

Memenin Birincil Non-Hodgkin Lenfoması

Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Breast

Tülay Canda¹ Özgül Sağol¹ Burçin Tuna¹ Hayri Güvel²
Cavit Çehreli² Pınar Balcı³ İlknur Bilkay Görken³ Fehmi İnel⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnciraltı / İZMİR

¹Patoloji Anabilim Dalı ²Onkoloji Anabilim Dalı ³Radyodiagnostik Anabilim Dalı

⁴Delta Patoloji-Sitoloji Lab. İstanbul

Özet: Memenin birincil malign lenfoması az görülür ve memede non-Hodgkin lenfomalar, Hodgkin lenfomasına göre daha siktir. Çoğunlukla diffüz büyük hücreli türdedir ve B-hücre kökenlidir. Prognozu, klinik evre ve mikroskopik tür ile ilişkilidir. Bu çalışmada 67 yaşında, 2 ay önce sağ memesinde 3 cm çaplı bir kitle saptayan bu kitlenin hızla büyümesi ile doktora başvuran bir bayan hasta sunulmuştur. Sağ areola altından başlayan kitle 10 cm çapında olup, mobil ve lastik kıvamındadır. Olgunun aksiller ve diğer sistem bakılarında patolojik bulguya rastlanmamıştır. Uygulanan sağ modifiye mastektomi materyalinin histopatolojik incelenmesinde diffüz büyük hücreli türde non-Hodgkin lenfoma tanısı almıştır. Aksiller bölgede metastaz izlenmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Meme, birincil lenfomalar, non-Hodgkin lenfoma

Summary: Primary malignant lymphomas of the breast are uncommon and primary non-Hodgkin lymphomas are more frequent than Hodgkin lymphomas of the breast. They are mostly of diffuse large cell type and of B cell origin. Their prognosis is related with the stage and microscopic type. Herein 67 year old women presenting with a rapidly progressive mass in her breast is reported. The mass is 10 cm in diameter, mobile and rubbery. Axillary and systemic evaluation revealed no additional pathology. A modified radical mastectomy was performed and the mass was diagnosed as diffuse large cell non-Hodgkin Lymphoma. No axillary metastasis was detected.

Key Words: Breast, primary lymphomas, non-Hodgkin lymphoma

Malign lenfoma, memede primer ya da sistemik hastalığın sekonder tutulumu şeklinde bulunabilir. Memenin primer lenfoması seyrek olup, değişik kaynaklarda görülme sıklığının, tüm malign meme tümörleri içinde %0.04 ile %0.52 arasında olduğu, tüm ekstranodal lenfomaların ise yaklaşık %2 sini oluşturduğu belirtilmektedir (1,2). 1992 yılına dek memede yaklaşık 350 primer malign lenfoma olgusu bildirilmiştir (3).

Memenin sistemik lenfoma olgularında ikincil tutulumu da seyrek olmakla birlikte, birincil tutulumu göre daha siktir (4). Memenin birincil lenfoması ile ilgili kaynaklarda bilgi birikimi, olgu sayısının azlığı nedeni ile sınırlıdır. Bu nedenle olguların sağaltımı, prognozları, histopatolojik terminolojisi ve histopatogenezi ile ilgili değişik görüşler bulunmaktadır (3-5). Abbondanzo ve arkadaşlarının 31 olguluk serisinde olguların 29'u bayan 2'si erkek olup

ortalama yaş 58.2 dir.Olguların 26'sı tek taraflı 5'i iki taraflıdır. Ortalama boyut 3.8 cm dir. Olguların tümü B hücrelidir ve ortalama yaşamın 36 ay olduğu belirtilmektedir (6). Burada birincil meme lenfoması saptanan bir olgu, az görülmesi nedeni ile ilginç bulunarak sunulmuş ve ilgili kaynaklar eşliğinde tartışılmıştır.

