

## التحليل المناعي النسيجي للمفومات الخبيثة - دراسته مقارنة بين الانماط المورفولوجيه و المناعيه النسيجييه لـ 85 حاله

الدكتور زهير الشهابي\*

( قبل للنشر في 2002/3/4 )

### □ الملخص □

**مقدمه :** تشغل اللمفومات الخبيثة في الوقت الحاضر حيزا كبيرا من اهتمام الباحثين في مختلف انحاء العالم وذلك بسبب الفهم المتزايد لطبيعه الخلايا اللمفاويه المكونه لهذه الاورام ، بالاضافه الى تطور طرق المعالجه الحديثه . تشكل اللمفومات الخبيثة حوالي 15 % من مجموع الاورام الخبيثة في الشرق الاوسط وهي في ازدياد مضطرد خلال العقود الاخيره ، كما أن نموذج هذه اللمفومات و معدل انتشارها لم يتم دراسته بشكل شامل في العديد من البلدان العربيه ، مما يؤثر بشكل كبير على نتائج المعالجه و تحديد انذار المرض .

**مواد وطرق البحث :** تمت هذه الدراسه الراجعه على 85 حاله لمفوما خبيثه ( عقديه أو خارج عقديه ) مشخصه لدى مواطنين سوريين في قسم التشريح المرضي - مشفى الاسد الجامعي - اللاذقيه ، خلال الفتره ما بين 1993 - 2000 وذلك على العينات المثبته بالفورمول و المدمجه بالبارافين ، تراوحت أعمار المرضى من 3 - 88 سنه ، 61 - ذكور ، 24 - أناث .

تمت الدراسه المناعيه النسيجييه في مخابر التشريح المرضي - مشفى جامعه ساوثرن كاليفورنيا في الولايات المتحده الامريكيه ، و ارسلت بعض الحالات الانتقائيه الى مخبر التشريح المرضي لمشفى كريتييل ( باريس - فرنسا ) .  
**النتائج :** من أصل 85 حاله لمفوما خبيثه ، شخص داء هودجكن لـ 22 مريض (25.8%) وشكل النموذج المصلب العقيدي 11 حاله ( 50% ) - جميعها من النساء الشاباات و النموذج مختلط الخلايا - 7 حالات (31.8% ) . وشخصت لمفوما لاهودجكن عند 63 مريض ( 74.2% ) - توزعت 40 حاله ( 47% ) منها ضمن العقد اللمفيه ، و 23 حاله ( 27.4% ) توزعت بشكل بدئي في أعضاء خارج العقد اللمفيه [ في الأنبوب هضمي - 14 حاله (60.8%) ، في الطحال ( ابيضاض دم بالخلايا المشعزه ) - 7 حالات ، ( 30.4% ) ، جلد - حالتا فطار فطرائي ( 8.06% ) ] . من أصل 40 حاله لمفوما لاهودجكن عقديه : شكل النموذج المنتشر 17 حاله ( 42.5% ) ، مقابل 23 حاله ( 57.5% ) نموذج عقيدي .

أظهرت الدراسات المناعيه النسيجييه للمفوما لاهودجكن وجود 61 حاله ( 92% ) - لمفوما بائيه الخلايا ، مقابل حالتان فقط لمفوما تائيه الخلايا ( 7.9% ) .

**الخلاصه :** تحاول هذه الدراسه أن تبين النماذج النسيجييه و الانماط المناعيه النسيجييه للمفومات الخبيثه عند 85 مواطن سوري ، تم تشخيصها في مخبر التشريح المرضي في مشفى الاسد الجامعي ، و هي تختلف عن تلك المشاهد في النموذج الاوروبي - الامريكوي وكذلك النموذج المشاهد في دول الشرق الادنى  
**الكلمات المفتاحيه :** اللمفوما الخبيثه ، التصنيف ، المناعيات النسيجييه .

\* استاذ مساعد - قسم التشريح المرضي - كلية الطب - جامعه تشرين - اللاذقيه - سوريا

## Immunohistochemical Analysis Of Malignant Lymphoma : A Correlation Of Histological & Immunological Categories In 85 Cases

Dr. Zuheir Al-Shehabi \*

(Accepted 4/3/2002)

### □ ABSTRACT □

**Introduction** : Malignant lymphoma (ML) have become a topic of great interest in recent years, both because of dramatic increase in our understanding of the different lymphoid cells which give rise to these tumors; also because modern mode of treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy & bone marrow transplantation) have improved the overall prognosis to a great extent than in many other malignant tumors. In the Middle East ML constitute about 15 % of all malignancy and showing an increase in incidence, but the pattern of malignant lymphoma has not been well documented in many Arab countries.

**Material & Methods** : This preliminary report describes a retrospective study of 85 native Syrian who, at Al-Assad University Hospital in Lattakia - Syria, were diagnosed as having ML, in the period from 1993 - 2000. Patients aged (3 - 88) years. (61 males, 24 females). A formalin fixed, paraffin embedded tissue specimens with malignant lymphoma (nodal & extranodal) were used in our study.

**Results** : Of the 85 patients with ML, 22 (25.8 %) were found to have Hodgkin's Disease (HD) and 63 (74.2 %) had Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) : 38(47%) were nodal & 23(27.05%) were extranodal.

Among the HD : Nodular sclerosing type (NS) appeared in 11 cases (50 %) - all are young female & Mixed cellularity (MC) in 8 cases (36.3 %).

17 cases (42.5%) of nodal Non-Hodgkin's lymphoma showed diffuse pattern vs. 23 cases (57.5 %) were follicular.

Among the 23 cases of extranodal NHL ; 14 cases (60.8 %) were of the Gastrointestinal type, especially MALT type (11 cases) & 7 cases (30.4 %) - Hairy cell Leukemia.

Immunological study of ML was conducted in the department of Hematopathology - County Hospital - University of Southern California (USA) and in the department of pathology - Centre Hospitalier intercommunal - Creteil (France). Immunohistochemical analysis of 63 NHL biopsies revealed 61 (92 %) cases of the B-cell Type and 2 cases (8 %) of the T-cell Type.

**Summary** : We present in this study the different patterns of Malignant lymphoma (ML) in 85 Syrian patients; which were found to be different from those reported from West or far East.

**Key Words** : Malignant Lymphoma, Classification, Immunohistochemistry.

\* Associate Professor ; Department of Pathology - Faculty of Medicine - Tishreen University - Lattakia, SYRIA.



## مقدمة :

تشغل اللمفومات الخبيثة Malignant Lymphomas في الوقت الحاضر حيزا كبيرا من اهتمام الباحثين في مختلف الاختصاصات الطبيه ، و ذلك بسبب الفهم المتزايد لطبيعه الخلايا اللمفاويه المكونه لهذه الاورام بالاضافه الى أن تطور طرق المعالجه الحديثه لللمفومات الخبيثه من جراحه و علاج كيميائي وشعاعي و أخيرا زراعه نقي العظم Bone Marrow Transplantation التي حسنت كثيرا من اذار هذه الاورام بالمقارنه مع غيرها من السرطانات ( 1 )

لقد شكلت القرائن النسيجييه لتشخيص و تصنيف اللمفومات الخبيثه مصدر ارباك و عدم توافق بين أخصائي التشريح المرضي و الاطباء السريريين ، وقد صدر الكثير من الدراسات ، كما عقد في السنوات الاخيريه العديد من المؤتمرات لحل الاشكالات المتعلقة بتصنيف و علاج اللمفومات الخبيثه ( 2,3 ) و كان آخرها التصنيف المقترح من قبل منظمه الصحه العالميه WHO لعام 1999 بالتعاون مع مجموعه خبراء عالميين في مجال اللمفومات الخبيثه ، الجدول ( 1 ) و يضم هذا التصنيف ثلاث مجموعات رئيسيه : لمفوما لاهودجكن والتي تضم : أوراما تنشأ على حساب الخلايا اللمفيه البائيه B- cell neoplasms ، أوراما تنشأ على حساب الخلايا اللمفيه التائيه و للقاتله الطبيعيه T & NK cell neoplasms و لمفوما هودجكن Hodgkin's Lymphoma ( 4 ) .

