

مفهوم لنفومها در حال حاضر

Current Concepts of nonhodgkin lymphomas

دکتر رضا سلطانی نسب

اختلالات Lymphoproliferative یا Immunoproliferative میخوانند .
محققین اروپایی واژه‌های Reticulosis و Reticulo Endotheliosis را بکار میبرند . اغلب لنفومها اول بشکل ندولر شروع میشوند و دیر یا زود به فرم منتشر تبدیل میگرددند .
بعضی از انواع لنفوم (حتی لنفوسیتیک کاملاً دیفرانسیه) از اول بصورت منتشر شروع میگرددند .
اشکال mixed لنفوم در حقیقت عبارتند از مخلوط یک لنفوم :

Poorly Differentiated Lymphocytic و Histiocytic و یا یک لنفوم Stem cell که سلولهای آن در دو جهت دیفرانسیاسیون پیدا کرده اند . لنفوم هیستوسیتیک خالص در حقیقت همان رتیکولوم سل سارکومای تقسیم بندی سابق است . همانطور که لوسمی‌های لنفوئید عقده‌های لنفاوی ،طحال و کبد را انقباض می‌کنند ، بعضی از لنفومها نیز در مراحل پیشرفته ایجاد لوسمی‌های لنفوئید و یا لوسمی Stem - cell مینمایند بدین ترتیب :

لوسمی

Chronic Lymphocytic
Acute Lymphoblastic
Monohistiocytic (Schilling Type)
Stem cell Leukemia

لنفوم

Lymphocytic W.D.
Lymphocytic P.D.

تومورهای اولیه عقده‌ها و بافت‌های لنفاوی بنام لنفوم خوانده میشوند . این تومورها یا از لنفوسیتها سرچشمه میگیرند یا از هیستوسیتها و یا از سلولهای رتیکولر اولیه .
ممکن است لنفوم از دو پایه نوع سلول تشکیل شده باشد و نیز هر لنفوم ممکن است ندولر باشد و یا منتشر ؛ بنابراین ، انواع لنفومها بر طبق تقسیم بندی جدید که بوسیله Rappaport انجام شده است ، عبارتند از :

- 1) Lymphocytic lymphoma Well differentiated (WD) or poorly diff . (PD) each nodular or diffuse
- 2) Histiocytic lymphoma nodular or diffuse
- 3) Mixed lymphoma nodular or diffuse
- 4) Stem cell lymphoma undifferentiated (Including Burkitt & SL)

به مجموعه این تومورها لنفومهای غیر هوچکینی Nonhodgkin lymphoma میگویند . بدین ترتیب بیماری بریل سیمرس (Giant Follicular Lymphoma) دیگر وجود خارجی ندارد و کلمه لنفوسارکوم هم دیگر استعمال نمیشود . بیماری هوچکین هم که انواع مختلفی دارد و در آن چندین نوع سلول دخالت داشته و در حقیقت یک عارضه را کسیونل - حداقل در ابتدا - میباشد ، از جرگه لنفومها خارج شده است .
باید دانست که فرمهای ندولر لنفوم به فرم منتشر تبدیل میشود و ندولر فرم منتشر . ندولر نمیگردد .

Lukes و Parker تمام لنفومها و هوچکین را راکسیونهای التهابی و ایمونولوژیک میدانند ؛ بنابراین آنها را

Histiocytic Stem cell

در حدود ۷ درصد لنفوما منجر به لوسمی میگردند. بطور کلی باید دانست که لنفوماها، تومورهای اولیه عقده‌های لنفاوی هستند و لوسمی‌ها از پروليفراسيون سلولهای لنفاوی در مغز استخوان سرچشمه میگیرند. در مراحل پیشرفته لوسمی‌های لنفوئید از روی مورفولوژی عقده‌های لنفاوی، بسیار مشکل و اغلب غیرممکن است که بگوئیم عقده‌ها بطور اولیه دچار لنفوم شده‌اند و یا بطور ثانویه بوسیله سلولهای لوسمیک انفیلتره گردیده‌اند.

