

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kemal BAYRI

2008

**NON-HODGKİN MALİGN LENFOMA TANISI ALAN 42 OLGUNUN DEĞİŞİK SINIFLANDIRMALARI  
KARŞILAŞTIRARAK "RYWLİN SINIFLAMASI"NA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.**

**Dr. Meniye ERDÖL**

**UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

1988

Anadolu Üniversitesi  
Anadolu Üniversitesi  
Anadolu Üniversitesi

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
BULGULAR.....	60
TARTIŞMA.....	83
SONUÇLAR.....	96
ÖZET.....	98
KAYNAKLAR.....	99

## GİRİŞ VE AMAÇ

Lenforetiküler sistemi oluşturan hücrelerin neoplastik proliferasyonu sonucu meydana gelen tümörler oldukça karmaşık olduğundan, Hodgkin dışı malign lenfomaların sınıflaması çeyrek yüzyılı aşkın süredir tartışılan bir konudur(1). İlk kez Rappaport'un (2) 1956 yılında öne sürdüğü, yine 1956 yılında modifiye şekli ile Rappaport, Winter ve Hicks tarafından yayınlanmış Rappaport Sınıflamasından günümüze dek çeşitli sınıflamalar önerilmiştir(1,3).

Rappaport Sınıflaması, hücre tipine, yapıya (patern) ve diferansiasyona göre yapılmış bir sınıflama olarak uzun yıllar benimsendi; çünkü neoplazileri alt gruplara ayırmak bakımından elverişli idi (1,3,4,5,6).

Non-Hodgkin lenfomaların tedavisinde modern kemoterapiye geçilmesi nedeniyle son 30 yıl içerisindeki elektronmikroskopik, histokimyasal, immunolojik ve sitolojik çalışmalarda ilerlemeye paralel olarak yeni ve daha ayrıntılı sınıflamalara gereksinim duyuldu. Böylece Lennert ve Mohri'nin (1968) (7) Almanya'daki, Bennett ve Ark.nın (1973) (8) İngiltere'deki, Lukes ve Collins'in (1974) (9) Amerika'daki çalışmaları sonucu, Kiel Sınıflaması (Lennert ve Mohri) 1974 (7), British Sınıflaması (Bennett ve Ark.) 1974 (10), Lukes ve Collins Sınıflaması (Lukes ve Collins) 1974 (9) gibi sınıflamalar ile Dorfman'ın

Amerika'daki çalışması sonucu Dorfman Sınıflaması 1974 (11) World Health Organization (WHO) Sınıflaması 1976 (1), National Cancer Institute'ün Working Formulation'ı 1982 (1,12) gibi sınıflamalar ortaya çıkmıştır. Bunlara Strauchen ve Ark.ı gibi araştırmacıların çalışmaları da ilave edilirse ona yakın sınıflama mevcuttur.

Günümüzde hâlâ, birçok Patoloji departmanında tam anlamıyla oturmuş bir sınıflama mevcut değildir. Bütün sınıflamaların daha fazla modifikasyona gereksinim göstermesi nedeniyle görüşümüz; Lieberman ve ark.nın (12) görüşüne paralel olarak patolog ve klinisyenin en uygun gördükleri sınıflamayı kullanmasıdır. Amacımız, günümüze dek önerilmiş belli başlı sınıflamaları inceleyip, avantaj ve dezavantajlarını tartışıp, olanaklarımızın elverdiği en uygun sınıflamaya göre non-Hodgkin Lenfomaları değerlendirmek ve kullanmaktı. Bu gaye ile Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı olarak 1 Ocak 1981 ile 31 Aralık 1987 tarihleri arasında çeşitli sınıflamalara göre tanı almış 42 non-Hodgkin Malign Lenfoma olgusunu Rywlin (3) tarafından önerilen non-Hodgkin Lenfoma Sınıflamasına göre, özel boyaların yardımı ile retrospektif olarak değerlendirdik.

## GENEL BİLGİLER

Lenforetiküler sistemin, lenf nodunu veya bazı organların lenfoid dokusunu tutan malignensilerine "Malign Lenfoma" denir. Malign Lenfoma adı altında toplanan neoplastik proliferasyonlar, Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin Lenfomalar olarak iki ana gruba ayrılır. Non-Hodgkin Lenfomalar; Lenfositik Lenfomalar, Histiyositik Lenfomalar (Reticulum Cell Sarcoma), Burkitt tümörü ve Mycosis Fungoides'i içerir. Lenforetiküler sistem malignensilerinin tanısı, lenf nodu tutulumu olduğunda konur, ancak bunun istisnai şekilleri olan Burkitt tümörü genellikle lenf nodu dışında, mycosis fungoides ise primer olarak kutanöz dokuda görülen neoplazilerdir(3).

Lenfositlerin, monositlerin (retikulum hücreleri ve histiyositler) ve plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu şu hastalıklarda görülür:

- 1.Hodgkin Hastalığı,
- 2.Foliküler ve diffuz tip lenfositik lenfomalar,
- 3.Lenfositik lösemiler,
- 4.Histiyositik lenfoma (Reticulum Cell Sarcoma),
- 5.Malign Histiyositozis,
- 6.Monositik lösemiler,
- 7.Burkitt tümörü,
- 8.Mycosis fungoides,

9. Multiple myelom,
10. Waldenström makroglobulinemisi,
11. Ağır zincir hastalığı;
  - a) Alfa-zincir hastalığı- Akdeniz lenfoması (Seligman Hastalığı),
  - b) Gamma zincir hastalığı- Franklin hastalığı,
  - c) Mü zincir hastalığı.

Virchow tarafından, primer olarak lenf nodundan orijin alan malignensiler için "Lenfosarkom" terimi kullanılmıştır. Ancak, daha sonra Kundrat (3) "Lenfosarkomatosis" teriminin bu malignensilere daha uygun olduğunu öne sürmüştür; çünkü bu malignensiler diğer sarkomlar gibi metastaz yapmazlar. Malign lenfomaların sistemik tutulumu yaygın metastaz değildir, bu mutlaka ayırt edilmelidir. Metastaz; makroskobik olarak, bir çok değişik dokuda görülen nodüller şeklindedir, sistemik tutulum ise lenforetiküler doku içeren bir çok organdaki diffüz tutulumdur. Bu nedenledir ki, bu neoplaziler için "Malign Lenfoma" teriminin kullanılması daha doğrudur(3).

Bir çok araştırmacıya göre; malign lenfomaların mikroskobik sınıflaması, hücre tipi, farklılaşma derecesi (diferansiasyon), nodüler veya diffüz olmak üzere gösterdikleri yapıya dayanılarak yapılmıştır (1,3). Morfolojik yapısına göre, diffüz olan malign lenfomalar yaklaşık %56 oranında, nodüler olanlar ise yaklaşık %44 oranında görülür (5,13). Nodüler malign lenfomalar daha ziyade kadınlarda görülür. Rappaport ve Ark.ına (2) göre nodüler (folliküler) lenfomalar, diffüz lenfomalara göre daha yavaş gi-

dişli, prognozu daha iyi olan malign lenfomalardır. Ancak bir çok nodüler (folliküler) lenfoma ilerde diffüz forma dönüşür. Diğer patoloğlara göre nodüler lenfoma, lenfoid follikül hücrelerinden orijin alan spesifik bir lenfoma tipidir(13).

Rappaport Sınıflamasından (1956) günümüze dek non-Hodgkin Lenfomalar için ona yakın sınıflama öne sürülmüştür. Bu sınıflamalar incelendiğinde; farklılıklarından daha çok benzerliklerinin olduğu ortaya çıkar. Temeldeki ana farklılık kullanılan terminolojiden kaynaklanmaktadır(1,12).

#### RAPPAPORT SINIFLAMASI

Rappaport ve Ark.ın (2) 1956'da önerdikleri sınıflama, daha ziyade morfolojik bulgulara dayanmaktadır(Tablo 1). Hücre yapısına göre; "lenfositik", "histiyositik", "mikst (lenfositik-histiyositik) tip " , diferansiasyonuna göre; az, orta, iyi diferansiye tip olarak sınıflandırılmaktadır (1,3,12,13,14).

Rappaport ve Ark.1, non-Hodgkin Lenfomaların değişik histolojik sub tiplerinde görülen yapı farklılıklarını o lenfomaların özel tipleri olarak kabul etmekteydiler(2). Günümüzde, nodüler yapının folliküler merkez hücrelerinin (FCC) oluşturduğu bir özellik olduğu ve B-Lenfosit kökenli non-Hodgkin Lenfomaları temsil ettiği bilinmektedir(1,12,15).

Tablo I, Rappaport, Hicks ve Winter'in yine 1956'da yayınladıkları orijinal Rappaport Sınıflamasının ilk modifiye şeklidir(2,3). Bu sınıflamada yer alan "orta diferansiye Lenfositik" tip malign lenfoma orijinal sınıflamada mevcut değil idi. 1966

daki son modifiye Rappaport sınıflamasında ise "orta diferansiye lenfositik tip" yine mevcut olmayıp, "Undiferansiye tip" ilave olmuştur (1,4). "Orta diferansiye tip" için bazı otorler "İntermediate Lenfositik Lenfoma" terimini önermişlerdir. Ancak bu terim üç ayrı kategori için kullanıldığından geçerli değildir(1).

TABLO I:Non-Hodgkin Lenfomaların Rappaport Sınıflaması

A-Noduler

I.Lenfositik lenfoma

a)Kötü diferansiye

b)Orta diferansiye

c)İyi diferansiye

II.Lenfoma, Mikst hücreli tip

III.Retikulum hücreli sarkom (Histiyositik lenfoma, Gall)

B-Diffüz

I.Lenfositik lenfoma

a)Kötü diferansiye

b)Orta diferansiye

c)İyi diferansiye

II.Lenfoma, Mikst hücreli tip

III.Retikulum hücreli sarkom(Histiyositik lenfoma,Gall)

---

Anderson, 8.Baskı. Sayfa 1302, 1985'den.

İyi diferansiye lenfositik lenfoma, küçük matür görünümü lenfositlerden ibaret lenfoid tümörler için kullanılan bir

terim idi. Lenfosit diferansiasyonu, fonksiyonel özelliğinden ziyade morfolojik diferansiasyona dayandığından değeri tartışmalıdır(1).

Bazı otörlere göre, nodüler yapı oluşturmuş büyük veya küçük hücrelerin her ikisi de B-Lenfositlerden kaynaklanan hücreler olup, değişik transformasyon evrelerini göstermektedir. Bu nedenle, "histiyositik" ve "mikst (Histiyositik-lenfositik)" terimlerinin nodüler lenfomalar için artık uygun olmadığı iddia edilmektedir(1,14,15). 1966'da yayınlanan Modifiye Rappaport Sınıflamasına ilave edilen Undiferansiye tip Burkitt ve non-Burkitt lenfomalar olarak ikiye ayrılmaktadır(1,4). Non-Burkitt tip Undiferansiye lenfoma, Burkitt tipe benzer. Ancak histolojik, sitolojik ve histokimyasal yönden farklılıklar gösteren immatür hücrelerden ibarettir. Uzun yıllar bu lenfomalarda nodüler yapı mevcudiyeti, bazı araştırmacılar tarafından kabul edilmedi. Bugün, hâlâ iddia edilmektedir ki Burkitt Lenfoma, folliküler merkez hücre orijinli olabilecek B-Cell lenfomadır(1). Mann ve Ark.ı Burkitt Lenfomalı 47 hastadan 10'unda, germinal merkezlerde fokal tutulma bulmuşlardır. Bu araştırmacılara göre;

1.Burkitt Lenfoma, germinal merkezin B-Lenfositlerinden kaynaklanıyor olabilir yada,

2.Tümör hücreleri spesifik bir göç ile primer yerinden selektif olarak germinal merkezlere geliyor olabilirler(16). Gerçi, yaşam süresi bakımından germinal merkezleri tutulmuş veya tutulmamış olgular arasında fark yoktur(1). Mann ve Ark.ı(16) tarafından tümör hücrelerinin germinal merkezlerde bulunduğu

gösterilmesi ve Lukes ve Collins'in (9) sınıflamasında bu lenfomaların "küçük çentiksiz folliküler merkez hücreli lenfomalar" olarak geçmesinden beri, Burkitt ve non-Burkitt Lenfomalar için Modifiye Rappaport Sınıflamasında kullanılan "Undiferansiye" terimi geçerliliğini kaybetmiştir.

Diffüz histiyositik lenfomalar, günümüzde immünolojik ve morfolojik olarak gruplara ayrılmaktadır ve çoğu histiyositik olmaktan ziyade lenfoid orijinlidir(17,18). Dorfman'a göre matür, iyi diferansiye lenfositler, phytoheamagglutinin ve diğer mitojenlerle in vitro olarak inkübe edilirse bu hücreler "büyük lenfoid hücrelere" dönüşür. Aynı dönüşüm in vivo olduğunda "immunoblast" denilen büyük hücreler ortaya çıkmaktadır. Bu olay reticulum cell yada histiyositik terimlerinin yanlış kullanıldığı fikrini destekler(11).

İmmünolojik çalışmalar, non-Hodgkin Lenfomalardaki neoplastik hücrelerin B-, T- veya non-B, non-T (null), ender olarak ta histiyositler olduğunu göstermektedir. Yani histiyositik teriminin kullanılması yanlıştır(17,18). Dorfman yalnızca morfolojik zemine bakarak non-Hodgkin Lenfomaları sub gruplara ayırmanın zor olduğunu, bu nedenle "Large Lenfoid Lenfoma" ve "gerçek (True) histiyositik lenfoma" olarak ikiye ayırmanın daha doğru olduğunu ileri sürmüştür(11). Dorfman'ın aksine Lukes ve Collins Rappaport Sınıflamasının, histiyositik grubunu;

B-Hücre kökenliler:

- Büyük çentikli,
- Büyük çentiksiz,

-B-İmmünoblastik olarak üçe,

T-Hücre kökenliler:

-T-immunoblastik olarak bire,

Histiyositik kökenliler:

-Gerçek histiyositik olarak bire ayırmıştır(9).

Strauchen ve Ark.1 histiyositik lenfomaları

-Büyük çentikli,

-Büyük çentiksiz,

-Mikst folliküler merkez hücreli,

-Pleomorfik pironinofilik,

-Blastik tip olmak üzere subgruplara ayırmıştır(1).

Nathwani ve Ark.na göre, diffüz büyük çentikli folliküler merkez hücreli (FCC) lenfomaların prognozu, Rappaport Sınıflamasının "Histiyositik lenfoma" olarak isimlendirilen, diğer büyük hücreli lenfoid lenfomalarının prognozundan daha iyidir (1,19). Bu otörler, Rappaport sınıflamasına göre "Diffüz Histiyositik tip" olarak sınıflanan 54 vakayı Lukes ve Collins Sınıflamasına göre subgruplara ayırdıklarında, Rappaport'a göre ortalama yaşam süresini 8 ay, Lukes ve Collin'e göre "büyük çentikli tip" non-Hodgkin Lenfomalı 5 hastanın ortalama 22 ay, "büyük çentiksiz tip" non-Hodgkin Lenfomalı 42 hastanın ortalama 7 ay, "B-İmmunoblastik tip" non-Hodgkin Lenfomalı 6 hastanın 6 ay, "gerçek histiyositik tip" non-Hodgkin Lenfomalı 1 hastanın ortalama 5 ay yaşam süresine sahip olduklarını rapor etmişlerdir(19).

Strauchen ve Ark.1 Rappaport'un "histiyositik lenfoma"larını subgruplara ayırdıklarında en iyi prognozun "büyük çentikli tip"

te, en kötü prognozun "Blastik" ve "Pleomorfik Pironinofilik Hücreli Tip"te olduğunu rapor etmişlerdir(20).

#### LUKES VE COLLINS SINIFLAMASI:

Rappaport'tan sonra 1974'de Lukes ve Collins, immünolojik parametrelere ve morfolojik olarak T- veya B- hücre orijinine dayanan bir sınıflama önerdiler(9). Bu sınıflamada yapının difüz veya folliküler olmasının önemi yoktu. İmmunolojik açıdan kolaylık olması için "B", "T" ve "U (Undefined)" terimleri kullanılmıştır. "Undefined Terimi" non-T ve non-B hücrelileri belirtmektedir.

Lukes ve Collins B-hücreli kategorisinde folliküler merkez hücreli tümörleri, morfolojik özelliğine göre "Çentikli" ve "Çentiksiz Folliküler Hücreli Tümörler" olarak, bunları da "Büyük" ve "Küçük Hücreli Tip"ler olarak ayırmışlardır. Aynı zamanda aşikar plazmasitoid bulgulu, folliküler merkez hücre orijinli olmayan büyük lenfoid hücreli lenfomaları "B-immunoblastik Sarkom" olarak tanımlamışlardır(9).

T-hücre kategorisinde, "Yarıklı Lenfositik" (convoluted lymphocytic) terimi, özellikle mediastende yerleşen, mediastinal lenfomalar için kullanılmış bir terimdir. "T-hücreli İmmunoblastik Sarkom" ise özel morfolojik bulguları olan bir T hücreli tümördür. Lukes ve Collins'in non-Hodgkin lenfoma sınıflaması, orijinal şekli ile 1974'de (Tablo II), daha sonra modifiye şekliyle 1977'de yayınlanmıştır(Tablo III).

TABLO II:Non-Hodgkin Lenfomaların Lukes ve Collins Sınıflaması  
(1974)

I-U-Hücreli (Undefined cell) tip

II-T-Cell tip

-Mycosis fungoides ve Sezary Sendromu

-Yarıklı lenfositik tip(convoluted lymphocyte)

-Hodgkin Hastalığı

III-B-Hücreli tip

-Küçük lenfosit

-Plazmasitoid lenfosit

-Foliküler merkez hücreli tipler

(Foliküler,diffüz,folliküler ve diffüz, sklerotik)

a.Küçük çentikli

b.Büyük çentikli

c.Küçük çentiksiz

d.Büyük çentiksiz

-İmmunoblastik sarkom (B-hücrelerinin)

IV-Histiyoitik tip

V-Sınıflandırılmayanlar

---

Cancer, 344: 1488, 1974'den.

TABLO III: Lukes ve Collins Malign Lenfomaların Fonksiyonel Sınıflaması (1977)

-U-Hücreli (Undefined)

-T-Hücreli

-Küçük lenfosit

-Yarıklı lenfosit

-Sezary hücreli-Mycosis fungoides

-İmmunoblastik lenfoma

-B-Hücreli

-Küçük lenfosit

-Plazmasitoid lenfosit

-Foliküler merkez hücreli

(Foliküler veya diffüz, sklerozisli/sklerozissiz)

a.Küçük çentikli

b.Büyük çentikli

c.Küçük transforme (çentiksiz)

d.Büyük transforme (çentiksiz)

-İmmunoblastik sarkom

-Saçlı hücreli lösemi (Hairy cell leukemia)

-Histiyositik

---

Cancer Treat.Rep. 61:974, 1977'den.

Lukes Collins sınıflamasına göre,

1.Tanımlanmamış lenfomalar(U-Cell)

Bu grup non-Hodgkin Lenfomalar, morfolojik olarak tanınır.

Ancak kesin tanımlama immünolojik olarak yapılabilir(9). Bir non-Hodgkin Lenfomanın bu subgruba girebilmesi için "B" veya "T-Lenfositik" yada "gerçek histiyositik" olarak tanımlanmaması yada sadece primitif görünümlü yüzeysel markırsız, yuvarlak hücrelerden oluşan "yarıksız lenfoblastik lenfoma" ve "yarıksız akut lenfositik lösemi" olması gerekir. Yarıksız lenfoblastik lenfomalar sıklıkla yüzeysel markırsız "null" hücre tipi olmalarına rağmen bazılarında T-hücre markırları gösterilebilmiştir. Bu nedendir ki, Lukes ve Collins Sınıflamasının, en zor subgrubu "U-Cell (tanımlanmamış)" lenfomalardır.

#### 2.Yarıklı Lenfositik Lenfomalar:

Lukes ve Collins, "yarıklı lenfositik lenfoma" terimini, morfolojik olarak nüveleri yarıklı, immatür lenfoid hücrelerin, özellikle mediastinal kitle yaparak meydana getirdikleri tümörler için kullanmayı önermişlerdir(9). Bu lenfomalardaki yarıklı nüve, T-hücrelerin morfolojik markırıdır ve belirgin bir klinikopatolojik tablo oluşturur. Ancak Nathwani ve Ark.na göre bu malign lenfomalar akut lenfoblastik lenfomanın, prolenfositleri ve lenfoblastlarından ayırd edilemeyen, immatür lenfoid hücrelerden oluşmuş malign lenfomalardır. Bu otörlere göre "yarıklı" veya "yarıksız" terimlerini nukleus şekline bakıp eklemek üzere "Lenfoblastik lenfoma" terimi kullanılmalıdır(21)."Lenfoblastik" terimi Lukes ve Collins Sınıflamasında yer almamaktadır, çünkü Lukes lenfoblastları, lenfositlerin prekürsörü olarak düşünüyordu(9). Lukes ve Collins Sınıflamasında "yarıklı hücreli lenfoma" T-hücre grubuna, "yarıksız hücreli lenfoma" ise U-hücre

grubuna girebilir. Yarıksız lenfoblastik lösemi muhtemelen "null" hücreli akut lenfositik lösemnin morfolojik ifadesi olabilir, ancak bunlar immünolojik çalışmalar ile "null" hücre tip mi, "T-hücre" tip mi oldukları, günümüz laboratuvar şartlarında kesin tespit edilememiş olgulardır. Bu nedenle ki "lenfoblastik lenfoma" terimi, "yarıklı lenfositik lenfoma" teriminden daha kullanışlıdır(1).

### 3.Küçük Lenfositik Lenfomalar(B- ve T- hücreli tipler):

Lukes ve Collins Sınıflamasında; "küçük hücreli lenfositik lenfoma" terimi hem B-hücre hem de T-hücre subgruplarında yer alır(22). Lukes ve Collins'e göre B- ve T- hücreli lenfomaların ayırımı histolojik kriterlere göre yapılabilir. Ancak, görünüşte bu "küçük lenfositik" lenfomaları için kolay değildir(1). Parafin kesitlerde "B-hücreli tip kronik lenfositik lösemiler" in "T-hücreli tip kronik lenfositik lösemiler" den ayırımı morfolojik bakımdan yapılamamaktadır. Ancak kan yaymalarında sitolojik bulguların yardımı ile bu ayırım yapılabilir(17).

### 4.Foliküler Merkez Hücreli Lenfomalar:

Foliküler merkez hücreli lenfomalar, Berard, Glick, Waldron, Jaffe, Lennert, Nathwani gibi bazı araştırmacılara göre yapı diffüz bile olsa karakteristik olarak tanı koydurucu morfolojiye sahiptir (1). Gerek diffüz, gerekse folliküler yapıda olsun folliküler merkez hücreli (FCC) malign lenfomalar morfolojik olarak; küçük çentikli, büyük çentikli, küçük çentiksiz ve büyük çentiksiz olarak 4 subgruba ayrılırlar. Bu tip

subgruba ayırmanın klinik önemi gösterilmiştir(19). Lukes ve Collins "folliküler merkez hücreli malign lenfoma" ların hücre kökenini anlayabilmek için "çentikli" ve "çentiksiz" terimlerinin kullanılmasını önermişlerdir(9). İyi hazırlanmış doku kesitlerinde "küçük" ve "büyük çentikli folliküler merkez hücreli lenfoma" nın tanınması ve ayırımı nisbeten kolaydır, ancak "büyük çentiksiz folliküler merkez hücreli lenfoma" nın plazmasitoid bulguların kaybolduğu olgularda "immunoblastik lenfoma" dan ayırımı güçtür. Noduler yapı bulunmadığı takdirde veya neoplastik hücreli proliferasyonun bir bölümü olarak folliküler merkez hücreleri görülmezse problem daha da artar.

#### 5. Küçük çentikli lenfomalar:

Bu terim, nüvesi kıvrılmış, açılanmış, kümelenmiş kromatin yapısı gösteren küçük lenfositik hücrelerden ibaret folliküler merkez hücreli lenfomalar için kullanılan bir terimdir. Lukes ve Collins, bu lenfomalar için "kötü differansiye lenfositik" terimini reddedip "küçük çentikli" teriminin kullanılmasını önermişlerdir(9). Küçük çentikli B- hücreli lenfomanın morfolojik bulguları karakteristiktir, şayet diffüz proliferasyon gösteren tümöral dokuda bu hücreler görülüyorsa, bu lenfomaların folliküler merkez hücreli lenfoma olduğunun delilidir(1, 9,22).

#### 6. Küçük Çentiksiz Lenfomalar:

Bu grup, sadece Burkitt Lenfomayı değil, aynı zamanda hücreli uniformizmin kaybolduğu ve Burkitt Lenfomanın "yıldızlı gök manzarası"nın bulunmadığı, küçük çentiksiz folliküler merkez hücrelerinin tümörünü de kapsar (1).

Burkitt Lenfoma, genellikle özel klinikopatolojik bir durum olarak kabul edilir ve hemen hemen tüm sınıflamalarda böyle belirtilmiştir(1, 10,11). Burkitt Lenfoma, başlangıçta undiferansiye form zannedilmişti. Fakat sonraları folliküler merkez hücreli olması muhtemel, B-hücreli lenfoma olduğu gösterildi(16). Burkitt Lenfoma ile undiferansiye tip non-Burkitt Lenfoma arasında klinik farklılığı gösteren herhangi bir basılmış rapor yoktur. Fakat, Berard, Burkitt Lenfomalı olguların, non-Burkitt Lenfomalı olgulardan daha uzun yaşam süresine sahip olduklarını bildirmiştir(1).

#### 7."Büyük Çentikli" ve "Büyük Çentiksiz" Folliküler

##### Merkez Hücreli Lenfomalar:

Lukes ve Collins sınıflamasının; "büyük çentikli" ve "büyük çentiksiz" folliküler lenfomaları, her iki hücre tipinin aynı lenfomada değişik oranlarda sık görülmesi nedeniyle bir arada tartışılabilir. Büyük çentikli folliküler merkez hücreli lenfomanın pür tipi kolay tanınır. Fakat büyük çentiksiz folliküler hücreli lenfomanın morfolojik zemininde plazmasitoid bulgular mevcut değil ise, immunoblastik lenfomadan ayırımı zordur. Büyük folliküler merkez hücreli lenfomaların çoğunda çentikli ve çentiksiz hücreler bir aradadır. Bazı araştırmacılara göre, büyük çentikli ve büyük çentiksiz folliküler merkez hücreli lenfomaları baskın hücre tipine göre tanımlamak gereksizdir. Ancak, Lukes ve Collins sınıflamasına göre sitolojik tipin ayırımı baskın hücre tipine bakılarak yapılmalıdır. Ancak istisnai durumlarda prognozu kötü olan büyük çentiksiz hücrelerin göze

çarptığı durumda hücre fazlalığına bakılmaz. Eğer bu hücreler fokal olarak baskınsa veya %25'in üzerinde ise büyük çentiksiz tip olarak kabul edilir (9).

Rappaport sınıflamasının immunolojik ve morfolojik olarak heterojen grubunu oluşturan diffüz "histiyositik" lenfomalar Lukes ve Collins tarafından 5 subgruba ayrılmıştır(9,22).

Bunlar; -Büyük çentikli hücre,

-Büyük çentiksiz hücre,

-B-immünoblastik,

-T-immünoblastik,

-Gerçek histiyositik gruplardır.

Diffüz histiyositik lenfomaların Lukes ve Collins tarafından böyle 5 subgruba ayrılmasının prognozu belirgin olarak etkileyip etkilemeyeceğini Nathwani ve Ark.1 araştırmış, T-immunoblastik lenfoma dışında hepsini idantifiye edebilmiş, gerçek histiyositik lenfoma dışında kalan 3 gruptan, en iyi prognozun "büyük çentikli folliküler merkez hücreli lenfoma" larda, En kötü prognoz ise "B-immünoblastik folliküler merkez hücreli lenfoma" da olduğunu bildirmişlerdir(19).

Daha sonra Strauchen ve Ark.1 "diffüz histiyositik lenfomaları"

-Büyük çentikli,

-Büyük çentiksiz,

-Mikst folliküler merkez hücreli,

-Pleomorfik pironinofilik,

-Blastik lenfomalar olmak üzere 5 subgruba ayırdılar(20).

