Olgu Sunumu / Case Report

Nazal tip doğal katil/T hücreli lenfoma: Olgu serisi ve literatür derlemesi

Nasal type natural killer/T cell lymphoma: case series and literature review

Dr. Mehmet Düzlü,[1] Dr. Ayça Ant,[2] Dr. Hakan Tutar,[1] Dr. Recep Karamert,[1]
Dr. Melih Şahin,[1] Dr. Erolcan Sayar,[3] Dr. Nesibe Cesur[4]

[1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[2]*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye*
[3]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[4]*Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Labaratuvarı, Ankara, Türkiye*

ÖZ

Nazal tip doğal katil/T hücreli lenfoma nazal kavite ve paranazal sinüslerden kaynaklanan, nadir görülen bir ekstranodal non-Hodgkin lenfoma türüdür. Hızlı ilerleyen bir klinik durum olan nazal doğal katil/T hücreli lenfomanın kesin tanısı klinik şüphenin ardından biyopsi materyalinde immünohistokimyasal analiz yapılması sonucu konabilir. Bu yazıda, kliniğimizde takip edilen dört nazal doğal katil/T hücreli lenfoma olgusu bildirildi ve hastalığın tanı ve tedavisi literatür verileri ışığında tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Kemoterapi; nazal kavite; doğal katil/T hücreli lenfoma; radyoterapi.

ABSTRACT

Nasal type natural killer/T-cell lymphoma is a rare type of extranodal non-Hodgkin lymphoma which originates from nasal cavity and paranasal sinuses. Exact diagnosis of nasal natural killer/T-cell lymphoma, which is a rapidly progressive clinical condition, may be established by immunohistochemical analysis on biopsy material after clinical suspicion. In this article, we report four cases of nasal natural killer/T-cell lymphoma who were followed-up in our clinic and discuss the diagnosis and treatment of the disease in light of the literature data.

Keywords: Chemotherapy; nasal cavity; natural killer/T cell lymphoma; radiotherapy.

Baş-boyun bölgesi ekstranodal lenfomaların en sık olarak görüldüğü ikinci anatomik bölgedir. Bunlar içerisinde nazal tip doğal katil/T hücreli lenfoma (THL) burun ve paranazal sinüslerden kaynaklanan çok nadir rastlanan bir ekstranodal non-Hodgkin lenfoma (NHL) türüdür.[1] Daha önceleri letal midline granüloma, polimorfik retikülozis, progresif letal granülamotöz ülserasyon, malign granüloma isimleri ile[2] anılan bu hastalık 2008'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan lenfoid neoplazm sınıflandırılmasında; doğal katil/THL olarak tanımlanmıştır.[3,4] Sıklıkla nazal kavitede başlayıp orta yüz, palatal ve orbital duvarlarda destrüksiyonlarla karakterizedir. Özellikle orta-ileri yaşlarda (50 yaş üstü) görülmekle birlikte görülme

Available online at
www.kbbihtisas.org
doi: 10.5606/kbbihtisas.2016.27147
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi / *Received:* 18 Aralık 2015 Kabul tarihi / *Accepted:* 30 Mart 2016

İletişim adresi / *Correspondence:* Dr. Mehmet Düzlü. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara, Türkiye.
Tel: +90 312 - 202 64 03 e-posta *(e-mail):* mehmetduzlu@gmail.com

yaşı toplumlara göre farklılık göstermektedir ve erkek/kadın oranı 2-3.6/1'dir.[5] Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.[6]

