

Hodgkin Dışı Lenfomalar

Yeni Görüşlere Göre Hodgkin Dışı Malign Lenfomalar

ORHAN BULAY *

Lenfo-retiküler sistemi oluşturan hücreler oldukça değişik olduğu için, bir organda meydana gelen tümörler bakımından bu sistemde ÇOK değişik ve karmaşık tümörler meydana gelir. Bu nedenle lenfo-retiküler sistem tümörleri değişik sınıflamalara uğramıştır. Son 25 yılda elektron mikroskop, sito-kimyasal, immünolojik vesitolojik ilerlemeler bu sistemi oluşturan hücrelerin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. Bu da bu sistemi oluşturan tümörlerin yani malign lenfomalann değişik sınıflamalarının ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır. 1956'da Rappaport oldukça basit bir sınıflama getirdi. Buna göre lenfomalar lenfositik, histiyositik ve mikst yani lenfositik-histiyositik olarak ayrılıyordu. Bu gruplar ayrıca nodüler ve diffüz olarak da aydıkılan gibi hücrelerin diferansiyasyon derecelerine göre de az, orta ve iyi diferansiyasyon olarak da sınıflandırılıyorlardı. Bu ilk kez tedavinin de farklı uygulamalarına yol açmıştı (Tablo 1).

Daha sonraları Rappaport'un büyük hücreli dediği histiyositik grubu oluşturan hücrelerin daha değişik hücrelerden örneğin histiyosit yanında santroblast, santrosit ve lenfoblasttan oluştuğu, böylece bazı lenfomalann histiyositik olmadığı ortaya kondu.

Daha sonraları immünolojideki gelişmeler lenfomalann T ve B hücre kökenli olduğunu ortaya koydu. İmmünolojik yöntemlerin malign lenfomalara uygulanması, 1974 yılında Lukes ve Collins'i lenfomalaları da T ve B kökenli olmak üzere iki gruba ayırmaya götürdü. Onlar lenf düğümlerinin temel yapılarından biri olan folliküllerini camera lucida kullanarak incelediler ve follikülü oluşturan değişik hücrelerin varlığını ortaya koydular. Follikülü oluşturan hücreleri follikül santral hücreleri (FCC), nukleusların yarıklan-

ın göre de cleaved (çentikli), noncleaved (çentiksiz) olarak ayırdılar. Lenfoid hücreleri de, derin çentikli anlamına gelmek üzere convoluted (yanklı) ve nonconvoluted (yanksız) olarak sınıfladılar.

Tablo: 1

Rappaport sınıflaması (1956)

Nodüler

- I. Lenfositik lenfoma
 1. Az diferansiyasyon
 2. Orta derecede diferansiyasyon
 3. İyi diferansiyasyon
- II. Mikst hücre tipli lenfoma
- III. Histiyositik lenfoma

Diffüz

- I. Lenfositik lenfoma
 1. Az diferansiyasyon
 2. Orta derecede diferansiyasyon
 3. İyi diferansiyasyon
- II. Mikst hücre tipli lenfoma
- III. Histiyositik lenfoma

Lukes ve Collins'in Amerika'da Lennert in Almanya'da sürdürdüğü çalışmalar 1974 yılında Kiel'de bir toplantı sonucu birleştirildi ve Kiel sınıflaması denilen sınıflamanın doğmasına neden oldu. Bu toplantıda oluşan Kiel sınıflamasının esasları: 1. Hüresel kanser önemini ortadan kaldırarak, Lenfomalann düşük malignite dereceli olanlarının "sit" yüksek malignite dereceli olanlarının da "blast" son eki ile adlandırılmasının uygun olacağı düşünüldü. 3. Her tür lenfomanın lösemik Kan tablosu ile karakterli olduğu ve bu-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

nun da histolojik olarak tayini mümkün olmadığından bu sınıflama da lösemiler ve solid tümörler bir araya konmuştur (Tablo: 2).

Tablo: 2

Kiel Sınıflaması (1978)

A- MALİGNİTESİ YÜKSEK OLANLAR

1. Santroblastik

Primer

— Monomorfik

— Pofimorfik

Sekonder

— Saf santroblastik

— İmmünoblastik

— Büyük anaplastik santroblastik

2. Lentoblastik

— Burkitt ve olmayanlar

T — lentoblastik lenfoma

— Convuluted hücre tipi

— Convuluted olmayan

Sınıflanamayan, null lenfoblastik

3. İmmünoblastik

.....Plasmablastik, plasmaitik

— Farklılaşma ile birlikte (B-Cell)

— Saf immünoblastik (B veya T—hücre)

B- MALİGNİTESİ AZ OLANLAR

1. Lenfositler Lenfoma

— Kronik lenfositler lösemi

— Hairy celi (tüylü hücreli) lösemi

— Mycosis fungoides

— Sezary sendromu

2. Lenfo-plazmasitoid lenfoma (immünositoma)

3. Santroblastik-santrositer lenfoma

4. Santrositer lenfoma

Kiel sınıflaması lenf düğümünü oluşturan follikülde bulunan hücrelerle ilgili olduğu için Konuyu daha iyi anlamak bakımından lenf düğümü yapısının öncelikle ortaya konması yerinde olacaktır.

LENF DÜĞÜMÜNÜN YAPISI

Lenf düğümü korteks ve medulla olmak üzere iki farklı yapı gösterir. Korteks nodülü lenfositlerden, medulla da sinüsler ve lenfositlerden oluşur. Korteksin follikülleri arasında ve dışında kalan sahalara parakortikal sahalardan denir. Follikülleri B hücreleri, parakortikal sahalarda da T hücreleri oluştururlar.

Folliküllerin yapısı:

Folliküller ortada açık renkte gözükken bir merkez (germinal merkez) ve çevrede daha koyu kısımdan (manto) yapılmıştır. Koyu kısım lenfositlerden oluştuğu halde merkezde santroblast, santrosit, ve retikulum hücreleri bulunur.

Santroblastlar, koyu boyanan bir sitoplazmaya ve yuvarlak büyük bir nukleusa sahiptirler. Orta büyüklükte 34 adet olan nukleoller nukleus membranı altında yerleşmişlerdir. Bu hücreler Lukes ve Collins'in çentiksiz FCC'e uyar.

Santrositlerde de aynı miktar fakat hafif boyanan ve ancak görülebilen bir sitoplazmaları vardır. Santrositlerin nukleusları muntazam değildir. Çentik içerirler. Bu hücreler Lukes ve Collins'in çentikli FCC'e uyar (Resim: 1).

Santroblast ve santrositlerde C3 reseptörleri vardır. B₁ ve B₂ lenfositlerin aksine SIg (Surface immüno-globulin) leri çok az içerirler. Santroblast ve santrositler sitoplazmik immüno-globulin meydana getirirler. Bu hücrelerin dışında follikül merkezlerinde immünoblast denen santroblastlara benzeyen hücrelerle retikulum hücreleri bulunur. İmmünoblastlar santroblastlara benzerlerse de nukleuslarının orta kısmında tek, büyük bazofilik bir nukleolusları vardır. İmmünoblastların büyük çoğunluğu B ve pek azı T hücre kökenlidirler. B immünoblastlar plazma hücrelerine veya plazmasitoid hücreler haline dönerler.

