

153 HODGKİN DIŞI LENFOMA VAKASINDA GÖZLENEN KLİNİK TABLO, LABORATUAR BULGULARI VE HISTOPATOLOJİK TANI

Uz.Dr. Meliha NALÇACI (*) • Prof. Dr. Tanju ATAMER (*) • Prof.Dr. Deniz SARGIN (*) • Doç. Dr. Mehmet AĞAN (**) • Prof.Dr. Yüksel PEKÇELEN (*) • Prof. Dr. Yücel TANGÜN (*)

ÖZET: Bu çalışmada 1980-1991 yılları arasında Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısı konulmuş 153 hasta değerlendirildi. Histopatolojik sınıflama Rappaport klasifikasyonu ve Working formülasyonuna göre yapıldı. Hastaların 35 i low grade (LG), 60 i intermediate grade (IG), 16 sı high grade (HG) lenfoma idi. 42 hastada lenfomanın daha ileri sınıflaması yapılamadı. Ekstranodal tutulum 98 hastada mevcuttu. Hastalarımızın 65 inde kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi ile kemik iliğinde lenfoma infiltrasyonu saptandı.

SUMMARY: NonHodgkin's lymphoma: The clinical picture, laboratory findings and histopathologic diagnosis of 153 cases. This study includes 153 patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) diagnosed between 1980-991. The lymphoma was classified according to Rappaport classification and Working formulation. 35 patients had low grade lymphoma, 60 intermediate grade, 16 high grade and 42 lymphoma could not be further classified. Extranodal involvement as present in 98 patients at presentation. 65 patients had lymphomatous involvement of their marrow as detected by aspirate smear and trephine biopsy.

GİRİŞ

Etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olan HDL nin insidensi yaş ilerledikçe artmaktadır (5,7). Başvuru bulguları hastaların 2/3 ünde periferik adenomegali, % 20 sinde ekstranodal tutulum şeklindedir (7.). Kemik iliği tutulumu insidensi % 10 ile % 80 arasında değişmektedir (7,11).

HDL nin tanısı histopatolojik incelemeye dayanmaktadır (2,7,10,11,12). Bu hastalığın sınıflandırılmasına yardım eden birkaç sistem geliştirilmiştir (2,10,11,12). Yapılan çalışmalar birinin, diğerlerine üstün olduğunu gösterememiştir. 1982 yılından beri çalışma sonuçlarını bildirmek ve sistemler arasındaki dönüşümü sağlamak için Working formülasyonunun kullanılması uygun görülmektedir. Rappaport klasifikasyonu da klinik kullanıma uygun olacak şekilde Working formülasyonuna uyarlanabilmektedir (11,12).

Bu çalışmada HDL tanısı konmuş olan 153 hastanın başvuru sırasında klinik evre, laboratuvar bulguları ve histopatolojik tanıları sunulmuştur.

MATERYEL VE METOD

Hastaların klinik evresi Ann-Arbor evreleme sistemine göre belirlendi (7). Hematolojik ve biokimyasal tetkikler için rutin yöntemler kullanıldı. Tüm doku örneklerinin histopatolojik tetkiki Patolojik Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Histopatolojik sonuçlar son 3 yıldır hem Rappaport, hem Working formülasyona göre verilmiş olup (28 vaka), daha önce Rappaport klasifikasyonuna göre verilen sonuçlar (83 vaka) klinik kullanıma uygun Working formülasyonuna uyarlandı (12).

Her iki sınıflamanın yapılamadığı 42 vaka ise sınıflanamayan vakalar olarak ayrıldı. 2 hastaya tanı koymak için 5 er kez lenf düğümü biopsisi yapılırken, 17 vakaya laparotomi yapılması gerekti. Kemik iliği tetkiki ile tanı konan 25 hastadan 7 sine kemik iliği aspirasyonu, 10 una kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapılarak tanı konurken, kemik iliği aspirasyonu normal bulunan 8 hastaya kemik iliği biopsisi yapılarak tanı kondu.

TABLO 1: TEŞHİS İÇİN BİOPSİ ÖRNEKLERİNİN ALINDIĞI VEYA PATOLOJİK İNCELEMİNİN YAPILDIĞI YERLER

	Hasta sayısı	
Yüzeysel lenf düğümü biopsisi*	95	(62)
Kemik iliği tetkiki	25	(16.3)
Laparotomi	17	(11.1)
Organ biopsileri	6	(3.9)
Gastroskopi	5	(3.2)
Seröz sıvı tetkiki	4	(2.6)
Klinik tanı	1	(0.6)

* Bu hastaların 31 inde kemik iliği infiltrate bulundu.

