

PRİMER KEMİK LENFOMASI: Bir olgu sunumu

Yrd. Doç. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU (*) • Uzm. Öğr. Dr. Ferda ÖZKAN (*) • Prof. Dr. Günay GİRİŞKEN (*) • Yard. Doç. Dr. Süha GÖKSEL (*) • Yard. Doç. Dr. Büge ÖZ (*) • Bio. Selda G. URAZ (*)

ÖZET: Kemikğin primer lenfomasi, seyrek görülen, klinikopatolojik açıdan kendine özgü bir tümördür. Kemikte primer lenfoma tanısı, sistemik ya da nodal tutulumun olmaması koşulu ile geçerlidir. 40 yaşındaki erkek hasta humerus diafizinde ekspansiyon yapan kitle nedeni ile incelenmiştir. Biopsi materyalinde reaktif fibroblastik aktivite ve sarkomatöz görüntü nedeni ile tanı yanılgısı olduğu saptanmıştır. Pek çok tümörle karışabileceği bildirilen kemik lenfomasi bu özellikleri açısından literatür bilgisi ışığında tartışılarak sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Lenfoma-kemik, ekstrasnodal lenfoma, sarkomatöz morfoloji.

SUMMARY: Malignant lymphoma of bone is uncommon and presents diagnostic and therapeutic difficulties. A case of primary malignant lymphoma of the humerus is reported. The lymphoid nature of the tumor was masked by a dense proliferation of connective tissue. This feature initially led to a false diagnosis as malignant fibrous histiocytoma. Characteristics of the primary bone lymphoma are discussed with literature survey.

KEY WORDS: Malignant lymphoma-bone, extranodal lymphoma, sarcoma-like morphology.

GİRİŞ

Primer kemik lenfomasi, iyi tanımlanmış, ancak klinikopatolojik açıdan kendine özgü, seyrek rastlanan bir tümördür. Nodal lenfomalardan farklı olarak, morfolojik ve biyolojik değişkenlere göre ortak bir sınıflamanın henüz uygulanmadığı heterojen bir hastalık grubunu oluşturur (1,2,5,6,7, 8,9,10). Tanı ve tedavi açısından problemler doğurması ile de önem taşır (4,10,12).

Bu tümör için, eski kemik tümörü sınıflandırmalarında kullanılan retikulum hücreli sarkom deyimi 70'li yıllarda terk edilmiş olup, genel grup adı olarak habis lenfomanın daha doğru olacağı öne sürülmüştür (2,9).

Ekstrasnodal lenfomalar grubuna sokulan kemikğin non-Hodgkin lenfomasi, Kuzey Amerika'dan bildirilen bir seride tüm ekstrasnodal lenfomalar içinde % 4.7, Japonya'dan bildirilen bir seride ise % 1.8'lik bir sıklık oluşturmaktadır (14). Tümör, tüm malign kemik tümörleri içinde ise % 0.2 ile % 7 arasında görülmektedir (5,9,11). Tedavi edilirse, diğer sistemik nodal lenfomalara göre yüksek bir kür şansı vardır (3,9).

Kemikğin primer lenfomasi, tek bir kemik tutulumu ya da multifokal kemik yerleşimine eşlik eden direkt yumuşak doku invazyonu ile karakterlenir. Primer oluş için ikinci şart,

