

Burkitt Lenfoma

Hacettepe Çocuk Hastanesinde görülen 32 vakanın patolojik incelenmesi ve Afrikalı Çocuklardakilerle karşılaştırılması

Dr. B. TINAZTEPE*

Dr. S. GÖĞÜŞ**

Dr. K. TINAZTEPE***

Burkitt Tümörünün ilk klinik tanımlanması 1958 de Uganda da D. Burkitt tarafından yapılmıştır.^{1,2} Afrikalı çocuklarda sıklıkla görülen daha çok çenede yerleşen bu tümörün sonradan yapılan patolojik çalışmalarla Malign lenfoma olduğu anlaşılmıştır.^{2,3,4,5,6} Burkitt tümörlü çocukların belirli bir klinik görünüşü ve tümör morfolojisinin tanımlayıcı özellikleri vardır. Burkitt tümörü Afrikadaki kadar sık olmamakla beraber memleketimiz de dahil olmak üzere dünyanın bir çok yerlerinde görülmektedir.^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} Bu nedenle Afrika lenfoması **değimi** yerine Burkitt isminin kullanılışı daha uygun görünmektedir.

Tümörün klinik belirtileri şöyle özetlenebilir.^{9,5,27,28}

1. Çabuk büyüyen ve tedavi edilmediği takdirde süratle öldürücü olan solid bir tümördür.
2. Belirgin olarak çocukluk çağı tümörüdür. Fakat herhangi bir yaş grubunda da görülebilir.
3. Primer tümör ekseriyetle periferik lenf nodu dışında abdominal lenf nodu ve visserlere lokalizedir. Tümör genellikle birden fazla yerleşim yeri gösterir. Abdominal ve pelvik organlar, retroperitoneal yumuşak dokular, yüz kemikleri ve diğer kemikler, tiroid

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Patoloji Bölümü Çalışmalarından.

(*) Aynı Fakülte Patoloji Profesörü.

(**) Aynı Fakülte Pediatri Doçenti.

(***) Aynı Fakülte Pediatri Profesörü ve Pediatrik Patolojist.

bezi, tükrük bezleri, santral sinir sistemi, gibi yerleşim yerlerinin bir veya birden fazlasında görülebilir.

Çene veya yüz ile birlikte gonadlarda iki taraflı olarak tümörün yerleşim göstermesi, hastalığın karakteristik özelliklerindedir. Tümörün dalak, mediastinum ve akciğerlerde görülmesi sık değildir. Periferik lenf nodüllerinde görülmesi ve lösemi nadirdir. Tümörün Waldeyer halkasında görülmesi, Amerika Birleşik Devletlerinde ve İngiltereden rapor edilmiştir, buna mukabil Afrikadaki Burkitt tümörlü vakalarda nadir olarak rastlanmıştır.^{67 127 23}

Bazen parapleji Burkitt tümörünün ilk klinik belirtisi olabilir²⁶. Bu belirti, retroperitoneal tümörün basıncına ikincil olarak kan akımının engellenmesiyle kordun infarksiyonu neticesinde gelişebilir. Benzer durum tümörün meningeal yayılımı sonucu da ortaya çıkabilir.

Burkitt tümörlü vakalarda genellikle periferik kanda belirgin bir lökemik tablo olmamakla beraber kemiklerde noduler tümör depolanması görülebilir. Kemik iliğinin Burkitt tümörü tarafından yaygın infiltrasyonu preterminal ve terminal devirlerde olmaktadır. İlerlemiş vakalarda az sayıda tümör hücrelerinin periferik kanda görülmesi mümkündür. Bununla beraber Amerika Birleşik Devletlerinde kemik iliği yayılımının hastalığın oldukça erken bir devrinde görülebileceği de rapor edilmiştir²³.

Bu çalışmanın amacı 1966-74 yılları arasında Hacettepe Çocuk Hastahanesi pediatrik patoloji bölümünde histopatolojik olarak tanımlanan 32 Burkitt tümörü vakasının klinik ve patolojik özelliklerini belirtmek ve Afrikadan bildirilen vakalarla karşılaştırarak benzer ve değişik yönlerini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Vakaların hepsinde doku tanısı vardır. [İki vakada tam postmortem tetkik hariç diğer vakalarda materyel cerrahi biopsi ile elde edilmiştir.]

