

Primer Gastrointestinal Lenfoma

Dr. Tülay TECİMER , Dr. Ayşe DURSUN, Dr. Gülen AKYOL

Özet: Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 1987-1992 tarihleri arasında primer gastrointestinal lenfoma tanısı alan 15 olgu klasik histokimyasal yöntemler kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir. Olgular Asaacson ve ark. tarafından önerilen sınıflandırma şemasına göre sınıflandırılmıştır. Üç olguda düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma, 6 olguda yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma saptanmış, 1 olguda ise biri düşük, diğeri yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma olarak değerlendirilen iki ayrı lezyon izlenmiştir. Beş olgu ise Burkitt tıp lenfoma olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal lenfoma, mukoza ilişkili lenfoid doku, lenfoma, sınıflandırma

Primer gastrointestinal lenfomalar (PGİL) gastrointestinal neoplasmların %2'sini oluşturur (1). Bu grup lenfomalar Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT)'dan kaynaklanan lenfomalar içinde yer alır (2). PGİL, B hücrelerinden köken alan düşük ve yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfomaları, Akdeniz lenfoması (İPSİD), lenfomatoid polipozis (sentrositik lenfoma) ve T hücrelerinden köken alan enteropati ile ilişkili ya da ilişkisiz T hücreli lenfomaları içerir (3).

PGİL her yaşta ortaya çıkabilir ancak orta ve ileri yaşlarda daha sık görülür (1). Uzun süre lokalize kalma eğilimindedir (2,4), yayılırsa genellikle bölgesel lenf nodüllerini ve diğer mukoza alanlarını tutar (1,4,5). En önemli prognostik faktörler hastalığın evresi, mezenterik tutulum ve serozal infiltrasyondur (6). Prognoz aynı his-

Summary: PRIMARY GASTRIONTESTINAL LYMPHOMA

In this study, 15 primary gastrointestinal lymphoma cases which were diagnosed in Gazi University Medical Faculty Pathology Department between 1987-1992 were reexamined using conventional histochemical methods. The cases were classified according to the scheme recommended by Isaacson et al. Three cases were evaluated as low grade B cell of MALT lymphoma while 6 cases were high grade B cell of MALT lymphoma and 1 case had two different lesions, one of them was low grade and the other was high grade B cell of MALT lymphoma. Also, five cases were diagnosed as Burkitt lymphoma

Key words: Gastrointestinal lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue, lymphoma, classification.

tolojik "grade"ye sahip nodal lenfomalardan daha iyidir (2,3). Bu nedenle bilinen Hodgkin dışı lenfoma sınıflandırma şemaları PGİL sınıflandırması için uygun değildir (1,2). Otörler tarafından PGİL için farklı sınıflandırma şemaları önerilmiştir (3,7).

Biz de bu çalışmada 15 PGİL olgusunu yeniden değerlendirerek morfolojik kriterleri tartıştık ve Isaacson ve ark. tarafından önerilen şemaya göre sınıflandırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1987-1992 tarihleri arasında malign lenfoma tanısı alan gastrointestinal sisteme ait 15 materyalin histolojik kesitleri yeniden değerlendirildi. Olguların tümüne hematoksilin-eozin, diastazlı-diastazsız PAS (Periodic acid Schiff), MGP (Methyl Green Pyronin) boyaları

Tablo I: Onbeş primer gastrointestinal lenfoma olgusunun Isaacson ve ark. tarafından önerilen şemaya göre sınıflandırılması, alt gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı, lokalizasyonu.

Vaka Sayısı	Isaacson Sınıflandırma Şeması	Cinsiyet E* E*	Ortalama yaş (yaş dağılımı) (yıl)	Lokalizasyon
B HÜCRELİ				
4**	1) Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma	4	50 (38-70)	Mide (2), jejunum, rektum
7**	2) Yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma	3	42 (25-60)	Mide (3), jejunum, çekum(2), rektum
-	3) Akdeniz Lenfoması (Düşük "grade"li, karışık, yüksek "grade"li)			
-	4) Malign lenfoma Sentrositik (Lenfomatöz polipozis)			
5	5) Burkitt benzeri lenfoma	3	12 (4-34)	Ileum (5)
-	6) Nodal lenfomalara benzer düşük ya da yüksek "grade"li lenfoma			
T HÜCRELİ				
-	1) Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma			
-	2) Enteropati ile ilişkisiz diğer tip lenfomalar			

*E= Erkek *K= Kadın

** Jejunumda lokalize bir olgıda saptanan iki ayrı lezyondan biri düşük "grade"li, diğeri yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Bu vaka her iki grupta da yer almıştır.