Buradaki ilk üç terimin ikisi Modifiye (1974), "Mikst Folliküler Merkez Hücreli" terimi ise orijinal Lukes ve Collins (1973) sınıflamasından aynen alınmıştır(9). Strauchen ve Ark. nın çalışmalarında, prognoz bakımından subgruplar arasında belirgin farklılık mevcuttu. Ancak bu farklılığın hastalara uygulanan, uniform olmayan, aşırı kemoterapi kombinasyonlarından kaynaklandığı sanılmaktadır(1).

#### 8.B-İmmunoblastik Sarkom:

Lukes ve Collins, immunoblastik sarkomları "B-" ve "T-" hücreli tipler olarak ikiye ayırmışlardır(23). B-İmmunoblastik lenfomalar, morfolojik olarak büyük çentiksiz folliküler merkez hücrelerine benzer. Ancak büyük, oval nukleusları içinde tek bazofilik nukleolusları mevcuttur. Nüve kromatini soluk boyanır, sitoplazmaları ise ileri derecede pironinofiliktir(1,3,9,14,23).

"İmmunoblast" ve "immunoblastik" terimlerinin malign lenfomalarda kullanılması bazı otörler tarafından uygun görülmemektedir(9,20,24). Cottier ve Ark.ı immunoblastlar için "Büyük Lenfoid Hücreler" teriminin kullanılmasını önermişlerdir. Dorfman da malign lenfoma sınıflamasında bu terimi kullanmıştır(11). Daha sonra Strauchen ve Ark.ı "Pleomorfik Pironinofilik Lenfoma" terimini önermişlerdir(20).

Bilinen monoklonal veya polyklonal lenfoproliferatif hastalıkların seyri sırasında gelişen malign lenfomaların çoğu, büyük pironinofilik hücreler olarak isimlendirilen hücrelerin nukleer ve sitoplazmik özelliklerini taşırlar(1). Bu özellikle alfa-zincir hastalıklarında ve immunoblastik lenfomaya dönüşümün

oldukça sık olduğu "Anjioimmunoblastik Lenfadenopati" li hastalarda belirgindir. İntestinal mukozanın diffüz lenfoplazmositik infiltrasyonunda, Sjögren Sendromunda, Dev Lenf Nodu Hiperplazisinde ve organ transplantasyonu yapılmış olan immunosupresif hastalarda da immunoblastik lenfoma geliştiği yayınlanmıştır(1).

İmmunoblastik lenfomalar veya eş anlamlı tanımlanan lenfomaların klinik çalışmalarında tanı konulduğu zaman lezyonların sıklıkla yaygın olduğu ve hızlı ilerlediği gösterilmiştir(19,24). Neoplazi ister daha önceden var olan lenfoproliferatif bir hastalık zemininde, isterse primer olarak gelişsin, sadece plazmasitoid özellikler belirgin ise immunoblastik lenfoma tanısı konulabilir(19). Plazmasitoid bulgular belirgin değil ise, büyük çentiksiz lenfomalardan ayırımı güçtür. Lukes ve Collins(9,22), Lennert ve Mohri (7), geniş sitoplazma ve sitoplazmik pironinofili bulunmadığı durumlarda, "İmmunoblastik Sarkom" ile "Büyük Çentiksiz Folliküler Merkez Hücreli Lenfoma" ların (Lennert ve Mohri'ye göre santroblastik lenfomaların ) ayırımı için nukleer özelliklerin göz önüne alınması gerektiğini belirttiler. Her iki grup araştırmacıya göre, immunoblastik lenfoma hücrelerinin nukleusları, büyük, genellikle santral olarak lokalize tek bir nukleolus içerirler. Büyük çentiksiz folliküler merkez hücreli lenfoma veya santroblastik lenfomalarda ise nukleolus sıklıkla üç veya dört adet olup, nukleer membranın hemen altında lokalizedir ve daha küçüktürler (3,7,9). Ancak, en önemli sorun bu iki tip lenfoma arasında belirgin prognostik farklılığın olup olmadığıdır.

Nathwani ve Ark.ı 20 yılı aşkın bir sürede yaptıkları çalışmada, immunoblastik lenfomalı veya büyük çentiksiz hücre lenfomalı hastalar arasında yaşam süresi bakımından büyük fark olmadığını rapor ettiler. Ancak, otörler bu çalışmada uniform tedavi ve stage'leme yapamadıklarını belirtmişlerdir(19).

Benzer şekilde Brittinger ve Ark.ı Kiel Sınıflamasını kullandıkları prospektif bir çalışmada santroblastik (Büyük Çentiksiz) lenfomalar ile immunoblastik lenfomalar arasında belirgin klinik ve prognostik farklılıklar bulmadılar(25).

Strauchen ve Ark.ı (20) "Pleomorfik Pironinofilik Lenfoma" lı hastalar ile "Büyük Çentiksiz Folliküler Merkez Hücre Lenfoma" lı hastaların ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu rapor ettiler "Pleomorfik Pironinofilik Tip" morfolojik olarak Lukes ve Collins (9) ile Mathe ve Ark.nın "B-İmmunoblastik Sarkom"unun Lennert ve Mohri'nin (7) "Plazmasitoid bulgulu İmmunoblastik Sarkom"unun karşılığıdır. Surveydeki bu farklılık her ne kadar tedavi şekline bağlanırsa da sebebi tam saptanamamıştır(1).

#### 9.T-İmmunoblastik Sarkom

Lukes ve Collins, kendi sınıflamalarını ilk önerdiklerinde T-İmmunoblastik Sarkomu henüz tam tanımlayamadıkları bir hipotez grubu olarak kabul etmişlerdir(9). Lukes ve Collins'e göre T-İmmunoblastik Lenfomalar histolojik olarak küçük, irregüler, burğu (contorted) şeklinde nükleuslu lenfositler ile transforme lenfositlerin karışımıdır. Transforme lenfositler daha baskın olup, in vitro olarak lenfoblastik transformasyon

Nathwani ve Ark.ı 20 yılı aşkın bir sürede yaptıkları çalışmada, immunoblastik lenfomalı veya büyük çentiksiz hücre lenfomalı hastalar arasında yaşam süresi bakımından büyük fark olmadığını rapor ettiler. Ancak, otörler bu çalışmada uniform tedavi ve stage'leme yapamadıklarını belirtmişlerdir(19).

Benzer şekilde Brittinger ve Ark.ı Kiel Sınıflamasını kullandıkları prospektif bir çalışmada santroblastik (Büyük Çentiksiz) lenfomalar ile immunoblastik lenfomalar arasında belirgin klinik ve prognostik farklılıklar bulmadılar(25).

Strauchen ve Ark.ı (20) "Pleomorfik Pironinofilik Lenfoma" lı hastalar ile "Büyük Çentiksiz Folliküler Merkez Hücre Lenfoma" lı hastaların ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu rapor ettiler "Pleomorfik Pironinofilik Tip" morfolojik olarak Lukes ve Collins (9) ile Mathe ve Ark.nın "B-İmmunoblastik Sarkom"unun Lennert ve Mohri'nin (7) "Plazmasitoid bulgulu İmmunoblastik Sarkom"unun karşılığıdır. Surveydeki bu farklılık her ne kadar tedavi şekline bağlanırsa da sebebi tam saptanamamıştır(1).

#### 9.T-İmmunoblastik Sarkom

Lukes ve Collins, kendi sınıflamalarını ilk önerdiklerinde T-İmmunoblastik Sarkomu henüz tam tanımlayamadıkları bir hipotez grubu olarak kabul etmişlerdir(9). Lukes ve Collins'e göre T-İmmunoblastik Lenfomalar histolojik olarak küçük,irregüler, burğu (contorted) şeklinde nükleuslu lenfositler ile transforme lenfositlerin karışımıdır. Transforme lenfositler daha baskın olup, in vitro olarak lenfoblastik transformasyon

gösteren hücrelere benzemektedir(9,11). Kesitlerde bu hücreler soluk, şeffaf sitoplazmalı, sitoplazma membranları iyi seçilebilen, hücre zarları ile birbirlerine yapışık gibi görünen hücrelerdir(1). Nükleuslar oval, yuvarlak şekilde olup, bir veya daha fazla aşık nükleolusa sahiptir. Lenf nodunun tutulumu başlangıçta parakortikal sahadadır; çünkü T-lenfositler parakortikal bölgenin hücreleridir (1,14). Ayrıca çok sayıda reaktif histiyositler bulunabilir.

Waldron ve Ark.ı daha önce immunolojik olarak belirgin, klinik ve histolojik olarak "Periferik T-Cell Lenfoma"lı 6 olgu rapor etmişlerdir(26). Onlar bu tümörü, hemen hemen her zaman yaşlı hastalarda görülen jeneralize lenf adenopati ile seyreden, morfolojik olarak aşık malign lenfoma olarak değerlendirmişlerdir. Bu olgular, Lukes ve Collins'in T-immunoblastik sarkomuna uymaktadır. Ancak Waldron ve Ark.ı bu terimi kullanmadılar, onlar T-immunoblastik sarkomu muhtemelen fonksiyonel ve klinikopatolojik olarak periferik T- hücrelerden türemiş malign lenfomanın heterojen bir grubu olarak kabul ediyorlardı(26).

Borowitz ve Ark.ı 27 olguluk serilerinde T-Cell antijenler kullanarak Periferik T- hücreli lenfomaları subgruplara ayırdılar(27).

Strauchen ve Ark.ı, başlangıçta Rappaport Sınıflamasına göre "Malign Lenfoma, Histiyositik" tip olarak tanı alan morfolojik olarak unklasifiye üç olguyu, T-yüzey markırları olduğu ve belirgin olarak bu gruba girdikleri için bu isim altında rapor etmişlerdir(20). Ancak, bu olguların morfolojik olarak Lukes

ve Collins'in T-immunoblastik lenfoması veya Waldron ve Ark.nın (26) periferik T- hücrelerden türemiş lenfomaları ile özdeş olup olmadıkları hakkında bir bilgi verilmemiştir. Bu da göstermektedir ki yüzey markır çalışmaları ile histopatolojik bulgular arasındaki korelasyon, sınıflamalara büyük kolaylık sağlayacaktır.

#### 10.Lennert'in Lenfoması:

İlk kez 1968'de Lennert ve Mestdagh tarafından tarif edilen Lennert'in Lenfoması, çok sayıda epiteloid hücre ihtiva eden lenfogranulomatosis olarak tanımlanmıştır(7). Daha sonraları difüz histiyositik proliferasyonun Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda olduğu kadar Anjioimmunoblastik lenfadenopati, İmmunoblastik lenfadenopati, Lenfogranulomatosis X , anormal immun reaksiyonlar, diğer iyi tanımlanamamış reaktif süreçler ve unklasifiye malign neoplazilerle oluşan reaktif bir süreç olduğunun farkına varıldı(1).

1977'de Lukes ve Collins tarafından Lennert'in Lenfoması T-hücreli lenfomalar grubuna sokuldu(22). 1978'de Lukes ve Ark.ı tarafından "Lenfoepiteloid" hücre terimi kullanıldı. Sonraları birçok grup tarafından Lennert'in Lenfoması olarak kabul edildi. Nathwani ve Ark.na göre Lennert'in non-Hodgkin Lenfoması karakteristik olarak yaşlı hastalarda görülen klinikopatolojik bir durumdur(1,21). Nathwani ve Ark.ı ile Kim ve Ark.na göre bu hastalığın tedaviye cevabı kötü olup, yaşam süresi kısadır(1,28).

#### 11.Histiyositik Lenfomalar:

Lukes ve Collins Sınıflamalarına,histiyositlerden meydana gelmiş nadir görülen bir tümör tipini de almışlardır. Ancak bu

tümörler histolojik olarak neoplazmın tanınması için gerekli özelliklerden yoksundu. Ancak immunolojik çalışmalar, Lukes ve Collins'in histiyositik lenfomalarını fonksiyonel ve sito-kimyasal açıdan histiyomonositik hücre serisinin özelliklerini taşıdığını göstermiştir(1,18,29).

#### KİEL SINIFLAMASI

Kiel Sınıflaması, Lukes ve Collins Sınıflamasında olduğu gibi primer olarak sitolojik bulgulara dayanmaktadır. Yapının folliküler veya diffüz oluşunun prognoz açısından ve kavramsal önemi yoktur. Prognozu belirlemek üzere "düşük" ve "yüksek" dereceli olarak iki belirleyici majör gruba ayrılmıştır(10).(Tablo IV).

#### TABLO IV:Non-Hodgkin Lenfomaların Kiel Sınıflaması (1974)

Düşük derece malignensili

Malign Lenfoma (ML)-Lenfositik CLL ve diğerleri

ML-Lenfoplazmositoid(immunositik)

ML-Santositik

ML-Santroblastik-Sentrositik

(Follikuler\*,Follikuler\* ve diffüz, Diffüz\*)

Yüksek derece malignensili

ML-Santroblastik

ML-Lenfoblastik

Burkitt tip

Yarıklı hücreli tip

Diğerleri

ML-immunoblastik (\*Sklerozisli veya sklerozissiz)

Lancet 2:405-408, 1974'den

1975 yılında Lennert ve Ark.ı bu sınıflamaya üç kategori ilave ettiler. Bunlar; Saçlı Hücreli Lösemi, Plazmasitoma ve Lenfoepiteloid Hücreli Lenfomadır. 1978'de Lennert ve Mohri Modifiye Kiel Sınıflamasını yayınladılar(7). Bu son sınıflamaya, "Lenfoepiteloid Celluler Lenfoma" alınmadı, bunun yerine "T-CLL" ve "T-zone Lenfomalar" ilave edildi. Ayrıca yüksek grade'li gruptaki Malign Lenfoma Lenfoblastik tip; B-, T- ve unklasifiye olarak üç subgruba ayrıldı. Malign lenfoma immunoblastik grup da ayrıca 2 subgruba ayrıldı(Tablo V).

TABLO V:Kiel Sınıflaması (1978)

Düşük Derece Malignensili

ML-Lenfositik

1.B-CLL

2.T-CLL

3.Saçlı hücreli lösemi

4.Mycosis fungoides ve Sezary Sendromu

5.T-zone

ML-LP immunositoma(Lenfoplazmasitik/Lenfoplazmasitoid immunositoma)

1.Lenfoplazmasitik subtip

2.Lenfoplazmasitoid subtip

3.Polymorfik subtip

ML-Plazmasitik (plazmasitoma)

ML-Santrositik

1.Küçük hücreli subtip (< 6.5mm)

2.Büyük hücreli subtip (> 6.5mm)

ML-Santroblastik-santrositik(folliküler;folliküler ve diffüz;diffüz)

1.Küçük hücreli subtip ( < 8mm)

2.Büyük hücreli subtip ( > 8mm)

Yüksek derece malignensili

ML-Santroblastik

Primer

1.Monomorfik (pur) subtip

2.Polymorfik subtip

Sekonder

1.Pür santroblastik varyant

2.İmmunoblastik varyant

3.Büyük anaplastik santrositik varyant

ML-Lenfoblastik

B-Lenfoblastik lenfoma

1.Burkitt tip

2.Non-Burkitt tip

T-Lenfoblastik lenfoma

1.Yarıklı hücre tipi

2.Yarıksız hücre tipi

Unklasifiye tip (null lenfoblastik lenfomalar)

ML-immunoblastik

Varyant veya subtipleri

1.İmmunoblastik plazmablastik veya plazmasitik  
diferansiasyonlu (B-hücreli)

2.Pür immunoblastik,plazmablastik veya plazmasitik  
diferansiasyonsuz(B- veya T- hücre orijinli)

---

Cancer 44:347-384, 1979'dan.

1.Malign Lenfoma, Lenfositik (MLL) :

Bu kategoriye Mohri ve Lennert, B-hücreli ve T-hücreli lenfomaları, Saçlı Hücreli Lösemi, Mycosis Fungoides, Sezary Sendromu ve T-zone Lenfomaları almışlardır(7). Lennert ve Mohri "B-CLL, küçük lenfositik lenfoma" tanımını, proliferen neoplastik hücrelerde, plazma hücreleri veya plazmasitoid form veya herhangi bir intrasitoplazmik immunglobulin bulgusu bulunmadığı durumlarda kullanmışlardır. Buradan anlaşıldığı gibi "B-CLL" terimi, proliferen lenfositler membrana bağlı immunglobulinlere sahipse kullanılır, şayet plazma hücreleri, plazmasitoid formlar veya diğer intrasitoplazmik immunglobulin indikatörleri gösterilebilirse bu tür lenfoma "Immunositoma" adını alır(1,7). Ancak bu ayırım oldukça zordur.

Diğer sınıflamalarda, Lennert ve Mohri'nin "immunositoma" kategorisinin karşılığı, Dorfman'a (11) göre "Küçük Lenfositik Lenfoma", Lukes ve Collins'e (9) göre "Plazmasitoid Lenfositik", WHO sınıflamasına (1) göre "Lenfoplazmasitik Lenfoma" dır.Rappaport Sınıflamasında "İmmunositoma" karşılığı yoktur. Fakat bu form "İyi Difransiye Lenfositik Lenfoma" ya uyar ve plazmasitoid bulgulu olabilir veya olmayabilir(30).

2.Santroblastik-Santrositik Lenfoma:

İlk kez Lennert tarafından önerilen, nodüler yapılı tüm lenfomalar, germinal merkez (follicular center) orijinlidir fikri sonradan bir çok otör tarafından kabul edilmiştir. Kiel Sınıflamasına göre germinal merkez hücreleri, küçük santrositler, büyük santrositler ve santroblastlardır. Lukes ve Collins ise ger-

minal merkez hücrelerini küçük çentikli, büyük çentikli, küçük çentiksiz, büyük çentiksiz olarak dört gruba ayırmışlardır(9,22). (Tablo VI). Modifiye Kiel Sınıflamasında küçük ve büyük santrositik lenfoma, Lukes ve Collins'in küçük ve büyük çentikli lenfomalarının karşılığıdır.

a) Santrositik Lenfoma:

Santrositik lenfomaların küçük hücreli tipinde santrosit çapı 4.6-6.5 mikron arasında, büyük hücre tipinde ise 6.5-8.2 mikron çapındadır. Küçük hücreli santroblastik-santrositik lenfomalarda ise santrosit çapı 8 mikrondan küçük, büyük hücreli santroblastik-santrositik lenfomada 8 mikrondan büyüktür(7). Ancak laboratuvar şartları ile bu çap farklarını değerlendirebilmemiz oldukça zordur. Santrositik lenfomalar, folliküler merkez hücreli olmalarına karşın hemen her zaman folliküler yapıdan yoksundurlar(7).

Lennert ve Mohri'ye göre, santroblastik-santrositik tip lenfomalı hastaların prognozu santrositik tip lenfomalı hastalardan daha iyidir, gerçi onların çalışmalarında santrositik lenfomalı olguların hiç birinde folliküler yapı yok iken santroblastik-santrositik lenfomalı olguları ya folliküler yada folliküler ve diffüz yapıda bulunmuş. Buradan da anlaşılıyor ki folliküler yapı, diffüz santroblastik-santrositik lenfomalı hastaların prognozunda karşılaştırma yapılırken önemli bir noktadır(1,7).

Aynı şekilde Meugé ve Ark.ı Kiel Sınıflamasını kullanarak rapor ettikleri 274 olguluk serilerinde, nodüler santroblastik-santrositik lenfomalı hastaların yaşam süresinin aşıkarak

diffüz santroblastik-santrositik lenfomalı hastalardan daha uzun olduğunu bildirdiler(31).

Yine Kiel Sınıflamasına göre Lieberman ve Ark.nın ortalama 11.9 yıl takip ettikleri 482 malign lenfoma olgusunda "santroblastik-santrositik, folliküler tip" olguların ortalama yaşam süresi 42 ay iken, "santroblastik-santrositik, diffüz lenfoma"lı olguların yaşam süresi 11 ay olduğundan, folliküler paternin prognozdaki önemi bir kez daha ortaya konmuştur(12).

TABLO VI:Folliküler Merkez (Germinal Merkez) Hücreli Lenfomaların Değişik Sınıflamalara göre Karşılaştırması

YAPI	MODİFİYE RAPPAPORT	LUKES VE COLLINS	LENNERT VE MOHRİ(KIEL)	DORFMAN	BRITISH	WHO
FOLLİKÜLER VE/VEYA DİFFÜZ	-	-	Santroblastik -Santrositik	-	-	-
	Kötü Diferansiye	Küçük Çentikli	Küçük Hücreli	Küçük Lenfoid	Küçük	Prolenfositik;küçük
	Mikst	Büyük Çentikli	Büyük Hücreli	Mikst küçük ve büyük	Mikst	Mikst; büyük
	Histiyositik	Büyük Çentiksiz	-	Büyük Lenfoid	Büyük	Prolenfositik ve Lenfoblastik
	Undiferansiye (Burkitt, non-Burkitt)	Küçük Çentiksiz	-	Burkitt	-	? Burkitt
D İ F F Ü Z	-	-	Santrositik .Küçük hücreli .Büyük hücreli Santroblastik .Primer -Monomorfik -Polimorfik .Sekonder -Pür santroblastik -İmmunoblastik -Büyük anaplastik , santrositik	-	-	-

Cancer 44: 347-384, 1979'dan.

Lukes ve Collins ile Kiel Sınıflamaları arasındaki farklılık; Lukes ve Collins tüm folliküler merkez hücreli lenfomaları folliküler ve/veya diffüz paterne ayırırken, Lennert ve Mohri'nin yalnızca santroblastik santrositik lenfomaları folliküler ve/veya diffüz patern kategorisine sokmuş olmasıdır. Bu iki sınıflama arasında bir diğer farklı yön lenfosit transformasyon fenomenidir. Lennert ve Mohri'ye (7) göre, santroblastlar (çentiksiz lenfositler)santrositlere (çentikli lenfositlere) dönüşmektedir. Aksine, Lukes ve Collins'e göre, çentikli hücreler çentiksiz hücrelere transforme olmaktadır(1,7,9).

b)Santroblastik Lenfomalar:

"Santroblast" terimi; Lukes ve Collins Sınıflamasındaki "Büyük Çentiksiz Folliküler Merkez Hücreleri" ne karşılıktır. Germinal merkez hücre orijinli santroblastik lenfomalar, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Oluşumun baştan beri santroblastik lenfoma olduğunu vurgulamak amacıyla "primer" , başlangıçta folliküler santroblastik-santrositik olan lenfomanın diffüz santroblastik lenfomaya dönüşümünü vurgulamak amacıyla "sekonder" olarak isimlendirilir. Sekonder grupta, aynı lenf nodunda seri kesitlerde, diffüz santroblastik tip ile folliküler santroblastik-santrositik tip bir arada gözlenebilir(7). Primer santroblastik lenfoma tanısı tek bir biopsi ile histolojik bulgular hakkında bilgi olmaksızın konulamaz. Günümüzde, santroblastik lenfomaların primer ve sekonder olarak ayırımının klinik önemi de belirgin değildir(1).

Primer santroblastik lenfoma olarak isimlendirilen grup,

santroblastların %25'den fazla olması ile tekrar pür ve polimorfik tipler olarak iki gruba ayrılır. Pür tipte lenfoma, sadece santroblastlardan ibarettir, polimorfik tipte ise santroblastlar, santrositler ve immunoblastlar bir aradadır (Tablo VI).

Sekonder santroblastik lenfomalarda, diffüz santroblast proliferasyonuna ilaveten yer yer santroblastik-santrositik lenfomanın tipik özelliği olan folliküllerin kalıntıları görülebilir (1). Sekonder santroblastik lenfoma Lennert ve Mohri'ye göre "pür santroblastik", "immunoblastik", "büyük anaplastik santrositik" varyant olarak 3'e ayrılır (7). Bu son subgruptaki büyük anaplastik santrositik lenfomaların, sekonder santroblastik lenfomalara dahil olması, ayrıca sadece büyük anaplastik santrositlerden ibaret olması anlaşılmalı bir konudur.

### 3. Lenfoblastik Lenfoma

Orjinal Kiel Sınıflamasında, lenfoblastik lenfomalar üç subgrup içerir:

1. Burkitt tip
2. Yarıklı hücreli tip
3. Diğerleri (10).

Lenfoblastik lenfoma ve subgrupları ile Lukes ve Collins Sınıflaması arasında kavramsal farklılıklar mevcuttur. Lukes ve Collins "Lenfoblastik" terimini kullanmadılar. Çünkü, Lukes'a göre lenfoblast prekürsör bir hücre değildi (9). Kiel Sınıflamasında, Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfomalar arasında ele alınırken, Lukes ve Collins sınıflamasında "Küçük, Çentiksiz Folliküler Merkez Hücreli Tümör" olarak kabul ediliyordu (9,22).

Lenfoblastik lenfomalar konusundaki karşık görüşler nedeniyledir ki, immatür hücrelerin sadece morfolojik bulgularına dayanılarak sınıflandırılması zordur(1).

#### 4.İmmunoblastik Lenfomalar:

"İmmunoblastik Lenfoma" terimi ilk kez Lennert tarafından 1967'de, bazofilik sitoplazmalı çok sayıda kaba endoplazmik retikuluma sahip büyük hücreli lenfomaları tanımlamak üzere ne sürüldü. Daha sonra, Kiel Sınıflamasında bu grup iki subgruba ayrılarak yayınlandı(7).

a)Plazmasitik diferansiasyonlu immunoblastik lenfoma,

b)Plazmasitik diferansiasyonsuz immunoblastik lenfoma.

Birinci varyant her zaman B-hücreli iken, ikinci varyant ise B- veya T- hücreli olabilir. Ancak ikinci grubun B- hücreli mi, T-hücreli mi olduğunu ayırt etmek için herhangi bir morfolojik kriter mevcut değildir (1).

Lennert ve Mohri'ye göre, immunoblastik lenfomaların tanınması için en önemli kriter nukleolus çapı, sayısı ve lokalizasyonudur(7). İmmunoblastik lenfomalarda büyük lenfoid hücreler; santral yerleşim gösteren büyük tek nükleolus içeren oval nükleuslu hücrelerdir, halbuki santroblastlar, nükleer membrana yakın yerleşim gösteren çok sayıda nükleolus içeren, orta veya büyük nükleuslu hücrelerdir(3,7,9). Santroblastlar, santrositler ve immunoblastlar birbirlerinden kolay ayırt edilemeyen hücrelerdir(1,7,12).

#### 5.T-Zone Lenfomalar:

"T-Zone Lenfomalar" veya "Malign Lenfoma, Lenfositik, T-Zone tip" ; lenf nodunun T-bölgesinde neoplastik proliferasyon

gösteren malign lenfomadır(7). Bu lenfomada T-bölgesinde (parakorteks), T- ilişkili plazma hücreleri (T-associated plasma cell) uzantılı retikulum hücreleri (interdigitating reticulum cells) ve epiteloid venüller gözlenir(7). Birçok olguda germinal merkezli veya germinal merkezli non-neoplastik lenfoid folliküller bulunur. B- bölgesindeki neoplastik gelişmede hakim olan hücreler kümelenmiş kromatin yapısına sahip, belirgin irregüler nükleuslu, normal T- Lenfositlerden daha büyük neoplastik T-lenfositleridir. Bu hücreler arasında %5-10 oranında, orta miktarda sitoplazmalı, geniş oval nükleuslu, belirgin nükleoluslu, binükleer veya multinükleer olabilen, T-lenfositleri ile karışmış büyük blast hücreleri bulunur. Bennert'in T- ilişkili plazma hücreleri normal lenfositten 2-3 kez daha büyük, orta miktarda sitoplazmalı, tek nükleoluslu, veziküler nükleuslu hücreler olup, bunlar ışık mikroskobu seviyesinde plazma hücrelerinde benzemezler. Bu nedenle bunlara "T-associated plasma" hücreleri denilmesi pek anlamlı değildir(1).

#### 6.Lenfoepiteloid Celluler Lenfoma:

Bu lenfoma, ilk olarak Lennert ve Mestdagh tarafından yüksek epiteloid hücre içerikli Hodgkin hastalığı olarak tanımlanmıştır. Kiel Sınıflamasında (1975)"Lenfoepiteloid Hücreli Lenfoma" olarak yer almış olup, daha sonra Modifiye Kiel Sınıflamasından çıkarılmıştır. Çünkü vakaların esas natürünün Hodgkin hastalığının sonrası olup olmadığına karar verilememiştir. Bu lenfoma Amerikan literatüründe "Lennert'in Lenfoması" olarak bilinir. Lukes ve Collins sınıflamasında, T- hücreli lenfoma grubuna girer(1).