Retikulum hücreleri santroblasttan biraz daha büyük, sitoplazması açık boyanır ve daha geniştir. Sitoplazmada debriler ve fagosite edilen maddeler bulunur. Retikulum hücrelerinin böbrek şeklinde ya da kenara çekilmiş yuvarlak nukleusları vardır. Nukleus bazen eozinofilik boyanan nukleol içerir. Retikulum hücrelerinin histiyositik, dendritik, fibroblastik ve interdigitating olmak üzere dört tipi vardır.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında altın altında malign lenfomalardan bir çoğunun follikül kökenli yani B hücrelerinden doğduğu ortaya çıkmaktadır. Rappaport'un nodüler dediği lenfomalar follikül kökenli lenfomalardır. Bu lenfomalarda diffüz gelişme gösterebilirler. Folliküller, nodüler lenfomaların diffüz olan tiplerden daha iyi bir prognoza sahip olduğu da ortaya konmuştur.

A. MALİGNİTESİ DÜŞÜK MALİGN LENFOMALAR

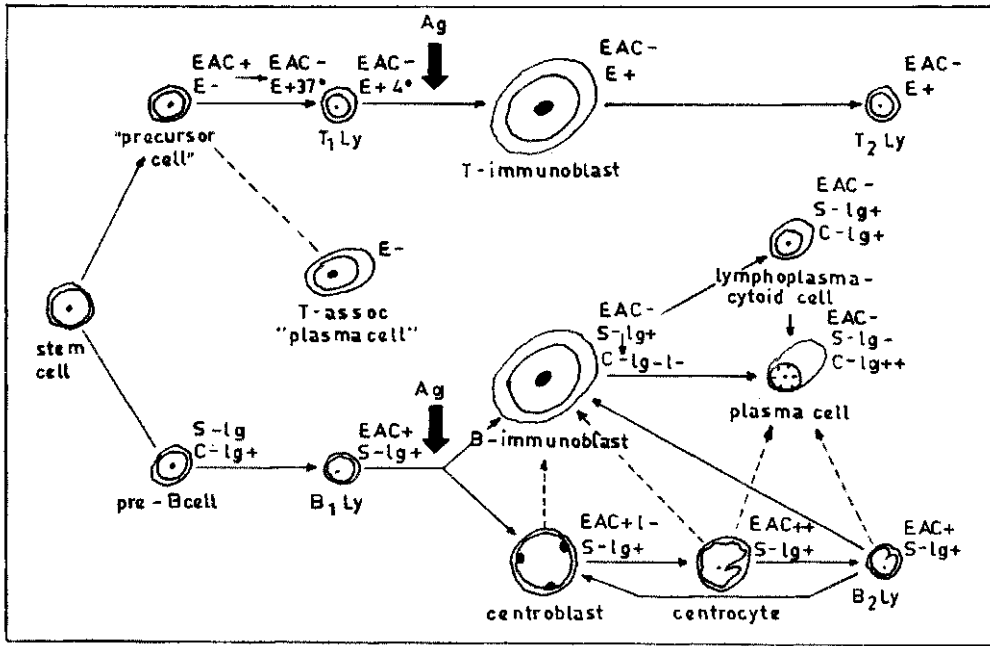
I- LENFOSİTER LENFOMA

Kronik Lenfositik Lösemi:

Bu sözcük esas komponentleri lenfositik olan malign lenfomalara uygulanmaktadır. Bu grubu oluşturan malign lenfomalardan büyük bir kısmı B ve pek azı da T hücre kökenlidir.

a-B Hücre tipi:

Bu tipe kronik iyi diferansiye diffüz lenfosarkoma da denmektedir. Hastalık lösemik veya alösemik olabilir. Kemik iliğinin enfiltrasyonu esas olarak kabul edilmiştir. Hücreler B kökenlidirler. Bu hücrelerin yüzeylerinde SIg' ler bulunur. Hücre yüzeyleri bozulduğu için hücreler kısa zamanda harap olurlar. Bu nedenle dolanımına da az hücre geçer. Hücrelerde glikojen gösterilmiştir. Asit fosfatase ve beta glukuronidaz da azalmıştır. Ribozomlarda önemli derecede



Resim 1.

azalma vardır. Adenozin tri-fosfat (ATP-az) normal lenfositlere göre artmıştır. Kanda B lenfositlerin miktarı artmıştır.

B hücre kökenli kronik lenfositik lösemi Hodgkin dışı lenfomalann % 10-12'sini oluşturur. Genellikle 7. dekatta doruk noktasına erişir. Hastalık % 50 oranında boyun lenf düğümlerinden başlar. Histolojik olarak lenf düğümü yapısı genel olarak bozulmuştur. Sinüsler ortadan kalkmıştır veya daralmıştır. Kapsül gerginleşmiştir ve ender olarak enfiltridir. Çevre yağ dokusunda lenfositler bulunabilir. Histolojik ve sitolojik olarak küçük lenfositler görülür. Bunlar normal lenfositlerden daha büyüktürler. Arada lenfoblastlar ve prolenfositler de bulunabilir. Prolenfositler miktar itibarıyla artarsa o zaman bunların tümör oluşturan şekline bahsedilir (prolenfositik lösemi). Kesitlerde PAS reaksiyonu lenfosit, prolenfosit ve lenfoblastlar için negatiftir. Buna karşılık kan yaymaları hafif pozitifdir.

Prognoz oldukça iyidir ve beş yıllık yaşam % 44 tür.

b- T Hücre tipi:

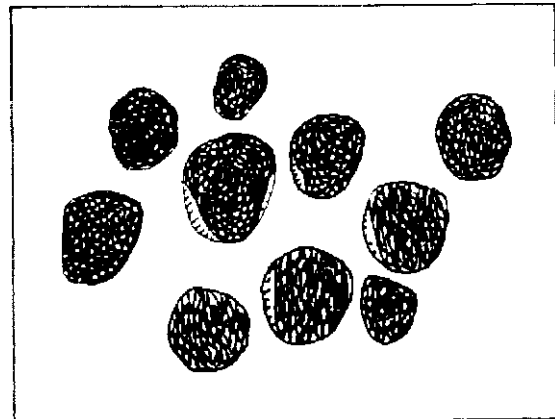
Kronik lenfositik lösemiler içinde oldukça az görülen bir tiptir. Hodgkin dışı lenfomalann 1/20'sini oluşturur. Hücreler yüzey markerlerine göre diğerlerinden ayrılırlar. Hastalar 25-80 arasında yer alır. Genellikle lenf düğümlerinin büyümesi yoktur. Splenomegali, eritrodermia gibi deri lezyonları vardır. Lenfositler orta derecede artmıştır (4000-20000). Kemik iliği hafif veya orta derecede bir sellülarite gösterir, üç tip hücre görülür: Egemen olan hücre tipi küçük lenfositlerdir. Bunların yanı sıra orta derecede büyük, bazofilik olmayan hücreler (Nükleuslan yarıklı) ve büyük bazofilik hücreler vardır.

