

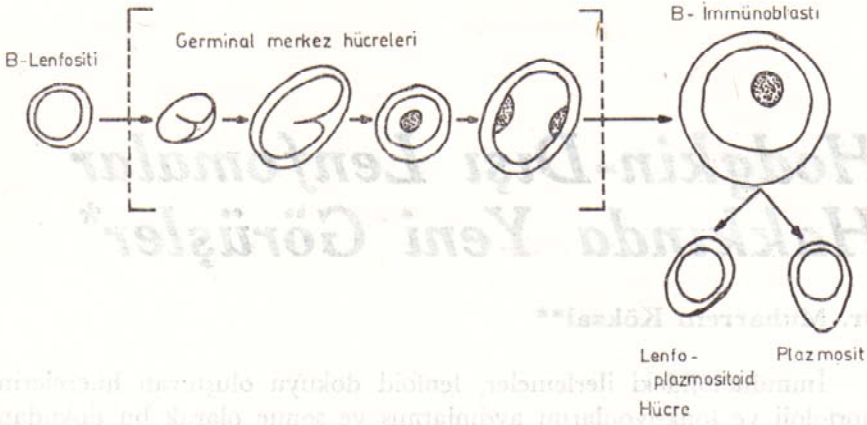
Hodgkin-Dışı Lenfomalar Hakkında Yeni Görüşler*

Dr. Muharrem Köksal**

İmmünolojideki ilerlemeler, lenfoid dokuyu oluşturan hücrelerin morfoloji ve fonksiyonlarını aydınlatmış ve sonuç olarak bu dokudan çıkan tümörler hakkındaki kavramları da değiştirmiştir. Elektron mikroskopik incelemeler, immüno-histokimyasal ve enzimolojik metodların uygulanması, lenfosit ve lenfoma hücrelerinin İmmünolojik metodlarla tetkiki bu hücreler hakkındaki bilgileri arttırmıştır. Bu modern metodlar sayesinde, lenfositlerin, gelişim çizgisinin sonuna ulaşmış nihai hücreler olmadığı, buna karşın çizginin ortasında yer aldığı, yani: antijenik ve mutajenik etkilerle immatür hale geçerek transformasyona uğrayabileceği gösterilmiştir. Yüz günden daha uzun bir ömre sahip olduğu anlaşılan lenfositlerin, B ve T tipde olmak üzere, iki farklı yapı ve fonksiyonda olduğu da anlaşılmıştır. Bunların farklı yüzey markerleri taşıdığı da ortaya çıkarılmıştır. Hatırda tutulması gereken diğer bir durum da özellikle T lenfositlerinin lenfoid dokularla kan arasında devamlı bir geçiş halinde bulunmaları yani özel bir sirkülasyon göstermeleridir. Bugün kesinlikle bilinen diğer bir husus da, B lenfositlerinin folikül merkezlerinde, foliküller arasında ve medüller kortlarda, T lenfositlerinin ise parakortikal alanlarda yerleşmesidir. Lenfositlerin mutajenlerle muamelede transformasyona uğraması bu hücrelerdeki diferansiyasyon kavramını da bir hayli değiştirmiştir. Bugünkü anlayışa göre, lenfositlerin antijenik stimülasyonlarla veya mutajenlerle şekil ve davranış değişikliği göstermesi diferansiyasyondan ziyade bir transformasyon veya bir modülasyon olarak nitelenmekte ve bu olayın invivo olarak da ceryan ettiği kabul edilmektedir. Lukes^{18,19} modülasyon olayının germinal merkezde gerçekleştiğini ifade etmiş ve bunun, Şekil-1 de gösterildiği gibi, 4 ayrı safhada tamamlandığı fikrini savunmuştur. İlk dönemde folikül duvarındaki hücre, tabir caizse, germinal merkeze girerek bir değişiklik gösterir. Burada nukleusda bir çentik oluşur. Bu dönemde sitop-

* İkinci Ulusal Patoloji Kongresinde Kısmen Tebliğ Edilmiştir.

** H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Başkanı.



Şekil 1

B lenfositlerinde modülasyon (Lukes)

lazmada önemli bir fark sezilmez. Bu dönem küçük çentikli hücre dönemini oluşturur. İkinci dönemde hücrenin sitoplazma ve nukleusunda bir genişleme olur ve çentikli koruduğu için büyük çentikli hücre diye adlandırılır. Üçüncü dönemde nukleus çentikliğini yitirir ve yuvarlak bir şekil alarak sitoplazma genişlemeye başlar. Nukleus kromatini gevşer, nukleoluslar belirir ve sitoplazmada, RNA sentezi artımına bağlı olarak, pironinofili oluşur. Bu dönemdeki hücreye küçük çentiksiz hücre denir. Dördüncü dönemde hücrenin biraz daha büyüdüğü nukleusun vezikülo bir hal aldığı, kromatinin kenara çekildiği ve küçük diya-metride olmak üzere, nukleus membranına yakın lokalizasyonda, iki büyük nukleolün varlığı saptanır. Genişleyen sitoplazma daha belirgin bir pironinofili kazanır. Buna da büyük çentiksiz hücre denir. Bu hücre normalin 4 misli bir hacme ulaşır ve yukarıda bahsedilen transforme hücreye çok yakın bir benzerlik gösterir ki bu benzeyiş ultrastrüktürel olarak da saptanmıştır. Böylece transformasyona uğrayan hücre interfoliküler alana geçer. Bundan sonra iki akibetten biri, a) hücrenin plazma hücre-sine dönüşmesi, diğeri de b) istirahat haline geçerek ilk haline dönmesidir.