Patolojik Bulgular ve Olgu sunumu

67 yaşında kadın hasta (Z.B., 16230/96), sağ memesinde 2 ay önce saptadığı ve 2-3 cm çaplı kitlenin kısa zamanda büyümesi nedeni ile başvurması sonucu yapılan fizik bakıda sağ memede, areola altından başlayıp tüm kadranlara dek yayılan 10x7 cm boyutlarda mobil, lastik kıvamında kitle izlenmiştir. Meme başı, deri ve aksiller bölge ile diğer memede sistemik taramalarda patolojik bulguya rastlanmamıştır.

Yapılan USG'de , sağ memede yaklaşık 10 cm çapında düzgün sınırlı pektoral kası invaze etmeyen "solid kitle" izlenmiştir. Mammografide de "tümör" saptanmıştır. Bu bulgular ile operasyona alınan olguya frozen inceleme yapılmış ve "malign tümör" tanısı sonucu, "basit mastektomi" ile "aksiller küretaj" uygulanmıştır (Ekim 1996).

Kurumumuz dışında incelenmiş olan mastektomi materyelinin üzerinde 13x5 cm boyutta deri elipsi bulunmakta olup meme dokusu 14x10x8 cm boyutlardadır. Kesit yüzünde en büyük çapı 9 cm olan, gri pembe renkte tümoral yapının izlendiği belirtilmektedir. Sağ aksiller bölgeden 7 adet, 2-6 mm çapta lenf düğümleri diseke edilmiştir. Mikroskopik inceleme sonucu olguda "diffüz büyük hücreli türde malign lenfoma" tanısına ulaşılmıştır. Lenf düğümlerinde ise metastaz izlenmemiştir. Olgunun "konsültasyon blokları" nın tarafımızca incelenmesi ve tanının doğrulanması sonucu onkoloji bölümüne sağaltım ve izlem için gönderilmiştir (20.1.1997).

Hasta D.E.Ü.T.F. Onkoloji bölümü'nde 8 gün CHOP almış, mastektomi alanında 5 cm'lik bir çapta residüe tümörle uyumlu olabilecek kitle saptanmış ve bu bölgeye de lokal ışın uygulanmıştır. Son 6 ayda herhangi bir sağaltım uygulanmayan olgunun postop 22. ayında yapılan taramada sistemik ya da lokal hastalık bulgusu izlenmemiştir.

