

بررسی هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی زیرگروههای لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B*

دکترافشین عبدی راد^۱، دکتر مریم ستوده انواری^۲، دکتر علی گرانسر^۳

چکیده

- **مقدمه:** لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B شایع ترین تومور لنفوئید در دنیا بوده و شامل گروه گوناگونی از تومورها می باشد که با یکدیگر حدود ۲۰٪ تمام موارد لنفوم های غیر هوچکینی را تشکیل می دهند. از خصوصیات مشترک این تومورها، اندازه بزرگ سلول تومورال، مشتق شدن از سلول B، علائم بالینی پیشرونده و نیاز به رژیم شیمی درمانی مؤثر می باشد. بمنظور یکپارچه کردن همه لنفوم های بدخیم با خصوصیات فوق، WHO این تومور را براساس ترکیبی از یافته های مورفولوژیک، ایمونوفنوتیپ، ژنتیکی و علائم بالینی تحت عنوان Diffuse large B cell lymphoma طبقه بندی کرد. در این مطالعه سعی شده است براساس خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک، زیرگروه های این لنفوم مورد بررسی قرار گیرد.
- **مواد و روشها:** کلیه اسلایدهای هماتوکسیلین و انوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی مربوط به مارکهای LCA-CD20-CD3,CD30، ۱۰۶ مورد بیمار لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B و پرونده های مربوطه براساس انواع پیشنهادی WHO مورد طبقه بندی قرار گرفت.
- **یافته ها:** شایع ترین گونه مورفولوژیک لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B در این مطالعه واریان ستروبلاستیک با فراوانی ۵۶/۶٪ بوده و سپس واریان آنابلاستیک ۳۴٪، واریان پلازما بلاستیک ۲/۸٪، لنفوم اولیه مدیاستن از نوع سلول بزرگ B ۱/۹٪، واریان دوکی شکل ۰/۹۴٪، واریان ارجحیت با سلول T، ۰/۹۴٪ در رده های بعدی قرار گرفتند. میانگین سنی ۴۷/۴ سال، نسبت درگیری جنسیت مذکر به مؤنث ۱/۷ به ۱ و درگیری نودال ۵۶/۷٪ و اکسترانودال ۴۲/۳٪ بود.
- **نتیجه گیری:** نتایج بدست آمده در این مطالعه با سایر آمارها و منابع کشورهای غربی تطابق دارد. اهمیت تعیین زیرگروه از این نظر است که زمینه را برای انجام مطالعات تکمیلی ژنتیک و پیگیری بالینی مهیا می سازد.
- **واژه های کلیدی:** لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B، مورفولوژی، ایمونوهیستوشیمی

* تاریخ وصول مقاله: ۱۳/۱۲/۸۳ - تاریخ پذیرش مقاله ۸۴/۴/۱

۱- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مؤلف مسؤول

۳- دستیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B یکی از تومورهای لنفوییدی با منشأ سلول B می‌باشد که هم به صورت اولیه و هم ثانویه به یک لنفوم قبلی مثلاً لنفوم فولیکولار، لنفوم/ لوکمی لنفوبلاستیک مزمن، لنفوم پلاسماستیک و لنفوم ناحیه مارژینال بروز می‌کند (۱).

این لنفوم از نظر مورفولوژی هتروژن بوده و زیر گروه‌های متنوعی را شامل می‌شود که از نظر سیر بالینی و پاسخ به درمان متفاوت می‌باشند. بنابراین تقسیم بندیهای قبلی که تنها تأکید بر مورفولوژی دارد کافی نبوده و ضرورت بررسی ایمونوهیستوشیمی و مولکولی را برای طبقه‌بندی جدید ایجاد می‌کند.

