

# Lenfoproliferatif Hastalıklarda Splenektomi

Abdullah ALTINTAŞ\*, Timuçin ÇİL\*\*, Orhan AYYILDIZ\*

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde splenomegali ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Lenfoproliferatif hastalıklarda splenomegali hastalığın primer manifestasyonu olabileceği gibi bazı olgularda da ileri derecede dalak büyüklüğüne bağlı semptomlar ve hipersplenizme bağlı sitopeniler en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Periferik lenfadenopati ve kemik iliği tutulumunun olmadığı olgularda performans durumu uygunsa splenektomi tanısal amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca terapötik amaçla masif splenomegaliye bağlı semptomların iyileştirilmesinde ve kemoterapiye toleransın artmasını sağlama amacıyla hipersplenizme bağlı sitopenilerin düzeltilmesinde etkin bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Splenektomi, Lenfoproliferatif hastalıklarda splenektomi, Lenfoma

## ABSTRACT

### Splenectomy in Lymphoproliferative Disorders

Splenomegaly is common in the course of lymphoproliferative disorders. Massive splenomegaly sometimes leads to bulk symptoms and cytopenias. Splenomegaly may also be the primary manifestation of lymphoproliferative disorders. Splenectomy, with an acceptable surgical risk, has the potential to establish the diagnosis of lymphoproliferative disorders in patient with splenomegaly without lymphadenopathy and negative bone marrow findings. Splenectomy in these group patients is performed for either diagnostic or therapeutic reasons. Splenectomy has the potential to relieve bulk symptoms, correct cytopenias, and facilitate aggressive chemotherapy.

**Key Words:** Splenectomy, Splenectomy in lymphoproliferative disorders, Lymphoma

## GİRİŞ

Dalak embriyolojik olarak gestasyonun 5. haftasında dorsal mezogastriumdan köken alan retikülo-endotelial bir organdır. Sütunlar halinde ortaya çıkar ve erişkindeki normal yeri olan sol üst kadrana göç eder. Sütunlar tek bir kitle haline gelmekte başarısız olursa normal insanlarda %20 oranında gözlenen aksesuar dalak meydana gelir (1). Organizmadaki en büyük lenfoid doku topluluğu olan dalak anatomik olarak sol hipokondriumda yer alır. Bağ dokusundan oluşan bir kapsülle çevrili, 150-200 gram ağırlığında, ortalama 13 santim uzunluğunda 8 santim genişlikte ve 4 santim kalınlıktadır (2). Dalak parankimi beyaz ve kırmızı pulpa olmak üzere iki bölüme ayrılır. Kırmızı pulpa yaşlanmış eritrositlerin tanınıp parçalandığı, eritrositlerdeki inklüzyon cisimciklerinin uzaklaştırıldığı bölgedir. Dalak fonksiyon görmediğinde dolaşımdaki eritrositlerde Howel-jolly cisimciği denen çekirdeğe ait, bazofilik kalıntılar görülür. Dalağın beyaz pulpası ise makrofaq, B ve T lenfositleri barındırır ve mikroorganizma-yabancı proteinlerin tanınmasına ve primer immün yanıtı katılır (3). Modern tedavi alternatiflerinin gelişmesi ve dalağın immün sistem fonksiyonlarındaki rolünün daha iyi anlaşılmasıyla günümüzde lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde ve tedavisinde splenektomi uygulamaları azalmıştır. Genel olarak kesin splenektomi endikasyonları arasında; masif splenomegalisi olanlarda dalak büyüklüğüne ait karında dolgunluk, şişkinlik gibi semptomların kontrolü, travmatik dalak rüptürü, hipersplenizm ve bir veya daha fazla hücrel kan elemanının immün kökenli yıkımı nedeniyle oluşmuş sitopenilerin düzeltilmesi sayılabilir (1). Lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde modern tedavi yöntemleriyle splenektomi ihtiyacı azalmış olmasına karşın, klinik pratikte zaman zaman başvurmamak zorunda kaldınan bir tanı ve tedavi yöntemidir. Lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde, tanı ve tedavilerinde splenektomiden faydalanmak istendiğinde doğru endikasyonlar açısından karar verirken zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu derlemede lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve tedavisinde splenektominin doğru ve güncel endikasyonları yer almaktadır.