#### 7.Retikulosarkom:

Lennert ve Ark.1 başlangıçta gerçek histiositlerden oluşmuş malign lenfomalar konusunda tereddütlüydüler. Daha sonra bu tip lenfomaların varlığı konusunda anlaşdılar ve "Retikulosarkom" terimini kullandılar(7).

Retikulosarkom teorik olarak 6 subgruba ayrılır.

- 1.Histiositik Retikulum hücrelerinin sarkomu,
- 2.Fibroblastik Retikulum hücrelerinin sarkomu,
- 3.Dendritik Retikulum hücrelerinin sarkomu,
- 4.Uzantılı (interdigitating) Retikulum Hücrelerinin sarkomu
- 5.Sinüs endotelial hücrelerinin sarkomu,
- 6.Monositler ve derivelerinin malign neoplazmları.

Histiyositik retikulum hücrelerinin sarkomunun tanısı, yüksek seviyede non-spesifik esteraz ve asid fosfataza dayanarak konulabilir(7). Bu iki kriter yalnızca sitolojik olarak malign histiyositozise uyan bir tümörde tamdır(1). Lennert ve Mohri diğer 5 tip retikülosarkom örneklerini ayırd etmeye muktedir olmadıklarını belirtmişlerdir(7).

#### DORFMAN SINIFLAMASI:

Dorfman, 1974'de non-Hodgkin Lenfomaların Rappaport, Lukes ve Collins, Bennett ve Ark.1 (British) sınıflamaları arasında sağlamak üzere Dorfman Çalışma Sınıflamasını önerdi(Tablo VII). Dorfman'a göre önerdiği sınıflama, sınıflamalar arasında birbirine ters düşen, terminoloji kargaşasını ortadan kaldıran, tümörün içerdiği hücrelerin fonksiyonel kapasitesini tanımlayan

ve patoloğun hergünkü diagnostik çalışmasında kullanımı uygun ve rahat bir sınıflama idi(11).

TABLO VII:Non-Hodgkin Lenfomaların Çalışma Sınıflaması

(Dorfman,1974; Modifiye Şekli:1976)

Foliküler Lenfomalar\*

(Foliküler veya foliküler ve Diffüz)

- Küçük lenfoid
- Mikst küçük ve büyük lenfoid
- Büyük lenfoid

Diffüz Lenfomalar\*

- Küçük lenfositik
- Atipik küçük lenfoid
- Lenfoblastik
  - . Yarıklı (convoluted)
  - . Yarıksız (non-convoluted)
- Büyük lenfoid
- Mikst, küçük-büyük lenfoid
- Histiyositik
- Burkitt lenfoma
- Mycosis fungoides
- Tanımlanamayan

\* Bileşik(composite) Lenfomalar; aşikar olarak farklı, iyi tanımlanmış iki ayrı lenfomanın ikisinin de aynı dokuda bulunmasıdır. Bu lenfomalar; sklerozisle ilişkili olabilir, plazmasitoid diferansiyasyon gösterebilir ve epiteloid histiyositleri içerebilir.

### 1.Folliküler Lenfomalar:

Nodüler lenfomalı hastalar, diffüz lenfomalı hastalardan belirgin olarak,daha uzun yaşam süresine sahip olduklarından, Dorfman non-Hodgkin Lenfoma Sınıflamasının yapıya dayanarak yapılmasını desteklemektedir(5,11). Bu nedenle, Dorfman Sınıflaması folliküler ve diffüz olarak ikiye ayrılmaktadır. Ultrastrüktürel ve immunfloresan çalışmalar ile nodüler lenfomaların folliküler B- lenfositlerden ibaret olduğunu tesbit eden Dorfman "Nodüler" terimi yerine, "Folliküler" teriminin kullanılmasını önerdi. Dorfman, "Kötü Diferansiye Lenfositik", "Mikst Lenfositik-Histiyositik", "Histiyositik" terimleri yerine sırasıyla "Küçük Lenfoid", "Mikst Küçük ve Büyük Lenfoid", "Büyük Lenfoid" terimlerini önerdi (11). Ancak folliküler lenfomanın üç subtipinin tabii seyri,terapiye cevabı ve anatomik dağılımı konusunda problemler çıktı(1).

### 2.Diffüz Lenfomalar:

Dorfman, "İyi Diferansiye Lenfositik Lenfoma" terimi yerine, "Küçük Lenfositik Lenfoma" terimini kullanmıştır(11). Nathwani ve Ark.ı da matür ve iyi diferansiye lenfositler, büyük lenfoid hücrelere veya immunoblastlar gibi büyük hücrelere dönüşebilir, bu hücreler prekürsör hücreler olabilir fikrini desteklemektedirler (1,21).

Dorfman başlangıçta "Atipik Küçük Lenfositik Tip, Diffüz Lenfoma" subgrubunu önermişti(11). Bu tip, akut lenfoblastik lösemideki lenfoblastlara benzer hücreler ve küçük lenfoid tip folliküler lenfomalardan orijin alan diffüz lenfomalardan ibaret

heterojen bir gruptu. Dorfman Sınıflamasına göre, lenfoblastik lenfoma olarak isimlendirilen grup günümüzde "Atipik Küçük Lenfositik Lenfoma" lardan ayrılabilmektedir(1).

Bu sınıflamaya göre Burkitt Lenfoma ayrı bir klinikopatolojik tiptir(11). Dorfman, undiferansiye non-Burkitt Lenfomayı çocukluk çağı lenfoması olarak kabul etmektedir. Ancak, artık günümüzde bu tipin erişkinlerde de görüldüğü bilinen bir gerçektir(1).

Dorfman'ın mikst küçük ve büyük hücreli lenfoması Rappaport Sınıflamasının "Mikst Hücreli Tip Lenfoma" sınıfının sinonimidir.

Dorfman, sınıflamasında diffüz non-Hodgkin lenfomalar için bazı spesifik bulgular belirtmiştir. Bunlar; "Sklerozisli", "Plazmasitoid Diferansiasyonlu" ve "Epiteloid Hücrelerle birlikte" terimleri ile açıklanmak istenmiştir(11,32). Bileşik(composite) lenfomalar; iyi tanımlanmış ve aşikar olarak farklı iki ayrı tür lenfomanın aynı dokuda bulunması ile tanımlanır(11).

Dorfman, çocuklarda görülen lenfomaların ayrı bir sınıflamaya tabi tutulması gereğine inanıyordu. Çünkü, bunların hemen hemen hepsi diffüz yapıdaydı. Ancak, nadir olmakla beraber çocuklarda nodüler lenfomalar görülebilir(1).

#### BRITISH SINIFLAMASI:

Bennett ve Ark.ı tarafından ilk kez 1973 yılında tanıtılıp 1974 yılında basılmış non-Hodgkin Lenfoma Sınıflaması "British Sınıflaması" olarak bilinir (Tablo VIII). Bu sınıflama 1978'de modifiye şekli ile yayınlanmıştır(10).

TABLO VIII:Nasyonel Lenfoma Araştırma Sınıflaması(Bennett-Farrer-Brown-Henry, 1973)

Foliküler Lenfoma

GRADE I	Folikül hücreleri, küçük hücreler hakim
	Folikül hücreleri, mikst küçük ve büyük
	Folikül hücreleri, büyük hücreler hakim
	Diffüz Lenfoma
	Lenfositik, iyi diferansiye(Küçük yuvarlak lenfosit)
	Lenfositik, orta derece diferansiye(Küçük folikül lenfosit)
GRADE II	Lenfositik kötü diferansiye (Lenfoblastik)
	1.Non-Burkitt lenfoma
	2.Burkitt tümörü
	3.Yarıklı hücreli mediastinal lenfoma
GRADE I ve II	Lenfositik, mikst küçük ve büyük hücreli(mikst folikül hücreleri)
	"Undiferansiye" büyük hücreli (Büyük lenfoid hücreli)
	Histiyoitik hücreli (Mononükleer fagositik hücreli)
GRADE I ve II	Plazma hücreli(Ekstrameduller plazma hücreli)
	Unklasifiye

Recent Results Cancer Res.64:38-56, 1978'den

Bennett ve Ark.ı kendi sınıflamalarının, Dorfman Sınıflamasından daha anlaşılır, daha kullanışlı, kolay uygulanabilir ve modifikasyona daha yatkın olduğunu iddia ettiler(10).

Rappaport Sınıflamasında olduğu gibi British Sınıflaması da yapıya bağlı foliküler ve diffüz olarak iki ana alt gruba ayrılır.

### 1.Folliküler Lenfomalar:

Henry'nin elektronmikroskopik çalışma ile bu lenfomayı oluşturan hücrelerin, folliküler merkez hücre orijinli olduğunu tesbit etmesi üzerine "Nodüler" terimi bırakılıp, "Folliküler" terimi kullanıldı(10). Folliküler yapıdaki tüm lenfomalar bu araştırmacılar tarafından Grade I (düşük grade'li) malign tümörler ve mikst hücreli lenfomalar olarak tanımlandı, üç alt gruba ayrıldı(8,10).

- a)Follikül hücreli, küçük hücreler hakim tip,
- b)Follikül hücreli, mikst küçük ve büyük hücreli tip,
- c)Follikül hücreli, büyük hücreler hakim tip.

Bu üç subtip sırasıyla Rappaport Sınıflamasının "Kötü Diferansiye Lenfositik", "Mikst" ve "Histiyositik" tiplerine uyar. "Burkitt Lenfoma" ve "Undiferansiye non-Burkitt Lenfoma" bazen folliküler yapıda olmalarına rağmen, sadece diffüz lenfoma grubuna konulmuştur(1,4,16).

### 2.Diffüz Lenfomalar:

"Lenfositik İyi Diferansiye" terimi Rappaport Sınıflamasının "İyi Diferansiye Lenfositik" teriminin sinonimidir. Küçük follikül hücrelerinin diffüz proliferasyonundan ibaret, folliküler merkez hücre orijinli diffüz lenfomalara "Lenfositik Orta Derece Diferansiye" terimi kullanılmaktadır(8-10).

Nathwani'ye göre, folliküler merkez hücrelerin küçük hücreli lenfomaları için folliküler yapı gösterdiği zaman, "Follikül Hücreli, Küçük Hücreler Hakim Tip" denildiği halde, diffüz yapı gösterdiği zaman "Lenfositik Orta Derece Diferansiasyonul" teriminin kullanılması uygun değildir(1).

British grubu tarafından "Lenfositik, Kötü Diferansiye (Lenfoblastik)" terimi;

a.Non-Burkitt tip,

b.Burkitt tip,

c.Yarıklı Hücreli Mediastinal Lenfomaları içine alan heterojen bir grup için kullanılmıştır. Burkitt tümörü ve yarıklı hücreli mediastinal lenfoma gibi birbirinden çok ayrı iki tümörün her ikisi için niçin lenfoblastik lenfoma denildiği konusunda açıklık yoktur. Bu arada yarıklı hücreli lenfomalara "Mediastinal" kelimesinin eklenmesi, bu tümörlerin çoğunun mediastenle ilişkili olmayışı nedeniyle uygun değildir(1).

"Undiferansiye Büyük Hücreli (Büyük Lenfoid Hücreli) Lenfoma" terimi, "Gerçek Histiyositik" tip dışında tüm büyük hücreli malign lenfomalar için kullanılabilir. Ancak, undiferansiye büyük hücreli tip (8,10) morfolojik ve immunolojik olarak heterojen bir gruptur(1).

Morfolojik olarak "Gerçek Histiyositik" lenfomalar başlıca;

a.İyi diferansiye,

b.Pleomorfik,

c.Histoblastik olarak üç gruba ayrılır(8).

"Plazma Hücreli" terimi, British grubu tarafından plazmasitoid olarak isimlendirilen, lenf nodunda gelişen, plazma hücrelerin primer tümörüne verilen isimdir(10). Kiel ve WHO Sınıflamalarında plazmasitoid kategorisi ayrı bir grup olup, Lukes ve Collins Sınıflamasında B- immunoblastik gruba girer(1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) SINIFLAMASI:

WHO adı altında teklif edilen bu sınıflama 1976'da yayınlandı(1). (Tablo IX).

TABLO IX:World Health Organization (WHO) Sınıflaması (1976)

Lenfosarkomlar

-Nodüler Lenfosarkom

.Prolenfositik

.Prolenfositik, Lenfoblastik

-Diffüz Lenfosarkom

.Lenfositik

.Lenfoplazmasitik

.Prolenfositik

.Lenfoblastik

.Immunoblastik

.Burkitt Tümörü

Mycosis fungoides

Plazmasitoma

Retikulosarkom

Unklasifiye Malign Lenfomalar

---

WHO, Tümörlerin Enternasyonel Histolojik Sınıflaması

No.14. Geneva, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1976'dan.

Bu sınıflamanın tanıtımını Mathé ve Ark.ı yaptı. Sınıflamada temel amaç, tümör hücrelerinin her şartta tanıtılmasını ifade etmek ve tümör hücreleri ile ilgili yeni bilgiler biriktiğinde yeni modifikasyonlara açık olmaktadır(1).

### I.Lenfosarkomlar:

"Lenfosarkom" terimi, uzun zaman değişik araştırmacılar tarafından, değişik tip malign lenfomalar için veya malign lenfoma sinonimi olarak kullanılmış bir terimdir(1). WHO'nun tanımına göre, aşıkar olarak lenfoid yapılı yada lenfoid yapıya benzer hücrelerin tümörleri için "Lenfosarkom" terimi kullanılmıştır.

Lenfosarkom, doku yapısına göre; "Nodüler Lenfosarkom" ve "Diffüz Lenfosarkom" olarak ikiye ayrılır. Otörlere göre, nodüler lenfosarkomlu hastalar diffüz lenfosarkomlu hastalardan belirgin olarak daha uzun yaşam süresine sahiptirler(1).

#### 1.Nodüler Lenfosarkomlar:

Bu terim Rappaport Sınıflamasının, nodüler lenfomasının sinonimi olup;

a)Prolenfositik,

b)Prolenfositik-Lenfoblastik olarak 2'ye ayrılır.

WHO Sınıflaması "Prolenfosit" ve "Lenfoblast" terimlerini hematolojik terminolojiyle uyuşmak için kullanmış olup, prekürsör hücreler anlamında kullanmamıştır. "Prolenfositik" terimi; nükleer kromatin yapısı, lenfositler ile lenfoblastlar arasında olan lenfoid hücreler için kullanılmıştır. Prolenfositik tip nodüler lenfosarkomları oluşturan hücreler, değişik çaplı, çentikli nüveler içerir. Çapa dayanarak bunlar küçük, büyük ve mikst hücreli tip diye sınıflandırılabilir. Küçük ve büyük hücreli prolenfositik hücreler, Lukes ve Collins'in küçük ve büyük çentikli tiplerinin sinonimidir(1).

"Prolenfositik-Lenfoblastik" terimi, prolenfositler ile lenfoblastların karışımı olan mikst hücreli lenfomalar için kullanılan bir terimdir. "Prolenfositik-Lenfoblastik Lenfosarkom" Lukes ve Collins Sınıflamasının "Çentikli-Çentiksiz" hücrelerinin karışımı olan lenfomaya; Kiel Sınıflamasının "Santrosit-Santroblast" karışımı olan lenfomasına karşılıktır(1).

## 2. Diffüz Lenfosarkomlar:

Bu sınıflamanın "Lenfositik" grubu, Rappaport Sınıflamasının "İyi Diferansiye Lenfositik", "Lenfoplazmositik" grubu ise "İyi Diferansiye Lenfositik" lenfomasının sinonimidir(1). (Tablo X). "Diffüz Prolenfositik" tip sıklıkla çentikli nükleus yapısı gösterir ve muhtemelen prolenfositik-lenfoblastik tipin diffüz karşılığıdır. Çünkü, otörler "Lenfositik" ve "Prolenfositik" form lenfosarkomların baskın olarak B-hücre orijinli olduğuna inanmaktadırlar(1).

Bu sınıflamanın diffüz lenfoblastik subgrubu heterojen bir gruptur. Bu grup, aynı sınıflamanın nodüler lenfoblastik tipinin diffüz karşılığı olup, yarıklı veya yarıksız lenfoblastik lenfomaları içerir(1,21). Bu gruplar, ayrı morfolojik ve immüno-  
lojik özelliklere sahip olduklarından farklı kategorilerde yer almalıdır.

"İmmunoblastik" subgrubu diffüz yapı gösteren sıklaşmış ren-  
gi (pironinofilik) sitoplazmalı, büyük lenfoid hücrelerden ibaret-  
tir. Nükleuslar sıklıkla büyük, bazen irregüler şekilli ve aşıkır  
nükleolusludur. Tümör hücreleri B- veya T- markırlı yada markırsız  
olabilir.

TABLO X:Non-Foliküler Merkez Hücre Orijinli B- Hücreli  
Lenfomaların Değişik Sınıflamalara Göre Karşılaştırılması

YAPI	MODİFİYE RAPPAPORT	LUKES VE COLLINS	LENNERT VE MÖHRI	DORFMAN	BRITISH	WHO
D İ F F Ü Z	Orta derece	-	-	-	-	-
	Lenfositik iyi dife- ransiye	Küçük Lenfositik	Lenfositik	Küçük Lenfositik	Lenfositik iyi dife- ransiye	Lenfositik
	-	-	B-hücreli kronik lenfositik lösemi	-	-	-
	-	Saçlı hücre- li lösemi	Saçlı hücreli lösemi	-	-	-
	Plazmositoid bulgulu iyi diferansiye lenfositik	Plazmositoid lenfosit	LP immunositoma	Plazmasitoid diferansias- yonlu küçük lenfositik	Plazmasitoid bulgulu, len- fositik iyi diferansiye	Lenfoplaz- masitik
	-	-	Lenfoplazmasitik Lenfoplazmasitoid Polymorfik	-	-	-
	Plazmasitoma	-	Plazmasitoma	-	Plazmasitoma	Plazmasitoma
	-	-	Lenfoblastik	-	Lenfoblastik	-
	-	-	Burkitt Non-Burkitt	-	Burkitt Non-Burkitt	-
	Immunoblastik	Immunoblastik	Immunoblastik	Plazmositoid diferansias- yonlu büyük lenfoid	Undiferansiye büyük hücreli	Immunoblas- tik
	-	-	Plazmasitik diferansiasyonlu	-	-	-
	-	-	Plazmasitik diferansiasyonsuz	-	-	-

Cancer 44:337-384, 1979'dan.

WHO Sınıflamasında Burkitt Lenfoma ayrı bir grup olup, sitoplazmik pironinofili ve çok sayıda sudanofilik sitoplazmik inklüzyonlu olduğundan B- hücre tip olduğuna inanılan bir malign lenfomadır. Burkitt tümör hücreleri, immunoblastlara benzer hücreler olarak tanımlanır. Fakat sıklıkla immunoblastik lenfosarkomdakilerden daha küçüktür ve 2-3 nükleolusludur(1,21).

### II.Plazmasitoma:

Atipik ve neoplastik kabul edilen plazma hücrelerinden ibaret bir tümör olarak tanımlanır. Bu tanı, ya osseöz yada ekstramedüller plazmasitomanın henüz yayılmamış lokalize formuna verilir.

### III.Retikülosarkomlar:

WHO Sınıflamasında tarihi terim olan "Retikülosarkom" terimi, yalnız orijini kesin anlaşılamayan büyük hücrelerden oluşmuş tümörler için kullanılmaktadır. Diğer sınıflamalardan sadece Lennert ve Mohri "Retikülosarkom" terimini, modifiye Rappaport Sınıflaması ise "Reticulum Cell Sarcoma" terimini kullanmışlardır(7). WHO Sınıflamasında, morfolojik olarak tanımlanmış olan retikülosarkom "Gerçek Histiyositik Lenfoma"nın sinonimi gibi gözükmektedir. Tümör hücrelerinde önemli derecede çap,şekil ve nükleus farklılığı mevcuttur. Hücre sınırları belirgindir ve sıklıkla hücreleri tek tek saran arygrofilik, intersellüler köprüler mevcuttur. Sitoplazma geniş olup, soluk boyanır, nüve oval şekilli ve çentiklidir(12).

Mathé'ye göre nodüler prolenfositik formdaki hastaların prognozu en iyi iken, immunoblastik formdakilerin prognozu en kötüdür.

NATHWANI VE ARK.NIN ÖNERDİĞİ UZLAŞTIRICI ÇALIŞMA  
SINIFLAMASI:

Önerilen tüm sınıflamalardan Lukes ve Collins ile Kiel Sınıflamaları kısmen immünolojik çalışmalara dayanmaktadır. Nathwani ve Ark.ı 1979 yılında "Uzlaştırıcı Çalışma Sınıflaması"nı önerdiler(1). Çünkü, Rappaport Sınıflamasında olduğu üzere yapının prognozda önemini kabul ediyor ve bu sınıflamanın modifikasyonlara uygun olduğunu düşünüyorlardı(1),(Tablo XI).

TABLO XI:Nathwani ve Ark.nın Önerdiği Uzlaştırıcı Çalışma  
Sınıflaması(1979)

Foliküler ve/veya Diffüz

- Küçük Çentikli
- Büyük Çentikli
- Burkitt
- Küçük Çentiksiz
- Büyük Çentiksiz

Diffüz

- Küçük Lenfositik
- Plazmasitoid Lenfositik
- İntermediate Lenfositik
- B-İmmunoblastik
- T-İmmunoblastik
- Lenfoblastik
- Lennert tip non-Hodgkin Lenfoma
- Mycosis Fungoides
- Plazmasitoma
- Unklasifiye

Bu sınıflama,değişik sınıflamaların ortak yönlerini saptamaya yönelik olup, bazılarını değişik modifikasyonlara zorlayarak, non-Hodgkin lenfoma sınıflama problemine çözüm olarak düşünülmüştür(1).

#### WORKING FORMULATION SINIFLAMASI:

1982'de toplanan Ulusal Kanser Enstitüsü 6 ana sınıflamayı incelemiş, pratik nedenlerden ötürü 3 sınıflamanın (British, Dorfman,WHO) terk edilmesine karar verip,"Working Formulation"ı önermiştir(33).(Tablo XII)

#### TABLO XII:Working Formulation (1982)

##### Küçük Grade'li

- Küçük Lenfositik
- Küçük Lenfositik, Plazmasitoid
- Foliküler,Küçük Çentikli Hücreler hakim
- Foliküler, Mikst Küçük Çentikli ve Büyük Hücreli

##### Orta Derece Grade'li

- Foliküler, Büyük hücreler hakim
- Diffüz, Küçük Çentikli Hücreli
- Diffüz Mikst Küçük ve Büyük Hücreli
- Diffüz, Büyük Hücreli, Çentikli
- Diffüz, Büyük Hücreli, Çentiksiz

##### Yüksek Grade'li

- Büyük Hücreli, İmmunoblastik
- Lenfoblastik
- Diffüz, Küçük Hücreli, Çentiksiz
- Histiyositik
- Unklasifiye

"Working Formulation", sınıflamalar arasında bir geçiş olmakla beraber, zamanla kendi başına bir sınıflama halini almıştır. Bu sınıflamada lenfomalar Kiel Sınıflamasında olduğu gibi malignensi derecelerine (grade) göre ayrılmıştır ve en çok Lukes ve Collins Sınıflamasının terminolojisi kullanılmıştır. Bunlara ilaveten tümörleri, diffüz ve folliküler olarak iki kategoriye ayırıp "Mikst" terimini Rappaport'tan almaktadır(1,12).

#### RYWLIN'İN ÖNERDİĞİ NON-HODGKİN LENFOMA SINIFLAMASI:

Önerilmiş diğer bir sınıflama Rywlin'in Sınıflaması olup, Anderson gibi klasik bir patoloji kitabı bu sınıflamayı kullanmaktadır(Tablo XIII).

#### TABLO XIII:Rywlin'in Önerdiği Non-Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

##### Folliküler Lenfomalar

-Intermediate Cell Tip

-Large Cell Tip

Blastik

Undiferansiye

-Mixed Cell Tip

##### Diffüz Lenfomalar

-Small Cell Tip

-Intermediate Cell Tip

-Large Cell Tip

Blastik

Undiferansiye

-Mixed Cell Tip

### 1.Folliküler Lenfomalar:

Bunlar, folliküler merkez hücrelerinden orijin alan yada folliküler merkez hücrelerine diferansiye olmuş lenfomalardır. Sıklıkla diffüz yapı göstermekle birlikte, folliküler (nodüler) yapı gösteren bu lenfomalarda retikulum boyası yapılırsa, folliküllerin kalıntıları seçilebilir. Ancak, önemli bir nokta, folliküler hiperplaziden ayırılması gereğidir.

Folliküler Lenfomalar, Evre I ve II'de diffüz lenfomalardan daha iyi prognoza sahiptirler(34).

#### a)İntermediate Hücreli Tip:

Bu lenfoma, diğer sınıflamalardaki "Nodüler Lenfoma"; "Lenfositik Kötü Diferansiye Lenfoma"; "Folliküler Lenfoma, Küçük Lenfositik Tip"; "Prolenfositik Lenfoma"; "Nodüler, B-Hücreli Lenfoma, Çentikli Hücreli Tip"; "Germinositoma"; "Santrositik Lenfoma" terimlerinin sinonimidir.

Bu lenfomayı oluşturan hücreler, küçük matür perifolliküler lenfositlerden biraz daha büyüktür. Hücrelerin nükleer membranı kısmen kollabe ve çentiklidir, bazı alanlarda seyrek blastik hücre bulunabilir.

#### b)Büyük Hücreli Tip Lenfoma:

Bu terim, diğer sınıflamalarda "Nodüler Lenfoma Histiyositik Tip"; "Folliküler Lenfoma Büyük Hücreli Tip"; "B-Hücreli Lenfoma, Büyük Çentiksiz Hücreli Tip"; "Germinoblastoma"; "Santroblastik Lenfoma" terimlerinin sinonimidir.

Bu lenfomalar, folliküler veya folliküler ve diffüz yapıya sahiptirler. Giemsa boyası ile boyandığında koyu mavi, methyl

green pyronin ile boyandığında pironinofilik halka şeklinde sitoplazma görülürse, bu hücrelerin lenfoması "Blast" grubuna girer. Şayet büyük hücrelerin sitoplazması bazofili yada pironinofili göstermiyorsa undiferansiye gruba sokulur.

c) Mikst Hücreli Tip Lenfoma:

Bu terim; "Malign Lenfoma, Nodüler, Mikst Lenfositik-Histiyositik" ; "Foliküler Lenfoma Mikst, Küçük ve Büyük Lenfoid"; "Santroblastik-Santrositik Lenfoma" terimlerinin sinonimidir. Bu lenfoma folliküler yapılı olup, sitolojik olarak eşit oranda küçük ve büyük hücrelerden ibarettir, sklerozis bulunabilir.

2. Diffüz Lenfomalar:

a) Küçük Hücreli Tip:

Bu sınıflamanın küçük hücreli tip lenfoması "İyi Diferansiye Lenfositik, Diffüz"; "Diffüz Lenfoma, Küçük Lenfositik Tip"; "B-Hücreli Lenfoma, Küçük Lenfositik Tip"; "Lenfoplazmasitoid Lenfoma"; "İmmunositik Lenfoma" terimlerinin sinonimidir. Bu lenfoma sadece diffüz patern gösterir.

Lenf nodu diffüz olarak yuvarlak, oval, kıvrılma göstermeyen, hiperkromatik nüveli küçük matür lenfositlerle infiltredir. Bu görünüm kronik lenfositer lösemnin lenf nodu bulgularından ayırt edilemez. Diffüz küçük hücreli tip malign lenfoma Periodic Acid Schiff pozitif (+) sitoplazmik ve intranükleer inklüzyonları olan hücreler, plazma hücreleri ve plazmasitoid lenfositlerle ilişkili olabilir.

b)İntermediate Hücreli Tip Lenfoma:

Bu lenfoma, "Diffüz, Kötü Diferansiye Lenfosit"; "Diffüz Lenfoma, Orta Derece Diferansiye (Küçük Follikül Hücreli)"; "Malign Lenfoma, Santrositik, Diffüz"; "Malign Lenfoma, Diffüz, Çentikli Hücreli veya Germinositik Tip"; "Malign Lenfoma, Prolenfositik" terimlerinin sinonimidir.