با این وجود زیرگروه‌ها در طبقه‌بندی تومورهای لنفوییدی پیشنهادی WHO (نوامبر ۱۹۹۷) تحت عنوان لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B نامگذاری شدند (۲). مطالعه در زمینه این طبقه‌بندی محدود بود. در یک مطالعه توسط Pileri و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر ارتباط زیرگروه‌های مورفولوژی با بالین و پروگنوز بیمار و اهمیت طبقه‌بندی آنها تأکید شد و طبقه‌بندی پیشنهادی به شرح زیر خلاصه گردید (۳):

۱- سنتروبلاستیک

۱-۱- ایمونوبلاستیک

۱-۲- ارجحیت با سلول T / هیستوسیت

۱-۳- لنفوماتوئید گرانولوماتوزیس

۲- آناپلاستیک

۲-۱- پلاسما بلاستیک

۲-۲- دوکی شکل

۲-۳- لنفوم اولیه مدیاستینال از نوع سلول بزرگ B

۲-۴- لنفوم افیوژن اولیه

۲-۵- لنفوم سلول بزرگ از نوع B داخل عروقی (۳)

حال بشرح مختصری از هر یک از زیر گروه‌ها می‌پردازیم:

فرم سنتروبلاستیک:

این گروه شایع‌ترین گونه مورفولوژیک لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B بوده و نمای سنتروبلاستهای واقع در مرکز زایگر فعال را بارز می‌کنند و بر اساس نمای سلولی به ۳ زیر گروه منومورفیک، چند لوبی (Multilobated)، پلی‌مورفیک تقسیم‌بندی می‌شود (۱).

این لنفوم مارکرهای B-Cell شامل CD19-CD20 را بارز می‌کند و تعداد اندکی ممکن است بطور ضعیفی CD30 (مارکر شناسایی لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک) را بارز کنند (۴).

فرم ایمونوبلاستیک:

بر اساس تعریف بیش از ۹۰٪ سلولهای این گروه نمای ایمونوبلاستهای موجود در مرکز زایگر را بارز نموده و احتمالاً مهاجم‌ترین زیر گروه لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B باشد (۵). در حدود ۳۰٪ آنها LCA (Leukocyte Common Antigen) بارز نمی‌شود (۶). فرم آناپلاستیک:

مشخصه آن تکثیر سلولهای نئوپلاستیک با مورفولوژی بیزار و آناپلاستیک است و ممکن است سلول ژانت بعنوان مشخصه اصلی (hallmark) این فرم از لنفوم یافت شود (۱). سلولهای نئوپلاستیک علاوه بر مارکرهای سلول B ممکن است CD30 را هم بارز کنند (۷).

فرم غنی از سلول T / هیستوسیت:

تعریف مورفولوژیک آن عبارت از ترکیبی از سلولهای B نئوپلاستیک با اندازه بزرگ (< ۱۰٪ جمعیت سلولی) در لابلای بیش از ۷۵٪ سلول T فعال می‌باشد (۱).

سلولهای نئوپلاستیک B از نظر CD20 مثبت بوده گاه LCA بارز می‌شود؛ اما CD30 عمدتاً منفی است. سلولهای غیر نئوپلاستیک T از نظر CD3 و ماکروفاژهای فعال از نظر CD68 مثبت می‌باشند (۴).

فرم پلاسما بلاستیک:

از آنجا که سلولهای تومورال این گروه از نظر تمایز مرحله‌ای بین ایمنوبلاست B و پلاسما سل می‌باشند، این زیر گروه بعنوان پلاسما بلاستیک در نظر گرفته می‌شود (۱). در آنها LCA بارز شده و گاه EMA رویت می‌شود اما CD30 و مارکرهای سلول B بارز نمی‌شوند (۶).

فرم لنفوما توئید گرانولوماتوزیس:

تریاد هیستولوژیکی تشخیصی این زیر گروه عبارت است از: ارتشاح پلی مورفیک لنفوئیدی، آنژیوتیت همراه با درگیری تمام جدار شریان یا ورید، گرانولوماتوزیس^۱. سلولهای با سایز متوسط تا بزرگ و آتیپیک توسط مارکرهای سلول B رنگ می‌گیرند اما CD30 را بارز نمی‌کنند. آنها معمولاً در نزدیکی کانونهای نکروتیک قرار دارند (۲).

فرم دوکی شکل:

این زیر گروه از انواع نادر لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B بوده و سلولها نمای رشد سارکوماتوئید دارند (۳).

لنفوم اولیه مדיاستن (تیموسی) از نوع سلول بزرگ B:

خصوصیت کاراکتریستیک عمده در این زیر گروه لنفوم تغییرات هیدروپیک سیتوپلاسمی است که سبب ایجاد مورفولوژی سلول شفاف (Clear cell) می‌شود (۳). CD45 نیز در اکثر موارد مثبت است. مارکرهای سلول T از جمله CD3 بارز نمی‌شوند (۴).