### Kronik Lenfositik Lösemi'de Splenektomi

Kronik lenfositik lösemi (KLL) küçük, olgun görümlü lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve

lenfoid dokularda birikimiyle karakterize, yavaş seyirli neoplastik bir hastalıktır (4). Diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi KLL'de destek tedavi yöntemlerinin ve modern kemoterapötiklerin geliştirilmesiyle hastaların ömrü ve yaşam kalitesi artmıştır. KLL seyrinde morbiditeye önemli oranda katkısı olan faktörler arasında; enfeksiyonlar, hastalığın ilerlemesine bağlı bulgular, immün yetmezliğin yanısıra hipersplenizm, kemik iliği yetmezliği ve otoimmün nedenlere bağlı ortaya çıkan sitopeniler karşımıza çıkmaktadır (5). Yaşam kalitesini artıran destek tedavi yöntemleri içinde enfeksiyonlardan korunma amaçlı büyüme faktörlerinin kullanımı, aşılama, immünglobülin infüzyonları ve sitopenileri azaltma amaçlı yapılan splenektomi sayılabilir.

KLL'de tedavi amaçlı yapılan ilk splenektomi Londra Guy's hastanesi kayıtlarında karşımıza çıkmaktadır (5). İlk yayınlarda perioperatif mortalite oranı çok yüksek bulunmuş, ancak cerrahi tekniklerin gelişmesiyle mortalite %4-5 civarına düşmüştür (5-6). Günümüzde KLL'de splenektomi endikasyonları iyi belirlenmiştir. Klasik endikasyonlar: (1) Semptomatik masif splenomegali, (2) Steroide dirençli immün trombositopeni, (3) Steroide dirençli immün hemolitik anemi sayılmaktadır. Bu endikasyonların dışında; hipersplenizme bağlı transfüzyon tedavilerine dirençli sitopeniler, splenomegaliye bağlı mide çıkışında tıkanma ve solunum sıkıntısı, tedaviye dirençli sol üst kadrana ağrısı ve KLL'nin izole olarak dalakta bulunması rölatif splenektomi endikasyonları olarak bildirilmektedir (5,7-8). Çeşitli yayınlarda splenektomi sonrası hematolojik parametrelerde düzelme olduğu bildirilmesine karşın splenektomi ile diğer tedavileri karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Ayrıca bazı çalışmalarda splenektominin yaşam süresini artırdığı belirtilmesine karşın henüz bu konuda tartışmalıdır (5,7). KLL'de kemik iliği rezervi nisbeten korunmuş olan hastalar ile immün sitopenili hastaların splenektomiden daha fazla fayda göreceği düşünülmektedir. Buna karşın ileri derecede büyük semptomatik splenomegalisi olan fakat kemik iliği fonksiyonları iyi olmayan hastaların splenektomiden ne oranda yarar göreceği net değildir (5). Splenektomi sonrası sitopenilerin düzelmesinde etkin olan faktörler arasında; hipersplenizme bağlı hücre yıkımının durması, plazma volümünün azalması, önemli oranda tümör yükünün ortadan kalkması ve dalakta göllenen kan hücrelerinin dolaşıma geri dönmesi sayıla-

bilir. Ayrıca kemik iliği fonksiyonlarını baskılayan dalaktan salgılanan bazı humoral faktörlerin varlığında tartışma konusudur (5). Belirtilen endikasyonlara rağmen yaşam süresi ve hematolojik parametreler açısından hangi hastaların splenektomiden daha fazla fayda göreceğini ve hangi hastalarda splenektomiye bağlı mortalite ve morbiditenin artacağını tahmin etmemize yarayacak kesin veriler yoktur (9). Seymour ve arkadaşlarına göre kemik iliğinde histopatolojik olarak megakaryosit sayısının, eritroid öncüllerin ve lösemik infiltrasyon derecesinin değerlendirilmesi de splenektomiye olan cevabı kesin olarak tahmin etmemizi sağlamamaktadır. Buna karşın dalak büyüklüğü ile splenektomi sonrası hemoglobin ve nötrofil sayısında artış arasında korelasyon bulunmuşken böyle bir korelasyon trombosit sayısında artış ile gösterilmemiştir (10). Trombosit sayısındaki artış ile splenektomi öncesi trombosit sayısının ilişkisi vardır. Operasyon öncesinde trombosit sayısı yüksek olan olgularda splenektomi sonrası trombosit yükselmesi açısından daha iyi cevap alınmıştır (5). Gallhofer ve arkadaşları belirgin splenomegalili Binet evre C hastalığı olan 20 olgudan oluşan serilerinde splenektomi sonrası bu hastaların %85'inde evre A, %10'unda evre B hastalığa doğru iyileşme olduğunu ve benzer özellikler taşıyan splenektomi yapılmamış hastalarla karşılaştırıldığında yaşam süresi açısından daha iyi prognozlu olduklarını bildirmişlerdir (11). Seymour ve arkadaşları M.D. Anderson kanser merkezinde yaptıkları retrospektif olgu kontrol çalışmasında splenektomi uygulanan 55 KLL olgusunu, klinik evre ve laboratuvar bulguları açısından benzer fludarabin ile tedavi edilen 55 KLL olgusuyla karşılaştırmıştır. Tamamı septik komplikasyonlara bağlı olarak perioperatif mortalite %9 olarak bildirilmiş ve ölen tüm olguların operasyon öncesi performans durumunun 2 veya üzerinde olduğunu gözlemlemişlerdir. Dalak büyüklüğü ile hemoglobin düzeyin ve nötrofil sayısında olan artış arasında anlamlı korelasyon saptanırken trombosit sayısında yükselmeyi önceden tahmin edecek herhangi bir gösterge bulunamamıştır. Trombositopenik olguların %81'inde, nötrope-nik hastaların %59'unda ve anemik hastaların %38'inde splenektomi sonrası anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda fludarabin alan Rai evre 4 kontrol grubuna göre 2 yıllık yaşam süresi daha uzun bulunmuşsa da istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmemiştir (p=0.15).

