

بررسی کلینیکوپاتولوژیک موارد لنفوم سلول بزرگ: بررسی ۱۴۷۰ نمونه بیوپسی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۴/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: لنفوم‌ها گروه شایعی از نئوپلاسم‌ها را تشکیل می‌دهند. هدف از این مطالعه گذشته‌نگر بررسی کلینیکوپاتولوژیک موارد لنفوم غیر هوچکین با سلول بزرگ (Diffuse large cell) و ارتباط طبقه‌بندی پاتولوژیک با مشخصات بالینی و سیر بیماری است. **روش بررسی:** اطلاعات مربوط به تشخیص و درمان کلیه بیماران با تشخیص پاتولوژی لنفوم غیر هوچکین مربوط به دوره ۲۲ ساله از سال ۱۳۶۴ لغایت ۱۳۸۵ در مرکز سانترال بیمارستان امام خمینی جمع‌آوری شد. بلوک بیوپسی ۵۰ بیمار مبتلا که اطلاعات کامل از سیر بالینی بیماری ایشان موجود بود انتخاب شده و مورد بازبینی آسیب‌شناسی و بررسی ایمونوهیستوشیمی قرار گرفت. زیر گروه بیماری در طبقه‌بندی Stage, WHO مشخصات ایمونوهیستوشیمی و سیر بیماری بررسی شد. **یافته‌ها:** ۲۲۰ مورد لنفوم large cell شناسایی گردید. ۵۵ مورد بلوک پاتولوژی در انستیتو کانسر موجود بود که مورد بازبینی و بررسی ایمونوهیستوشیمی قرار گرفت. از ۵۵ گزارش large cell پنج مورد لنفوم T Cell مشخص گردید. در مورد ۵۰ بیمار باقیمانده میانه سنی ۴۵ سال و ۶۰٪ بیماران مرد بودند. ۲۴٪ سمپتوم B و ۲۸٪ شروع بیماری خارج از غدد لنفاوی داشتند. تمام بیماران شیمی درمانی و ۴۶٪ رادیوتراپی شدند. ۲۰٪ عود بیماری و ۱۳ مورد مرگ ذکر گردید. میانه طول عمر بیماران ۳۴ ماه و طول عمر پنج ساله ۴۵٪ بود. **نتیجه‌گیری:** مشخصات بالینی و پاتولوژی بیماران با آمارهای بین‌المللی مطابقت داشته است و استفاده از ایمونوهیستوشیمی کمک ارزنده‌ای به تشخیص موارد لنفوم سلول B بزرگ نموده است.

کلمات کلیدی: لنفوم غیر هوچکین، تقسیم‌بندی WHO، ایمونوهیستوشیمی.

صنمبر صدیقی^{۱*}

فرخ تیرگری^۲

جهانگیر رافت^۱

محمدعلی محقق^۳

سمیه صفوی^۳

ساقی وزیری^۲

۱- گروه مدیکال انکولوژی

۲- گروه پاتولوژی

۳- مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر

مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

* نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی

تلفن: ۶۱۹۲۷۶۳

email: s.sadighi@hotmail.com

مقدمه

روش‌های طبقه‌بندی لنفوم جای خود را به روش REAL سپرد. اگرچه هریک از نئوپلاسم‌های لنفوئید مرفولوژی خاص خود را دارد، ولی چالش‌های زیادی در تشخیص انواع لنفوم با روش آسیب‌شناسی معمول موجود است. گروه بین‌المللی بررسی لنفوم International Lymphoma Study Group (ILSG) رویی و پایایی بیش از ۸۵٪ طبقه‌بندی REAL را با مطالعه نمونه‌های ۱۳۰۰ بیمار توسط پاتولوژیست‌ها تثبیت نمود.^۱ در واقع لنفوم دیگر به‌عنوان یک بیماری واحد با درجات مختلف شدت بالینی و درجه‌بندی آسیب‌شناسی در نظر گرفته نمی‌شود. برای مثال اگرچه لنفوم با سلول‌های کوچک اغلب مشی آرامی دارند ولی در بین آنها لنفوم سلول Mantle قرار دارد که بسیار مهاجم و مقاوم به درمان است. در طی چند سال اخیر با اضافه نمودن مشخصات ایمونوفنوتیپیک و

