

Tonsil maligniteleri arasında lenfoproliferatif hastalıkların dağılımı

The distribution of lymphoproliferative diseases among tonsillar malignancies

Gülşah KAYGUSUZ, Cevriye CANSIZ, Işın KUZU, Serpil DİZBAY SAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Bölümümüzde daha önce değerlendirilen tonsillektomi vakalarında belirlenen patolojilerin dağılımı, lenfoproliferatif hastalık tutulum oranları ve tiplerini belirlemeyi amaçladık ve sonuçlarımızı literatür bilgileri ışığında gözden geçirdik.

Materyal ve Metod: Ocak 2000-Mayıs 2008 tarihleri arasında incelenen 491 hastaya ait tonsillektomi materyallerinin patoloji raporları taranmıştır.

Bulgular: Sırasıyla 33 hastada (%6) lenfoma, 22 hastada (%4) tonsiller yassı hücreli karsinom, 1 hastada (%1) plazmasitoma ve 2 hastada (%1) malign melanom özelliğinde toplam 58 hastada malignite infiltrasyonu görülmüştür. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (22 hasta, %66) en sık rastlanan lenfoma tipidir.

Yorum: Tonsil yerleşiminde gözlenen neoplaziler arasında serimizde lenfomalar, diğer serilerin aksine ilk sırada yer almaktadır. En sık diffüz büyük B hücreli lenfomalar görülmektedir. Özellikle erişkin hastalarda, belirlenmiş klinik risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda tonsillektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinin gerekli olduğu görüşünderiz.

Anahtar sözcükler: Tonsil, lenfoma, malignite

ABSTRACT

Aim: We aimed to determine the type and distribution of pathological conditions and lymphoproliferative disorders in examined tonsillectomy specimens, and to review our results in view of the literature findings.

Material and Methods: The pathology reports of 491 tonsillectomy specimens diagnosed between January 2000-May 2008 were screened.

Results: Totally 58 cases showing malignant infiltration in the tonsil composed of lymphoma (n:33-6%), squamous cell carcinoma (n:22-4%), plasmacytoma (n:1-1%) and malignant melanom (n:2-1%). The most common type of lymphoma in our series was diffuse large B-cell lymphoma (n:22-66%).

Conclusion: In contrast to other findings, lymphomas were the most common malignant neoplasms in the tonsillar region in our series. Diffuse large B-cell lymphoma was the most frequent type of lymphoma. We think that tonsillectomy specimens of the patients who have known clinical risk factors should be examined histopathologically, especially in adults.

Key words: Tonsil, lymphoma, malignancy

GİRİŞ

Baş-boyun bölgesinde lenfomalar, yassı hücreli karsinomların ardından en sık görülen neoplazilerdir ve bu bölgede görülen tüm malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Bu böl-

gede Waldeyer halkasının en sık tutulan lokalizasyon olduğu bildirilmekle birlikte, bu lenfoid kompartmanda en belirgin tutulum yeri tonsildir (2). Tonsiller bölgede en sık görülen lenfomalar B hücreli non-Hodgkin lenfomalardır. T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma infiltrasyonu çok seyrek izlenir.

Bu retrospektif çalışmada, Anabilim Dalımızda daha önce değerlendirilen tonsillektomi vakalarında belirlenen patolojilerin dağılımı,

Alıntı Tarihi: 24.06.2008

Kabul Tarihi: 01.08.2008

Yazışma adresi: Dr. Gülşah Kaygusuz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

lenfoproliferatif hastalık tutulum oranları ve tiplerinin belirlenmesi amaçlandı ve sonuçlarımız literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2000-Mayıs 2008 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle tonsillektomi yapılmış 491 hastaya ait patoloji raporları geriye dönük olarak incelenmiş ve bu çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet ve histopatolojik tanıları kaydedilmiştir. Vakalara, tanı konduğu dönemde tanısıl amaçlı immünohistokimyasal inceleme yapılmış olduğundan geriye dönük ek immünohistokimyasal incelemeye gerek duyulmamıştır. Hastaların taşıyabileceği olası risk faktörlerine dair klinik verilere (sigara veya alkol kullanımı, klinik öykü, özgeçmiş) ulaşılamamıştır. Tonsillektomi endikasyonu açısından saptanabilen risk faktörleri, tonsil asimetrisi ve tonsiller lezyon varlığıdır.

