KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2020;58 (3): 344-348

Non Hodgkin Lenfoma Nedeni İle Splenektomi Uygulanan Hastaların Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Patients With Splenectomy Due to Non Hodgkin Lymphoma

Ahmet Gökhan SARITAŞ * 0000-0001-2715-6390
Merih ALTIOK ** 0000-0002-1840-7947
Kubilay DALCI * 0000-0002-3156-4269
Abdullah ÜLKÜ * 0000-0002-5993-9536
Mehmet Onur GÜL ** 0000-0001-9903-6246
Orçun YALAV *0000-0001-9239-4163
İsmail Cem ERAY * 0000-0002-1560-7740

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, Turkey
** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği, Adana, Turkey

Yazışma Adresi: Merih ALTIOK
Cukurova University Faculty of Medicine
Department of Surgical Oncology
ADANA/TURKEY
E mail: merihaltiok@gmail.com

Geliş Tarihi:07.10.2020
Kabul Tarihi:24.11.2020

Öz

Amaç: Non Hodgkin Lenfoma (NHL) lenfoid sistemin proliferatif bir hastalığıdır. NHL cerrahiyi, subtip analizini,postoperatif komplikasyon ve sağ kalımı literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Splenektomi operasyonu sonrası histopatolojik inceleme ile NHL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. 490 splenektomi hastası arasından 26 NHL tanısı alan hasta bulundu.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 62,03 (32-83) olarak tespit edildi. 26 hastanın 10'u (%38,4) erkek,16'sı (%61,6) kadın cinsiyette idi. Sekiz hasta hipersplenizme bağlı sitopeni, 3 hasta kemik iliği biyopsisi ve lenf bezi biyopsisi ile tanı konulamadığı için, 15 hasta masif splenomegaliye bağlı semptomlar nedeni ile opere edildi. Postoperatif dönemde 8 hastada komplikasyon görüldü. Bu komplikasyonlar diyafragma laserasyonu (n=1), pankreatik fistül(n=1), batın içi seroma(n=2), atelektazi(n=3) ve yara yeri enfeksiyonu(n=3) gözlendi. Patolojik incelemede 18 hasta Diffüz B hücreli lenfoma, 1 hasta Foliküler lenfoma, 1 hasta Hairy cell lösemi ve 6 hasta splenik marjinal zonelenfoma tanısı aldı. Uzun dönem takiplerinde 14 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin tam iyileşme nedeni ile sonlandırıldığı, 2 hastanın lenfoproliferatif hastalık nedeni ile exitus olduğu 2 hastanın NHL dışı nedenle exitus olduğu ve 8 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin devam ettiği belirlendi. Ortalama dalak ağırlığı 680 gram (340-1850) olarak hesaplandı.

Sonuç: NHL tanılı hastalarda küratif veya semptomatik amaçlı, tanı konulamayan ve dalak tutulumu mevcut olan şüpheli hastalarda splenektomi uygulanması güncel tanı/tedavi modaliteleri arasında yerini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dalak, Splenektomi, NonHodgkinLenfoma

Abstract

Objective: Non Hodgkin Lymphoma (NHL) is a proliferative disease of the lymphoid system. We aimed to discuss NHL surgery, subtype analysis, postoperative complications and survival in the light of the literature.

Material and Method: Patients diagnosed with NHL after histopathological examination after splenectomy were included in the study. Among the 490 splenectomy patients, 26 patients diagnosed with NHL were found.

Results: The meanage of the patients was 62.03 (range, 32-83). 10 (38.4%) of the 26 patients were male and 16 (61.6%) were female. Since 8 patients could not be diagnosed with cytopenia due to hypersplenism, 3 patients could not be diagnosed by bone marrow biopsy and lymph node biopsy, 15 patients were operated for symptoms due to massive splenomegaly. Complications were observed in 8 patients in the postoperative period. The secomplications were diaphragmatic laceration (n = 1), pancreatic fistula (n = 1), intra abdominal seroma (n = 2), atelectasis (n = 3), and wound infection (n = 3). In the pathological examination, 18 patients were diagnosed with Diffuse B-celllymphoma, 1 patient with Follicular lymphoma, 1 patient with Hairycellleukemia, and 6 patients with splenic marginal zone lymphoma. In the long-term follow-up, it was determined that the Hematology Oncology Clinic follow-up of 14 patients was terminated due to complete recovery, 2 patients died due to lymphoproliferative disease, 2 patients died due to non-NHL, and 8 patients were undergoing Hematology Oncology clinical follow-up. The mean spleen weight was calculated to be 680 grams (range, 340-1850).