Bütün tümörler % 10 luk formalin ve zenker solusyonlarında tesbit edilmiştir. Bir kısmından da, tespit olmamış taze tümör elde edilebildiğinde imprint yapılarak hazırlanan preparatlar Giemsa, Oil red O ve Pas ile, Parafin blok kesitleri Hematoxylen ve Eosin, PAS, Methyl Green-Pyronine ve Frozen kesitleri ise Oil red O ile boyanmıştır. Tümörün Burkitt tümörü olarak tanımlanmasında 1969

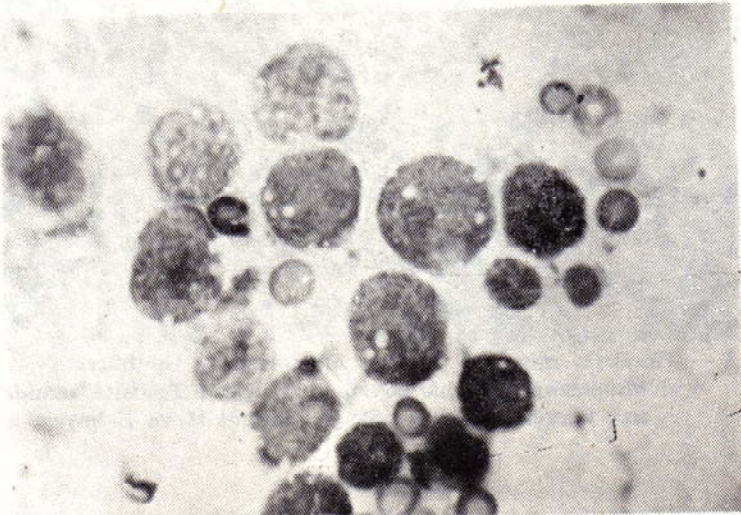
da yayınlanmış Dünya Sağlık teşkilâtı (WHO) kriterleri esas olarak alınmıştır⁶. Bu histopatolojik kriterleri şöyle özetleyebiliriz.

Tümörde iki tip hücre görülür.



Şekil : 1 — Tümörün monoton hücresel yapısı H ve E boyası x 100.

1. Tümörü oluşturan hücreler : Bunlar büyüklük ve şekil yönünden belirli bir farklılık göstermeyen diferansiye olmamış lenforetiküler hücrelerdir. Şekil: 1. Bunlarda mitotik aktivite yüksek-



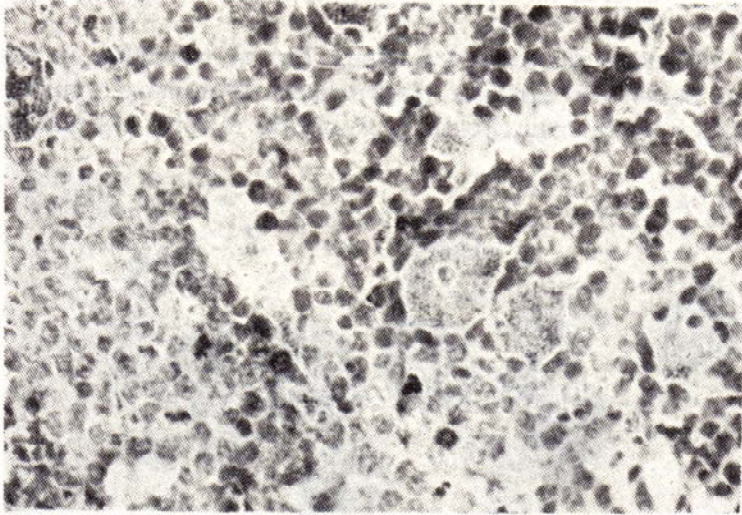
Şekil : 2 — Tesbit olmamış tümörden hazırlanan imprintlerde vakuollerin görülüşü Giemsa x 950.