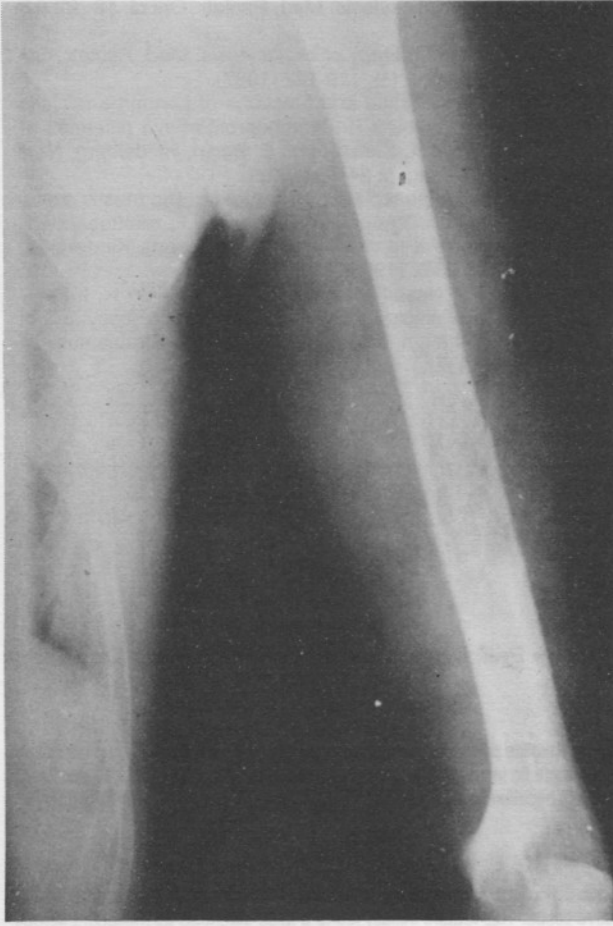
ilk tanı konulduğunda bölgesel ya da uzak nodal tutulum ile organ yayılımının bulunmamasıdır (14). Howat ve ark. (8) tarafından bildirilen patolojik kriterler ise yumuşak doku invazyonu, kemik trabeküllerini kısmen sağlam bırakıp, ilik mesafesini dolduran tümöral infiltrasyon, tümör hücrelerini tek tek ya da grup halinde çevreleyen artmış retikulum ağı varlığı ve sitoplazmik glikojenin bulunmayışıdır. Ancak tanı için tarif edilen kriterlerin kombinasyonu gereklidir. Tek bir faktör, tanı koydurucu olamaz (8,11).

Nadir görülüşü ve morfolojik olarak tanı güçlüklerine yol açması nedeni ile İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı konmuş bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

40 yaşında (R.T.) erkek hasta, sağ kolda ağrı ve şişlik şikayeti ile kliniğe başvurmuştur. Direkt radyografi ve bilgisayarlı tomografi incelemelerinde humerus diafizinde ekspansiyon yapan kitle saptanarak biopsi yapılmıştır. Bu dönemde laboratuvar tetkiki yapılmamıştır. Direkt grafide sağ humerus diafizinde, periost reaksiyonu olmaksızın, kısmen güve yeniği şeklinde litik görüntü mevcuttur (Resim 1). Hastaya yapılan açık biopsi materyalinin (3506/92) histopatolojik incelemesinde, kollagenden zengin, hücresel tümör dokusu görülmüştür. Tümör, pleomorfik bir görüntüye sahip olup, yoğun kollagenize demetler ve içsi, fibroblastik hü-

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Humerus diafizinde kısmen güve yeniği görünüşü oluşturan litik tümör.

reler arasında, daha yuvarlak görünüşlü, dar ya da genişçe stoplazmalı histiositi anımsatan hücrelerden yapıldır. Arada osteoklastik tip dev hücrelerle, tümör dev hücreleri de olmak üzere reaktif iltihap hücreleri de seçilmektedir. Özel boyalarda tümörün kollajenden zengin olduğu, arada storiform yapılanma ve pleomorfizm görülerek olguya habis fibröz histiositom tanısı konulmuştur (Resim 2). Bu tanıyı alan hastaya, habis fibröz histiositom tedavi protokolü gereği preoperatuar kemoterapi uygulanmaksızın glenohumeral dezartikülasyon yapılarak, sağ kol ampute edilmiş ve piyes Anabilim Dalı'mıza gönderilmiştir.