Bununla birlikte yazarlar gözlenen hematolojik iyileşmenin splenektomi sonrası kemoterapiye toleransı artırabileceğini belirtmişlerdir (10). Bizim kliniğimizde masif splenomegaliye bağlı abdominal şikayetleri ve pansitopenisi olan, transfüzyon tedavisine dirençli ileri evre KLL'li bir olguya splenektomi uygulandı. Performans durumu ECOG'a göre 3 olan hastada perioperatif komplikasyon gözlenmedi. Splenektomi sonrası hemoglobin düzeyi 9 gram, nötrofil sayısı 1000/ $\mu$ l üzerinde ve trombosit sayısı 20000/ $\mu$ l üzerinde sabit kaldı. Splenektomi sonrası yaklaşık 10 ay takip ettiğimiz olgunun transfüzyon ihtiyacı olmadı.

KLL olgularında splenektomi sonuçları ile ilgili geniş ve randomize çalışmalar olmamasına karşın literatür verilerine göre işlemin nispeten güvenli ve hematolojik parametrelerin düzelmesinde etkin olduğu belirtilmektedir. Splenektominin yaşam süresi üzerine kesin etkisi gösterilmemişse de yaşam kalitesini artırmakta, transfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır. Ayrıca düzelen hematolojik parametreler splenektomi sonrası kemoterapinin daha güvenle uygulanmasını sağlamaktadır. Özellikle ileri evre semptomatik splenomegalisi olan, hipersplenizme bağlı pansitopenik olgular ve steroide dirençli immün sitopenisi olan KLL'li olgularda splenektomi hâlâ bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

### **Hairy-cell Lösemi Tedavisinde Splenektomi**

Hairy cell lösemi (HCL) ilk olarak 1958 yılında Boroncle ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, nadir rastlanan, splenomegali ve pansitopeni ile karakterize, klonal, B hücreli, kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. HCL, tüm lösemilerin %2 gibi az bir kısmını meydana getirir (12). Tanı esnasında olguların yaklaşık %80'inde pansitopeni gözlenmesine rağmen nadiren lökositozla karşılaşılabilir (13). Kronik seyirli bir hastalık olduğu için asemptomatik ve önemli pansitopenisi olmayan hastalarda, prognostik olarak ve tedaviye cevap açısından avantaj sağlamadığından bekle-gör yaklaşımıyla medikal tedavi ertelenmektedir (14). HCL olgularının %90'ında ilk tanı anında veya hastalığın seyrinde genellikle masif olan splenomegali ile karşılaşılır. Çeşitli serilerde dalak ağırlığının ortalama 4000-6000 gram civarında olduğu belirtilmiştir. Tüylü hücreler primer olarak dalağın kırmızı pulpasında birikir ve beyaz pulpa kaybolur. Karakteristik dalak

tutulmuş halden lösemik hücrelerden ekspresyon edilen integrin reseptörleriyle ( $\alpha 4\beta 1$ ) splenik endotelden ekspresyon edilen vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM1) arasındaki etkileşim sorumlu tutulmaktadır. VCAM-1 karaciğer, dalak endoteli, kemik iliği ve dalak stromal hücrelerinden ekspresyon edilirken vücuttaki diğer endotel hücrelerinden ekspresyon edilmez. Bu etkileşime bağlı olarak HCL'de kemik iliği, karaciğer ve dalak tutulumu daha belirgin olarak karşımıza çıkar. Ayrıca bu etkileşim lenfadenopatilerin neden daha nadir görüldüğünü de açıklamaktadır. Aslında HCL'de splenektomi ile dalakta biriken tümör yükünün önemli bir kısmı vücuttan uzaklaştırılmaktadır (15).