Conclusion: Splenectomy in patients diagnosed with NHL for curative or symptomatic purposes, and in suspected patients with splenic in volvement, remains among the current diagnosis / treatment modalities.

Keywords: Spleen, Splenectomy, Non Hodgkin Lymphoma

Giriş

NonHodgkinLenfoma (NHL)lenfoid sistemin proliferatif bir hastalığıdır.İnsidansı %5 olan bu hastalığa ait mortalite oranı yıllık %4 olarak bildirilmektedir.NHL'de kliniğe yansıyan ilk bulgular ateş, halsizlik,iştahsızlık, kilo kaybı ve gece terlemesi olabildiği gibi splenomegali ile de bulgu verebilir. Splenomegali nedenleri arasında sık görülen etiyolojik faktörlerdendir. NHL' de splenomegali primer dalak tutulumuna bağlı olabildiği gibi (%1), hipersplenizme sekonder veya NHL' nin ekstranodal dalak tutulumuna bağlı olarak da gelişebilmektedir.İleri evre NHL hastalarında splenik tutulum %30 düzeyindedir (1,2,3).

Splenomegaliye bağlı karın ağrısı, epigastrik dolgunluk hissi, erken tokluk ve fiziksel aktivitede kısıtlılık sık karşılaşılan semptomlardır(4,5).NHL teşhisinde X-Ray, Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)görüntüleme yöntemlerinin bir ya da birden fazlası kullanılır. Bu yöntemler ile yüksek doğruluk oranı ile tanı ve evreleme yapılabilmektedir. Radyolojik tetkiklerin efektif kullanılması ile tanı ve evreleme için daha az oranda cerrahi uygulanır. NHL'de %90'lara varan oranda CD20 reseptör pozitifliği saptanmaktadır. Reseptör antagonisti olarak kullanılan monoklonal antikor Rituksimab tedavide önemli başarıların sağlanmasında etkili olmuştur.(6) Kemotörapatik ajanlar ile Rituksimabın tekli ve kombine kullanımları tam yanıt ve hastalıksız sağkalım oranlarında artış sağlamaktadır. Tüm bu gelişmeler neticesinde NHL tanı, evreleme ve tedavisinde splenektomi gereksinimi azalmıştır. NHL hastalarında splenektomi primer dalak lenfoması, hipersplenizme bağlı sitopeni, splenomegaliye bağlı bası semptomları, radyolojik tetkiklerin tanıya yardımcı olamadığı, kemik iliği ve lenf nodu biyopsilerine rağmen tanının konulamadığı durumlarda yapılmaktadır. NHL de uygulanan splenektomide amaç tanı, tedavi ve evreleme yapmaktır.NHL'ye bağlı splenektomide morbidite %27-30,mortalite oranı %5'ten azdır.(7,8) Sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar kanama, sol akciğer alt lob atelektazisi, pnömoni, plevral efüzyon ve yara yeri enfeksiyonlarıdır. Mortalite ve morbidite üzerinde etkili faktörler ise komorbidite, primer hastalığın evresi, sitopeni durumu, operasyon ve sonrası kanama transfüzyon ihtiyacı ve dalak büyüklüğü yer almaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde 2008- 2019 yılları arasında NHL nedeni ile splenektomi yapılan 26 hastanın verilerini endikasyon, NHL subtipi, postoperatif komplikasyon ve sağkalım açısından literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Materyal –Metod;

Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2008-2019 yılları arasında splenektomi uygulanan 490 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak analiz edildi.Çalışma Helsinki deklerasyonuna uygun olarak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden 07/08/2020 tarih 102/7 sayılı onam alınarak yapılmıştır.