Bu grupta hastalar genellikle 20 yaşından büyüktürler. Hücrelerde asit fosfat, asit **spesifik** olmayan esteraz ve beta **gluKronidaz aktivitesi mevcuttur**. **Sitoplazmada** azür grandileri vardır. Splenomegali bulunabilir. Kesitlerde PAS **negatiftir**. Kemük iliği B hücre tipine göre daha az **enfiltrasyon gösterir**. Lenfositler **koyun eritrositleri** ile rozet oluşturur, anti-T **serumla** ölürler. Histoloji B hücre tipinden **farklı** değildir. Sahneye orta **büyükKüKte yanKı** hücreler **egemendir**.

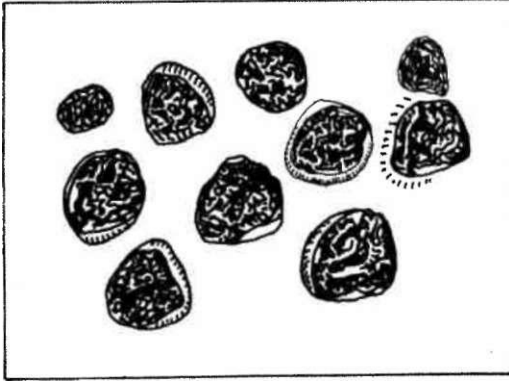
Prognoz **oldukça** iyidir ve anti-lösemik tedavi ile ve **spleneKtomi** ile **komplet** remisyon temin edilebilir (Resim: 2 ve 3).

Saçlı hücreli lösemi (Hairy celi lösemi tipi)

1923 yılında Awald tarafından "**lösemiK retikülo-endotelyozis**" olarak **tanımlandı**. Hastalık **dalaK** büyümesi ile **Karakterlidir**. Karaciğer ve **Kemik** iliği de **enfiltrasyon gösterebilir**. Periferik yaymada hücre sito-



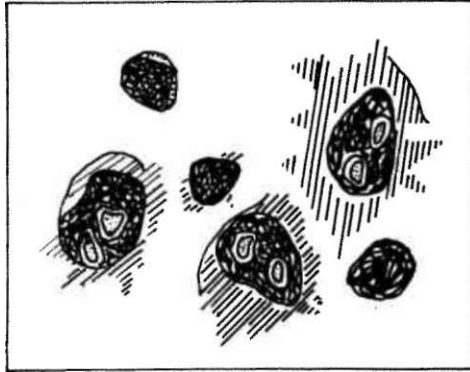
Resim 2.



Resim 3.

plazmalarının yüzey kısmı saça benzediği için bu ad verilmiştir. Hücrenin kökeni belli değildir. B hücreleri veya histiyositler olabilir. Bazılarına göre de hücre kökeni santrositlerdir.

Bütün lösemilerin % 2'sini oluşturur. Altmış yaş en çok görüldüğü yaşır, 20-80 yaş arasında da vaka vardır. EnceKlerde Kadınlara göre biraz daha fazla olur. Histolojik olarak, saçlı hücreler B bölgesinde yerleşirler ve T bölgeleri intakttır. Sitolojik olarak hücreler monotondur. Normal lenfositlerden biraz daha büyüktürler. Nükleusları orta kısımlarında hafif çentik gösterir ve böbrek şeklinde olabilir. Nükleusları hafif boyanır. Nükleus çevresinde şerit şeklinde bir sitoplazma bulunur. Yaymalarda: 10-20 mikron büyüklüğünde üniform monosite benzer hücreler görülür. Nükleus çevresinde gri-mavi sitoplazma vardır ve saç şeklinde uzantılar gösterir (Resim: 4). Ayrıca



Resim 4.

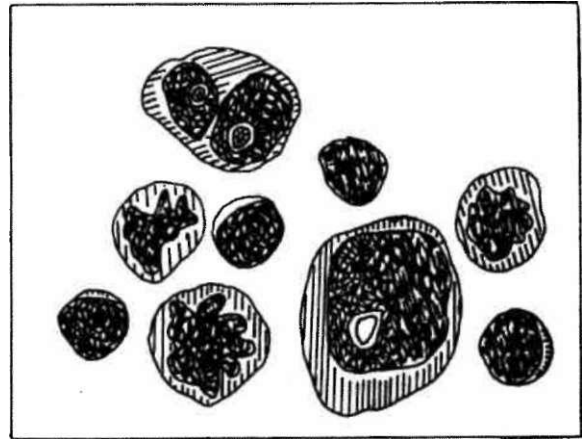
azürofil granüller içerir. Tartarat rezistan asit fosfataz reaksiyonu orta derecededir. Bu reaksiyon saçlı uzantıları en iyi şekilde ortaya kor. PAS negatiftir.

Prognoz yavaş gidişlidir.

Mycosis fungoides:

önce deriyi sonra da iç organları tutan T hücre kökenli bir malign lenfomadır. Oldukça ender görülür.

lür. Hodgkin dışı lenfomalardan % 0,9 kadarını oluşturur. Erkek/kadın oranı 1,4/1'dir. Lenf düğümü tutulması olduğu zaman 2-3 cm. ye varan bir büyüklük gösterebilir. Histolojik olarak lenf düğümlerinin yapısı bozulmuştur. Özellikle T hücre bölgeleri olan, parakortikal sahalar gibi bölgelerde infiltrasyon görülür. Sinuslar genişlemiştir ve retikulum hücreleri ile döşelidir. Lutzner hücreleri de denen nükleusları girintili çikintılı, atipik lenfositik hücreler bu parakortikal sahaları doldururlar. Arada interdigitating retikulum hücreleri bulunur. Bu lenfositler B lenfositlerden biraz daha büyüktürler. Nükleusları normalden daha açık boyanır. Sitoplazma hafif bazofiliktir. Hücreler büyük ve küçük olabilirler (Resim: 5).



Resim 5.

Mycosis fungoidesin lenf düğümü değişiklikleri dermatopatik lenfadenitise benzer. Bu nedenle dermatopatik lenfadenitis vakalarında dikkatli olmak gerekir. Bu iki hastalığı ayırmak için lenf düğümlerinin dış korteks bölgeleri ile marjinal sinuslarının Lutzner hücrelerini içerip içermediğine bakmak gerekir. T nodüllerinde de Lutzner hücreleri bulunur. Lutzner hücreleri fazla sayıda mitoz gösterir. Nodüllerin dışında kapsül ile trabeküller arasında perivasküler infiltrasyon görülür.

Sitolojik tanı histolojik tanıdan daha güçlüdür. Hücreler sitoplazmalarında asit fosfataz granülleri içerirler. PAS ve esteraz aktivitesi negatiftir. Bir kısım hücrelerin nükleusları yankılıdır. Arada retikulum hücreleri de bulunur.

Prognoz oldukça değişiktir. Hastalığın evresine bağlı olmak üzere bazı vakalar bir yıl bazdan da 8 yıl sonra ölmüştür.