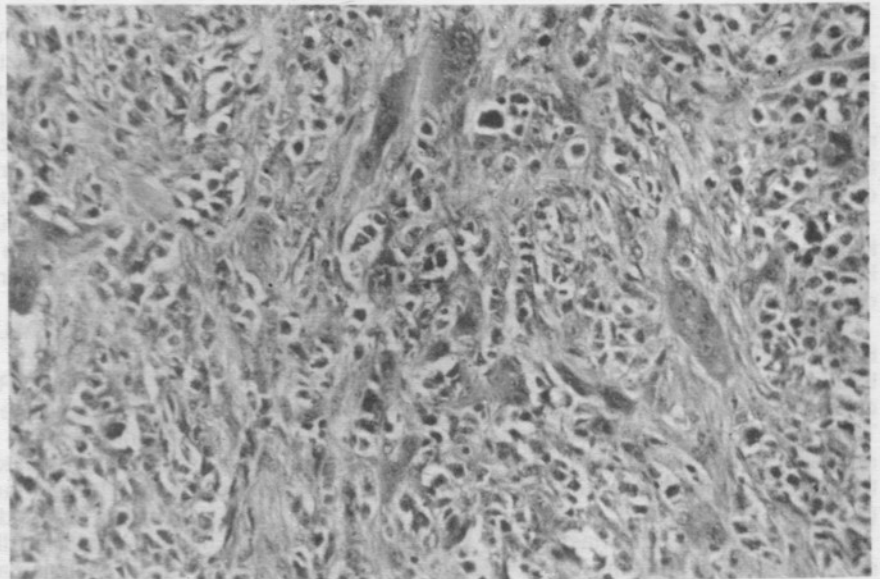
Rezeksiyon materyalinin (B4594/92) makroskopik incelenmesinde humerus diafizinde 11x5x8 cm'lik alanı kaplayan tümör izlenmiştir. Tümör kemikte patolojik fraktüre yol açarak, medüller kaviteyi doldurmuş, kısmen diafiz korteksini

destrükte ederek çevre yumuşak dokuya çıkmıştır (Resim 3). Tümör gri-beyaz renkli, yumuşakça frajil kıvamlı, kısmen mikroid görünümlü olup, bazı alanlarda nekrotiktir. Humerus eklem yüzeyleri düzenlidir. Piyes üzerinde lenf düğümü bulunamamıştır.

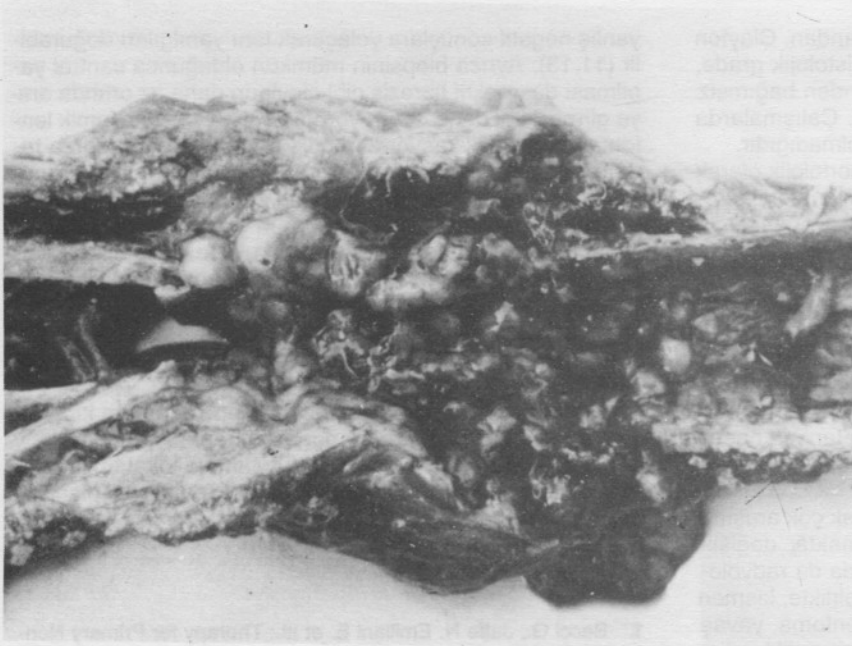
Histopatolojik incelemede, tümörün periferinden alınan örneklerin ilk biopsiye kısmen benzer nitelikte olduğu görülmüştür. Ancak, materyalin orta kısımlarında yer yer fibröz bantlarla bölünmüş kompartmanlara yerleşmiş, çoğu alanda tek tek duran, aralarında büyüklük farkı gözlenen, yuvarlak şekilli tümöral hücreler ön plana geçmektedir (Resim 4). Arada hafif lobüle çekirdekli, tümöral dev hücreler ve seyrek, serpilmüş çok çekirdekli reaktif dev hücreler de mevcuttur. Tümör hücreleri dar ya da genişçe sitoplazmalı elemanlar olup, çoğu belirgin nükleollü, lenfoid seriyi anımsatan, bazıları immunoblast benzeri hücrelerdir. Arada, özellikle tümörün fibrozis nedeni ile sarkomatöz görünüm veren stromasında reaktif olgun lenfosit ve plazmositlerle, seyrek nötrofiller seçilmektedir. Mitoz alandan alana değişken olup, yer yer bir büyük büyütmede altıya kadar çıkmaktadır.