Diffüz intermediate hücreli tip lenfoma diffüz paternli olup, intermediate hücreli folliküler lenfomanın diffüz şekli gibidir. Bazen folliküler yapı olarak başlar ve diffüz forma dönüşür.

c)Büyük Hücreli Tip Lenfoma:

Bu terim diğer sınıflamalardaki; "Malign Lenfoma, Histiyo-sitik tip"; "Retikulum Hücreli Sarkom"; "Diffüz Lenfoma, Büyük Lenfoid, Pironinofilik Tip"; "B-ve T- Hücreli İmmunoblastik Sarkom"; "Lenfoblastik Sarkom" terimlerinin sinonimidir.

Diffüz paternli olan bu lenfoma, Giemsa boyası ve Methyl green pyronin ile ayırd edilebilen "Blastik Lenfoma" ve "Undiferansiye Lenfoma" olarak ikiye ayrılır. Şayet, Giemsa ile sitoplazma koyu mavi yada methyl green pyronin ile pironinofilik (sıklamen rengi) boyanırsa hücreler blastik hücrelerdir. Bu karakterde sitoplazmaya sahip "Blastik" hücrelerin nüveleri oval, yuvarlak olup, nükleolus aşıkardır. Undiferansiye lenfomayı oluşturan hücrelerin nüveleri ise blastik tiptekine oranla daha pleomorfik olup, sitoplazma irregüler ve eozinofiliktir. Blastik hücrelerin sitoplazmalarının pironinofilik ve bazofilik boyanması yüksek RNA içeriği nedeniyledir.

Özel bir lenfoma türü olan Burkitt Lenfoma, karakteristik

klirik ve histolojik bulguları olan ilk kez Doğu Afrika'lı çocuklarda "Çene Sarkomu" olarak yorumlanmış, diffüz blastik lenfomadır. Histolojik olarak pironinofilik ve Giemsa ile koyu bazofilik sitoplazmalı blast hücrelerinden ibaret olan bu lenfomada hücreler uniform görünümündedir ve yer yer hücre debrislerini fagosite etmiş, benign görünümlü histiyositler nedeniyle "Yıldızlı Gök" manzarası gösterir.

d) Mikst Hücreli Tip Malign Lenfoma:

Bu terim, "Malign Lenfoma, Diffüz Mikst Lenfohistiyositik" ; "Malign Lenfoma, Diffüz, Mikst, Küçük ve Büyük Hücreli Lenfositik"; "Diffüz Lenfoma, Mikst, Küçük Lenfositik ve Undiferansiye Büyük Hücreli Tip" terimlerinin sinonimidir.

Diffüz yapı gösteren bu lenfoma, intermediate ve büyük hücreli tip blast hücrelerinden ibarettir(3).

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 1981 ile 31 Aralık 1987 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, değişik sınıflamalar kullanılarak tanı almış 42 adet non-Hodgkin Lenfoma olgusu, Rywlin'in önerdiği non-Hodgkin Malign Lenfoma Sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için her olgudan 4-6 mikron kalınlığında, en az 4 yeni kesit hazırlanarak Hematoksilen Eosin , Methyl Green Pyronin, Gomorinin Retikulum Boyası, Periodic Acid Schiff Boyası ile boyandı, ışık mikroskobu ile değerlendirildi ve sonuçlar literatürle karşılaştırıldı.

Kullanılan Boya Teknikleri:

### I.HARRİS'İN HEMATOKSİLEN EOSİN'İ (35)

Hematoksilen kristal	5gr.
%95'lik alkol	50cc.
Ammonium veya potassium alum(şap)	100gr.
Distile su	1000cc.
Mercuric oxide	2.5gr.

Hematoksilen alkolde, şap suda ısıtılarak eritildikten sonra, bu iki solusyon birbiri ile karıştırılır, süratle kaynatılır. Ateş üzerinden alındıktan sonra mercuric oxide ilave edilir. Bu karışım koyu menekşe rengini alıncaya kadar tekrar ısıtılır. Koyu menekşe renk oluşur oluşmaz ateşten

çekilir ve soğuk su içeren bir kap içerisinde soğutulur.

Acid Alkol:

%70'lik Alkol 1000cc.

Hidroklorik asit(yoğun) 10cc.

Amonyaklı Su:

Çeşme suyu 1000cc.

Amonyak 1-2cc.

Eosin Solusyonu:

Eosin Y, %3'lük sudaki solusyonu 100cc.

%95'lik Alkol 125cc.

Distile Su 375cc.

TEKNİK:1.Ksilol, alkol absolu, %95 Alkolden geçirilir.

2.Eğer dokular Zenker'de tesbit edilmiş ise Iode'dan su'dan, %5 Sodium thiosulfate'den geçirildikten sonra iyice yıkanır.

3.Harris Hematoksileninde 15 dakika boyanır.

4.Akar suda yıkanır.

5.Acid-Alkolde 3-10 defa çalkalamak suretiyle diferansiyasyon edilir. Diferansiyasyon derecesi mikroskopta kontrol edilir. Nukleuslar berrak mavi, zemin açık, renksiz olacaktır.

6.Akar suda süratle yıkanır.

7.Kesitler amonyaklı suya, parlak mavi renk meydana gelinceye dek daldırılır.

8.Akar suda 10-20 dakika yıkanır.

9.Eosin ile istenilen derecede 15 saniyeden 2 dakikaya kadar boyanır. Boyama süresi, Eosin'in eski veya yeni oluşuna göre değişir.

10.%95'lik alkolden geçirilir.

11.Alkol absolu, en az iki kez değistirilir.

12.Ksilol, en az iki kere değistirilir.

13.Canada balsam veya Permount ile monte edilir.

NETİCELER: Nukleuslar..... mavi

Sitoplazma..... pembe

---

Manual of Histologic and Special Staining Technics, 2<sup>nd</sup>.

1960, sf.28-29'dan.

## II.UNNA PAPPENHEIM, TREVAN VE SHARROCK MODİFİKASYONU

(Methyl Green Pyronin) (36).

### Solusyonlar:

a)Stok solusyon

Methyl green

Methyl green'in %2'lik suda solusyonu hazırlanır. Bu solusyon kloform berrak kalıncaya dek kloroform ile yıkanır.

b)%5'lik Pyronin Y

c)M/5 Acetate buffer pH 4.8

0.1 M Sodium acetate 119ml.

0.1 M Acetic acid 81ml.

Çalışma solusyonu

%2'lik Methyl Green 10ml.

%5'lik Pyronin 17.5ml.

Distile su 250ml.

Aynı oranda solusyon(c)

TEKNİK:1.Kesitler suya daldırılır ve havada kurutulur.

2.Çalışma solüsyonunda 20-30dak. boyanır.

3.Hızlı bir şekilde distile suya daldırılır.

4.Distile suda hızlı bir şekilde yıkandıktan sonra havada kurutulur.

5.Asetona hızlıca sokulup, çıkarılarak dehidrate edilir.

6.Ksilolde berraklaştırılır ve monte edilir.

NETİCELER: DNA.....Yeşil, mavimsi yeşil.

RNA.....Kırmızı, kırmızımsı pembe(Sıklamen).

---

A colour atlas of Histological Staining Techniques,  
1977 sf.166'dan.

### III.PERİODİK ACİD SCHIFF BOYASI (36)

#### Solusyonlar:

a)%0.5'lik periodic acid

b)Mayer'in Hematoksileni

c)Sulfurik acid

Sodium metabisulfit %10'luk 6ml.

N/1 Hidroklorik acid %10'luk 5ml.

Distile su 100ml.

d)Schiff reaktifi

Bazik fuksin 1gr.

Sodium metabisulfit 1gr.

Distile su 200ml.

N/1 Hidroklorik asit 20ml.

Bazik fuksin 200°C kaynatılmış distile suda çözdürülüp 50°C dek soğutulur. Süzülür ve hidroklorik asid eklenip, 25°C dek soğutulur ve sodium metabisulfit eklenir.

Bu solusyon renksiz hale gelinceye dek karanlıkta yaklaşık 2 gün bekletilir, sonra kullanılır (Tercihe göre aktive edilmiş karbon ilave edilir, çalkalanır ve süzülür).

TEKNİK: 1. Kesitler sudan geçirilir.

2. %0.5'lik periodik asid ile 5 dak. boyanır.

3. Distile suda yıkanır.

4. Schiff solüsyonu ile 15 dak. yıkanır.

5. Üç ayrı sülfirik asitte her biri 2'şer dakika olmak üzere 6 dak. bekletilir.

6. Akar suda 5 dak. yıkanır.

7. 30 saniye süreyle Mayer'in Hematoksileninde boyanır.

8. 5 dak. akar suda yıkanır.

9. Dehidrate edilir, şeffaflaştırılır ve monte edilir.

SONUÇLAR: Pozitif materyal.....Kırmızımsı mor.

Nükleuslar.....Koyu gri.

---

A colour atlas of Histological Staining Techniques

1977, sf.152-153'den.

IV.GOMORİ'NİN RETİKULUM BOYASI (Perdrau Modifikasyonuna göre)(36)

Solusyonlar:

- a)%1'lik potasyum permanganat
- b)%2'lik potasyum metabisulfit
- c)%2'lik ferric amonyum sulfat
- d)%10'luk nötral formalin
- e)%0.2'lik gold klorid
- f)%2.5'luk sodyum thiosulfat
- g)%10'luk potasyum hidroksit
- h)Amonyaklı gümüş solusyonu

%10'luk gümüş nitrat 10 ml.

%10'luk sodyum hidroksit 2 ml.

Gümüş nitrat ve sodyum hidroksit karıştırılır, çökelti meydana gelir. Bu çökelti çözülmeye başlayıncaya dek damla damla amonyak ilave edilir, sonra %10'luk sodyum hidroksit damla damla ilave edilip çalkalanır. Bu işleme çökeltinin tamamı çözülmünceye kadar devam edilir. Daha sonra eşit hacimde distile su eklenir ve süzülür.

TEKNİK:1.Kesitler sudan geçirilir.

2.%10'luk potasyum permanganantta 2dak. okside edilir.

3.Suda yıkanır.

4.Potasyum metabisülfit ile 1 dak. dekolere edilir.

5.Suda uzun süre yıkanır.

6.%2'lik ferric amonium sulfatta 1 dak. sensitize edilir.

7.Uzun süre akar suda yıkanır,sonra iki ayrı distile sudan geçirilir.

- 8.1 dak. süre ile amonyaklı gümüş solüsyonunda doyurulur.
- 9.5 saniye distile suda yıkanır.
- 10.3 dak. %10'luk formalinde bekletilir.
- 11.Akar suda uzun süre yıkanır.
- 12.%0.2'lik gold chloridde 5-10 dak. tutulur.
- 13.Distile su ile yıkanır.
- 14.Potasyum metabisülfitte 1 dak. tutulur.
- 15.Distile su ile yıkanır.
- 16.1-2 dak. %2.5'luk sodyum tiosulfatta tutulur.
- 17.Suyla yıkanır, dehidrate edilir, şeffaflaştırılıp, monte edilir.

SONUÇLAR: Retikülin.....Siyah  
Nükleuslar.....Grimsi  
Kollagen.....Koyu gri pembe.

---

A colour atlas of Histological Staining Tecniques,  
1977,sf. 127-128'den.

Hematoksilen- eosinle boyanan kesitlere bakılarak lenfoma infiltrasyonu gösteren dokunun diffüz veya folliküler yapıda olup olmadığına karar verildi. Daha sonra, atipik lenfositlerin hücre ve nüve büyüklükleri değerlendirildi. Bu değerlendirmede histiyosit nüvesi kriter olarak alındı(37,38). Atipik lenfositin nüvesi histiyosit nüvesinden küçük ise "Small Cell Tip", eşit ise "Intermediate Cell Tip", daha büyük ise ve en az 1/4'ünde eozinofilik tek nükleolus belirgin ise, "Large Cell Tip", %50 oranında küçük ve büyük hücrelerin karışımı ise "Mixed Cell

Tip" olarak değerlendirildi.

Methyl Green Pyronin ile boyanan kesitlerde sitoplazmadaki RNA içeriğine bakılıp, RNA'dan zengin sitoplazmaya sahip hücrelerde sitoplazma pironinofilik, yani sıklamen renginde ise ve bazofilik nükleus seçiliyor ise karşılaştırmalı olarak pironinofili değerlendirildi. Pironinofilik olmayanlara "-", olanlara ise dereceli olarak "+", "++", "+++" değerlendirme yapıldı.

Periodic Acid Shiff boyası glikojen içeriğinin non-Hodgkin lenfomalarda kriter olup olmayacağını araştırmak üzere kullanıldı. "-" ve "+" olarak değerlendirmeye alındı.

Retikulum boyası, hem folliküler çatıyı görebilmek, hem de lenfoma infiltrasyonlu dokuda retikulum ağını değerlendirmek amacıyla uygulandı. Bu kesitlerde atipik lenfositler tek tek veya 2-3 hücre grubu şeklinde retikülin ağı ile çevrili ise "+++", 4-6 hücre çevrili ise "++", daha fazla hücre grubu yada yalnızca follikül çevresinde izleniyorsa "+", sadece kapsülde mevcut ise "-" olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

1 Ocak 1981 ve 31 Aralık 1987 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, değişik sınıflamalara göre tanı almış 42 Non-Hodgkin Malign Lenfoma olgusu, Rywlin Sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre 4 olgu folliküler yapıda, 38 olgu diffüz yapıda idi. Folliküler yapı gösteren 4 olgunun 1'i "İntermediate Cell Tip", 1'i "Large Cell Blastik Tip", 2'si "Mixed Cell Tip" olarak değerlendirildi (Tablo XIV-XV).

Diffüz yapı gösteren 38 olgunun 7'si "İntermediate Cell Tip", 20 tanesi "Large Cell Blastik Tip", 6 tanesi "Large Cell Undiferansiye Tip", 5 tanesi "Mixed Cell Tip" olarak bulundu (Tablo XIV-XV).

Olgularımızın %50'si folliküler yapıda 1, diffüz yapıda 20 olgu ile "Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma" grubunda bulundu.

42 non-Hodgkin Lenfoma olgusunun 28'i erkek, 14'ü kadın hasta olup, erkek/kadın oranı 2/1 olarak bulundu. En genç hasta 4 yaşında, en yaşlı hasta 84 yaşında olup, yaş ortalaması 46 idi. Olgularımızın çoğu, %30.9 oranı ile 50-60 yaş grubunda olup, bu yaş grubunda 13 hastamız mevcuttu (Tablo XVI).

TABLO XIV: 1981-1987 Yılları Arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Tanı Almış 42 Non-Hodgkin Lenfoma Olgusunun Histopatolojik Değerlendirmesi

OLGU NO	BİOPSİ NO	CİNSİYET	YAŞ	LOKALİZASYON	ESKİ TANI	MGP	PAS	RETİKÜLUM	YENİ TANI
1	292/81	Erkek	6	Mezenter lenf nodu (LN)	Lenfositik lenfoma orta derece diferansiye tip	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik Tip ML
2	605/81	Erkek	66	Boyun sağ taraf LN	Malign Lenfoma, büyük hücreli tip	++	-	+++	Diffüz, Large Cell Blastik Tip ML
3	2839/81	Kadın	50	Sol aksiller LN	Malign Lenfoma, büyük hücreli tip	-	-	+	Diffüz, Large Cell, Undiferansiye Tip ML
4	3080/81	Erkek	21	Sağ üst juguler bölge LN	Lenfoma, Undiferansiye Tip	-	-	++	Diffüz, Large Cell, Undiferansiye Tip ML
5	151/82	Kadın	46	Servikal LN	Orta derece diferansiye folliküler lenfoma	+	-	+	Foliküler, Mixed Cell Tip ML
6	427/82	Erkek	55	Supraklavikuler LN	Malign Lenfoma, büyük hücreli tip	-	-	-	Diffüz, intermediate Cell Tip ML
7	1787/82	Erkek	53	Servikal LN	Malign Lenfoma, orta derece diferansiye diffüz tip	+	-	++	Diffüz, Mixed Cell Tip ML
8	1997/82	Erkek	30	Çekum	Lenfositik lenfoma orta derece diferansiye tip	++	-	+++	Diffüz, Large Cell Blastik Tip ML
9	2015/82	Erkek	7	Boyun LN	Diffüz lenfositik lenfoma, orta derece diferansiye	-	-	-	Diffüz Intermediate Cell Tip ML
10	2266/82	Erkek	67	Sol inguinal bölge LN	Malign lenfoma, diffüz mikst hücreli tip	-	-	-	Diffüz, Intermediate Cell Tip ML

OLGU NO	BIOPSİ NO	CİNSİYET	YAŞ	LOKALİZASYON	ESKİ TANI	MGP	PAS	RETİKULUM	YENİ TANI
11	2568/82	Erkek	73	Sol servikal LN	Malign lenfoma,dif-füz large cell tip	-	-	-	Diffüz, Intermediate Cell tip ML
12	3136/82	Kadın	57	Boyun sağ taraf LN	Malign lenfoma,Lar-ge cell tip	++	-	++	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML
13	1715/83	Erkek	56	Boyun sağ taraf LN	Diffüz lenfoma, mikst sellüler tip	++	-	++	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML
14	2544/83	Erkek	57	Sol koltuk altı LN	Lenfositik lenfoma orta derece dife-ransiye tip	+++	-	++	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML
15	2556/83	Erkek	14	Boyun LN	Diffüz,lenfositik lenfoma orta derece diferansiye	++	-	++	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML
16	27/84	Erkek	4	Orontun majus LN	Burkitt Lenfoma	+++	+	+	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML, Burkitt Lenfomaya uyar
17	216/84	Erkek	7	İleum	Diffüz lenfoma, İntermediate hücreli tip	+++	-	++	Diffüz,Large Cell Blastik tip ML
18	184/85	Erkek	84	Sol inguinal bölge subkutan doku	Malign lenfoma,len-fositik tip	+	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
19	1194/85	Erkek	55	Cilt biopsisi	Lenfoma infiltrasyonu	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
20	1414/85	Kadın	25	Sağ supraklavikuler LN	Diffüz lenfoma large cell tip	+	-	++	Diffüz Large Cell Blastik tip ML
21	1510/85	Erkek	49	Orontum LN, ince bar-sak mezosu LN	Diffüz büyük hücreli lenfoma	++	-	++	Diffüz Large Cell Blastik tip ML

OLGU NO	BİOPSİ NO	CİNSİYET	YAŞ	LOKALİZASYON	ESKİ TANI	MGP	PAS	RETİKULUM	YENİ TANI
22	1553/85	Kadın	6	Sağ servikal LN	Diffüz büyük hücreli lenfoma	-	-	+++	Diffüz Large Cell Undiferansiye tip ML
23	1975/85	Kadın	44	Sağ aksiller LN	Lenfoblastik lenfoma, orta derece diferansiye	++	-	+	Foliküler, Mixed tip ML
24	2705/85	Erkek	67	Üst servikal LN	Large cell lenfoma	+	++	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
25	3197/85	Kadın	70	Boyun LN	Large Cell lenfoma (Histiyositik tip)	-	+	+++	Diffüz, Large Cell Undiferansiye tip ML
26	56/86	Erkek	4	Orentum LN	Burkitt Lenfoma	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML Burkitt Lenfomaya uyar
27	599/86	Kadın	46	Servikal LN	Large Cell lenfoma	++	-	+++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
28	1060/86	Kadın	28	Sağ femoral bölge LN	Lenfoblastik lenfoma (orta derece diferansiye nodüler tip )	-	-	++	Foliküler, Intermediate Cell tip ML
29	1641/86	Kadın	53	Gastrokolik ligaman	Large cell lenfoma (Histiyositik tip)	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
30	1855/86 1981/86	Erkek	26	Sağ aksiller LN	Diffüz lenfoma (Large cell tip)	+++	-	++	Foliküler, Large Cell Blastik tip ML
31	2911/86 2922/86	Kadın	65	Mezenter LN	Lenfositik lenfoma (orta derece diferansiye tip)	++	-	-	Diffüz, Mixed Cell Tip ML
32	3512/86	Erkek	60	Sol mandibula köşesi cilt altı	Lenfositik lenfoma (orta derece diferansiye tip)	-	-	-	Diffüz, Intermediate Cell tip ML
33	145/87	Erkek	67	Mide korpusu	Malign lenfoma (Large Cell tip)	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML

OLGU NO	BİOPSİ NO	CİNSİYET	YAŞ	LOKALİZASYON	ESKİ TANI	MGP	PAS	RETİKULUM	YENİ TANI
34	1019/87	Erkek	56	Sol supraklavikuler LN	Non-Hodgkin lenfoma large cell tip(büyük çen- tiksiz hücreli lenfoma immunoblastik sarkoma uyar)	-	-	++	Diffüz, Large Cell Undiferansiye tip ML
35	1629/87	Erkek	54	Nazofarinks	Large cell lenfoma	-	-	++	Diffüz, Large Cell Undiferansiye tip ML
36	1667/87	Erkek	78	Servikal bölge LN	Diffüz lenfoma interme- diate hücreli tip	-	-	-	Diffüz, Intermediate Cell tip ML
37	1726/87	Erkek	46	Mezenter LN, dalak, karaciğer	Diffüz lenfoma küçük hücreli tip	+	-	+	Diffüz, Mixed Cell tip ML
38	1803/87	Erkek	54	İnce barsak	Diffüz lenfoma large cell tip	++	-	++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
39	2660/87	Kadın	61	Mide cidarı	Lenfoblastik lenfoma	+	-	-	Diffüz, Mixed Cell tip ML
40	3738/87	Erkek	59	Dalak, paraaortik ve kolon mezosu LN, mide büyük kurvatur	Large Cell Lenfoma, Diffüz tip(histiyositik tip)	++	-	+++	Diffüz, Large Cell Blastik tip ML
41	4117/87	Kadın	66	Mide	Diffüz lenfositik len- foma(Intermediate hü- creli tip)	-	-	-	Diffüz, Intermediate Cell tip ML
42	4568/87	Kadın	51	Dalak	Diffüz lenfoma mikst hücreli tip	+	-	+	Diffüz, Mixed Cell tip ML

TABLO XV:Rywlın Sınıflamasına Göre 42 non-Hodgkin Lenfomalı Olguda Histolojik Subtiplerin Görülme Oranı

YAPI	HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLER	OLGU SAYISI			OLGU % Sİ
		KADIN	ERKEK	TOPLAM	
FOLLİKÜLER %9.5	İntermediate Cell Tip	1	-	1	2.4
	Large Cell Blastik Tip	-	1	1	2.4
	Large Cell Undiferansiye Tip	-	-	-	-
	Mixed Cell Tip	2	-	2	4.8
DİFFÜZ %90.5	Small Cell Tip	-	-	-	-
	İntermediate Cell Tip	1	6	7	16.6
	Large Cell Blastik Tip	4	16	20	47.6
	Large Cell Undiferansiye Tip	3	3	6	14.3
	Mixed Cell Tip	3	2	5	11.9
TOPLAM		14	28	42	100.0

TABLO XVI: 42 Non-Hodgkin Lenfoma Olgusunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

YAŞ GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM	TOPLAM % Sİ
0-10	1	5	6	14.3
11-20	-	1	1	2.4
21-30	2	3	5	11.9
31-40	-	-	-	-
41-50	4	2	6	14.3
51-60	3	10	13	30.9
61-70	4	4	8	19.0
71-80	-	2	2	4.8
81 ve üzeri	-	1	1	2.4
TOPLAM	14	28	42	100.0

0-10 yaş grubu erkek hastalarımızın 1'i "Diffüz İntermediate Cell tip", 4'ü "Diffüz Large Cell Blastik tip", yine aynı yaş grubundaki 1 kız çocuğu ise "Diffüz Large Cell Blastik Tip" malign lenfomalıydı. 11-20 yaş grubundaki bir erkek hasta "Diffüz Large Cell Blastik tip" malign lenfomalı, 21-30 yaş grubundaki 2 kadın hastanın 1'i "Foliküler İntermediate Cell Tip", diğeri "Diffüz Large Cell Blastik tip" malign lenfomalı

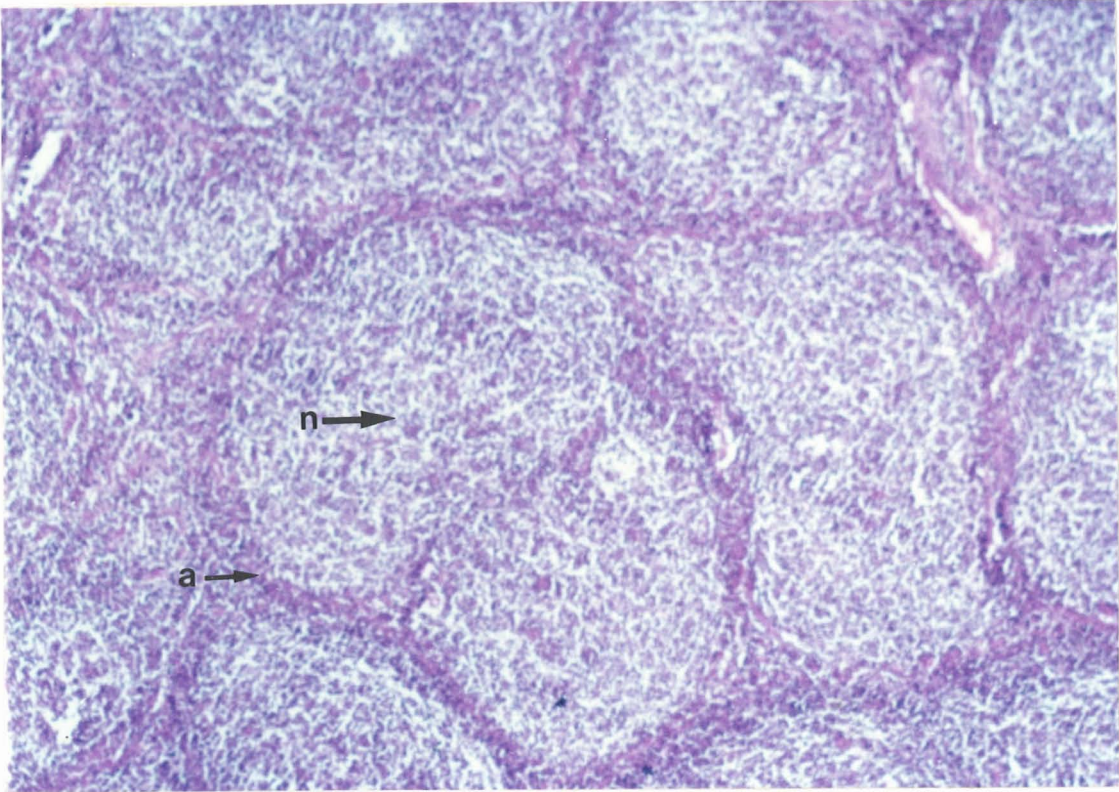
olarak değerlendirildi. 21-30 yaş grubundaki 3 erkek hastanın 1'i "Foliküler Large Cell Blastik tip", 1'i "Diffüz Large Cell Blastik tip", üçüncüsü "Diffüz Large Cell Undiferansiyen Tip" grupta değerlendirildi. 31-40 yaş grubunda hastamız yoktu. 41-50 yaş grubundaki 4 kadın hastanın 2'si "Foliküler Mixed Cell tip Lenfoma" 1'i, 1'i "Diffüz Large Cell Blastik tip", 1'i "Diffüz Large Cell Undiferansiyen" lenfomalı idi. 51-60 yaş grubundaki 3 kadın hastanın 2'si "Diffüz Large Cell Blastik tip", 1'i "Diffüz Large Cell Undiferansiyen" grupta idi. Bu yaş grubundaki 10 erkek hastanın 2'si "Diffüz İntermediate Cell tip", 5'i "Diffüz Large Cell Blastik tip", 2'si "Diffüz Large Cell Undiferansiyen tip", 1'i ise "Diffüz Mixed Cell tip" malign lenfomalıydı. 61-70 yaş grubundaki 4 kadın hastanın 1'i "Diffüz İntermediate Cell tip", 1'i "Diffüz Large Cell Undiferansiyen tip", 2'si "Diffüz Mixed Cell tip" malign lenfomalı olup, 71-80 yaş grubundaki 2 erkek hasta "Diffüz İntermediate tip", 80 yaş üzerindeki 1 erkek hasta "Large Cell Blastik tip" malign lenfoma olarak değerlendirildi (Tablo XVII).