لنفوم افیوژن اولیه:

این فرم با افیوژن لنفوماتوز در غیاب توده تومورال مشخص می‌شود (۱).

سلولهای تومورال عمدتاً شاخص‌های مرتبط با سلول B را بارز نمی‌کنند. علاوه بر این بروز CD30، LCA نیز گزارش شده است (۴).

۱- اصطلاحی است برای توصیف نکرود داخل ندول لنفوئید که در مقابل گرانولوم حقیقی بکار برده می‌شود.

لنفوم سلول بزرگ از نوع B داخل عروقی:

بر اساس تعریف سلولهای لنفو بلاستیک منحصراً در داخل لومن عروق کوچک یافت می‌شوند (۱۲). در این مطالعه زیر گروههای لنفوم منتشر از نوع سلول B مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

با مراجعه به بایگانی بخش ایمونوهیستوشیمی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران، کلیه پرونده‌های بیماران از زمان تأسیس این بخش (سال ۱۳۷۶) تا زمان انجام مطالعه (پایان سال ۱۳۸۲) مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای ورود شامل: تشخیص لنفوم از نوع سلول B بزرگ همراه با پانل ایمونوهیستوشیمی با مارکرهای LCA (CD45)، CD20، CD30، CD3 بوده و معیارهای خروج از مطالعه مشتمل بر ناکافی بودن مدارک (سن، جنس، محل درگیری)، ناکافی بودن پانل ایمونوهیستوشیمی و نامناسب بودن کیفیت اسلایدها انتخاب گردید و نهایتاً حجم نمونه ۱۰۶ مورد تعیین شد. تمامی اسلایدهای قبلاً رنگ آمیزی شده به روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی به روش پراکسیداز-آنتی پراکسیداز با مارکرهای مزبور پس از جمع آوری و دسته‌بندی، توسط دو پاتولوژیست به صورت دو سوکور مورد بازبینی و طبقه‌بندی قرار گرفت. مطالعه گذشته نگر بوده داده‌های بدست آمده با کمک نرم افزار آماری SPSS، با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی و میانگین) مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از بررسی اسلایدهای H&E و ایمونوهیستوشیمی مربوط به مارکرهای LCA- CD20- CD3- CD30 - مربوط به ۱۰۶ بیمار مورد مطالعه نتایج زیر حاصل

گردید:

شایع‌ترین گونه مورفولوژیک لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B فرم سنتروبلاستیک ۵۶/۶٪ شامل سه زیر گروه پلی‌مورفیک (۲۹/۲٪)، مونومورفیک (۲۵/۵٪) و چند لوبی (۱/۹٪) بود. در این زیر گروه همگی سلولهای نئوپلاستیک از نظر LCA، CD20 مثبت و از نظر CD3، CD30 منفی بودند. بجز یک مورد واریان سنترو بلاستیک مونومورف در گره اینگوینال خانم ۷۱ ساله و یک مورد واریان سنتروبلاستیک پلی‌مورف در بیوپسی پریتونن خانم ۵۶ ساله که از نظر CD30 مثبت بودند. دومین فراوانی در این مطالعه به زیر گروه آناپلاستیک (۳۴٪) اختصاص یافت که همگی LCA، CD20 مثبت و CD30 و CD3 منفی بودند بجز دو مورد در گره لنفی گردن دو آقای ۶۲ و ۶۵ ساله که CD30 مثبت بود (Ki-1-Lymphoma).
بعلاوه واریان پلاسما بلاستیک ۲/۸٪، لنفوم اولیه مدیاستن از نوع سلول بزرگ B ۹/۱٪، فرم دوکی شکل ۹۴/۰٪، فرم ارجحیت با سلول T هیستوسیت ۰/۹۴٪ را در بر گرفت.
در این مطالعه انواع خاصی از سلولها که

خصوصیات مورفولوژیک آنها به هیچ یک از گروه های مزبور تعلق نداشت در گروه Unclassified گنجانده شده که ۲/۸٪ از ۱۰۶ مورد را شامل شدند. همگی زیر گروه های مزبور از نظر LCA، CD20 مثبت و از نظر CD30، CD3 منفی بودند.
سن بیماران:

از ۱۰۶ مورد بررسی جوانترین بیمار پسر ۱۰ ساله با تشخیص زیر گروه سنتروبلاستیک پلی‌مورف و مسن‌ترین بیمار آقای ۸۰ ساله با تشخیص زیر گروه سنتروبلاستیک مونومورف و میانگین سنی ۴۷/۴ سال بود.