Splenektomi HCL'de ilk etkin tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Splenektomi sonrasında tüylü hücreler kemik iliğinde sebat etmesine rağmen olguların %40- 70'inde her üç seri normale dönmektedir (16). HCL'de splenektomi ile %60 ile %100 arasında değişen oranlarda kısmi veya tam remisyona elde edilmektedir (17-19). Splenektomi sonrası hematolojik parametrelerde düzelme olguların 2/3'ünde yaklaşık 20 ay kadar devam etmekte ve 5 yıllık yaşam süresi %70 olarak bildirilmektedir (16). Retrospektif analizle splenektominin HCL'de ömrü uzattığı gösterilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda dalak büyüklüğü ile splenektomiye cevap arasında korelasyon gösterilmemiştir (16). İnterferon tedavisini takiben nükleozid analoglarının HCL tedavisinde kullanıma girmesiyle splenektomi ilk başvurulacak tedavi yöntemi olmaktan çıkmış olmasına karşın HCL seyrinde zaman zaman çeşitli endikasyonlarla hala başvuru alan bir yöntemdir. Günümüzde iyi belirlenmiş karakteristik kemik iliği biyopsi bulguları ve akım sitometri ile yapılan immünofenotipik analizler, splenektominin HCL'de tanılarda rolünü azaltmış olmasına karşın nadiren de olsa splenektomi ile tanı alan vakalar vardır. Son derece nadir bir form olan primer splenik HCL'de nükleozid analoglarının etkinliği klasik HCL'de olduğu gibi belirlenmediğinden splenektomi ile tam şifa sağlanabilir. Eğer tanılarda splenektomiye gereksinim kalmadan akım sitometri ile tanı konulabilirse primer splenik HCL'de nükleozid analoglarının yeri belirlenebilir. Splenik rüptür ve gebelik HCL tedavisinde splenektomiye başvuru alan diğer endikasyonlardır. HCL'de enfeksiyonlardan sonra en önemli ölüm nedeni olarak kanamalar gelmektedir. Trombositopeninin yanı sıra trombosit

fonksiyonlarının bozulduğu belirtilmiştir. Ayrıca HCL seyrinde otoimmün hastalıkların arttığı bilinmektedir. Literatürde HCL'ye eşlik eden immün hemolitik anemi, immün trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura ve faktör VIII'e karşı inhibitör gelişen olgular bildirilmiştir. HCL seyrinde trombositopeni olağan olduğundan özellikle eşlik eden immün trombositopeninin tanınması hemen olanaksızdır. HCL'de dalak büyüklüğü ile trombositopeninin derecesi arasında anlamlı korelasyon gösterilmiş ve splenektomi sonrası trombosit sayısında hızlı yükselme, fonksiyonlarında düzelme olduğu bildirilmiştir. Tüm bu nedenler dikkate alındığında HCL'de splenomegaliye eşlik eden önemli kanamalarla karşılaşıldığında splenektomi iyi bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir (15). HCL tedavisinde nükleozid analogları son derece etkin ajanlardır. 1998 yılında Saven ve arkadaşları 2-CdA ile tedavi edilen 358 olguda %91 oranında tam remisyona, %7 oranında kısmi remisyona oranları bildirmişlerdir (21). Diğer bir pürin analogu olan 2-Deoxycoformycin ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Pürin analogları ile tedavi edilen hastalarda 16 ay ile 42 ay arasında değişen sürelerde, %2 ile %37 arasında değişen oranlarda relaps gözlenmektedir (12). Relaps hızları açısından her iki pürin analogu arasında anlamlı farklılık yoktur. Relaps olan olgular 2-CdA ile tekrar tedavi edildiğinde ortalama %40-75 oranında tam remisyona elde edilmektedir (14,16). BL22 immünotoksin ile pürin analoglarına karşı rezistans varlığında %69 oranında, Rituximab ile %30 oranında komplet remisyona sağlanmaktadır (22-23). Bununla birlikte bu yöntemlerin kullanılmadığı relaps olgularda splenektomi ile semptomatik düzelme sağlanabilir. Son olarak mecbur kalındığında semptomatik splenomegalinin tedavisinde başvurulabilecek bir alternatiftir. Kendi kliniğimizde yakın zamanda cladribine tedavisiyle iki kez relaps olan bir olguda splenektomi uygulamasını takiben parsiyel remisyona gözlemledik. Bu olgu daha sonra dört doz Rituximab ile tedavi edildi. Halen takibi sürmektedir.

