

NON-HODGKIN LENFOMALARDA LÖSEMİK DÖNÜŞÜM

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU(x)

ÖZET :

Non-Hodgkin lenfomalı 135 hastada lösemik dönüşüm oranı araştırıldı. Hastaların mutlak lenfosit sayıları tayin edildi. Mutlak lenfosit sayısı mm^3 te 5000 nin üzerinde olan 23 hasta tesbit edildi. Hastaların 3'ü kadın, 20'si erkekti. Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda lösemik dönüşüm hızı % 17,07 olarak gözlemlendi. Lösemik dönüşüm hızı en fazla az diferansiye lenfositik lenfomada, en az histiositik lenfomada görüldü.

GENEL BİLGİ :

Lenfomalarda lösemik dönüşüm, non-Hodgkin lenfomalarda Hodgkin hastalığına göre çok daha sık olark rastlanmaktadır (1). Lenfomalarda lösemik dönüşüm konusuna ilk defa bu asrın başlarında dikkatler çekilmiş olup, hala üzerinde durulan bir konudur (2-4).

Lenfomalarda lösemik dönüşüm sıklığı, belirgin olarak, yaşla ve orijinal histolojik tipte etkilenir. Çocuklarda yetişkinlere göre lösemik dönüşüm daha sık olarak görülür (5,19). Az diferansiye lenfositik lenfomada ve lenfoblastik lenfomada daha sık olmak üzere, non-Hodgkin lenfomaların bütün tiplerinde lösemik dönüşüme rastlanır (4,5,20).

Çalışmamızda 8 yıl süreyle kliniğimizde takip edilen non-Hodgkin lenfomalı hastalardaki lösemik dönüşüm hızını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1978-Temmuz 1985 tarihleri arasında kliniğimize yatırılarak lenf bezi biopsisi ile non-Hodgkin lenfoma tanısı konan 135 hastada lösemik dönüşüm hızı tesbit edildi. Vakaların dosyaları retrospektif olarak dikkatle incelendi. Vakaların evrenlendirilmesinde Ann Arbor evrelendirilme kriterleri kullanıldı (6,18,21).

(x) Atatürk Üniversitesi-Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi. Doç. Dr.

Vakaların periferik kan yayma preparatları kliniğimizde, Hematoloji Bilim Dalında yeniden dikkatle incelenip, formül lökosit yapılarak hastaların mutlak lenfosit sayıları hesaplandı. Mutlak lenfosit sayıları mm³ te 5000'nin üzerinde olan vakalar lösemik dönüşüm olarak kabul edildi. Bu vakaların periferik yaymalarındaki lenfositler seriye ait hücrelerde; lenfoblast, intermediyet lenfosit, prolenfosit v.b. gibi anormal görünüşlü lenfositlerin bulunup bulunmadığı, bulunuyorsa bu hücrelerin yüzde kaç oranında bulunduğu kaydedildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 135 non-Hodgkin lenfomalı hastanın yaş dağılımı 12-72 yıl arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 41.6 yıl idi. Hastaların 34'ü (% 25.18) kadın, 101'i (% 74.28) erkekti.

Histopatolojik olarak I vaka (% 0.74) undiferansiye hücreli lenfoma, 44 vaka (32.59) az diferansiye lenfositik lenfoma 37 vaka (% 27.41) histiositik lenfoma ve 10 vaka (% 7.40) mikst tip lenfoma idi. 135 vakadan 2'si (% 1.48) evre I'de 23'ü (% 17.04) evre II'de, 48'i (% 35.55) evre III'de ve 62'si (% 45.92) ise evre IV'te idi.