از نظر اتیولوژی :

مطالعات ویرولوژیک و Moloney و Graffi و Dmochowski در آمریکا و بررسی‌های اپیدمیولوژیک Epstein و Barr و Burkitt در آفریقای مرکزی، مؤید این است که در انسان نیز مانند حیوانات، لنفوما در اثر ویروس بوجود می‌آیند. آنتی ژنهای ویروسی از نوع ویروس تب خال، C - Type Rna Viruses در درون سلولهای لنفوما (در سلولهای بورکیت و سلولهای لنفوم لنفوسیتیک) وجود آنتی-بادیهای ضد این آنتی ژن‌ها در سرم خون افراد مبتلا، فرضیه ویروسی بودن لنفوماها و لوسمی‌های لنفوئید را در انسان تقویت میکند.

شیوع لنفوما در افراد مبتلا به نقص ایمنولوژیک (Immune Deficiency) و همچنین وفور بیماریهای اتوایمون و سرطان در حیوانات آزمایشگاهی - مخصوصاً در موشهای سیاه زلاند جدید - پژوهشگران را بفرضیه جدیدی هدایت کرده است؛ و آن عبارت از این است که در اشخاص مبتلا به کمبود آنتی‌بادی، ویروسها خوب رشد کرده است و موجب پیدایش Forbidden Clones میگردند.

این سلولهای لنفوئید - ناخواسته - از یک طرف باعث آنتی-کورسازي بر ضد آنتی ژنهای خودی شده و بیماریهای اتوایمون را بوجود می‌آورند و از طرف دیگر موثاسیونهای مکرر این سلولها موجب ایجاد سرطان (لنفوما) میگردد.

مورفولوژی :

در تمام لنفوما در اول آدنوپاتی وجود می‌آید و بعد بتدریج هپاتواسپلنومگالی و آلودگی بقیه ارگانها دیده میشود.

از نظر ماکروسکوپی :

گانگلیونهای مبتلا بزرگ شده و ممکن است به قطر یک تا ۱۵ سانتیمتر دیده شوند. این عقده‌ها بیکدیگر و به نواح اطراف چسبندگی ندارند مگر در موارد خیلی پیشرفته که چند گانگلیون بزرگ بهم پیوستگی پیدا میکنند. بافت لنفومی در مقطع کاملاً نرم، سفید مایل به خاکستری بوده و منظره گوشت ماهی (Fish Flesh) دارد؛ مناطق نکروز و خونریزی ممکن است دیده

شوند. در فرمهای ندولر ممکن است ندولاریته مختصر در مقطع مقابل قابل رؤیت باشد.

بطور میکروسکوپی :

منظره بر حسب لنفوم متفاوت است: در لنفوم لنفوسیتیک که خوب دیفرانسیه باشد، تمام عقده لنفاوی بوسیله لنفوسیتهای يك جور اشغال شده و چنانچه در ابتدای بیماری، لنفوسیتهای نئوپلاستیک بصورت توده توده و ندولر در بینا بین بافت طبیعی عقده‌ها پروليفراسيون پیدا کرده باشد، بتدریج ندولاریته از بین رفته و تمام عقده بطور منتشر دچار میشود. این شکل هیستولوژیک را نمیتوان از انفیلتراسیون لوسمیک عقده‌های لنفاوی افتراق کرد.

در نوع لنفوم لنفوسیتیک که بطور ضعیف دیفرانسیه شده باشد، عقده مبتلا بوسیله لنفوسیتهای کوچک، متوسط و بزرگ اشغال شده و لنفوسیتهای بزرگ همان لنفوبلاستها هستند که هسته آنها نوکلئول داشته، کروماتین و زیگولر است و سیتوپلاسم سلول کم است، این شکل لنفوم هم در اول ندولر است و کم کم منتشر میشود.