Bu yazıda kliniğimizde takip edilen dört nazal tip doğal katil/THL olgusu sunuldu ve çok nadir görülen bu hastalıkla ilgili klinik yaklaşımımız ve deneyimimiz literatür verileriyle karşılaştırılarak tartışıldı.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- Yirmi yedi yaşında erkek hasta altı aydır sert damak yumuşak damak bileşkesinde destrüksiyona yol açan 3x2 cm lezyon nedeniyle kliniğimize başvurdu (Şekil 1). Tarafımızca yapılan değerlendirme sonrasında sert damak ve nazofarenks biyopsisi alındı. Histopatolojik incelemesinde büyük atipik lenfoid hücreler ile zeminde histiyositler ve eozinofiller içeren lenfoma infiltrasyonu gözlendi. İmmünhistokimyasal çalışmada neoplastik lenfoid hücrelerde CD2, CD56, Perforin, Granzim-B, CD30 pozitif; CD20, CD21, CD5 ve CD57 ise negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %80 idi. Epstein Barr virüs pozitif idi. Patoloji sonucu 'Nazal doğal katil/THL' olarak bildirildi. 18-florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografisinde (18-FDG PET-BT) nazofarenks ön duvarında, nazal bölgede ve sert damakta artmış 18F-FDG tutulumu ($SUV_{maks:}$ 7.3) izlendi. Medikal ve Radyasyon Onkoloji Bölümlerine danışılan hastaya radyoterapi (RT) eşliğinde üç kür sisplatin+VIPD (vinkristin, ifosfamid, prednol, dekarbazin) tedavisi verildi. Tedavi sonrası ikinci yıl kontrol PET-BT incelemesi ve muayenesinde nüks saptanmadı Üçüncü yıl kontrollerinde de nüks izlenmeyen hasta damak protezi kullanmaktadır.

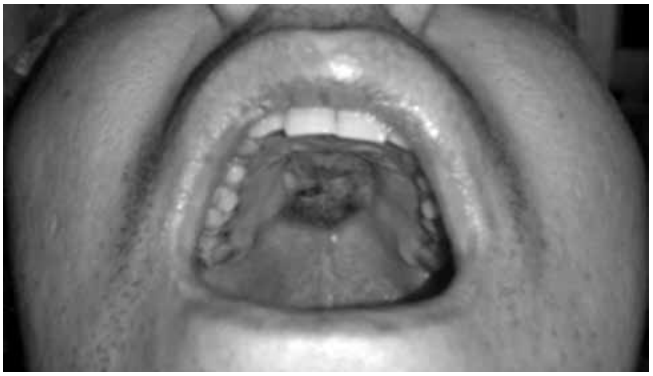
Olgu 2- Elli beş yaşında erkek hasta altı aydır süregelen burunda kabuklanma ve akıntı yakınmaları ile enfeksiyon hastalıkları tarafından kliniğimize konsülte edildi. Hastanın öyküsünden bir dış merkezde invazif fungal sinüzit ve granülamatöz enfeksiyon ön tanıları ile endoskopik sinüs cerrahisi yapıldığı ve ameliyat esnasında gelişen beyin omurilik sıvısı kaçağı nedeniyle kafa tabanı onarımı yapıldığı ancak patoloji çalışmalarında net bir tanı konulamadığı öğrenildi. Kliniğimizde yapılan fizik muayenesinde solda burun sırtında nazal kaviteyle ilişkili fistül, endoskopik muayenesinde; nazal kavitede yoğun krut birikimi, kötü kokulu pürülan akıntı ve sert damak orta hatta nekrotik alan tespit edildi. Paranazal BT kesitlerinde krutlara bağlı obliterasyon ve sol maksilla medial duvarının defektif olduğu, septumda geniş bir defekt ve sert damakta perforasyon olduğu görüldü (Şekil 2). Hastanın eşlik eden diabetes mellitus tanısı vardı. Bu öykü ve bulgularla granülmatöz enfeksiyon ya da invaziv fungal sinüzit olabileceği düşünüldü. Serolojik incelemede sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (C-ANCA) değeri normal olarak bildirildi. Hastaya tarafımızca debridman, kültür ve biyopsi amaçlı olarak



Şekil 1. *Sert ve yumuşak damak bileşkesinde 3x2 cm çapında destrüksiyona neden olan, yara kenarları nekrotik orta hat lezyonu.*



Şekil 2. *Koronal bilgisayarlı tomografi kesitinde primer lezyona ve geçirilen endoskopik siniis cerrahisine bağlı görülen destrüktif görünüm.*