Sezary sendromu:

1939 yılında Sezary ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Eritroderma, kaşıntı, pigmentasyon, lenfadenopati ve lösemik Kan tablosu ile karakterlidir. Kemik iliği uzun süre enfilte olmaz. Orta derecede bir splenomegali vardır. Kanda Lutzner hücreleri, bir

diğer adı Sezary hücreleri görülür. Bu hücreler daha önce tanımlandığı gibi nukleuslan serebriform şekil gösteren girinti ve çıkıntılıdır. Bu hücreler T hücreleri gibi rozet oluşturmazlar, ancak bunlar B hücre markerlarına da sahip değildirler. Bu hücreler poke-weed ile sitümüle edilmezler, immunoglobulin, kompleman, IgG ve komplemanın Fc parçası için reseptör taşımazlar. Nötral spesifik olmayan esteraz negatiftir ve PAS reaksiyonu pozitifdir.

Hodgkin dışı lenfomalann % 0.5'ini oluşturur ve 60 yaşında en sık rastlanır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla rastlanır. Erkek/kadın oranı 1.8/1'dir. Servikal, aksiller ve inguinal lenf düğümleri hastalanabilir. Lenf düğümleri dermatopatik lenfadenopatiye benzer bir görünüme sahiptir. T zonlarında ise Sezary hücreleri görülür. Deri lezyonlan histolojik olarak mycosis fungoidese benzer. Kanda hücre sayısı 8500-14000 arasında değişir.

T zone lenfoması:

T zone lenfoması periferik T lenfositlerinin lenfomasıdır. Ancak hangi suptiptir bunu söylemek güçtür. Lenf düğümünde folliküller intakttır. Normalde olduğu gibi santroblast, santrosit, dendritik ve histiyositik retikulum hücrelerinden meydana gelir. Hücreler T rozet oluştururlar. Bu hücreler EAC rozet yapmadıkları gibi immunoglobulinleri de içermezler. Bu hücrelerin T kökenli olduğunu ortaya kor.

Hodgkin dışı lenfomaların % 1'ini oluşturur. Yaş 18 ila 80 arasında değişir. Klinikte ateş, zayıflık, kilo **Kayı** ve lenfadenopati mevcuttur. Kemik iliğinde enfiltrasyon alabilir ve **dalaK** büyüyebilir. Kanda atipik lenfositler vardır. Servikal, aksiller ve inguinal lenf düğümleri büyümüştür. T^histolojik olarak lenf düğümleri iki belirgin özellik gösterir. Bunlardan biri folliküler yapılar ve diğeri de venuUerdir. Bunlann dışında T lenfositleri büyük blast hücreler ve T bağımlı plazma hücreleri görülür. T lenfositleri normalden 2-3 kez daha **büyük**türler. Nukleuslan yanklıdır. Kromatin kaba kitle oluşturur. Bir iki nukleolus içerir. T hücrelerinin pleomorfizmi dikkati çekicidir. Dev nukleuslar vardır. Büyük blastik hücreler lenfositlerin % 10'unu oluşturur. Bunlann büyük nukleuslan vardır. Nukleolier büyüktür, santral yerleşimlidir ve gri renktedir. Kenar kısımlarda kromatin kondansedir. Sitoplazma geniş olup hücrenin bir kenarında toplanmıştır. Gri-mavi boyanır. Blast hücreleri iki **nuKleuslu** veya **ÇOK** nukleusludur. Böylece dev hücre görmek olasıdır. Bu dev hücrelerinin bir kısmı Sternberg hücrelerine benzer. Nukleoluslan gri renktedir. T bağımlı hücreleri orta büyüklüktedir ve oval nukleuslara sahiptir. Dağılmış **nuKleoller**i vardır. Sitoplazma şerit şeklinde ve gri mavi renktedir. T zone lenfoması **Karakteristik** olarak folliküller içerir. Bunlarda jerminal merkezler iyi bir **şekilde seçilir**. Arada dağınık olarak **eozinofil löKositler** görülür. Yaymalarda T lenfositleri **asit fosfataz pozitifliği gösterirler**. Tümör hücrelerinde nötral spesifik olmayan esteraz negatiftir. Has-

talık **ilerlediKçe** tümör hücreleri daha büyür ve daha anaplastik hale gelir. Sonradan T immünoblastlar sahneye egemen olur.

Bu günkü tedavi yöntemleri uygulandığında yaşam düşük maligniteli lenfomalardan daha da düşüktür.

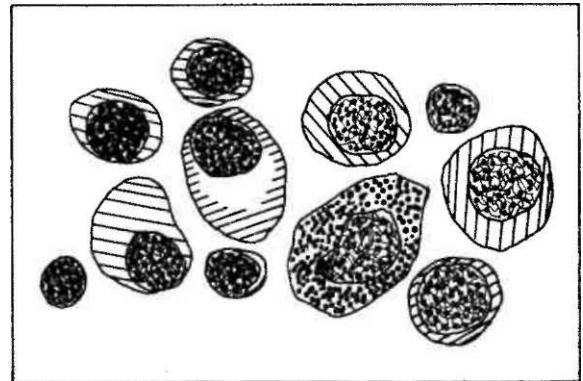
II-İMMÜNGLOBULİN SALGISI YAPAN HÜCRELERİN LENFOMASI

İmmünglobulin salgısı yapan hücrelerin lenfomasına Heremans immünositoma adını veriyor. Ancak **bu** sözcüğün lenfo-**plazmasitik**/lenfoplazmasitoid hücre türü için **Kullanılma** gereğini savunanlar da vardır. Bu grup için daha doğru isimlendirme lenfoplazmasitik immürisitomadır. İmmünglobulin salgısı yapan tümörler plazma hücrelerinin prekürsörünü ve B immünoblastları içerir.

1- Lenfo-plazmasitoid Lenfoma:

Bu lenfoma bol miktarda lenfositleri, plazma hücrelerini veya plazmasitoid hücreleri içerir. Buna karşılik plazmasitomalar ise sadece plazma hücrelerinden ibarettir.

a- Lenfoplazmasitik/lenfoplazmasitoid **lenfoma** (LP immünositoma): 1944 yılında Waldenstrom plazmasitik miyelomadan farklı bir hastalık tanımladı. Bu hastalığın iki özelliği vardır. Kanda IgM'nin artması ve hücre artımıdır. Lenfositik hücre karakterinde olan **bu** artım kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde bulunuyordu. Bu hastalığa Waldenstrom hastalığı veya Waldenstrom makroglobulinemisi adı verildi. Waldenstrom makroglobulinemisi lenfositlerin bir türüdür. Plazmasitomadan da ayrılmalıdır. Ancak Waldenstrom hastalığında plazma hücrelerinin de bulunduğu unutulmamalıdır. Waldenstrom hastalığında hücrelerin bir çoğunda **intrasitoplazmik** ve intranükleer PAS pozitif inklüzyonlar bulunur (Resim: 6).



Resim 6.