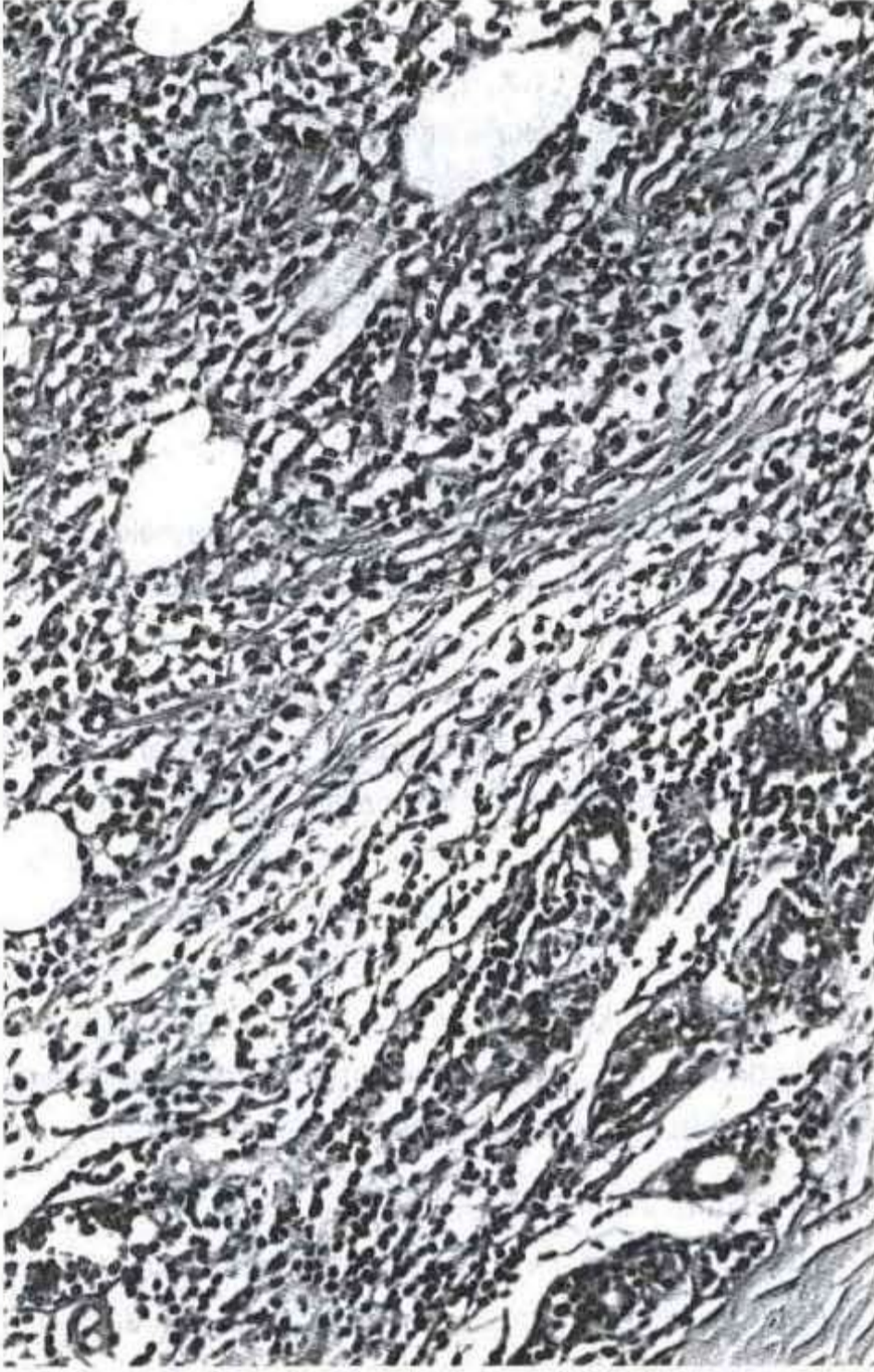
Mikroskopik incelemede, tümör çevresinde bir iki alanda meme parankimine ait lobul yapısı izlenebilmiştir (Resim1). Geri kalan alanlar tümüyle tümörden oluşmaktadır. Tümör diffüz özellikte olup, tümör hücreleri genellikle büyük, belirgin nükleusludur. Nükleer sınırları

düzensizdir, yer yer çentik içeren nükleuslar vardır. Tümör hücrelerinin sitoplazmaları dar ve atipik görünümündedir (Resim 2). Olguya LCA, EMA, CEA, lamda ve kappa hafif zincir; immun doku-kimyasal (İDK) boyama uygulanmış, LCA için yaygın sitoplazmik boyanma göstermiştir. Diğer İDK' sal boyalar ile olumlu boyanmamıştır. Bu bulgular ile olgunun "malign lenfoma - büyük hücreli tür" tanısı doğrulanmıştır.