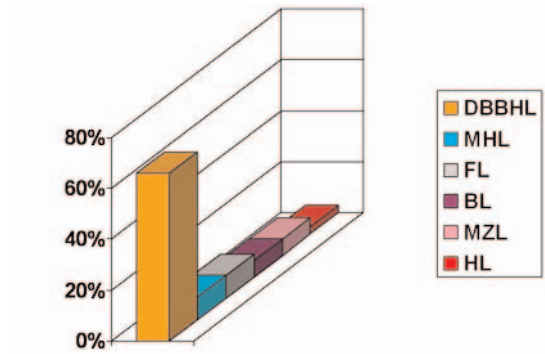
BULGULAR

Tonsillektomi materyalleri incelenen 491 hastada saptanan patolojilerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre 235 hastada (%48) lenfoid hiperplazi ve kronik iltihap bulguları birlikte, 126 hastada (%25) kronik iltihap

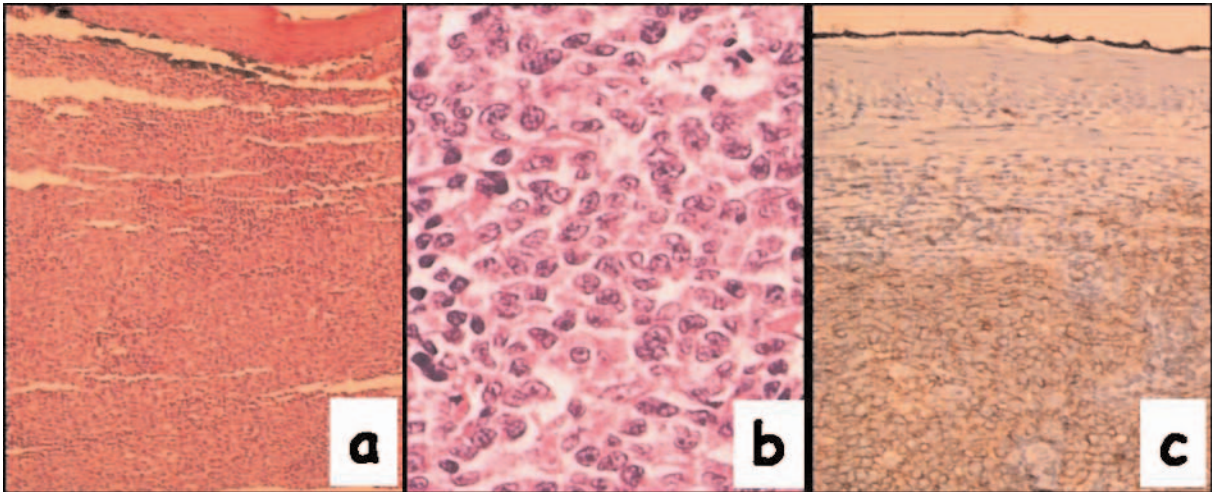
bulguları, 53 hastada (%11) lenfoid hiperplazi, 5 hastada (%1) granülomatöz tonsillit, 4 hastada

Tablo 1. Tonsiller patolojilerin dağılımı.