Lenf düğümü histolojisindeki bilgilerimizde değişiklikler olmuştur. Klasik kavram, lenfoid dokuyu oluşturan hücrelerin tümünün, retikülüm hücre-si denen bir ana hücreden çıktığı merkezindeydi. Bugün bu telakkinin terk edilmeye başladığını söyleyebiliriz. Çünkü, retikülüm hücre-si olarak bilinen hücrelerin çoğunlukla transforme B lenfositinden ibaret bulunması çok muhtemel gözük-mektedir. Bu hücreler büyük veziküllü nukleusları, büyük nukleol-leri ve genişçe sitoplazmaları ile histio-sit görünümünde olmakla beraber bazı histokimyasal özelliklerle farklılık gösterirler. Parafin kesitlerinin Giemsa ile boyanmasında transfor-

me B lenfositlerinin sitoplazmasında aşırı bir bazofili farkedilir. Aynı hücreler metil yeşili pironin boyası ile çok belirgin bir pironinofili gösterirler. Bu iki özellik histiositik hücrelerde yoktur. Buna karşın histiositlerde nonspesifik naftil asetat esteraz aktivitesi pek belirgindir.^{4,5,7} Pironinofil hücreler immünolojik metodlarla incelendiğinde yüzeylerinde immün globülinlerin varlığı da saptanmış ve bu suretle de histiositik elemanlardan ayırt edilebilmiştir. Bu nedenlerle, lenf düğümünde (normalde ve patolojide) histiositik eleman olarak kabul edilebilecek hücrelerin sanıldığından çok daha az sayıda olduğu sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca, icabında çeşitli lenfoid hücrelere, monositlere, makrofajlara ve fibroblastlara dönebilecek multipotent bir retikülüm hücresinin lenfoid dokuda bulunmadığı fikri de belirmektedir. Bununla beraber lenfoid dokuda histiositik elemanların varlığı da saptanmıştır. Elektron mikroskopik incelemelerle ortaya çıkarılan histiositik elemanlar da şunlardır: 1) Germinal merkezlerde birtakım desmozomlarla birbirleriyle ilişkili bulunan dendritik hücreler, 2) Daha ziyade folikül dışında olmak üzere, desmozomsuz dendritik hücreler, 3) Berrak sitoplazmalı, küçük nükleuslu gökyüzü histiositleri denen hücreler, 4) Basit makrofajlar, 5) Derinin Langhans hücrelerine benzeyen özel histiositler.^{4,5,7,10,15,16} Histiositik hücrelerden bazıları gerçek histiositik sarkomlara köken olabilir ise de bunların çok nadir olduğu düşünülmektedir.

Lenfoid doku hakkındaki bu yeni görüşler, klasik kavramları altüst etmiş ve dolaylı olarak, lenfomaların nitelikleri ile fizyopatolojik özellikleri bakımından değişik inanışların belirlenmesine de yol açmıştır.²⁰ Bunların sonucu olarak lenfomaların yeni bir klasifikasyonla ele alınması gereği duyulmuştur. Yeni klasifikasyon tekliflerine geçmeden önce bugün kullanılan ve kliniko-patolojik korelasyonlara çok uygun olan Rappaport klasifikasyonundan bahsedelim ve buna yöneltilen eleştirileri ele alalım. Rappaport^{24,25,26} klasik klasifikasyonda değişiklikler yapmış ve dev foliküllü lenfoma yerine nodüler veya foliküler lenfoma terimini kullanmıştır.

Rappaport Klasifikasyonu

Nodüler (Foliküler) veya Difüz

1) İndiferansiye (stem cell lymphoma)

2) Histiositik (Retikülüm hücreli sarkom)

3) Mikst hücreli (Histiositik-Lenfositik)

4) Lenfositik, az diferansiye (lenfoblastik lenfosarkom)

5) Lenfositik, iyi diferansiye (lenfositik lenfosarkom)

6) Hodgkin hastalığı:

a- Hodgkin paraganülomu

b- Hodgkin granülomu

c- Hodgkin sarkomu

Yazar kullandığı foliküler veya nodüler teriminin tümörün folikül kaynaklı olduğu fikrine dayanmadığını, ancak tümöral hücrelerin nodüller oluşturduğu düşüncesinde olduğunu bildirmiştir. Halbuki son yayımlar foliküler lenfomaların folikül kaynaklı olduklarını kanıtlamış bulunmaktadır.¹⁷ Rappaport'un klasifikasyonunda yer alan histiositik lenfoma (retikülüm hücreli sarkom) terimi son yıllarda büyük eleştirilere uğramıştır. Yukarda bahsedilen histokimyasal, histoenzimolojik ve immünolojik yöntemlerin uygulanması sayesinde histiositik lenfoma olarak sunulan vakaların büyük çoğunlukla transforme hücrelerden oluştuğu kanısını vermiş ve bu nedenle immünoblastik sarkom teriminin kullanılmasına başlanmıştır.^{14,16} Rappaport'un kullandığı lenfositik ve histiositik mikst tip lenfoma terimi de artık benimsenmemektedir. Adı geçen yazar tarafından histiositik diye adlandırılan hücrelerin, yüzeysel immün globulinler taşıması nedeniyle B tipi lenfositlerden ibaret olduğu belirtilmiştir. Bu tümörlerde değişik görünümdeki hücrelerin gerçek bir polimorfizme değil, sadece bir pleomorfizme delâlet ettiği, yani aynı tip hücrelerde değişik transformasyon veya modülasyon dönemlerinin bahis konusu olduğu kanısını vermiştir. İşte bu görüşler nedeniyle Rappaport klasifikasyonunun yeterli olmadığı ileri sürülmüştür.

Bu noktalardan hareketle eksperler günün biyoloji, fizyoloji, immünoloji, patoloji ve klinik bilgilerine dayanan klinisyen, patolog, radyoterapi uzmanı ve diğer bilim dalları mensuplarınca benimsenecek yeni histopatolojik klasifikasyon denemelerine girişmişlerdir. Bununla beraber ileri sürülen yeni klasifikasyonların hiçbiri tam olarak benimsenmiş de değildir. Hattâ klasifikasyon sahipleri bile kliniğe gönderdikleri raporlarda Rappaport'un terimlerini kullanmakta devam etmektedirler. Biz de laboratuvarlarımızda aynı yolu tutmakta ve kullanılan Rappaport terimlerine uyan yeni terimleri parantez içinde belirtmekle yetinmekteyiz.

Lenfomaların histogenezi üzerindeki ilk uyarıları, Almanya'da Lennert⁶ ve mesai arkadaşları ile Amerika'da Lukes¹⁹ ve Collins'e borçluyuz. Ancak bu iki ekolün görüşlerinde de farklar vardır. Lennert grubu lenf folikülündeki hücreleri jerminosit ve jerminoblast olarak nitelemiş ve bunlardan çıktığını kabul ettiği jerminositom ve jerminoblastomlardan bahsetmiştir. İmmünoisit ve immünoblast olarak nitelenen transforme hücrelerden çıkan tümörlere de immünoblastik sarkom terimi kullanılmıştır. Ayrıca, bunlardan bir kısmında plazma hücresi diferansiasyonunun bahis konusu olabileceğine işaret edilerek lenfoplazmositik lenfoma terimine de yer verilmiştir. Kaiserling¹² ve measi arkadaşlarına göre retikülüm hücreli sarkom diye bilinen tümörlerin hemen hemen tümü immünoblastosarkomdan ibarettir. Yazarlar bu yargılarına tü-

möral dokulardan ekstre ettikleri immünoglobulin miktarının yüksek düzeyde oluşuna bağlamışlardır.