tir, nüveleri lenfositlerden daha büyüktür ve nukleoluslar belirgin olup umumiyetle 2-5 adettir. Sitoplazmaları ise dar, amfolitiktir ve vakuoller ihtiva eder. Bu vakuoller bilhassa imprint yapılarak hazırlanan preparatlarda Oil immersiyon objektiviyle daha iyi bir şekilde görülür. (Şekil 2). Sitoplazmanın RNA muhtevası fazla olduğu için Methyl-green-Pyronin Y tetkikleri ile pyroninofili tesbit edilir. Oil red O ile boyamada ise gerek tümör hücreleri içinde, gerek non-neoplastik histiositlerin içlerinde bol miktarda kaba yağ damlacıkları görülür.

Tümör hücrelerinin büyük bir ekseriyeti PAS negatiftir. Retikülüm boyası ile de tümörün destek dokusunun ve retikulin liflerinin az olduğu tesbit edilir.

2. Bu tip hücreler sitoplazması bol, soluk renkli ve içlerinde fagositik kırıntılar bulunan histiositlerdir. Bu hücreler tümöre «yıldızlı gök görünümünü» verirler. Şekil: 3. Bu görünüm bu tümör için oldukça karakteristik fakat patognomonik değildir.

Vakaların klinik dosyaları incelenmiş, başlangıçtaki ve hasta takibindeki organ lokalizasyonları kayıt edilmiştir.



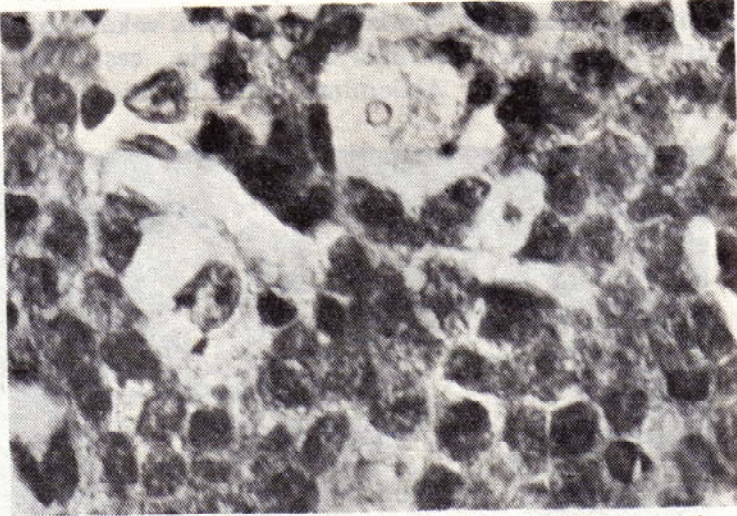
Şekil : 3 — Tümörün monoton yapısını oluşturan iki tip hücre:

a) Sitoplazmaları açık boyanan ve içinde fagosite madde bulunan hücreler (yıldızlı gök görünümü) H ve E boyası x 400.

BULGULAR

Yaş ve cins 32 vakadan 24'ü erkek olup erkek/kız oranı serimizde 3/1 dir. Afrika serilerinde bildirilen oran ise 2.1/1 dir. En

küçük vakamız 2, en büyük vakamız ise 14 yaşında idi. En fazla vaka 4-6 yaş arasındadır. Tanı yapıldığı zaman yaş ortalaması 5.3 tü. Afrikadan bildirilen yaş ortalaması ise 6 yaştır.