Şekil 3. *Orta hatta damak bölgesinde yerleşik kitle ve renk değişikliği.*

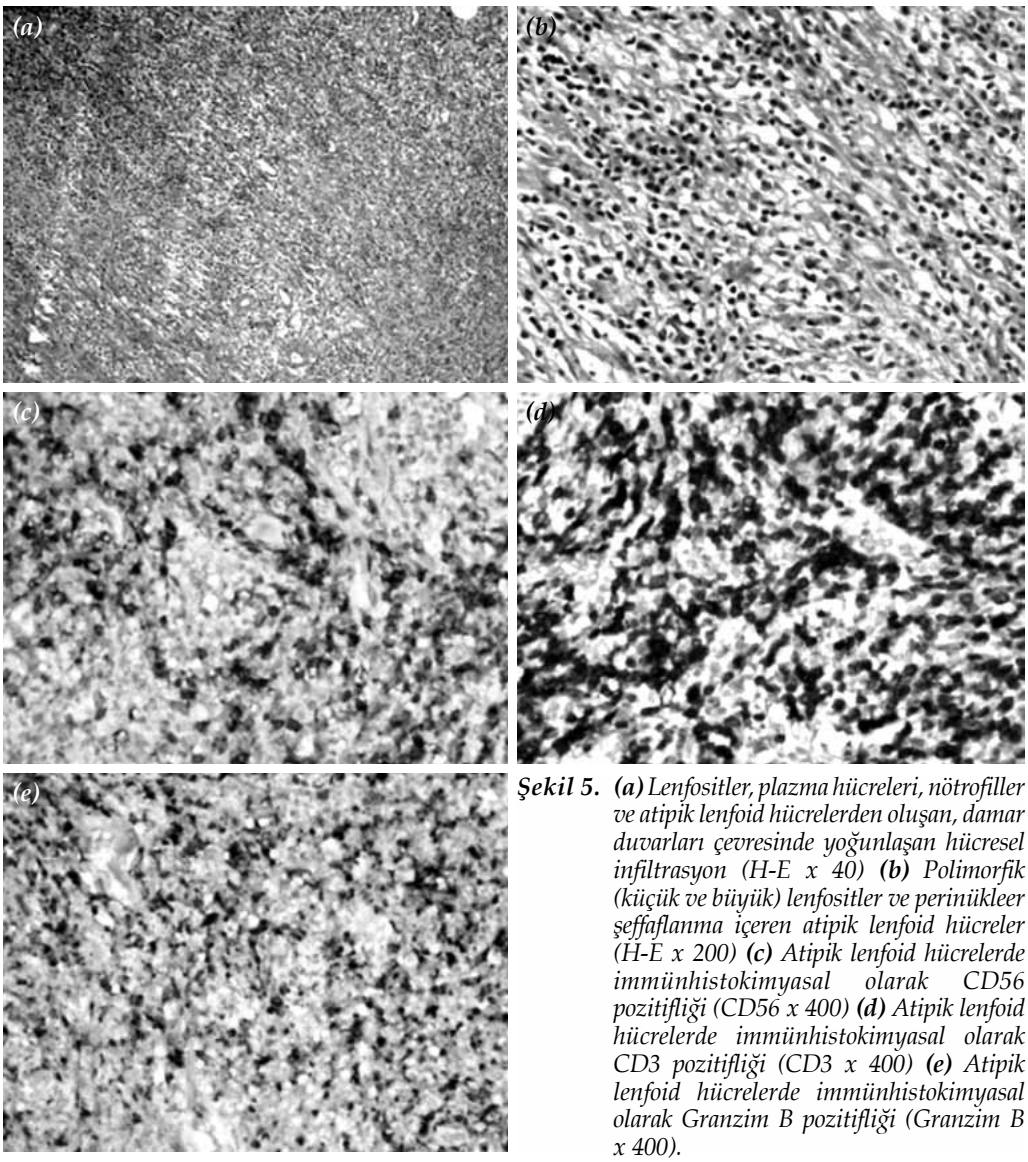
genel anestezi altında endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Yaymalarda mantar görülmedi ve kültürde mantar üremesi olmadı. Nihai patoloji doğal katil/THL olarak bildirildi. Medikal ve Radyasyon Onkoloji Bölümlerine danışılan hastaya RT ve öncesinde dört kür steroid (deksametazon), metotreksat, ifosfamide, L-asparaginase ve Etoposide'den (SMILE) oluşan kemoterapi (KT) protokolü planlandı. Hasta dördüncü ayda üçüncü kür KT sonrası gelişen kardiyak arrest sonrası kaybedildi.