Biopsilerin 29'u lenf nodu, 3'ü mide, 2'si ince barsak, 2'si cilt, cilt altı, 1'i nazofarenks, 1'i dalak, 1'i gastrokolik ligaman, 1'i dalak, paraaortik ve kolon mezosu lenf nodları, mide büyük kurvatur, 1'i çekum, 1'i mezenter lenf nodu, dalak, karaciğer biopsisi olup, lenf nodlarının 14 tanesi boyun, servikal bölgeden, 4 tanesi aksiller bölgeden, 3 tanesi supraklavikuler bölgeden, 3 tanesi inguinal bölgeden, 2 tanesi mezenter-

Yapılan özel boyaların neticesinde; folliküler yapı gösteren 4 olgudan 2'sinde follikül yapısı çevresinde retikulum boyası "+"(Olgu 5 ve 23), 2'sinde "++"(Olgu 28 ve 30), olarak bulundu. Methyl Green Pyronin boyası mixed cell lenfomalı 1'olguda "+" olup (Olgu 5,7,37,39,42) , 2 olguda "++" bulundu(Olgu 23ve 31). Large cell lenfomalı 3 olgu "+" Pironinofilik (Olgu 18,20,24), 13 olgu "++" Pironinofilik (Olgu 1,2,8,12,13,15,19,21,26,29,33,38,40), 4 olgu "+++" Pironinofilik (Olgu 14,16,17,30) olarak değerlendirildi. Large Cell Lenfomalı Undiferansiye tipe uyan 6 olguda ise Methyl Green Pyronin boyası "-" olarak bulundu(Olgu 3,4,22,25,34,35).

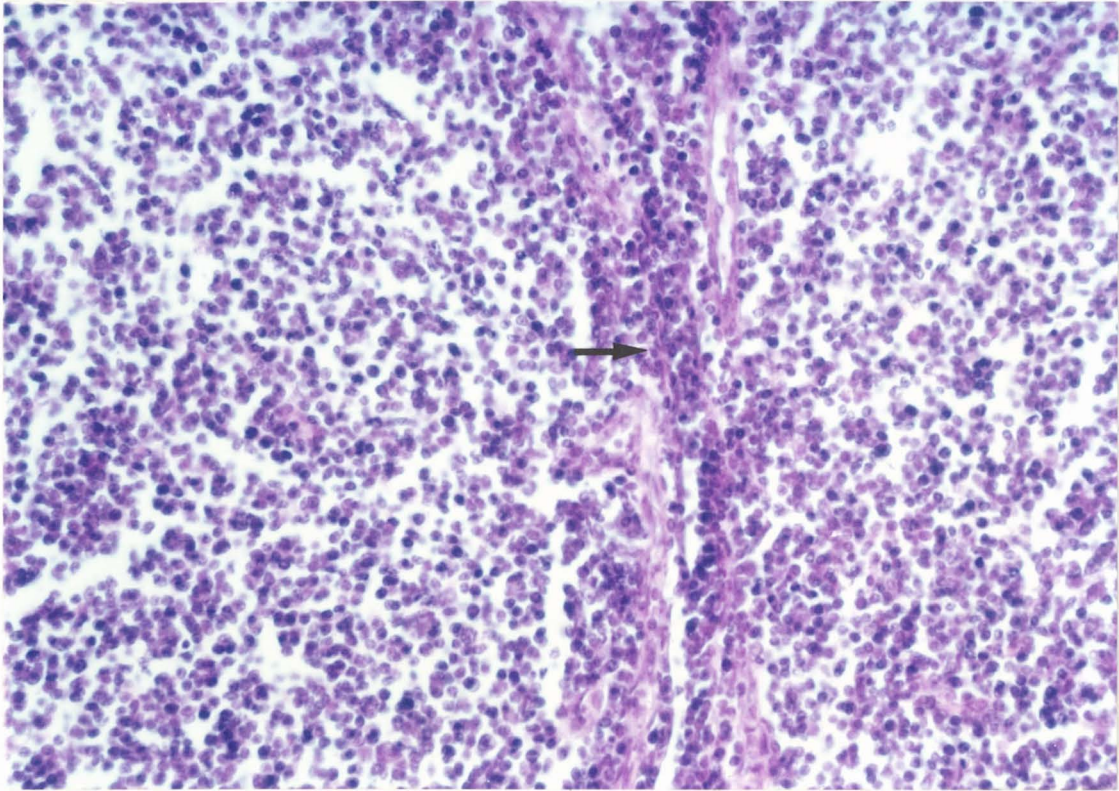
Her olguya uygulanan Periodic Acid Schiff boyası Large Cell Blastik tip Burkitt Lenfoma tanısı alan 1 olguda "+" (Olgu 16) olup, Diffüz Large Cell Undiferansiye tipteki 1 olguda "+" (Olgu 25), Diffüz Large Cell Blastik tip 1 olguda "++" (Olgu 24) olarak bulundu.

Retikulum boyası diffüz tip non-Hodgkin Lenfomalı İnter-Mediate Cell tip 7 olguda "-" (Olgu 6,9,10,11,32,36,41),Mixed Cell tip 2 olguda "-" (Olgu 31,39), 2 olguda "+" (Olgu 37,42), 1 olguda "++" (Olgu 7), Large Cell Undiferansiye tip 1 olguda "+" (Olgu 3), 3 olguda "++" (Olgu 4,34,35), 2 olguda "+++"(Olgu 22,25) olarak bulundu. Large Cell Blastik tip 1 olguda "+" (Olgu 16), 16 olguda "++" (Olgu 1,12,13,14,15,17,18,19,20,21,24,26,29,30,33,38), 4 olguda "+++" (Olgu 2,8,27,40) olarak değerlendirildi.



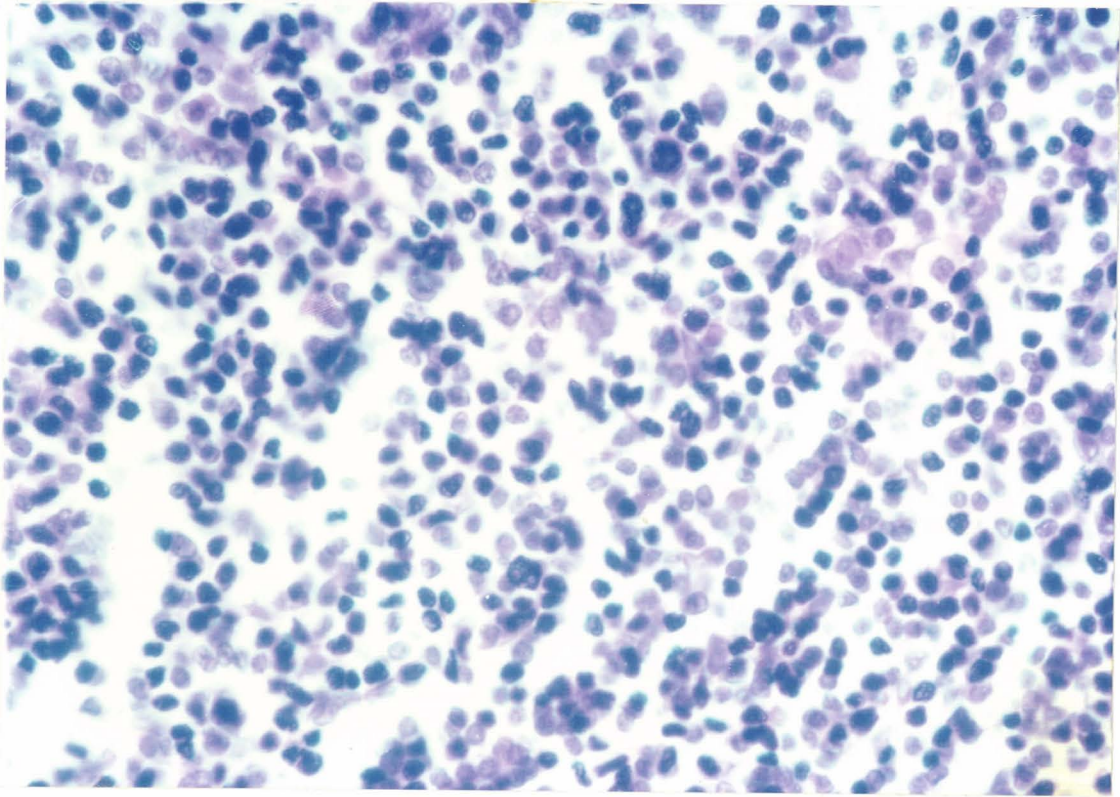
RESİM I:Foliküler İntermediate Cell Malign Lenfoma (Olgu 28)

H.E. 4x3.2 n → Follikül Yapısı a → Folliküller arası septa

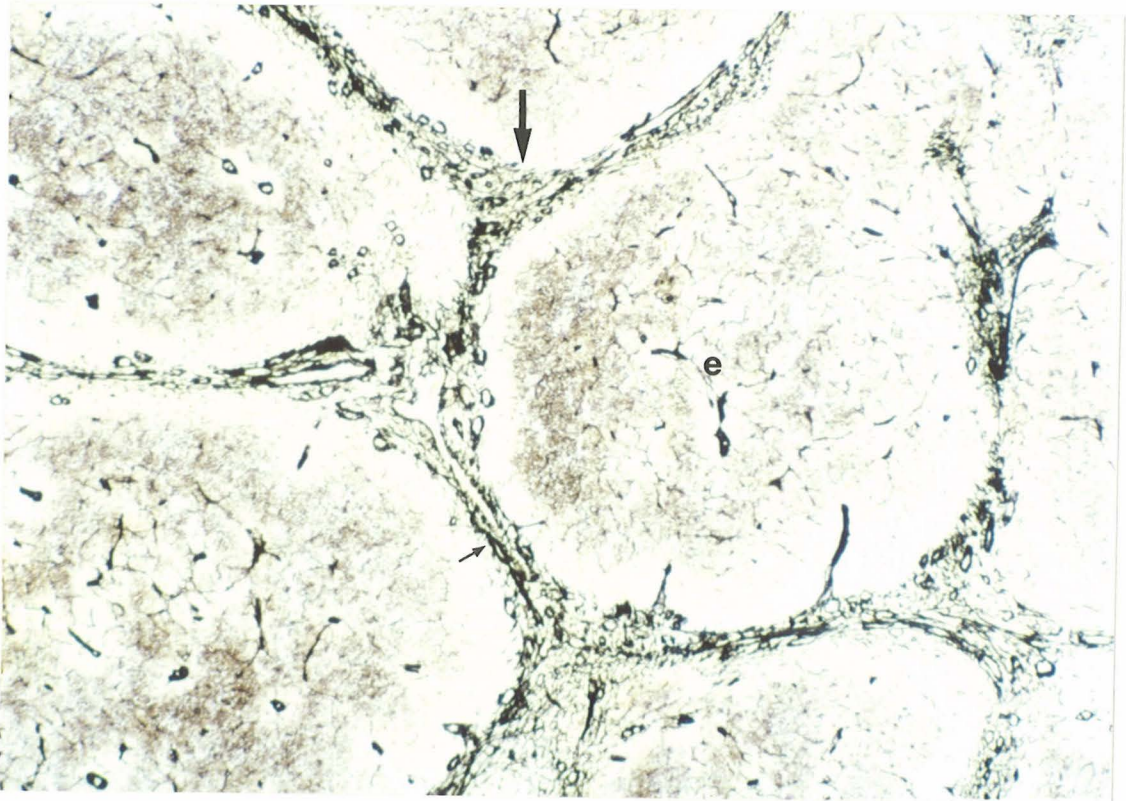


RESİM 2:Foliküler İntermediate Cell Malign Lenfoma (Olgu 28)

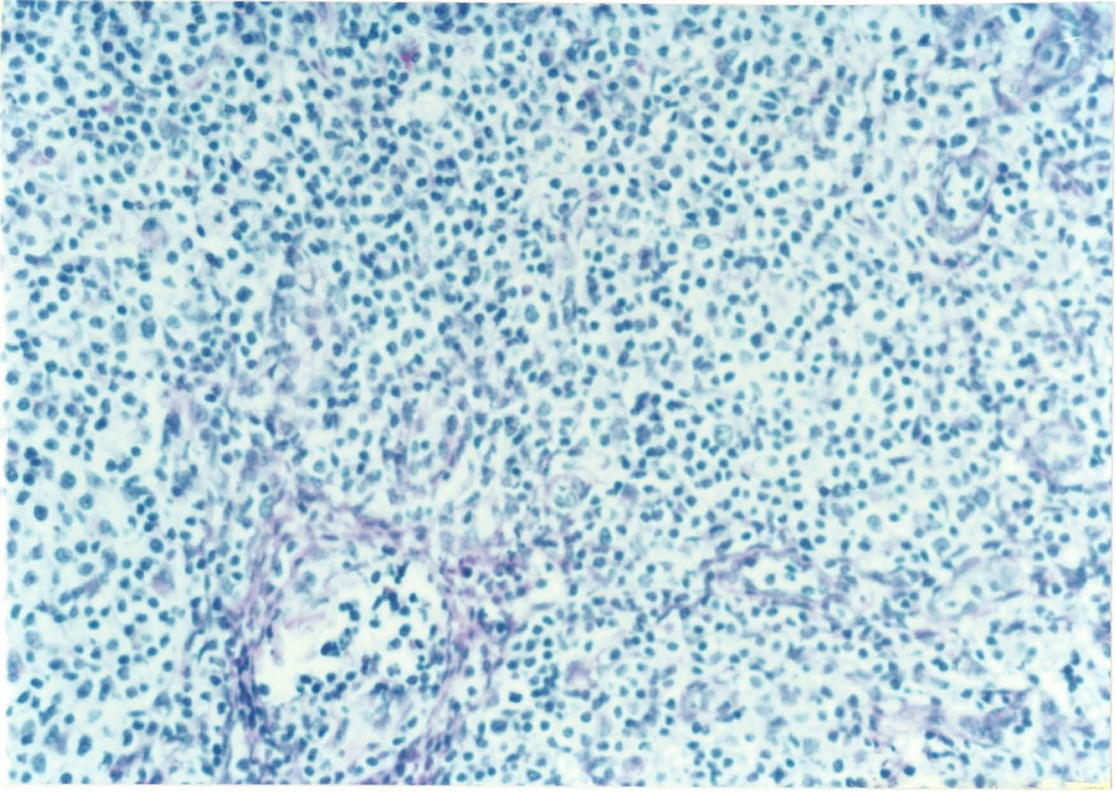
H.E. 20x3.2 → 2 Follikül arasındaki Septa



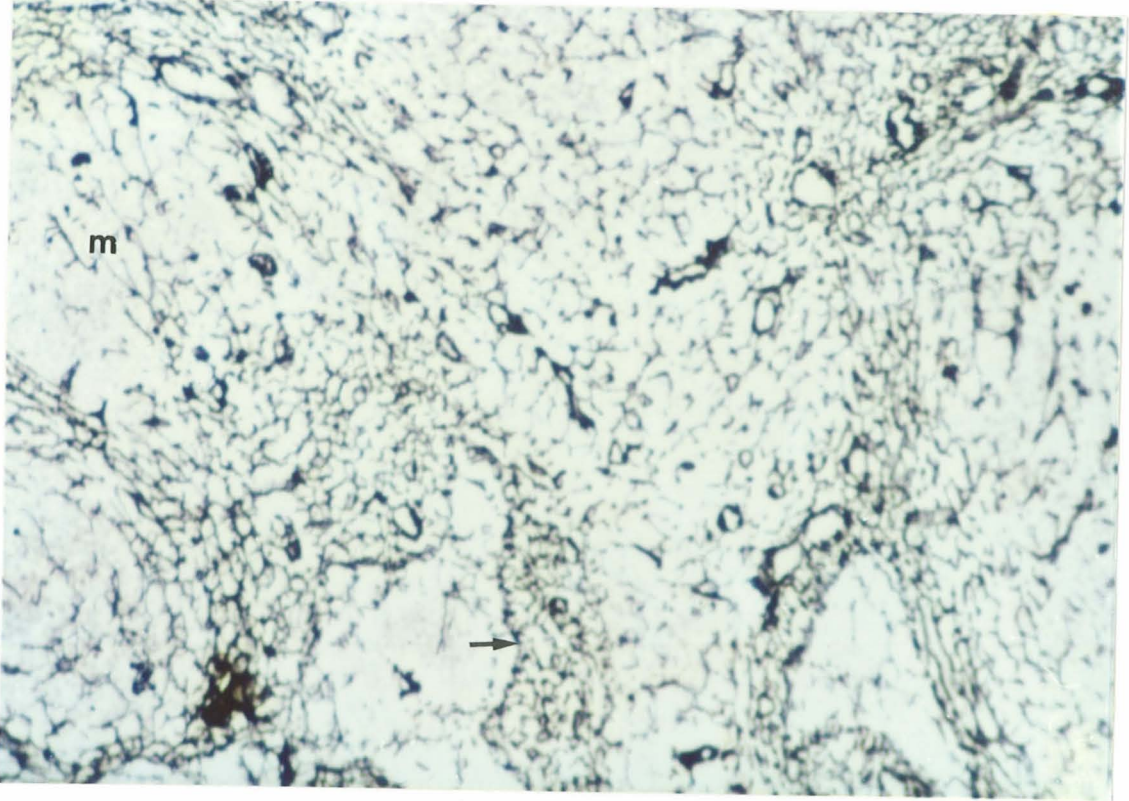
RESİM 3:Foliküler İntermediate Cell Malign Lenfoma (Olgu 28)  
H.E. 40x3.2



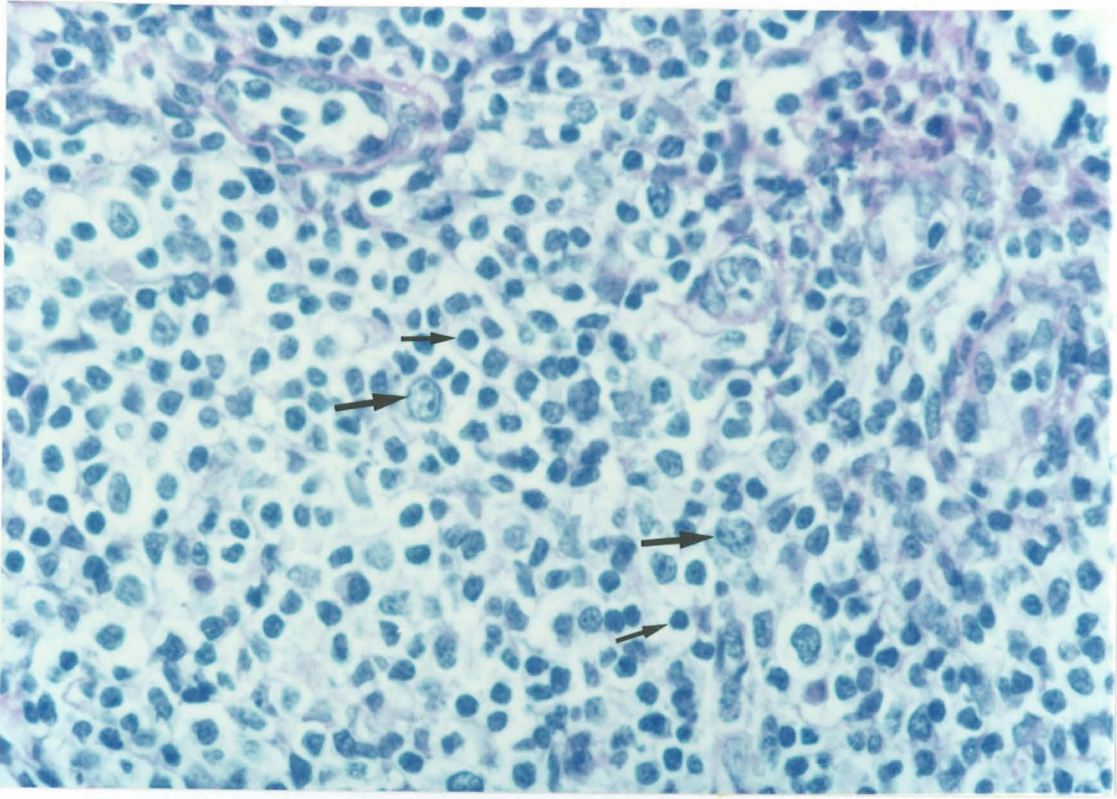
RESİM 4:Foliküler İntermediate Cell Malign Lenfoma (Olgu 28)  
Retikulum Boyası 4x3.2 → Folliküller arasındaki Retikulin Lifleri  
e : Follikül Yapısı



RESİM 5:Foliküler, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 5)  
PAS 20x3.2

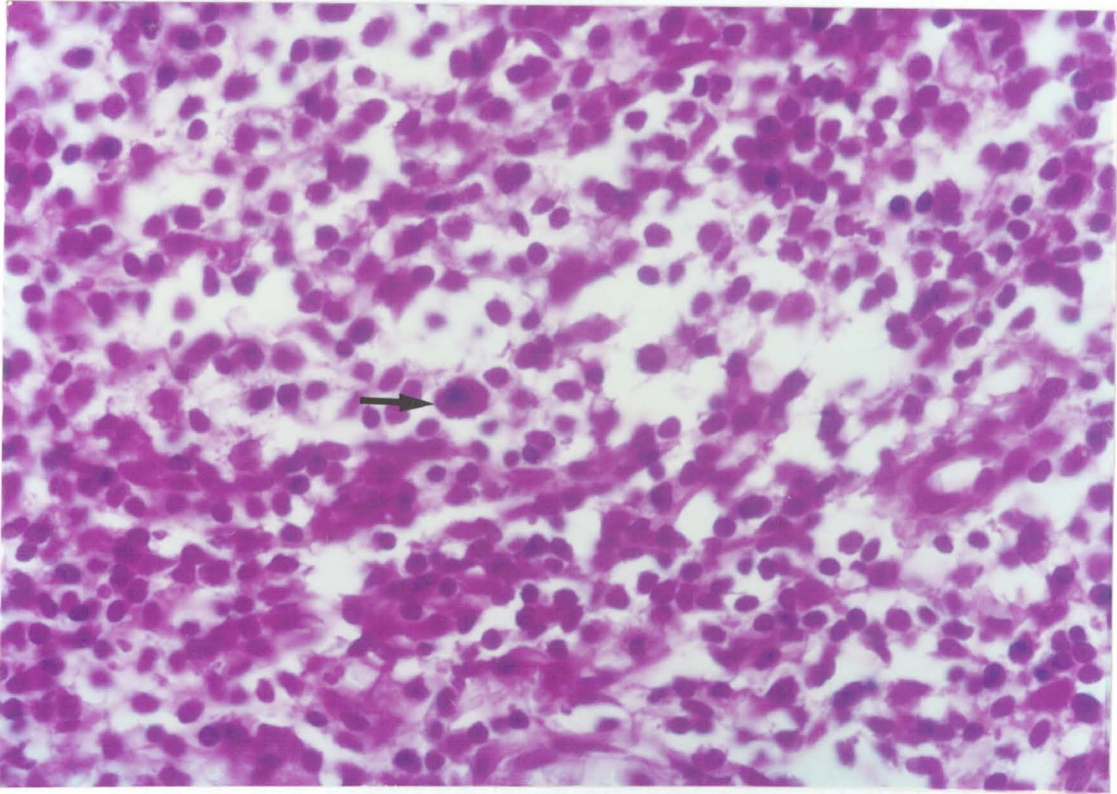


RESİM 6:Foliküler, Mixed Cell Malign Lenfoma (Olgu 5)  
Retikulum Boyası 10x3.2    **m**: Retikülin Lifleri  
→ Follikül Yapısı



RESİM 7:Foliküler, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma( Olgu 5)

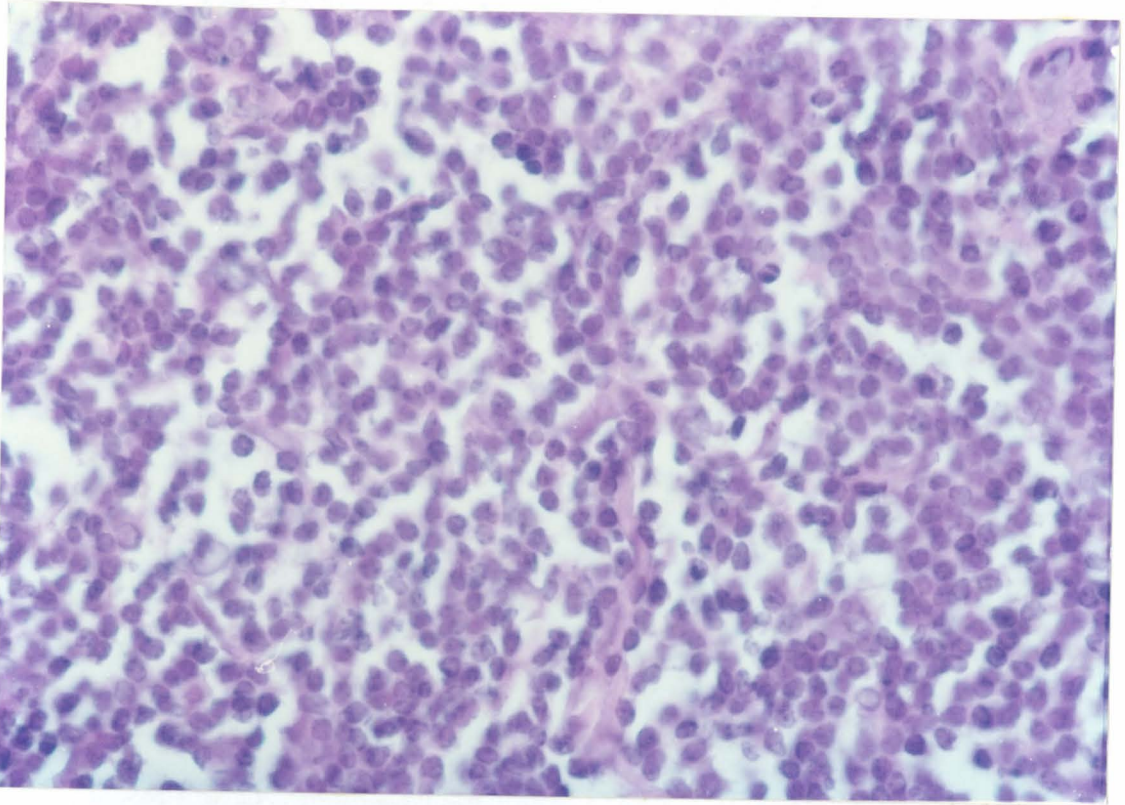
PAS 40x3.2 → Büyük Lenfoid Hücre → Küçük Lenfoid Hücre