Lukes¹⁹ klasifikasyonunda lenfomalar B ve T lenfosit kökenli olduğuna göre ayrılmıştır. Bu sınıflamada hücre tipi ne B ne de T lenfositlerine uymayan birinci gruptan sonra, B tipi lenfomaların çoğunlukta olduğu belirtilmiştir. T lenfosit kökenli lenfomaların daha az sayıda olduğu kabul edilmiş, bunlarda nukleus morfolojisindeki özellikler üzerinde durulmuştur. 1974 de Kiel de toplanan eksperler Lukes ve Lennert klasifikasyonlarını birleştirmek suretiyle yeni bir sınıflamada bulunmuşlardır.²¹ Kiel klasifikasyonu diye anılan bu sınıflamada lenfomalar düşük ve yüksek malignitede olmak üzere iki grupta toplanmış ve bunlara bir de klasifiye edilemeyen bir grup eklenmiştir. Birinci grupta hücrelerin diferansiye, ikinci tiptekilerin ise blastik nitelikte olduğuna işaret edilmiştir. Bennet¹ ve mesai arkadaşları da yukardakine benzer bir klasifikasyon ileri sürmüşlerdir. Dorfman grubunun sınıflandırması da yukardakilere benzemektedir. Diebold⁶ bu klasifikasyonları gözönünde tutarak daha toplayıcı bir sınıflandırma ileri sürmüş ve plazmositomları da ekleme gereğini duymuştur.

Lukes Klasifikasyonu

I- Hücre tipi saptanamayan lenfoma

II- B hücreli lenfomalar

1. Küçük lenfoid hücreli lenfomalar
2. Lenfoblastik hücreli lenfomalar
3. Santrofoliküler hücreli lenfomalar
 - a) Nukleusu çentikli hücreli
 - a- Küçük hücreli
 - b- Büyük hücreli
 - b) Nukleusu çentiksiz
 - a- Küçük hücreli
 - b- Büyük hücreli
4. İmmünoblastik sarkom. (B tipi)

III- T hücreli lenfomalar

1. Mikozis fungoides ve Sezary hastalığı
2. Nukleusu girintili çıkıntılı kıvrımlı (convoluted) hücrelerden oluşanlar
3. İmmünoblastik sarkom (T-tipi)

IV- Retikülohistiyositik sarkom (retikülosarkom)

V- Klasifiye edilemeyen

Kiel Klasifikasyonu

- 1) Malignitesi düşük olanlar
 - Lenfositik (LLC ve diğerleri)
 - Lenfoplazmositoid (immünositik)
 - Santrositik
 - Santroblastik-santrositik. (foliküler, foliküler ve difüz veya difüz olabilir).
- 2) Malignitesi yüksek olanlar
 - Santroblastik
 - Lenfoblastik
 - Burkitt tipi
 - Çekirdekleri girintili çıkıntılı hücre içerenler
 - Sınıflandırılmayan
 - İmmünoblastik

Dorfman KlasifikasyonuFoliküler

- 1) Küçük lenfoid hücrelerden oluşanlar
- 2) Mikst: küçük ve büyük lenfoid hücrelerden oluşanlar
- 3) Büyük lenfoid hücrelerden oluşanlar.

Difüz

- Küçük lenfositik
- Küçük lenfositik plazmositoid diferansiyasyonlu hücrelerden oluşanlar
- Çekirdeği girintili çıkıntılı (convoluted) lenfositik (timus kaynaklı) hücrelerden oluşanlar
- Büyük lenfoid (Pironinofilik) hücrelerden oluşanlar
- Mikst: küçük ve büyük lenfoid hücrelerden oluşanlar
- Histiositik hücrelerden oluşanlar
- Burkitt tümörü
- Mycosis fungoides
- Klasifiye edilemeyen lenfomalar

Bennett Klasifikasyonu**1) Malign Lenfoma: Grade I**Foliküler

- Çoğunluğu küçük folikül hücrelerinden oluşanlar
- Küçük ve büyük folikül hücreleri karışımından oluşanlar
- Çoğunluğu büyük folikül hücrelerinden oluşanlar

Difüz

- İyi diferansiyasyonlu lenfositik (yuvarlak) hücrelerden oluşanlar
- Orta derecede diferansiyasyon olmuş lenfositik (küçük foliküler) hücrelerden oluşanlar

2) Malign Lenfoma: Grade II (herzaman difüz)**Foliküler****Difüz**

Az diferansiye lenfositik hücrelerden oluş-
anlar

Küçük ve büyük lenfoid ve indifferansiye
hücre karışımı gösterenler

İndifferansiye büyük hücrelerden oluş-
anlar

Plazmositik hücrelerden oluş-
anlar

Gerçek histiositik hücrelerden oluş-
anlar

Sınıflandırılmayanlar

Diebold Klasifikasyonu**Difüz****Nödüler**

Çekirdekleri düzenli lenfositosarkom veya
kronik lenfoid lösemi

Çekirdekleri düzensiz (çentikli) pleo-
morf lenfositosarkom

Çekirdekleri düzensiz, çentikli veya kıvrımlı
lenfositosarkom

Plazmosit diferansiyasyonu gösteren lenfo-
sarkom

Lenfoblastosarkom:

Monomorf veya pleomorf

Çekirdekleri düzensiz (çentikli) len-
foblastosarkom

Çekirdekleri düzenli veya düzensiz

Burkitt lenfomu

Nödüler immünoblastosarkom

Çekirdekleri düzenli veya düzensiz immüno-
blastosarkom

Plazmosit diferansiyasyonu gösteren immü-
noblastosarkom

Plazma hücreli sarkom

Histiyoit hücreli sarkom (Retikülosarkom)

Sınıflandırılmayan sarkom

Bu reaksiyonlar karşısında Rappaport, Mathé²² ile birlikte hazırladığı "Histological and Cytological Typing of Neoplastic Diseases of Haematopoietic and Lymphoid Tissues" başlıklı eserde sitolojik özellikleri de değerlendirerek yeni ve muvakkat bir klasifikasyon yapma zorluğunu duymuştur.