Uygulanan histokimyasal boyalarda, tümöral hücrelerin sitoplazmalarında PAS ile pozitif boyanan glikojen saptanamamıştır. Hücreler belirgin pironinofilik olup, Masson Trichrome ile kas yönünde boyanmamış ancak, fibroz bantlar ve kollagen yer yer yoğun olarak saptanmıştır. Retikulum boyasında, hücreleri tek tek ya da gruplar halinde saran yoğun lif yapımı ve bazı alanlarda alveoler çatı izlenmiştir.

İmmunohistokimyasal yöntemle çalışılan LCA (Leucocyte Common Antigen) tümör hücrelerinde yoğun olarak, yer yer kuvvetli pozitivite göstermiştir. Tümörün lenfositik kökeni belirlendikten sonra, B ve T hücre işaretleyicileri olan L-26 ve UCHL-1 uygulandığında, tümör hücrelerinin B hücre yönünde kuvvetli L-26 pozitifliği gösterdiği saptanmıştır. UCHL-1, reaktif, olgun lenfositlerde pozitif olup, tümör hücrelerinde negatiftir. Kappa ve Lambda hafif zincir boyaları ile de tümör hücrelerinde Kappa zinciri için daha kuvvetli boyanma saptanarak, tümörün monoklonalitesi be-



Resim 2: Çok çekirdekli osteoklast benzeri dev hücreler, fibrozis ve arada mononükleer, uniforme göstermeyen tümöral hücreler. (B3506/92 - HEx200).



Resim 3: Diafizde fraktüre yol açmış, medüller görünümde, lobulasyon gösteren, yumuşak dokuya çıkmış tümör.

lirlenmiştir.

Bu bulgularla tümör, high-grade, büyük hücreli non-Hodgkin Lenfoma, B-hücre kökenli, Kappa ağır zincir monoklonalite olarak değerlendirilerek, kliniğe sistemik ve nodal tutulumun araştırılması için rapor edilmiştir.

Hastanın dosyasından elde edilen bilgilere göre, biopsi sonucu sonrası hastanın sistemik muayenesinde periferik ve abdominal lenfadenomegali, hepatosplenomegali mevcut değildir. Laboratuvar bulguları özellik göstermemektedir. İkinci ve üçüncü kemoterapiler sırasında hastada lokal nüks olmadığından radyoterapiye gerek görülmemiştir. Ampütasyondan beş ay sonraki sağ omuz grafisinde lokal nüks saptanmamıştır. Hastada kemik iliği araştırılmamıştır.