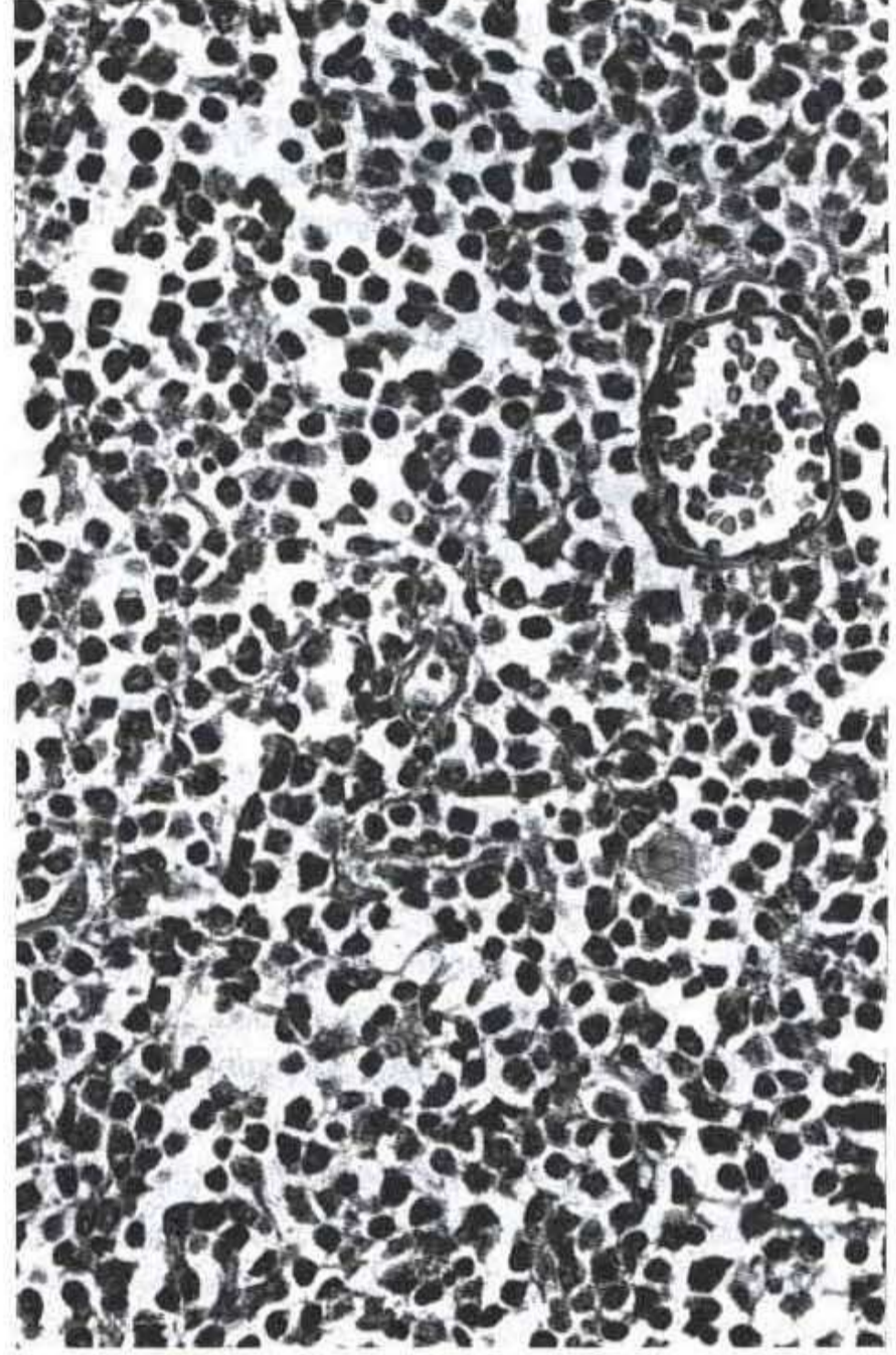
Tartışma

Birincil non-Hodgkin lenfoma memede seyrek görülmele birlikte, sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (7, 8). Birincil malign lenfoma terimi kimi yazarlarca; daha sonraki incelemelerinde evre III ya da IV oldukları saptanmalarına karşın ilk önce memede bulgu veren olgular için kullanılmakta, diğer bir kısım araştırmacı ise bu olguları ikincil lenfomalar olarak kabul etmektedir (7). Günümüzde, birincil meme lenfoması terimi, yalnızca memede ya da meme ve aynı taraf lenf düğümlerinde tutulumu olan olgular için kullanılmaktadır (2,4). Olgumuzda da operasyon öncesi yapılan sistemik incelemede sağ meme dışında herhangi bir odak saptanmamıştır.