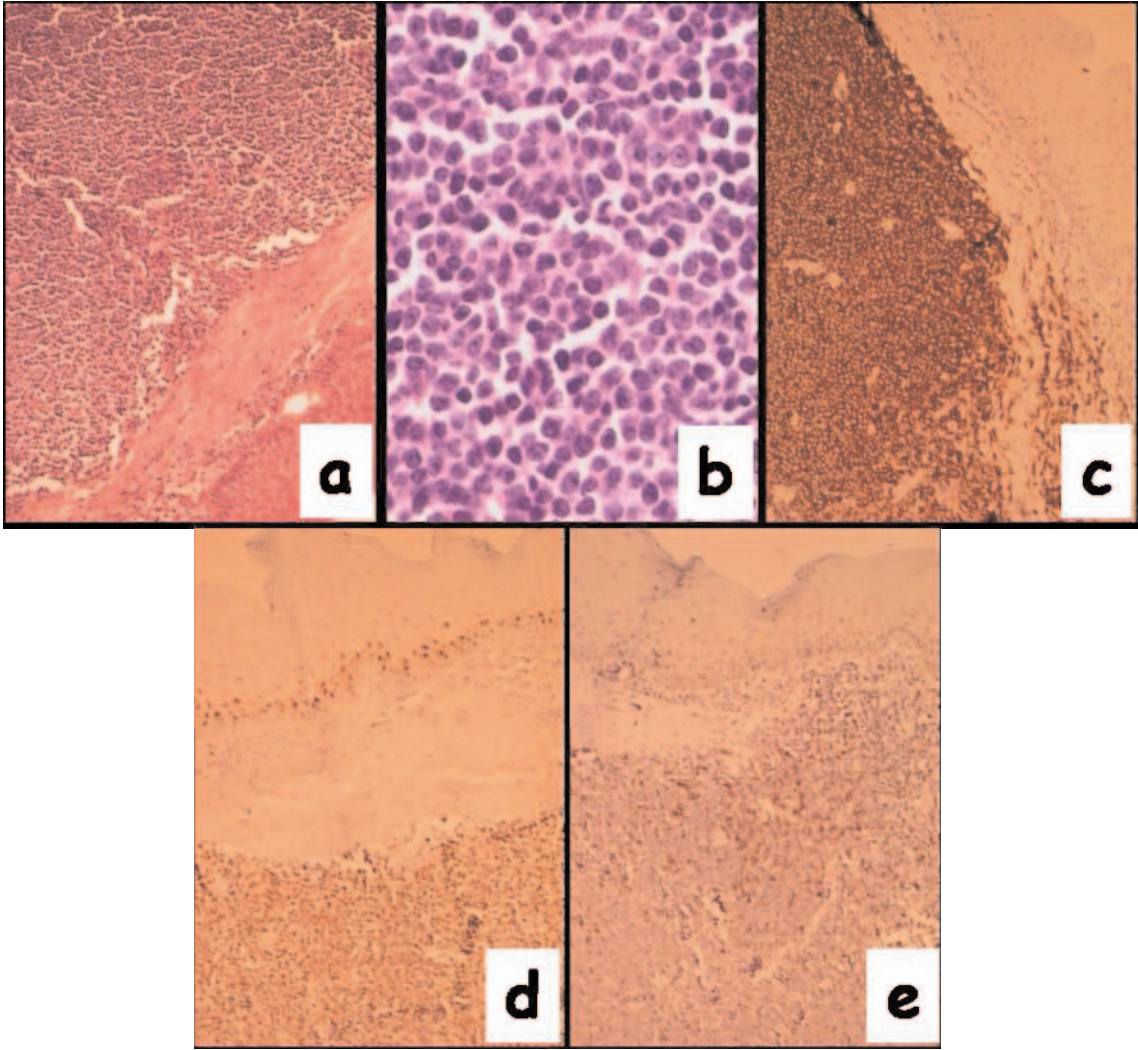
	Vaka n, %
Lenfoid hiperplazi	53 (%11)
Kronik iltihap	126 (%25)
Lenfoid hiperplazi ve kronik iltihap	235 (%48)
Lenfoma	33 (%6)
Tonsiller karsinom	22 (%4)
Granülomatöz tonsillit	5 (%1)
Kist	4 (%1)
Fibroepitelyal polip	3 (%1)
Skuamöz papillom	7 (%1)
Plazmasitom	1 (%1)
Malign melanom	2 (%1)
Toplam	491



Grafik 1. Tonsil tutulumu gösteren vakaların lenfoma tiplerine göre dağılımı. Kısaltmalar: DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, MHL: Mantle hücreli lenfoma, FL: Foliküler lenfoma, BL: Burkitt lenfoma, MZL: Marjinal zon lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma.



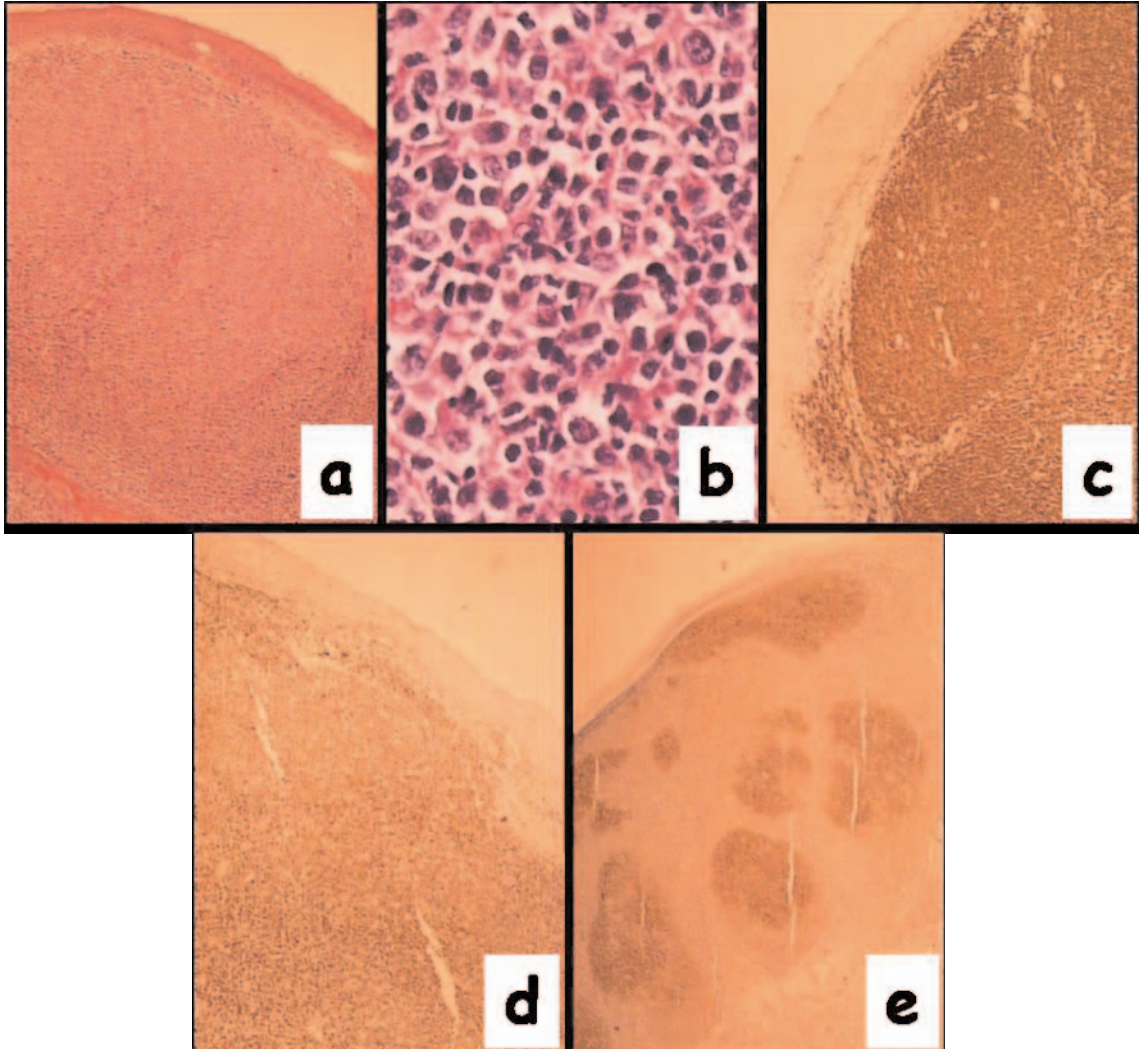
Resim 1 (a,b). Tonsil tutulumu gösteren diffüz büyük B hücreli lenfoma olgusu (HE x200, x1000). (c) Atipik hücrelerde immünohistokimyasal CD20 ekspresyonu (x400).