Olgu 3- Otuz beş yaşında erkek hasta son üç aydır olan burun tıkanıklığı geniz akıntısı ve son bir aydır damağında başlayan renk değişikliği şikayetleri ile kliniğimize başvurdu (Şekil 3). Fizik muayenesinde nazal kaviteyi iki taraflı tıkayan kitle ve sert damak orta hatta nekrotik alan vardı. Bilgisayarlı tomografi görüntülemesini (Şekil 4) takiben doğal katil/THL ön tanısıyla transoral yolla sert damaktan insizyonel biyopsi alındı. Patolojik inceleme sonucu 'Nazal doğal katil/THL' olarak değerlendirildi (Şekil 5). Hastaya medikal ve radyasyon onkolojisi bölümleri tarafından dört kür SMILE protokolü KT ve ardından RT uygulandı. Kemik iliği nakli yapıldı. Hastada tam kür elde edildi. Tedavi öncesi 18-FDG PET-BT ile yapılan görüntülemede sert damak ile nazal kavitedeki SUV_{maks} değeri 16.7 olan artmış tutulumun tedavi sonrası tamamen kaybolduğu görüldü (Şekil 6). On sekiz ayına ulaşan hastanın kontrollerinde rezidüel ya da nüks kitle izlenmedi.

Olgu 4- Yirmi iki yaşında erkek hasta burun tıkanıklığı nedeniyle gittiği dış merkezde yapılan nazofarenks biyopsisi sonucu konulan 'atipik lenfoid hiperplazi' tanısı ile kliniğimize başvurdu. Tarafımızca yapılan fizik muayenesinde sol nazal kaviteyi dolduran ve nazofarenkse uzanan kitle izlendi. Dış merkezde alınan preperatlar kliniğimizin patoloji bölümünde tekrar incelendi. Histolojik olarak atipik lenfositler izlendiği ve immünohistokimyasal çalışmada CD43 ile T hücrelerinin CD56 ile doğal katil hücrelerinin boyandığı ve Ki-67 profilerasyon indeksinin %80 olduğu ve patolojik tanının 'Nazal doğal katil/THL' ile uyumlu olduğu tespit edildi. Hastaya medikal ve radyasyon onkolojisi bölümleri tarafından sisplatin ile eş zamanlı RT ve sonrasında SMILE protokolü KT planlandı. Tedavi öncesi 18-FDG PET-BT'de nazofarenks sol yarısında ve sol palatin tonsilde nazal kaviteye uzanan ve SUV_{maks} değeri 8.0 olan kitle lezyonunun tedavi sonrası tamamen gerilediği izlendi (Şekil 7). Onuncu ay kontrollerinde herhangi bir rezidüel ya da nüks kitle izlenmedi. Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı.



Şekil 4. *Koronal ve aksiyel bilgisayarlı tomografi kesitlerde nazal kavite ve paranazal sinüslere dolduran ve sert damağı erode eden kitle lezyonu.*