Birincil meme lenfoması çoğunlukla kadınlarda izlenir (3). Yaşları 9-88 arasında değişir ve ortalama yaş 50 dir (4). Adair ve Herrman meme lenfomalarını, yaş dağılımı birincil meme tümörlerine benzeyen unilateral tür ve gençlerde ya da puerperal kadınlarda görülen bilateral tür olmak üzere klinik olarak 2 alt kümeye ayırmaktadır. Kaynaklarda bildirilen olgular daha çok unilateral türde olup, bilateral tür daha azdır ve %10 arasındadır ve daha çok gebelerde ve süt veren annelerde görülmektedir (2). Bilateral olguların, ovaryum ya da santral sinir sistemi tutulumu ile hızla yaygınlaştığı belirtilmektedir (7, 8). Kendi olgumuzda tanı anında diğer memede klinik ve görüntüleme de tümör görülmemiştir, ancak operasyondan sonra hiçbir sağaltım uygulanmadan geçen 2 aylık süre sonunda kurumumuzda sistemik taramalar ve her iki memenin incelemeleri yeniden yapılmıştır. Opere olan memede lokal nüks ve diğer memede yeni oluşan tümöral nodüller USG, MG, MRI ile belirlenmiştir. Olgumuzun yaşı ve klinik görünümü ile başlangıçta unilateral tür ile uyumlu ise de 2 ay gibi hiçbir sağaltım uygulanmayan bir sürede lokal nüks ve diğer memede tümör gelişimi göstermiştir.



Resim 1. Tümör çevresi normal lobül yapısı (H+E x 40).



Resim 2. Atipik lenfoid hücreler (H+E x200).

Olguların klinik semptomları değişikdir ve doğrudan meme karsinomu gibi bulgular verebilir (3). Kitle ağrılı ya da ağrısız olabilir çoğunlukla sağ memede, üst dış kadranda ve sıklıkla soliter olmakla birlikte multipl nodül- lere rastlanabilir (3). Kitle hızı büyür ve %30-50 oranında aksiller lenf düğümü tutulumu ile birlikte (2, 9). Olgumuzun soliter olan ve sağ memede yer alan kitlesi 2 ay içinde 3 cm'den 10 cm'ye ulaşmıştır.

Ayrıca olgumuzda izlenmemekle birlikte olguların %10' unda gece terlemeleri, ateş, kilo yitimi, gibi sistemik semptomların bulunabileceği bildirilmektedir (2, 3). Olgu- larda mammografik, radyolojik ve klinik bulgular uyum göstermez. Çoğunlukla mammografik olarak tümör, meme karsinomu ya da benign lezyonları düşündürür.

Klinik ve radyolojik bulgulardaki bu uyumsuzluğun lenfo- proliferatif bir lezyonu düşündürebileceği belirtilmektedir (3). Olgumuzda da mamografi ve USG de kesin tür ayrımı ile tanıya ulaşılamamıştır.

Memenin birincil malign lenfomaları makroskopik olarak 1-20 cm boyutları arasında olabilir. Genellikle iyi sınırlıdır ve kesit yüzleri gri beyaz, bazen esmer renklidir ve serttir (4, 7).

Histopatolojik olarak, memede non-Hodgkin lenfomalar Hodgkin lenfomaya göre daha sıktır (4). Memede görü- len non-Hodgkin lenfomaların sınıflandırılması birincil lenfomaların sınıflamasına benzerdir ve yayınlarda, Rappaport, Kiel ve Working formülasyon (WF) sınıfla- malarına uyan terminolojiler kullanılmıştır (3,4). Temel

olarak WF'a göre en sık görülen histopatolojik türler büyük hücreli lenfoma, diffüz küçük çentikli ve diffüz ya da folliküler mikst hücreli lenfomalardır (2). Küçük çentiksiz hücreli ya da Burkitt türdeki lenfomalar 40 yaşın altındaki bilateral tutulum ile belirli olgularda daha sıklıkla görülürler (7). Lenfoblastik lenfomaların da memeden kaynaklanabildiği öne sürülmektedir (7). Memedeki birincil lenfomalar lenfoblastik lenfomalar dışında hemen her zaman B hücre türündedir ve diffüzdür (6,10). Kendi olgumuzda da diffüz gelişim izlenmiştir. Folliküler gelişim az olguda bildirilmektedir (1-4, 7). Kimi B hücreli türlerin, kaynaklarda IgM ağır zincir ve IgA pozitifliği gösterdiği belirtilmektedir (4). Olgumuzda lambda ve kappa hafif zincir negatiftir. Meme lenfoması olgularında ayrıca östrojen ve progesteron pozitifliği bildirilmiştir (4). Olgumuzda östrojen reseptörü negatiftir.