BULGULAR

Hastalarımızın 62 si kadın (% 40.5), 91 i erkek olup, yaş dağılımı 10-85 (median:52) arasında değişmekteydi. Başvuru sırasında 60 hasta yatırılmış, 93 hastaya ise poliklinik koşullarında tanı konulmuştur.

Hastaların çoğunda histopatolojik tanıya götüren doku doku örneği lenf düğümü biopsisi yapılarak elde edilmiştir. Teşhis için biopsi örneklerinin alındığı ya da patolojik tetkik yapıldığı yerler tablo 1'de özetlendi.

Laparotomi yapılan 17 hastadan 7 sinde intraabdominal lenf düğümü, 4 ünde dalak, 3 ünde barsak, 3 ünde mideden alınan örneklerle tanıya gidildi. Organ biopsileri testis, kemik, over omentum, meme biopsileri ile nefrektomi ve tonsillektomi ile çıkarılan organların histopatolojik tetkiki şeklinde sıralanabilir.

Hastalarımızın başvuru şikayetleri tablo 2'de, fizik muayene bulguları tablo 3'de gösterildi. En önemli şikayet lenfadenomegali olup, bunu halsizlik olması izlemekteydi. En sık rastlanan muayene bulguları ise sırası ile lenfadenomegali, cilt renginin soluk bulunması ve hepatosplenomegali idi. Fizik muayenesi normal bulunan 10 hastadan 6 sı mevcut tek lenf düğümü çıkarılarak gönderilmiş, 2 şer hastaya ise laparotomi ve gastroskopi ile tanı konmuştu.

Hastaların 1'i (% 0.6) I. evrede, 12'si (% 7.8) II. evrede, 42'si (%27.4) III. evrede, 98'i (%64) IV. klinik evrede idi. Sistemik semptomlar 61 hastada (%39) mevcuttu. Ekstranodal tutulum 57 hastada kemik iliği, 8 hastada kemik iliği ile birlikte diğer ekstranodal organ tutulumu, 33 hastada ise kemik iliği dışında ekstranodal organ tutulumu şeklinde idi.

Laboratuvar bulguları tablo 4'de özetlendi. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda anemi, lökositöz, lökopeni ve trom-

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

** İstanbul Tıp Fakültesi, Patolojik Anatomi Anabilim Dalı

TABLO 2: HDL'Lİ 253 HASTANIN BAŞVURU ŞİKAYETLERİ

	Hasta sayısı (%)	
Lenf düğümü büyümesi	73	(47.7)
Halsizlik	54	(35.2)
Kilo kaybı	42	(27.4)
Terleme	26	(16.9)
Ateş	25	(16.3)
Karın ağrısı	19	(12.4)
Nefes darlığı	11	(7.1)
İshal	9	(5.8)
Kaşıntı	6	(3.9)
Bacaklarda şişlik	4	(2.6)

TABLO 3: HDL'Yİ 153 HASTANIN FİZİK MUAYENE BULGULARI

	Hasta sayısı (%)	
Yüzeysel lenfadenomegali	94	(61.4)
Solukluk	65	(42.4)
Hepatomegali (ort.6 cm.)	54	(35.2)
Splenomegali (ort.7 cm.)	49	(32)
Batında kitle	21	(13.7)
Tonsilla hipertrofisi	10	(6.5)
Bacaklarda ödem	8	(5.2)
Vena cava superior send.	4	(2.6)
Plevra epanşmanı	4	(2.6)
Asit	3	(1.9)
Cilt lezyonu	3	(1.9)
Subikter	2	(1.3)
Normal fizik muayene	10	(6.5)

bositopeninin anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi. En önemli anemi nedeni kemik iliği infiltrasyonu olarak belirlenirken, 2 hastada otoimmün hemolitik anemi (direkt Coombs testi pozitif) olduğu saptandı.

(+) toraks radyolojisi mediastinal genişleme (21 hasta), plevral sıvı (4 hasta), hiler dolgunluk (17 hasta) şeklinde bulunurken, (+) batin ultrasonografik tetkiki ile 10 hastada hepatosplenomegali, 13 hastada paraaortik adenomegali bulundu. Protein elektroforezi bozuklukları hipotalbüminemi (20 hasta), hipergamaglobulinemi (22 hasta), alfa 2 globulin artışı (9 hasta), M bandı olması (3 hasta-ort. 3.9 g/dl) şeklinde belirlendi.