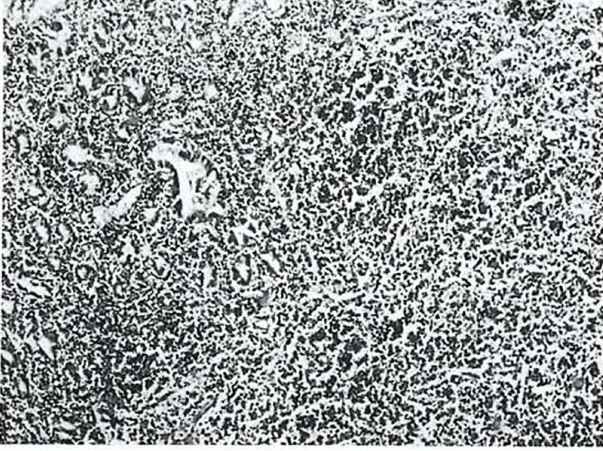
uygulandı. Her olgu lenfomatöz infiltrasyonun patterni, infiltrasyonu oluşturan hücresel elemanların sitolojik özellikleri, lenfoepitelyal lezyonun ve lenfoid folliküllerin var olup olmaması, dağılım ve morfolojik özellikleri bakımından değerlendirildi. İnfiltratta bulunan plazma hücrelerinin sayısı ve dağılımı PAS ve MGP boyaları ile belirlendi.

Onbeş PGİL olgusu Isaacson ve ark. tarafından önerilen şemaya göre sınıflandırıldı, alt gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı, lokalizasyonları belirtildi.

BULGULAR

Onbeş primer gastrointestinal lenfoma olgusunun Isaacson ve ark. tarafından önerilen sınıflandırma şemasına göre sınıflandırılması, alt gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı, lokalizasyonları Tablo-1 de gösterilmiştir.

Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfomalarda yaş ortalaması 50 (38-70 yıl) olup kadın erkek oranı 0:4'dü. Yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma grubunda yaş ortalaması 42 (25-60 yıl), kadın erkek oranı 4:3 dü. Jejunumda lokalize bir



Şekil 1: Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfomada diffüz lenfomatöz infiltrasyon arada neoplastik folliküller (HEX40).

olguda iki lezyon alanı izlendi, bu lezyonların histopatolojik incelemelerinde birinin düşük "grade"li, diğerinin ise yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfomaya ait morfolojik özellikleri içerdiği saptandı, bu olgu her iki grup içinde yer aldı.

Burkitt lenfoma olarak değerlendirilen 5 olgunun yaş ortalaması 12(4-34 yıl), kadın erkek oranı 2: 3 dü.

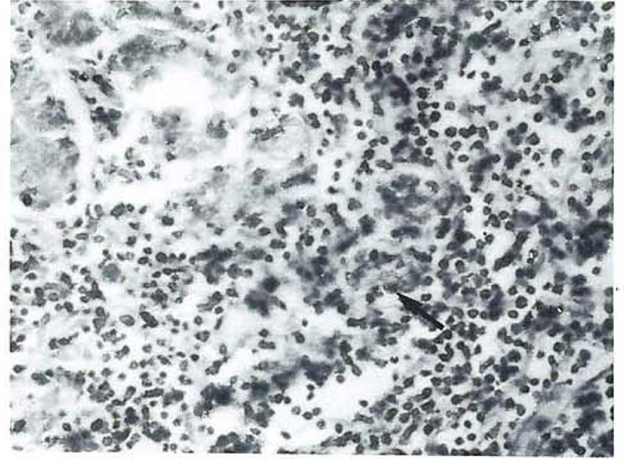
Her bir grupta yer alan olguların morfolojik özellikleri bu alt başlıklar içinde incelendi.

Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma

Bu grupta dört olgu yer aldı, bir olgu ilk incelendiğinde psödolenfoma tanısı almıştı.



Şekil 2: Sentrosit benzeri hücreler ve plazma hücreleri (HEX400).