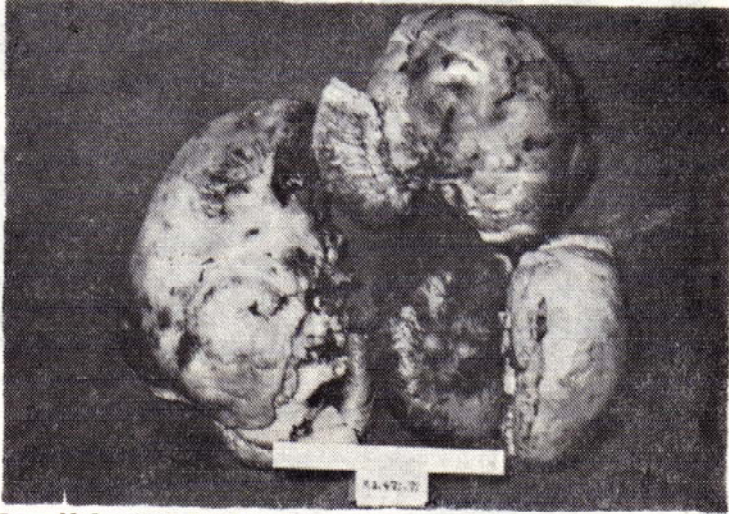


b) Fagosite hücreleri arasında görülen lenfoblast veya immatür retikulum hücreleri H ve E boyası x 950.

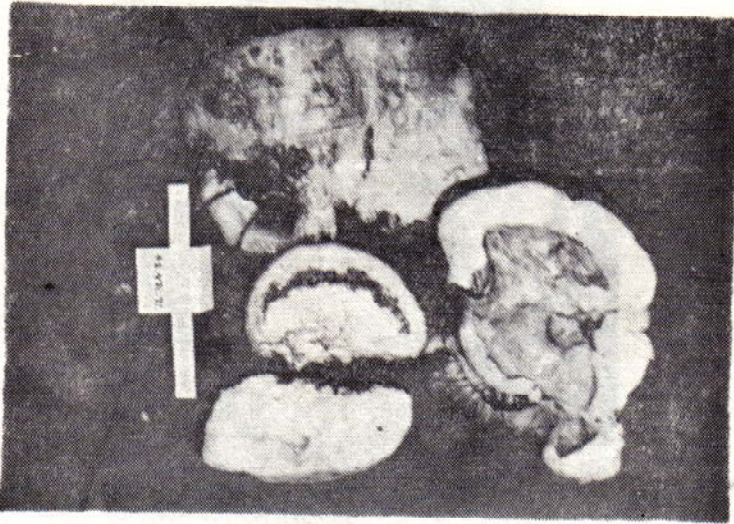


Şekil : 4 — Çene kemiğinde Burkitt tümörü olan hastanın yüz görünümü.

Tümörün lokalizasyonu : 25 vakada abdomende 4 vakada çene ve yüzde (şekil 4) 2 vakada hem çene hem de abdomende 1 vakada paravertebral adaleler arasında idi. (Tablo - I). Abdomende lokalizasyon gösteren vakalarda karında şişlik ve karın ağrısı başlıca semptomlardır. Halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık vakaların % 80 inde mevcuttur. Palpasyonla karında birden fazla çeşitli büyüklükte kitleler tesbit edilmiştir. Abdominal kitleli hastaların 5 tanesinde



Şekil : 5 — Abdominal Burkitt tümörlü bir vakada over, tubalarda ve barsak cidarında tümör.



Şekil : 5 — Şekil 5'teki tümörün kesit yüzü.

plevrada mayi toplanmiştir. Yüz tümörü olan 6 vakada lokalizasyon 2 vakada sadece mandibula 2 vakada hem maksilla hem mandibula, bir vakada sfenoid sinus ve orbita içinde bir vakada nazofarenks ve burunda bulunmuştur. Santral sinir sistemi infiltrasyonu gösteren 4 vakanın biri ilk müracaatındaki ortiba tümörünün ilerlemesi ve yayılarak gelişmesi ve beyin omurilik sıvısında tümör hücrelerinin görülmesi ile tanımlanmıştır. Paravertebral adaleler arasında kitlesi olan bir hasta parapleji ile müracaat etmiştir. Bu hastada miyelografide L (4-5) seviyesinde blok tesbit edilmiştir. Tiroidde metazastlar yuvarlak düzgün yüzeyle mobil veya fikse sert olarak 8 hastada bulunmuştur. 2 Vakada over iki vakada da testislerde metastaz bulunmuştur (Şekil: 5-6). Ayrıca böbrekler, karaciğer, ince ve kalın barsaklar mezenterik ve paraaortik lenf nodları abdominal vakalarda hadiseye oldukça sıklıkla katılmaktaydı. Kemik iliğinde 4 vakada atipik vakuollü blast ve 1 vakada lösemiye dönüşüm görülmüştür. (Tablo - II). Tümörün hastalardaki organ dağılımı tetkiki klinikte belirli olan tümörün biopsileri ile yapıldığından ve postmortem tetkiklerin sadece 2 vakada yapılabilmesi nedeniyle tümörün organlardaki dağılımını kesin olarak belirtmiyoruz.