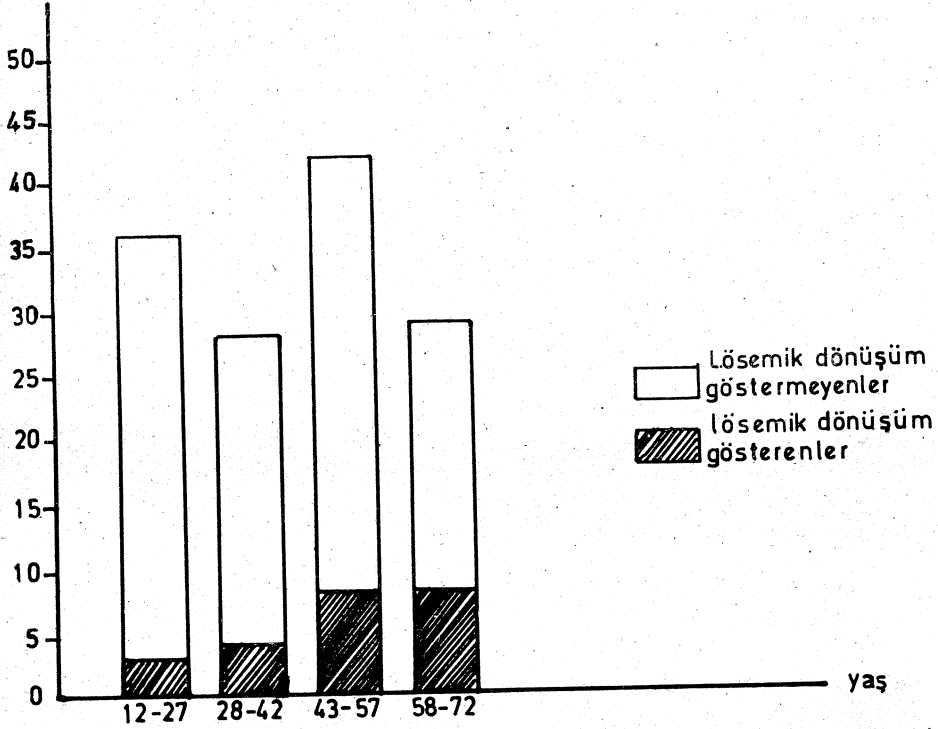
Çalışma materyalimizi oluşturan 135 non-Hodgkin lenfomalı hastadan mutlak lenfosit sayısı mm³ te 5000 nin üzerinde olan 23 hasta "Lösemik Dönüşüm" göstermiş olarak kabul edildi. Non-Hodgkin lenfomalı 34 kadın hastadan 3 ünün (% 8.82) ve 101 erkek hastadan 20 sinin (% 19.80) lösemik dönüşüm gösterdiği görüldü.

Lösemik dönüşüm gösteren 23 hastanın 12 sinde (% 52.17) ilk tanı konduğu zaman lösemik dönüşüm tesbit edilmişti. Geri kalan 11 hastada (% 47.83) ise lösemik dönüşüm teşhis konduktan 1-10 ay sonra geliştiği gözlemlendi. Lösemik dönüşüm gösteren 23 vakanın yaş dağılımı 13-70 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 47.30 idi . Hastaların 3'ü (% 13.04) kadın 20'si (% 86.96) erkekti. Lösemik dönüşüm göstermeyen ve gösteren vakaların yaş dağılımı tablo-I ve şekil-I de gösterildi.

Tablo- 1: Lösemik Dönüşüm Göstermeyen ve Gösteren Vak'aların Yaş Dağılımı

Yaş Gurubu	Lösemik Dönüşüm Göstermeyen Vak'a Sayısı	Lösemik Dönüşüm Gösteren Vak'a Sayısı	%
12-27	33	3	8,33
28-42	24	4	14,28
43-57	34	8	19,04
58-72	21	8	27,59

vaka sayısı



Şekil-1: Lösemik dönüşüm gösteren ve göstermeyen vak'aların yaş dağılımı.

Az diferansiye lenfositik lenfomalı 44 vakadan 10 vaka (% 22.73), iyi diferansiye lenfositik lenfomalı 43 vakadan 11 vaka (% 25.58), histiositik lenfomalı 37 vakadan 1 vaka (% 2.70) ve mikst tiplenfomalı 10 vakadan 1 vaka (% 10.0) lösemik dönüşüm gösterdi. En az lösemik dönüşüm gösteren lenfoma tipi (% 2.70) oranıyla histiositik tip lenfoma idi. Histopatolojik tipler arasında lösemik dönüşüm gösterme bakımından tesbit edilen farklar istatistik olarak anlamlı bulundu ($x^2 = 8.90$ $P < 0,05$). Bu iki grubun karşılaştırılması tablo 2 de gösterildi.

Evre II deki 23 vakanın 1'inde (% 4.35), evre III deki 48 vakanın 8'inde (% 16,66) ve evre IV deki 62 vakanın 14 ünde (% 22.58) lösemik dönüşüm görüldü.

Evre I'de 2 vaka olduğundan ve bunlarda lösemik dönüşüm görülmediğinden karşılaştırılmaya alınmadı. Evreler arasında lösemik dönüşüm en çok evre IV te % 22.58 olarak görülmüş ise de evreler arasında lösemiye dönüşme bakımından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($x^2 = 3.91$ $P > 0.05$).

Tablo 2: Lösemik Dönüşüm Göstermeyen ve Gösteren Vak'aların Histo-
patolojik olarak karşılaştırılması.