Bu grup lenfomalann bir kısmı IgM'yi meydana getirdikleri halde salgılamazlar ve makroglobulinemi

ile karakterli değildirler. Bu tip lenfomalara lenfoplasmasitoid immünozitoma adı verilmektedir. Bu grup lenfoma hücreleri IgA, IgD ve IgE'de meydana getirebilirler. Eğer lenfoma hücreleri monoklonal IgM artımı, hücre sitoplazma ve nukleusunda PAS pozitif globüller ile karakterli iseler, o zaman bu lenfomaya Waldenstrom makroglobulinemisi adı verilir.

Seligmman'ın kronik lenfositik lösemisi ve Waldenstrom makroglobulinemisi arasında tanımladığı vakalar da lenfoplasmasitoid immünozitoma olarak adlandırılmaktadır. Lenfoplasmasitoid immünozitoma B lenfositlerinden köken alan bir lenfomadır (özellikle B₂ lenfositlerinden). B₂ lenfositlerinin sitoplazması asit fosfataz aktivitesi ve esterez pozitifliği gösterir. Lenfoplasmasitoid immünozitomayı oluşturan hücreler lenfositler, immünoblastlar, plazma hücreleri, lenfoplasmasitoid hücreler, santroblast ve santrositlerdir. Görüldüğü gibi follikülü oluşturan bütün hücreleri izlemek olasıdır.

Lenfoplasmasitoid immünozitoma malign lenfomalann % 16'sını oluşturur. En çok 7. dekatta görülür. Erkek ve kadınlarda aynı oranda meydana gelir. Klinik olarak izah edilemeyen ateş, yorgunluk, zayıflık ve iştah kaybı vardır. Gece terlemeleri ve kilo kaybı allerjik reaksiyon, Kaşıntı, artralji klinik tabloyu tamamlar. Bu lenfomanın üç tipi vardır: 1. lenf düğümü tipi, 2. splenomegalik tip, 3. okülo-kutane tip. Periferik kan bulguları kronik lenfoid lösemiden farklı değildir. Genellikle servikal lenf düğümünden başlar aksilla ve inguinal lenf düğümlerini tutar.

Lenfoplasmasitik subtip: Lenf düğümü yapısı ve retikülün lifleri oldukça iyi korunmuştur. Sinuslar genişlemiştir. Folliküller ancak seçilebilir. Lenfatik parankima kapsül ve çevre doku neoplastik lenfositlerle enfiltridir. Bu hücreler arasında plazma hücreleri, immünoblast ve plazmablastlar bulunur. Ender olarak psödo-folliküler yapı gözlenir. Plazma hücre nukleuslarında PAS pozitif inklüzyonlar vardır. Sitoplazma diffüz PAS pozitifliği gösterir.

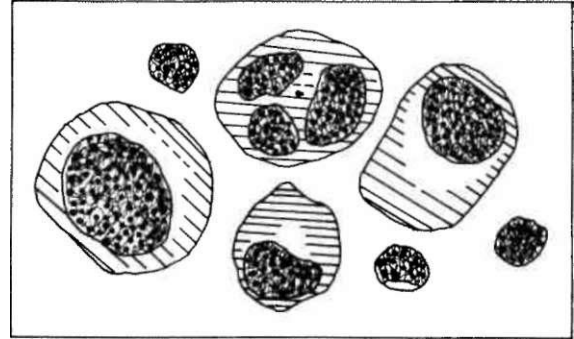
Lenfoplasmasitoid subtip: Lenfositler sahneye egemendir. Arada daha büyük yuvarlak nukleuslu bazofil sitoplazmalı plazma grubuna ait hücreler görülür. Bu hücrelerin plazma hücreleri ile ilgileri ilk bakışta belli olmadığından plazmasitoid denmektedir. Metilgrün-pironin boyası lenfositlerle bu hücreler arasındaki ayrımı ortaya kor. Histolojik olarak da hafif nodülerdir. Hücrelerde Russel cisimcikleri şeklinde protein toplantisı izlenir. Bu protein toplantisı lenfatik Kanallarda da birikebilir. Hücrelerin nukleus ve sitoplazmasında en az bir kaç adet PAS pozitif globüler inklüzyonlar vardır.

Polimorfik subtip: Lenfosit, plazmasitoid hücreler ve plazma hücrelerine ek olarak immünoblast, plazmablast, santroblast ve santrositler bulunur. Santroblast ve santrositler şeritler oluşturur ve EAC rozet meydana getirirler. PAS pozitif protein inklüzyonları subtip tekinden az olarak gösterilebilir. Reti-

kulum lifleri çok boldur. Folliküler görünüm olabilir. Sitolojik olarak egemen hücre tipi küçük lenfositlerdir. Arada retikulum hücreleri, plazma hücreleri, plazmablastlar ve immünoblastlar yer alır. Lenfoplasmasitoid subgrupta bazofilik sitoplazmalı hücreler az miktarda bulunur. Bazı lenfositik hücrelerin sitoplazmaları geniştir. Polimorfik tipte lenfosit ve plazmasitoid hücreler, santroblastlar, plazmablastlar ve immünoblastlar görülür.

b- Plazmasitik lenfoma (plazmasitoma): Plazmasitomalar B lenfositlerinden köken alırlar. Kemik iliği (miyeloma) ve lenf düğümünün plazmasitoması klinik olarak ayrılır. Burada lenf düğümlerinin plazmasitomasından bahsedilecektir.

Lenf düğümleri sadece plazma hücreleri ile enfiltridir. Baş-boyun plazmasitomalarının büyük çoğunluğu, paranasal sinüs, nazal kavite, nazofarenks ve tonsillerde yerleştiği halde, boyun lenf düğümlerinin hastalanması daha az görülür. Plazmasitomaların diğer yerleşme yerleri larinks, özofagus, damak, maksilla, gingiva, dil ve trakeadır (Resim: 7) Hastalık ya-



Resim 7.

vaş seyididir. Kanda j para proteinemi yoktur. Bence-Jones proteinürisi arada görülür. Dalak, karaciğer büyümemiştir. Kan tablosu plazma hücre artımı göstermez. En çok servikal, sonra aksiller ve diğer lenf düğümleri hastalanır. Histoloji karakteristiktir. Lenf düğümünde amiloid toplanabilir. PAS hücre sitoplazmasında Russel cisimciklerini ortaya kor. Plazmasitoma her yaşta görülebilir. Büyük tümör kitelleri oluşturursa paraproteinemia veya Bence-Jones proteinürisi ortaya çıkar. Kemik iliğinde hastalanma görülmez. Küçük plazma hücrelerinin diffüz bir proliferasyonu vardır. Plazmablastlar yoktur. Plazma hücrelerinin birden fazla nukleusu veya tek büyük nukleusu olabilir. Genellikle, alveoler bir yapı vardır.