Tablo 5'de histopatolojik tetkik sonuçlarına göre nodal ve ektranodal tutulum oranları gösterildi. Ektranodal tutu-

TABLO 4: HDL'Lİ 153 HASTAMIZIN ÇEŞİTLİ LABORATUVAR BULGULARI

	Hasta sayısı (%)		Ort.değer
1) Hematolojik tetkikler: (toplam hasta)	Kİ(+) (65)	Kİ(-) (88)	
Anemi	37(56.9)	28(31.8)	Hb:8.4 g/dl
Lökositoz	21(32.3)	14(15.9)	31 bin /mm3
Lökopeni	10(15.3)	5(5.6)	2100/mm3
Trombositoz	1(1.5)	4(4.5)	520 bin/mm3
Trombositopeni	31(47.6)	4(4.5)	80 bin/mm3
Lökoeritroblastoz	8(5.2)		
Lenfositoz	28(18.3)		
2) Diğer tetkikler:			
(+) toraks radyolojisi	(n.99)	42(42.4)	
(+) batin ultrason/B	(n.35)	23(65.7)	
Yüksek sedimantasyon	(n.114)	86(75.4)	
Hiperürisemi	(n.89)	14(15.7)	8.8 mg/dl
LDH artışı	(n.59)	28(47.4)	750 ü.
Fibrinojen artışı	(n.13)	8(61.5)	660 mg/dl
Protein elektroforezinde bozukluk	(n.103)	54(52.4)	

(Kİ: Kemik iliği)

lum başta kemik iliği olmak üzere, diğer lenfoid organlar (dalak, tonsilla, barsak), dişeti, mide, böbrek, göz, kemik, over, omentum, testis, meninks, seröz sıvı ve meme şeklinde bulunmuştur.

Rappaport ve Working formülasyonuna göre sınıflandırılmadıkları için ayrı olarak ele alınan 42 hastadan 1 ine klinik tanı kondu, 25 hastaya kemik iliği tetkiki ile, 4 hastaya seröz sıvı tetkiki, 4 hastaya dalak, 8 hastaya mide ve barsak biopsilerinin tetkiki ile tanı kondu.

TARTIŞMA

HDL tanısı histolojik ve sitolojik olarak konulan 153 hasta değerlendirmeye alındı. Histopatolojik tetkikler için Patolojik Anatomi Anabilim Dalı ile işbirliği yapıldı. HDL tanısı Working formülasyonuna göre değerlendirildi. Rappaport klasifikasyonuna göre verilen sonuçlarda bu formülasyona uyarlandı (11,12). Bu uyarlama yapılamayan 42 vaka ayrı olarak değerlendirildi.

HDL erkeklerde sık görülmekte olup., median yaş değişik serilerde 56 ile 59 arasında değişmektedir (4,5,9). Serimizde kadın/erkek oranı 2/3, median yaş 52 olarak bulundu. Ekstranodal başlangıç % 17 ile % 53 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (9). Vakalarımızın % 64 ünde ekstranodal tutulma mevcuttu.

Başlangıç bulgusu 2/3 hastada lenfadenomegalidir. Otopsi bulgusu olarak karaciğer tutulması % 50, dalak tutulması % 40 vakada vardır (7).

Hastalarımızın % 61 inde yüzeysel lenfadenomegali bulunurken, hepatomegali % 35, splenomegali % 32 oranında saptandı.

Intratorasik tutulma başlangıçta vakaların % 20-40 ında ortaya çıkar ve bazen vena cava superior sendromu oluşturabilir (6,7). Pulmoner tutulum mediastinal tutulum, plevral tutulum ve hiler dolgunluk şeklinde hastalarımızın % 42 sinde tespit edilirken, vena cava superior sendromu sıklığını % 2.6 olarak bulduk.

Conlay ve arkadaşları 317 vakalık bir seride kemik iliği tutulumunu % 32 olarak bulmuşlardır (1). Vakalarımızın % 42.4 ünde kemik iliği tutulumu olduğunu, 8 vakada bu infiltrasyonun sadece biopsi ile belirlendiğini tespit ettik. Bu sonuç aspirasyonu negatif olsa bile HDL lı hastalarda mutlaka kemik iliği biopsisi yapılması gerektiği düşüncesini desteklemektedir (6).

HDL vakalarının % 80-92 sinin III. ve IV. evrede olduğu bildirilmektedir (7,8,11). Biz de bu oranı % 91.5 olarak bulduk. HDL da sistemik semptomların görülme sıklığı % 20-30 arasında değişmektedir (5,7,11). Bu oran bizim hastalarımızda % 39 olarak daha fazla bulundu.

Hastalarımızın 17 sinde tanıya varmak için laparotomi yapılması, 2 hastada ise biopsilerin 5 er kez tekrarlanması gerekmiştir.