Memenin birincil lenfomalarının kökeni tartışmalıdır (4). Bir olasılık, bu tümörlerin meme dokusuna göç eden lenfositlerden kaynaklandığıdır. Lenfositlerin meme dokusundaki duktus ve stromaya özellikle postpartum involusyon döneminde, artmış hücresel döngüye ve involusyonel değişikliklere yanıt olarak ya da laktasyon ve gestasyondaki sekresyonun rezorpsiyonu amacıyla göç ettiği bildirilmektedir (4). Kimi yazarlar bu göçün hormona bağımlı olduğunu savunmaktadır (8).

Ferguson, lenfosit topluluklarının gastrointestinal sistem ve akciğerdeki yoğunlukta olmasa da meme dokusunda da bulunduğunu belirtmektedir. Ayrıca kimi çalışmalarda, meme lenfomalarından bir kısmının Malt lenfomalarının özellikleriyle uyumlu olarak monositoid B hücre türünde olduğu, lenfoepitelial lezyon oluşturacak biçimde duktus epitelini infiltre ettikleri, plazma hücre diferansiyasyonu gösterdiği ve immun globulin salgılayabildiğini bildirilmektedir. Ayrıca bu tümörlerin Malt lenfomaya benzer diğer bir özelliği de tiroid, üst solunum yolu, akciğer diğer mukozal alanlarda izlenen lenfomalar ile birlikte bulunabilmesidir (1). Diğer bir görüş ise bu tümörlerin intramammar lenf düğümlerinden kaynaklandığıdır (4).

Olgumuzda tümör çevresi meme dokusu sadece bir alanda izlenebilmektedir. İzlenen lobular yapının çevresinde ve yer yer epitel içinde neoplastik olmayan mononükleer hücreler görülmektedir. Bulgularımız meme dokusunda çeşitli nedenlerle bu bölgeye göç etmiş ya da normalde bulunan lenfositlerin izlenebileceğini göster-

mek dışında histogenez yönünden aydınlatıcı nitelikte değildir.

Birincil malign lenfomaların ayırıcı tanısında, öncelikle ikincil lenfomalar düşünülmelidir (1). Birincil ve ikincil lenfomaların morfolojik ayırıcı özelliği tanımlanmamakla birlikte, Lamovec ve ark. nın çalışmalarında, izledikleri ikincil lenfomaların baskın olarak memenin subkutan dokusunda sınırlı olduğunu ve meme dokusunu infiltre etseler bile duktus ve lobul epitelini birincil lenfomalara göre daha az oranda, infiltre ettiklerini belirtmektedir (1). Az diferansiye karsinom, özellikle fiksasyon yetersiz ise malign lenfoma ile karışabilir. Sitokeratin ve LCA nın bunların ayırımında kullanılabileceği belirtilmektedir (4). Olgumuzda LCA için pozitiflik saptanmış olup, CEA ve EMA için uygulanan immun dokukimyasal boyalar olumsuz (-) sonuç vermiştir. Pseudolenfoma da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli diğer bir durumdur. Pseudolenfomalar reaktif folliküller ve germinal merkezlerin bulunuşu ile karakterli olup, bu özellik, seyrek olmakla birlikte folliküler gelişim gösteren lenfomaların ayırıcı tanısında değerlidir. Ayrıca pseudolenfomalar plazma hücreleri ve histiositleri de içeren çeşitli hücre popülasyonu içerirler. Lezyonda B ve T belirleyicileri aynı anda ayrıca B hücrelerinde lambda ve kappa hafif zincirleri immundokukimyasal olarak gösterilebilir (4). Özellikle frozen incelemede ayırıcı tanıda invaziv lobüler karsinom ya da küçük hücreli karsinom düşünülmelidir (3). Malign lenfomada duktus epitelinin malign lenfoid hücrelerce tutulumu, in situ karsinom izlenimi verebilir (2). Tümör hücrelerinin stromada lineer dizilimi nedeni ile malign lenfoma, invaziv lobüler karsinomla karışabilir. Bu durumda epitelial diferansiyasyonun sitokeratin ve EMA gibi belirleyiciler ile gösterilmesi gereklidir. Lobüler karsinomdan ayırıcı diğer bir bulgu ise, malign lenfomalara eşlik eden reaktif lenfoid infiltrasyonun, lobüler karsinomda bulunmayışıdır (2). Lobüler karsinom, olgumuzda EMA negatifliği ve LCA pozitifliği ile ekarte edilebilmiştir. Ayrıca olgumuzda tümör çevresinde eşlik eden reaktif lenfoid infiltrat bulunmaktadır (Resim 1).