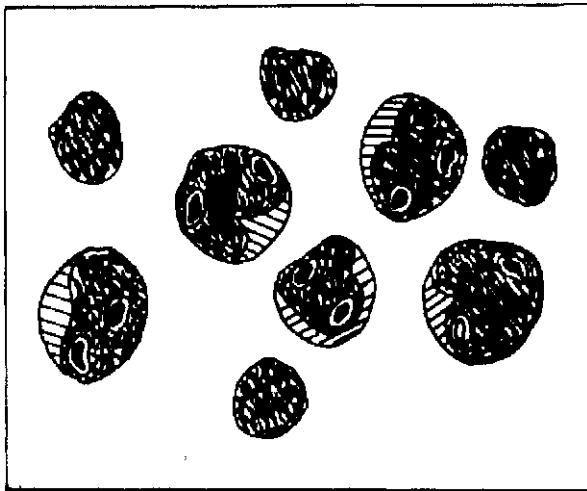
III- JERMİNAL MERKEZLERİN LENFOMALARI

Bu grupta jerminal merkezlerin esas elemanları olan santrosit ve santroblastların tümöründen bahsedilecektir. Santrositik tümörlere germinositik, sant-

roblastik olanlara da germinoblastik adları verilmiştir. Bu tümörler bazen her iki hücre tipini birlikte içerirler. O zaman da santrositik/santroblastik lenfomadan bahsedilir. Lukes ve Collins sınıflamasında çentikli olanlar santrositik ve çentiksiz olanlar da santroblastik olarak sınıflandırılmışlardır. Genellikle santrositik santroblastik olanlar tek başına santrositik veya santroblastik olandan daha sık görülür. Her bir grubun ayrı bir biyolojik özelliği vardır. Bu nedenle ayrı ayrı incelenmelidirler.

1- Santrositik Malign Lenfoma:

Bu tümöre daha önceleri lenfosarkoma adı veriliyordu. Santrositik malign lenfoma jerminal merkez yapmaz, santrositler santrositik/santroblastik tipten daha anaplastiktir, santroblastları içermez. Prognoz diğer dört tip malign lenfomadan daha kötüdür. Hodgkin dışı malign lenfomalann % 10 kadarını oluşturur. Yedinci deKatta en sık görülür. Erkekler kadınlara göre daha ÇOK hastalanırlar (2/1 gibi). Lenf düğümleri yavaş yavaş büyür. Daha çok servikal lenf düğümlerinde olmak üzere lenf düğümü tutulması vardır. Genellikle hastalar evre IV olarak gelirler. Kemik iliği çoğu kez tutulmuştur. Anemik ve trombositopeniktirler. Periferik lenfosit sayısı normaldir. Histolojik olarak, tümör hücreleri yani santrositler kapillerler çevrelerinde yerleşmişlerdir. Santrositler küçük ve orta büyüklükte olabilirler. Nukleusları polimorfiktir, muntazam değildir, angüler veya yankhdır (Resim: 8). Sitoplazmaaz-



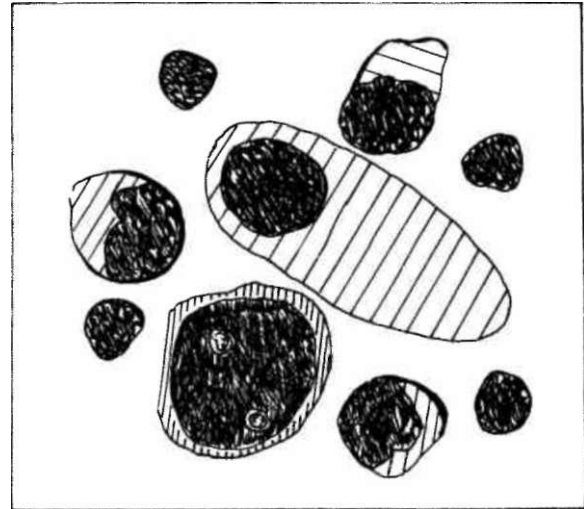
Resim 8.

dır ve bazofilik değildir. Orta derecede mitoz görülür. Plazma hücreleri, retikulum hücreleri bulunabilir. Hücreler PAS negatiftir. Asit fosfataz ve ATP-az pozitifdir. Enfiltrasyon dış korteksten başlar, nodüler olabilir. Santroblastlar genellikle görülmez. Lenf düğümü Kollajen bantları ile bölünmüş olabilir.

2- Santroblastik/santrositik malign lenfoma (Brill-Simmers hastalığı, foliiküler lenfoma, nodüler lenfoma, çentikli follikül merkezi lenfoması):

Bu lenfoma jerminal **merkezin** neoplastik karşılığıdır. Kesinlikle B hücre **lenfomasıdır**. Santrositler ve santroblastlar Ig, **kompleman** reseptörleri taşırlar. Santrositik/santroblastik malign lenfomalann % 20-40 kadan hayvan eritrositleri ile E rozeti oluştururlar. Büyük hücreli tipi küçük hücreli tipinden daha anaplastiktir. Büyük hücreli tipinde büyük santrositleri santroblastlardan **ayrımak** güçtür. Santroblastlar atipiktir. Küçük hücreli tipinde santroblastlar belirgin olarak seçilir.

Bu hücre tiplerine ek olarak santroblastik/santrositik malign lenfomanın iki önemli histolojik kriteri vardır: Gelişme şekilleri ve sklerozisin gelişme şekli: Foliiküler, foliiküler ve diffüz olabilirler. Bu subgrupların prognoz bakımından önemleri yoktur. En çok foliiküler tip görülür. Sklerotik tip yaşlılan tutar ve servikal, aksiller, inguinal lenf düğümleri hastalanabilir (Resim: 9). Lenf düğümlerinin büyümesi



Resim 9.

çok yavaştır. Bazı vakalarda lenf düğümlerinin çoklukluKan beri büyük olduğu bildirilmiştir. Kan proteinlerinde herhangi bir değişiklik görülmez. Hücreler kana geçer ve lösemik tablo izlenimi verir. Histolojik olarak lenf düğümlerinin yapısı bozulmuş ve yerini neoplastik folliküller almıştır. Folliküllerde atipik santrosit ve santroblastlar bulunur. Folliküllerde açık ve koyu iki ayrı kısım görülmez. Sklerozis lenf düğümünün bir tarafını tutar ve kapsül altından başlar. Bağ dokusu lenf düğümünün diğer kısımlarını da işgal edebilir.

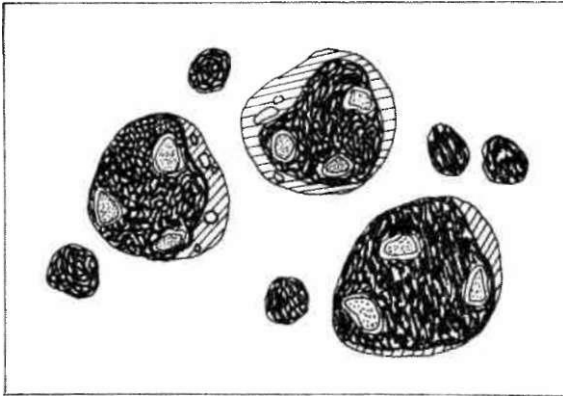
Malignitesi düşük, lösemik olmayan lenfomalann en iyi prognoza sahip olanı santrositik/santroblastik

olanıdır. Hastalar evre I ve II de iseler tedavi şansı daha fazladır. Saf diffüz şeklin prognozu diğerlerinden daha kötüdür. Santrositlerin büyüklüğü ve santroblastların sayısı da prognozu etkiler. Büyük santrositler ve fazla sayıdaki santroblastlar Kötü prognoza işaretler. Santroblastik/santrositik lenfoma santroblastik tipe dönerse prognoz da belirli şekilde kötüleşir.

