

## Lenfadenopati: Klinik-Patolojik Yaklaşım ve Değerlendirme

**Dr. Hampar Akkaya**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alanya Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı

### Özet

Lenfadenopati tüm yaşları etkilemektedir. Malignensi için risk faktörleri ileri yaş, sert-fikse nodal yapı, lezyonun iki haftadan uzun süredir bulunması ve supraklaviküler lokalizasyondur. Lenf nodu biyopsi endikasyonu olduğunda teşhisi belirlemek için en anormal lenf nodu patoloj tarafından incelenmelidir. Biyopsi için en büyük, şüpheli ve kolay ulaşılabilir olan lenf nodu seçilir. Biyopsi için supraklaviküler lenf nodu ilk tercih, inguinal lenf nodu son tercihtir. Yeni immünohistokimyasal analitik tekniklerle, ince iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivite ve spesifitesinin artmasına rağmen diagnostik işlemde eksizyonel biyopsi tercih edilir. Nodal yapının korunması lenfadenopatinin teşhisinde esastır.

**Anahtar kelimeler:** Lenfadenopati, biyopsi

### Abstract

#### Lymphadenopathy: Clinical-Pathological Approach and Evaluation

Lymphadenopathy is a common pathology affecting all ages. Key risk factors for malignancy include older age, firm fixed nodal character, duration of longer than two weeks and supraclavicular location. When a node biopsy is indicated, excisional biopsy of the most abnormal node will best enable the pathologist to determine a diagnosis. For biopsy, ideally the largest, most suspicious and most accessible node is selected. Inguinal nodes offer the lowest yield and supraclavicular nodes the highest. Although the advent of new immunohistochemical analytic techniques has increased the sensitivity and specificity of fine-needle aspiration, excisional biopsy remains the diagnostic procedure of choice. The preservation of the architecture is critical to the proper diagnosis of lymphadenopathy.

**Keywords:** Lymphadenopathy, biopsy

Lenfadenopati (LAP), lenf düğümünün boyut ve karakterindeki anormallik olarak tanımlanır. LAP neoplastik veya inflamatuvar hücrelerin lenf nodunda çoğalması veya lenf nodunu invazyonu sonucu oluşur. LAP geniş bir hastalık tablosu sonucunda gelişir. Bu geniş tabloyu kolay akılda tutulması amacıyla baş harflerinin oluşturduğu "Mİ-AMİ" hatırlatıcı sözcüğünü kullanarak kategorize edebiliriz: Maligniteler, İnfeksiyonlar, Autoimmün Hastalıklar, Muhtelif ve Seyrek Görülen Durumlar, İatrojenik Nedenler.

Birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastalarda sıkça gözlenen LAP, tipik olarak bölgesel bir zedelenme veya enfeksiyona bağlıdır. LAP ile seyreden ciddi hastalık tablolarında, hastayı ve hekimi en çok endişelendiren durum, altta yatabilecek bir malignite varlığıdır.

LAP nedeniyle başvuran tüm hastalar içerisinde, malignite prevalansının oldukça düşük olduğu belirtilmektedir. Birincil basamak sağlık merkezlerine başvuran hastalarda yapılan üç çalışmada bu oran sırasıyla %3/238, 0/80 ve 1.1 olarak saptanmıştır.

Periferik LAP'ın sık olmayan ancak daha önemli ve ciddi nedenlerini ayırmak için;

1) Lenfatik anatomi, 2) Drenaj yolu, 3) Bölgesel ayırıcı tanı tabloları, 4) Tam bir öykü (yaş, yer, süre ve hastanın maruz kaldığı etyolojik ajanlar/etmenler), 5) LAP bölgesine odaklanmış, ancak generalize tutulumu göz ardı etmeyen iyi bir fizik muayene gereklidir.

### Lenf Nodu Biyopsisinde Dikkat Edilecek Noktalar

3 ana grupta değerlendirilir:

I- Biyopsi Öncesi Dikkat Edilecekler

II- Biyopsi İşlemi Sırasında Dikkat Edilecekler

III- Biyopsi Sonrası Dikkat Edilecekler

#### I- BİYOPSİ ÖNCESİ DİKKAT EDİLECEKLER

1) Öykü, 2) fizik muayene, 3) klinik tanıda dikkat edilecekler diye ayırabiliriz.