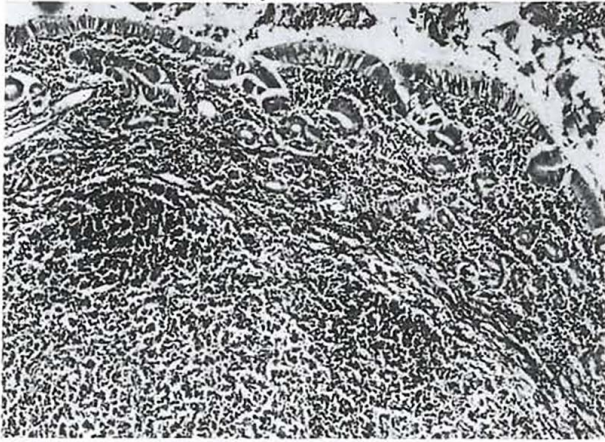


Şekil 3: Sentrosit benzeri hücrelerin mide glandlarına invazyonu (Lenfoepitelyal lezyon) (okla işaretli) (HEX200).

Mikroskopik incelemede; mide lokalizasyonlu iki olguda yaygın ülserasyon izlendi. Dokuda diffüz infiltrasyon oluşturan neoplastik hücreler ve arada az sayıda "mantle zone" içermeyen monoton hücrelerden meydana gelen, mükölaris mukozaya yakın yerleşim gösteren lenfoid folliküller gözlemlendi (Şekil-1). Neoplastik hücrelerin sentrosit benzeri hücreler (CCL) olarak adlandırılan matür lenfositten biraz büyük, nükleus sınıırı düzensiz, kromatini dağınık, nükleolü belli belirsiz, sitoplazması matür lenfositte göre geniş hücreler ve plazma hücrelerinden oluştuğu belirlendi (Şekil-2). CCL'in bazı glandları invaze ettikleri ve lenfoepitelyal lezyon oluşturdıkları (Şekil 3), plazma hücrelerinin yüzeyel mukozada alanında yoğun olarak bulundukları, mükölaris mukozaya yakın ve submukozada ise CCL hücreleriyle karışık oldukları izlendi. Jejunum lokalizasyonlu bir olguda, yukarıda tanımlanan iki olgudan farklı olarak izlenen lenfoid folliküller reaktif özellikteydi. Rektum lokalizasyonlu diğer bir olguda neoplastik infiltrasyonu oluşturan hücresel elemanlar CCL ve plazma hücreleriydi ancak bu olguda lenfoepitelyal lezyon ve lenfoid follikül gözlemlenmedi.

Yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma

Bu grupta yedi olgu yer aldı. Neoplastik hücreler diffüz infiltrasyon oluşturmuştu. Bir olguda infiltrasyon alanında "mantle zone" içermeyen monoton CCL'den meydana gelen lenfoid folliküller izlendi (Şekil 4). Neoplastik hücreler

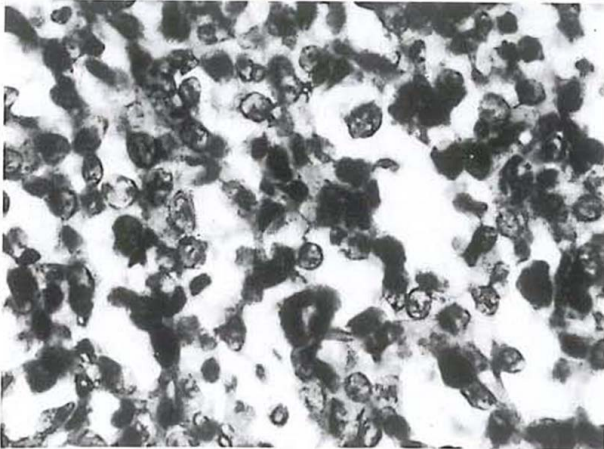


Şekil 4: Yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfomada diffuz infiltrasyon ve neoplastik folliküller (HEX40).