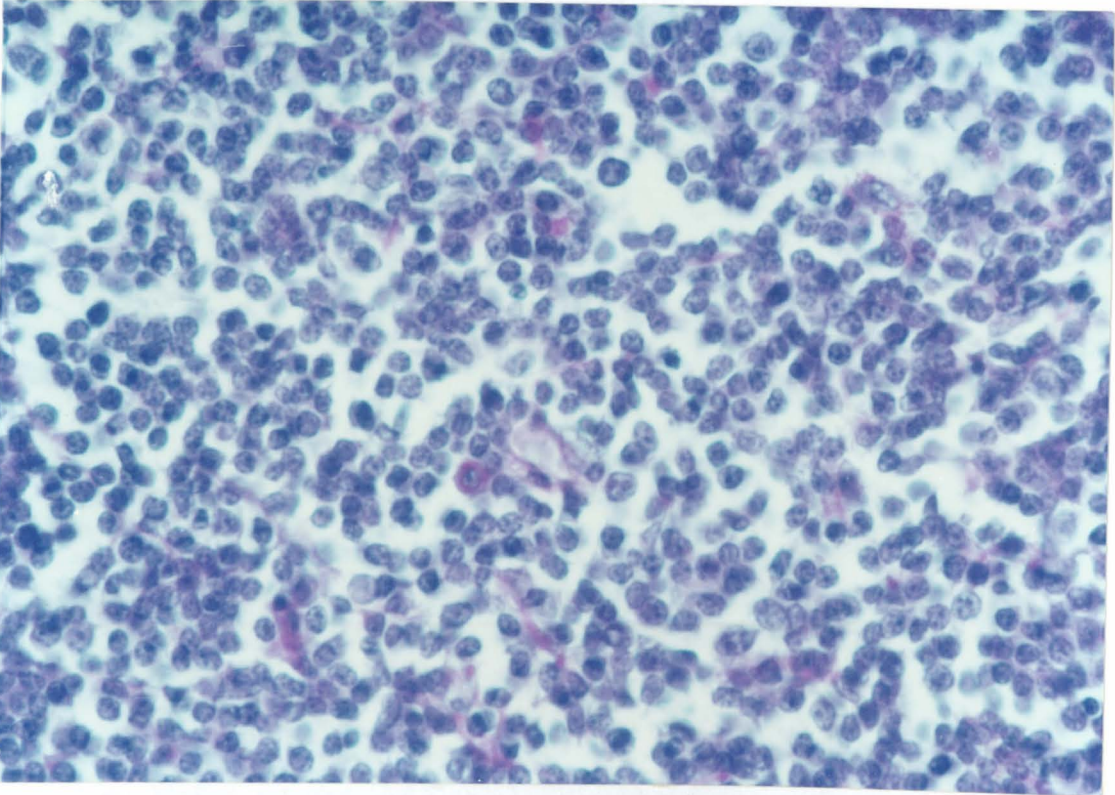
RESİM 8:Foliküler, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 5)

Methyl Green Pyronin 40x3.2

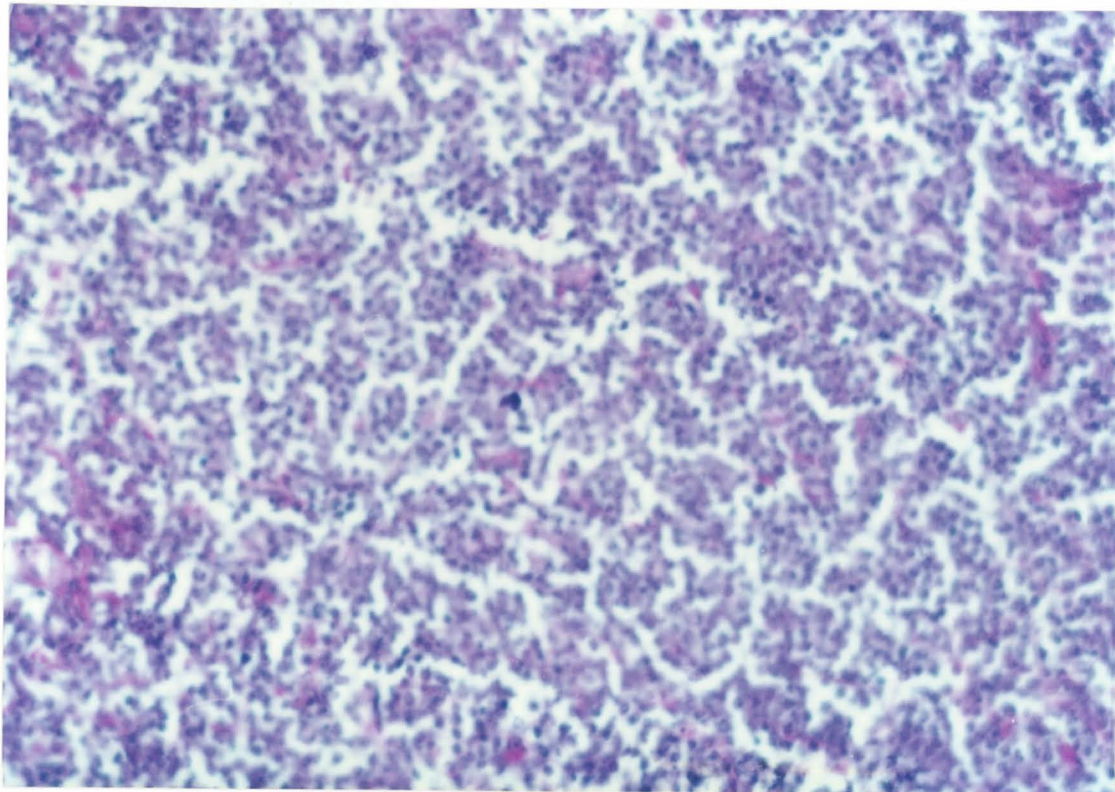
→ Pironinofilik Büyük Lenfoid Hücre



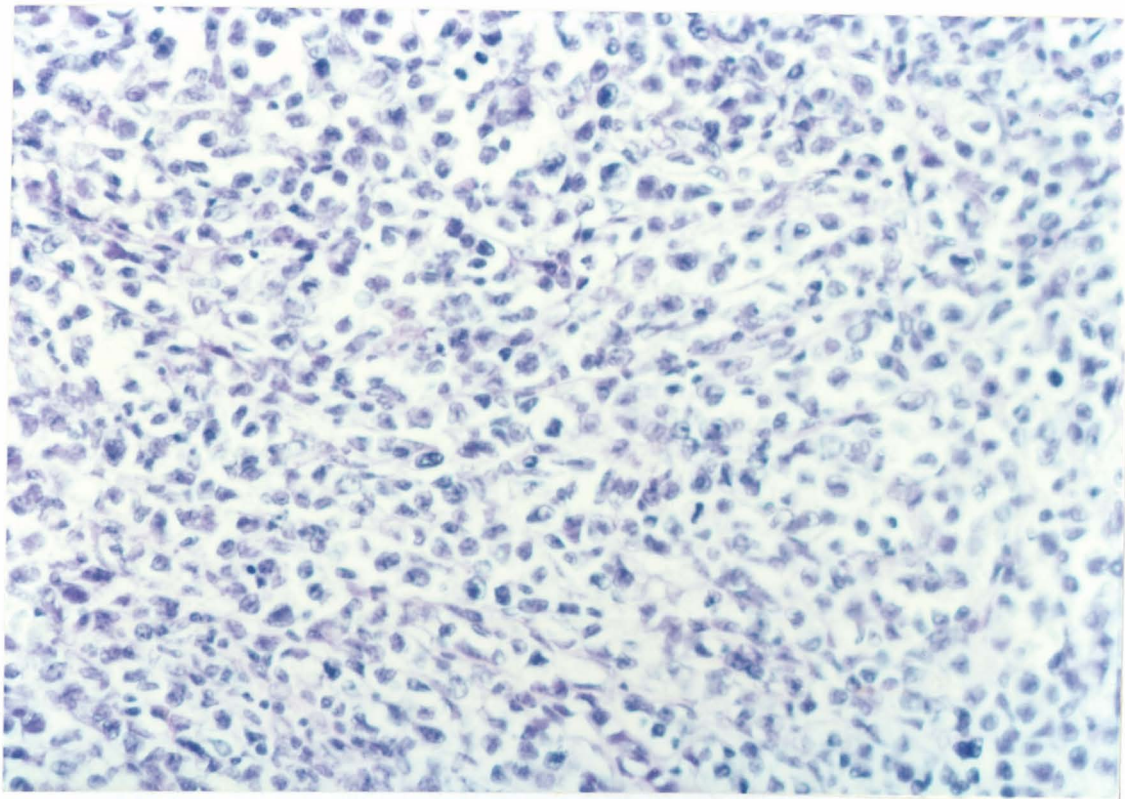
RESİM 9:Diffüz, İntermediate Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 36)  
H.E. 40x3.2



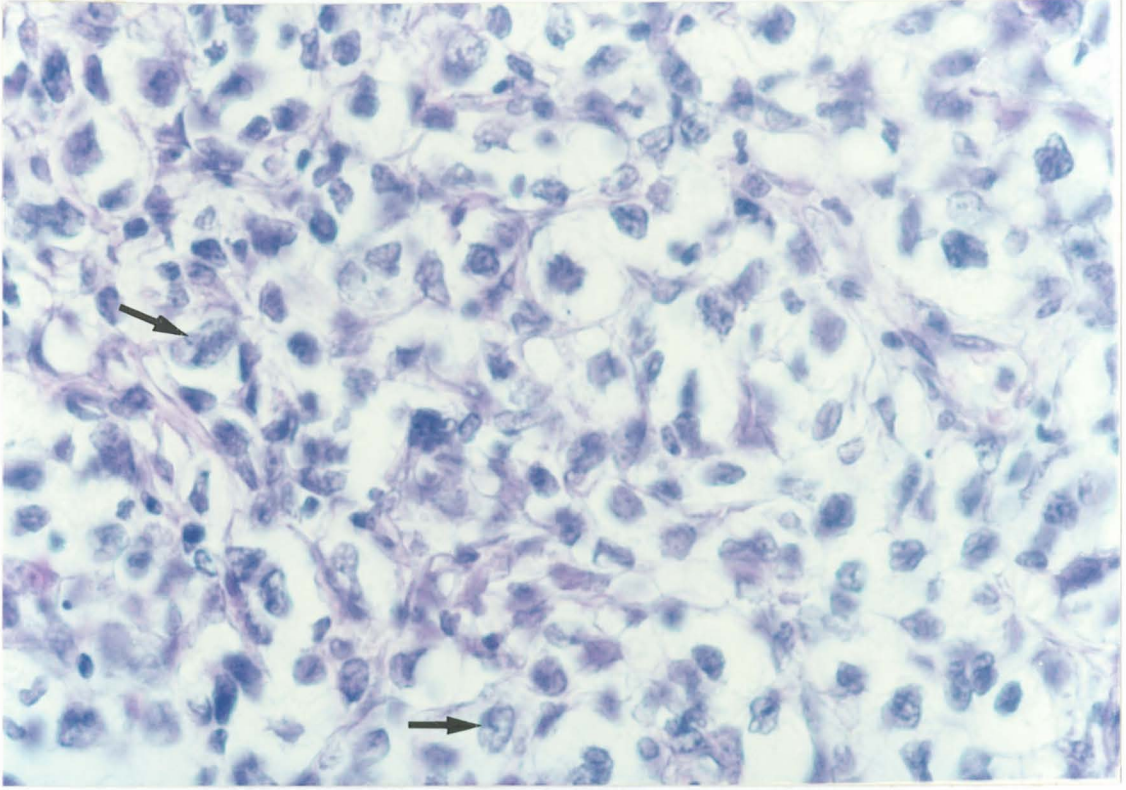
RESİM 10:Diffüz, İntermediate Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 36)  
PAS 40x3.2



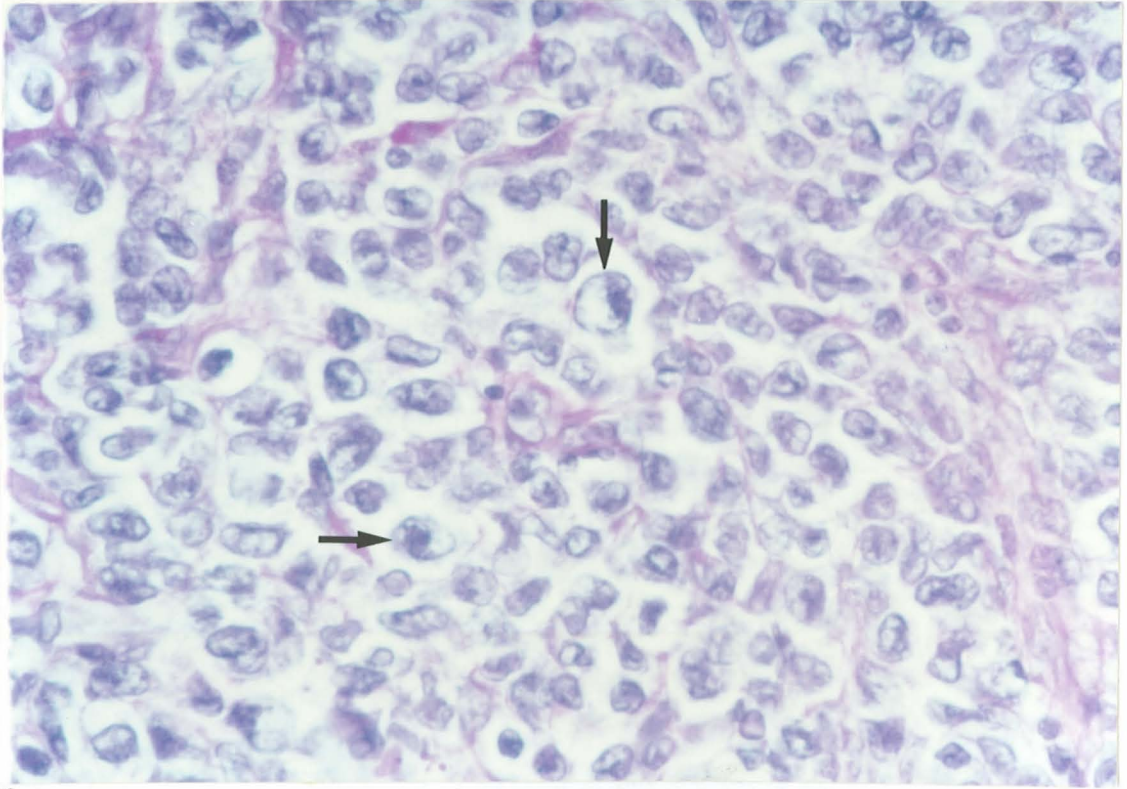
RESİM I1:Diffüz,İntermediate Cell Tip Malign Lenfoma(Olgu 36)  
H.E. 20X3.2



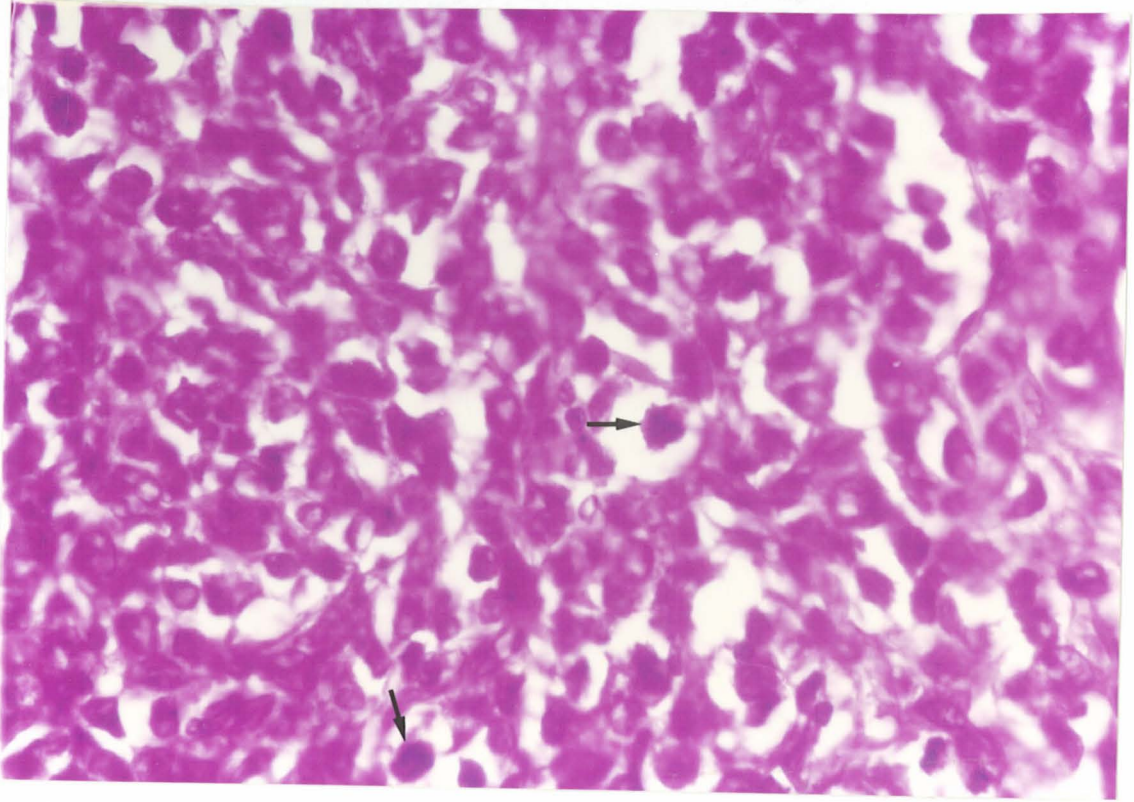
RESİM I2:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma (40)  
H.E. 20X3.2



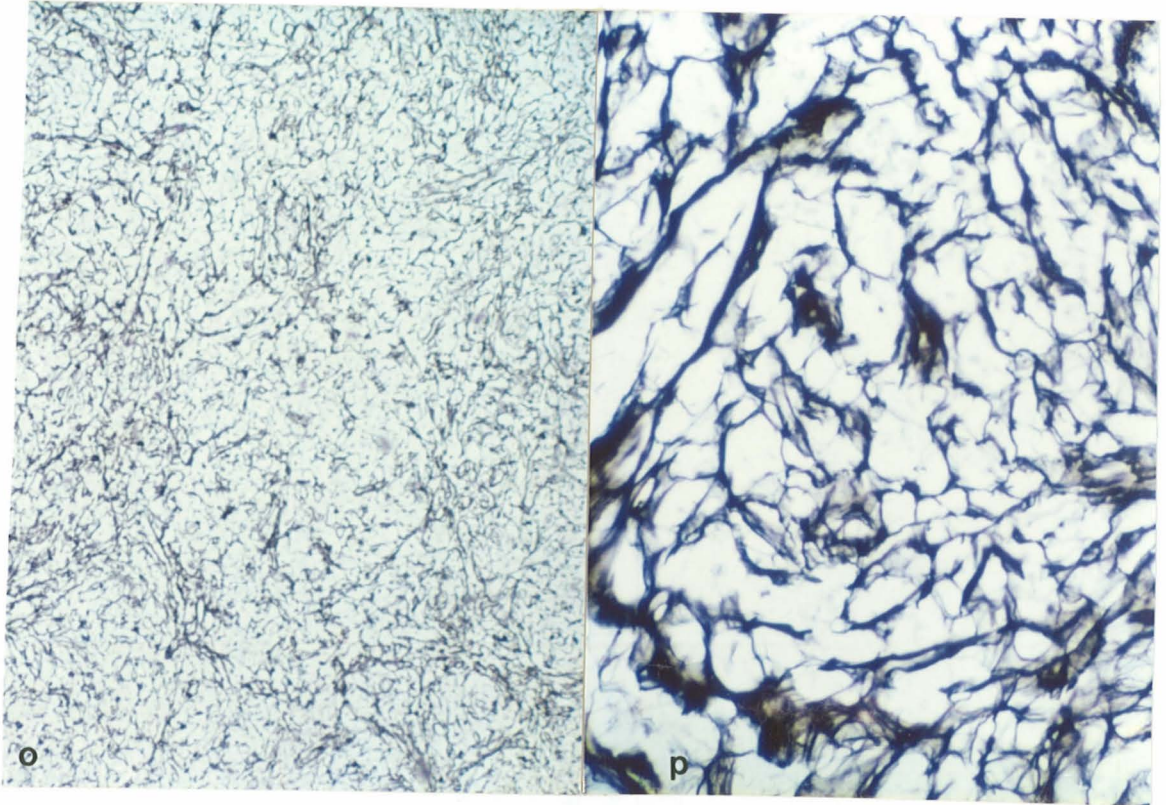
RESİM 13:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma (Olgu 40)  
H.E. 40x3.2 → Büyük Lenfoid Hücreler



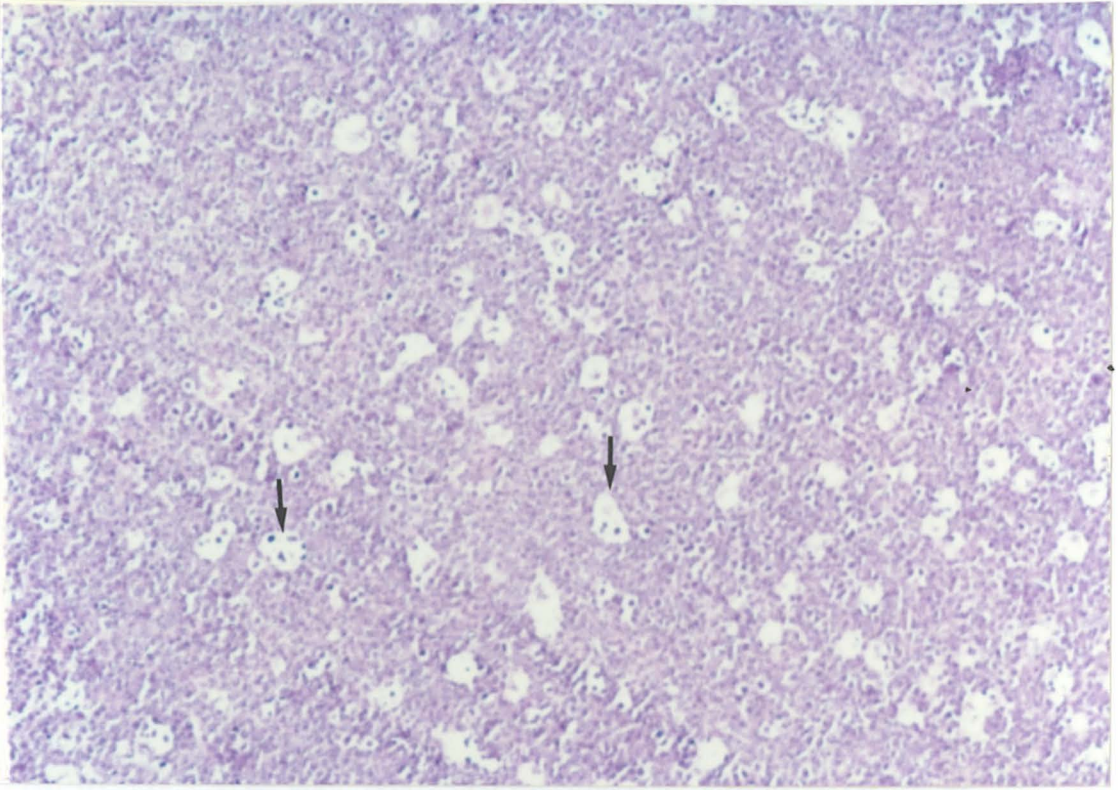
RESİM 14:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma (Olgu 40)  
PAS 40x3.2 → Büyük Lenfoid Hücreler  
Not:Bu olgu PAS "-" bulunmuştur.



RESİM 15:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma (Olgu 40)  
Methyl Green Pyronin 40x3.2 → Pironinofilik Büyük Lenfoid Hücreler  
Not:Bu olgu "++" Pironinofilik bulunmuştur.

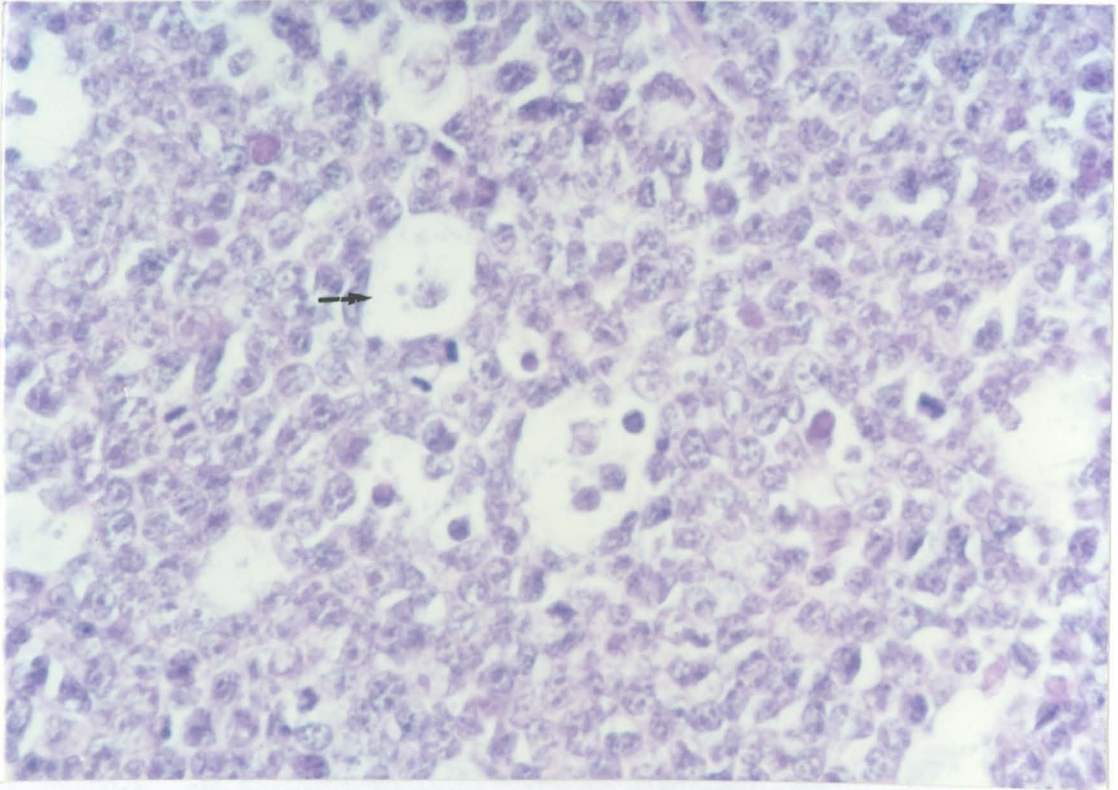


RESİM 16:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma (Olgu 40)  
Retikulum Boyası o) 4x3.2 p)20x3.2  
Not:Bu olguda Retikulum Boyası "+++" bulunmuştur.