Höstopatolojik Tanı	Lösemik Dönüşüm (—)		Lösemik Dönüşüm (+)		Toplam
	Vak'a Sayısı	%	Vak'a Sayısı	%	
Az Diferansiye Lenfositik Lenfoma	34	30,37	10	43,48	44
İyi Diferansiye Lenfositik Lenfoma	32	28,57	11	47,82	43
Histiiositik Lenfoma	36	32,14	1	4,35	37
Mikst	9	8,03	1	4,35	10
Undiferansiye	1	0,89	—	—	1

TARTIŞMA

İlk defa 1937 yılında Isaacs non-Hodgkin lenfomalı hastalarda malign len-
fositler hücrelerin periferik kanda bulunabileceğine dikkatleri çekti (2). Sch-
wartz ve Zacharski malign lenfositler hücrelerin kanda görülmesine "Lenfosar-
koma hücreli lösemi" ismini verdiler. Leucosarcome veya leukosarcoma isimleri
de kullanıldı (4). Lenfomalarda lösemik dönüşüm diye de adlandırılan bu durumun
değişik tanımları yapıldı. Kimi yazarlar sadece periferik yaymada anormal lenfoid
hücrelerin belli bir oranda görülmesinin teşhis için yeterli olacağını savunurken
kimi yazarlar da mutlak lenfosit sayısının mm³ te 5000 nin üzerinde olmasını,
bazıları ise 10 000 nin üzerinde olmasını ileri sürdüler (7,9).

Murray ve arkadaşları (10) ise hastada B lenfositlerinin mm³ te 1000 den faz-
la olmasını ve bu hücrelerin % 20 den fazlasının atipik olmasının gerektiğini
kabul ettiler.

Fakat erişkinlerde mutlak lenfosit sayısının mm³ te 1500-4000 arasında ol-
duğu hatırlanırsa, mm³ te 5000 ni aşan inatçı lenfositosis bir çoklarınınca lösemik
dönüşüm teşhisi için en geçerli kriterdir (7). Biz vakalarımızda mutlak lenfosit
mm³ te 5000'nin üzerinde olan hastaları lösemiye dönüş olarak kabul ettik.
NonHodgkin lenfomalı hastalarda lösemik dönüşümü % 17,07 olarak bulduk.

Sullivan (11) lenfosarkomalı 29 çocuğun 12'sinde (% 41) lösemik dönüşüm
geliştiğini bildirdi. Schnitzer ve arkadaşları (12). Histiositik lenfomalı 3 hastadan
birinde lösemi geliştiğini rapor ettiler. Come ve arkadaşları ise (4) non-Hodgkin
lenfomalı 214 hastadan 30 unda (% 14 oranında) lösemik dönüşüm olduğunu
tesbit ettiler. Evans ve arkadaşları (13) iyi diferansiye lenfositik lenfomalı 84
hasta üzerinde yaptıkları incelemede 56 hastada (% 66,66) kronik lenfositik lö-
semi geliştiğini buldular. Bu yazarlar kriter olarak mutlak lenfosit sayısının üst

sınırını mm3 te 4000 kabul ettiler. Aur ve arkadaşları (14) lenfoblastik lenfosar-komalı 15 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada 2 çocukta teşhis anında lösemik dönüşüm tesbit ettiler, 9 çocukta ise teşhis konduktan ortalama 5 ay sonra lösemi geliştiğini bildirdiler. Böylece 15 çocuktan 11'inde (% 73,33) lösemik dönüşüm görüldü. Aynı yazarlar literatürden topladıkları 221 çocuk hastada lösemik dönüşümü ortalama % 33 olarak bulundular. Weisenburger ve arkadaşları (15) morfolojik özellikleri iyi diferansiye lenfositik lenfoma ile az diferansiye lenfo-sitik lenfoma arasında olan vakalara intermediyet lenfoblastik tip malign len-foma ismini vererek bu durumdaki 42 hastayı incelediler. Mutlak lenfosit sayısı mm3 te 4000'nin üzerinde olan hastaları lösemik dönüşüm olarak kabul ettiler. Bu durumu 42 hastanın % 28,57 sinde gözlediler. Yine lenfosit sınırını mm3 te 4000 olarak kabul eden Pangals ve arkadaşları (16) ise iyi diferansiye lenfositik lenfomalı 108 hastada yaptıkları çalışmada lösemik dönüşümü % 43,5 olarak buldular.