الجدول ( 1 ) تصنيف منظمه الصحه العالميه المقترح حديثا لللمفومات الخبيثه - عام 1999  
( المجموعات الرئيسيه )

<b>:B cell neoplasms أورام الخلايا اللمفيه البائيه</b>	
أورام الخلايا اللمفيه البائيه الطبيعيه Precursors B-cell neoplasm	
أورام الخلايا اللمفيه البائيه الناضجه ( المحيطيه ) Mature ( peripheral ) B-cell neoplasms	
<b>:T &amp; NK cell neoplasms أورام الخلايا اللمفيه التائيه / القاتله الطبيعيه</b>	
أورام الخلايا اللمفيه التائيه الطبيعيه Precursor T- cell neoplasms	
أورام الخلايا اللمفيه التائيه الناضجه Mautre T- cell neoplasms	
<b>Hodgkin's lymphoma ( Hodgkin's disease ) لمفوما هودجكن</b>	
النموذج العقيدى لسيطره	Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma
	اللمفيات
	النموذج الكلاسيكي Classical Hodgkin's lymphoma

تقدر أحصائيات منظمه الصحه العالميه أن هنالك حوالي 229000 حاله جديده من اللمفومات الخبيثه تشخص سنويا عند الرجال و 164000 حاله تشخص عند النساء ، كما أن نسبة 60 % من حالات اللمفوما تحدث في الدول المتطوره ( 5 ) . كما أصبح من الواضح وجود توزع جغرافي لبعض أنواع اللمفوما ، فعلى سبيل المثال ، فان لمفوما لاهودجكن المشاهده في اليابان و التي كانت تعتبر في معظمها على حساب الخلايا

اللمفاوية التائية ، أصبحت الآن مشابهة للنمط الأوروبي - الأمريكي فيما يتعلق بالنسبة B/T ، أي أنها أصبحت باثية الخلايا بنسبه 75 % مقابل 20 % تائية الخلايا .  
أن نسبه لمفوما هودجكن / لمفوما لاهودجكن في الشرق الاوسط هي أقل مما عليه بالمقارنه مع النسب المشاهده في الشرق الاقصى ودول أوروبا الغربيه والولايات المتحده الامريكيه، كما أن لمفوما لاهودجكن المشاهده في دول الشرق الاوسط لها أنماط نسيجه Patterns تختلف عن تلك المشاهده في مناطق أخرى من العالم ( 6،7 ) .

أن التطور العلمي المتسارع و الاكتشافات الطبيه المشاهده خلال السنوات العشر الماضيه في مجال علم الامراض Pathology و الكيمياء المناعيه النسيجه Immunohistochemistry و البيولوجيا الجزيئيه Molecular biology قد زودتنا بالكثير من المعلومات عن اللمفوما و الخلايا اللمفاويه، كما أن اكتشاف الاضداد وحيدته النسيه ، قد سمح لنا بالتعرف على أنماط سلاسل Lineage الخلايا اللمفاويه ( B مقابل T ) و تحت أنماط Subset الخلايا اللمفاويه ( الخلايا T-helper و الخلايا T-cytotoxic ) و كذلك درجه تفعيل الخلايا Activation و حاله دوره الخويه Cell cycle للخلايا الورميه ( 8 ، 9 ، 10 ، 11 ، 12 ، 13 ، 14 ) ، مما أدى الى التعرف على أنواع جديده من اللمفومات و تغيير مسميات كانت معروفه سابقا ، وهذا بدوره أحدث تغييرا كبيرا في مفاهيم المنشأ النسيجي histogenesis و تصنيف اللمفومات الخبيثه ( 15،16 ) . لقد أصبح من الواضح أن اللمفومات الخبيثه ، رغم منشأها المشترك من الخلايا اللمفاويه ، الا أنها تختلف كثيرا في سيرها السريري ( 17 ) مما كان يسبب الكثير من الارتباك للمشرحين المرضيين ، أطباء علم الاورام ، وقد ساهم التصنيف المقترح من قبل خبراء عالميين في مجال اللمفومات الخبيثه في أوروبا و الولايات المتحده الامريكيه و الذي أطلق عليه اسم Revised Classification ( REAL ) European-American Lymphoma في توضيح و حل بعض المشاكل المتعلقة بهذا الموضوع ، كما أنه غطى وبشكل معقول طيفا واسعا من هذه الاورام التي كانت غير مصنفة سابقا بشكل واضح ( 4 ، 18 )

## أهميه الموضوع وأهدافه :

أن استخدام التلوينات المناعيه النسيجه ( IHC ) Immunohistochemistry في تشخيص اللمفومات الخبيثه قد أصبح من الامور الروتنيه في الوقت الراهن ، و مما لاشك فيه أن دقه التشخيص النسيجي في علم الباثولوجيا النسيجه Histopathology قد تحسنت بشكل ملحوظ منذ البدء بادخال التلوينات المناعيه النسيجه في مخابر التشريح المرضي ( 19 ) .

في سوريا : على الرغم من ادخال هذه الطرائق ( IHC ) في بعض مختبرات المشافي الجامعيه و بعض المخابر الخاصه للتشريح المرضي ، لكن خبرتنا في هذا المجال لا تزال محدوده و بحاجة الى المزيد من الوقت و الدقه و التقانات الحديثه للوصول الى المستويات العالميه ، فهناك الكثير من الحالات الصعبه ، أدى التفسير الخاطيء فيها لنتائج التلوينات المناعيه النسيجه الى تعقيد المشكله عوضا عن حلها ، مما أدى الى نتائج غير ساره لكل من المريض و الطبيب المشخص و المعالج على حد سواء .

لذلك كان الهدف من بحثي هو ما يلي :



- 1 - استخدام التقانات الحديثه للتلوينات المناعيه النسيجييه على العينات المثبه بالفورمول و المدمجه بالبارفين Paraffin Blocks للعقد للمفيه و الاورام للمفيه من أرشيف مخبر التشريح المرضي في مشفى الاسد الجامعي في اللاذقيه .
- 2 - ايجاد صيغه مقارنه بين القرائن النسيجييه لتشخيص اللفوما و معطيات نتائج التلوين المناعي النسيجي
- 3 - اعتماد نتائج التلوين المناعي النسيجي في تحديد انذار اللفوما الخبيثه ، حيث أن النتائج العلاجيه للففوما الخبيثه في سوريا لا تزال بعيده عن المستوى العالمي .
- 4 - أن صعوبه تشخيص و تصنيف و علاج اللفوما في سوريا كانت أهم أهداف هذه الدراسه .

## مواد و طرق البحث :

تمت هذه الدراسه في مخابر التشريح المرضي للمشفى الجامعي LAC + County Hospital USC لجامعه ساوترن كاليفورنيا Southern California في الولايات المتحده الامريكيه ، بأشراف البروفسور ب. نثواني B.N.Nathwani الخبير العالمي في مجال التشخيص النسيجي للففوما في الفتره الواقعه ما بين تشرين 1 لعام 2000 الى آذار لعام 2001 ، أجريت هذه الدراسه على ( 70 ) عينه مثبته بالفورمالين و مدمجه بالبارفين لعقد لمفيه و أورام النسخ اللفماويه المشاهده في مخبر التشريح المرضي لمشفى الاسد الجامعي خلال الفتره ما بين ( 1993 - 2000 ) ، كما ارسلت 15 عينه أضافيه الى مخابر التشريح المرضي في فرنسا / مشفى كريتييل - باريس ( Centre Hospitalier Intercommunal - Creteil ) - بأشراف البروفسور فيليب غولار P. Gaulard .

أن تشخيص معظم حالات اللفوما الخبيثه ممكن نظريا بالاعتماد على الطرق الكلاسيكيه في تحضير و تلوين المقاطع النسيجييه ، حيث يعتمد عالميا على نماذج مورفولوجيه نسيجييه Patterns كقرائن تشخيصيه في تحديد أنماط التكاثر الخلوي لكل نوع من اللفوما ، وضع أسسها البروفسور Nathwani B.N ( 20 ) ، و لكن التصنيف الحديث لمنظمه الصحة العالميه ( WHO 1999 ) وكذلك تصنيف الـ REAL تصنيف المعطيات السريرييه ، المناعيه النسيجييه ، و التبدلات الجينييه على مستوى للبيولوجيا الجزيئيه لكل ورم على حده ( 4 ، 21 ) .

و بسبب الازدياد الكبير في أعداد الاضداد وحيد النسيله Monoclonal Antibodies المستخدمه حاليا في التلوينات المناعيه النسيجييه و الموجهه ضد المستضدات المقاومه للتثبيت Fixation resistant Antigens فقد أصبح الاعتماد أكثر على العينات المثبته بالفورمول و المدمجه في البارفين ( 22 ) ، مع أن بعض الاضداد تحتاج الى عمليه اعاده تفعيل المستضد Antigen Retrieval قبل الاستخدام ( 23 ، 24 ) .

استخدمت في دراستنا طريقه التلوين المناعي ثلاثيه المراحل ABC على المقاطع النسيجييه المدمجه بالبارفين StrepABC complex / Avidin-Biotin three stage Techniques .