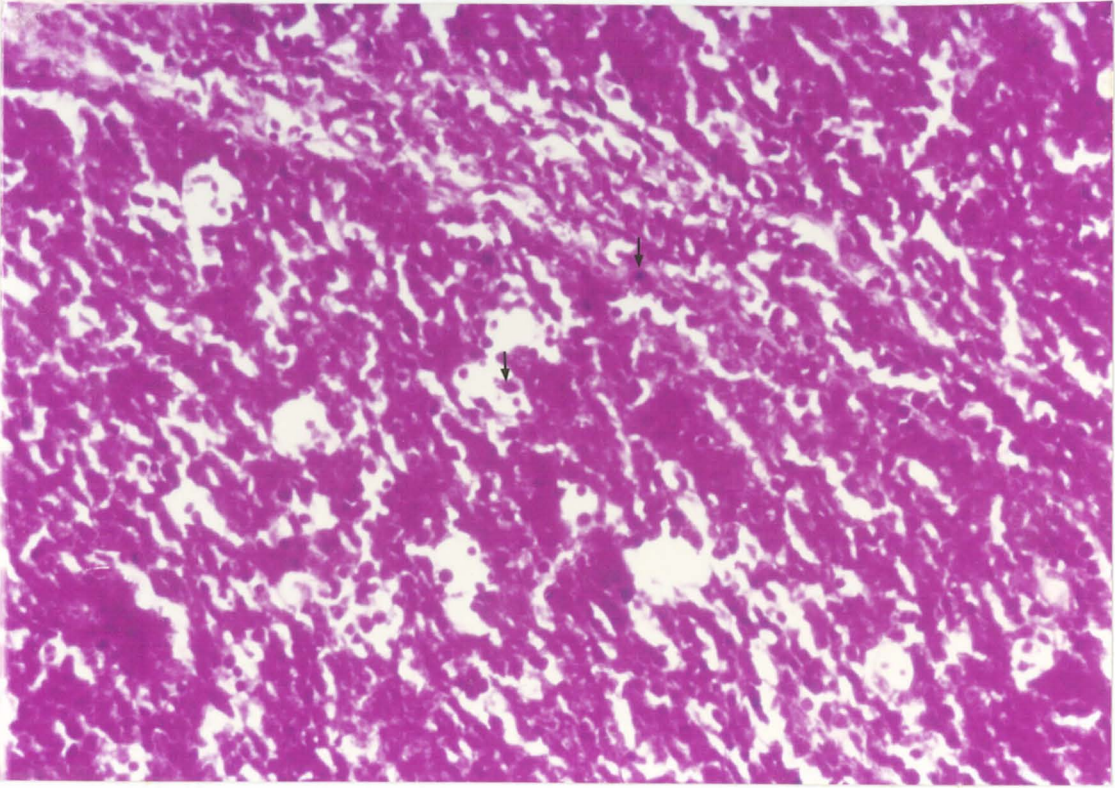
RESİM 17:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma, Burkitt Lenfomaya uyar  
(Olgu 26) H.E. 10x3.2

→ "Yıldızlı Gök Manzarası" Gösteren Fagositik Histiyositler

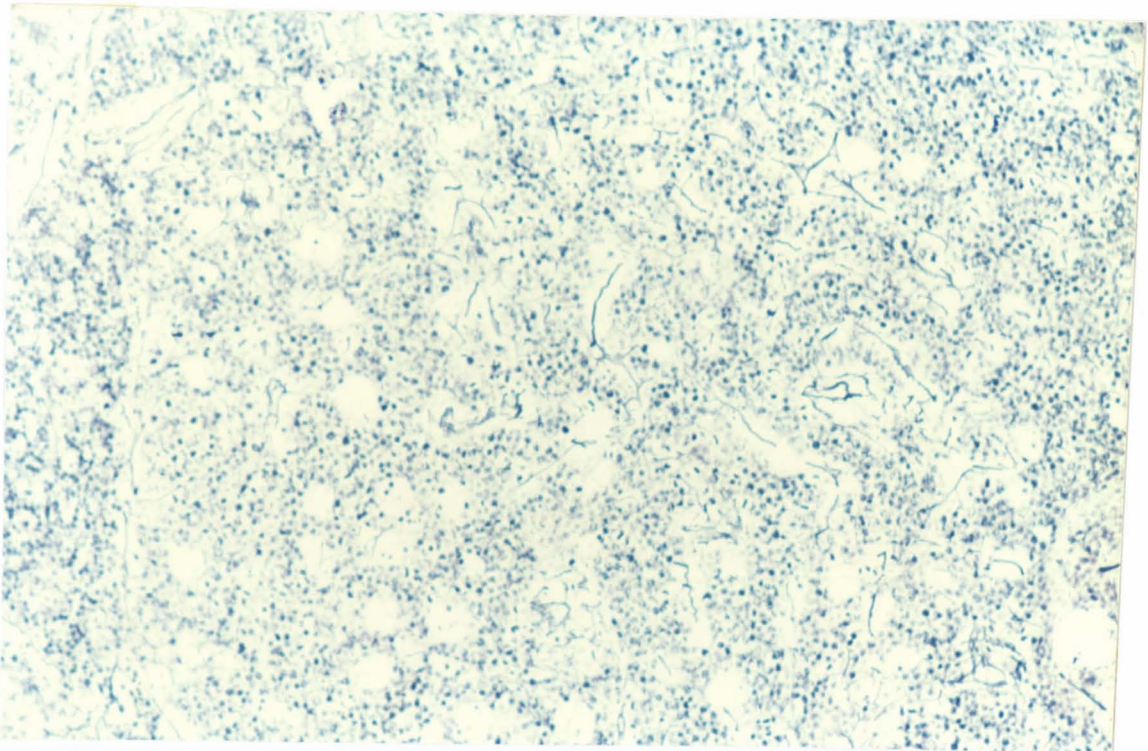


RESİM 18:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma, Burkitt Lenfomaya uyar  
(Olgu 26) H.E. 40x3.2

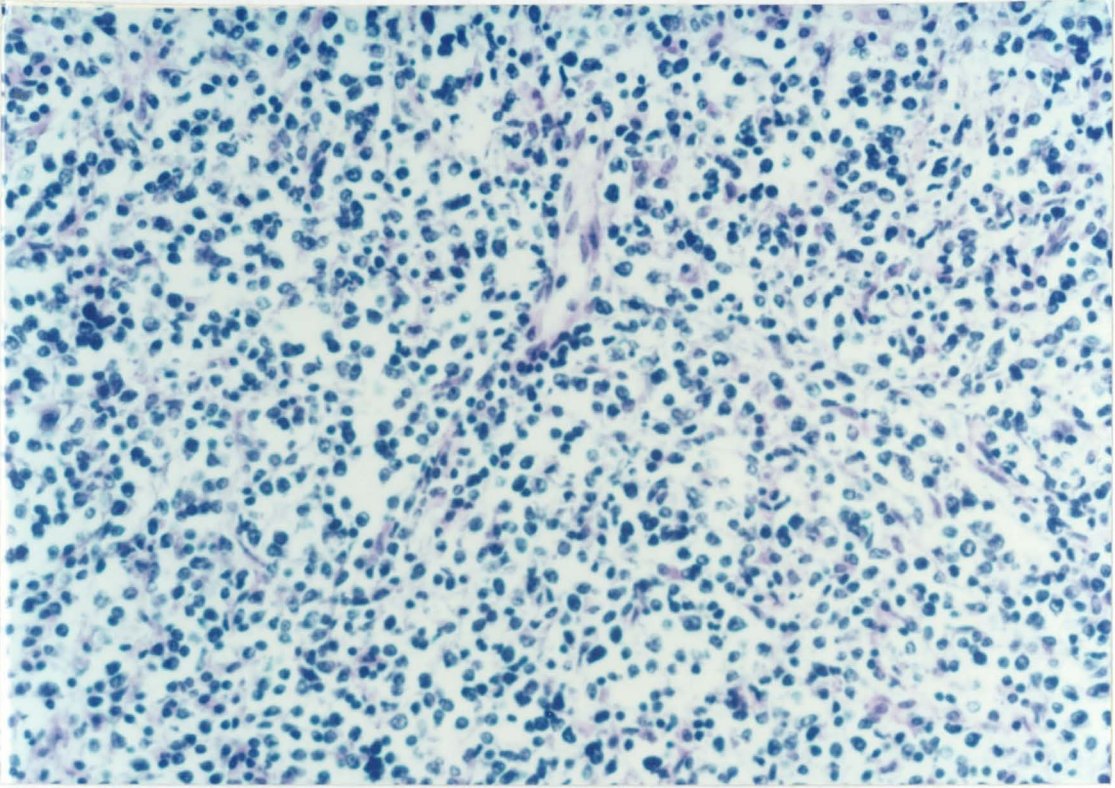
→ "Yıldızlı Gök Manzarası" Gösteren Fagostik Histiyositler



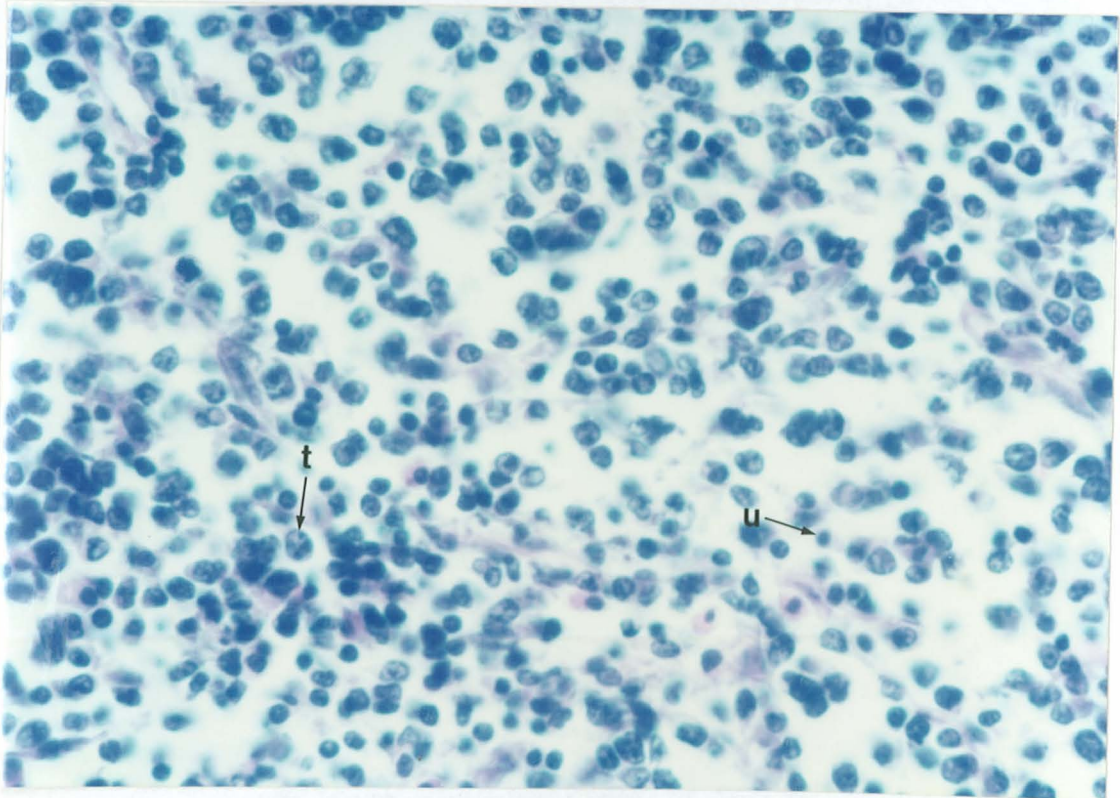
RESİM 19:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lenfoma Burkitt Lenfomaya uyar (Olgu 26) Methyl Green Pyronin 20x3.2  
→ Pironinofilik Büyük Lenfoid Hücreler



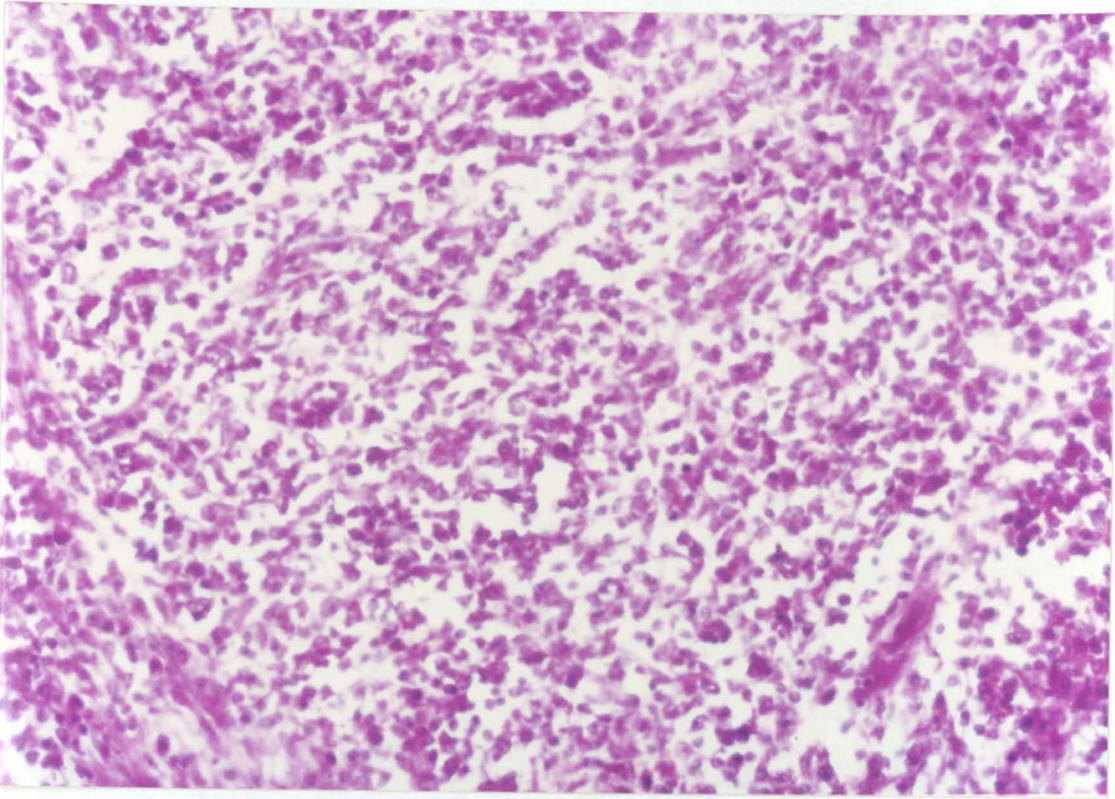
RESİM 20:Diffüz, Large Cell Blastik Tip Malign Lefoma, Burkitt Lenfomaya uyar (Olgu 26) Retikulum Boyası 10x3.2



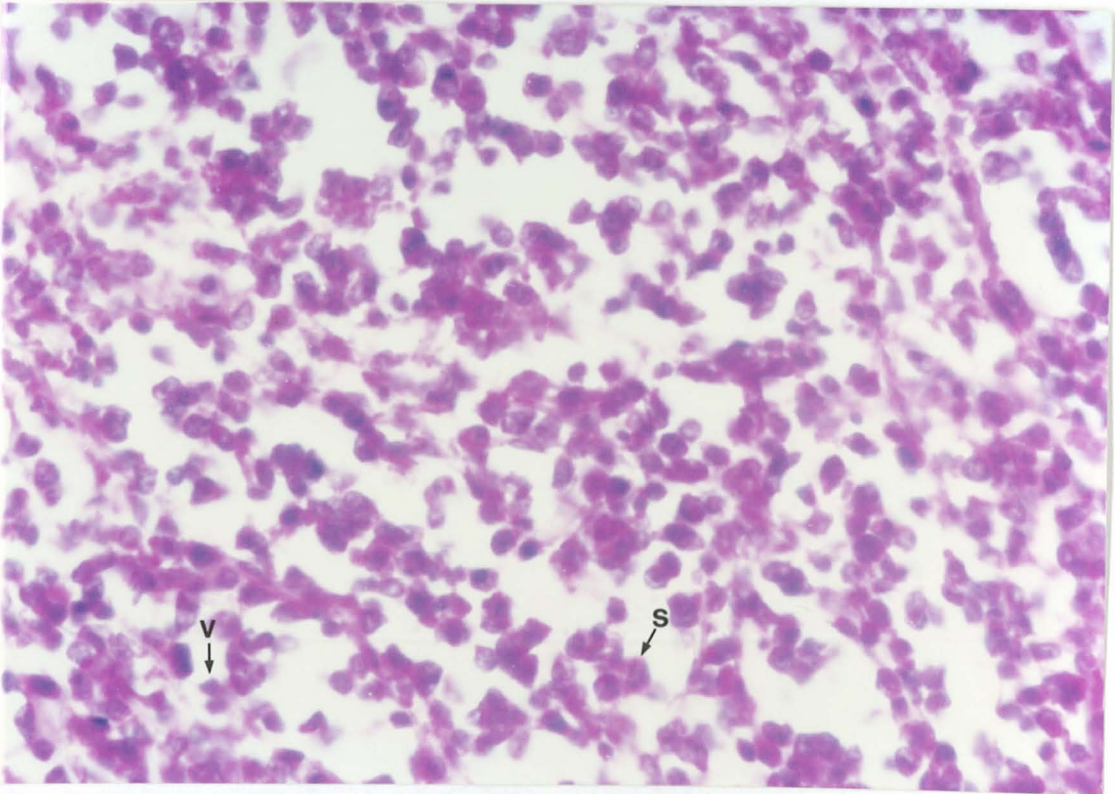
RESİM 21:Diffüz, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 39)  
H.E. 20x3.2



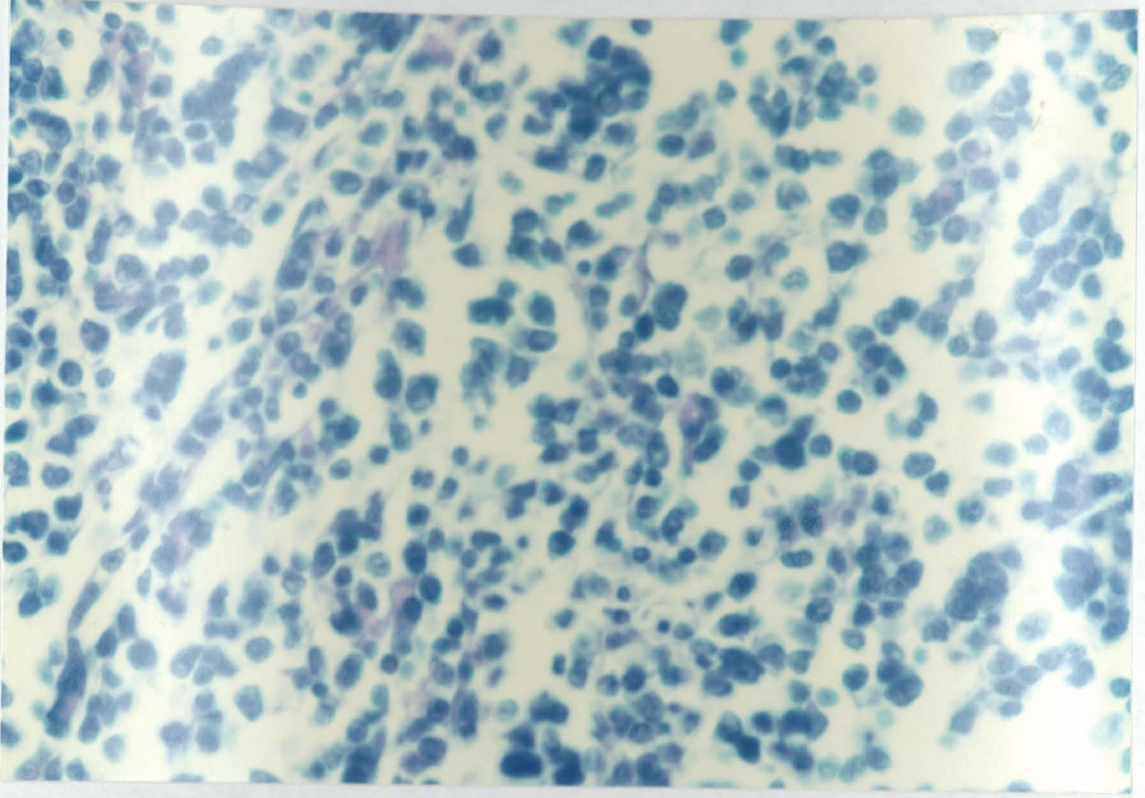
RESİM 22:Diffüz,Mixed Cell Tip Malign Lenfoma(Olgu 39)  
H.E. 40x3.2 t → Büyük Lenfoid Hücre  
u → Küçük Lenfoid Hücre



RESİM 23:Diffüz, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 39)  
Methyl Green Pyronin 20x3.2



RESİM 24:Diffüz, Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 39)  
Methyl Green Pyronin 40x3.2  
S → Pironinofili Gösteren Büyük Lenfoid Hücre  
V → Pironinofili Göstermeyen Küçük Lenfoid Hücre



RESİM 25:Diffüz,Mixed Cell Tip Malign Lenfoma (Olgu 39)

PAS 40x3.2

Not:Bu olgu PAS "-" bulunmuştur.

## TARTIŞMA

1 Ocak 1981-31 Aralık 1987 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında 42 non-Hodgkin Lenfoma olgusu, büyük bir kısmı Rappaport Sınıflaması olmak üzere değişik sınıflamalara göre tanı almıştır.

Rappaport Sınıflamasının ilk sınıflama olmasına rağmen, günümüzde hâlâ geçerliliğini sürdürmesinin nedeni, lenfomaları ışık mikroskobu ile alt gruplara ayırmaya elverişli olmasıdır. Prognozu belirleyen diffüz yada folliküler yapının da bu sınıflamada belirtilmiş olması, Rappaport Sınıflamasının avantajlı yönlerinden biridir. Ancak, "Histiyositik" grubu heterojen bir grup olarak alması ve bu gruptaki lenfomaların büyük bir kısmının histiyositik olmayıp, lenfoid orijinli olması nedeniyle kullanımı yanlışdır.

Modern kemoterapi gelişip, lenfomaların immünolojik özelliklerine dayanan laboratuvar bilgi ve imkanları artınca, Rappaport Sınıflaması bir kenara bırakıldı(1,12,14). Daha sonraları öne sürülen, immünolojik temele dayanan iki sınıflama Lukes ve Collins ile Kiel Sınıflamalarıdır(1,9,12,14). Ancak bu sınıflamalar da hâlâ modifikasyona gereksinim göstermektedir. Örneğin hasta yaşam süresi ve tedaviye yanıt verişini hakkında henüz tam bir bilgi mevcut değildir. Buna karar vermek daha en az bir 10 yılı alacaktır(12).

Gerek Lukes ve Collins, gerekse Kiel Sınıflamalarını sadece ışık mikroskobu kullanarak, kendi olanaklarımızla uygulamamız olanak dışıydı. Elverişli şartlar mevcut olduğunda, bugün artık non-Hodgkin Lenfomalarda, nükleus şekil ve boyutuyla beraber lenfositlerin nükleusu içerisindeki kondanse kromatinin dağılımının da anahtar rolü oynayabileceği bilinmektedir(39). Ancak, böyle bir ultrastrüktürel, morfometrik bir çalışma için uygun laboratuvar şartları belli başlı merkezlerde mevcuttur(12).

Lukes ve Collins Sınıflaması, Kiel Sınıflamasında olduğu gibi neoplastik hücrelerin morfolojik özelliklerini ele alırken onların fonksiyonel durumlarını da göz önünde tutar. Bu sınıflama Kiel Sınıflamasından farklı olarak T- ve B- hücre tanımını sınıflamaya alır. Folliküler ve diffüz olarak genel yapı göz önüne alınmakla birlikte kullanılan terminolojide vurgulanmamaktadır(12). Bugün artık lenfomalar için bilinmektedir ki, Evre I ve II folliküler yapıda olanlar, diffüz yapıda olanlardan daha iyi prognoza sahiptir(1,7,31,34,40).

Lukes ve Collins Sınıflamasının Avantajlı Yönleri:

a)Folliküler Lenfomaları, prognostik farklılık gösteren "Küçük Çentikli,Folliküler " ve "Büyük Çentikli, Folliküler" lenfomalar olarak subgruplara ayırması,

b)Diffüz, Large Cell Lenfomaları; "Büyük Çentikli,Diffüz", "Büyük Çentiksiz,Diffüz" ile"İmmunoblastik Sarkom, B- hücreli" diye ikiye ayırması,

c)Plazmasitoid lezyonları kabul etmesidir.

Dezavantajları ise;

a)"Büyük Çentikli,Diffüz tip" ile "Büyük Çentiksiz,Diffüz Tip" diye ikiye ayrılan subgrupların yaşam süresi bakımından farkının olmaması,

b)Plazmasitik özellik yok ise "Büyük Çentiksiz,Diffüz Tip" ile "İmmunoblastik Tip" arasında ayırım yapılamaması,

c)B-, T- ve idantifiye edilemeyen grupların immünolojik verilere dayanılarak sınıflandırılabileceğini kesinleştirememesi,

d)Her zaman yarıklı hücrelerin, çentikli hücrelerden tam anlamıyla ayırd edilmesi mümkün olmadığından bazı terimlerin yanlış veya yerinde kullanılmamasıdır(1,9,12).

Kiel Sınıflamasının Avantajları:

a)"-sitik"eki ile daha düşük malignensiyi, "-blastik" eki ile daha yüksek malignensiyi gösterip histolojik grade ile uyum göstermesi,

b)Nisbeten az majör subgrubunun bulunması,

c)İmmunolojik özellikleri göz önünde tutması,

d)"Santrositik" ile "Lenfoplazmasitik/Lenfoplazmasitoid immunositoma" yı ayrı ayrı ele alması,

e)Rappaport Sınıflamasının diffüz histiyositik grubunu "Santroblastik Diffüz Tip" ve "İmmunoblastik Tip" olarak iki ayrı gruba sokmasıdır.

Ancak, Kiel Sınıflamasının;

a)Tanıdık gelmeyen bir terminoloji kullanması,

b)Foliküler lenfomaları alt gruplara ayırmaması,

c)Mikst tipi kabul etmemesi dezavantajlarıdır(1,12,41).

Kiel Sınıflamasında T-Zone Lenfomalar non-Hodgkin Lenfomaların %1'ini oluşturmaktadır. Diğer sınıflamalarda bu tiplerle karşılaştırılabilecek hiç bir tip yoktur(7). Lennert ve Mohri serilerinde T-Zone Lenfomalı 27 hastada ortalama yaşam süresini; Stage I ve II olan 10 hastada 16 ay, Stage III-IV olan 17 hastada 9.4 olarak bulmuşlardır(7). Nathwani ve Ark.na göre yaşam süreleri göz önüne alınırsa bu hastaların niçin düşük malignensili gruba sokuldukları anlaşılamamaktadır(1).

Meugé ve Ark.ı Kiel Sınıflamasını kullanarak 274 olguluk bir seri rapor etmişlerdir(31).Bu çalışmada nodüler yapı gösteren santroblastik/santrositik lenfomaların yaşam süresinin aşikar olarak, diffüz santroblastik/santrositik lenfomalı hastalardan daha uzun olduğunu bildirdiler. Yine Kiel Sınıflamasına göre Lieberman ve Ark.nın ortalama 11.9 yıl takip ettikleri 482 hastada, santrositik folliküler tip olguların ortalama yaşam süresi 42 ay iken, santroblastik/santrositik diffüz tipteki olanların 11 ay olduğu bulunmuştur(12). Bu iki çalışma da folliküler yapının prognozdeki önemini desteklemektedir.

Dorfman Sınıflaması, prognozün önemini göz önüne alarak folliküler ve diffüz olmak üzere yapıya dayanır(11). Bazı sınıflamalar arasındaki terminoloji farkını ortadan kaldırmak amacıyla olan bu sınıflamada, folliküler lenfomanın üç subtipinin prognoz ve tedaviye cevap vermesi yönünden karışıklıklar mevcuttur.

Bennett ve Ark.nın 1973 yılında öne sürdükleri British Sınıflaması da yapıya dayanarak yapılmış bir sınıflamadır(10). Bu sınıflamada folliküler grup, 3 subgruba ayrılmıştır. Ancak,

bu subgruplar yalnızca folliküler yapı değil, bazen diffüz yapı gösterdikleri için bu ayırım yanlıştır(1,16). Ayrıca, küçük hücreli lenfomalar için diffüz veya folliküler yapıda oldukları zaman iki ayrı terim kullanılması uygun değildir. Burkitt tümörü ile yarıklı hücreli mediastinal lenfomaların her ikisine de niçin lenfoblastik lenfoma denildiği de anlaşılammış bir durumdur(1).

Dünya Sağlık Organizasyonu'nun (WHO) 1976'da yayınladığı sınıflama, önce paterne göre iki gruba ayrılmaktadır. Diffüz gruba giren lenfoblastik kategorisi heterojen bir grup olduğundan subgruplarının arttırılması gerekmektedir(1,21).Bu sınıflamada kullanılan "Retikulosarkom" terimi, diğer sınıflamalardan yalnızca Lennert ve Mohri'nin sınıflamasında bulunup, diğer sınıflamalarda karşılığı yoktur(1).

Tüm bu sınıflamalar 1982'de toplanan Ulusal Kanser Enstitüsünün sınıflamaların üstün yönlerini tartışıp ortak bir karara varmak üzere yaptıkları bir toplantıda gözden geçirildi(1,12). Sonuçta, British, Dorfman, WHO sınıflamalarının bırakılmasına karar verildi. Ortak uygulama için Working Formulation önerildi (33,42).

Working Formulation (1982), diğer sınıflamalar arasında bir geçiş rolü oynuyordu. Terminolojisinin büyük bir kısmını Lukes ve Collins Sınıflamasından, Grade'lere ayrılışını Kiel Sınıflamasından,"Mikst" terimini ise Rappaport Sınıflamasından alıyordu. Ancak bu sınıflamanın da diğer sınıflamalara göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

Avantajları:

a)Teorik olarak Rappaport, Lukes ve Collins, Kiel gibi değerli sınıflamaların avantajlarını kabul edip, dezavantajlarını gözardı etmesi,

b)Alışılmamış bir terminoloji getirmemesi,

c)Plazmasitoid lezyonları tanımasıdır.

Dezavantajları ise;

a)Yapay bir sınıflama olması,

b)Lukes ve Collins Sınıflamasındaki terminolojiye ait dezavantajları taşımasıdır.