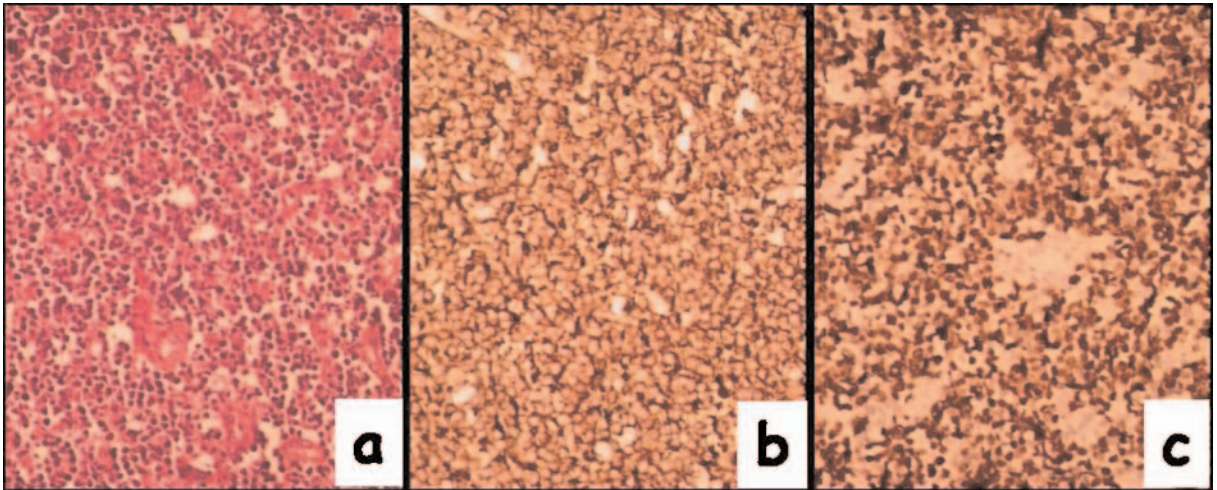
Resim 2 (a,b). Mantle hücreli lenfoma tutulumu gösteren bir olgu (HE x200, x1000). Subepitelyal neoplastik hücrelerdeki (c) CD20 (x200), (d) Bcl-1 (x200) ve (e) CD5 (x200) ekspresyonu.

