özellikle küçük çentiksiz hücreli lenfoma ve lenfoblastik lenfomaların erken yaşlarda daha sık görüldüğü izlenmektedir. Bu bulgular

gelişmemiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde NHL' ların gelişmiş ülkelere göre daha erken yaşlarda ortaya çıktığını göstermektedir.

Çalışmamızda erkeklerde en sık (9/1), küçük lenfositik lenfoma görüldü. İzmir'de (5/1) diffüz küçük çentikli hücreli tip , NCI (2.6/1) ve Nebraska'da (3.3/1) küçük çentiksiz hücreli tip, Guanghzau'da foliküler küçük çentikli ve küçük çentiksiz tipler aynı sıklıkta (4/1), Hong Kong'da diffüz küçük çentikli hücreli tip (2.1/1) oranında bulunmuştur. Yine çalışmamızda foliküler küçük çentikli hücreli ve küçük çentiksiz hücreli tip (1/1) hariç, diğer tüm tiplerin erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. İzmir'de immunoblastik tip (0.9/1) hariç, NCI'de foliküler mikst tip (0.8/1) ve diffüz büyük hücreli tip (1/1) hariç, Nebraska'da foliküler büyük hücreli (0.6/1), immunoblastik lenfoma (0.9/1) ve lenfoblastik lenfoma (0.7/1) hariç, Hong Kong'da küçük lenfositik lenfoma (0.7/1) ve diffüz büyük hücreli lenfoma (1/1) hariç, Guanghzau'da diffüz büyük hücreli lenfoma (1/1) hariç belirgin bir erkek üstünlüğü vardır. İlave olarak diğer dikkati çeken durum gelişmiş ülkelere erkeklerde kadınlara göre tutulma oranının gelişmekte veya gelişmemiş ülkelere göre düşük olmasıdır.

NHL'ların patogenezinde genetik etkiler yanısıra çevresel etkilerin de sorumlu olduğu yapılan değişik çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hatzissabas ve ark.⁽⁹⁵⁾ çok geniş bir hasta grubunda histolojik alt tiplerin en sık görüldüğü bölgeleri ve bu bölgelerin coğrafi ve sosyoekonomik özelliklerini araştırmışlardır. Sonuç olarak lenfoma dağılımında üç değişik patern bulmuşlardır.

1-Küçük hücreli lenfositik lenfomaların Avrupa popülasyonu arasındaki sıklığı endüstriyel bölgelerden çok çiftçilikle uğraşan yerlerde,

2-Germinal merkezden kaynaklanan lenfomalar gelişmekte olan ülkelere,

3-Büyük hücreli immunoblastik lenfomalar ise endüstriyel sahalarda daha fazladır.

Ayrıca genetik etkilerle ilgili çalışmalarda malign lenfomanın patogenezinde çevresel kofaktörlerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin daha çok çiftçilikte kullanılan pestisit ve gübrelerden dolayı oluşan düşük kronik toksik etkiye bağlı olarak küçük lenfositik lenfoma daha sık görülür. Daha çok kötü hijyen ve beslenme bozukluğuna bağlı olarak oluşan enfeksiyonlar germinal merkez hücre lenfomaları patogenezinde rol oynayabilir. Immunoblastik lenfomalar

gelişmiş ülkelerde sulardaki toksik ve immunosüpressif etkenlere bağlı olarak görülebilir.⁽⁹⁵⁾

Japonya'da bazı bölgeler için endemik olan erişkin T hücreli lenfoma /lösemisinin yüksek bir insidans gösterdiği saptanmıştır.⁽⁹⁶⁾ Harrington ve ark.⁽⁹³⁾ Amerika ve Çin'i içeren bir çalışmada Çin'de genellikle T hücrelerinden kaynaklanan lenfoblastik lenfomanın fazlalığının spesifik bir virus ile birlikte olabileceğini belirtmişlerdir. Yine aynı grup küçük çentiksiz hücreli NHL'nın EBV ile etyolojik bir beraberliğinin olabileceğinden kuşkulunmuşlardır.