Bu klasifikasyonların hemen hepsinde aynı karmaşıklık göze çarpmakta, daha basit, daha toplayıcı, hem klinisyen hem de laboratuvarcılar tarafından kabullenilecek histolojik bir klasifikasyon beklenmektedir. Bugün lenfomaların sadece rutin histopatoloji ve sitoloji metodları ile yapılacak incelemelerle yeteri kadar değerlendirilemeyeceği kamsı da uyanmıştır. Tam bir değerlendirmenin ancak klinik, immünolojik, enzimolojik, sitolojik, histopatolojik, histoimmünokimyasal ve ultrastrük-

türel metodların birlikte uygulanması ile gerçekleştirilebileceği anlaşılmaktadır. Bunun için de bu incelemeleri yapacak olan bilim dallarının işbirliği ile, disiplinli bir program içinde, çaba göstermesi gerekmektedir.

Rappaport klasifikasyonuna karşı bir reaksiyon olarak ortaya çıkan bu klasifikasyonlarda bildirilen tümör şekillerinden foliküler lenfoma ve immünoblastik sarkom üzerinde biraz genişçe bilgi verilecek diğerlerinden de kısaca bahsedilecektir.

Foliküler Lenfoma

Hemen daima lenf nodüllerinde görülen, kadınlarda daha sık rastlanan, çocuklarda nadir olan foliküler lenfoma yeni klasifikasyonların tümünde yer almaktadır. Dikkatli bir muayene bu lenfoma tipinin oldukça sık olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁷ Bu tümörler lokalizasyon bakımından da özellikler gösterirler ve genellikle diyafragmanın altında lokalizedirler. Mediastende yerleştiğine dair bir yayına rastlanmamıştır.^{2,15}

Lezyonun histopatolojik özelliği tümör hücrelerinin nodüler topluluklar oluşturması ve arada çok dar alanlarda normal lenfoid dokunun farkedilebilmesidir (Şekil: 4,5,7). Gümeşlemede nodüler yapıların çevresinde retikülün liflerinin daha belirgin oluşu karakteristiktir (Şekil: 6). Nodüllerin genellikle çentikli hücrelerden oluştuğu ileri sürülmüş ve özellikle ultrastrüktürel incelemelerle bu durumun daha açık olarak saptandığı bildirilmiştir.^{8,17} Nodülleri oluşturan hücrelerde belirgin bir pleomorfizm göze çarpar (Şekil: 7). Hernekadar Rappaport foliküler lenfomayı tanımlarken histiositik ve lenfositik mikst tip diye bir gruptan bahsetmiş ise de elektron mikroskopik incelemelerle tümöral elemanların histiositik değil, ancak transforme B lenfosit niteliğinde olabileceği kanısına varılmıştır.^{8,17} Foliküler lenfomaların bir kısmı sadece tek tip hücreden oluşabilir. Küçük lenfositlerden ibaret olanlara daha seyrek olarak rastlanabilmektedir. Büyük hücrelerden meydana gelenler de yayınlanmıştır. Bu konuda da bir görüş ayrılığı vardır. Şöyleki, büyük hücreli foliküler lenfomaların Rappaport²⁵ tarafından histiositik, yeni klasifikasyonları benimseyenler tarafından da immünoblastik nitelikte olduğu kabul edilmektedir. Yapılan ultrastrüktürel incelemelerde araştırmacılar, foliküler lenfomayı oluşturan hücrelerle reaksiyonel hiperplazi gösteren lenf düğümü folliküllerindeki hücreleri mukayeseli olarak araştırmışlar ve arada çok yakın bir benzerliğin varlığını saptamışlardır.^{8,13,15,17} Bu nedenle, foliküler lenfomaların B lenfosit orijinli olduğu kanısına varılmıştır. Öte yandan bu tümörlerin germinal merkezlerdeki histiositik hücrelerden çıkıp çıkmadığı da tartışılmıştır. Araştırmacılar bu tümörlerde

dendritik hücrelerin varlığını saptamışlar ise de bunların tümöral hücre niteliğinde olmadığı sonucuna varmışlardır.¹⁷ Foliküler lenfomalar hücre muhtevası ve yapısı bakımından difüz olanlarınkine benzemekle beraber daha müsait bir prognoza sahiptirler. 5 yıllık sürvi oranı oldukça yüksek bulunmuştur.³ Ancak, büyük hücreli olanlarda sürvinin 3 yıl kadar olduğu saptanmıştır.³ İmmünolojik yöntemlerle incelenen foliküler lenfoma hücrelerinin daha ziyade B tipinde olduğu anlaşılmakla beraber T tipi hücrelerin varlığına da işaret edilmiştir.⁹ Hücrelerin genellikle, IgM diğer bir kısmının da IgG, IgA taşıdığı gösterilmiştir.^{9,11,13} Foliküler lenfomalarda hücrelerin tümör kitlesinden kolaylıkla ayrılıp kana karışarak lösemik tablolar oluşturma temayüllerinin yanıbaşında kemik iliğinde ve daha nadir olarak dalak ve karaciğerde nodüller oluşturdıkları da dikkati çekmiştir.^{3,29} Poleomorfik foliküler lenfomalar da difüz şekle dönebilirler veya difüz şekil içinde de yer alabilirler.

Diffüz Lenfomalar

Difüz lenfomalar, foliküler olanlarda olduğu gibi genellikle pleomorfik bir yapı gösterirler (Şekil: 2,3). Bunların da çoğu kez germinal merkez hücrelerinden çıktığı kabul edilir. Bu nedenle difüz jerminoma ve jerminoblastoma terimi de kullanılmıştır.¹⁵ Histolojik incelemelerde sahneye hakim olan hücre şekline göre değişik tipler tarif edilmiştir. Bir kısım hücrelerin nukleusları çentikli olabilir. Nadir hallerde de girintili çıkıntılı nukleuslarla karakterli olanlara da rastlanabilir. Difüz lenfomalarda dendritik hücrelere ancak nadiren tesadüf edilebilmiştir. Mathe²² ve Rappaport difüz lenfomaların 7 ayrı grupta toplamışlardır. Bunlardan ilk altısını kısaca belirttikten sonra sonuncu grup olan immünoblastik sarkom üzerinde biraz daha fazla durulacaktır.

1) *Lenfositik difüz lenfoma*: Burada küçük, birbirine benzer lenfositlerden oluşan bir tümör bahis konusu olup belirgin bir pleomorfizm yoktur (Şekil 2). Bu vakalarda çoğu kez kronik bir lenfoid lösemi de birlikte bulunur.