(%1) kist, 3 hastada (%1) fibroepitelyal polip, 7 hastada (%1) skuamöz papillom ve 58 hastada (%12) malignite infiltrasyonu tesbit edilmiştir. Tonsil infiltrasyonu gösteren malign tümörlerin dağılımı incelendiğinde, 33 hastada (%6) lenfoproliferatif hastalık, 22 hastada (%4) tonsiller yassı hücreli karsinom, 1 hastada (%1) plazmasitoma ve 2 hastada (%1) malign melanom infiltrasyonu görülmüştür. Tonsillerde neoplastik lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu gösteren 12 kadın ve 21 erkek toplam 33 hastanın yaş ortalaması 51,7 (6-79 yaş) bulunmuştur. Lenfoma dışı malignite infiltrasyonu gösteren 20 erkek ve

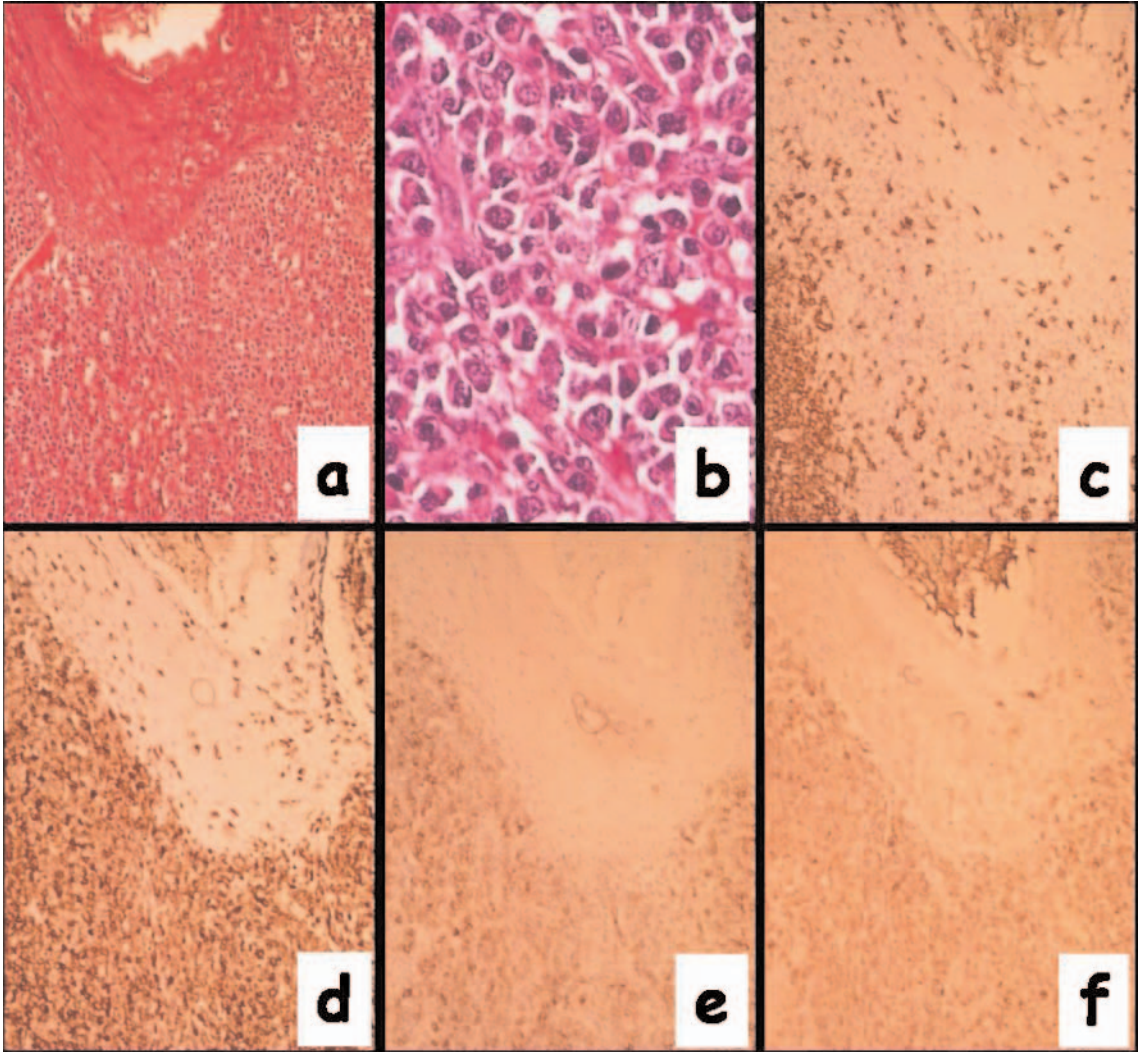
5 kadın toplam 25 hastanın yaş ortalaması 66 (60-74 yaş) bulunmuştur. Tonsil lojunda izlenen lenfoproliferatif hastalıkların dağılımı Grafik 1'de özetlenmiştir. Buna göre infiltrasyon, 22 hastada (%66) diffüz büyük B hücreli lenfoma (Resim 1a-c), 3 hastada (%9) mantle hücreli lenfoma (Resim 2a-e), 3 hastada (%9) foliküler lenfoma (Resim 3a-e), 2 hastada (%6.5) Burkitt lenfoma (Resim 4a-c), 2 hastada (%6.5) marjinal zon lenfoma (Resim 5a-f) ve 1 hastada Hodgkin lenfoma (Resim 6a-d) (%3) özelliğinde saptanmıştır.