ABD'de adolesan döneminden önce pik yapan ve gençlik döneminin sonuna doğru düşen NHL'ların insidansında logaritmik bir artış görülmüştür.⁽⁹⁷⁾ Amerika'da yapılan bir çalışmada başta diffüz büyük hücreli ve immunoblastik lenfoma olmak üzere agresif lenfomalarda bir artış olduğu ve daha ileri yaşlarda görüldüğü bildirilmektedir.

NHL'nın çiftçilerde daha yüksek bir riskle birlikte olduğu belirtilmiştir.⁽⁹⁸⁾ Wiskonsin'de genç çiftçiler büyük hücreli lenfoma için %70 oranında artmış bir riske sahiptir ve daha büyük tarımsal etkinliği olan ülkelerde risk daha yüksektir.⁽⁹⁹⁾ Nebraska'da ağır gübreleme yapılan bölgelerde yaşayan kişiler NHL için artmış bir riske sahiptirler.⁽¹⁰⁰⁾ Pestisit kullanımı NHL etyolojisinde yer almaktadır.^(99,101) Nebraska'da yoğun tarımsal aktivite ile birlikte çevresel faktörlerde NHL etyolojisinde önemli rol oynar.⁽¹⁰²⁾

Foliküler lenfomalar Japonya'da sık değildir,⁽¹⁰³⁾ az gelişmiş ülkelerde nadirdir ve siyahlarda bütün lenfomaların yalnızca %2' sini oluşturur.⁽¹⁰⁴⁾ Foliküler lenfomalar ABD'de lenfomanın daha sık görülen bir formudur ve bütün NHL' ların yaklaşık %20-30' unu meydana getirir.⁽¹⁰⁵⁾

SONUÇLAR

1-Vakalarımızda nodal tutulum oranı %56.75 olarak bulunmuştur. Bu oran Adana, İzmir ve Beyrut oranları ile tam bir uyum içindedir. Buna karşılık Gabon, Kore gibi gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ekstanodal tutulum oranı daha fazla olarak tespit edilmiştir.

2-Vakalarımızda 2.42 olan E/K oranı Gabon(2.5) ve Hollanda(2.11) verileri ile uyum içindedir.

3- Çalışmamızda en sık görülen grade intermediate grade (%57.3) dır.Bu birçok seriyle uyum içinde olmasına rağmen NCI, Gabon, Beyrut, Çin, Danimarka ve Guanghzau serilerinden daha yüksektir.

4-Vakalarımızda en sık görülen histopatolojik subtip olan diffüz büyük hücreli lenfoma bir çok seriyle (İzmir, Beyrut,Hong Kong, Nebraska) uyum içindedir.

5- Serimizde foliküler lenfomalar %12.43 oranında olup Beyrut ve Hong Kong verileri ile tam bir uyum içindedir. Buna karşılık Kopenhag, Nebraska, NCI, New York gibi gelişmiş ülke verileri bizim verilerimizden oldukça yüksek, Adana ve Gabon verileri de oldukça düşük bulunmuştur.

6-Serimizde hiç tespit edilmeyen foliküler büyük hücreli lenfoma, aynı şekilde Adana ve Gabon serilerinde de tespit edilmemiştir.

7-Serimizde 36.27 olan ortalama yaş seriler arasındaki en düşük yaştır. Yine vakalarımızın en sık görüldüğü dekat olan 4. dekatta diğer seriler arasındaki en düşük dekattır.

8-Çalışmamızda küçük çentiksiz hücreli lenfoma (ortalama yaş:16.33) ve lenfoblastik lenfoma (ortalama yaş: 20.66) erken yaşlarda görülmüştür. Bu İzmir, NCI, Nebraska ve Guanghzau verileri ile uygunluk göstermektedir.