بیشترین شیوع سنی در زیر گروه سنتروبلاستیک، مونومورفیک دهه هشتم، زیر گروه سنتروبلاستیک پلی‌مورف دهه پنجم، زیر گروه سنتروبلاستیک، چند لوبی دهه ۵ و ۴، زیر گروه آناپلاستیک دهه هفتم، زیر گروه پلاسما بلاستیک دهه هفتم، زیر گروه ارجحیت با سلول T هیستوسیت دهه چهارم، زیر گروه سلولهای دوکی دهه هشتم، زیر گروه لنفوم اولیه مدیاستن از نوع سلول بزرگ B دهه سوم و چهارم بود. (جدول ۱).

جدول ۱) توزیع واریان های مورفولوژیک DLBCL براساس سن

سن	واریان : سنتروبلاستیک زیر گروه مونومورفیک	واریان سنتروبلاستیک زیر گروه پلی‌مورفیک	واریان سنتروبلاستیک زیر گروه multilobated	واریان آنا پلاستیک	پلاسما بلاستیک	PMLBCL	TCRBCL	Spindle Shape	unclassified	
به سال	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰-۹										
۱۰-۱۹	۲	۷/۴	۴	۱۲/۹	۱	۲/۸				
۲۰-۲۹	۱	۳/۷	۴	۱۲/۹	۲	۵/۵	۱	۵۰		
۳۰-۳۹	۵	۱۸	۵	۱۶/۱	۶	۱۶/۶	۱	۱۰۰		
۴۰-۴۹	۶	۲۲/۲	۶	۱۹/۴	۶	۱۳/۹			۱	۳۳/۳
۵۰-۵۹	۲	۷/۴	۴	۱۲/۹	۹	۲۲/۲			۱	۳۳/۳
۶۰-۶۹	۱	۳/۷	۴	۱۲/۹	۱۲	۳۳/۳			۱	۳۳/۳
۷۰-۷۹	۹	۳۳/۳	۳	۹/۶	۲	۵/۵			۱	۱۰۰
۸۰-۸۹	۱	۳/۷	۱	۳/۲						

توزیع جنسی:

جدول ۳: توزیع درگیری نودال واریانهای مورفولوژیک

DLBCL		درگیری نودال
تعداد	درصد	
۱۲	۱۱/۳	CB مونومورفیک
۱۶	۱۵	CB پلی مورفیک
۲	۱/۹	CB مولتی لوبیند
۲۵	۲۳/۶	آناپلاستیک
۱	۰/۹۴	پلاسمابلاستیک
۲	۱/۹	PMLBCL
۱	۰/۹۴	TCRBCL
۰	۰	Spindle Shaped
۱	۰/۹۴	Unclassified
۶۰	۵۶/۷	مجموع

از ۱۰۶ بیمار مورد بررسی ۶۳/۲٪ مذکر و ۳۶/۸٪ مؤنث بودند که نسبت جنسیت مذکر به مؤنث ۱/۷ به ۱ می‌باشد. بطور خلاصه بغیر از زیر گروه‌های پلاسمابلاستیک و دوکی شکل ارجحیت با جنس مذکر می‌باشد (جدول ۲)

جدول ۲: توزیع جنسی واریانهای مورفولوژیک DLBCL

نوع	جنسیت مذکر		جنسیت مؤنث	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
CB مونومورفیک	۱۷	۱۶	۱۰	۹/۴
CB پلی مورفیک	۲۱	۱۹/۷	۱۰	۹/۴
CB مولتی لوبیند	-	-	۲	۱/۸
آناپلاستیک	۲۵	۲۳/۶	۱۱	۱۰/۴
پلاسمابلاستیک	-	-	۳	۲/۸
PMLBCL	۱	۰/۹۴	۱	۰/۹۴
TCRBCL	۱	۰/۹۴	-	-
Spindle Shaped	-	-	۱	۰/۹۴
unclassified	۳	۲/۸	-	-
مجموع	۶۳/۲		۳۶/۸	

درگیری خارج گرهی:

چنانکه ذکر شد، میزان درگیری ۴۳/۳٪ بود که بیشترین شیوع آن مربوط به زیرگروه سنتروپلاستیک (۲۸/۲٪) شامل دوزیررده مونومورفیک (۱۴/۱٪) و پلی مورفیک (۱۴/۱٪) بود.