TARTIŞMA

Afrikada çocukluk çağı malign tümörlerinde lenfomaların en sık görülen tümör olduğu ve Burkitt tümörünün lenfomalar içinde % 48-70 gibi yüksek bir sıklıkla görüldüğü yayınlamıştır.^{23, 24} Hastanemizde çocukluk çağı tümörleri ile ilişkisi olan bir çalışmada 839 malign tümör içerisinde malign lenfomaların % 22,2 oranında görüldüğü tesbit edilmiştir²⁵. Ayrıca Hodgkin tümörünün % 47 oranı ile malign lenfomalar içinde en sık görülen bir tip olduğu da belirtilmiştir²⁵. Bu çalışmaya ise 1967-74 yılları arasında görülen 341 malign lenfoma vakası alınmış ve bunun 38 zinin (% 11 oranında) Burkitt tipinde olduğu bulunmuş fakat değişik nedenlerle 32 si bu çalışma için tetkike yeterli görülmüştür. 1966 yılında tanımlanan ve neşredilen ilk vakamızdan sonra 1967-70 yılları arasında on vaka ve sonraki 4 yıl içinde ve 27 Burkitt tanısı yapılmıştır. Vakaların senelere dağılımındaki artış tümör artışından olmayıp tümör tanımlanmasındaki özelliklerin daha iyi bilinmesi nedenine bağlıdır. Hastanemizde görülen Türk çocuklarındaki Burkitt tümörü Afrikalı çocuklara göre 5-6 defa düşük oranda görülmüştür. Afrikalı çocuklardaki kadar sık olmasa da bu tümörün memleketimizde nadir olmadığı kanısını vermiştir. Afrikalı çocuklardaki karakteristik çene (% 50-60) ve yüz kemiği lokalizasyonu (bu oran daha da artıyor)

bizim serilerde vakaların ancak 6 sında takriben (1/5 inde)^{24, 25} vardır. Bu lokalizasyonda laboratuvarımızda değişik malign tümör tiplerinin bulunuşu ve bunlar içinde en sık embriyonel rabdomiyosarkomların görülüşü ile de Afrikalı çocuklardan ayrılır. Bu ve bundan önceki serilerimizde Burkitt tümörünün abdominal şekli takriben % 80 oranında bulundu. Halbuki abdominal şeklin Afrikalı çocuklarda görülüşü % 30 oranında bildirilmiştir.^{24, 25, 26} Serimizdeki vakaların Burkitt tümörlü Afrikalı çocuklarla benzer yönleri yalnız yaş ve cinsiyet oranlarının yakın olmasına inhisar etmektedir. Vakalarımızdaki klinik karakteristik bulguların nispeten sınırlı oluşu patolojik tanımın önemini belirtir. Bu yönden imprint için dokuların tespit edilmeden ve hemen laboratuvara ulaşması, rutin tetkik sırasında tümör biyopsilerinin bir kısmının özel tetkiklerin yapılması için saklanması gerekli olduğunu belirtmekte yarar vardır. Methyl-Green-Pyronin metodlarından Trevan, Kurnicks gibi metodların elimizde her zaman beklenen sonucu vermemesi yönünden D'Ablaing 1970 de tarif ettiği metod denenmiş ve devamlı başarılı sonuç aldığımız için son senelerde hep bu metodu kullanıyoruz. Tekniğin basitleştirilmiş oluşu, nüklear sitoplasmik diferansiyasyonun belirli oluşu gibi bu metodun tavsiyeye değer diğer özellikleri vardır.

Özel tetkikleri zorunlu kılan bir neden de çocukluk çağı lenfomalarının Burkitt tipi dışında diğer lenfoma tiplerinde de yıldızlı gök manzarasının görülmüş olması ve dolayısıyla bu tümörlerden ayırmak zorunluluğudur.