2) *Lenfoplazmositik lenfoma*: Bu tipte hücrelerin plazma hücresine diferansiyasyon eğilimi göze çarpar. Arada plazmositoid pironinofil hücrelere de rastlanabilir. Bir kısım hücrelerde PAS pozitif inklüzyonlara rastlanabilir. Bu gibi vakalarda Waldenström hastalığına uyan bir IgM makroglobulinemisi saptanabilir. Böyle vakalarda IgG ve IgA hafif zincirlerinin varlığı ile kendini gösteren monoklonal gamopatiler de yer alabilir.¹¹ Plazmosit diferansiyasyonu nodüler lenfomalarda da saptanabilir (Şekil 5).

3) *Prolenfositik diffüz lenfoma*: Bu tipte hücrelerin lenfositlerle lenfoblast arasında bir morfolojiye sahip oldukları kabul edilmiştir. Kromatin yumağının daha ince olduğu ve çekirdeklerin genellikle çentikli bulunduğu işaret edilmiştir.²²

4) *Lenfoblastik diffüz lenfoma*: Bu çeşit lenfomada hücrelerin akut lösemi hücrelerine benzediği, bir kısmının makrolenfoblast diğer bir kısmının da mikrolenfoblast görünümünde olduğu saptanmıştır. Lennert^{15,16} tarafından yapılan incelemelerde bol sayıda poliribozom bulunmuş ve az miktarda granüler endoplazmik retikülüm görülmüştür. Giemsa ile boyamada sitoplazmanın bazofil boyanışı hücrelerin tanınmasında yardımcı olur. Bu histolojiye çocuklardaki mediastinal lenfomalarda da rastlanabilir. Ancak şu farkları, burada nükleuslarda düzensizlik ve girintili çıkıntılı bir görünüm vardır.²⁰ Bu tip tümörün lösemik şekli akut lenfoid lösemi halinde belirir. Bununla beraber büyük hücreli olanların alösemik kaldığına işaret edilmiştir.

5) *Burkitt tümörü*: Uniform yapısı ile dikkati çeken bu tümörü oluşturan hücrelerin birbirinden bağımsız olarak duruşu göze çarpan bir nitelik olsa gerektir. Nükleuslar yuvarlak olup 2-3 nükleolus ihtiva ederler. Aradaki makrofajların oluşturduğu yıldızlı gök manzarası tanıyı kolaylaştırmakla beraber bu görünüm patognomonik sayılmaz. Burkitt tümörleri bazı yazarlar tarafından lenfoblastik sarkom olarak nitelendirilmiştir. Bu tümörde hücrelerde belirgin bir pironinofili mevcuttur.

6) *İmmünoblastik sarkom (immunosarkom, retikülüm hücreli sarkom, histiositik lenfoma)*: Yeni klasifikasyonlarda yer alan bu terim klasik retikülüm hücreli sarkomlar veya Rappaport'un histiositik lenfomasına uyaktadır. Ancak, bu tümörlerin histiosit kaynaklı olmayıp, transforme lenfosit yani belirgin pironinofili gösteren genişçe ve düzensiz sitoplazmalı, büyük vezikülö nükleuslu, büyük nükleollü hücrelerden oluştuğu kabul edilir (Şekil: 8,9,10). Tarif edilen bu hücrelerin belirgin bir pironinofili göstermesi ve Giemsa ile şiddetli bazofil boyanması tümörün, nadir olan gerçek histiositik sarkomlardan ayırt edilmesinde yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Retiküler lenfosit adı da verilen bu hücrelerde non spesifik esteraz reaksiyonunun negatif oluşu da anlamlıdır. Lennert¹⁶ yaptığı elektron mikroskopik incelemelerde bu tip tümörleri oluşturan hücrelerde bol sayıda poliribozom ve iyi gelişmiş bir granülo endoplazmik retikülümün varlığını saptamıştır. Bu bulgularla B tipi transforme hücrelerden oluştuğu kanısına varılan bu tümörlere immünoblastik sarkom teriminin daha uygun olacağı ileri sürülmüştür. Stein ve Lennert³⁰ vakalarından bir kısmında aynı zamanda plazma hücresi diferansiyasyonunun yer aldığına da dikkati çekmiş ve bunlar için plazma hücresi diferansiyasyonu gösteren immunosarkom terimini kullanmışlardır (Şekil: 11).

Kaiserling¹⁸ ve arkadaşları tarafından uygulanan bir araştırmada tümör dokusundan bol miktarda, normalden 30-50 misli fazla olmak üzere, IgM ekstre edilmiştir. Yazarlar, immünglobulin seviyesinin anaplazi halinde normale ve hatta normalin altına düştüğünü de bildirmişlerdir. Bu tip lenfomaların daha ziyade yaşlılarda ve diyafragmanın yukarısında lokalize olduğu ve çoğu kez immün bozukluklar zemininde geliştiğı saptanmıştır. Bu tip tümörlerde retikülin liflerinde azalma ve parçalanma dikkati çeker (Şekil 9).

7) *Histiositik sarkom*: Histiositik lenfomaların çoğunlukla immünoblastik sarkom olarak telakki edilmesine rağmen histiositlerden çıkan gerçek retikülosarkomların varlığı da ister istemez kabul edilmiş ve bunların çok nadir olduğuna işaret edilmiştir. Yukarda belirtildiğı gibi bir lenfomanın histiositik sarkom niteliğini kesinlikle gösterebilmek için nonspesifik esteraz reaksiyonunun denenmesi gerekmektedir. Yüzeysel hücre markerlerinin varlığı daha ziyade immünoblastik sarkomlara delalet eder. Histiositik sarkomların diğeri bir özelliğı hücreleri teker teker saran iyi gelişmiş bir retikülin şebekesinin varlığıdır. Bununla beraber birçok lenfositik lenfosarkomlarda da oldukça yoğun bir retikülin şebekesine rastlandığını burada belirtelim. Bu itibarla retikülin değerlendirilmesinde daha dikkatli olmak gerekir.