فرم پلاسمابلاستیک ۱/۹٪، فرم دوکی شکل ۱/۹٪ و فرم Unclassified ۰/۹۴٪ را در بر گرفتند (جدول ۴). بیشترین مکانهای درگیری خارج گرهی شامل بافت نرم لگن و شکم ۵/۲٪ درگیری پوست ۲/۸٪، درگیری بیضه ۱/۲٪، درگیری پستان ۲٪، توده استخوان (آرنج-ران-استرنوم-ایلیاک) ۱/۶٪ و به تعداد کمتر درگیری تخمدان ۰/۸٪، معده ۰/۸٪ - لوزه ۰/۸٪ و سپس طحال- توده اپی دورال- توده کانتوس داخلی- توده پاروتید و درگیری پری رنال هر کدام ۰/۴٪ را شامل شدند.

درگیری گرهی:

از ۱۰۶ بیمار مورد بررسی ۵۶/۷٪ درگیری گرهی و ۴۳/۳٪ درگیری خارج گرهی را نشان دادند که نسبت درگیری گرهی به خارج گرهی ۱/۳ به ۱ می‌باشد. بیشترین میزان درگیری گرهی مربوط به زیر گروه سنتروپلاستیک (۲۸/۲٪) شامل سه زیر گروه پلی مورف ۱۵٪، مونومورف ۱۱/۳٪ و چند لوبی ۱/۹٪ بود سپس واریان آناپلاستیک ۲۳/۳٪ و لنفوم اولیه مدیاستن از نوع سلول بزرگ B (۱/۹٪) در رده‌های بعدی قرار گرفتند (جدول ۳).

بیشترین ناحیه گرهی درگیر را غدد لنفاوی گردن ۵۸٪ و سپس غدد لنفاوی ناحیه اینگوینال ۳۵٪ تحت فکی ۳٪ آگزیلاری ۱٪، پاراآئورت ۱٪ مدیاستن ۱٪ و خلف صفاق ۱٪ در بر گرفتند.

جدول ۴) درگیری اکسترانودال واریان‌های DLBCL

درگیری اکسترانودال		
۱۵	۱/۱۴٪	CB مونومورفیک
۱۵	۱/۱۴٪	CB پلی مورفیک
۰	-	CB مولتی لوبیتد
۱۱	۱۰/۴	آناپلاستیک
۲	۱/۹	پلاسمابلاستیک
۰	-	PMLBCL
۰	-	TCRBCL
۱	۰/۹۴	Spindle Shaped
۲	۱/۹	Unclassified
۴۶	۴۳/۳	مجموع

این واریان را کم بودن حجم نمونه ذکر نموده است (۶).

همچنین سلولهای نئوپلاستیک علاوه بر مارکرهای سلول B ممکن است CD30 را نیز بارز کنند. در این مطالعه نیز ۲ مورد CD30 (+) وجود داشت که با مطالعات Herbest و همکاران در سال ۱۹۹۹ و نامگذاری انواع CD30 مثبت به Lymphoma Ki-1 - مطابقت دارد (۷).

فرم پلاسمابلاستیک سومین رده شایع (۲/۸٪) را در مطالعه ما در برگرفت که با گزارش مرکز فرانس لنفوم برلین که اتسیدانس این فرم را ۴٪ ذکر کرده است تفاوت ناچیزی دارد (۹). علاوه بر این عمده‌تاً اکسترانودال بودن آن نیز در مطالعه Knowles در سال ۲۰۰۱ نیز تا حدودی در این مطالعه تأیید شده است (۱۰). فرم لنفوم اولیه مדיاستن از نوع سلول بزرگ B از نظر سن، محل درگیری، خصوصیات مورفولوژیک، ایمونوهیستوشیمی بخوبی با مطالعات Rosai و همکاران در سال ۲۰۰۴ تطابق دارد (۱۳).

در فرم ارجحیت با سلول T/هیستوسیت، یک مورد درگیری گرهی داشت که با مطالعات Skinnider در سال ۱۹۹۷ منطبق است (۸).

همچنین مثبت شدن LCA, CD20 در سلولهای B نئوپلاستیک و CD3 در سلولهای T فعال شده نیز با مطالعات Bain در سال ۲۰۰۱ همخوانی دارد (۴).