لنفوم‌ها (Lymphoma) گروهی از بیماری‌های بدخیم با منشأ از سلول‌های لنفاوی (لنفوسیت‌ها) هستند و سومین تومور شایع اطفال و پنجمین در بالغین را تشکیل می‌دهند.^۱ بررسی این تومور شایع در سال‌های اخیر از طرفی به واسطه افزایش شیوع در آمریکا، اروپا و آسیا و ارتباط آن با عوامل عفونی مختلف از جمله ویروس HHV8، HIV، EBV و ویروس هپاتیت و هلیکوباکتریپیلوری مورد توجه خاص قرار گرفته است و از طرفی به‌علت تغییراتی که در روند تشخیص و درمان به‌وجود آمده است اهمیت می‌یابد.^{۲،۳} در گذشته لنفوم‌ها اساساً بر پایه مرفولوژی سلولی (به‌عنوان مثال در سیستم راپاپورت) یا مشخصات سلولی و تا حدی تظاهرات بالینی از جمله تقسیم‌بندی "working formulation" طبقه‌بندی می‌شدند.^۴ در سال ۱۹۹۴ این

ژنتیک به تابلوی مرفولوژیک و بالینی، نهایتاً تقسیم‌بندی جدید سازمان بهداشت جهانی (WHO) به روش استاندارد طلایی همه بدخیمی‌های خونی تبدیل گردید و سرفصل جدیدی در ارزیابی این تومورها باز نمود. تقسیم‌بندی WHO شامل بیش از ۴۰ گونه لنفوم است. در این سیستم لنفوم هوچکین از لنفوم غیر هوچکینی جدا می‌شود و بعضی انواع لنفوم و لوسمی به صورت مراحل تومور توپر یا سلول‌های در گردش به‌عنوان اشکال مختلف یک بیماری طبقه‌بندی می‌گردد. طبقه‌بندی WHO علاوه بر کارایی بالینی و پاتولوژیک برای استفاده در کلیه کشورها هماهنگ شده و در سیستم نام‌گذاری ICD-O3 راه یافته است.^۳ لنفوم سلول بزرگ (Diffuse large cell لنفوما) شایع‌ترین فرم لنفوم بالغین در این تقسیم‌بندی است در عمل ۳۱٪ موارد لنفوم را شامل می‌شود و در ۳۳٪ موارد شروع تظاهرات آن خارج از غدد لنفاوی است.^۵ انگیزه پژوهشگران در این طرح مشخص نمودن کلیه موارد لنفوم مراجعه‌کننده به مرکز سانترال طی ۲۲ سال گذشته با مراجعه به پرونده‌ها- جدا نمودن موارد لنفوم با سلول بزرگ و سپس ایمونوهیستوشیمی روی تعدادی از نمونه‌های بلوک پارافینی است. فاکتورهای تعیین نوع سلول و پیش‌آگهی روی نمونه‌ها بررسی می‌شود. در واقع هدف این طرح بررسی کلینیکوپاتولوژیک بیماران مبتلا به لنفوم سلول بزرگ مراجعه‌کننده به مراکز سانترال انستیتو کانسر در مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی است.