B. MALİGNİTESİ YÜKSEK MALİGN LENFOMALAR

I- Santroblastik tip:

Hücrelerin kökeni elektron mikroskopik, ışık mikroskobu ve sitokimyasal yöntemlere göre santroblastlardır. Oldukça az görülür. Hodgkin dışı malign lenfomaların % 5'i gibi. Her yaşta rastlanır. Servikal lenf düğümleri daha fazla tutulur. Doku kesitleri IgM gösterdiği halde kanda IgM düşüktür. Histolojik olarak nodüler veya diffüz bir gelişme gösterir. Bazofilik tip hücreler egemendir, özellikle sitoplazmaları koyu bazofiliktir. Nukleusları yuvarlaktır. Nukleus membranı altında orta büyüklükte üç dört adet nukleol vardır. Sitoplazmada PAS pozitif globüler enklüzyon görülür. Sitoplazma zayıf pozitif asit fosfataz reaksiyonu verir. Spesifik olmayan esteraz reaksiyonu negatiftir. Tümör hücreleri C₃ reseptorlara sahiptirler ve SIg taşırlar (Resim: 10).

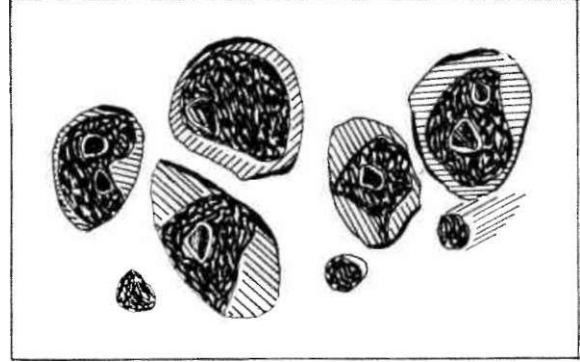


Resim 10.

Klinik olarak her yaşta meydana gelirse de **en çok 7. deKatta görülürler**. Vakaların % 50'si germinoblastik **lenfomaya döner**. Primer santroblastik lenfomada yaşam **yüksek maligniteli malign** lenfomanın her **hangi birinden** daha iyidir.

Polimorfik subtip: Orta **büyüklükteki** hücrelerden oluşmuştur. Santroblastlar kuvvetli bazofilik **hücrelerdir** ve **yuvarlak**, oval nükleusları **vardır**. Nükleuslar **nükleus** membranı **altında** yerleşmiş çok sayıda üç dört **nükleol içerirler**. Sitoplazma dar ve **keskin** sınırlıdır. Hücreler Burkitt lenfomasında **olduğu** gibi birbirine yapışmazlar. Bazı **vakalarda** sternberg tipi dej hücreleri bulunabilir. Mitozlar **sıktır**. Santroblastlar

arasında santrositlere de rastlanır. Yaymalarda **Kaba PAS** pozitif granüler reaksiyon hiç bir zaman görülmez. Oysa akut lenfoblastik lösemide görülür (Resim: 11).



Resim 11.

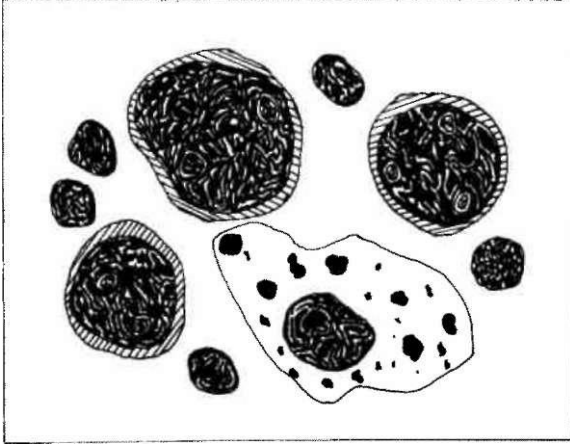
2-Lenfoblastik tip malign lenfoma (lenfoblastik sarkoma, akut lenfoblastik lösemi):

Lenfoblastik sözcüğü biraz hatalı bir deyimdir. Çünkü lenfositin lenfoblasttan meydana geldiğini ifade eder. Bugünkü anlamda lenfoblastik sözcüğü lenfomanın **anaplastik Karakterini** gösterir. Lenfoblastik lenfomalarda hücreler ince kromatinli yuvarlak nükleuslar ve **Kuvvetli** bazofilik sitoplazmalar içerirler.

Lenfoblastik malign lenfomanın suptipleri aşağıda tanımlanmıştır.

a- B hücre tipi (Burkitt lenfoması): Ig salgısı olduğu için Burkitt lenfoması B hücre kökenlidir. Burkitt lenfomasını oluşturan hücrelerin yanksız **KÜÇÜK** hücrelerden **köken** aldığı Lukes ve Collins ileri sürmüştür. Oysa, bu hücrelerin santroblastlara uyduğunu **elektron mikroskopik** gözlemler ortaya **Koymuştur**. Ayrıca Burkitt lenfoması hücrelerinin yüzeylerinde Ig ve kompleman reseptorları bulunur ki bu da hücrelerin **follikül** merkezlerinden köken aldığı ifade eder. Burkitt lenfoma hücreleri orta büyüklükte **ve histolojik olarak** hücreler yıldızlı gök manzarası yapar. Bir lenfomaya Afrika lenfoması demek için 1-10 **yaşında** çocuklarda ve çene **Kemiğinde** meydana gelmesi, **Kanda** ve tümör **doKusunda** Epstein-Barr virüsünün gösterilmesi gerekir (Resim: 12)

Burkitt lenfoması çocuklarda ve çene kemiğinde görülür. Erkeklerde kız **çocuklarına** göre daha fazla meydana gelir (2/1 gibi). Çenede % 55, karında % 25, overlerde % 38 oranında meydana gelir. Medulla hastalandığı için parapleji vardır. Histolojik olarak bütün lenf düğümleri hastalanabilir. Sitolojik **olarak** orta büyüklükte kuvvetli bazofilik hücreler vardır. Nükleuslarda **orta büyüklükte nükleer membran** altında yerleşen nükleoller görülür. Bu hücrelerde PAS ve **alka-**

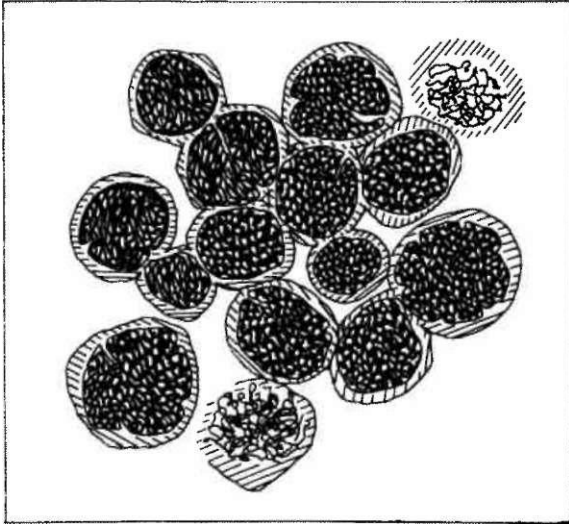


Resim 12.

len fosfatez **reaksiyonu** negatiftir. Sitoplazmada sudan boyası ile yağ olduğu saptanan **vaKüoller** bulunabilir. Yıldızlı göz manzarasının bir komponenti olan histiyositler geniş, fagosite edilmiş partikül içeren sitoplazmalı ve böbrek **şeklinde** nükleusludur.