WF; bize iyi kontrol edilmiş uluslararası bir dil sağlaması, farklı sınıflandırma sistemlerini kullanan değişik merkezlerin klinik sonuçlarının karşılaştırmasını kolaylaştırması, eski lenfoma kategorilerinin yeniden ele alınması ve yeni kategorilerle birlikte kullanılması nedeni ile, NHL'nin histopatolojik sınıflandırılmasında iyi bir sistemdir. ⁽¹⁰⁶⁾

KAYNAKLAR

- 1-Erkoçak A: **Özel Histoloji** 4.baskı Ankara Üniv. Tıp Fak. yayınları sayfa:47-71,1982
- 2-Van der Valk P and Herman CJLM: The histology of reactive lymph nodes, **Am J Surg Pathol** 11:866,1987
- 3-Nossal GJV, Abbat A and Mitchell J: Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles, **J Exp med** 127:277, 1968
- 4-Kissane JM: **Anderson's Pathology** Volume two, ninth edition, The C.V Mosby company pp: 1430, 1990
- 5-Said JW, Sasson AF, Chien K, Shintaku IP and Pinkus GS: Immunoultrastructural and morphometric analysis of B-lymphocytes in human germinal cancers: evidence for alternate pathways of follicular transformation, **Am J Pathol** 123: 390, 1986.
- 6-Stansfeld A G: Indications, technique and applications for Lymph Node biopsy **Lymph Node Biopsy**, second edition, Churchill Livingstone, pp:29-33,1992
- 7-Yenerman M.,**Genel Patoloji**, 3. baskı, I.Ü. İstanbul Tıp Fak. Vakfı, Cilt:2, sf:1259,1994
- 8-Isaacson P, Wrigh DH: **Cancer** 53: 2515, 1984
- 9-Isaacson P, Chan JKC, Tang C, Addis BJ: **Am J Surg Pathol** 14:342, 1990
- 10-Yenerman M, Ağan M, Uysal V:**Tıp Fak Mec** 48:95, 1985
- 11-Yenerman M, Ağan M, Dizdaroğlu M.: **Tıp Fak Mec** 47:533, 1984
- 12-Lukes RJ, Butler JJ: The Pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. **Cancer Res** 26: 1063-81;1966
- 13-Rappoport H: Tumors of the hematopoietic system In:Atlas of tumor pathology, Section 3, Fascicle 8. Washington DC: U.S. **Armed Forces Institute of Pathology**, 1966.
- 14-Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM: classification of non-Hodgkin's Lymphomas. **Lancet** 2: 405-406, 1974
- 15-Dorfman RF: classification of non-Hodgkin's Lymphomas (letter) **Lancet** 1: 1295-1296, 1974
- 16-Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, Van Unik JAM: Classification of non-Hodgkin lymphomas. **Lancet** 2: 406-408, 1974.
- 17-Dardick I, Sinnott NM, Hall R, Banjenko-Carr TA, Setterfield G: Nuclear morphology and morphometry of B lymphocyte transformation. **Am J Pathol** 111:35-49,1983
- 18-Lukes RJ: Lymphoma the functional approach to pathology of malignant lymphoma. In: Clause M, ed. **Clinical lymphangiography**. Baltimore: Williams, Wilkins. 141-159, 1977
- 19-National Cancer Institute Sponsered study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. **Cancer** 49:2112-2135,1982
- 20-Mathe G, Rappaport H, O'Conner GT, et al: Histological and cytological typing of neoplastic disease of hematopoietic and lymphoid tissues. In: WHO international histological classification of tumors, No:14.Geneva: **World Health Organisation**, 1976
- 21-Rywlin AM: Hemopoetic system: Reticuloendotelial system, spleen, lymph nodes, bone marrow and blood. In: Kissane JM, ed., **Anderson's Pathology**. St. Louis: Mosby 1257-1351, 1985
- 22-Lukes RJ, Collins RD: Immunological characterization of human malignant lymphomas. **Cancer** 34: 1488-1503, 1974
- 23-Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB: **Cancer** 19: 317,1966
- 24-Lennert K, Stein H, Feller AC, Gerdes J: Morphology, cytochemistry, and immunohitology of T cell lymphomas, Band T cell tumors. New York: **Academic Press** 1-28, 1982