فرم دوکی شکل:

خصوصیات مورد مشاهده شده با موارد گزارش شده در مطالعه Rosai در سال ۲۰۰۴ تطابق دارد (۱۳).

بعلت اهمیت تأثیر مورفولوژی و ایمونوفنوتیپ در درمان و پیش‌آگهی بیمار و از آنجا که پیگیری کامل بیماران به دلیل ناقص بودن پرونده‌ها و عدم دسترسی به آنها در این مطالعه امکانپذیر نبود، پیشنهاد می‌شود این مطالعه در سطح وسیع‌تر و با تعداد بیشتری بیمار همراه پیگیری بالینی و مطالعات ژنتیکی انجام شود.

بحث

در لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B طیف سنی ابتلا وسیع است و مختصر در مردان بیشتر می‌باشد. این توزیع سنی و جنسی در مطالعه ما بخوبی با آمارهای منابع مختلف مطابقت دارد (۳).

در این لنفوم تمایل به درگیری خارج گرهی بیشتر از سایر انواع بوده و حدود ۴۳/۳٪ است که به میزان ۴۰٪ درگیری اکسترانودال در مطالعات ROSAI نزدیک می‌باشد (۱۳).

از نظر مورفولوژی شایع‌ترین گونه مورفولوژیک لنفوم منتشر از نوع سلول بزرگ B فرم سنتروبلاستیک شامل سه زیر گروه (مونومورفیک، پلی مورفیک و مولتی لوبیتد) بود. تعداد اندکی از سلولهای نئوپلاستیک ممکن است CD30 را بطور ضعیفی بارز کنند (۲ مورد در این مطالعه)، در حالی که مارکرهای سلول B در تمام موارد مثبت بود. این حالت بخوبی با معیارهای پیشنهادی WHO در سال ۱۹۹۷ مطابقت دارد (۲).

فرم آناپلاستیک دومین گروه شایع در این مطالعه بود (۳۴٪) که با نتایج مطالعات STEIN و همکاران در سال ۱۹۸۵ که فراوانی این فرم را ۲۰٪ گزارش کردند مختصری منافات دارد. البته STEIN علت آنالیز کم

cell lymphoma. AM J surg pathol 1998, 12: 433- 443.

11. Nador RG, ceccaman E, primary effusion lymphoma. Blood 2002, 88: 645-655.

12. Petroff N, fleming MG, Malignant angioendotheliomatosis. JAM Acad Dermatol 1999, 21: 727-730.

13. Rosai J. surgical pathology. 9 Th ed. E dinbury mosby, 2004, 21: 1946-1950.

References:

1. Knownles M. Neoplastic Hematology. 2nd ed. philadelphia. lippin cott williams 2001, 25: 864-888.
2. Harris NL, jaffe ES, Diebold J, G Flandrin, muller HK, vardiman J. et al. The World Health Organization classification of neoplastic Disease of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory committee meeting. Airlie Hous, Virginia, Nuvember, 1997. histopathology 2000, 36:69-86.
3. pileri SA, Drinhofer s, went ph, ASCani S, Sabattini E, Marafioti. Diffuse large B cell lymphoma one or more entities. Histopathology 2002, 41: 382-509.
4. Bain Barbara, clark M, Irvin A. Bone marrow pathology. 2 en ed. London. Black well science 2001, 6: 431-440.
5. Engel hard M, Britinger G. Hunn o. subclassification of diffuse large B cell lymphoma according to the kiel classification: Distinction of centroblastic and Immunoblastic lymphoma. Blood 1997, 89: 2291-2297.
6. Stein H, Haris NL, Stein ES. tumor of hematopoietic and lymphoid tissue. IRAC press, international Agency for research on cancer 2003,69: 175-176.
7. Herbest H, Tippelmann G, Anagnostopulos I. Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma. Leuk Res 1999, 13: 116-130.
8. Skinnider Bf, connors JM, Coascoyne RD. Bone marrow involvement in T cell rich – Bcell lymphoma. AmJ Clin pathol 1997, 108: 570-578.
9. Delecluse Hj, Dallenbach F. plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a new entity associated with the Human Immundeficiency virus infection. blood 1997, 89: 1413-1420.
10. Ramsay AD. Smrt wj. T cell rich B