T Lenfositinden Kaynak Aldığı Düşünölen Lenfomalar

Yukarda da belirtildiğı gibi, lenfomaları B ve T tipi diye ayırmak bugün için erken bir davranış olsa gerektir. Çünkü yüzeysel immünooglobulinlerin araştırılması ve E rozet formasyonları tayini ile lenfomalarda her iki tip lenfositin birlikte bulunduğı saptanmıştır. Lukes, lenfomaları çoğunlukla B tipi lenfositlerden kaynak aldığını kabul eder. Bununla beraber T tipinde lenfositlerden çıkan immünosarkomlardan da bahsedilmiştir. Lukes, T lenfositlerinden çıktığını düşündüğü lenfomaların bazı anatomik lokalizasyonlar arzettiğine dikkati çekmiştir. Bu yazara ve diğeri bazılarına göre mediastinal lenfomalarla, deri lokalizasyonlu mikozis fungoides ve Sezary hastalığı T hücresinden kaynak alırlar.²³ Lukes bu tümörleri oluşturan hücrelerin nukleuslarında birtakım girinti ve çıkıntıların varlığına dikkati çeker ve bazı hallerde bu çekirdek değişikliklerinin bir tavuk ayağı biçimini alacak dereceye ulaştığını belirtir.^{19,20,28} Bu değişiklikler "cerebriform" hücreler ve "convuluted" hücreler terimleri ile de ifade edilmiştir. Bu morfolojiyi gösteren hücreler Mathé'nin prolenfositlerine de uymaktadır. Bu lenfomalarda hücreler birbirine benzemekle beraber belirgin bir cesamet farkı gösterebilirler. Diğeri bir özellik de hücrelerin birbirinden bağımsız bir halde bulunmaları ve âdeta bir kan yayması görünümünde olmalarıdır. Bu durum

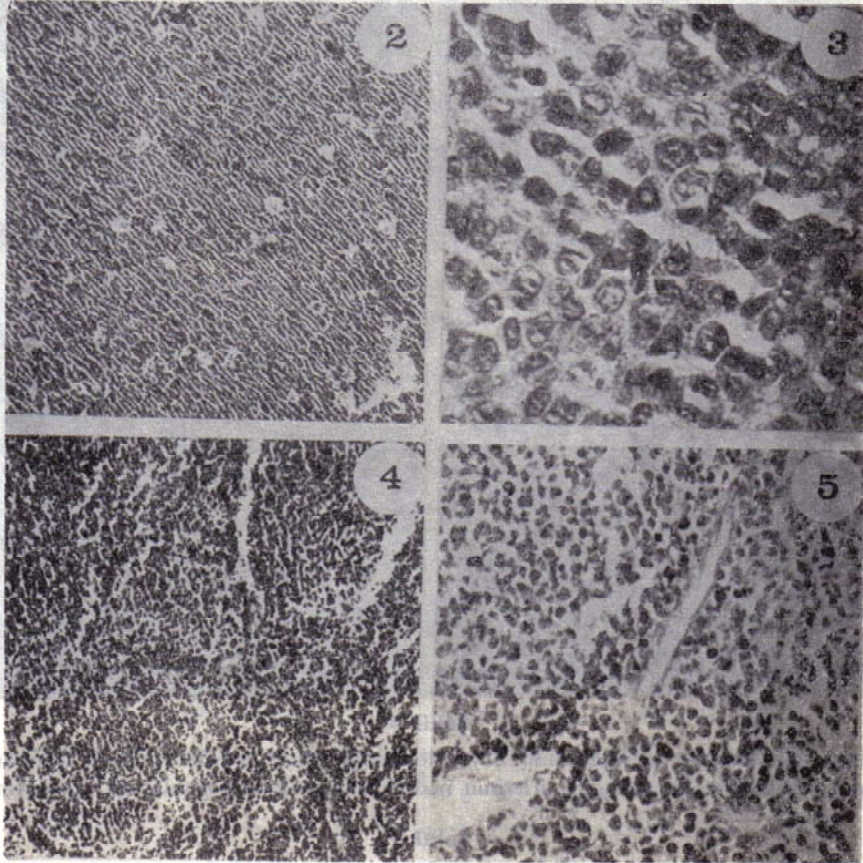
hücrelerin immatür oluşu ile yorumlanmıştır. Bu tip lenfomalarda lösemik belirtilerin sıklığına da işaret edilmiştir. Diğer bir bulgu eozinofli lökositlerin, plazma hücrelerinin ve gökyüzü histiositlerinin sahnede yer almasıdır. Mediastinal T lenfomalarının timus kaynaklı olduğu düşünülmür. Bu tümörlerin, bir zamanlar Sternberg tarafından ileri sürülen lökösarkomatoz klinik antitesine uygunluk gösterdiği de belirtilmiştir.²⁰

Prognoz Tayininde Rol Oynayan Faktörler

Bir lenfomanın prognozunu tayinde hücre tipi ve histolojik organizasyonun önemi büyüktür. Çoğunluğu çentikli hücrelerden oluşan foliküler bir lenfomanın, belirgin pleomorfizm gösteren ve büyük immatür hücrelerden zengin olan diffüz bir lenfomadan çok daha iyi bir prognoz taşıdığı kolaylıkla söylenebilir.² Bu gibi vakalarda lezionun lokal kalmaya eğilimi olduğu kabul edilir.² Buna karşın lösemik bir tablonun ortaya çıkması lenfomalı bir hastada ömrün kıaldığına delalet eder. Tümörün lokalizasyon ve yayılması da prognozu geniş ölçülerde etkileyebilir. Hodgkin hastalığında olduğu gibi, lenfomalarda da klinik dönem (stage)ler saptanmıştır: Dönem I de lezyon bir bölgedeki lenf düğümlerinden birinde veya daha fazlasında yer alır. Dönem II de diyafragmanın bir tarafında olmak üzere 2 veya daha fazla bölgedeki lenf düğümlerinin afete uğraması bahis konusudur. Bu dönemde ekstra lenfatik organ lezionları da görülebilir. Dönem III de lezyon diyafragmanın her iki tarafında yer alır ve lenf düğümü lezionlarına ek olarak dalak ve diğer organlarda da tümör bulunur. Dönem IV de ekstra lenfatik organlarda diffüz ve disemine lezionlar mevcuttur. Bu dönemde lenf düğümleri afete iştirak edebilir veya tamamiyle intakt kalabilir. Hollanda'da yapılan bir araştırmada klinik dönem tayininin önemli bir prognostik değer arzettiği saptanmıştır. 332 vaka üzerinde yapılan uygulamada dönem I de 5 yıllık sürvi % 55, Dönem II de ise % 25 bulunmuştur. Diğer 2 dönemde bu oranın ancak % 10 olduğu bildirilmiştir.³¹