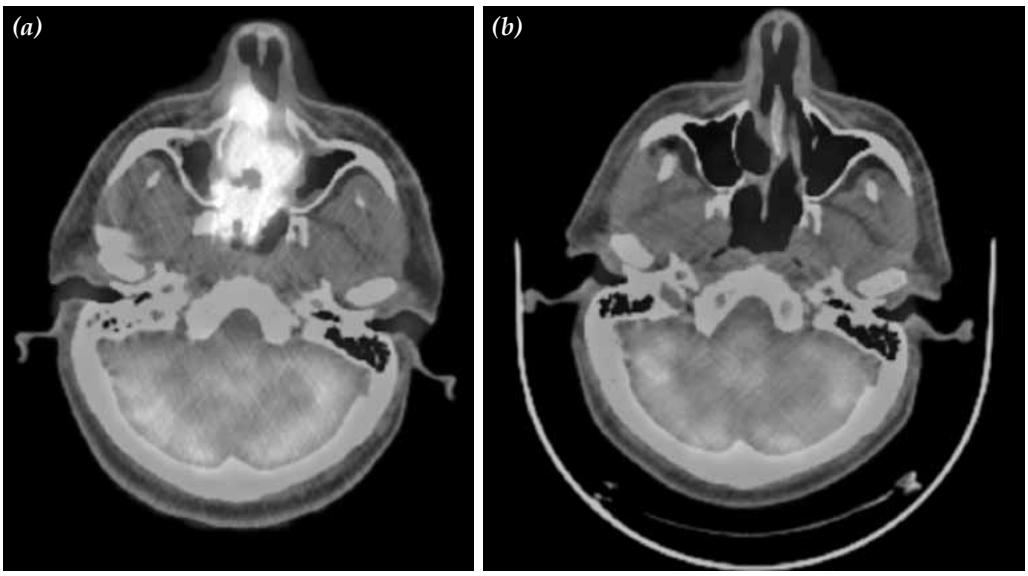


Şekil 5. ***(a)*** *Lenfositler, plazma hücreleri, nötrofiller ve atipik lenfoid hücrelerden oluşan, damar duvarları çevresinde yoğunlaşan hücresel infiltrasyon (H-E x 40)* ***(b)*** *Polimorfik (küçük ve büyük) lenfositler ve perinükleer şeffaflanma içeren atipik lenfoid hücreler (H-E x 200)* ***(c)*** *Atipik lenfoid hücrelerde immünhistokimyasal olarak CD56 pozitifliği (CD56 x 400)* ***(d)*** *Atipik lenfoid hücrelerde immünhistokimyasal olarak CD3 pozitifliği (CD3 x 400)* ***(e)*** *Atipik lenfoid hücrelerde immünhistokimyasal olarak Granzim B pozitifliği (Granzim B x 400).*

TARTIŞMA

Matür veya periferik doğal katil/THL, NHL'nin %6-7'sini oluşturmaktadır.[5] Bu grubun içinde en karakteristik ve sık görüleni 'nazal' ve 'nazal tip' doğal katil/THL'dir.[5] Karakteristik histolojik özellikleri zonal nekrozla seyreden anjiosentrik/anjiodestrüktif büyüme paternidir. Nazal ve nazal tip doğal katil/THL, doğal katil hücresinin karakteristik özelliğini taşır. Doğal katil hücreleri, primer sensitizasyon olmadan tümör hücrelerine veya enfekte hücrelere karşı aktifleşen sitolitik hücrelerdir. Fenotipik olarak, doğal katil hücreleri azurofilik granüllü küçük lenfositler olarak görülürler ve immünofenotipik olarak CD56 pozitiftirler.[7] Epstein-Barr virüs RNA'sı nazal doğal katil/THL olgularında %80-100, nazal tip doğal katil/THL olgularında ise daha az (%15-40) oranda görülmektedir.[8]