HDL lı hastaların % 33 ü LG, % 62 si İG, % 5 i HG olarak

TABLO 5: HİSTOPATOLOJİK TETKİK SONUÇLARINA GÖRE NODAL EKSTRANODAL TUTULUM

	Hasta Sayısı				
	LG	İG	HG	Diğer	Toplam
Nodal	22	28	5	-	55
Eksranodal	2	5	1	41	49
Nodal+ekstranodal	11	27	10	1*	49
Toplam	35	60	16	42	153
Kİ tutulumu olanlar	10(%28)	22(%36)	8(%50)	25	65

* Klinik tanı kondu.

dağılmaktadır (10). Kemik iliği tutulumu LG lenfomada % 30-71, İG lenfomada % 10-34, HG lenfomada % 12-50 olarak bulunmaktadır (11). Hastalarımız içinde histopatolojik sınıflamanın yapılabildiği 111 vakadan 35 i LG(%31.5), 60 i İG (%54), 16 sı HG(%14.4) olarak bulunmuştur. Bizim serimizde HG sıklığı literatüre göre biraz daha fazladır. Biz LG lenfomada kemik iliği infiltrasyonunu % 28, İG lenfomada %36, HG lenfomada ise %50 oranında bulduk. Bizim serimizde kemik iliği tutulumunun daha sık görüldüğü ve oranların HG lenfomada daha yüksek olduğu saptandı.

Primer dalak lenfoması seyrek görülmektedir(3). 4 vaka da(%1.6) splenik lenfoma olduğunu tespit ettik.

HDL da tedavi başlamadan önce tespit edilen aneminin ilik infiltrasyonu, kronik hastalık anemisi, gastrointestinal sistem kanaması, hipersplenizm, hemoliz nedeni ile ortaya çıktığı bilinmektedir(7). Vakalarımızın 65 inde anemi saptanmış olup, kemik iliği infiltrasyonu en önemli anemi nedeni olarak bulundu. Kemik iliği tutulumu olan grupta ayrıca lökosit ve trombositopeninin de sık görüldüğü saptandı.

Lökoeritroblastoz % 1.9 oranında başlangıç bulgusudur (1). 8 hastamızda (%5.2) lökoeritroblastoz tespit edilmesi, bizim serimizde kemik iliği infiltrasyonu oranının fazla olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak başvuru sırasında hastalarımızın çoğunun ileri evrede olduğu, başta kemik iliği olmak üzere ekstranodal tutulumun sık görüldüğü ve sistemik semptomların fazla olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Conlan, M.G., Armitage, J.O., Bast, M., Weisenburgen, D.D. Clinical significance of hematologic parameters in nonHodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer* 67:1389, 1991
2. Ersboll, J., Schultz, H.B., Hougaard, P. et al. Comparison of the Working formulation of nonHodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel and Lukes-Collins classifications. *Cancer* 55: 2442, 1985.
3. Falk, S., Stutte, H.J. Primary malignant lymphomas of the spleen. *Cancer* 66: 2612, 1990.
4. Gallagher, C.J., Gregory, W.M., Jones, A.E. et al. Follicular lymphoma: Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4: 1470, 1986
5. Joensuu, H., Kleim, P.J., Söderström, K., Jalkanen, S. Comparison of S-Phase fraction, Working formulation and Kiel classification in nonHodgkin's lymphoma. *Cancer* 68: 1561, 1991
6. Juliusson, G., Abrahamsen, A.F., Cavallin-Stahl, E. et al. Management of nonHodgkin lymphoma in adults in Scandinavia, United Kingdom and the Netherlands. *Rev Oncol* 2: 135, 1989
7. Laster, E.P., Ultman, J.E. Lymphoma. *Hematology* Ed Williams fourth ed. McGraw-Hill company 1067, 1990
8. Licht, J.D., Bosserman, L.D., Andersen, J.V. et al. Treatment of low grade and intermediate grade lymphoma with intensive combination chemotherapy results in long term disease-free survival. *Cancer* 66:632, 1990
9. McLaughlin, P., Fuller, L.M., Velasquez, W.S. et al. Stage I, II follicular lymphoma. Treatment results for 76 patients. *Cancer* 58: 1596, 1986.
10. Newell, G.R., Cabanillas, F.G., Hagemeister, F.J., Butler, J.J. Incidence of lymphoma in the US classified by the Working formulation. *Cancer* 59 857, 1987.
11. Simon, R., Durrleman, S., Hoppe, R.T. et al. The nonHodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Ann Int Med* 109: 939, 1988.
12. The nonHodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer institute sponsored study of classifications nonHodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112, 1982