Oldukça nadir görülen B hücreli kronik lenfoproliferatif bir hastalık olan HCL variant form, WHO sınıflamasında HCL içinde değerlendirilmesine rağmen çoğu araştırmacı tarafından morfolojik ve immünofenotipik özellikleri dikkate alınarak B hücreli proliferatif lösemi ve HCL arasında bir ara form olarak farklı bir klinikopatolojik antite

olarak değerlendirilmiştir (24). Prognoz ve tedaviye cevabı HCL'den farklıdır. Klasik HCL'nin aksine İnterferon- $\alpha$  ve nükleozid analoglarına cevabı iyi değildir. Güncel veriler HCL'nin bu alt tipinde tümör yükünü uzaklaştırıp, hipersplenizme bağlı sitopenileri düzeltereğinden splenektominin ilk tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir (25).

### **Hodgkin Lenfoma'da Splenektomi**

Hodgkin hastalığı (HH), lenfoid dokudan köken alan, histopatolojik olarak tipik Reed-Stenberg hücreleriyle karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tüm lenfomaların yaklaşık dörtte birini, tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Batı ülkelerinde sıklığı, 100.000'de 3-4 olarak bildirilmektedir. Amerika'da her yıl ortalama 7500 yeni vaka tanı almaktadır (26-27). HH hemen daima bir lenf düğümü bölgesinden kaynaklanır. Hastalığın seyrinde yayılım şekli lenfatik sistem aracılığıyla, komşuluk yoluyla (28). Başvuru esnasında olguların yaklaşık %10'unda splenomegali ile karşılaşılır. Buna karşın klinik olarak dalak büyüklüğü tespit edilen olguların yarısında dalakta hastalık tutulumu saptanmazken, splenomegalinin tespit edilmediği olguların %20-30'unda splenik tutulum saptanmaktadır. Karaciğer tutulumu tanı anında son derece nadirdir ve genellikle dalak tutulumu olmadan gözlenmez (26). Rueffer ve arkadaşlarının HH'da dalak tutulumunu değerlendirdiği çalışmada; dalak büyüklüğünün 300 gram ve sedimantasyon hızının 50 mm/saat üzerinde olması splenik tutulum açısından en güçlü bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş ve bu durumda tutulum oranının %90'ı geçtiğini belirlemiştir (29). Alman Hodgkin lenfoma çalışma grubunun 391 olguluk erken evre HH serisinde laparotomi ile olguların %21'inde abdominal hastalık tespit edilmiş, bu olguların da %86.6'sında splenik tutulum olduğunu, %35.4 oranında ise dalağın abdomende tek tutulum bölgesi olduğunu saptamışlardır (30)

Çoğu malign hastalıkta olduğu gibi HH'da da tanı sırasında hastalığın evresi prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Yapılan tanısız çalışmaların evreleme laparatomisini içerip içermemesine göre evre, sırasıyla patolojik ve klinik evre olarak belirtilir. Daha önceleri erken evre hastalarda, hastalığın diyafagma altı yayılımı olup olmadığını kesin belirlemek üzere evreleme laparatomisi yapılır ve ilk tedavinin radyoterapi mi yoksa sistemik

kemoterapi mi olacağına bu değerlendirmenin sonucunda karar verilir. Evreleme laparatomisinde paraaortik, parakaval, iliak bölgelerden multipl lenfadenektomi, karaciğer biyopsisi ve splenektomi yapılırdı (26,31). Günümüzde HH'da evreleme laparatomisi ve dolayısıyla splenektomi yapılması çoğu merkezde terkedilmiştir. Bunun nedenleri arasında lokal tedaviden ziyade kemoterapiyle sistemik tedaviye olan güvenin artması, splenektomi sonrası artan enfeksiyonlar, evreleme işlemlerinde görüntüleme yöntemlerinin daha fazla ve güvenilir kullanımı, ilk tedavide radyoterapi kullanımı sonrası hastalığın daha fazla nüks etmesi, radyoterapinin uzun dönemdeki komplikasyonları sayılabilir (2, 31-33). Evreleme laparatomisiyle birlikte yapılan splenektomi hemen hemen tamamen terkedilmesine karşın KLL'de olduğu gibi HH'da da immün sitopeniler ve özellikle ileri evre olgularda gözlenen hipersplenizmde splenektomi gereksinimi olabilir (34-36). HH'da immün sitopeniler genellikle steroid tedavisine ve kemoterapi protokollerine iyi cevap vermesine karşın uygun hastalarda splenektomi uygulanabilir (36-37). Ayrıca hipersplenizm ortaya çıkan olguların splenektomi sonrası myelosüpresif tedaviyi daha iyi tolere ettikleri bilinmektedir (38). Dalak veya dalağın hiler nodlarının tutulmasına karşın klinik, hematolojik, radyolojik ve biyokimyasal olarak başka hiçbir organ tutulumu bulgusu olmayan hastalar primer splenik lenfoma olarak adlandırılır (PSL). 1967 ve 1997 yılları arasında primer splenik HH olan yalnız 5 olgu tanımlanmıştır. Kramer ve arkadaşları 49 olguluk PSL serilerinde sadece 1 olguda, Suminmura ve arkadaşları ise 71 olguluk serilerinde 4 hastada primer splenik HH olgusu bildirmişlerdir. Literatürde son derece nadir, olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkan HH'nın bu formunda splenektomi sonrası adjuvan kemoterapiyle 4 yıldır hastaliksız takip edilen HH olgusu bildirilmiştir (39).