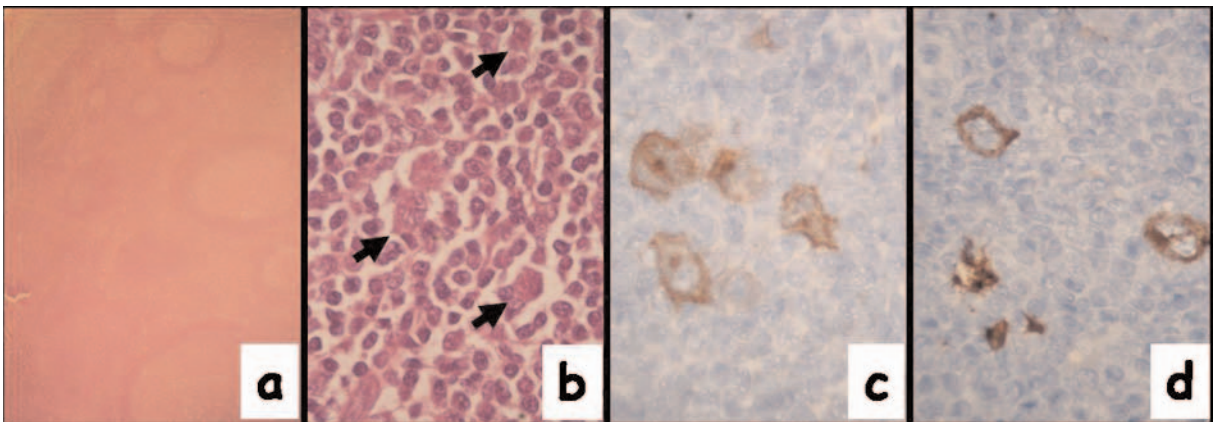
Resim 3 (a,b). Foliküler lenfoma infiltrasyonu gösteren bir olgu (HE x100, x1000). Neoplastik folikülleri oluşturan hücrelerdeki (c) CD20 (x100), (d) Bcl-2 (x100) ve (e) CD21 (x40) immünreaktivitesi.



Resim 4 (a). Burkitt lenfoma tutulumu gösteren bir olgu (HE x400). (b) Tümör hücrelerindeki CD20 ekspresyonu (x400) ve (c) yüksek Ki67 indeksi (x400).



Resim 5 (a,b). Plazmasitoid morfolojiye sahip lenfoid hücrelerin oluşturduğu bir ektranodal marjinal zon lenfoma olgusu (HE x200, x1000). Lenfoid hücrelerde (c) CD20 (x200), (d) CD45 (x200), (e) CD38 (x200) ve (f) kappa (x200) immünreaktivitesi.



Resim 6 (a,b). Foliküler hiperplazi gösteren bir tonsil dokusunda interfoliküler infiltrasyon gösteren Reed-Sternberg hücreleri (HE x40, x1000, ok). Atipik hücrelerdeki (c) CD30 ve (d) CD15 boyanması (x1000).

TARTIŞMA

Primer tonsil maligniteleri tüm insan malignitelerinin %2'ni oluşturur. İlk sırada yassı hücreli karsinomlar (%75) ve ikinci sırada lenfomalar yer almaktadır. Aksine, sunduğumuz 491 vakalık seride lenfomalar %6 ile ilk sırada ve yassı hücreli karsinomlar ise %4 ile ikinci sırada yer almıştır. Bu sıralama değişikliği; hastanemiz Kulak Burun Boğaz Kliniği'nin özellikle asimetrik tonsiller büyüme gösteren tonsillektomi materyallerini histopatolojik inceleme amaçlı kliniğimize göndermesi nedeniyle olabileceği gibi, özellikle düşük dereceli lenfoma infiltrasyonlarının gözden kaçırılmaması adına detaylı histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme eşliğinin düşük tutulmasına bağlı olabilir. Tonsil tutulumu gösteren non-Hodgkin lenfomalarda ortalama hasta yaşı 59 olarak bildirilmiştir (3). Lenfoma tutulumu gösteren vakalarımızda, literatürle uyumlu olacak şekilde ortalama hasta yaşı 51,7 olarak saptanmıştır. Tonsiller tutulum gösteren lenfoma hastalarında başlıca klinik bulgular boğaz ağrısı, tonsil büyümesi, yutma güçlüğü, boyunda kitle varlığı ve işitsel yakınmalardır (4). Tonsiller lenfomaların yaklaşık %10'u sistemik yakınmalara sahip hastalardır. Genellikle magnetik rezonans görüntüleme tekniği ile tonsil yerleşimindeki kitle saptanır.