- 25-Lennert K: Malignant lymphomas other than Hodgkin's Disease. **Springer-Verlag**, New York, Heidelberg, Berlin, 1978
- 26-Harris M, Eyden BP, Read G: **J Clin Pathol** 34:884, 1981
- 27-Joffe ES: Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. **WB Saunders Company**, 1985
- 28-Cross PA, Eyden BP, Harris M: **J Clin Pathol** 42:239, 1989
- 29-Lukes RJ, Collins RD: Immunological characterization of human malignant lymphomas. **Cancer** 34: 1488- 1503, 1974
- 30-Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, et al: Immunologic approach to non-Hodgkin's lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. **Sem Hematol** 15:322-351, 1978
- 31-Shimoyama M, Watanabe S, eds: Symposium on T-cell malignancies. **Jap J Clin Oncol.** 9 (suppl I), 1979
- 32-Waldron JA, Leech JH, Glick AD, et al: Malignant lymphoma of peripheral T-lymphocyte origin. **Cancer**, 40:1604-1617, 1977
- 33-Lennert K, Mohri N, Stein H, et al: The histopathology of malignant lymphoma. **Br J Haematol (suppl)** 31:193-203, 1975
- 34-Henry K, Bennett MH, Farrer-Brown G: Morphologic Classification of non-Hodgkin's lymphomas. In:Mathe C, Seligmann M, Tubiana M. eds. Recent Results in Cancer Research. **Springer-Verlag**, Berlin, Heidelberg, New York. pp:38-86, 1978
- 35-Frizzera G, Moran EM, Rappaport H: Angio-immunoblastic lymphadenopathy. **Am J Med** 59:803-818, 1975
- 36-Lukes RJ, Tindle BH: Immunoblastic lymphadenopathy: a hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. **N Engl J Med.** 292:1-8, 1975
- 37-Kim H, Jacobs C, Wainke RA, et al: Malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes. A distinct clinicopathologic entity and a form of so-called "Lennert's lymphoma". **Cancer** 41: 620-631, 1978
- 38-Nathwani BN, Kim H, Rappaport H: Malignant lymphoma, lymphoblastic. **Cancer**, 38; 964-983, 1976
- 39-Barcos MP, Lukes RJ: Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: a new entity of possible T-cell type. In Sinks LF, Godden JO. eds. **Conflicts in Childhood Cancer.** An evaluation of current management. Vol. 4. New York, Alan R. Liss, Inc., pp: 147-178, 1975
- 40-Berard CW, O'Conor GT, Thomas LB, et al. Histopathological definition of Burkitt's tumour. **Bull WHO** 40: 601-607, 1969
- 41-Mann RB, Jaffe ES, Braylan RC, et al: Nonendemic Burkitt's lymphoma: A B-cell tumour related to germinal centers. **N Engl J Med** 295: 685-691, 1976
- 42-Berard CW, Dorfman RF: Histopathology of malignant lymphomas. In: Rosenberg SA. ed. **Clinics in Hematology.** WB Saunders Co. Ltd. London, Philadelphia, Toronto, Vol 3/No.1 pg. 39, 1974
- 43-Kim H, Hendrickson MB, Dorfman RF: Composite lymphoma. **Cancer**, 40:959-976; 1977
- 44-Cossmann J, Schnitzer B, Deegan MJ: Coexistence of two lymphomas with distinctive histologic, ultrastructural and immunologic features. **Am J Clin Pathol** 70:409-415, 1978
- 45-Woda BA, Knowles DM II: Nodular lymphocytic lymphoma eventuating into monoclonality. **Cancer** 43:303-307, 1979