### **Non-Hodgkin Lenfomalarda Splenektomi**

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) lenfoid sistemden kaynaklanan HH dışında kalan primer neoplazmaları kapsayan ana başlıktır. NHL'lar farklı hücre tiplerinin farklı olgunlaşma sürecinde oluşturdukları, klinik ve prognostik olarak heterojen bir ailedir ve sınıflandırılması oldukça güçtür. NHL seyrinde splenomegali hastalık tutulumuna bağlı ortaya çıka-



bileceği gibi periferik kan hücrelerinin dalakta aşırı göllenmesine de bağlı olabilir (40). NHL seyrinde dalak özellikle ileri evre olguların yaklaşık %30-40'ında tutulur (41). PSL insidansı ise tüm NHL'lar içinde %1'den daha az orandadır (42-43). Son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri, immünofenotipik analizler, moleküler belirleyicilerin kullanıma girmesi sayesinde günümüzde NHL'da evreleme amaçlı laparotomi ve splenektomi terkedilmiştir. Buna karşın diğer lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi masif splenomegaliye bağlı hipersplenizm ve immün sitopeniler NHL'da da geçerli genel splenektomi endikasyonlarıdır (40,44). Periferik lenfadenopatilerin ve kemik iliği tutulumunun saptanmadığı hastalarda ise splenektomi işlemi tanısal amaçla yapılmaktadır (44). NHL'da splenektominin morbiditesi %27-30, mortalitesi ise %5'den azdır (40,44). İşlem sonrası görülen en önemli komplikasyonlar; pulmoner emboli, atelektazi, plevral efüzyon, subfrenik abse, kanama ve enfeksiyonlardır. Mortalite ve morbiditeyi artıran faktörler arasında; preoperatif dalak büyüklüğü, NHL'nin süresi, operasyon esnasındaki kan kaybı, operasyon öncesi nötrofil ve trombosit sayısı göze çarpmaktadır (44). İdeal olan işlemin masif splenomegali ve ağır hematolojik depresyon gelişmeden yapılmasıdır. Terminal dönemdeki hastalara yapılması önerilmemektedir (45). Diğer lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi splenektomi sonrası çoğu olgunun transfüzyon ihtiyacı azalır, yaşam kalitesi ve sonraki kemoterapilere toleransı artmaktadır (40). Primer splenik lenfomaların büyük çoğunluğu NHL olgularıdır (39). Olgular genellikle sol üst kadranda ağrısı, erken doyma gibi masif splenomegaliye bağlı şikayetler ve hipersplenizme bağlı sitopenilerle başvururlar. Nadiren tesadüfen saptanan olgular bildirilmiştir. PSL'de dalak tutulumu homojen, miliyer, 2-10 santimlik nodüler lezyonlar veya soliter büyük tek bir kitle şeklinde olabilir (46). PSL'de splenektomi tek başına küratif olmamakla birlikte en etkin tedavi yöntemidir (42,47). Morel ve arkadaşları 59 PSL olgusunu retrospektif olarak analiz etmiş ve medyan sağ kalım süresini splenektomi yapılan olgularda 108 ay, yapılmayanlarda ise 24 ay (p=0.0001) olarak bulmuşlardır.

Mantle cell lenfoma (MCL) son yıllarda tanımlanmış, folliküler "mantle" zonun immatür B-hücrelerinden köken aldığı kabul edilen farklı klinikopatolojik özellikleri olan bir NHL tipidir. Olgular jene-

ralize lenfadenopati, gastrointestinal, karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumuyla başvurabilir. Bazı olgularda ise kemik iliği infiltrasyonuna saf splenik tutulum eşlik etmektedir. Angelopoulou ve arkadaşları splenik form MCL'lı yedi olguyu analiz etmişler ve bu olgularda splenektominin ilk tedavi seçeneği olduğunu, splenektomi uygulanan hastalarda hematolojik düzelme ve sağ kalım açısından avantaj elde edildiğini bildirmişlerdir (48-49).