Operasyon sonrası patolojik değerlendirme ile NHL tanısı alan 26 hasta çalışmaya dahil edildi.Travma, gastrointestinal sistem orjinli kanser metastazı,splenik invazyon, dalak infarktı,otoimmun ve hemolitik hastalıklar nedeni ile splenektomi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş,cinsiyet,komorbidite,ortalama ASA skoru, USG ve BT bulguları, kemik iliği biyopsi sonucu, lenf bezi biyopsi sonucu, dalak boyutu (ağırlık), splenektomi endikasyonu, uygulanan cerrahi yöntem (konvansiyonel/laparoskopik),NHL subtipi, postoperatif hastanede kalış süresi,postoperatif morbidite ve mortalite oranları ve hastaların acil/elektif ameliyat oranları değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların ortalama yaşı 62,03 (32-83) olarak tespit edildi. 26 hastanın 10'u (%38,4) erkek, 16'sı (%61,6) kadın cinsiyette idi.İki hasta acil 24 hasta elektif olarak opere edildi. Acil splenektomi masif splenomegaliye bağlı spontan dalak rüptürü nedeni ile yapılmıştır. Yirmi iki hasta konvansiyonel splenektomi, 4 hastaya laparoskopik splenektomi uygulandı. (Tablo 1) Sekiz hasta hipersplenizme bağlı sitopeni nedeni ile, 3 hasta kemik iliği biyopsisi ve lenf bezi biyopsisi ile tanı konulamaması nedeni ile, 15 hasta masif splenomegaliye bağlı semptomlar nedeni ile opere edildi. (Tablo 2)Ortalama ASA skoru 1,76, postoperatif hastanede kalış süresi 8,9(2-21) gün olarak hesaplandı.Postoperatif mortalite görülmedi.Postoperatif dönemde 8 hastada komplikasyon görüldü.Bu komplikasyonlar diyafragma laserasyonu (n=1), pankreatik fistül(n=1),batın içi seroma(n=2),atelektazi (n=3) ve yara yeri enfeksiyonu(n=3) gözlendi. Patolojik incelemede 18 hasta Diffüz B hücreli lenfoma, 1 hasta Foliküler lenfoma, 1 hasta Hairycell lösemi ve 6 hasta splenik marjinal zone lenfoma tanısı aldı.(Tablo 3)Uzun dönem takiplerinde 14 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin tam iyileşme nedeni ile sonlandırıldığı, 2 hastanın lenfoproliferatif hastalık nedeni ile exitus olduğu 2 hastanın NHL dışı nedenle exitus olduğu ve 8 hastanın Hematoloji Onkoloji poliklinik takibinin devam ettiği belirlendi. Ortalama dalak ağırlığı 680 gram (340-1850) olarak hesaplandı. Acil opere edilen hastalarda postoperatif en uygun zamanda, elektif opere edilen hastalarda ise preoperatif 14. gün kapsüllü mikroorganizmalara karşı rutin aşı yapıldı.

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı, ameliyatın tekniği ve acil-elektif durumu

	Hasta Sayısı	%
Kadın	16	%61
Erkek	10	%39
Acil	2	%7
Elektif	24	%93
Açık	22	%85
Laparoskopik	4	%15

Tablo 2: Splenektomi endikasyonu

Endikasyon	Hasta sayısı	%
Splenomegali	15	%58
Hipersplenizm	8	%30
Tanı amaçlı	3	%12

Tablo 3: Patolojik tanıların dağılımı

NHL Subtipleri	Hasta sayısı	%
Diffüz B Hücreli lenfoma	18	%69
FolikülerLenfoma	1	%4
Hairycelllenfoma	1	%4
Splenik Marjinal zonelenfoma	6	%23

Tartışma

Lenfoproliferatif hastalıkların güncel tanı, evreleme ve tedavi sürecinde cerrahinin yeri günden güne azalmaktır. NHL'desplenomegali, dalağın primer odak olması veya periferik kan hücrelerinin dalakta aşırı sekestrasyona uğraması sonucunda gelişmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri, immünfenotipik incelemeler ve moleküler analizler NHL tanısının konulmasını ve doğru evrelenmesini sağlamaktadır. Tüm bu inceleme yöntemlerinde rağmen tanı konulamayan hastalarda; splenektomi tanı amaçlı uygulanabilmektedir. NHL tanısı alan birçok hasta Rituksimab, Kemoterapi ve Rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Tedavi sürecinde masif splenomegali, immunsitopeni ve hipersplenizm gelişen hastalarda splenektomi tedavi amacı ile uygulanmaktadır. Özellikle kemik iliği tutulumu olmayan, periferik ve santral lenfadenopati izlenmeyen ve lenfomadan şüphelenilen hastalarda tanı amaçlı splenik biyopsi veya splenektomi uygulanmaktadır(8).Çalışmamızdaki NHL olgularına;tanı amaçlı,NHL'ye sekondersplenomegali nedeni ile oluşan semptomlar ve hipersplenizme bağlı sitopenik tablo geliştiği için cerrahi uygulandı. Hipersplenizm nedeni ile sitopeni gelişen 8 hastada splenektomi sonrası periferik kan hücre sayılarında düzelme sağlanmış ve kemoterapi rejiminin uygulanmasının devamına olanak sağlanmıştır. Kemik iliği biyopsisi ile tanı konulamayan ve splenik tutulumu olan 3 hastadan 2 tanesi splenik marjinal zone lenfoma, 1tanesi Diffüz B hücreli lenfoma tanısı almıştır.