Tedavi edilmediği zaman Burkitt tümörünün çok hızlı geliştiği görülür. Prognoz, hastalığın evresine, tümörün radyo-duyarlığına ve **loKalizasyona** bağlıdır.

b- T hücre tipi lenfoblastik malign lenfoma (Yarıldı hücre tipi): 1973 yılında LuKes yanklı (convuluted) lenfositlerin lenfomasını incelediği 25 vakaya **göre** tanımladı. Bu hastalarda mediastinal Kitle mevcuttu. Hücre nükleusları griformdu ve bir kısmı da lenfositin 2-3 kez daha büyüğü idi (Resim: 13).



Resim 13.

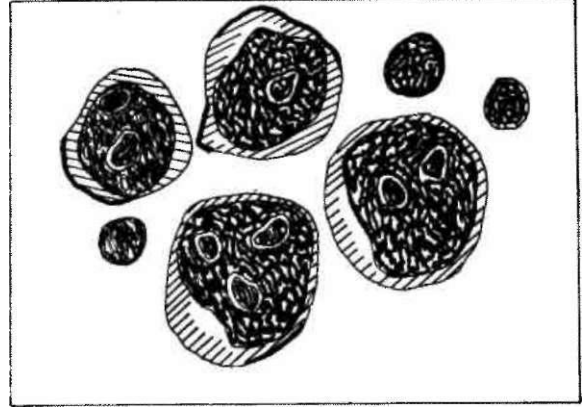
Bu lenfoma genellikle ön mediastende yerleşir ve 1. ve 2. dekatta sık görülür. Kemik iliği hastalanmaz. Vücudun diğer lenf düğümleri de hastalanabilir. Hücreler PAS ve alkalin fosfataz pozitifliği gösterirler.

ATP-az negatiftir, koyun eritrositleri ile rozet yapma pozitifdir. Ig içermezler. E ve EAC rozet yapmaları hücre **köKeninin** immatür T lenfositleri olduğunu gösterir.

Hodgkin dışı malign lenfomalann % 0.8'ini oluşturur. Histolojik olarak orta **büyükLükte** lenfositler lenf düğümlerini üniform olarak işgal ederler. Sitolojik olarak, **nuKleus** yuvarlaktır ve bir kenarda derin yarık gösterir ve tek **nuKleol** içerir. Sitoplazma şeridi dardır, orta derecede bazofiliktir ve gri-mavi renktedir.

3- İmmünoblastik tip malign lenfoma:

B ve T immünoblastlardan meydana gelen malign lenfomalara immünoblastik lenfoma adı verilmiştir. Yani bu lenfomayı oluşturan hücreler, büyük ve bazofilik hücrelerdir. Eğer bu grup tümörler plazma hücreleri ya da plazmablast şeklinde diferansiyasyon gösterirlerse, o zaman B immünoblastik tipten bahsedilir. Vakaların % 50'sinde sitoplazmada immüoglobulinler gösterilmiştir. Bunlar da B tipine girmektedir. Buna karşılık vakaların % 5-10 kadarı T immünoblastiktir, geri kalanların ise sınıflaması henüz yapılamamıştır (Resim: 14).



Resim 14.

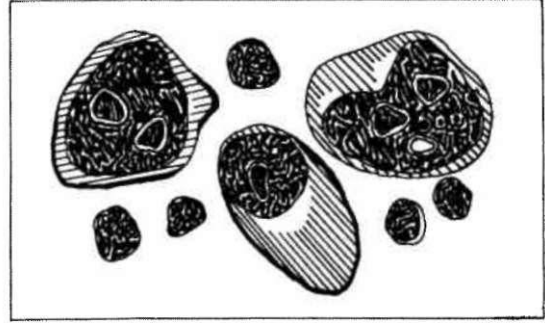
B immünoblastik malign lenfoma hücrelerinin yüzeyinde Ig'ler bulunduğu gibi, aynı Ig'ler sitoplazmada da bulunur. Tümör hücrelerin çoğu C₃ reseptörlerini de taşırlar. T immünoblastik lenfoma hücreleri koyun eritrositleri ile rozet oluştururlar. T immünoblastik lenfomalann hücre yüzeylerinde immüoglobulinler bulunmaz ve HTLA pozitifdirler.

Hodgkin dışı malign lenfomalann % 10 kadan immünoblastik lenfomadır. Hastalık genellikle yaşlıları tutar. Bu nedenle 7. dekatta en sık görülür. Erkek ve kadınlarda aynı oranda bulunur. B immünoblastik tip, immünosupressif tedaviden sonra, immün yetmezlik sendromunda ve hayvanlarda deneysel olarak graft versus host reaksiyonundan sonra görülür.

Waldeyer halkası, gastrointestinal traktus ve deride en çok yerleşir. Testis, tükrük bezi, beyin, göz, akciğer, meme, tiroid ve diğer organlarda da yerleştiği görülür. Kemik iliği ve karaciğerde yerleşme görülür.

mez. Hastaların % 5 kadarında kanda lösemik hücreler bulunur. Vakaların % 10 kadarında da paraproteinemi vardır. Tümör hücreleri büyük, bazofilik immünoblastlardır. Nukleus ovaldır ve santral yerleşmiş büyük nukleol içerir. İmmünoblastların bir kısmı plazma hücresi ve plazmablast haline döner (Resim: 15). Spesifik olmayan esteraz reaksiyonu negatiftir. T immünoblastik lenfomada asit fosfataz reaksiyonu negatiftir.

immünoblastik malign lenfomaların prognozu oldukça kötüdür.



Resim 15.

KAYNAKLAR

1. Rappaport, H.: Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of Tumor Pathology Section 3, Fascicle 8. Washington, D.C., Us Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
2. Nathwani, B.N.: A critical analysis of the classification of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 44: 347-384, 1979
3. Lennert, K.: Malignant Lymphomas other than Hodgkin's Disease. Springer-Verlag, New York Heidelberg, Berlin, 1978
4. Lennert, K.: Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Kiel Classification). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
5. Dorfman, R.F.: Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Lancet: 1. 1295, 1974
6. Bennett, M.H., Farrer-Brown, G. G., Henry, K. ve ark.. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Lancet, 2: 405, 1976
7. Lukes J.R. ve Collins R.D.: Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 34: 1488, 1974
8. Group of National Institute of Cancer. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer, 49: 2112, 1982.