- 46-National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment: Proceedings of the workshop on cutaneous T-cell lymphomas (Mycosis fungoides and sezary syndrome) **Cancer Treat Rep** 63:561-736, 1976.
- 47-Blasik LG, Newkirk RE, Dimond RL, Clendenning WE: Mycosis Fungoides d'emblee. A rare presentation of cutaneous T-cell lymphoma. **Cancer** 49:742-747, 1982
- 48-Breathnach SM, Mc Kee PH, Smith NP: Hypopigmented Mycosis fungoides. Report of five cases with ultrastructural observations. **Br J Dermatol** 106:643-649, 1982
- 49-Sanchez JL, Ackerman A: The patch of mycosis fungoides. **Am J Dermatopathol** 1:5-26, 1979
- 50-Brehmer-Andersson E: Mycosis fungoides and its relation to sezar's syndrome, lymphomatoid papulosis and primary cutaneous Hodgkin's disease. A clinical, histopathologic and cytologic study of fourteen cases and a critical review of the literature. **Acta Derm Venereol** (suppl 75) (stockh) 56:1-142, 1976
- 51-Ralfkiaer E, Wantzin GL, Mason DY, Hou-Jensen K, Stein H, Thomsen K: Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. **Am J Clin Pathol** 84: 610-619, 1985
- 52-Gissner SD, Young I: Mycosis fungoides-like cells. Their precense in a case of pityriasis dermatitis with a comment on their significance as an indicator of primary T-cell dyscrasia. **Am Surg Pathol** 2: 97-101, 1978
- 53-Green SB, Byar DP, Lamberg SI: Prognostic variables in mycosis fungoides. **Cancer** 47: 2671-2677, 1981
- 54-Lang JC, Mihm MC: Mycosis fungoides with extra-cutaneous dissemination. A distinct clinicopathologic entity. **Cancer** 34: 1745-1755, 1974
- 55-Simrell CR, Boccia RV, Longo DL, Jaffe ES: Coexisting Hodgkin's disease and mycosis fungoides. Immunohistochemical proof of its existence. **Arch Pathol Lab Med** 110: 1029-1034, 1986
- 56-Rappaport H, Thomas LB: Mycosis fungoides. The pathology of extracutaneous involvement. **Cancer** 34:1198-1229, 1974
- 57-Buechner SA, Winkelman RK: Sezary syndrome. A clinicopathologic study of 39 cases. **Arch Dermatol** 119:1979-1986, 1983
- 58-Buechner SA, Winkelman RK, Banks PM: T cell in cutaneous lesions of sezary syndrome and T-cell leukemia characterization by monoclonal antibodies. **Arch Dermatol** 119:895-900,1983
- 59-Van der Valk, Meijer CJLM, Willemze R, Van Oosterom AT, Spaander PJ, te Velde J: Histiocytic sarcoma (true histiocytic lymphoma). A clinicopathological study of 20 cases. **Histopathology** 8:105-123, 1984
- 60-Hanson CA, Jaszsz W, Gajl-Deczalska KJ, Kersey JH, Frizzera G: True histiocytic lymphoma. Immunophenotypic and genotypic analysis (abstract) **Lab Invest** 58:37A, 1988
- 61-Yenerman M, Hanağası R: **Tip Fakültesi Mecmuası** 41:691, 1978
- 62-Bernier V, Azar HA: Filiform large cell lymphomas. An ultrastructural and immunohistochemical study. **Am J Pathol** 11:387-396, 1987
- 63-Osborne BM, Mackay B, Butler JJ, Ordonez NG: Large cell lymphomas with microwillus-like projections. An ultrastructural study. **Am J Clin Pthol** 70: 443-450, 1983
- 64-Rosai J: **Ackerman's Surgical Pathology**, seventh edition. Volume two pp: 1334, 1989
- 65-Sheibani K, Sohn CC, Burke JS, Winberg CD, Wu AM, Rappaport H: Monocytoid B-cell lymphoma. A novel B-cell neoplasm. **Am J Pathol** 124:310-318, 1986