طريقه الافيدين-بيوتين : يعتمد مبدأ هذه الطريقه على الولوج الشديد للـ Strep-avidin الى الـ Biotine و تتألف من تتالي اضافته الضد الأولي Primary Antibody ثم الضد الثانوي المرتبط بالبيوتين Biotinylated Secondary Antibody و أخيرا اضافته معقد الـ Avidin-Biotin ( الذي يتم تحضيره بمزج الـ Avidin مع خميره البيروكسيداز المرتبطه بالبيوتين ) ، بحيث يتشكل لدينا في النهايه معقد كبير

الجزئيات ( 23 ) و سبب ذلك هو كون الـ Avidin هو رباعي التكافؤ tetraivalent عند الارتباط بالـ Biotin . أن حساسية Sensitivity و بساطه هذه الطريقة جعلتها المفضلة على غيرها من على مقاطع نسيجه من اللوزات الحنكيه كشاهد داخلي Internal Control لتقدير ايجابيه أو سلبيه التلوينات المستخدمه و تفسير النتائج المختلفه ( الجدول 2 ) .

الجدول (2) الاضداد المستخدمه في تلوين المقاطع النسيجه المدمجه بالبارافين

الخلايا الورمية الإيجابية	الشاهد الداخلي	نمط التلوين	الضد المستخدم antibody
اللمفوما الخبيثة	جميع الخلايا للمفاوية	غشائي	CD45 (LCA)
اللمفوما / اللوكيميا بائية الخلايا خلايا هودجكن نموذج L&H	خلايا مركز الجراب FCC خلايا المنطقة المعطفية mantel zone خلايا المنطقة الهامشية marginal zone الخلايا اللمفية البائية الصغيرة	غشائي	CD20 (L-26)
اللمفوما / اللوكيميا بائية الخلايا خلايا هودجكن نموذج L&H	خلايا مركز الجراب FCC خلايا المنطقة المعطفية mantel zone خلايا المنطقة الهامشية marginal zone الخلايا اللمفية البائية الصغيرة ، المصورية	غشائي	CD79a
اللمفومات تائية الخلايا	الخلايا للمفاوية التائية الناضجة	غشائي sCD3	CD3
T/NK lymphoma/leukemia	NK CELLS	سيتوبلاسمي cCD3	
T cell /NK lymphomas/leukemias الايبيضايات بعض اللمفومات بائية الخلايا	الخلايا للمفاوية التائية الخلايا المصورية الناسجات الخلايا النقوية	غشائي	CD43
اللمفوما الجريبية لمفوما بوركيت LBL اللمفوما أرومييه الخلايا اللمفيه	خلايا التيموس خلايا مركز الجراب	غشائي	CD10
خلايا هودجكن ALCL	الخلايا المصورية transformation	غشائي و/ أو منطقه	CD30 (BerH2.Ki1)



transformed lymphoid cells	lymphoid cells	جهاز غولجي	
خلايا ريد -سترنبرغ (لمفوما هودجكن ، النموذج الكلاسيكي)	المعتدلات ، الخلايا البشرويه ، الاوعيه الدمويه	غشائي و/ أو منطقه جهاز غولجي	CD15 (leu-M1)
الخلايا اللمفيه/ المصوريه وحيدته النسيه	الخلايا المصوريه	سيتوبلازمي	Kappa , lambda
Fl 1 :>95 % , FL2: 50-60 FL3: 30-40 , MCL , MBCL , SLL	mantle الخلايا المعطفيه cells الخلايا التائيه بين الجريبيه	سيتوبلازمي	Bcl -2
MCL لمفوما الخلايا المعطفيه	الخلايا البطانيه ، الخلايا القاعديه	نوي	Bcl - 1
SLL للمفوما صغيره الخلايا	الخلايا الشبكيه المتغصنه ، الخلايا البائيه الذاكره	غشائي	CD 23
الاجربه الخبيثه	الخلايا الشبكيه المتغصنه	غشائي مع الاسـتـطالات السيتوبلازميه	
المفوما أروميه الخلايا اللمفيه LBL	الخلايا التيموسيه	نوي	TdT
المفوما الكشميه تائيه الخلايا T-ALCL المفوما الكشميه بائيه الخلايا B-ALCL	لا يوجد	نوي و سيتوبلازمي	ALK-1
الاجربه الخبيثه	الخلايا الشبكيه المتغصنه	غشائي مع الاسـتـطالات السيتوبلازميه	CD21 & CD35
النموذج -لمفوما هودجكن الكلاسيكي المفوما الكشميه تائيه الخلايا	الخلايا المصوريه الخلايا البشرويه	غشائي	EMA

L&H cell = lymphocytes & Histiocytes cells / NK cell = Natural Killer cell / RDC = Reticular Dendritic cells / LBL = Lymphoblastic lymphoma / ALCL = Anaplastic large cell lymphoma / CHL = Classical Hodgkin's Lymphoma / FL = Follicular lymphoma , FL 1 = Follicular lymphoma grade 1 / MCL = Mantle cell lymphoma / SLL= Small Lymphocytic lymphoma , IF Memory cells = Interfollicular memory cells . ALCL = anaplastic large cell lymphoma .

## النتائج :

لتسهيل الدراسة المورفولوجيه فقد تم تقسيم الحالات الـ 85 المشاهده الى ثلاث مجموعات رئيسيه :  
المجموعه الاولى : لمفومات لا هودجكن عقديه Nodal ( على حساب الخلايا B أو T ) و شكلت 40 حاله .  
المجموعه الثانيه : لمفومات لا هودجكن خارج عقديه Extranodal ( خاصه من النموذج المرافق للاغشيه  
المخاطيه ( MALT Type ) و شكلت 23 حاله  
المجموعه الثالثه : لمفوما هودجكن ، وهي في مجموعها عقديه ، و شكلت 22 حاله ( الجدول 3 )

الجدول 3 : توزيع نسب اللمفوما الخبيثه في 85 حاله  
%

47.05	1 - لمفوما لا هودجكن عقديه ( n = 40 )
	- بائيه الخلايا ( n = 38 )
	- ثانيه الخلايا ( n = 2 )
27.05	2 - لمفوما لا هودجكن خارج عقديه ( n = 23 )
	نموذج معدي - معوي ( n = 14 )
	لوكيميا مشعره الخلايا ( n = 7 )
	فطار فطرائي ( n = 2 )
25.8	3 - لمفوما هودجكن ( n = 22 )

المجموعه الاولى : لمفوما لا هودجكن عقديه ( 40 حاله ) تراوحت أعمار المرضى ما بين 14 - 88 سنه ،  
29 ذكور ، مقابل 11 نساء ، راجع معظم المرضى بضخامه عقد لمفيه موضعه أو معممه ، قد تم تحديد  
الخصائص المورفولوجيه و المناعيه النسيجييه لهذه اللمفومات باستخدام طيف واسع من الاضداد وحيدته النسييله  
حيث تبين أن الغالبية العظمى منها هي بائيه الخلايا - 38 حاله ( الشكل 1 ) مقابل حالتين فقط من اللمفوما  
ثانيه الخلايا، و يبين الجدولان ( 4 ) و ( 5 ) الانماط النسيجييه المختلفه و الخصائص المناعيه النسيجييه لكلا  
النوعين من لمفوما لا هودجكن العقديه .

الجدول ( 4 ) مختلف الانماط النسيجييه و الخصائص المناعيه لللمفوما لا هودجكن العقديه -هائيه الخلايا لـ 38 حاله

DLBCL	MZBCL	FL1,2,3	MCL	LPL	B-cell CLL/SLL n = 9	Lymphoblastic Lymphoma n = 2	
N = 13	n = 6	n = 4	n = 2	n = 2	n = 9	n = 2	
-/+	-	-	-	-	-	-	CD3
					+	-	CD5
					-	+/-	CD10
-/+	+/-	+	-				CD20
+	+	+	+	-	+	-/+	

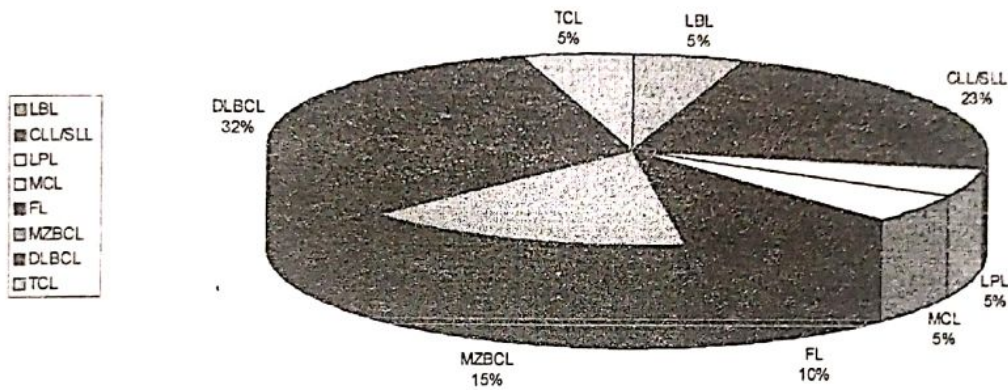


	-/+	-			+		CD23
	-	-/+	+/-		+		CD43
						+	CD79a
+	+	+	+		+		
-/+	+	+/- M	+M +D	+M	+M faint +/- D		SIg
	M>G						
-/+	-/+			M+	-/+	-/+	CIg
			$\lambda > \kappa$				$\kappa / \lambda$
	+/-	+	+		+		BCL2
						+	TdT
	-						EMA
-/+						-	