TARTIŞMA

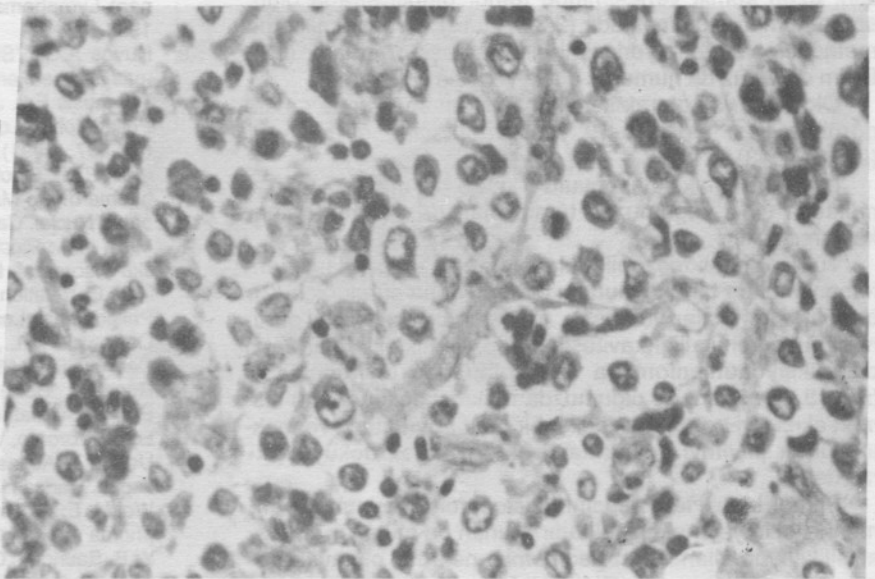
Non-Hodgkin lenfomalar, lenf düğümü tutulumundan sistemik yayılımla kemik lezyonları oluşturabilir. Fakat, bazen lenfoma sistemik tutulum olmaksızın sonuna kadar iskelet sisteminde sınırlı kalabilir. Birinci şekil sistemik habis lenfoma içine alınırken, iskelet sisteminde lokalize kalan, kemiğin non-sistemik primer tümörü olarak kabul edilmektedir. Histolojik olarak bu iki form birbirinden ayıramayabilir ve iki hastalık arasında, birbirine geçişler gözlenebilir (3).

Primer lenfoma tanısı için lenf düğümlerinin, iskelet sisteminin, iç organların, kemik iliğinin ve periferik kanın tutulum açısından araştırılma-

sı gereklidir (3). Bazı yazarlar, semptomların başlamasından itibaren geçen 6 ay içinde ekstraosseöz tutulumun olmaması şartı ile primer kemik lenfomasını kabul etmektedir (11). Ancak başka bir araştırmacı, hastalığın iskelet sisteminde primer başladıktan sonra bölgesel lenf düğümlerine ve uzak bölgelere yayılabileceğini öne sürmektedir (2). Olgumuzda, 8 aylık takip süresi içinde external ya da abdominal lenfadenomegali, hepatosplenomegali ve lokal nüks ortaya çıkmamıştır.

Primer kemik lenfomasında, sistemik lenfoma sınıflamasından uyarlanmış herkesçe kabul edilmiş morfolojik ve immünolojik bir sınıflama yoktur (3,6,13). Bu da vakaların ve bu konudaki deneyimlerin azlığından ortaya çıkmaktadır (6,10,13). Kemik yerleşimli, yuvarlak hücreli sarkomatöz habis tümörün lenfoma olduğunu ayırıp, bu yönde tedaviyi belirlemek, alt sınıflama yapmaktan daha çok önem taşımaktadır (3,9,11).

Bazı araştırmacılar, retikulum hücreli sarkom adı ile anıldığından beri, kemik lenfomasının değişik lenfoid hücrelerin karışımından meydana geldiğini öne sürmektedir. Bu durumda sınıflama da zorlaşmaktadır (5,15). Ayrıca literatürdeki en geniş serilerden biri olan Mayo Kliniğinin 422 vakalık serisinde, uygulanan Kiel ve Working-Formulation sınıflamasında, histolojik grade'in prognozu etkilemediği gözlenmiştir. Bu çalışmada saptanan en önemli prognoz belirleyicisi klinik evredir (12). Ueada ve ark. (14) serisinde ise, Working-Formulation'a göre yapılan histolojik gradelemenin klinik evre ile ilişkili olduğu, ama anlamlı bir



Resim 4: Atipik yuvarlak hücrelerin baskın olduğu tümörün santral kısmı. (B4594/92 - HE0500).

prognoz farkı taşımadığı görülmüştür. Öte yandan, Clayton ve ark. (5) 33 vakadan oluşan serilerinde histolojik grade, evre ve yumuşak doku invazyonunun birbirinden bağımsız olarak prognozu belirlediğini saptamışlardır. Çalışmalarda görülen, henüz bu konuda ortak bir görüşün olmadığıdır.