یافته‌ها

در طی یک دوره شش ماهه و بررسی اطلاعات پرونده کلیه بیماران بالغ مراجعه‌کننده به مرکز سانترال مربوط به سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۵، ۱۴۷۰ مورد با تشخیص لنفوم شناسایی گردید. از این تعداد با مشاوره آسیب‌شناسی ۵۵۷ مورد لنفوم هوچکین مشخص گردید. از ۹۱۳ مورد باقیمانده، ۷۳۰ بیمار با تشخیص لنفوم غیر هوچکین در مرکز سانترال تحت درمان قرار گرفته بودند. میانه سنی این افراد ۵۰ سال و ۶۵٪ مرد بودند. در بیش از ۵۰٪ موارد محل اولیه بیماری غدد لنفاوی محیطی و شایع‌ترین محل ابتلای خارج لنفاوی دستگاه گوارش بود. شایع‌ترین انواع پاتولوژی به ترتیب، Follicular center, Small lymphocytic, Large cell بود. از ۲۰۶ مورد لنفوم مشکوک به large cell، ۵۵ مورد (۲۱٪) گزارش پاتولوژی مربوط به بخش آسیب‌شناسی انستیتو کانسر بود. در دوره شش ماهه دوم طرح، بلوک‌های مربوطه مورد بازبینی قرار گرفت و سپس بررسی ایمونوهیستوشیمی انجام شد. اطلاعات بالینی مربوط به ۵۵ مورد مذکور از پرونده بیماران اخذ گردید. در ۵۰ مورد تشخیص diffuse large B cell لنفوما با بازبینی لام‌ها و بررسی ایمونوهیستوشیمی (مثبت‌بودن CD19, CD20, CD79) تایید گردید. جالب آنکه ۱۸ مورد از این بیماران گزارش پاتولوژی قبلی از خارج از انستیتو با تشخیص غیر از لنفوم small round cell tumor, undifferentiated carcinoma, follicular hyperplasia داشتند (جدول ۱). میانه سنی بیماران ۴۵/۵

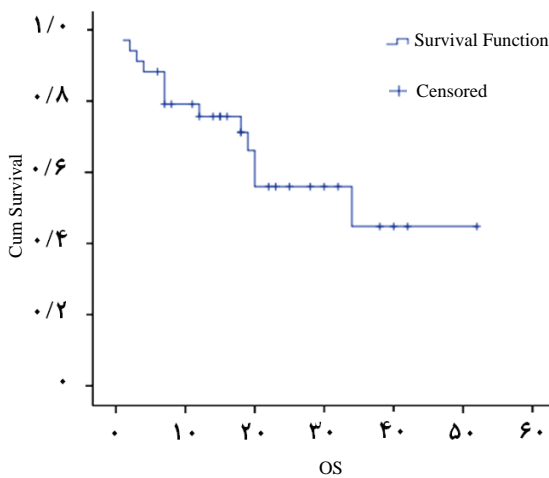
روش بررسی

این مطالعه موارد به صورت گذشته‌نگر طی یک دوره شش ماهه و با بررسی اطلاعات پرونده کلیه بیماران بالغ مراجعه‌کننده به مرکز سانترال مربوط به سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۵ انجام شد. ابتدا کلیه پرونده‌های سرپایی و بستری دوره ۲۲ ساله از ابتدای سال ۱۳۶۴ لغایت پایان ۱۳۸۵ بررسی شده و اطلاعات موجود در پرونده‌ها شامل سن، جنس، زمینه ارثی سرطان، محل شروع علائم، زمان تشخیص پاتولوژی، stage بیماری، زمان شروع درمان، نتیجه درمان، زمان عود، تعداد عود، محل عود بیماری، مدت پی‌گیری و نهایتاً طول عمر بیماران در پرسشنامه وارد گردید. نمونه بیوپسی موارد با احتمال لنفوم با سلول بزرگ (بر اساس گزارش پاتولوژی و بالینی) مورد بازبینی قرار گرفت. تقسیم‌بندی پاتولوژی براساس روش WHO صورت گرفت و بررسی ایمونوهیستوشیمی شامل جستجوی CD45, CD20