Splenik marjinal zon lenfoma NHL'ların %1-2 gibi az bir kısmını teşkil eder. Olguların hemen hemen tamamı splenomegali, periferik kan ve kemik iliği tutulumu ile başvurur. Orta derecede asemptomatik splenomegalisi olan olgular tedavi yapılmaksızın izlenebilir. Fakat bu olguların yaklaşık yarısında üç yıl içinde tedavi gerektiren splenomegali ve sitopeniler ortaya çıkmaktadır. Semptomatik sitopenilerin ve splenomegalinin varlığında splenektomi tercih edilecek seçkin tedavi yöntemidir. Splenektomi sonrası hipersplenizm ve sitopenilerin düzelmesiyle performans durumu iyileşir. Kemik iliği infiltrasyonunun da azaldığı belirtilmiştir. Splenektomi ile kısmi remisyonda elde edilse çoğu olgu semptomsuz olarak yaşamını sürdürmektedir (50-51).

Sonuç olarak lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve takibi esnasında splenomegali, immün sitopeniler, hipersplenizm, ve bazı hastalarda da yapılan tedavilere cevapsızlık sıklıkla karşılaştığımız sorunlardır. Günümüzde evreleme amaçlı pek kullanılmaması yukarıda bahsettiğimiz endikasyonlarda tedavi amaçlı, ve bazı olgularda da tanısal amaçla uygulanmaktadır. Özellikle immün sitopenilerin ve masif splenomegaliye bağlı semptomların iyileştirilmesinde son derece etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak bahsettiğimiz endikasyonlarda kabul edilebilir mortalite ve morbiditesi vardır. Ayrıca sitopenilerin düzelmesi sonraki kemoterapilerin daha rahat uygulanabilmesi açısından avantaj sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Henry PH, Longo DL. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). 16th ed. McGraw-Hill Companies, 2005:343-348.

2. Goodman J, Newman MI, Chapman WC. Disorders of spleen. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11th ed. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins, 2004:1893-1909.
3. Armitage JO. Approach to the patient with lymphadenopathy and splenomegaly. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L, Ausiello D (eds). 22nd ed. Philadelphia, Saunders, 2004:992-994.
4. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. In: Williams Hematology. Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). 6th. ed. McGraw-Hill Companies, 2001:1163-1194.
5. Ravandi F, Keating MJ, O'Brien SM. Supportive care in chronic lymphocytic leukemia. In: Chronic Lymphoid Leukemias. Cheson B.D(ed) 2th.ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 2001:485-504.
6. Neal TF, Tefferi A, Witzig TE, Su J, Phyllyk RL, Nagorney DM. Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients. *Am J Med* 93(4):435-440.
7. Cusack JD, Seymour JF, Lerner S, Keating MJ, Pollock RE. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Am Coll Surg* 185:247-254, 1997.
8. Johnston JB. Chronic lymphocytic leukemia. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11th. ed. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins, 2004: 2429-2463.
9. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 125:294-317, 2004.
10. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 15(1): 52-60, 1997.
11. Gallhofer G, Melo JV, Spencer J, et al. Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 77:78-82, 1987.
12. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Hairy cell leukemia. In: Hematology Basic Principle and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds) 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1455-1465.
13. Johnston JB. Hairy Cell Leukemia. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11th. ed. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins 2004:2465-2484.
14. Goodman GR, Beutler E, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 16(1):101-116, 2003.
15. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Splenectomy and treatments of historical interest. *Best Pract Res Clin Haematol* 16(1):57-68, 2003.
16. Tallman MS. Current treatment strategies for patients with hairy cell leukemia. *Rew Clin Exp Hematol* 6(4): 389-400, 2002.
17. Jansen J, Hermans J, Remme J, et al. Hairy cell leukemia: Clinical features and effect of splenectomy. *Scand J Haematol* 21:60-71, 1978.
18. Magee M, McKenzie S, Filippa D, et al. Hairy cell leukemia: Durability of response to splenectomy in 26 patients and treatment of relapse with androgens in six patients. *Cancer* 56:25557-2562, 1985.
19. Golomb H, Vardiman J. Response to splenectomy in 65 patient with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. *Blood* 61:349-352, 1983.
20. Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer* 47:2066-2076, 1981.
21. Saven A, Burian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92:1918-1926, 1998.
22. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 345(4):241-247, 2001.
23. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukemia. *Blood Reviews* 16:255-262, 2002.
24. Sainati BL, Matutes E, Mulligan S, et. al. A Variant Form of Hairy Cell Leukemia Resistant to  $\alpha$ -Interferon: Clinical and Phenotypic Characteristics of 17 Patients. *Blood* 76(1):157-162, 1990.
25. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The Variant Form of Hairy Cell Leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 16(1):41-56, 2003.
26. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11th. ed. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins 2004:2521-2554.
27. Küppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in Biology, Diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *ASBMT* 12:66-72, 2006.