Kemikte primer lenfoma tanısı koymak morfolojik olarak güçlükler doğurmaktadır. Literatürde de tanımlandığı üzere, reaktif fibrozisile sarkomatöz görüntü, kemik yerleşimi ile de birleştiğinde sıklıkla primer kemik sarkomu, özellikle de habis fibröz histiyositom tanısına yol açmaktadır (3,4,5,6,9,10,11,12,15). Bizim olgumuzda da özellikle tümörün periferinden biopsi örneği alınmasına bağlı olarak, reaktif fibrozis ve sarkomatöz görüntü ön planda olup, eşlik eden çok çekirdekli reaktif olup, arada iri hiperlobüle çekirdekli hücreler nedeni ile habis fibröz histiyositom tanısı konulmuştur. Burada, radyolojik yorum ve klinik ön tanının önemi ortaya çıkmakta, biopsinin tümörün daha santral kısmından alınması gerçeği göz önüne gelmektedir.

Genelde kemik lenfomasının radyolojisi pek çok araştırmacı tarafından nonspesifik olarak yorumlanmakta, değişik görüntüler bildirilmektedir (2,9,11). Olgumuzda da radyolojik bulgular kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte, kısmen lenfomayı destekler niteliktedir (Resim 1). Lenfoma, yavaş büyüyen bir tümör olduğu ve hemen her zaman erişkin yaşta ortaya çıktığı için, periostta çok az osteojenik reaksiyon oluşturur (2,3,4,5,11,13,15). Radyolojik ayırıcı tanı için Ewing sarkomu, osteosarkom, osteomyelit ve metastatik karsinom girmektedir (9,13,15).

Primer kemik lenfomalarında genellikle B fenotipinin baskın olduğu, sentrositik çentiksiz büyük hücre kökeninin ön planda olduğu bildirilmektedir (4,9,10,11,13,14). Bizim de olgumuz B hücre kökenli olup, arada iri hiperlobüle çekirdekli tümör hücreler içermekte ve hücrelerin % 25'den fazlası çentiksiz, büyük hücre grubuna girmekte, kısmen koheziv yerleşim göstermemektedir. Dosoretz, bu grubun, çentikli hücrelerin baskın olduğu gruba göre daha kötü seyrettiğini ancak pleomorfik grupla prognostik farkı göstermediğini ileri sürmektedir (7).

Kemik lenfomasında değişik serilerde, değişik oranlarda uzun ve yassı kemik tutulumları bildirilmektedir. Lenfoma için, uzun kemik yerleşiminde femur birinci sırada olup, sonra humerus gelmektedir (2,3,9,11,15). Uzun kemiklerde metaepifiz ve diafiz yerleşimi birbirine eşit orandadır (13). Bizim olgumuz da humerus diafiz yerleşimlidir.

Olgumuz yaş olarak kemik lenfoması serilerinde en sık görülme yaşı olan 30-50 yaş grubu içine girmektedir (2,3,9,11,13).

Lezyonun maksimal boyutu 3 ile 25 cm arasında değişmektedir (11). Olgumuzda tümör diafizde 11 cm'lik alanı kaplamaktadır.

Tümörün makroskopik bulgularının bazı yazarlarca lenfoma yönünde tanı koydurucu olmadığı öne sürülürken (2), bazı araştırmacılar yumuşak, gri-pembe ve granüler görünümün ve kemik iliği kavitesine girip, kemikteki yama tarzı destrüksiyonun lenfomaya özgü olduğunu belirtmektedir (6,8,13,15). Bizim de olgumuzda makroskopik görüntü kısmen akıcı, gri-pembe, medüller bir tümör görüntüsü vermek, tümör kaviteyi doldurmakta ve yumuşak dokuya çıkmaktadır.

Primer kemik lenfomasının histopatolojik ayrımında immünohistokimya öne çıkmaktadır. Bunun da mümkün ise dekalsifikasyon işleminden geçmemiş, nekrotik olmayan dokularda yapılması gereklidir. Nekroz ve dekalsifikasyon,

yanlış negatif sonuçlara yol açarak tanı yanlışlığı doğurabilir (11,13). Ayrıca biopsinin mümkün olduğunca santral yapılması da, reaktif fibrozis gibi olayların daha az oranda araya girmesi ile, daha doğru yoruma yol açacaktır. Kemik lenfomasında klasifikasyondan çok, doğru olarak lenfoma tanısını koyabilmenin başlı başına bir problem olduğunu hatırlatmalıdır. Biopsi ile tanının doğru konulması özellikle önem taşımaktadır. Çünkü uygun dozda radyoterapi ve/veya kemoterapi ile iyi bir prognostik elde edilebilmektedir (3,4,9). Uzun kemiklerin destrüktif lezyonu, patolojik kırık, yaygın yumuşak doku invazyonu ve radyoterapi sonrası yaygın lokal nüks dışında cerrahi girişim, özellikle amputasyon günümüzde sık uygulanan bir yöntem olmaktan çıkmıştır (3,15).