در شکل لنفوم هیستوسیتیک که سابقاً بنام Reticulum-

cell Sarcoma نامیده شد، تومور از هیستوسیتهای متغیرالشکل تشکیل شده، بعضی از سلولها، سیتوپلاسمی کم داشته و برخی سیتوپلاسم وسیع و روشن دارند. در تعدادی از این سلولها، ذرات فاگوسیت شده در سیتوپلاسم دیده میشود.

هسته بیضی از هیستوسیتها لوبیائی و لوبوله ولی اکثر آنها، هسته‌ای کشیده و بیضی یا گرد دارند و برخی سلولها چند هسته دارند. همه این سلولها ماده رتیکولین ساخته و در اطراف خود رسوب میدهند (بارنگ آمیزی نقره‌الیاف رتیکولین بخوبی دیده میشوند). در شکل مخلوط لنفوم، هم پروليفراسيون لنفوسیتها و لنفوبلاستها و هم ازدیاد هیستوسیتهای نئوپلاستیک بچشم میخورد. در لنفوم Stem cell - که تومور بورکیت نوعی از آن است - بلاستهای اولیه (سلولهای رتیکولر) با هسته‌های درشت و نوکلئول واضح دیده میشود.

این نئوپلاسم پیشرفت سریع دارد و تقریباً همیشه منتشر است؛ در بینا بین سلولهای رتیکولر اولیه، تعدادی هیستوسیت با خاصیت ماکروفاژیک دیده میشود. این هیستوسیتها، سیتوپلاسمی وسیع و روشن دارند و به تومور منظره Starry Sky میدهند.

منظره Starry Sky با اینکه اول در لنفوم بورکیت

شرح داده شده، معهداً مخصوص این لنفوم نبوده و در سایر انواع لنفوم - چه ندولر و چه دیفوز - ممکن است دیده شود؛ ولیکن این منظره لنفوم بورکیت خیلی مشخص تر از بقیه لنفوماست و نیز در بورکیت است که هیستوسیتها خاصیت ماکروفاژیک واضح دارند. علاوه بر علامت فوق، لنفوم بورکیت دارای خصوصیات زیر میباشد:

۱- شروع آن از بافت لنفاوی خارج از عقده‌ها و بیش از ۹۰

درصد دراستخوانهای فک .
 ۲- شیوع آن در افریقای مرکزی .
 ۳- ارتباط آن با هوای گرم، بارندگی زیاد و وجود پشه‌های Aedes .
 ۴- شیوع آن در بچه‌های سنین ۲ تا ۱۴ و بیشتر در حدود ۵ سالگی .
 ۵- وجود آنتی بادی موج ثابت بر ضد ویروس Epstein - Barr .
 ۶- پیشرفت سریع و گرفتاری تخمدانها ، کلیه‌ها و تیر وئید .
 ۷- جواب سریع به شیمیوتراپی و ایمونوتراپی .
 غیر از لنفوم بورکیت ، لنفومهای دیگری هستند که خارج از عقده‌های لنفاوی شروع میشود یا بعبارت دیگر Extranodal هستند . مهمترین این لنفوما عبارتند از :
 ۱- لنفوم اولیه معده
 ۲- لنفوم اولیه روده باویا بدون تولید زنجیرهای سنگین پلی پپتید .
 ۳- لنفوم اولیه استخوان
 ۴- لنفوم اولیه طحال
 ۵- لنفومهای اولیه پوست
 ۶- میکوزفونگوئید
 ۷- سندرم سزازی .
 اغلب این ضایعات سری کند داشته و پرونوستیک نسبتاً بهتری نسبت به لنفومهای نودال دارند . از آنجا که هر یک از این ضایعات یک بیماری خاص را تشکیل میدهد ، بهتر است از بحث آنها در مبحث کلی لنفوما خودداری شود .
علائم بالینی :
 لنفوما معمولاً با بزرگ شدن تدریجی یک یا چند عقده لنفاوی شروع میشوند . عقده‌های مبتلا بدون درد و بدون چسبندگی میباشند و حال عمومی بیمار مدتها خوبست ؛ یعنی نه تب میکند نه بی‌اشتهایی و کم‌خونی و نه کمبود وزن پیدا می‌کند . در بعضی بیماران ، از شروع آدنوپاتی تا شش ماه بعد ، علائم بالینی واضحی وجود ندارد . این عقده‌ها اغلب از گردن شروع میشوند . عقده‌های مدیاستن ، مزانتر زیر بغل و کشاله‌ران ، در درجات بعدی اهمیت قرار دارند . با پیشرفت لنفوما کبد و طحال بزرگ میشوند و احشاء دیگر نیز انقباض میگردند و بیمار بتدریج تب میکند ، عرق‌شبهانه دارد ، کم‌خون ، بی‌اشتهای و لاغر میشود . در بچه‌ها ، ردهای استخوانی ممکن است وجود داشته باشند . پیش‌آگهی بیماری به عوامل زیر بستگی دارد :
 ۱- نوع لنفوم و اینکه ندولر است یا دیفوز .
 ۲- مرحله پیشرفت در موقع تشخیص .
 از نظر نوع لنفوم ، لنفوسیتیک ندولر کاملاً دیرانسیه بهترین پیش‌آگهی را داشته و به ترتیب زیر پیش‌آگهی بدتر میشود .