CLL/SLL = Chronic lymphocytic leukemia / Small Lymphocytic lymphoma =  
 لمفوما الخلايا الابيضاض اللمفاوي صغير الخلايا  
 LPL=Lymphoplasmocytic lymphoma =  
 لمفوما الخلايا المحطفيه /  
 MCL=Mantle cell Lymphoma =  
 لمفوما الخلايا المحطفيه - مصوريه الخلايا  
 / FL= Follicular Lymphoma =  
 الملمفوما الجريبويه / MZBCL = Marginal zone B-cell  
 Lymphoma =  
 لمفوما الخلايا الهامشيه / DLBCL = Diffuse large B-cell Lymphoma =  
 لمفوما الخلايا البائيه الكبيره المنتشره  
 sIg = Surface Immunoglobulin =  
 الغلوبولين المناعي /  
 cIg= Cytoplasmic Immunoglobulin =  
 الغلوبولين المناعي السيتوبلازمي /  
 $\kappa : \lambda$  =  
 سلاسل الغلوبولين المناعي الخفيفه كابا ولمدا  
 TdT =  
 Terminal Deoxynucleotidyl Transferase /  
 EMA= Epithelial membranous Antigen =  
 المستضد البشري الغشائي /  
 LBL = Lymphoblastic lymphoma =  
 لمفوما الخلايا اللمفيه الاروميه

الجدول ( 5 ) الانماط النسيجه والخصائص المناعيه للمفوما لاهودجكن العقيه تانيه الخلايا ( في حالتين )

لمفوما الخلايا التانيه الازوميه المناعيه - الوعائيه Angioimmunoblastic T- cell lymphoma n = 1	لمفوما الخلايا اللمفيه التانيه الاروميه T- Lymphoblastic Lymphoma n = 1	
-	+/-	CD1
+	+	CD3
+	+/-	CD4
+	-	CD 23
+ /-	+/-	CD8
	-/+	CD 43
-	+	TdT
+	+/-	UCL-1 (CD 45 RO )



الشكل ( 1 ) الاماظ النسيجية ونسب لمفوما لا هودجكن المشاهده في 40 عقده لمفيه

المجموعه الثانيه : لمفوما لا هودجكن خارج عقديه و عدد حالاتها 23 حاله ، تراوحت أعمار المرضى من عمر ( 5 ) سنوات حتى 75 سنه ، 17 - ذكور ، 6 - أناث ، معظم الحالات ( 14 ) كانت من النموذج المعدي المعوي وخاصه المسمى MALT Lymphoma ( 11 حاله ) و هو ينشأ على حساب الخلايا اللمفاويه البائيه المرافقه للأغشيه المخاطيه و المسماه Marginal B-cells و التي تحيط بالاجربه اللمفيه في لويحات باير في الامعاء الدقيقة أو تتشكل في الصفيحه الخاصه للغشاء المخاطي المعدي خلال حدثيه التهاب المعده المزمن ، بالاضافه الى ثلاث حالات من نموذج لمفوما بوركيت شوهدت في القسم الاخير من الدقاق بشكل كتله كبيره ساده للامعاء و ممتده الى خلف البريتوان ، وحاله واحده تانيه الخلايا تاليه لسوء الامتصاص .

كما لوحظ زياده في نسبه ابيضاض الدم بالخلايا المشعره Hairy cell Leukemia ( 7 حالات ) شخصت معظمها بخزعه نقي العظم أو بعد استئصال الطحال ، و حالتان جلديتان من نموذج الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides ( الجدول 6 ) .

الجدول ( 6 ) الاماظ النسيجية- المناعيه و أماكن توضع اللمفومات خارج العقديه في 23 حاله

أماكن التوضع	الخصائص المناعيه	النمط الخلوي	عدد الحالات	نمط اللمفوما
الامعاء الدقيقة < المعده	Surface Ig + , CD5- , CD10- , CD20 + , Bcl-2 + , CD 79a + , CD 23 -	B cell	10	اللمفوما المرافقه للأغشيه المخاطيه MALT lymphoma



الامعاء الدقيقة	Surface IgM + , CD10+ , CD5- , CD23- , CD20 + , Ki67 > 80	B cell	3	لمفوما بوركيت Burkitt's lymphoma
الامعاء الدقيقة	CD 3 + , CD8 +/- , CD20 -	T cell	1	اللمفوما المرافقه لاعتلال الامعاء Enteropathy associated
الطحال و نقي العظم	Surface Ig +, CD11c+ , CD 25 + , CD20 + , CD 10 -	B cell	7	ابيضاض الدم بالخلايا المشعره Hairy cell Leukemia
الجلد	CD 3 + , CD4 + , CD 8 - , CD 20 -	T cell	2	الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides

المجموعه الثالثه : لمفوما هودجكن وشكلت 22 حاله جميعها ذات توضع عقدي ، 15 - اناث ، 7-ذكور  
بأعمار من 19 - 51 سنه ، و قد إعتدنا تصنيف منظمه الصحه العالميه الجديد ( 1999 ) و الذي تعتمد  
الخصائص المناعيه النسيجييه للخلية الورميه Sternberg -Reed سواء أكانت من النمط الكلاسيكي أو من  
نموذج L&H cells ، و ما يتعلق بذلك من اختلاف في السير السريري و الاثثار ( الجدول 7 )

الجدول ( 7 ) مختلف أنماط داء هودجكن في 22 عقده لمفيه

%

90.1

النموذج الكلاسيكي Classical Type ( n = 20 )

النموذج الغني بالخلايا اللمفاويه Lymphocyte rich ( n = 1 )

النموذج المصلب العقيدي Nodular sclerosing ( n = 11 )

النموذج مختلط الخلايا Mixed cellularity ( n = 7 )

نموذج نضوب اللمفيات Lymphocyte depletion ( n = 1 )

9.9

النموذج العقيدي ذو سيطره اللمفيات Lymphocytes predominance ( n = 2 )

أن التفريق بين مختلف أنماط داء هودجكن صعب أحيانا ، كما أن التشخيص التفريقي مع غيره من لمفومات  
لا هودجكن قد يحتاج الى دراسه مناعيه نسيجييه بالاضافه الى القرانن النسيجييه التي تحدد داء هودجكن  
بوجود خليه ريد - سترنبرغ ضمن البيئه الخلويه المناسبه ، لذلك فقد اعتمدنا في دراستنا و بالاضافه  
الى الطرق المناعيات النسيجييه ، على قرانن " البيئه " الخلويه الموضوعه من قبل Lukes & Butler  
( 26 ) للتمييز المورفولوجي بين مختلف أنماط داء هودجكن ( الجدول 8 )

الجدول ( 8 ) النماذج " البينه " الخلوية المسيطرة في مختلف أنماط داء هودجكن

النمط النسيجي	اللمفيات الصغيرة	الناسجات	الحمضات	المصوريات	الكولاجين	خلية ريد - سترنبرغ النموذجية
الغني باللمفيات Lymphocyte rich	++++	+ / +++	+ / -	+ / -	-	+
المصلب العقيدي Nodular Sclerosing	++++ / +	++ / +	+	+	++++ / +	+
مختلط الخلايا Mixed Cellularity	+++ / ++	+++ / +	++	+	-	+++ / ++
نضوب اللمفيات Lymphocyte depletion	+ / -	+ / -	++ / +	+	-	+++++ / ++
سيطره اللمفيات Lymphocyte predominance	+++++	+++ / +	-	-	-	-

أن تصنيف النسيجي للمفوما هودجكن الى نمط كلاسيكي Classical و نموذج عقيدي لسيطره اللمفيات Lymphocyte predominance ( حالتان في دراستنا ) و الذي يتميز بوجود خلايا L&H ذات خصائص مناعيه نسيجيه تختلف بشكل كبير عن خليه ريد - سترنبرغ الكلاسيكيه المميزه للمفوما هودجكن ليس تصنيفا مورفولوجيا فقط ، انما هناك فروق سريره واضحه بين النموذجين ، فالنموذج العقيدي لسيطره اللمفيات على سبيل المثال يشاهد أكثر عند الذكور و يسير سيرا بطيئا ، و في بعض الحالات قد يتحول الى لمفوما لا هودجكن كبيره الخلايا ( 26 ، 31 )