Çalışmalarda dalak ince iğne biyopsisi ile % 80-90'a varan doğruluk oranında tanı konulduğu gösterilmesine rağmen biyopsi materyalindeki strüktürel yapının bozulması ve subtip analizlerin sağlıklı değerlendirilememesi sorun oluşturmaktadır(9,10).Monoklonal antikor tedavileri , kemoterapi rejimleri ile yapılan kombinasyonlar, kök hücre nakli ve cerrahi ile tedavi edilmesi mümkün olmayan splenomegali ve hipersplenizme bağlı sitopenik komorbiditesi yüksek hastalarda dalağa yönelik radyoterapi(RT) uygulamaları ile ilgili çalışmalar da literatürde mevcuttur. RT palyatif olarak uygulanmakla birlikte splenektominin semptomlar üzerine etkisi gibi efektif değildir. Ağrı semptomu üzerine olumlu etkisine rağmen sağkalım üzerine olumlu katkısı sınırlı kalmaktadır. Kemoterapi ve cerrahiyi tolere edemeyecek seçilmiş hastalarda tercih edilebilir (11).

NHL subtiplerinden Mantle cell lenfomada splenektominin ilk tedavi basamağı ve sağkalım avantajı olduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (12,13).

NHL'nin Splenik marjnal zone lenfoma (SMZL) tipinde asemptomatik hastalar medikal olarak takip edilmektedirler.(14)SMZL uzun dönem takiplerinde (ortalama 3 yıl) hastaların %50'sinde splenektomi gerektiren splenomegali ve sitopeni gelişmektedir. Bu hastalarda splenektomi sonrası kemik iliği infiltrasyonunda azalmalar ile hematolojik tablonun düzeldiği Thieblemant ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir(15,16).SMZL subtipi olan hastalardan splenektomi uygulanan grupta monoklonal tedaviye daha iyi yanıt alınmıştır (17,18). NHL nadir tipi olan Primer splenik lenfomaların en etkili ve küratif tedavisi splenektomidir. Splenektominin kemoterapi etkinliğini arttırması, transfüzyon gereksinimini azaltması ve kabul edilebilir düzeyde mortalite-morbidite oranlarına sahip olması nedeni ile NHL hastalığının tüm süreçlerinde yerini koruduğu ve güvenle uygulanabildiği çalışmamızda da ortaya konulmuştur. Hipersplenizm ve immünsitopeni nedeni ile medikal tedavilerine ara verilen hastalarda medikal tedavinin devamına olanak sağlandığı belirlenmiştir.

NHL olgularında dalağın ileri derecede büyük olması ve laparoskopik splenektomi konusunda geçmiş yıllardaki deneyim eksikliği açık splenektominin laparoskopik splenektomiye göre daha yüksek oranda yapılmasına sebep olmuştur.Splenektomi kararı verilen hastalarda cerrahi için doğru zamanlama yapılmalıdır. Hematolojik parametrelerde ağır depresyon ve masif splenomegali, olası komplikasyonların artması ve ağırlaşmasına neden olabilir.Splenektomi sonrası gelişebilecek hiperkoagülopati, kardiyovasküler morbidite,postsplenektomi sepsis ve bu hastalardaki immünsüpresyonun olası komplikasyonları artırabileceği unutulmamalıdır(19,20)Çalışmaya dahil edilen hastalarda bu komplikasyonlar izlenmemiştir. Splenektomi ile ilgili literatürde belirtilen olası komplikasyonlar postoperatif semptomatik yaklaşımlar ile yönetilip tedavi edildiği belirlendi.