لنفوسیتیک ندولر و خوب دیرانسیه .

لنفوسیتیک دیفوز خوب دیرانسیه .

لنفوسیتیک ندولر کم دیرانسیه .

لنفوسیتیک دیفوز کم دیرانسیه .

لنفوسیتیک هیستوسیتیک دخلوط ندولر و یادیفوز

لنفوم هیستوسیتیک خالص

لنفوم با سلولهای اولیه (Stem cells) .

هر یک از لنفوما ممکن است به لوسمی منجر گردد که در این صورت پیش‌آگهی بدتر خواهد بود .

از لحاظ مرحله، پیشرفت بیماری :

طبقه‌بندی زیر که اول برای هو جکین پیشنهاد شده، در مورد تمام لنفوما صادق است بدین معنی که :

لنفوم مرحله ۱ : فقط عقده‌های یک ناحیه یا یک زنجیر

لنفاوی گرفتار است .

لنفوم مرحله ۲ : دو یا بیشتر نواحی گرفتارند

ولیکن این نواحی یا در بالا و یا در پایین دیافراگم

قرار دارند .

لنفوم مرحله ۳ : عقده‌های مبتلا هم در بالا و هم در پایین

دیافراگم قرار گرفته‌اند ولیکن بیماری محدود به عقده‌های لنفاوی

طحال و حلقه‌والدیر است :

لنفوم مرحله ۴ : علاوه بر بافت لنفاوی نامبرده، احشاء

مانند : کبد ، ریه ، روده ، کلیه ، مغز استخوان و سیستم عصبی دچار

است (در اتوپسی بیماران لنفومی در بیش از ۵۰٪ موارد گرفتاری

احشاء دیده میشود) . هر یک از این مراحل به A (بدون

علائم عمومی) و B (با علائم عمومی) تقسیم میشوند .

علائم عمومی عبارتند از : تب ، عرق شبانه، خارش

بی‌اشتهایی ، کم‌خونی و لاغری ، مرگ بیماران لنفومی در اثر

عفونت ، خونریزی و گرفتاری ارگانهاست . عفونتها معمولاً

باکتریال و یا قارچی بوده و بعلت کمبود آنتی بادی و نوتروپنی

بوجود می‌آیند .

علائم آزمایشگاهی :

در کمتر از پنجاه درصد بیماران کم‌خونی وجود دارد .

لکوسیتوز مختصر با لنفوسیتوز در بسیاری از موارد دیده میشود .