أن التفريق المناعي النسيجي بين خليه ريد - سترنبرغ النموذجيه المميزه للنمط الكلاسيكي للمفوما هودجكن و خليه L&H cell المميزه للنمط العقيدي بسيطره اللمفيات هو من الاهميه بمكان من أجل تحديد سير وانذار المرض ( الجدول 9 )

الجدول ( 9 ) التفريق المناعي - النسيجي بين خليه ريد - سترنبرغ و خليه L&H

خلية ريد - سترنبرغ النموذجية L&H	خلية ريد - سترنبرغ الكلاسيكيه Classical R-S cells	
-	+	CD3 / TCR
-	+	CD 15
+	+ / -	CD 20
- / +	+	CD 30 ( Ki-1 )
+	-	CD 45 ( LCA )
+	-	EMA



## المناقشة :

لقد سمحت هذه الدراسة بالقاء بعض الضوء على الانماط النسيجية المختلفة للمفومات الخبيثه عند 85 مريض ، شخص لديهم لمفوما خبيثه بالخزعه النسيجية في مشفى الاسد الجامعي باللاذقيه خلال الفتره ما بين 1993-2000 ، كما سمحت هذه الدراسة باعاده تقييم التشخيص النسيجي السابق للخزع و المعتمد على طرق التلوين و التحضير الكلاسيكيه ، و قد تم استبعاد بعض الحالات من الدراسه بسبب سوء التثبيت و قله ماده النسيجية .

شكلت لمفوما لاهودجكن العقديه Nodal NHL في دراستنا 40 حاله ، وكانت في معظمها بائيه الخلايا - 38 حاله ( 95 % ) ، وأكثر الانماط النسيجية مشاهده كان النموذج كبير الخلايا المنتشر DLBCL - 13 حاله ( 34.2 % ) أظهر معظمها ايجابيه CD10, CD20, CD79a و النموذج اللمفاوي صغير الخلايا CLL/SLL - 9 حالات ( 23.9% ) كانت ايجابيه الـ CD 5, CD 23 ، و اللمفوما الجرابيه FL - 4 حالات ( 10 % ) - تم تأكيد التشخيص باستخدام الملونات المناعيه النسيجية لخلايا مركز الجراب ( Centrocyte & Centroblasts ) مثل CD 20 , CD 10 و كذلك Bcl-2 للتمييز عن حالات فرط التسج الجريبي السليم Nodular Hyperplasia في العقد اللمفيه . أعيد تقييم 4 حالات من النموذج اللمفاوي مصوري الخلايا LPL - Lymphoplasmocytic كإنماط من النموذج Marginal zone B-cell lymphoma - MZBCL ذات تمايز مصوري ، وتم تأكيد تشخيص حالتين من نموذج Mantle cell lymphoma باستخدام ملون Cyclin D1 و السلاسل الخفيفه  $\kappa$  /  $\lambda$  ( الشكل 2 ، 3 ) .

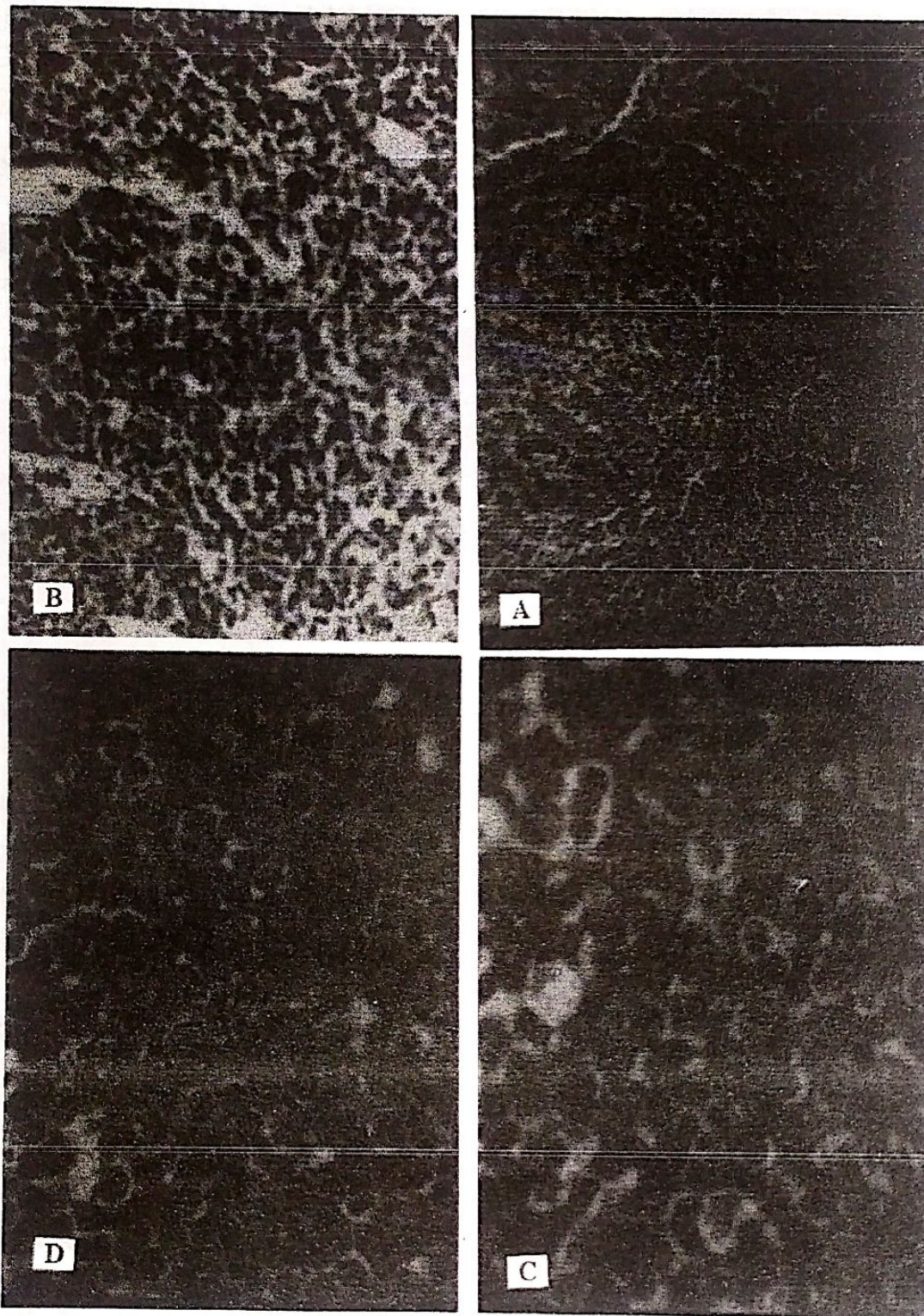
أما لمفوما لاهودجكن خارج العقديه فشوهدت في 23 حاله ( 27.05% ) و معظمها من النموذج المعدي- المعوي المرافق للأغشيه المخاطيه و المسمى بـ MALT type - 10 حالات، ثلاث منها توضع في المعده و شخص بالخزع المأخوذه بالتظير Endoscopy و سبع حالات من النموذج المعوي ( الشكل 4 ) و قد تم تشخيص هذه الحالات من العينات الجراحيه لاستئصال قسم الامعاء الدقيقه المصابه بانسداد أو بانثقاب ، و تم استخدام التلوينات المناعيه الخاصه (  $\kappa$  /  $\lambda$  , CD3 , CD 20 , Bcl-2 , sIg ) و ذلك من أجل تأكيد التشخيص وتحديد طبيعه الخلايا اللمفاويه البائيه المشكله لهذه الاورام و المسماه Marginal Zone ( Monocytoid ) B-cells و المرافقه للأغشيه المخاطيه أو المشاهده حول الاجربه اللمفيه المتشكله في حديثه التهاب المعده المزمن ( 28 ، 29 ) الشكل ( 5 ) .

شخصت ثلاث حالات من لمفوما بوركيت Burkitt's lymphoma عند أطفال بعمر 4 - 6 سنولت أجري لهم فتح بطن استقصائي من أجل كتله بطنيه ساده للقسم الاخير من الدقاق ، و ممتده الى خلف البريتوان ، وهي الحالات العاليه الدرجه من الخبائث High Grade من المفومات خارج العقديه في دراستنا .