B hücreli non-Hodgkin lenfomalar, tonsiller tutulum gösteren lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda tonsil lojunda en sık görülen lenfoma tipinin diffüz büyük B hücreli lenfomalar olduğu bildirilmektedir. Ayrıca foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma, MALT tipi ektranodal marjinal zon lenfoma ve plazmasitoma, tonsil dokusunda görülebilecek diğer küçük B hücreli lenfomalardandır. Seyrek de olsa kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma tutulumu bildirilen vakalar da bulunmaktadır (3,5). Literatürle uyumlu olacak şekilde kendi vaka serimizde tonsilde en sık gördüğümüz lenfoma tipi, tüm lenfoma olgularının %66'sını oluşturacak şekilde diffüz büyük B

hücreli lenfoma olarak saptanmıştır. Tonsil bölgesinde lenfoplazmasitik lenfoma ve Burkitt lenfoma tutulumunun özellikle çocuk hastalarda görüldüğü belirtilmektedir. Bizim serimizde, bu bölgede saptanan iki Burkitt lenfoma olgusu 14 ve 55 yaşlarındadır.

Sadece interfoliküler Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterli Hodgkin lenfoma tutulumları, lenf nodülü veya diğer lenfoid organlarda, gerek hücrelerin gözden kaçabilmesi, gerekse alt tiplendirme güçlüklerine neden olabilmektedir. Bizim bu seride gördüğümüz tek Hodgkin lenfoma olgusu, yutma güçlüğü ile kliniğe başvuran, muayenede asimetrik tonsiller büyüme saptanan 29 yaşında bir erkek hastadır. Sağ tonsilde yerleşim gösteren, reaktif folliküler hiperplazi görünümünün hakim olduğu zeminde, interfoliküler CD30 (+)/CD15 (+) Hodgkin hücreleri varlığı ile karakterli infiltrasyon dikkati çekmiştir. Klinik olarak sistemik yakınmaları olmayan hasta, yeni tanı aldığından klinik ve radyolojik evreleme, primer/sekonder tutulum bilgisi bulunmamaktadır. Waldeyer halkası, primer Hodgkin lenfoma gelişimi için son derece seyrek rastlanan bir bölgedir (6-8,10). Hodgkin lenfomada primer odak hemen daima lenf nodülleridir ve ektranodal tutulum ikincil olarak gelişir. Ancak eşzamanlı tonsil ve servikal lenf nodülü tutulumu söz konusu olduğunda bile, teorik olarak primer gelişim yerini belirlemek mümkün değildir. Bu aşamada kitlenin yerleşimi ve radyolojik evreleme yardımcı olabilir. Waldeyer halkası tutulumu gösteren Hodgkin lenfoma hastalarının, nodal olguların aksine daha ileri yaşta görüldüğü (7) ve genellikle en sık görülen alt tipin mikst sellüler tip Hodgkin lenfoma olduğu bildirilmektedir. Öte yandan nodal tutulumlu Hodgkin lenfomalarda en sık görülen tip nodüler sklerozan varyanttır (8). Mikst sellüler tip Hodgkin hastalarında subdiyafragmatik hastalık oranının daha fazla olduğu düşünüldüğünde, bu klinik öneme sahip bir bulgudur (9). Bizim rastladığımız klasik tip Hodgkin lenfoma olgusu, alt tiplendirmeye olanak vermeyen interfoliküler tutulum paterninin gözlenmesi ne-

deniyle, bu tür vakaların tanısının gözden kaçırılması açısından önem taşıyan bir olgudur. Primer tutulum bölgesine bağlı olarak ekstranodal non-Hodgkin lenfomalar değişken bir klinik süreç ve prognoza sahiptir. Erken evre tonsiller yerleşim, diğer ekstranodal tutulumlara oranla daha iyi bir prognostik özelliğe sahiptir (11).