28. Mauch PM, Kalish L, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin's disease. *Cancer* 71: 2062-2071, 1993.
29. Rueffer U, Sieber M, Stemberg M, et al. Spleen involvement in hodgkin's lymphoma: assessment and risk profile. *Ann Hematol* 82: 390-396, 2003.
30. Ruffer U, Sieber M, Josting A, et al. Prognostic factors for subdiagrammatic hodgkin's disease: a retrospective analysis of the GHSG. *Ann Oncol* 10:1343-1348, 1999.
31. Başlar Z. Erken evre ve sınırlı hodgkin hastalığında güncel tedavi yaklaşımı. 1. Uludağ Hematoloji Günleri Özet Kitabı, Mart 9-12, 2006, Bursa, 2006: 133-136
32. Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). 16th ed. McGraw-Hill Companies, 2005: 641-655.
33. Paydaş S. Hodgkin hastalığının tedavisinde yenilikler. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Kasım 1-4, 2000, İstanbul, 2000: 25-33.
34. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gozdasoğlu S. Immun thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol* 17(8):725-726, 2000.
35. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immun thrombocytopenia, and leucopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease. *West Indian Med J* 46(3): 95-96, 1997.
36. Altıntaş A, Ayyıldız O, Işıkdöğün A, Atay E, Müftüoğlu E. Hodgkin hastalığına eşlik eden otoimmün hemolitik anemi: iki olgu sunumu. *UHOD* 16:43-46, 2006.
37. Levine MA, Thornton P, Forman SJ, et al. Positive coombs testin Hodgkin's disease: Significance and implications. *Blood* 55(4):607-611, 1980.
38. Lowenbraun S, Ramsey H, Sutherland J, Serpick A. Diagnostic laparotomy and splenectomy for staging hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 72: 655-663, 1970.
39. Midorikawa Y, Kubota K, Mori M, et al. Advanced primary hodgkin's disease of the spleen cured by surgical resection: report of a case. *Jpn J Surg* 29: 367-370, 1999.
40. Xiros N, Economopoulos T, Christodoulidis J, et al. Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 64: 145-150, 2000.
41. Lehne G, Hannisdal E, Langholm R, Nome O. A 10-year experience with splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma at the Norwegian Radium Hospital. *Cancer* 74: 933-939, 1994.
42. Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. Primary Splenic lymphoma: report of 10 cases using the real classification. *Cancer Investigation* 20:749-753, 2002.
43. Kim JK, Hahn JS, Kim GO, Yang WI. Three cases of large B-cell lymphoma presenting as primary splenic lymphoma. *Yonsei Medical Journal* 46(5): 703-709, 2005.
44. Brodsky J, Abcar A, Styler M. Splenectomy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 19(6): 558-561, 1996.
45. Johnson HA, Deterling RA. Massive splenomegaly. *Surg Gynecol Obstet* 168: 131-137, 1989.
46. Dachman AH, Buck JL, Krishnan J, et al. Primary non-Hodgkin's splenic lymphoma. *Clinical Radiology* 53: 137-142, 1998.
47. Cavanna L, Artioli F, Vallisa D, et al. Primary lymphoma of the spleen. Report of a case with diagnosis by fine-needle guided biopsy. *Haematologica* 80: 241-243, 1995.
48. Angelapoulou MK, Siakantariz MP, Vassilakopoulos TP, et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 68: 12-21, 2002.
49. Soydan S, Çağırğan S. Mantle cell lenfoma. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Kasım 1-4, 2000, İstanbul, 2000:81-94.
50. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *The Lancet Oncology* 4: 95-103, 2003.
51. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal-zone lymphoma. *Blood Reviews* 19:39-51, 2005.

#### Yazışma Adresi

Yard. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı  
21280, DİYARBAKIR

e-mail: draaltintas@dicle.edu.tr  
Tel: (0.412) 248 82 33  
Faks: (0.412) 248 84 40