شكلت اللوكيميا مشعره الخلايا Hairy cell Leukemia النسبه الثانيه من حالات اللمفوما خارج العقديه ( 7 حالات - 30 % ) جميع المرضى في سن الكهوله ( 51 - 60 ) سنه ، 4 نساء ، 3 - رجال ، الشكايه الرئيسييه كانت قص عناصر الدم Pancytopenia مع ضخامه طحاليه و شخصت جميع الحالات اما بخزعه نقي العظم أو بعد عمليه استئصال الطحال حيث شوهد ارتشاح ورمي منتشر

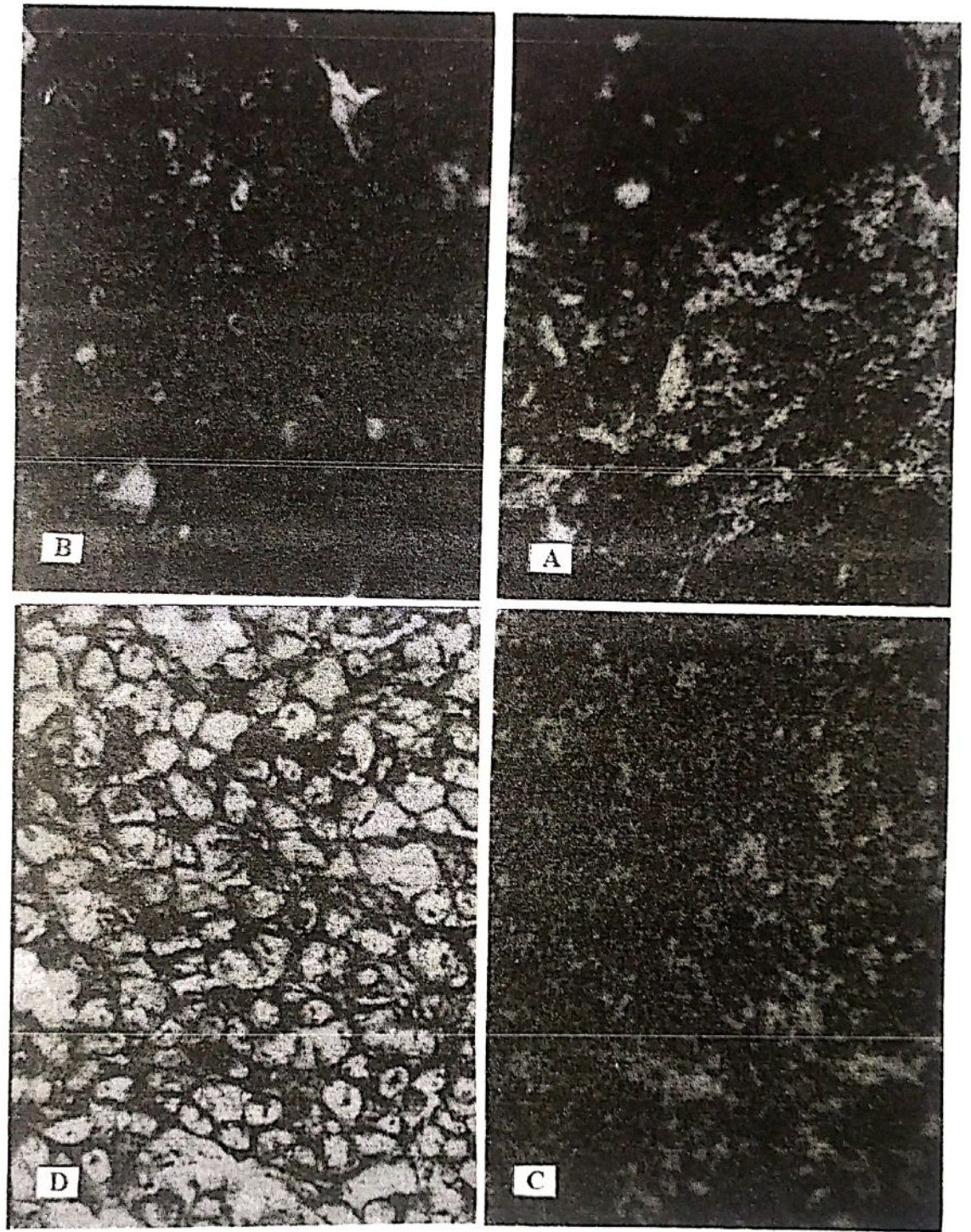
عناصر النقي و اللب الاحمر في الطحال بخلايا لمفيه متوسطه ذات نوى بيضويه متجانسه الكروماتين هيولى رائقه و استخدمت التلوينات المناعيه النسيجييه (CD11c , CD 25 ) لتأكيد تشخيص هذه الحالات ( 30 ) شكلت لمفوما هودجكن في دراستنا 22 حاله - 25.5 % ، جميعها ذات توضع عقدي ، 15 - اناث ، 7- ذكور ، باعمار من 19 - 51 سنه ، واذا أخذنا نسبه هذه الحالات بالمقارنه مع حالات لمفوما لاهودجكن العقديه نجد أن لمفوما هودجكن HD تشكل ( 35.4 % ) من اللفومات الخبيثه العقديه، مقابل نسبه ( 64.6 % ) للمفوما لاهودجكن الشكل ( 4 ) و من جميع حالات لمفوما هودجكن ، شكل النموذج المصلب العقيدي NS - 11 حاله (56%) وجميع المرضى من النساء باعمار 19 - 25 سنه ، والنموذج مختط الخلايا MC - 8 حالات (36.3%) الغالبية العظمى من الحالات و قد تم اعتماد قرائن البيئه الخلويه لمقترح من قبل Lukes & Butler للتمييز المورفولوجي بين مختلف انماط داء هودجكن ، وكذلك الملونات المناعيه النسيجييه للتمييز بين خليه ريد - سترنبرغ المميزه للنمط الكلاسيكي و خليه L&H المميزه للنمط العقيدي بسيطره اللمفيات NLPHD ( Nodular Lymphocyte predominance Hodgkin's Disease ) و ذلك للاهميه السريرييه في تحديد سير المرض و الانذار ، و كذلك للتمييز بين لمفوما هودجكن و بعض حالات لمفوما لاهودجكن كبير الخلايا الغنيه باللمفيات التائيه Lymphocyte rich large B-cell Lymphoma ذات الانذار السيء .





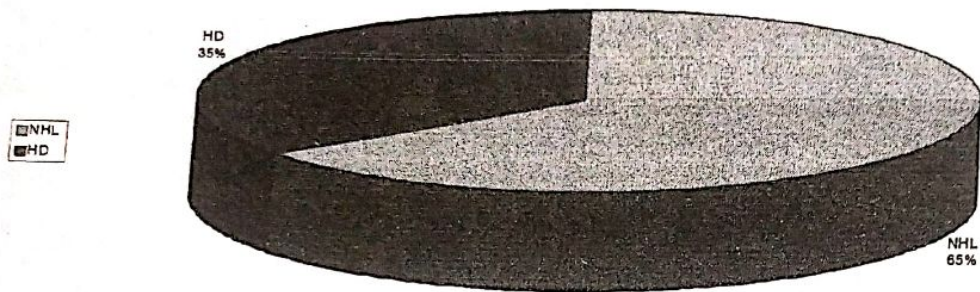
الشكل ( 1 ) الانماط النسيجية المختلفه للمفوما لاهودجكن العنقيه بائيه الخلايا : (A) لمفوما جريبية مكونه من تكاثر عقيدتي لخلايا مركز الجراب ( H&E,x60 ) . ( B ) لمفوما صغيره الخلايا SLL تظهر الخلايا اللمفيه الصغيره و طلائعها بشكل أجريه كائيه ( H&E,x60 . C ) لمفوما على حساب الخلايا الهامشيه Marginal ذات نوى مركزيه و هيولى غزيره نيره ( H&E,x120 ) . ( D ) لمفوما منشره كبيره الخلايا مكونه من تكاثر منتشر لخلايا أرومه مركز الجراب و أرومه الخلايا المناعيه ( H&E,x120 ) .





الشكل ( 3 ) التلوينات المناعية النسيجية لبعض لمفومات لا هودجكن بأنيه الخلايا ( A ) لمفوما جرانيه  
 ايجليه Bcl-2 ، ( B ) لمفوما صغيره الخلايا ايجليه CD 5 ، ( C ) لمفوما MCL ايجليه Cyclin D1  
 ( D ) لمفوما كبيره الخلايا منتشره ايجليه CD 20 .