جدول- ۱: موارد عدم تطابق مشخصات پاتولوژی اولیه و ایمونوهیستوشیمی بیماران

بیمار	اولین گزارش پاتولوژی	گزارش بازبینی پاتولوژی	گزارش ایمونوهیستوشیمی
۱	Follicular Hyperplasia	Follicular center cell lymphoma	Malignant lymphoma large B Cell
۲	Undifferentiated carcinoma	Malignant lymphoma	Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۳	Round Cell Neoplasm	Lymphoproliferative disorder	Malignant lymphoma diffuse large cell
۶	Metastatic undifferentiated carcinoma		Malignant lymphoma large B Cell
	Malignant lymphoma diffuses small cell type		Malignant lymphoma large B Cell
۸	Diffuse large non-cleaved cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma	Anaplastic large B Cell lymphoma
۹	Round cell tumor	Round cell tumor suggestive of undiff. carcinoma	Malignant lymphoma large B Cell
۱۰	Chronic non specific tonsillitis	Malignant lymphoma	Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۱۳	Non Hogkin Lymphoma diffuse –small cell type		Malignant lymphoma large B Cell
۱۴	Malignant small cell tumor (Ana plastic carcinoma)		Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۱۶	Malignant round cell tumor	Malignant round cell tumor	Malignant lymphoma, diffuse large cell
۲۱	Small lymphocyte lymphoma		Malignant lymphoma, diffuse B cell
۲۲	Undifferentiated. carcinoma	Undiff. Carcinoma R10 Melanoma myelogenic sarcoma, lymphoma	Anaplastic large B Cell lymphoma
۲۳	Malignant round cell tumor		Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۲۴	Small round cell tumor		B-lymphoblastic lymphoma
۲۷	Kikuchis disease	Undiff. carcinoma R10 malignant lymphoma	Malignant lymphoma B Cell type
۲۹	Malignant lymphoma	Malignant lymphoma diffuse, small and large cell type	Malignant lymphoma large B Cell type
۳۳	Malignant lymphoma nodular & diffuse	(Marginal zone lymphoma)	Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۳۷	Small round cell tumor	Malignant lymphoma diffuse type	Malignant lymphoma diffuse B Cell
۴۰	Nodular Malignant lymphoma		Malignant lymphoma diffuse large B Cell type
۴۱	Malignant lymphoma R10 AML		Malignant lymphoma large B Cell
۴۲	Follicular proliferation	Follicular lymphoma	Malignant lymphoma large B Cell
۴۳	Malignant small round cell tumor	Rull out lymphoma	Malignant lymphoma large B Cell
۴۴	Poorly differentiated carcinoma most Probably SCC	Rull out lymphoma	Malignant lymphoma diffuse large B Cell
۴۶	Malignant lymphoma nodular small cleaved		Malignant lymphoma diffuse B Cell

جدول- ۲: مشخصات بالینی بیماران (۵۰ بیمار)



نمودار- ۱: طول عمر بیماران

۳۰/۲ (۶۰٪)	زن/ مرد
(۲۰-۸۵)۵۳	میانگین سنی (طیف)
(۱۷/۱۷)۵۲/۳	میانگین سنی (SD)
۱۲ (۲۴٪)	B سمپتوم
۸ (۱۶٪)	Stage I
۱۶ (۳۲٪)	Stage II
۱۶ (۳۲٪)	Stage III
۱۰ (۲۰٪)	Stage IV
۱۴ (۲۸٪)	extranodal Location
۲۳ (۴۶٪)	Radiotherapy
۶۰ (۸۳٪)	Chemotherapy CHOP
۱۰ (۱۷٪)	Others
۱۰ (۲۰٪)	Relapse (%)
۱۳ (۲۶٪)	Death (%)

CHOP= Cyclophosphamid, Adriamycin, Oncovin, Prednisolone

جدول-۳: خلاصه آمار لنفوم، به تفکیک انواع هوچکینی و غیرهوچکینی شهر تهران، انستیتو کانسر ۱۳۷۷

موارد جدید لنفوم غیرهوچکینی		موارد جدید لنفوم هوچکینی		تعداد موارد در سال
مردان	زنان	مردان	زنان	
۱۹۵	۱۱۳	۸۰	۴۸	
٪۶۳/۴	٪۳۶/۶	٪۶۲/۵	٪۳۷/۵	درصد از کل
٪۷	٪۵	٪۳	٪۱	درصد ریسک تجمعی (صفر تا ۷۱ سال)
۴/۹	۳	۲/۲	۱/۴	میزان خام (در ۱۰۰۰۰۰ در سال)
۵/۷	۳/۶	۲/۲	۱/۴	میزان تراز شده سنی (بر حسب جمعیت دنیا)