- 66-Scott PWB, Silvers DN, Helwig EB: Proliferating angioendotheliomatosis. **Arch Pathol** 99: 323-326, 1975
- 67-Bhawan J: Angioendotheliomatosis Proliferans systemisata. An angiotropic neoplasm of lymphoid origin. **Semin Diagn Pathol** 4:18-27, 1987
- 68-Kim JH, and Durack DT: Manifestations of human T-lymphotropic virus type I infection. **Am J Med** 84:919, 1988
- 69-Bishop JM: The molecular genetics of cancer. **Science** 235:305, 1987
- 70-Nowel PC: Molecular events in tumour development. **N Engl J Med** 319:575, 1988
- 71-Kurzrock R, et al: The molecular genetics of Philadelphia chromosome positive leukemias. **N Engl J Med** 319:990, 1988
- 72-Rinsky RA, et al: Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assesment. **N Engl J Med** 316:1044, 1987
- 73-Moloney WC: Radiogenic leukemia revisited. **Blood** 70:905, 1987
- 74-Pearson GR: Recent advances in research on the EBV and associated diseases. In Fairbanks VF(ed): **Current Hematology and Onkology**. Vol 4. Chicago, **Year book Medical Puplichers**, P: 123, 1986
- 75-Lovie S, et al: Immunodeficiency and the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. **Semin Oncol.** 7:267, 1980
- 76-Ioachim HL: Neoplasms associated with immunodeficiencies. **Pathol Annu** 22(Pt.2):177, 1987
- 77-Sadamori N, et al: Significance of chromosome 14 anomaly at band 14q 11 in Japanese patients with adult T-cell leukemia. **Cancer** 58:2244, 1986
- 78-Zucker F, et al : Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides. **Blood** 80:1537, 1992
- 79-Cossmann J, et al: Molecular genetics and the diagnosis of lymphoma. **Arch Pathol Lab Med** 112-117, 1988
- 80-Korsmeyer SJ: Antigen reseptor genes as molecular markers of lymphoid neoplasms. **J Clin Invest** 79:1291, 1987
- 81-Robbins SL, Kumar V, Cotran RS: **Pathologic Basis of Disease**, 5 th edition WB Saunders pp:642-643, 1994
- 82-Soydan S ve ark: Non-Hodgkin lenfomalar, Anabilim Dahımızda saptadığımız 237 nodal NHL'lı olgunun histopatolojik açıdan irdelenmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışması. **Türk Patoloji Derneği Kongre 94 Patoloji Özet Kitabı** sayfa 49, 1994
- 83-Walter PR, Klotz-F, Alfy-Gattas-T, Minko-Mi- Etoua-D, Nguembi-Mbina-C: Malignant lymphomas in Gabon (equatorial Africa): a morphologic study of 72 cases. **Hum-Pathol** 22(10): 1040-3, 1991
- 84-Sarpel SC, Paydaş S, Tuncer İ, Varinli S, Köksal M, Akoğlu T : Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey, **Cancer** 62: 1653-57,1988
- 85-Salem P, Anaissie E, Allam C, et al: Non-Hodgkin's lymphomas in the Middle East: A study of 417 patients with emphasis on special features. **Cancer** 58: 1162-66, 1986.
- 86-Yang WI, Jung SH, Choi IJ: Non-Hodgkin's lymphoma : a histopathologic and immunohistochemical study of 79 cases. **Yonsei-Med-J** 31(2): 123-33, 1990.
- 87-Raemaekers-JN, Snoeijsen-JJ, Bogman-MJ, et al : Prognostic significance of the histological classification and staging for patients with a malignant non-Hodgkin lymphoma. **Ned-Tijdschr-Geneskd** 137(16):815-20, 1993