Rosenberg ve arkadaşları (17) 1269 non-Hodgkin lenfomalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada erişkinlerde lösemik dönüşümü % 7, çocuklarda ise % 13 oranında bulundular yalnız yazarlar lökosit sayısı 30 000'nin üzerinde olan vakaları lösemik dönüşüm olarak kabul ettiler.

Biz Sullivan (11) ve Aur'un (14) buldukları ile kendi bulduklarımızı karşılaştırdık, çocuklarda lösemik dönüşüm erişkinlere göre daha yüksek oranda geliştiği bildirilmişti. Bundan dolayı bu yazarların çocuklarda bulunduğu % 73,33 oranındaki lösemik dönüşüm, bizim bulduğumuz % 17,07 den daha yüksekti. Vakalarımızda bulduğumuz % 17,07 oranındaki lösemik dönüşüm Come ve arkadaşlarının (4) 214 non-Hodgkin lenfomalı hastada bulunduğu % 14'lük değere oldukça uygunluk gösteriyordu. Schnitzer ve arkadaşlarının bulduğu % 33,33 lük değer hernekadar yüksek ise de sadece 3 hastayı kapsadığından istatistik öneminin çok az olması gerekir. Evans ve arkadaşları (13) iyi diferansiye lenfositik lenfomalı hastalarda lösemik dönüşümü % 66,66 olarak buldular.

Ancak bu yazarlar kriter olarak lenfosit sayısını mm3 te 4000 olarak aldılar. Bu yüksek değer hem en fazla lösemik dönüşüm görülen lenfositik tip lenfomayı, hem de kriter olarak mutlak lenfosit sayısı mm3 te 4000 nin üzerinde olan vakaları almalarıyla açıklanabilir. Bu durum kriter olarak mutlak lenfosit sayısını mm3 4000 nin üzerinde olan Pangals ve arkadaşlarının (16) bulduğu % 43,5 lik değer de karşılaştırıldığında aynı durum düşünülebilir. Weisenburger ve arkadaşları (15) yine kriter olarak mm3 te 4000 nin üstündeki lenfosit sayısını aldılar ve intermediyet lenfositik lenfoma diye isimlendirdikleri vakalarda lösemik dönüşüm % 28,57 buldular. Bu yazarların bulduğu değer bizim az diferansiye lenfositik lenfoma için bulduğumuz % 22,73 değerle iyi diferansiye lenfositik lenfoma için bulduğumuz % 25,58 lik değerlerin ortalaması olan % 24,15 lik değere oldukça yakındır. Rosenberg ve arkadaşlarının (17) bulduğu % 7 lik değer ise hastaların

gözlenmesi sonucu elde edilmiştir. Yani bu yazarların vakaları lösemiye dönüşmüş olanları kapsamıyordu. Aynı zamanda yazarlar vakalarından lökosit sayısı 30 000 nin üzerinde olanları lösemik dönüşüm göstermiş olarak kabul etmişlerdi. Bizim vakalarımızdan 12'sinde lenfoma tanısı konduğunda lösemik dönüşüm vardı; 11 vakada ise 1 ile 10 aylık bir sürede, ortalama 4,09 ayda lösemik dönüşüm gözlemlendi. Bu da vakaların % 8,15 ini oluşturur ki Rosenberg ve arkadaşlarının bulduğu % 7 lik değere yakındır. Come ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada 214 hastanın % 6,07 sinde lösemik dönüşümü hastalarına teşhis konduğu anda tesbit etmişlerdi.

Hastaların % 7,94 ünde ise klinik seyri esnasında lösemik dönüşüm gözlemler. Biz vakalarımızın % 8,8 inde ilk tanı konduğunda lösemik dönüşüm saptadık. Geri kalan 11 vakada ise (% 8,15) klinik seyri esnasında lösemik dönüşüm geliştiğini gözledik. Bulduğumuz değer Come ve arkadaşlarının bulduğu değerlere oldukça yakınlık gösteriyordu.

Rosenberg ve arkadaşları (17) histiositik lenfomada lösemik dönüşümün % 10 dan az olarak meydana geldiğini bildirmişlerdi. Biz histiositik tip lenfoma vakalarında lösemik dönüşümü % 2,7 olarak bulduk ki, bu literatür verilerine uyumluluk gösteriyordu. Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda lösemik dönüşümün sıklığını bariz olarak orjinal histolojik tiple etkilendiği bildirilmiştir (4,8). Biz lösemik dönüşümü az diferansiye lenfositik lenfomalı hastalarda % 22,73; iyi diferansiye lenfositik lenfomalı hastalarda % 25,58 ,mikst tip lenfomalı hastalarda ise % 10 olarak bulmamıza karşılık histiositik lenfomada % 2,7 lik bir değer bulduk. Dolayısıyla en sık lösemik dönüşüm lenfositik tip lenfomalarda görüldü.