هماهنگی تشخیص پاتولوژی با پیش‌آگهی و درمان را دنبال می‌کند.^{۶،۷} در نتیجه برای مثال در گروه لنفوم‌های بامشی آرام از درمان رادیوتراپی برای لنفوم MALT تا شیمی درمانی ترکیبی برای لنفوم‌های فولیکولار یا عدم ارائه درمان و تحت نظر گرفتن بیمار در لنفوم Small cell یا درمان بیولوژیک در انواع دیگر استفاده می‌شود. در واقع تعیین زیر گروه بیماری، درمان را هم مشخص می‌نماید (جدول ۳). در این تقسیم‌بندی ایمونوفنوتیپ نقش اساسی دارد و نه تنها انواع سلول T، B، را جدا می‌کند، به‌خصوص لنفوم ایمونوبلاستیک نوع T از نوع سلول B و فرم سلول T لنفوم منتشر حاوی مخلوط سلول کوچک و بزرگ مشخص می‌گردد،^۴ زیر گروه‌های حاوی سلول‌های رسیده و نارس را هم مجزا می‌کند و زیر گروه‌های اختصاصی سلول‌های رسیده B را هم تبیین می‌نماید.^۱ بیشترین هماهنگی در ترجمان لنفوم فولیکولار و سلول بزرگ B مشاهده می‌شود.^۳ در مطالعه‌ای که پیش‌رو دارید، نقش و اهمیت بازبینی لام‌ها توسط مرکزیت پاتولوژی و انجام ایمونوهیستوشیمی مشخص می‌گردد. چون ٪۳۶ موارد مراکز دیگر گزارشی غیر از لنفوم (اعم از انفیتراسیون واکنشی تا تومورهای غیر لنفوئید) داشته‌اند. بنا بر اطلاعات کتب مرجع لنفوم سلول بزرگ شایع‌ترین نوع لنفوم بالغین است و اغلب به صورت توده علامت‌دار با رشد سریع تظاهر می‌یابد. در ۱/۳ موارد ابتلا علائم B (شامل تب، تعریق، کاهش وزن) ذکر می‌شوند و حدود ٪۴۰ موارد بیماری منشا خارج غده لنفاوی (اغلب در دستگاه گوارش، استخوان یا مغز) دارد. ٪۱۶ بیماران در زمان تشخیص درگیری مغز استخوان دارند.^۲ در مطالعه ما یک مورد لنفوم سلول بزرگ حفره چشم با سابقه لنفوم MALT پلک و یک مورد لنفوم سلول بزرگ معده با سابقه MALT معده موجود بود. در سایر موارد بیماری به شکل حاد بدون سابقه قبلی لنفوم با درجه بدخیمی کم ظاهر شد. علائم B در ٪۳۰ بیماران موجود بود و در ٪۳۰ موارد تظاهرات بیماری در خارج

سال (از ۲۰ تا ۸۵ سال) بود. ۱۴ مورد (٪۲۸) محل اولیه بیماری خارج لنف نود بود. ۳۰ بیمار (٪۶۰) مرد بودند و ۱۲ بیمار (٪۲۴) سمپتوم B (شامل تب، کاهش وزن یا تعریق شبانه‌ها را در زمان تشخیص ذکر کردند. مرحله (stage) بیماری در حد اطلاعات موجود در پرونده‌ها شامل مرحله I هشت بیمار (٪۱۶)، مرحله II ۱۶ بیمار (٪۳۲)، مرحله III ۱۶ بیمار (٪۳۲) و مرحله چهارم ۱۰ بیمار (٪۲۰) بود. تمام بیماران تحت شیمی درمانی ترکیبی قرار گرفتند (٪۸۳ رژیم CHOP) و ۲۳ بیمار (٪۴۶) رادیوتراپی هم دریافت نمودند. ۱۰ مورد عود (٪۲۰) در پرونده بیماران گزارش شده بود و ۱۳ مورد مرگ با اطلاعات پرونده‌ها و یا تماس با خانواده بیماران مشخص گردید. اطلاعات اولیه و سیر بالینی بیماری در جدول ۲ نمایش داده شده است. متوسط زمان پی‌گیری بیماران ۳۲ ماه (۴۰-۲۴؛ CI) بود و میانگین طول عمر ۳۴ ماه به‌دست آمد. نمودار ۱ طول عمر بیماران براساس آنالیز کاپلان-مایر نشان می‌دهد بقای پنج ساله بیماران ٪۴۵ بود. عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی مرحله بیماری، وجود سمپتوم B و عود زودرس (در فاصله کمتر از شش ماه بود).