Lenfositik lenfomalarda hücre hacminin prognozda bir değer taşıdığı kabul edilmiştir. Örneğin, Unnik³¹ ve mesai arkadaşları küçük lenfositik lenfomalarda vakaların % 45 inin, orta hacimli hücrelerde % 23 ünün, büyük hücrelilerde ise ancak % 8 inin foliküler tipte olduğunu, geride kalanların ise diffüz bir gelişme gösterdiğini saptamışlardır. Foliküler lenfomaların daha müsait bir prognoz gösterdiğini yukarda ayrıca belirtmiştik. Bir lenfomada gökyüzü görünümü veren büyük histiositlerin sıklığı üzerinde de durulmuş, böyle vakalarda prognozun kötüye gittiği bildirilmiştir. Buna karşılık fibrozisin daha müsait bir prognoza delalet ettiği söylenebilir. Bennett bu konuyu incelemiş, Hodgkin dışı lenfomalarda iki türlü fibrozisin geliştiğini, birincide 10 mikrondan daha kalın

fibroz bantların nodüler yapıları çevrelediğini ikinci tipte ise dokuyu kompartımanlara ayıran daha kalın şeritlerin oluőuunu görmüőtür.¹ Adıgeçen yazar bu tip lenfomaların lokal kalmaya eğilimli olduğu fikrini belirtmiőtir.



Şekil 2

Otuzsekiz yaşında erkek hastanın boyun lenf düğüümünde difüz lenfositik lenfosarkom. Bol sayıda yıldızlı gök histiyositleri görölüyor.

Şekil 3

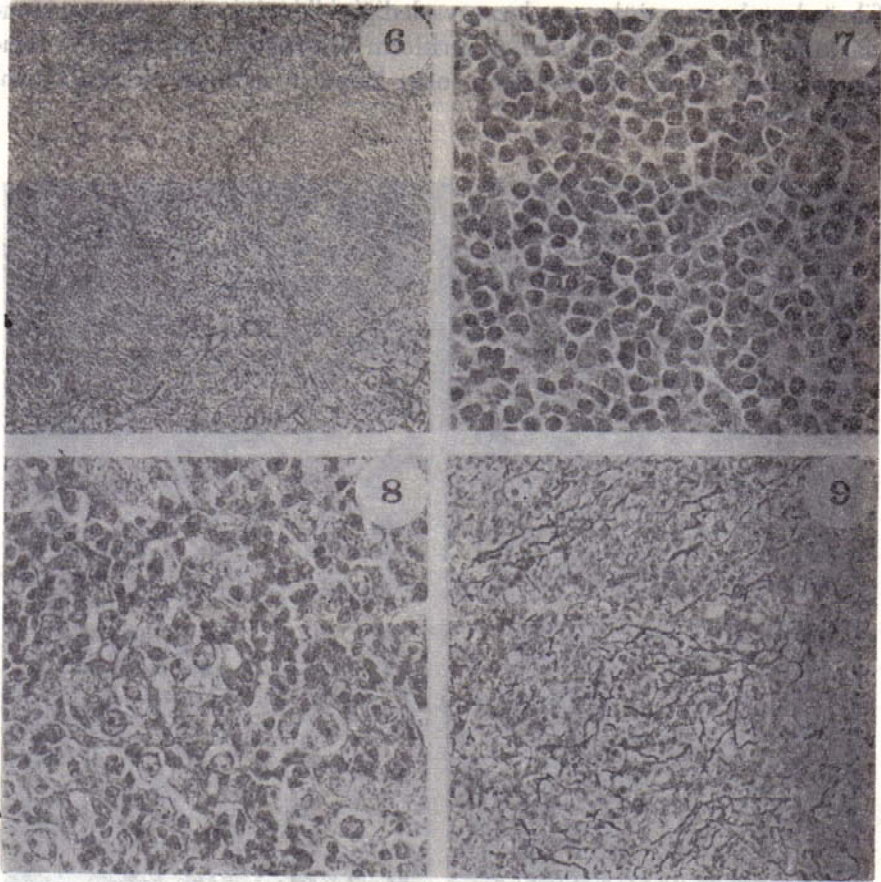
Yetmiş yaşında erkekte peritonsiller alanda difüz, az diferansiye lenfositik lenfosarkom. Nukleuslar veziküllü ve belirgin nukleoluslar içeriyor.

Şekil 4

Seksenyedi yaşında erkek hastanın burun ve nazofarenksinde gelişen nodüler lenfositik lenfosarkom.

Şekil 5

Aynı vakada metil yeşili pironin ile boyanmış bir alan. Nodüllerin çevresinde plazmosit diferansiyasyonu görölmemekte.



Şekil 6

Yaşı saptanamayan kadın hastanın boyun lenf düğümünde nodüler lenfositik lenfosarkom. Gümüşleme'de retikülün liflerinin nodüller çevresinde yoğunlaştığı görülüyor.

Şekil 7

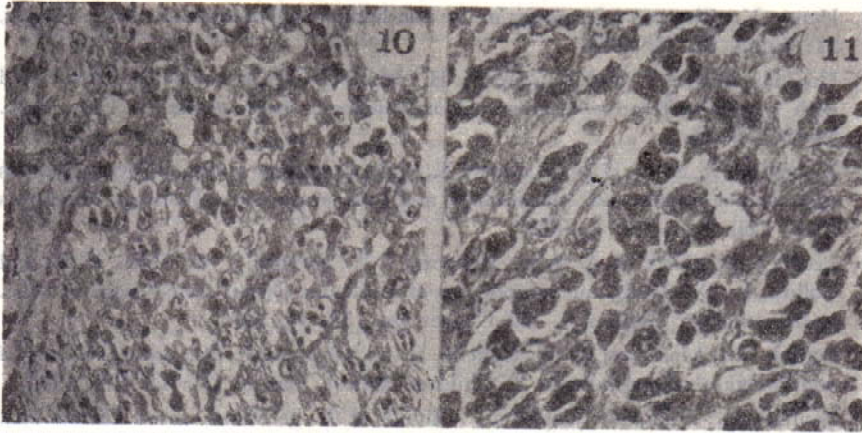
Yukarıki vakada büyütülmüş bir alan. Belirgin bir pleomorfizm izleniyor.

Şekil 8

Elli yaşında erkek hastanın supraklaviküler lenf düğümünde histiyositik lenfosarkom (immünoblastik lenfosarkom). Veziküllü nükleuslarda belirgin nükleoller fark ediliyor. Bu vakada uygulanan metil yeşili pironin boyası ile hücrelerde belirgin pironinofili saptandı.