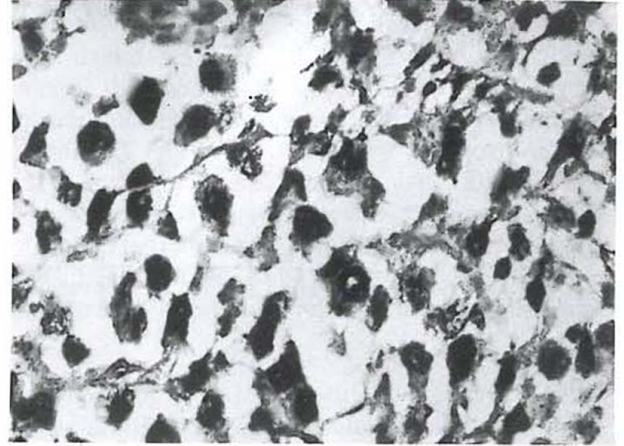
büyük çentiksiz hücrelerle (Şekil 5), immünoblastlar (Şekil 6), plazma hücreleri ve az sayıda sentrosit benzeri hücreleri içermektedir. Bu hücrelere ilaveten iki olguda multinükleer dev hücreler, bir olguda büyük çentikli hücreler izlendi. Neoplastik özellikte folliküllerin gözlemlendiği bir olguda lenfoepitelyal lezyon saptandı, ancak diğer olgularda izlenemedi. Olguların tümünde serozal infiltrasyon vardı, 3'ünde bölgesel lenf nodülü tutulumu da belirlendi.

Burkitt lenfoma

Bu grup içinde değerlendirilen 5 olgudan 1'inde neoplastik infiltrasyonun normal lenfoid follikülleri infiltre ettiği saptandı.



Şekil 5: Sentroblastların hakim olduğu lenfomatöz infiltrasyon (HEX400).



Şekil 6: Geniş sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, tek, ortada yerleşmiş belirgin nükleollü immünoblast tipi hücreler (HEX400).

TARTIŞMA

Primer gastrointestinal lenfomalar, MALT lenfomalar içinde yer alır (2,4,8). MALT lenfomalarında neoplastik infiltrasyonu oluşturan hücreler CCL'dir. Bu hücrelerin köken aldığı hücre tartışmalıdır. Morfolojik özellikleri ve dağılımları bakımından dalağın marjinal zon B hücrelerine (2,9-12) ve monositoid B hücrelere (13) benzerlik gösterdiği ileri sürülmektedir. Bazı otörler düşük "grade"li B hücreli MALT lenfomaya benzeyen monositoid B hücreli lenfomanın mukoza ilişkili lenfoid dokuda dahil herhangi bir lenfoid dokudan kaynaklanabileceğini belirtmektedirler(14).

Plazmasitik ayırımlaşma, yüksek "grade"li lenfomaya transformasyon, neoplastik hücrelerin follikül merkezini işgali ve gland epitelini invaze etmeleri MALT lenfomaların ortak özelliğidir (2,9,10). MALT lenfomalarda neoplastik hücreleri oluşturan CCL yüksek "grade"li lenfomalarda sentroblast ve immünoblastla benzer, bu olgularda bizar, multinükleer hücreler de bulunabilir. CCL'in en önemli özelliği gland epitelini invaze etmeleri ve lenfoepitelyal lezyon (LEL) oluşturmalarıdır (2).

Bu çalışmada incelediğimiz 15 PGİL olgusundan 10'u literatürde belirtilen morfolojik kriterler ışığında MALT lenfoma olarak değerlendirilmiştir.

Neoplastik infiltrasyonu oluşturan hücresel elemanlara ait morfolojik özellikleri ile düşük

"grade"li B hücreli MALT lenfoma olarak sınıflandırılan bir olguda LEL izlenememiştir. materyalin küçük yüzeyel mukoza örneğini içermesi nedeniyle bu bulgunun saptanamadığı düşünülmüştür. Yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma içinde yer alan 7 olgudan 1'inde LEL izlenmiştir. Literatürde de düşük "grade"li B hücreli MALT lenfomada tüm olgularda izlenen LEL'un yüksek "grade"li lenfomalarda gözlenmediği ya da nadiren gözlendiği belirtilmektedir (1,2,15).

Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma grubunda yer alan bir olgu ilk incelendiğinde psödo-lenfoma tanısı almıştır, ancak tekrar değerlendirildiğinde infiltrasyonu oluşturan hücresel elemanların özelliği ve dağılımı, lenfoepitelyal lezyonların ve reaktif, neoplastik lenfoid folliküllerin varlığı nedeni ile düşük "grade"li MALT lenfoma ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde de psödolenfoma olarak değerlendirilen olgularda hafif zincir kısıtlılığı gösterilmiş ve lenfoma olduğu belirlenmiştir (1,4,10).

Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma içinde yer alan iki olguda ve yüksek "grade"li lenfoma grubunda yer alan bir olguda izlenen lenfoid folliküllerin "mantle zone" içermedikleri, monoton CCL hücrelerinden oluştukları saptanmıştır. Bu morfolojik bulgular ile folliküllerin neoplastik özellikte olduğu düşünülmüştür. Literatür de CCL'in follikülleri seçici olarak infiltre ettikleri belirtilmektedir (1,9,13). Bu bulgu CCL'in folliküler kolonizasyonunu yansıtmaktadır (9). Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma olarak değerlendirilen bir olguda izlenen lenfoid folliküllerin reaktif özellikte olduğu saptanmıştır. Literatürde MALT lenfomalarda olguların hemen tümünde reaktif folliküllerin var olduğu belirtilmektedir (9).

Düşük "grade"li B hücreli MALT lenfoma içinde yer alan bir olguda (1/4) ve yüksek "grade"li B hücreli MALT lenfoma içinde yer alan 6 (6/7) olguda lenfoid follikül saptanmamıştır. Literatürde çoğu ilerlemiş tümörde lenfoid folliküllerin görülmeyebileceği bildirilmektedir (2,16).

Jejenum lokalizasyonlu bir olguda iki farklı mukoza alanında saptanan lezyonlardan birinin düşük "grade"li diğerinin yüksek "grade"li lenfoma ile uyumlu olması ilginç bir bulgudur. Bu lezyonlardan biri lenfomanın yayımı sonucu ortaya çıkmış olabilir. Literatürde düşük "grade"li B hücreli MALT lenfomadan yüksek "grade"li lenfomaya dönüşümün olduğu bildirilmektedir (15). Ancak olgumuzda seyirin böyle olup olmadığı immünohistokimyasal ve gen "rearrangement" yöntemleri ile saptanabilir.

Çalışmamızda yer alan 5 olgu Burkitt tip lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Bu tümörler klasik olarak bizimde saptadığımız gibi çocuklarda ve ilioçekal bölgede tesbit edilirler, ancak diğer lokalizasyonlarda ve erişkinlerde de belirlenebilirler. Histolojik özellikleri diğer alanlarda görülenlere benzer ve iyi tanımlanmıştır.

Literatürde MALT'ta gözlenen plazmasitik ayrışma CCL, lenfoepitelyal lezyon ve neoplastik hücrelerle folliküllerin kolonizasyonu bulgularını içeren immüno proliferatif ince barsak hastalığı (İPSİD) da MALT lenfomalar içinde yer almaktadır (17).

Yapılan çalışmalarda MALT lenfomalarda prognozun serozal infiltrasyon, mezenterik tutulum ve hastalığın evresi ile ilgili olduğu (6,18), histolojik "grade"nin ise önemli olmadığı belirtilmektedir (18).

KAYNAKLAR

1. Hall PA, Levison DA: malignant lymphoma in the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 163-177.
2. Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462.
3. Isaacson PG, Spencer J, Wright DH: Classifying primary gut lymphomas. *Lancet* 1988; 2: 1148-1149.
4. Isaacson PG, Wright DH: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-2524.
5. Isaacson PG, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
6. Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P, et al.: Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A multivariate analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer* 1989; 64: 1208-1217.
7. Hall PA, Jass JR, Levison DA, et al.: Classification of primary gut lymphomas. *Lancet* 1988; 2: 958.
8. Skinner JM: Gastrointestinal lymphoma. *Pathology* 1985; 17: 193-203.
9. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, Pan L: Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 819-828.
10. Mhyre M, Isaacson PG: Primary B-cell gastric lymphoma. A reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 1987; 152: 1-11.
11. Spencer J, Finn T, Pulford KAF, Mason DY: The human gut contains a novel population of B lymphocytes which resemble marginal zone cells. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 607-612.
12. Morente M, Piris MA, Orradre JL, et al: Human tonsil intraepithelial B cells: a marginal zone-related subpopulation. *J Clin Pathol* 1992; 45: 668-672.
13. Isaacson PG: Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990; 16: 617-619.
14. Davis GG, York JC, Glick AD, et al: Plasmacytic differentiation in parafollicular (monocytoid) B-cell lymphoma. A study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1066-1074.
15. Chan JKC, Isaacson PG: Relationship between high-grade lymphoma and low grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; 136: 1153-1164.
16. Isaacson PG, Spencer J, Finn T: Primary B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986; 17: 72-82.
17. Isaacson PG, Dogan A, Price SK, Spencer J: Immunoproliferative small-intestinal disease. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1023-1033.
18. Falzon M, Ash K, Isaacson PG: Survival in B cell gastric lymphoma of MALT. *J Pathol* 1991; 163: 172A.