بحث

تقسیم‌بندی WHO شامل ۴۸ گونه مختلف لنفوم غیرهوچکینی است علی‌رغم گوناگونی زیر گروه‌های لنفوم در طبقه‌بندی جدید، کشف و ثبت موارد لنفوم مشخصا بهبود یافته است.^۱ این امر مدیون تشخیص زودرس و بهبود ابزارهای تشخیص و متدها و تکنیک‌های طبقه‌بندی مثل flow cytometry و ایمونوهیستوشیمی است.^{۲،۳} در تقسیم‌بندی جدید بر خلاف طبقه‌بندی working formulation اساس طبقه‌بندی بر درجه بدخیمی (grade) نیست و مشخصات فنوتیپیک، ژنتیک و بالینی را هم لحاظ می‌کند. نکته قابل توجه دیگر تعیین درمان در بطن نوع پاتولوژی است. چون اساسا تقسیم‌بندی WHO

مورد نوع T cell بود که با نسبت زیر ۱۰٪ به آمار دکتر پرورش از تهران نزدیک است. میانه سنی ابتلا ۴۵ سال و ابتلا مردان ۶۰٪ بود که به آمارهای بین‌المللی در مورد این نوع لنفوم نزدیک می‌باشد. درمان انتخابی لنفوم سلول بزرگ در دهه ۶۰ و ۷۰ شمسی شیمی درمانی ترکیبی از جمله رژیم CHOP بود. پس از شناسایی آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های B منوکلونال از جمله CD20 و کشف آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد CD20 از جمله داروی MABTHERA درمان انتخابی در سال‌های اخیر به درمان همراه آنتی‌بادی و شیمی درمانی موسوم به CHOP-M تغییر یافت.^۲ در مطالعه ما طول عمر پنج ساله ۴۵٪ بوده است در حالی‌که با استفاده از داروهای بیولوژیک طول عمر پنج ساله به بیش از ۸۰٪ افزایش یافته است. اخیراً افزایش تشکیل عروق (آنژیوژنز) هم به‌عنوان مشخصه لنفوم غیرهوچکین با مشاهده افزایش مولکول‌های مربوط به آنژیوژنز در گردش خون بیماران قبل از درمان با روش ایمونوهیستوشیمی و اهمیت مولکول‌هایی چون IL8 و IL16 به‌عنوان نشانه پاسخ به درمان مطرح شده است.^۹ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت روش‌های جدید تشخیص پاتولوژی به همراه ایمونوهیستوشیمی نه تنها موجب تبیین زیر گروه‌های جدید لنفوم گردیده است بلکه افق جدیدی در درمان و پیش‌آگهی بیماران از جمله لنفوم سلول بزرگ از نوع B را فراهم نموده است.