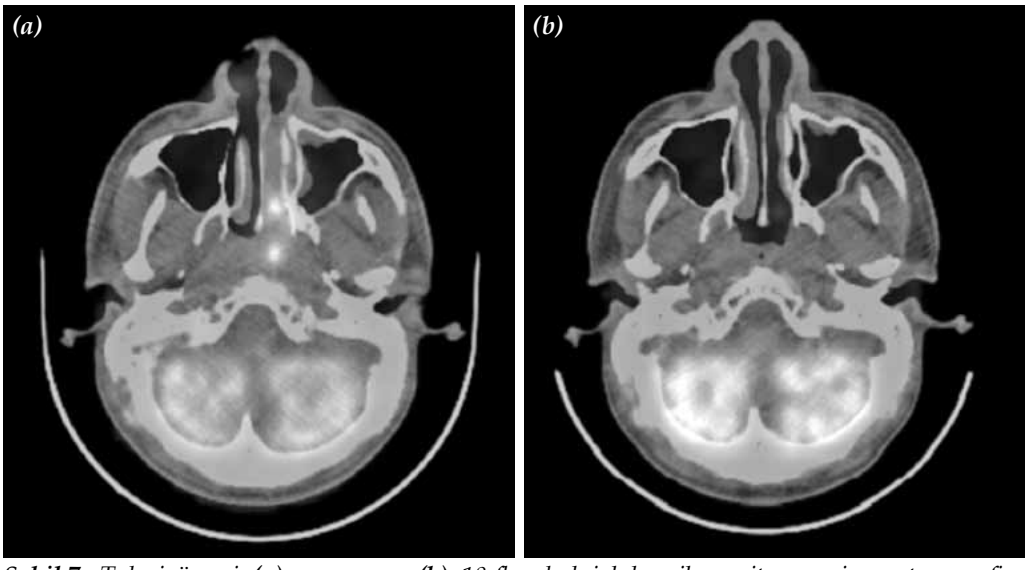
Nazal tip doğal katil/THL, en sık üst solunum yolu (özellikle nazal bölge) olmak üzere; daha nadir olarak gastrointestinal sistem, cilt, testisler, karaciğer ve dalak vb. ekstranodal bölgelerde görülebilmektedir.[9] Kronik nazal tıkanıklık, kronik rinore, nazal kitle ve kanama hastalığın en sık görülen klinik şeklidir. Ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar nadir olmakla birlikte en sık ileri olgularda görülür.[10] Birinci olgumuzda primer bulgu sert damakta kitle idi, beraberinde burun tıkanıklığı yakınması vardı ancak olguda sistemik semptomlar izlenmedi. İkinci olguda da başlangıç



Şekil 6. *Tedavi öncesi* ***(a)*** *ve sonrası* ***(b)*** *18-florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntüleme. Nazal kavite ve paranazal sinüslerdeki artmış tutulumun ($SUV_{maks:}$ 16.7) tamamen kaybolduğu izlenmekte.*

semptomları burun tıkanıklığı, kabuklanma ve damakta yara yakınmaları idi. Üçüncü olguda yine burun tıkanıklığı yakınması ve sert damakta yara yakınması vardı. Dördüncü olgu ise sadece burun tıkanıklığı yakınması ile başvurmuştu.

Nazal tip doğal katil/THL, özellikle Asya toplumlarında agresif ve hızlı progresyon göstermekte ve olguların %50'sinde nüks veya sistemik yayılıma bağlı ölüm görülmektedir.[11] Düşük sağkalım ile birlikte beş yıllık sağkalım oranları %37.9 ile %45.3 arasında değişmektedir.[5] Bizim hastalarımızdan invaziv fungal sinüzit ön tanısı ile ameliyat edilen ve daha sonra patolojik incelemede doğal katil/THL olduğu saptanan ikinci olgu takibimizin dördüncü, ilk şikayet başlangıcının 10. ayında hastalığa bağlı nedenlerle kaybedildi. Kubat ve ark.[12] yayınladıkları bir olgu sunumunda benzer yakınmalar ile başvuran bir hastanın da öncelikle invaziv fungal sinüzit düşünülerek ameliyat edildiğini



Şekil 7. *Tedavi öncesi* ***(a)*** *ve sonrası* ***(b)*** *18-florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntüleme. Sol nazal kavite ve nazofarenksteki artmış tutulumun ($SUV_{maks:}$ 8) tamamen kaybolduğu izlenmekte.*

ve daha sonra patolojik incelemede doğal katil/THL tanısı konan ve KT verilen hastanın altıncı ayda kaybedildiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden tanının gecikmesinin bu hastalarda önemli bir mortalite nedeni olduğu söylenebilir.