Birincil malign lenfoma olgularının prognozları hakkında kaynaklarda çelişen görüşler vardır. Kaynaklarda, lokalize tümörlerin prognozunun diğer bölgelerdeki Non-Hodgkin lenfomalardan değişik olmadığını öne süren görüşlerde vardır (11). Ayrıca memenin birincil malign lenfomalarının diğer bölgelerde görülen malign lenfomalara göre daha kötü prognozlu oldukları ve hızlı

ilerlediği de öne sürölmektedir (3). Hızlı ilerlemenin daha çok bilateral olgularda olduğu, unilateral olguların ise hastalığın evresi ve histolojik türe göre değişken klinik gidiş gösterdikleri vurgulanmaktadır (6). Olguların %50'sinde lokal rekürrensler görölmektedir. Ayrıca tüm rekürrenslerin %80'inin uzak bölgelerde olduğu belirtilmektedir (2, 4). Olgumuzda, operasyondan sonraki 2 ay içinde, lokal nüks ve diğer memede tümör gelişmiştir.

Birincil malign lenfomalı olguların sağaltımları, histolojik türlerine ve değişik merkezlere göre ayrımlar göstermektedir. Olgulara basit ya da modifiye radikal mastektomi, sınırlı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kombinasyonları uygulanmaktadır. Sağaltım seçimi ile yaşam süreçleri arasındaki ilişkinin saptanması geniş dizilerde yapılacak çalışmalar ve bilgi birikimi ile olanaklıdır.

Kaynaklar

1. Lamovec J, Jancar J. Primary Malign Lymphoma of the Breast. Lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 1987; 60: 3033-3041.
2. Rosen P.P, Oberman HA, editors. Tumors of the Mammary Gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 1993; 335.
3. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. Cancer 1992; 69: 725-735.
4. Tavassoli FA, editor. Pathology of the Breast. Norwalk , Connecticut: Appleton and Lange 1992; 624-626.
5. Tateno M, Yoshiki T, İtah, T, Takamuro M, Saito C. A case of primary B-cell lymphoma of the breast. Light and electron microscopy and immunologic cell markers. Cancer 1983; 52: 671-674.
6. Abbondanzo SL; Seidman JD; Lefkowitz M. Tavassoli FA, Krishnon J. Primary diffuse a large B cell lymphoma of the breast.A clinicopathologic study of 31 cases. Pathol Res Pract 1996, 192: 1, 37-43.
7. Burke SC: Waldeyer's Ring, Sinonasal region, Salivary gland, tyroid gland, central nervous cysten and other ekstanodal lypomas an lypoid hiperplasies. In: Knovles DM, Neoplastic Hematopathology. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1992; 1069-1071.
8. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, Pappema S. Primary breast lymphoma: An immunohistologic study of 20 new cases. Cancer 1990; 66: 2602-2611.
9. Koizimi M, Aruga A, Yamada K. Primary lymphoma of the breast detected by Ga-76 scintigraphy. Clin Nucl Med 1996; 21: 11, 873-6
10. Murata T, Kurada H, Nakahama T, Goshima H, Shiraishi T, Yatari R. Jpn J Clin Oncol 1996; 26: 4, 243-7
11. Smith MR, Brustein S, Stratus DJ. Localized non-Hodgkin's lymphoma of the breast. Cancer 1987; 59: 351-354.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Tölay Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Faköltesi
Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir
Tel: 0 232 259 59 59/ 34 03