Hastamızın 7 aylık takibinde ilk izlendiği andan itibaren 1'er aylık 3 kür kemoterapi sonrası, hepatosplenomegali, periferik ya da abdominal nodal tutulum ve lokal nüks gözlenmemiştir. Lokal nüksü olmadığı için radyoterapi planlandığı halde uygulanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Bacci G., Jaffe N. Emiliani E. et al.: Therapy for Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone and a Comparison of Results with Ewing's Sarcoma. *Cancer* 57: 1468-1472, 1986.
- Boston H.C.: Dahlin D.C., Ivins J.C., Cupps R.E.: Malignant Lymphoma (So-called Reticulum Cell Sarcoma) of Bone.
- Campanacci M.: "Skeletal Lesions in Systemic Malignant Lymphomas and Primary Lymphoma of Bone" Bone and Soft Tissue Tumors. 1st ed. Springer-Verlag. Wien. New York. Pg: 539-554, (1990).
- Chan J.K.C., Ng C.S. et al.: Anaplastic Large Cell Ki-2 Lymphoma of Bone. *Cancer* 68: 2186-2191, 1991.
- Clayton F., Butler J.J., Ayala A.G., Ro J.Y., Zornoza J.: Non-Hodgkin's Lymphoma in Bone. Pathologic and Radiologic Features with Clinical Correlates. *Cancer* 60: 2494-2501, 1987.
- Dervişoğlu S., Girişken G.: Kemiğin Primer Küçük Hücreli Tümörlerinde Ayırıcı Tanı. *Türk Patoloji Dergisi* 8-1: 9-12, 1992.
- Dosoretz D.E., Raymond A.K. et al.: Primary Lymphoma of Bone. The Relationship of Morphologic Diversity to Clinical Behavior. *Cancer* 50: 1009-1014, 1982.
- Howat A.J., Thomas H., Waters K.D., Campbell P.E.: Malignant Lymphoma of Bone in Children. *Cancer* 59: 335-339, 1987.
- Huvos A.G.: "Skeletal Manifestations of Malignant Lymphomas and Leukemias". Bone Tumors. Diagnosis, Treatment and Prognosis. Edt. J. Mitchell. 2nd ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. Montreal. Sydney. Tokyo. Pg: 625-637, (1991).
- Kluin P.M., Slootweg P.J. et al.: Primary B-cell Malignant Lymphoma of the Maxilla with a Sarcomatous Pattern and Multilobated Nuclei. *Cancer* 54: 1598-1605, 1984.
- Mirra J.M.: Picci P., Gold R.H.: "Lymphoma and Lymphoma-like Disorders". Bone Tumors. Clinical, Radiological and Pathologic Correlation. Edt. J.M. Mirra Vol II, 1st ed. Lea and Febiger. Philadelphia, London. Pg: 1149-1173, (1989).
- Ostrowski M.L., Unni K.K.: Malignant Lymphoma of Bone. *Cancer* 58: 2646-2655, 1986.
- Rosai J.: "Bone and Joints". Ackerman's Surgical Pathology Edt. G. Stamathis Vol II, 4th ed. The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Washington, D.C. Pg: 1499Y1051, (1989).
- Ueda T., Aozasa K. et al.: Malignant Lymphomas of Bone in Japan. *Cancer* 64: 2387-2392, 1989.
- Wold L.E., McLeod R.A., Sim F.H., Unni K.K.: "Malignant Lymphoma Atlas of Orthopedic Pathology. Edt. G.M. Bordin 1st ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. Montreal. Sydney. Tokyo. Pg: 144-149, (1990).