Rywlın Sınıflaması, Anderson gibi klasik bir patoloji kitabının kabul ettiği bir sınıflama olup, diffüz veya folliküler olarak yapıya dayanır. Bu sınıflama ışık mikroskobu kullanılarak, bazı özel boya tekniklerinin yardımı ile kolaylıkla uygulanabilir. Bu sınıflamada kullanılan subgrupların hepsinin diğer sınıflarda sinonimi mevcuttur. Non-Hodgkin Lenfomalar bu sınıf, lamaya göre önce yapıya göre iki ana gruba ayrılır. Büyük hücreli lenfomalar ise Methyl Green Pyronin, Giemsa, Retikulum Boyaları ile değerlendirilip, blastik veya undiferansiye diye iki gruba ayrılır. Sınıflamanın kullanışlı yönü ışık mikroskobu ile tanı konulabilmesi, immünolojik, histokimyasal, morfometrik metodlara gereksinim göstermemesidir.

Çeyrek yüzyılı aşmış süredir, patoloji departmanları tarafından ortak bir sınıflamaya karar verilememiş olmasının nedeni, kanımızca yeterli laboratuvar şartlarının bulunmamasıdır. Bugün A.B.D'debile birçok laboratuvar, komplike immünolojik çalışmalarını

yapmak için gerekli donatımdan yoksundur(1). Bu nedenle henüz immünolojik bilgilere dayanan sınıflamaları kullanmamız imkansız gibi gözüküyor. Homojen grupları daha iyi yorumlayan, alt gruplara sahip sınıflamalara gereksinim olduğu aşikardır.

Teklif edilmiş tüm sınıflamalar, diğer sınıflamaların ortak yönlerini saptamaya yönelik olmakla birlikte, halen hepsinin yeni modifikasyonlara gereksinimi olduğu kanısındayız. Çoğu otörün birleştiği nokta, non-Hodgkin Lenfomaların morfolojik incelenmesinde en büyük problemin teknik olarak yetersiz materyal oluşudur(12).

Rappaport Sınıflaması, ilk olmasına rağmen hala geçerli olmasının nedeni, teknik olarak yetersiz materyalle karşı karşıya kalan patoloğa koltuk değneği görevi görmesidir. Çünkü, diffüz non-Hodgkin Lenfoma grubu "Large Cell Lenfoma" grubunun büyük bir kısmını kapsar. Rywlin buna ilaveten Large Cell Lenfomaları "Blastik" ve "Undiferansiye" tip olarak iki gruba ayırmıştır(3).

Rappaport Sınıflamasının Large Cell Lenfomalara getirdiği rahatlık son Ulusal Kanser Enstitüsü çalışmasında; Rappaport, Kiel, Lukes ve Collins Sınıflamalarına göre yapılmış aynı seri hastalarda daha iyi anlaşılmiştir(33). Bu çalışmada yanlış tanıları, bir kaç komponentli tümörleri ve 20 olgudan az grupları bir kenara bırakarak hesaplanan "Unklasifiye (sınıflandırılmayan)" olgu yüzdesi Rappaport'a göre %16.3; Kiel'e göre %30.9; Lukes ve Collins'e göre %38.4 olarak bulunmuştur(33). Lieberman ve Ark.nın bu amaçla yaptıkları bir diğer çalışmada ise, sınıflandırılmayan

lenfoma yüzdesi; Rappaport'a göre %0.6; Kiel'e göre %3.7; Lukes ve Collins'e göre %3.9; Working Formulation'a göre %4.8'dir (12). Buradan da anlaşılıyor ki, bugünkü teknik imkanlarla kullanımı en uygun sınıflama Rappaport ve ona en yakın olan Rywlin sınıflamasıdır.

Lieberman ve Ark.nın dediği gibi patolog ve klinisyen en rahat hissettikleri sınıflamayı kullanmalıdır, fikrine uyup 42 adet non-Hodgkin olgumuzu Rywlin'in önerdiği sınıflamayı kullanarak değerlendirdik.

Ancak, bu sınıflamada problem olan bir konu Burkitt Lenfoma konusuydu . "Burkitt Lenfoma" modifiye Rappaport Sınıflamasında undiferansiye gruba girer(1). Lukes ve Collins Sınıflamasında folliküler merkez hücreli küçük çentiksiz lenfomalara, Kiel Sınıflamasında ise B-lenfoblastik lenfomalara giren Burkitt Lenfoma bu sınıflamalara göre folliküler yapıdadır. Dorfman ve British sınıflamaları ise Burkitt Lenfomayı diffüz tip olarak kabul etmektedir(8,10,32). Rywlin Sınıflamasında da diffüz gruba girmektedir. Burkitt Lenfomalı iki olgumuz, diffüz yapıda idi. Sınıflamaya ve yapıya uygun olarak Burkitt Lenfomayı "Diffüz Large Cell Blastik Tip" grupta inceledik.

Bu sınıflamaya göre, 42 non-Hodgkin Lenfoma olgumuzun 28 tanesi erkek olup, 14 tanesi kadındır(Tablo XVI). Kadın/Erkek oranı 2/1 olarak bulunmuştur. Non-Hodgkin Lenfomalar erkeklerde kadınlardan sık görülür(3,14,34). Lieberman ve Ark.ı(12)

482 olguluk serilerinde bu oranı 3/2, Yousem ve Ark.ı (43) 19 olguluk sadece primer mediastinal non-Hodgkin Lenfomalı hastaları inceledikleri çalışmalarında 10/9 olarak bulmuşlardır. Martin ve Ark.ı (44) T- ve B- hücre yüzey markırlarını kullanarak sitolojik olarak değerlendirdikleri 20 olguluk serilerinde bu oranı 3/1, Stewart ve Ark.ı (37), 53 olguluk serilerinde 3/2 olarak bulmuşlardır.

Rywlın Sınıflamasına göre 42 non-Hodgkin lenfoma olgusunun 38 tanesi diffüz yapıda idi(%90.5). Geriye kalan 4 olgumuz folliküler yapı gösteriyordu(%9.5),(Tablo XV). Bu 4 olgunun 3'ü kadın (Olgu 5, 23, 28), 1'i ise erkek idi(Olgu 30).York ve Ark.nın(45), 3 olguluk folliküler merkez hücreli lenfoma raporlarında kadın/erkek oranı 2/1 olup, bizim 3/1 oranımızla uyumludur. Ancak York ve Ark.nın(45) olgularının en genci 42 yaşında iken, bizim folliküler tip lenfomalı 2 hastamızdan 1'i 26 diğeri 28 yaşındadır. Folliküler lenfomalar ileri yaş gruplarında görülür(34). Bu iki olgumuzun yaşları literatürle uyumlu gözükmemektedir. Ancak folilküler yapıdaki olgu sayımız az olduğundan bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir.

Folliküler yapıdaki 4 non -Hodgkin Lenfoma olgumuzun 1'i"İntermediate Cell tip" (Resim 1-4) , 1'i "Large Cell Blastik tip", 2 tanesi "Mixed Cell tip" (Resim 5-8) olarak bulundu. Diffüz yapı gösteren 38 non-Hodgkin Lenfoma olgumuzun 7 tanesini "İntermediate Cell tip " (Resim 9-11), 20 tanesini "Large Cell Blastik tip" (Resim 12-16)(Bu 20 olgunun 2'si Burkitt Lenfomaya uyuyordu'Resim 17-20'), 6 tanesini "Large Cell Undife-

ransiye tip", 5'ini ise "Mixed Cell tip"(Resim 21-25) olarak değerlendirdik.

Diffüz yapı gösteren olgularımızın %52.6'sını, tüm non-Hodgkin Lenfomalarımızın %50'sini "Large Cell Blastik tip Lenfomalı" olgular oluşturuyordu. Diffüz yapıdaki olguların %28.9'u kadın hasta, %71.1'i erkek hasta idi.

Gerek "Blastik tip", gerekse "Undiferansiye tip" diffüz large cell lenfomalı toplam 26 hastanın 19 tanesi erkek, 7 tanesi kadın hasta idi(Tablo XV,XVII). Yousem ve Ark.nın 19 olguluk serilerinde 18 hasta "Diffüz Large Cell Lenfoma" lı olup, bunların 9'u kadın, 9'u erkek hastadır(43).

"Diffüz Mixed Cell tip Malign Lenfoma" lı olgularımızın 3'ü kadın, 2'si erkek hasta idi. "Diffüz İntermediate Cell tip Lenfoma"lı olgularımızın 6 tanesi erkek, 1'i ise kadın hasta idi (Tablo XV,XVII). Bu tip lenfomaların cinsiyet dağılımı ile ilgili literatürde bilgi mevcut değildir. Ancak genel olarak non-Hodgkin lenfomaların erkeklerde kadınlardan sık görölmesi kuralına uymaktadır(3,14,34).

Çalışmamızda en genç hasta 4 yaşında, en yaşlı hasta 84 yaşında olup, yaş ortalaması 46'dır (Tablo XIV). Lieberman ve Ark.nın çalışmasında yaş ortalaması 56 olarak bulunmuştur(12). Farklı non-Hodgkin lenfomalar değişik yaş gruplarında görölür(3, 14,34). Örneğin; Burkitt Lenfoma, çocukluk çağı lenfoması olup, bizim "Large Cell Blastik tip Burkitt Lenfoma" olarak yorumladığımız 2 olgunun her biri 4 yaşında 2 erkek çocuğudur(Resim 17-20).

Çocukluk çağı lenfomaları da erkeklerde kadınlardan sık görülür(38,46,47). Bizim çalışmamızda 14 yaş ve altındaki 7 hastanın 6'sı erkek, 1'i ise kız çocuğu idi. Tınaztepe ve Ark.nın Hacettepe Çocuk Hastanesinde yaptıkları 20 olguluk Burkitt Lenfomalı hastaya ait çalışmada 15 olgu erkek çocuğu olarak rapor edilmiştir(47). Çocukluk çağı olgularımız cinsiyet yönünden literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

"Diffüz Large Cell Tip" malign lenfoma, orta ve ileri yaş grubunda görülür(3,37). Burkitt lenfomalı olgular hariç tutulursa "Large Cell Lenfoma"lı olgularımızın yaş ortalaması 45.6'dır. Yousem ve Ark.nın serisinde yaş ortalaması 30 olarak bulunmuştur(43).

Tüm non-Hodgkin lenfoma olgularımızın 29 tanesi (%69) lenf nodu biopsisi olup, bunun 24 tanesi servikal bölge lenf nodudur. Servikal bölge lenf nodlarının, tüm biopsilerin %57.1'ini oluşturması bize boyun bölgesindeki lezyonların kolay ve erken göze çarptığını düşündürmektedir.

Rywin Sınıflamasına göre değerlendirdiğimiz non-Hodgkin lenfoma olgularında tanıya yardımcı olması amacıyla Retikulum, Periodic Acid Schiff, Methyl Green Pyronin gibi boyalar kullandık. Retikulum boyası eskiden,WHO Sınıflamasında yer alan ve diğer otörlerden sadece Lennert ve Mohri'nin kullandığı "Retikulosarkom" grubu ve Modifiye Rappaport Sınıflamasında "Reticulum Cell Sarcoma" grubunda sözü geçen retikulum hücrelerinin hücreler arası retikülün uzantılarını ortaya koyabilmek amacıyla kullanılıyordu. Bugün artık, Reticulum Cell Sarcoma denilen tümörlerin

çoğunun lenfoid hücre kaynaklı olduğu bilinmektedir. Biz, retikulum boyasını folliküler lenfomaların, follikül çatısını göstermek amacıyla kullandık. İkinci amacımız; diffüz non-Hodgkin lenfomalarda retikülün liflerinin kaç hücreyi çevrelediğini değerlendirmektir. Retikulum boyası ile "Diffüz İntermediate Cell tip" olgularımızın hepsini "-" bulduk (Resim 11). Buna karşın, "Large Cell tip" lenfomalı olgularımızda değerlendirme "+" ile "+++" arasında değişiyordu (Resim 16). Ancak, Large Cell tip malign lenfomalarda hiç "-" bulgumuz olmadığı gibi, blastik tip ile undiferansiye tipler arasında kesin ayırıcı bulgu bulamadık.

Pediodic Acid Schiff (PAS) boyasını, intrasitoplazmik PAS "+" materyal görebilmek amacıyla kullandık. Yalnız, Burkitt Lenfomalı 1 olguda, diffüz Large Cell tip 2 olguda "+" veya "++" bulduk. PAS boyası ile subgruplar arasında spesifik bir bulgu ortaya koyamadık (Tablo XIV) (Resim 5,7,10,14,25). Göğüs'ün Hacettepe Üniversitesinde "16 yaşın altındaki çocuklarda non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış 193 olgunun retrospektif histopatolojik analizi" isimli çalışmasında Rappaport Sınıflamasına göre değerlendirdiği olguların hepsi PAS "-" bulunmuştur (38). Ancak, biz PAS boyası ile hücre nüvesini ve sitoplazmasını hematoksilin-eosin kesitlerinden daha iyi değerlendirebildiğimizi fark ettik.

Methyl Green Pyronin (MGP) ile boyadığımız kesitlerden "Large Cell Blastik tip" e uyan 20 olguda sitoplazmada "+" ile "+++" oranında değişen pironinofili tesbit ettik (Tablo XIV) (Resim 8,15,19,23,24). Large Cell Undiferansiye tip olgularımızın

hepsinde MGP "-" idi. Göğüş'ün çalışmasında Rappaport'a göre az diferansiasyon gösteren (poorly differantiated) 65 olguda "-" ile "++" arasında değişen pironinofili tesbit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, indiferansiye Burkitt Lenfomalı 48 olgu ile indiferansiye non-Burkitt Lenfomalı 44 olguda kuvvetli pozitif pironinofili gözlenmiştir. Diğer gruplarda MGP "-" olarak bulunmuştur(38). Göğüş'ün çalışması Rappaport Sınıflamasına göre olmasına rağmen, bizim Rywlin'e göre pironinofilik bulduğumuz gruplar Göğüş'ün olgularının sinonimidir.

42 non-Hodgkin Lenfoma olgularımızın hiçbirinde nekroz görmedik. Palutke ve Ark.nın da Large Cell tip T-Cell lenfomalı 7 olgularında nekroz mevcut olmadığı rapor edilmiştir(48).

## SONUÇLAR

1 Ocak 1981 ve 31 Aralık 1987 tarihleri arasında arşivimizde blokları bulunan 42 non-Hodgkin Lenfoma olgusunu retrospektif olarak inceledik. Çeşitli non-Hodgkin Lenfoma Sınıflamalarını avantaj ve dezavantajları yönünden değerlendirdik. Bu çalışmamızda şu sonuçları bulduk:

1.Laboratuvar şartlarımıza en uygun sınıflama Rywlin'in önerdiği non-Hodgkin Lenfoma Sınıflamasıdır.

2.Rywlin Sınıflamasına göre olgularımızın %90.5'i diffüz, %9.5'i folliküler yapıdadır.

3.Tüm non-Hodgkin Lenfomaların %50'sini, diffüz yapı gösteren olgularımızın ise %52.6'sını Large Cell Blastik tip malign lenfomalar oluşturmaktadır.

4.Non-Hodgkin Lenfoma tanısı alan biopsilerin %69'u lenf nodu biopsisi olup, tüm biopsilerin %57.1'ini servikal bölge lenf nodları oluşturmaktadır.

5.Hastalığa yakalanma oranı erkeklerde, kadınlardan 2 misli fazladır.

6.Folliküler Lenfomalı olgularımızda kadın/erkek oranı 3/1 olarak bulunmuştur.

7.Olgularımızın yaş ortalaması 46.5 olarak bulunmuştur.

8.Olgularımızın %31'i 50-60 yaş grubu arasında olup, bu yaş grubundaki hastaların %38.4'ü Large Cell Blastik tip lenfomalıdır.

9.Cinsler arasında yapı (patern) dışında hastalığın histolojik tipleri arasında önemli bir fark gözlenmemiştir.

10.Olgularımızın hiç birinde nekroz gözlenmemiştir.

11.Diffüz veya folliküler Large Cell Blastik tip ve Mixed Cell tip lenfomalı olgularımız pironinofilik olarak değerlendirilmiştir.

12.Retikulum boyası ile "+++" lik çoğunlukla Large Cell lenfomalarda izlenmiştir.

13.PAS boyası ile hücre ve nükleus yapısı hematoksilen eosin boyasından daha iyi değerlendirilmiştir.

## ÖZET

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1 Ocak 1981 ve 31 Aralık 1987 tarihleri arasında değişik sınıflamalara göre tanı almış 42 non-Hodgkin Lenfoma olgusunu, Rywlin'in önerdiği non-Hodgkin Lenfoma Sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirdik.

Bu değerlendirmede, 1956 yılından günümüze dek önerilmiş belli başlı 9 sınıflamayı inceledik. Rywlin'in önerdiği sınıflamayı kullanmaya karar verdik. Çalışmamızda 42 non-Hodgkin lenfoma olgusunun Hematoksilen-Eosin, Methyl Green Pyronin, Retikulum ve Periodic Acid Schiff ile boyanmış kesitlerini ışık mikroskobu ile değerlendirdik.

Olguların yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonunu değerlendirdiğimizde yaş ortalamasının 46, erkek/kadın oranının 2/1, non-Hodgkin Lenfomaların en sık servikal bölge lenf nodlarında lokalize olduğunu gördük. Olgularımızın büyük bir kısmını Large Cell tip malign lenfomalar oluşturuyordu. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Nathwani, B.N.: A Critical Analysis of the Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 44:347-384, 1979.
2. Rappaport, H., Winter, W.J., Hicks, E.B.: Follicular Lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9:792-821, 1956.
3. Rywlin, A.M.: Hemopoietic System: Reticuloendothelial System, Spleen, Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood. Anderson, W.A.D., Kissane J.M. (eds). *Anderson's Pathology* (8th Ed) The C.V. Mosby Company, St. Louis-Toronto-Princeton: 1985, 1301-1324.
4. Rappaport, H.: Tumors of the hematopoietic system. In *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8*, Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology: 97-161, 1966.
5. Jones, S.E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M.E., Dorfman, R.F., Kaplan, H.S., Rosenberg, S.A., Kim, H.: Non-Hodgkin's Lymphomas: IV. Clinico pathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 31:806-823, 1973.
6. Patchefsky, A.S., Brodovsky, H.S., Menduke, H., Southard, M., Brooks, J., Nicklas, D., Hoch, W.S.: Non-Hodgkin's lymphomas: A clinico-pathologic study of 293 cases. *Cancer* 34:1173-1186, 1974.
7. Lennert, K., Mohri, N.: Histopathology and diagnosis of non-Hodgkin's Lymphomas. *Malignant Lymphomas other than Hodgkin's Disease*. Lennert, K., Mohri, N (ed), Springer Verlag: 111-469, 1978.

8. Henry, K., Bennett, M.H., Farrer-Brown, G.: Morphological classification of non-Hodgkin's Lymphomas. Recent Results Cancer Res. 64:38-56, 1978.
9. Lukes, R.J., Collins, R.D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34:1488-1503, 1974.
10. Bennett, M.H., Farrer-Brown, G., Henry, K., Jelliffe, A.M.: Classification of non-Hodgkin's Lymphomas. Lancet 2:405-406, 1974.
11. Dorfman, R.F.: Classification of non-Hodgkin's Lymphomas. Lancet 1:1295-1296, 1974.
12. Lieberman, P.H., Filippa, D.A., Straus, D.J., Thaler, H.T., Cirrincione, C., Clarkson, B.D.: Evaluation of malignant lymphomas Using Three Classifications and the Working Formulation: 482 cases with median follow up of 11.9 years. Am.J.of Med. 81:365-380, 1986.
13. Ackerman, L.V., Rosai, J.: Lymph Nodes. Ackerman, L.V., Rosai, J. (Eds.) Surgical Pathology. (5th Ed.) The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1974, 965-975.
14. Bulay, O.: Hodgkin Dışı Lenfomalar: Yeni görüşlere göre Hodgkin dışı Malign Lenfomalar. Türkiye Klinikleri 3:103-112, 1983.
15. Jaffe, E.S., Shevach, E.M., Frank, M.M., Berard, C.W., Green, I.: Nodular Lymphoma. Evidence for origin from follicular B lymphocytes. N. Engl. J. Med. 290:813-819, 1974.
16. Mann, R.B., Jaffe, E.S., Braylan, R.C., Nanba, K., Frank, M.M., Ziegler, J.L., Berard, C.W.: Non-endemic Burkitt's Lymphoma: A B-cell tumor related to germinal centers. N. Eng. J. Med. 295:685-691, 1976.

17. Aisenberg, A.C., Long, J.C.: Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma. *Am. J. Med.* 58:300-306, 1975.
18. Epstein, A.L., Kaplan, H.S.: Biology of the Human Malignant Lymphomas: I. Establishment in continuous cell culture and heterotransplantation of diffuse histiocytic lymphomas. *Cancer* 34:1851-1872, 1974.
19. Nathwani, B.N., Kim, H., Rappaport, H., Solomon, J., Fox, M.: Non-Hodgkin's lymphomas: A clinicopathologic study comparing two classifications. *Cancer* 41:303-325, 1978.
20. Strauchen, J.A., Young, R.C., De Vita, V.T., Anderson, T., Fantone, J.C., Berard, C.W.: Clinical relevance of the histopathologic subclassification of diffuse "histiocytic" lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 299:1382-1387, 1978.
21. Nathwani, B.N., Kim, H., Rappaport, H.: Malignant Lymphoma, Lymphoblastic. *Cancer* 38:964-983, 1976.
22. Lukes, R.J., Collins, R.D.: Lukes-Collins classification and its significance. *Cancer Treat. Rep.* 61:971-979, 1977.
23. Lukes, R.J., Collins, R.D.: Lukes-Collins Classification of the Lymphomata. *Br. J. Cancer (Suppl. II)* 31:1-28, 1975.
24. Nathwani, B.N., Rappaport, H., Moran, E.M., Pangalis, G.A., Kim, H.: Malignant lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 41:578-606, 1978.

25. Brittinger, G., Schmalhorts, U., Bartels, H., Brücher, H., Common, H., Duhmke, E., Fulle, H.H., Gunzer, U., Huhn, D., König, E., Lennert, K., Leopold, H., Meusers, P., Nowicki, L., Pralle, H., Stacher, A., Thelm, H. (Kiel Lymphoma Study Group): Clinical relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin Lymphomas: Preliminary results of a prospective multicentric study. EORTC symposium on Controversies in Cancer Treatment Brussels, 1978.
26. Waldran, J.A., Leech, J.H., Glick, A., Flexner, J.M., Collins, R.D.: Malignant lymphoma of peripheral T-lymphocyte origin: Immunologic, pathologic and clinical features in six patients. *Cancer* 40:1604-1607, 1977.
27. Borowitz, M.J., Reichert, T.A., Brynes, R.K., Cousar, J.B., Whitcomb, C.C., Collins, R.D., Crissman, J.D., Bryne, G.E.: The Phenotypic Diversity of Peripheral T-Cell Lymphomas: The Southeastern Cancer Study Group Experience *Hum. Pathol* 17:567-574, 1986.
28. Kim, H., Jacobs, C., Warnke, R.A., Dorfman, R.F.: Malignant lymphoma with a high content of epitheloid histiocytes: A distinct clinicopathologic entity and form of so-called "Lennert's Lymphoma" *Cancer* 41:620-635, 1978.
29. Epstein, A.L., Levy, R., Kim, H., Henle, W., Henle, G., Kaplan, H.S.: Biology of the Human Malignant Lymphomas. IV. Functional characterization of ten diffuse histiocytic cell lines. *Cancer* 42:2379-2391, 1978.
30. Pangalis, G.A., Nathwani, B.N., Rappaport, H.: Malignant Lymphoma, Well diferantiated lymphocytic: Its relationship with chronic lymphocytic leukemia and macroglobulinemia of Waldrenstrom. *Cancer* 39:999-1010, 1977.

31. Meugé, C., Hoerni, B., Demascarel, A., Durand, M., Richaud, P.,  
Hoerni-Simon, G., Chauvergne, J., Legarde, C.: Non-Hodgkin malignant  
lymphomas: Clinico-pathologic correlations with the Kiel  
Classification. Retrospective analysis of a series of 274  
cases. Eur. J. Cancer 14:587-592, 1978.
32. Dorfman, R.F.: Pathology of the non-Hodgkin's Lymphomas: New  
Classifications. Cancer Treat. Rep. 61:945-952, 1977.
33. NCI. Non-Hodgkin classification project writing committee  
(Berard, C.W., Bloomfield, C., Banadonna, G., Brown, B.W., Glatstein,  
E., Hoppe, R., Rosenberg, S.A., Rudders, R., Simon, R.): Classification  
of Non-Hodgkin's lymphomas: Reproducibility of major classifi-  
cation systems. Cancer 55:91-95, 1985.
34. Anderson, W.A.D., Scotti, T.M.: Reticuloendothelial system, spleen  
and lymph nodes (Eds) Anderson, W.A.D., Scotti, T.M.: Synopsis of  
Pathology The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1976, 704-723.
35. Gridley, M.F.: Manual of Histologic and Special Staining Technics.  
(2<sup>nd</sup> Ed) McGraw-Hill Book Company, Inc. New-York, Toronto, London:  
1960, 28-29.
36. Smith, A., Bruton, J.: Staining and impregnation technique:  
Working Instructions. (Eds.) Smith, A., Bruton, J.: A colour atlas  
of Histological Staining Techniques, Wolfe Medical Publications  
Ltd., London, 1977, 127, 152, 166.
37. Stewart, M.L., Felman, I.E., Nichols, P.W., Pagnini-Hill, A., Lukes, R.J.,  
Levine, A.M.: Large Noncleaved Follicular Center Cell Lymphoma:  
"Clinical features in 53 Patients." Cancer 57:288-297, 1986.

38. Göğüş, S.: Çocukluk Çağında Non-Hodgkin Lenfoma "193 olgunun retrospektif olarak Histopatolojik Analizi" *Kanser*, 7(1-2):103-121, 1977.
39. Dardick, I., Dardick, A.M., Caldwell, D.R., Jeans, M.T.D., Bladon, T., Setterfield, G.: Non-Hodgkin's lymphoma classification: Ultrastructural of Nuclear Compartments in-Situ. *Hum. Pathol.* 16:1047-1060, 1985.
40. Robbins, S.L., Cotran, R.S., Kumar, V.: Diseases of White Cells, Lymph Nodes and Spleen. Robbins, S.L., Cotran, R.S., Kumar, V. (eds), *Pathologic Basis of Disease* (3rd. ed) W.B. Saunders company, Japan: 1984, 658-670.
41. Marchant, R.G., Hamlin, I., Lennert, K., Rilke, F., Stansfeld, A.G., Van Unnik, J.A.M.: Classification of non-Hodgkin's Lymphomas. *Lancet* 2:406-408, 1974.
42. Ersbøll, J., Schultz, H.B., Hougaard, P., Nissen, N.I., Hou-Jensen, K.: Comparison of the Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma with the Rappaport, Kiel and Lukes and Collins Classifications *Cancer* 55:2442-2458, 1985.
43. Yousem, S.A., Weiss, L.W., Warnke, R.A.: Primary Mediastinal Non-Hodgkin's Lymphomas: A morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 83:676-680, 1985.
44. Martin, S.E., Zhang, H., Magyorosy, E., Jaffe, E.S., Hsu, S., Chu, E.W.: Immunologic Methods in Cytology: Definitive Diagnosis of Non-Hodgkin's Lymphomas using Immunologic Markers for T- and B-cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 82:666-673, 1984.

45. York, J.C., Cousar, J.B., Glick, A.D., Flexner, J.M., Stein, R., Collins, R.D.: Morphologic and immunologic Evidence of Composite B- and T- Cell Lymphomas. *Am.J.Clin.Pathol.* 84:35-43, 1985.
46. Kjeldsberg, C.R., Wilson, R.F., Berard, C.W.: Non-Hodgkins Lymphoma in Children *Hum.Pathol.* 14:612-627, 1983.
47. Tınaztepe, B., Işık, T., Tınaztepe, K.: Burkitt's lymphoma (Studies of 20 cases seen in Hacettepe Children's Hospital Compared with Burkitt's Tumor in African Children) *The Turkish Journal of Pediatrics* 15(3):129-142, 1973.
48. Palutke, M., Tabaczka, P., Weise, R.W., Axelrod, A., Palacos, C., Margolis, H., Khilanani, P., Ratanatharathorn, V., Paligian, J., Pollard, R., Husain, M.: T- Cell Lymphomas of Large Cell type, A variety of malignant lymphomas: "Histiocytic and Mixed Lymphocytic- "Histiocytic" *Cancer* 46:87-101, 1980.