Nazal tip doğal katil/THL olgularında prognoz hastalığın evresine bağlıdır ancak nazal tip ekstranodal doğal katil/THL için henüz standart bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Ekstranodal doğal katil/THL için Ann Arbor evreleme sistemine kıyasla T evreleme sistemi daha uygundur.[13] Tedavi stratejileri prospektif randomize kontrollü çalışmalardan çok, retrospektif çalışmalar ve olgu serileri ile oluşturulmaktadır.[5] Tedavi protokolü hastalığın evresine bağlıdır. Radyoterapi lokalize hastalıkta endikedir, dissemine hastalığın lokal kontrolü için de kullanılmaktadır. Lokalize hastalığı olan hastaların %70'inde RT ile tam remisyon sağlanmaktadır.[13] Radyoterapi tedavisi alan olgulardaki yüksek nüks oranı (%50) nedeni ile eşzamanlı (concurrent) KT başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir NHL'de uygulanan CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) ve takiben bölgesel RT tedavisinin, doğal katil/THL olgularında yetersiz olduğu görülmüştür. Fakat dissemine olgularda KT ilk tedavi protokolüdür. Hastalık birçok alternatif KT protokolüne yüksek oranda dirençlidir.[10,13] Nüks ve refraktör olguların tedavisinde kullanılan SMILE protokolü ile sağlanan ilk deneyimler olumludur. Tedaviye yanıt oranı %67 iken tam remisyon oranı %50'dir. Lokalize ve dissemine hastalıkta SMILE protokolü ilk basamak tedavi olarak düşünülmektedir.[13] Yüksek nüks riski olan düşük prognozlu hastalar ilk remisyondan sonra otolog kök hücre nakli için değerlendirilmelidir.[10,13-15]

Bizim olgularımızda tedavide ilk hastada Sisplatin+VIPD, sonraki iki hastada SMILE protokolü KT son hastada da cisplatin+RT'yi takiben SMILE protokolü KT verildi. Radyoterapi eş zamanlı ya da KT sonrası uygulandı. Bir hastada kemik iliği nakli yapıldı. İnvaziv fungal sinüzit ön tanısıyla tanı geciken ikinci olgu üçüncü kür KT sonrası kaybedildi. Diğer üç olguda erken dönemde tedavi ile kür sağlandı.

Sonuç olarak, nazal tip doğal katil/THL nadir görülen ölümcül bir hastalıktır. Sağkalım ve prognoz için en önemli husus, hastalık lokalize iken erken tanı koymak ve kemoradyoterapi ile tedaviye gecikmeden başlamaktır. Bu yüzden nazal kavitede ve orta hatta karşılaşılan destrüktif lezyonlarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve kesin tanı koyabilmek için rutin patolojik incelemelere ek olarak immünohistokimyasal çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Ooi GC, Chim CS, Liang R, Tsang KW, Kwong YL. Nasal T-cell/natural killer cell lymphoma: CT and MR imaging features of a new clinicopathologic entity. AJR Am J Roentgenol 2000;174:1141-5.
3. Jaffe ES, Krenacs L, Kumar S, Kingma DW, Raffeld M. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. Am J Clin Pathol 1999;111:46-55.
4. Aozasa K, Zaki MA. Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review. ScientificWorldJournal 2011;11:422-8.
5. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Oral Oncol 2007;43:4-14.
6. Mestiri S, Zeglaoui I, Sriha B, Belcadhi M, Bouzouita K, Korbi S. Extra-nodal T lymphomas of the nasal cavities and sinuses. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2008;125:188-92. [Abstract]
7. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. J Am Acad Dermatol 1999;40:850-6.
8. Zhong BN, Zhang XH, Li M, Cao HG, Li N, Liu CY, et al. Study of the pathology, immunophenotype, etiology and genetic marker of NK/T-cell lymphoma. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2003;24:505-9. [Abstract]
9. Wu X, Li P, Zhao J, Yang X, Wang F, Yang YQ, et al. A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008;20:619-25.
10. Jaccard A, Hermine O. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: advances in the management. Curr Opin Oncol 2011;23:429-35.
11. Cleary KR, Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:911-4.
12. Kubat G, Mülazimoğlu S, Kaygusuz G, Küçük B, Yorulmaz İ. İnvaziv fungal sinüzit ile karışan sinonazal ekstranodal NK/T hücreli lenfoma: Olgu sunumu. KBB-Forum 2013;13:98-103.
13. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Br J Haematol 2009;147:13-21.

14. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-30.
15. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010;116:3418-25.