- 88-Lieberman PH, Filippa PA, Straus DJ.: Evaluation of malignant lymphomas using three classification and the Working Formulation. **Am J Med** 81(3): 365-80, 1986
- 89-Ding SL, Ko WS, Hwang-WS: Non-Hodgkin lymphoma in adults: a clinico-pathologic study of 169 cases. **Taiwan-I-Hsueh-Hui-Tsa-Chih.** 89(11): 1017-22, 1015, 1990
- 90-Liang R, Lake SL, Ho FC, Chiu E: Histologic subtypes and survival of Chinese patients with non-Hodgkin's lymphomas. **Cancer** 66 (8): 1850-5, 1990
- 91-Zhang S, et al.:Clinical value of the Chengdu classification of non-Hodgkin's lymphomas. **Hua-Hsi-I-Ko-Ta-Hsueh-Pao** 22(3): 307-10, 1991
- 92-Ersboll J, et al: Comparison of the Working Formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel and Lukes Collins classifications. **Cancer** 55:2442-58, 1985
- 93-Harrington DS, Ye Y, Weisenburger DD, Armitage JO, Pierson J, Bast M, Purtilo DT: Malignant lymphoma in Nebraska and Guangzhou, China: A comparative study. **Hum Pathol** 18:1924-28, 1987
- 94-Nanba K, Yamamoto H, et al: Agreement rates and American-japanese Pathologists' comparability of a modified Working Formulation for non-Hodgkin's lymphomas. **Cancer** 59: 1463-669, 1987
- 95-Hatzissabas-I, et al: Environmental pollution and malignant lymphomas: a tentative contribution to geographic pathology. **Anticancer-Res** 13(2): 411-7, 1993
- 96-Brisbone JU, Berman LS, Nieman RS: Peripheral T-cell lymphoma. A clinicopathologic study of nine cases. **Am J Clin Pathol** 79:285, 1985
- 97-Cutler SJ, Young JL: Third national cancer survey: Incidence data. **NCI Monogr** 41 (serVI): 102, 1975
- 98-Blair A: Cancer risks associated with agriculture: epidemiologic evidence: In Fleck RA, Hollaender A(eds): **Genetic Toxicology: An Agricultural Perspective.** New York: **Plenum Publishing Corporation** p:93, 1982
- 99-Cantor KP: Farming and mortality from non-Hodkin's lymphoma. A case-control study. **Int J Cancer** 29:239, 1982
- 100-Weisenburger DD, Armitage JO, Purtilo DT: Environmental epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in eastern Nebraska. **Fed Proc** 45:640, 1986
- 101-Hoar SK, Blair A, Holmes FF, et al: The role of pesticides in the development of malignant lymphoma and soft tissue sarcoma. **JAMA** 256:1141, 1986
- 102-Weisenburger DD: Lymphoid malignancies in Nebraska: a hypothesis. **Nebr Med J** 70:300, 1985
- 103-Kojima M, Imai Y, Mori N: A concept of follicular lymphoma-A proposal for the existence of a neoplasm originating from the germinal center. In: Akazaki K, Rappaport H, Berard CW, et al(eds). **Malignant Diseases of the Hematopoietic System. Gan Monograph** No 15, pp:195-207, Tokyo: University Park Press, 1973
- 104-Dorfman RF. The non-Hodgkin's lymphomas. In :Rebuck JW, Berard CW, Abell MR (eds). **The Reticuloendotelial system. International Academy of Pathology Monograph.** No.16.pp 262-281. Baltimore : Williams Wilkins, 1975
- 105-Lukes RJ, Collins RD .B cell lymphomas. In : **Tumors of the Hematopoietic System, Second Series, Fasc 28,** pp 97-225. Washington DC : **Armed Forces Institute of Pathology** 1992
- 106-Burke-JS; The histopathologic classification of non-Hodgkin's lymphomas: ambiguities in the Working Formulation and two newly reported categories. **Semin Oncol** 17(1):3-10, 1990