Şekil 9

Bir önceki vakada gümüşleme. Hücreler arasında parçalanmış retikülün lifleri görül-
mekte.



Şekil 10

Ellibeő yaşında erkek hastada gelişen abdominal histiyositik lenfosarkom (immünoblastik lenfosarkom). Nükleollerin büyüklüğü dikkati çekiyor.

Şekil 11

Ellialtı yaşında erkek hastanın boyun lenf düğümünde gelişen plazmositik immünosarkoma uyan görünüm.

KAYNAKLAR

1. Bennett, M. H.: Sclerosis in Non-Hodgkin's Lymphomata. Brit. J. Cancer. 31, Suppl II. 44, 1975.
2. Breur, K., Burgers, J. M. V., Clefton, F. Hart, A. A., Somers, R. Van Unnik, J. A. A., Kroese, V. F. S. and Van Turnhout, J. M. M. P. M.: Spread According to Histology in Non-Hodgkin's Lymphomata. Brit. J. Cancer 31, Suppl. II, 265, 1975.
3. Dick, F., Bloomfield, C. D. and Brunning, R. D.: Incidence cytology, and Histopathology of non-Hodgkin's Lymphomas in the Bone Marrow. for the Amer. Cancer. 33: 1382, 1974.
4. Diebold, J., Caulet, T. et Adnet, J. J.: Les cellules à cytoplasme Basophile des Ganglions Lymphatiques normaux, Réactionels ou Inflammatoires. Pathologie et Biologie. 16: 765, 1968.
5. Diebold, J.: Reflexions sur les classifications morphologiques des Hématosarcomes Lymphoides. Bull. Cancer. 61: 37, 1974.
6. Diebold, J.: Classification Morphologiques des Hématosarcomes Lymphoides Non-Hodgkiniens. La Nouvelle Presse Médicale. 4: 1046, 1975.
7. Diebold, J.: Proposition pour Classer les Hématosarcomes Lymphoides non-Hodgkiniens. Ann. d'Anat. Path. 20: 35, 1975.
8. Glick, A. D., Leech, M. D. J., Waldron, J. A., Flexner, D. J., Horn, R. G. and Collins, R. D.: Malignant Lymphomas of Follicular Center cell origin in Man. II. Ultrastructural and Cytochemical Studies. J. Nat. Cancer Inst. 54: 23, 1975.
9. Habeshaw, J. A. and Stuard, A. E.: Cellular Receptor Studies on sever Cases of Diffuse Histiocytic malignant lymphomas. J. Clin. Path. 28: 289, 1975.

10. Henry, K.: Electron microscopy in the non-hodgkin's lymphomata. *Br. J. Cancer*, **31**: Suppl. II, 73, 1975.
11. Hunkim, Heller, P. and Rappaport, H.: Monoclonal Gammopathies Associated with lymphoroliferative disorders. A morphologic study. *Amer. J. Clin. Path.* **59**: 282, 1973.
12. Kaiserling, E., Stein, H. and Lennert, K.: IgM Producing malignant lymphomatas with macroglobullinemia. Morphologic and Immunochemical Findings. *Virechow's Arch. Zell. Path.* **14**: 1, 1973.
13. Leech, J. H., Glick, B. A. A. D., Waldorn, J. A., Flexner, J. M., Horn, R. G. and Collins, R. D.: Malignant lymphomas of Follicular Center Cell Origin in Man. I. Immunologic Studies. *J. Nat Cancer Inst.* **54**: 11, 1975.
14. Lenerle M. Marchant, G. R., Sancho, H. an Schweissgth, O.: Natural hi.tory of non-Hodgkin's Lymphomata in Children *Brit. J. Cancer.* **31**: II. 324, 1975.
15. Lennert, K.: Follicular lymphoma. A tumor of the germinal center. *Cancer Res.* **15**: 217, 1973.
16. Lennert, K., Stein, H. and Kaiserling, E.: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br. J. Cencar*, **31**: Suppl. II, 29, 1975.
17. Levine, G. D. and Dorfman, R. F.: Nodular lymphoma: An ultrastructural Study of its Relationship to Germinal centers and a Correlation of Light and electron microscopic Findings. **35**: 148, 1975.
18. Lukes, R. J. and Collins, R. D.: Immunologic Characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* **34**: 1488, 1974.
19. Lukes, R. J. and Collins, R. D.: New approaches to the Classification of the lymphomata. *Br. J. Cancer*, **31**: Suppl. II, 1, 1975.
20. Marchant, R. G.: Les lymphoréticulosarcomes. Une nouvelle approche physio-morphologique des lymphomes malins non hodkinien. *Bull. Cancer*, **61**: 1, 1974.
21. Marchant, G. R., Hamlin I., Lennert, K.: Classification of non-Hodgkin's Lymphomas. *Lancet* 2/7877 (406), 1974.
22. Mathé, G. and Rappaport, H.: Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. International histological classification of tumors. No. 14. World health organization Geneva, 1976.
23. Palutke, M. and Tranchide, L.: T-cell lymphoma. *Amer. J. Clin. Path.* **64**: 26, 1975.
24. Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks E.B.: A Re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas Based on A Survey of 253 cases. *Cancer* **9**: 792, 1956.
52. Rappaport, H.: Tumor of the hemopoietic system. In Atlas of tumors Pathology. Faseicle 8. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
26. Rappaport, H.: Nouveaux concepts dans la Classification des Hémopathies malignes. *Bull. Cancer.*, **61**, 1974.
27. Robert, W., McKenna Clara, B., Bloomenfield, B. and Burunning R. D.: Nodular lymphoma: Bone Marrow and Blood manifestations *Cancer.* **36**: 428, 1975.
28. Rosenberg, S. A., Dorfman, R. F. and Kaplan, H. S.: A summary of the Results of a Review of 405 Patients with non-hodgkin's lymphoma at Stanford University. *Brit J. Cancer.* **31**: Suppl. II, 168, 1975.

29. Rosenberg, S. A.: Bone marrow Involvement in the non-hodgkin's Lymphomata. Brit. J. Cancer 31, Suppl. II. 261, 1975.
30. Stein, H., Kaiserling, F. and Lennert, K.: Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 364: 51, 1974.
31. Van Unnik, J. A. M., Breur, K., Burgers, J. M. V., Clefton, F., Hart, A. A. M., Kroese, S. W. F., Somers, R. and Turnhouth: Non-Hodgkin's lymphomata: Clinical Features in relation to Histology. Brit. J. Cancer 31, Suppl. II. 201, 1975