Vakaların tedaviye cevapları bu çalışmanın gayesine girmemektedir. Prognozla ilişkin hastaların takibinde bilinen zorluklar nedeniyle ve ne tedavi görmüş olursa olsun 38 vakanın 1972 ye kadar takip edebildiğimiz 20 sinde ölümün vasati 2.8 ay içinde olduğu bulunmuştur²⁰. Bu bulgu hastaları kötü bir prognozun beklediğine işaret eder. Yeni tedavi yöntemlerinin iyimser yönlerinin de vakalarımızdaki kötü prognoza etkilerini izleyeceğimizi ümit ediyoruz.

Vakalarımızdaki Burkitt tümörünün mikroskopik özelliklerinin aynı oluşuna rağmen klinik bulguların sınırlı benzerliğine karşıt değişik yönlerinin bulunuşu, bu tip tümörlerin Türk çocuklarında tanımlanmasında ve prognozlarını değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

ÖZET

Hacettepe Çocuk Hastahanesi Pediatrik Patoloji Bölümünde mikroskopik tanı alan 32 Burkitt tümörü vakası klinik-patolojik olarak incelenmiş ve Afrikadaki çocuklarda görülenlerle karşılaştırılmıştır. Serimizdeki vakaların Afrikalı çocuklarla benzer yönleri yaş ve cinsiyet oranlarının yakın olmasıdır. Buna mukabil Malign lenfomalar içinde 5-6 defa daha düşük oranda bulunması ve abdominal şeklinin çene şekline göre daha sık görülmesi yönünden farklılık göstermiştir.

TABLO — I

Hacettepe Çocuk Hastahanesinde Doku Tanısı Alan 32 Burkitt Vakasında Tümör Lokalizasyon Dağılımı:

Lokalizasyon	Vaka sayısı	%
Abdomen	25	78.1
Çene	4	12.5
Abdomen + Çene	2	6.3
Paravertebral adeleler	1	3.1
32 Toplam		

TABLO — II

Hacettepe Çocuk Hastahanesinde Tanı Alan 32 Burkitt Tümörü Vakasında Tümörün Yerleşim Bölgeleri ve Bunlarla İlişkili Klinik Bulgular:

Hikâye ve klinik seyirdeki bulgular	İlk müra- caatındaki vaka sayısı	Takibinde vaka sayısı	Toplam vaka	%
Karındaki kitle	27	—	27	84,4
Çene ve yüzde kitle	6	—	6	18
Plevrada sıvı	4	1	5	15
MSS infiltrasyonu	1	3	4	12
Parapleji	1	—	1	3
Tiroide Tümör	8	—	8	25
Gonadlarda Tümör	3	1	4	12

Böbrekte Tümör	3	—	3	9
Çene dışı kemikte tümör	2	—	2	6
Karaciğerde Tümör	4	—	4	12
Periferik Lenfadenopati	3	1	4	12
Mediastinal Lenfadenopati	3	—	3	9
Mezenterik Lenfadenopati	20	—	20	62
Kemik iliğinde tümör hücreleri	3	1	4	12