بافت لنفاوی شروع شد شایع‌ترین محل‌های درگیر به ترتیب استخوان (شش مورد)، نسج نرم ناحیه سر و صورت (نازوفارنکس-سینوس پارانازال و پاروتید) (شش مورد) و دستگاه گوارش (دو مورد) بود هیچ موردی از لنفوم اولیه مغز یا ابتلا به عفونت HIV وجود نداشت. گزارش پروفیسور پرورش از بازبینی آسیب‌شناسی و بررسی ایمونوهیستوشیمی ۲۶۳ مورد لنفوم از شش مرکز تخصصی تهران حاکی از شیوع لنفوم‌های سلول B از نوع با درجه بدخیمی زیاد در مقایسه با لنفوم‌های با درجه بدخیمی کم بوده است و فراوان‌ترین نوع هیستولوژیک را لنفوم centroblastic (۴۳٪) گزارش کرده است. در این مطالعه بروز این نوع لنفوم در اواخر دهه پنجم و نسبت ابتلا مرد به زن ۱/۷ به یک ذکر شده است و نوع T cell تنها ۸/۸٪ را تشکیل داده است.^۸ آمار دیگری از بروز لنفوم در شهر تهران در سال ۱۳۷۷ موجود است که در جدول ۳ خلاصه شده است و ۴۳۶ مورد جدید لنفوم در آن سال با نسبت مرد به زن ۲۷۵ به ۱۶۱ گزارش شده است. در مطالعه‌ای که پیش رو دارید از بررسی ۷۳۰ بیمار مبتلا به لنفوم غیرهوچکین ۲۲۰ مورد نوع سلول بزرگ (۳۰٪ کل موارد) بود. گرچه درصد ابتلا کمتر از گزارش پروفیسور پرورش است ولی در مجموع بر شیوع این نوع لنفوم حکایت دارد و با آمارهای بین‌المللی مطابقت بیشتری نشان می‌دهد. از ۵۵ مورد بررسی ایمونوهیستوشیمی پنج

References

1. Adamson P, Bray F, Costantini AS, Tao MH, Weiderpass E, Roman E. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43(2):391-401.
2. Fisher RI. Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1948-52.
3. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007; 110(2):695-708.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification: from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1:3-10.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2780-95.
6. Sweetenham JW. Diffuse large B-cell lymphoma: risk stratification and management of relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:252-9.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769):503-11.
8. Hashemi M, Parwesh MR. A Study of lymphomas in selected centers in Theran, based on the updated Kiel classification. *Arch Iran Med* 2001; 4:59-66.
9. Passam FH, Sfiridaki A, Pappa C, Kyriakou D, Petreli E, Roussou PA, et al. Angiogenesis-related growth factors and cytokines in the serum of patients with B non-Hodgkin lymphoma; relation to clinical features and response to treatment. *Int J Lab Hematol* 2008; 30(1):17-25.

Diffuse large B-Cell lymphoma: a clinico- pathologic and prognostic study on 1470 biopsy specimens

Received: June 13, 2009 Accepted: July 15, 2009

Abstract

Sadighi S.^{*1}
Tirgary F.²
Raafat J.¹
Mohagheghi MA.³
Safavi S.³
Vaziri S.²

1- Department of Medical Oncology
2- Department of Pathology
3- Cancer Research Center
Cancer Institute

Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences

*Corresponding author: Imam Khomeini
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran., Iran.
Tel: +98-21-61192763
email: s.sadighi@hotmail.com

Background: Diffuse large B Cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL). We performed a retrospective study of patients with de novo DLBCL treated in the Medical Oncology department of Cancer Institute of Iran, Tehran to assess the clinicopathologic and immunohistochemistry correlation and prognosis of the patients.

Methods: World Health Organization (WHO) classification was used to reexamine 1470 biopsy specimens related to the years 1985-2006. After excluding five cases of T Cell large cell lymphoma, 50 Patients diagnosed as DLBCL.

Results: Median age of the patients was 45.5(20-85) years: 60% were male and 30% had primary extranodal disease. The most common extranodal sites were bone, gastrointestinal tract and Head and neck areas. The most common stages were stage II (32%), stage III (32%), stage IV (20%) and stage I (16%) retrospectively and 33% had B-symptoms. All of The Patients received chemotherapy (83% CHOP regimen) and 46% treated by radiotherapy after chemotherapy. With a mean follow up time of 32 months, median survival time was 34 (95% CI 24-40) months. Prognostic factors for survival were tumor stage, B-symptoms and early relapse (less than 6 months).

Conclusions: Our data showed the importance of Immunohistochemistry method in diagnosis of DLBCL. Although DLBCL is potentially curable with CHOP chemotherapy protocol, addition of monoclonal antibody (Anti CD20) and finding new prognostic factors to predict early relapse are clearly needed in Iran.

Keywords: Non Hodgkin lymphoma, clinicopathologic, WHO, classification, Immunohistochemistry.