Literatürde tonsillektomi materyallerinin rutin histopatolojik incelenmesi gereği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Alvi ve Vartanian inceledikleri 576 tonsillektomi materyalinin yalnızca birinde malignite saptamışlar ve buna dayanarak, tonsillektomi materyallerinin rutin histopatolojik incelenmesinin para ve zaman kaybı olacağını savunmuşlardır (12). Öte yandan Beaty ve ark.'ları, erişkin tonsil dokularını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında 476 örneğin 25'inde (%5) malign tümör infiltrasyonu görmüşler ve belirlenmiş risk faktörüne sahip hastaların tonsillektomi materyallerinin incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (13). Dolev ve ark.'ları retrospektif olarak inceledikleri vaka serilerinde tek taraflı tonsil büyümesi olan her hastanın lenfoma olmayabileceğini ancak tonsiller lenfoma olan hastaların çoğunlukla tek taraflı tonsil büyümesi gösterdiğine dikkat çekmişler ve özellikle çocuklarda en ufak bir kuşku duyulduğunda histopatolojik inceleme ve tonsillektomi yapılması gerekliliğini vurgulamışlardır (14). Benzer şekilde Sayed ve ark.'ları, tonsiller asimetri ve uyarıcı klinik verilerin varlığında oluşturulan bir klinik algoritma ile histopatolojik inceleme yapılması gereken hastaların belirlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (15). Kulak Burun Boğaz Kliniğinde yapılan tonsillektomilerin ne kadarının patolojik inceleme için gönderildiğinden bağımsız olarak sadece laboratuvarımıza ulaşan materyalleri içeren kendi serimizde 491 hastanın 58'inde (%12) malign tümör infiltrasyonu saptadık. Özellikle erişkin hastalarda, belirlenmiş klinik risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda tonsillektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinin gerekli olduğu görüşündeyiz.

Sonuç olarak, diğer serilerle karşılaştırıldı-

ğında incelenen tonsillektomi materyallerinin %12'sinde malignite gelişiminin saptanması, özellikle risk faktörleri bilinen hastalarda histopatolojik incelemenin önemini ortaya koymaktadır. Tonsil yerleşiminde gözlenen neoplaziler arasında serimizde lenfomalar, diğer serilerin aksine ilk sırada yer almaktadır. Literatürle uyumlu olacak şekilde bu lokalizasyonda karşılaşılabilecek lenfoma tipi, en sık diffüz büyük B hücreli lenfomalardır. Tonsil dokusunda, özellikle de düşük dereceli non-Hodgkin lenfoma ve/veya kısmi Hodgkin lenfoma infiltrasyonlarının reaktif hiperplazilerle karışabileceği düşünüldüğünde, bu seride bundan sonraki aşamada yapılması gereken, reaktif hiperplazi ve/veya kronik iltihabi patoloji tanısı konmuş olguların yeniden değerlendirilerek lenfoma infiltrasyonu bulunmadığının araştırılması olabilir.

KAYNAKLAR

1. Depena CA, Van-Tassel P, Lee YY. Lymphoma of the head and neck. *Radiol Clin North Am* 1990;28:723-743.
2. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *2001;92:519-525.*
3. Barton JH, Osborne BM, Butler JJ, Meoz RT, Kong J, Fuller LM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil. A clinicopathologic study of 65 cases. *Cancer* 1984;53:86-95.
4. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. *Clinicopathologic study of 68 cases. Cancer* 1985;56:157-166.
5. Kaur P, Nazeer T. B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma presenting in the tonsil: a case report and review of literature. *Am J Otolaryngol* 2004;25:121-125.
6. Dumphy CH, Saravia O, Varvares MA. Hodgkin's disease primarily involving Waldeyer's ring: case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:285-287.
7. Kapadia SB, Roman LN, Kingma DW, Jaffe ES, Frazier G. Hodgkin's disease of Waldeyer's ring: clinical and immunophenotypic findings and association with Epstein-Barr virus in 16 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1431-1439.
8. Moghe GM, Borges AM, Soman CS, Naresh KN. Hodgkin's disease involving Waldeyer's ring: A study of four cases. *Leuk Lymphoma* 2001;41:151-156.
9. Malis DD, Moffat D, McGarry GW. Isolated nasopharyngeal Hodgkin's disease presenting as nasal obstruction. *Int J Clin Pract* 1998;52:343-346.
10. Aloulou S, Farhat H, Bosq J, Vanel D, Ribrag V, Turhan AG, et al. Hodgkin's disease primarily involving

- the oropharynx: case report and review of the literature. *Hematol J* 2002;3:164-167.
11. Economopoulos T, Fountzilas G, Kostourou A, Danilidis J, Pavlidis N, Andreopoulou H, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in adults: a clinicopathological comparison between tonsillar and nontonsillar lymphomas. *Anticancer Res* 1998;18:4655-4660.
 12. Alvi A, Vartanian AJ. Microscopic examination of routine tonsillectomy specimens: Is it necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:361-363.
 13. Beaty MM, Funk GF, Karnell LH, Graham SM, McCulloch TM, Hoffman HT, et al. Risk factors for malignancy in adult tonsils. *Head Neck* 1998;20:399-403.
 14. Dolev Y, Daniel SJ. The presence of unilateral tonsillar enlargement in patients diagnosed with palatine tonsil lymphoma: experience at a tertiary care pediatric hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 ;72:9-12.
 15. Sayed K, Van Savell HJ, Hutchison RE, Kepner J, Link MP, Schwenn M, et al. Review of tonsillar lymphoma in pediatric patients from the pediatric oncology group: what can be learned about some indications for microscopic examination? *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:533-540.