گاه لکوپنی و ترومبوسیتوپنی به همراه یک کومب مثبت و علائم کم-

خونی همولیتیک تظاهر میکنند . اسپیراسیون مغز استخوان ،

لنفوسیتوز به همراه لنفوسیتهای آتپیک را نشان میدهد . در بیوپسی

مغز استخوان ، ندولهای لنفاوی متشکل از لنفوسیت‌های کوچک

بچشم میخورد . این ندولها و همچنین لنفوسیتوز اسمیرهای تهیه

شده از مغز استخوان و خون محیطی در انواع لنفوسیتیک و ندولر

لنفوم بیشتر دیده میشود تا در انواع هیستوسیتیک . گاه افزایش

اسید اوریک خون وجود دارد و همپیرکالسمی - در مواردیکه

استخوانها دچار باشند - دیده میشود و در بعضی موارد پاراپروتئین-

های Monoclonal قابل کشف میباشند . و در برخی بیماران

کمبود گاما گلوبولین و هیپوآلبومینی جلب توجه میکنند .

درمان لنفومهای غیر هوچکین :

چنانچه لنفوم محدود به یک زنجیر لنفاوی و یا یک ناحیه غیرگانگلیونی باشد ، رادیوتراپی مهمترین وسیله درمانی است . مقدار رادیاسیون بین ۲۰۰۰ تا ۳۵۰۰ (Rad) میباشد . برداشتن کامل تومور با جراحی در بعضی موارد موثر بوده ولیکن عود تومور خیلی زیادتر از مداوای بارادیوتراپی دیده شده است .

بطور کلی بارادیوتراپی صحیح در مرحله اول لنفوما در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد بیماری ، بطور کامل از بین میرود و در بقیه موارد بین ۲ تا ۵ سال بیماری عود میکند .

در مرحله دوم بیماری درمان توام بارادیوتراپی و شیمیوتراپی مفید است ؛ ولی درمان کامل بهیچوجه میسر نبوده و عود بیماری بین شش ماه تا سه سال بعد از رمیسیون اولیه قطعی است و در درمانهای بعدی مدت رمیسیونها کوتاهتر

مشیود .

در مراحل سوم و چهارم بیماری ، در حقیقت درمان پالیاتیو بوده و معمولاً از شیمیوتراپی استفاده میشود مگر در مواردی که فشاری روی یکی از اعضای حیاتی مانند نخاع و تراشه وارد شده باشد ؛ که در این صورت رادیوتراپی را به شیمیوتراپی اضافه میکنند . مواد شیمیائی که در درمان لنفوما نتیجه خوب داده اند عبارتند از :

Prednisone و Nitrogen Mustard و Cyclophosphamide و Procarbazine و Vincristine و Vinblastine بهترین است که دو یا سه تا از این مواد با Prednisone توام به بیمار داده شود زیرا به تجربه ثابت شده که دادن داروهائی مانند : اندوکسان + پروکاربازین + وان کریستین + پردنیزون ، رمیسیونهای طولانیتری میدهد تا یکی از این سه ماده با پردنیزون .

REFERENCES

1. Ackerman LV: Surgical Pathology, 6th Ed. St. Louis: CV Mosby Co., 1976.
2. Burkitt Dp: Long term remissions following one and two dose chemotherapy for African lymphoma. Cancer 20: 756, 1976.
3. Burkitt DP, Kylvazi SK: Spontaneous remission of African lymphoma. Br. J. Cancer 21:14, 1976.
4. Dorfman RF: Childhood lymphosarcoma in St. Louis, Missouri, Clinically resembling Burkitt's tumor. Cancer 18:418, 1955.
5. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic System. AFIR Fase 8 1966.
6. Rappaport H. et al Report of the comment on histopath criteria cont. to staging of hodgkin's disease cancer Res.: 31; 1864, 1971.
7. Robbins S.L. Path. Fourth ED. Sanders Co. 1974.
8. Stutzman L. et al: Vinblastine sulfate Vs. Cyclophosphamide in the therapy of lymphoma. JAMA 195:11, 1966.
9. Wintrobe M.M. Clinical hematology, Seventh Ed. LEA & Febiger Co. 1974.