Bu istatistik olarak da anlamlı bulundu ($x^2 = 8,90$ $P < 0,05$).

TRANSFORMATION INTO LEUKEMIA IN NON-HODKIN'S LYMPHOMAS

SUMMARY

The rate of the leukemic transformation was investigated in 135 patients with non-Hodgkin's lymphoma. In these patients, absolute lymphocyte count was determined. It was seen that 23 patients had over 5000 lymphocytes per mm³, being 3 females and 20 males. In non-Hodgkin's lymphoma, the leukemic transformation was 17,07 % This rate was found to be high in poorlydifferentiated lymphocytic lymphoma and low in histiocytic lymphoma.

KAYNAKLAR

- 1- Wyngaarden, J.B., Smith, L.H.: Cecil Textbook of Medicine 16th. Ed. W.B. Saunders Company. Toronto. 1982, p: 947-953.

- 2- Harty-Golder, B., Braylan, R.C.: Lymphomas and their expression in peripheral blood. *Am. J. Med. Technol.* 48 (8): 685-688, August 1982.
- 3- Schnitzer, B., Loesel, L.S., Reed, R.E.: Lymphosarcoma cell leukemia. *Cancer.* 26: 1082-1096, 1970.
- 4- Come, S.E., Jaffe, E.S., et al.: Non-Hodgkin's lymphomas in leukemic phase: Clinicopathologic correlations. *Am. J. Med.* 69: 667-674, Nov. 1980.
- 5- Karaca, M., Tataroğlu, N., ve ark.: Malign lenfomalar. Ege Üniversitesi Matbaası. İzmir. 1979, s: 1-139.
- 6- Aleksanyan, V., Ertem, G., Sencer, E., Tangün, Y.: Semptomdan Teşhise. 9. Baskı. Filiz Kitabevi. İstanbul. 1985, s: 1296-1304.
- 7- Wintrobe, M.M., Lee, G.R., Boggs, D.R., et al.: *Clinical Hematology.* 8th. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1981, p: 208, 1681-1719.
- 8- Mintzer, D.M., Hauptman, S.P.: Lymphosarcoma cell leukemia and other non-Hodgkin's lymphomas in leukemic phase. *Am. J. Med.* 75: 110-120. July 1983.
- 9- Stein, R.S., Ultmann, J.E., Byrne, G.E., et al.: Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 37: 629-636, 1976.
- 10- Murray, J.L., Hurtubise, P.E., Young, D.C., et al.: Correlation of prognostic factors and blood lymphocyte subtypes in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 46: 1817-1824, 1980.
- 11- Sullivan, M.P.: Leukemic transformation in lymphosarcoma of childhood. *Pediatrics.* 29: 589-599, 1962.
- 12- Schnitzer, B., Kass, L.: Leukemic phase of reticulum cell sarcoma (Histiocytic lymphoma). *Cancer.* 31: 547-559, 1973.
- 13- Evans, H.L., Butler, J.J., Youness, E.L.: Malignant lymphoma, small lymphocytic type. *Cancer.* 41: 1440-1455, 1978.
- 14- Aur, R.J.A., Hustu, H.O.: Therapy of localized and regional lymphosarcoma of childhood. *Cancer.* 27: 1328-1331, 1971.
- 15- Weisenburger, D.D., Nathwani, B.N., et al.: Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: A clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer.* 48: 1415-1425, 1981.
- 16- Pangals, G.A., Nathwani, B.N., Rappaport, H.: Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic. *Cancer.* 39: 999-1010, 1977.
- 17- Rosenberg, S.A., Diamond, H.D., Jaslowitz, B., Craver, L.F.: Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine.* 40: 31-84, 1961.

- 18- Albayrak, A.: Hematopoetik Sistemin Neoplastik Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum. 1983, s: 110-163.
- 19- Özer, A.: Pratik Hematoloji, Laboratuvar Klinik ve Tedavi. II. Baskı. Ege Üniversitesi Matbaası. İzmir. 1980, s: 421-430.
- 20- Berkarda, B., Müftüoğlu A.Ü., Ulutin, O.N.: Kan Hastalıkları. Ar Basım Yayın ve Dağıtım A.Ş., İstanbul. 1983. s: 159-162.
- 21- Küçüksu, M.N. Lenfoproliferatif Hastalıklar. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Saydam Matbaacılık. Ankara, 1982, s: 113-144.