Sonuç olarak NHL tanılı hastalarda küratif veya semptomatik amaçlı, tanı konulamayan ve dalak tutulumu mevcut olan şüpheli hastalarda splenektomi uygulanması güncel tanı/tedavi modaliteleri arasında yerini korumaktadır.Splenektomi yapılan birçok hastanın dalak boyutunun masif düzeyde artmış olması, eşlik eden lenfoproliferatif hastalık ve komplikasyonların yönetilebilmesi için deneyimli merkezlerde yapılması gerekmektedir.Terminal dönemde olan hastalara splenektomi yapılmamalıdır.

Kaynaklar

1.Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. PrimarySpleniclymphoma: report of 10 casesusingtherealclassification. CancerİnvestigationJ2002; 20:749-53.

2. Kim JK, Hahn JS, Kim GO, Yang WI. Three cases of large B-celllymphomapresenting as primaryspleniclymphoma. YonseiMedicalJournal 2005; 46(5): 703-9.

3.Lehne G, Hannisdal E, Langholm R, Nome O. A 10-year experiencewithsplenectomy in patientswithmalignantnon-Hodgkin'slymphoma at theNorwegianRadiumHospital. Cancer 1994; 74:933-9.

4.Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, andLevi I, et al. Lowdosepalliativeradiotherapyforsplenomegaly in hematologicdisordersLeukemiaandLymphoma 2012; 53(3):430–4

5.Zaorsky NG, Williams GR, andBarta SK, et al. Splenicirradiationforsplenomegaly: a systematicreviewCancerTreatRev 2017;53:47–52.

6.Dreyling M, Thieblemont C, andGallamini A, et al. ESMO Consensusconferences: guidelines on malignantlymphoma. Part 2: marginalzonelymphoma, mantlecelllymphoma, peripheral T-celllymphomaAnnOncol 2013; 24(4):857–77

7.Xiros N, Economopoulos T, Christodoulidis J, et al. Splenectomy in patientswithmalignantnonHodgkin'symphoma. Eur J Haematol 2000;64:145-50.

8.Brodsky J, Abcar A, Styler M. Splenectomyfornon-Hodgkin'slymphoma. Am J ClinOncol 1996; 19(6): 558-61.

9.Caraway NP, Fanning CV. Use of fine-needleaspirationbiopsy in theevaluation of splenivlesions in a Cancer Center. DiagnCytopathol 1997; 16: 312–6.

10.Keogan MT, Freed KS, Paulson EK et al. Imaging-guidedpercutaneousbiopsy of focalspleniclesions: Update on safetyandeffectiveness. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 933–7.

11.Paulino AC andReddy SP (1996) Splenicirradiation in thepalliation of patientswithlymphoproliferativeandmyeloproliferativedisordersAmJ HospPalliatCare 1996; 13(6):32–5.

12.Angelapoulou MK, Siakantariz MP, Vassilakopoulos TP, et al. Thesplenic form of mantlecelllymphoma. Eur J Haematol 2002;68:12-21.

13.Soydan S, Çağırgan S. Mantlecelllenfoma. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Kasım 1-4, 2000, İstanbul, 2000:81-94.

14.Pata G, Damiani E, andBartoli M, et al (2016) Peri-operativecomplicationsandhematologicimprovementafterfirst-linesplenectomyforsplenicmarginalzonelymphomaLeukemiaandLymphoma2016;57(6): 1467–70.

15.Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. Splenicmarginal-zonelymphoma: a distinctclinicalandpathologicalentity.TheLancetOncology2003; 4: 95-103.

16.Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenicmarginalzonelymphoma. Blood Rewiews 2005;19:39-51.

17. Else M, Marín-Niebla A, and la Cruz F, et al (2012) Rituximab, usedaloneor in combination, is superiortoothertreatmentmodalities in splenicmarginalzonelymphomaBr J Haematol2012; 159(3):322–8

18.Villadolid J, LaPlant KD, andMarkham MJ, et al (2010) Hepatitis B reactivationandrituximab in theoncologypracticeOncologist 2010;15(10): 1113–21.

19. Martin P, Rutherford S, Leonard JP. SplenicLymphomas: Is therestill a role forsplenectomy? Oncology (Wilston Park) 2012;26:204-6.

20.Weledji EP. Benefitsandrisks of splenectomy. Int J Surg 2014;12:113-9.