KAYNAKLAR

- 1 — Burkitt, D.: A sarcoma involving the jaws in African children, Br. J. Surg. 46:218, 1958.
- 2 — Burkitt, D.P., and Wright, D.H.: Burkitt's Lymphoma, Edinburg, E.S. Livingstone, 1970.
- 3 — O'Connor, G.T., and Davies, J.N.: Malignant tumors in African children with special reference to malignant lymphoma, J. Pediatr. 56:524, 1960.
- 4 — Burkitt, D., and O'Connor, G.T.: Malignant lymphoma in African children. I.A. clinical syndrome, Cancer 14:258, 1961.
- 5 — O'Connor, G.T.: Malignant lymphoma in African children II.A. pathological entity, Cancer 14:270, 1961.
- 6 — Berard, C.W. et al.: Histopathological definition of Burkitt's tumor, Bull. W.H.O. 40:601, 1969.
- 7 — Say, B., Hoşal, N., and Tınaztepe, B.: A case of lymphosarcoma resembling Burkitt's tumor in a Turkish Child, Int. J. Cancer 2:610, 1967.
- 8 — Çavdar, A.O., et al.: Burkitt tümörü vakaları, Kanser 1:537, 1971.
- 9 — O'Connor, G.T., Rappaport, H., and Smith, E.: Childhood lymphoma resembling «Burkitt's tumor» in the United States, Cancer 18:411, 1965.
- 10 — Dorfman, R.F.: Diagnosis of Burkitt's tumor in the United States, Cancer 21:563, 1968.
- 11 — Cohen, M.H., Bennett, J.M., Berard, C.W., et al.: Burkitt's tumor in the United States, Cancer 23:1259, 1969.
- 12 — Wright, D.H.: Burkitt's tumor in England. A comparison with childhood lymphosarcoma, Int. J. Cancer 1:503, 1966.
- 13 — Delemarre, J.F., Hollander, C.F. Frenkel, M., et al.: A case of a so-called «Burkitt tumor» in a Dutch boy, Int. J. Cancer 2:594, 1967.
- 14 — Shanmugaratnam, K., Tan, K.K., and Lee, K.W.: Lymphoma of the Burkitt type in Singapore, Int. J. Cancer 2:576, 1967.

- 15 — Ahlqvist, J., and Wallgren, G.R.: A case of Burkitt's lymphoma in Finland, *Int. J. Cancer* 2:581, 1967.
- 16 — Ahlström, C.G., Andersson, T., Klein, G. et al.: Malignant lymphoma of «Burkitt type» in Sweden, *Int. J. Cancer* 2:583, 1967.
- 17 — Aramsri, B. Piyaratn, P., Kambhu, P., et al.: Burkitt's tumor in a Thai patient, *Int. J. Cancer* 2:586, 1967.
- 18 — Bai, B.M., and Agrawal, K.L.: A case of Burkitt's lymphoma in India, *Int. J. Cancer* 2:588, 1967.
- 19 — Evensen, A., and Iversen, O.H.: A case of Burkitt's tumour from northern Norway, *Int. J. Cancer* 2:569, 1967.
- 20 — Hall, R.K., and Cussen, L.J. Burkitt's tumor an Australian case, *Int. J. Cancer* 2:599, 1967.
- 21 — Kalbian, V.: A case of Burkitt's lymphoma in an Arab child from Jordan, *Int. J. Cancer* 2:603, 1967.
- 22 — Krishnappa, A., and Burke, T.A.: A case of Burkitt's lymphoma in Johore, west Malaysia, *Int. J. Cancer* 2:603, 1967.
- 23 — Levine, P.H. and Cho, B.R.: «Burkitt's lymphoma» Clinical Features of North American Cases. *Cancer. Research.* 34:1219, 1974.
- 24 — Morrow, R.H., Introduction.: Burkitt's lymphoma in Africa, *Cancer Research* 34, 1211, 1974.
- 25 — Tel, N.: Çocukluk Çağı Malign Tümörleri arasında Hodgkin hastalığının yeri ve 157 vakanın histopatolojik analizi. *Patoloji İhtisas Tezi* 1975.
- 26 — Tınaztepe, B., Işık, T., Tınaztepe, K.: Burkitt lymphoma: *Türk. ' Pediatris* 15:129, 1973.
- 27 — Marsden, H.B., and Steward, J.K.: Recent Results in Cancer Research No: 13, Tumors in Children, New York, Springer-Verlag, 1968, p.19.
- 28 — Stevens, D.A., O'Connor, G.T., Levine, P.H., and Rasen, R.B.: Acute Leukemia with «Burkitt lymphoma cells» and Burkitt's lymphoma, *Ann. Intern. Med.* 76:967, 1972.
- 29 — Edington, G.M., and Maclean, C.M.: Incidence of the Burkitt tumor in Ibadan, Western Nigeria, *Br. Med. '.* 5378:264, 1964.
- 30 — Burchanel, J.H., and Burkitt, D.: Treatment of Burkitt's Tumor, UICC monograph series. Vol. 8, New York, Springer-Verlag, 1967.