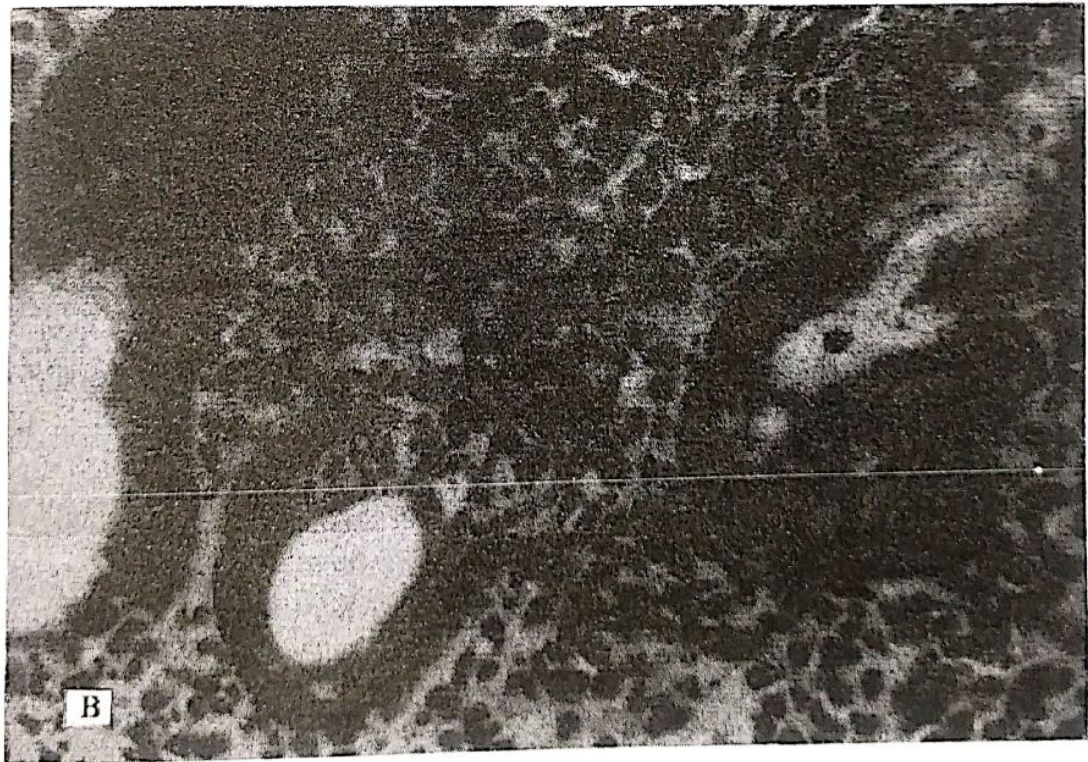
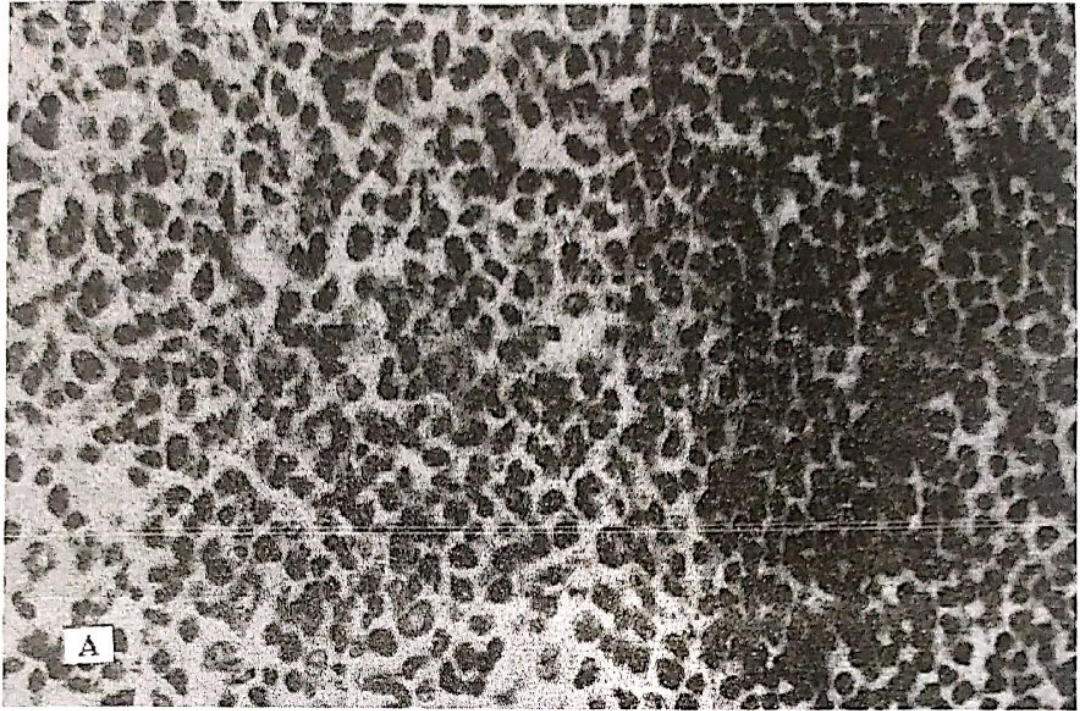




الشكل ( 4 ) نسبة لمفوما هودجكن HD / لمفوما لا هودجكن NHL في عقدہ لمفیه

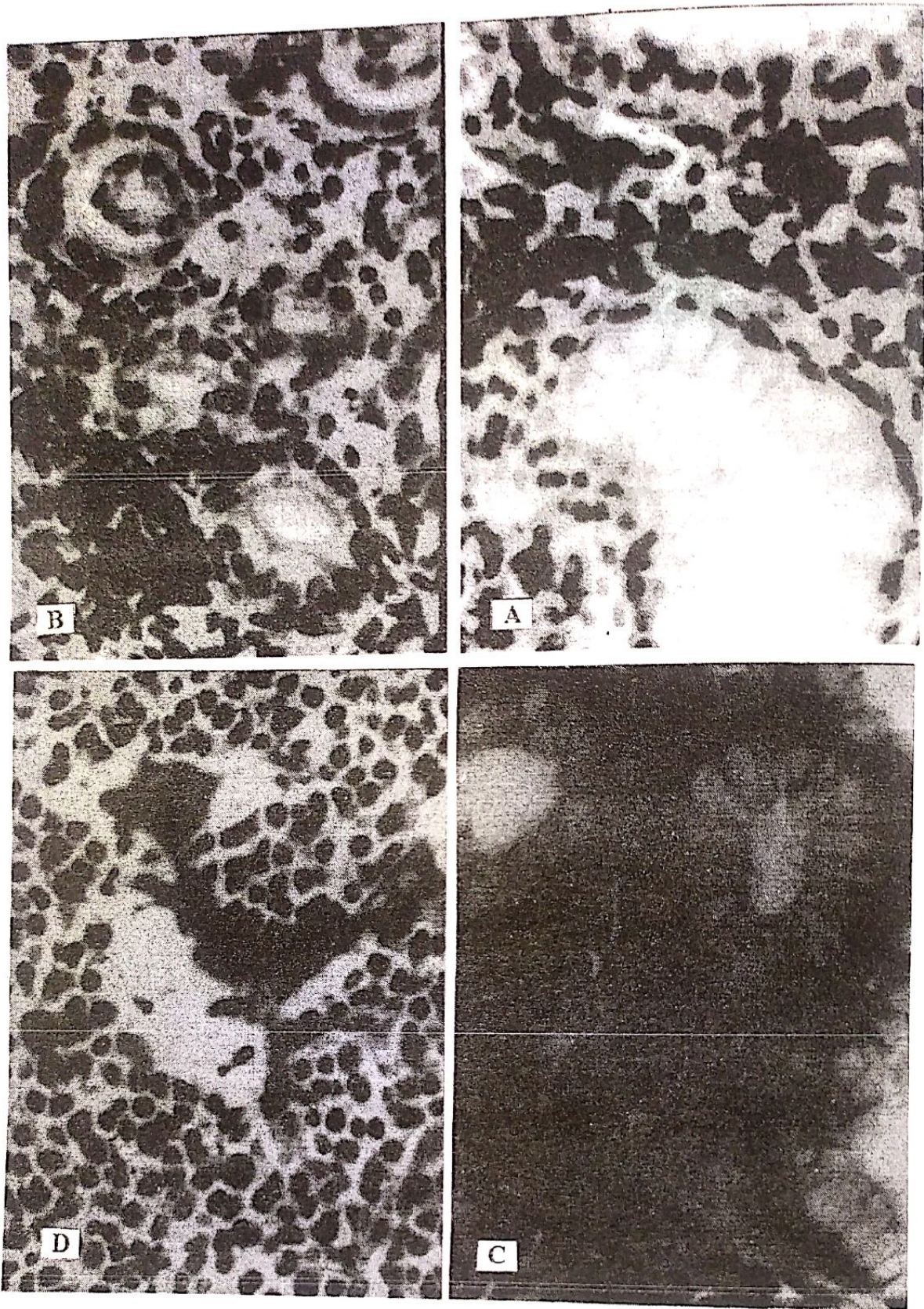
NHL = Non-Hodgkin's Lymphoma , HD = Hodgkin's disease





الشكل ( 5 ) الخصائص النسيجية للمفوما المعدية نموذج MALT : A ) تشكل أجريه لمفيه في غار المعده محاطه بخلايا ورميه هامشيه Marginal ذات نوى صغيره غير منتظمه و هيولى رائقه غزيره ( B ، (HE, x 120) الأفات اللففيه البشريه LEL الناتجه عن مهاجمه و غزو الخلايا الورميه للغدد المعدية (HE x 120) .





الشكل ( 6 ) الخصائص المناعية النسيجية للمفوما معوية نموذج MALT ( A :  $CD 20 +$  ،  
 ( B :  $Bcl-2 +$  ، ( C : السلاسل الخفيفة  $\kappa ( +++ )$  ، ( D : السلاسل الخفيفة  $\lambda (-/+)$  .



## الخلاصة :

تحاول هذه الدراسة أن تلقي بعض الضوء على مورفولوجيا 85 حالة لمفوما خبيثه في منطقه من سوريا ( محافظة اللاذقيه ) ، حيث تبين أن لمفوم هودجكن تشكل 35 % من اللمفومات الخبيثه العقديه ، مقابل 65% للمفوما لاهودجكن ، وشهدت لمفوما لاهودجكن بانيه الخلايا في الغالبية العظمى من الحالات ( 92.1 % ) مقابل حالتان فقط تائيه الخلايا ( 7.9 % ) .

كما شككت لمفوما لاهودجكن خارج العقديه في دراستنا 23 حاله ( 27.05 % ) وكانت

اللمفوما المعديه المعويه نموذج MALT type - 10 حاله و ابيضاض الدم بالخلايا المشعره Hairy Leukemia cell - 7 حالات، أكثر الحالات مشاهدده .

أن نتائج هذه الدراسة ( رغم محدوديه الحالات المدروسه وعدم شموليه عناصر الدراسة ) تبدي بعض الاختلاف في أنماط اللمفومات الخبيثه و خصائصها المناعيه - النسيجييه عن نتائج الدراسات في الغرب وكذلك في الشرق الادنى ، وهي بدايه مشروع لاعاده تقييم وتصنيف اللمفومات الخبيثه في سوريا بهدف تحسين الانذار والعلاج ونسبه البقيا Survival rate لمرضى هذا النوع من الاورام الخبيثه ، وقد تكون لبنه نحو مشروع كبير لدراسه معدل انتشار وتحديد أنماط اللمفومات الخبيثه في البلدان العربيه في المستقبل القريب.



- 1 - Solal – Celigny P. Reyes F. Brousse N. et al. In: Non-Hodgkin's Lymphoma. 1993, p: 61-72.
- 2 - Harris NL , Jaffe ES , Stein H et al . A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposed from the International Lymphoma Study Group, *Blood*. 1994; 84 ;1361-1392 .
- 3 -Armitage J.O , Clinical relevance of the Revised European-American Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas . In : D.M. Knowles , editor . Neoplastic Hematopathology- 2ed edition . 2001: 755-770
- 4- Harris N.L et al. WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic & lymphoid tissues. *Journal of clinical oncology*, vol 17 , No 12 ,1999 : 3835-3849.
- 5 - The World Health Report . WHO , Geneva , 1997 . p 27-38 .
- 6 - Harris N.L , Ferry J.A , Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas .In : D.M. Knowles , editor . Neoplastic Hematopathology- 2ed edition . 2001: 691-744 .
- 7 - Motawy M.S, Non-Hodgkin's lymphoma and the middle east , Abstracts of the Arab-American cancer convention , 1997 , June 22-27 , p: 27
- 8- Deslol G , Brousset P , Schlaifer D - Histogenesis of malignant lymphoma ; *Rev. rat.*1993. Sep 1 ; 43 (13) : 1627 – 32.
- 9- Towrek J.A , Singleton T.P , Schnitzer B. et al. Flow cytometric and immunohistochemical analysis of small lymphocytic lymphoma , mantle cell lymphoma , and plasmacytoid small lymphocytic lymphoma . *Am J Clin Pathol* 1998 ; 110 : 582-589 .
- 10- Zukerberg L. Medeiros J. Ferry J. et'al. Diffuse low-grade B cell lymphomas : four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and Immunophenotypic features . *Am J Clin Pathol*. 1994 ; 101: 283-289 .
- 11- Linder J. Ye Y , Armitage JO , Weisenburger D . Monoclonal antibodies marking B-cell Non-Hodgkin's lymphoma in paraffin-embaded tissue. *Mod pathol*. 1 : 29-35, 1988 .
- 12- Cabacadas J, Isaacson P. phenotyping of T-cell lymphomas in paraffin sections – which Antibodies? *Histopathology* 1991 , 19:419 .
- 13- Clark JR , Williams ME , Swerdlow SH . Detection of B- & T-cell in paraffin embedded tissue sections . *Am J Clin Pathol* 1990 , 93 : 58 .
- 14 - Anderson KC. Bates MP. Slaughenhaupt BL. et al. Expression of human B-cell associated antigens on Leukemias and lymphomas : A model of human B-cell differentiation . *Blood* .1984 , 63:1427-1433 .
- 15 - Stetler – Stevenson M , Medeiros L.J , Jaffe E.S , Immunohistochemical methods and findings in the diagnosis of lymphoproliferative disease . *Surgical pathology of lymph nodes* 1995, P. 22-57.
- 16 - Sheibani K , Winberg C. Asystemic approach to the Immunohistologic classification of lymphoproliferative disorders . *Hum pathol*. 1987, 18 : 1051-1062 .
- 17- Harris N , An interim approach to diagnosis and classification , in Fechner R ,



- Rosen P (eds) : *Pathology annual*, 2. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, P 1, 1987 .
- 18- Mason D Y. Gatter K . Annotation . Not another lymphoma classification . *Br J Hematol.* 1995; 90:493-497 .
  - 19 - Stein H , Lennert K , Feller A , Mason D : Immunohistological analysis of human lymphoma. *Adv. ncer res.* 1984 , 42 : 67 .
  - 20- Nathwani B.N. , Hernandez A.M. , Drachenberg . Diagnostic significance of morphologic patterns of lymphoid proliferation in lymph nodes . In : D.M. Knowles , editor . *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* . 2001: 507-535 .
  - 21 - Warnke R.A., Isaacson P.G , Immunohistochemical Analysis of Lymphoid Tissue .In : D.M. Knowles , editor . *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* . 2001: 227-248 .
  - 22 - Wolf-Peeters C, Tierens A, Achten R, Normal Histology & Immunoarchitecture of the lymphohematopoietic System .In : D.M. Knowles , editor . *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* . 2001: 271-300 .
  - 23- Delsol G. Diagnostic immunohistochemistry of Hemoatolymphoid neoplasms. *Immunohistochemistry # Long course . XXII congress of IAP , Nice , 1988 . p : 79-90 .*
  - 24- Stein H. Mason D. Immunological analysis of tissue section in diagnosis of lymphoma. In : *Recent Advances in Hematology.* AV Hoffbrand, ed. 1985 . P127-169 .
  - 25- Sherrod AE , Felder B , Epstein A , Marder R , Lukes RJ , Taylor C. Immunohistologic identification of phenotypic antigens associated with Hodgkin and Reed –Sternberg cells – A paraffin sections study . *Cancer.* 1986. 57: 2135-2140 .
  - 26 - Burke J.S. Hodgkin's Disease : Histopathology And Differential diagnosis . In : D.M. Knowles , editor . *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* . 2001: 623-660 .
  - 27- Anderson K . Bates M. Slaughenhaupt B. et al. Expression of human B-cell associated antigens on leukemia and lymphoma : A model of human B-cell differentiation . *Blood* . 1984 , 63: 1427-1433 .
  - 28 - Isaacson P.G. Gastrointestinal Lymphomas and Lymphoid Hyperplasia . In : D.M. Knowles, editor. *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* .2001: 1235-1259.
  - 30 - Bitter M.A. Hairy cell Leukemia & related Disorders . In : D.M. Knowles , editor . *Neoplastic Hematopathology- 2ed edition* . 2001: 1531-1550 .
  - 29 - Sullivan M.J. et al. Lymphoid lesions of the Gastrointestinal tract . *Am J Clin Pathol* 1998 ; 110 : 471-477 .
  - 31 - Cibull ML , Stein H, Gatter KC , et al. The expression of the CD3 antigen in Hodgkin,s Disease *Histopathology* 1989 ; 15: 599-605 .