##### 1- Öyküdeki ipuçları

**Yaş:** LAP'ın malign etyolojisinin çocukluk çağındaki oranı oldukça düşüktür. Ancak yaşla birlikte artış gösterir. Neonatal periyotta ve sağlıklı çocuklarda servikal, inguinal ve aksiller bölgelerdeki lenf nodları ele gelen büyüklükte saptanabilir. Çocuklardaki LAP'ın çoğu enfeksiyöz ve benign etyoloji kaynaklıdır. Bir çalışmada lenf nodu biyopsisi uygulanan 628 hastada benign veya kendiliğinden iyileşen nedenlerin yaşa aralıklarına göre oranı belirtilmiştir. Buna göre; 30 yaşın altında %79, 31-50 yaş arası %59, 50 yaş üstünde %39 olarak saptanmıştır.

**Süre:** İki haftadan kısa veya 1 yıldan uzun süren, ancak progresif bir boyut artışı göstermeyen LAP'ların neoplastik olma olasılığı oldukça düşüktür. Ancak nadir istisna durumlar vardır. Örneğin, düşük dereceli Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma ile nadir bazı kronik

lenfositik lösemi olgularında uzun seyir gözlemlenebilir.

**Maruz kalınan ajanlar:** Bu yönden tam bir öykü alınması LAP etyolojisi açısından önemlidir. Hayvan ya da böcek ısırığı, kronik ilaç kullanımı, enfeksiyöz temas, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü gibi bilgiler inatçı bir LAP'ı değerlendirmede oldukça önemlidir. Seyahat ve immünizasyon durumu da öğrenilmelidir. Çünkü tüberküloz, trypanosomiasis, leishmaniasis, brusella ve şarbon gibi hastalıklar inatçı LAP tablosuyla birlikte seyredebilir.

Sigara ve alkol kullanım ya da ultraviyole radyasyon gibi çevresel ajanlara maruz kalınması iç organ, baş-boyun ve deri malignite kuşkusunu artırır. Mesleki olarak maruz kalınan silikon veya berilyum gibi maddeler de LAP'a neden olabilir.

**Ailesel ve seksüel öykü:** İnguinal lenfadenopatilerin araştırılmasında cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı açısından seksüel öykü oldukça önemlidir. AIDS'li hastalardaki lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında geniş bir hastalık tablosu düşünülmelidir. Bu grupta Kaposi sarkomu, ve non-Hodgkin lenfoma gibi malignitelerdeki artış akla getirilmelidir.

Meme karsinomu, ailesel displastik nevüs sendromu ve malign melanom gibi bir aile öyküsünün varlığı, neoplastik nedenli LAP kuşkusunu artırır.

**Eşlik eden semptomlar:** Sistemlerin tam olarak gözden geçirilmesi, periferik lenfadenopatinin değerlendirilmesinde önemlidir. Belirgin bir servikal LAP ile periferik yaymada atipik lenfositöze eşlik eden; ateş, yorgunluk ve kırıklık gibi semptomların varlığı, enfeksiyöz mononükleozu akla getirmelidir. Ciddi ateş, gece terlemesi ve vücut ağırlığının %10'undan fazla açıklanamayan kilo kaybı Hodgkin lenfomanın "B" semptomlarıdır. Hastalığın evresinin artışıyla bu semptomların görülmesinde de be-

lirgin artış gözlenir. Bir çalışmada Stage I'deki hastalarda %8, Stage IV'teki hastalarda ise %68 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu semptomlar non-Hodgkin lenfomalı hastaların da %10'unda görülmektedir.

Artralji, kas güçsüzlüğü ve bazı tip deri döküntüleri, romatoid artrit, lupus eritematosus veya dermatomyozitis gibi otoimmün bir hastalığı düşündürülebilir. Daha spesifik bazı sorular da yardımcı olabilir. Örneğin, az miktarda dahi olsa alkol alımından sonra lenfadenopati bölgesinde gelişen ağrı, Hodgkin lenfoma gibi bir neoplazinin nadir fakat oldukça spesifik bir bulgusunu ortaya çıkarabilir.

### 2- Fizik muayenedeki ipuçları

Fizik muayene, bölgesel lenfatik drenaj bilgisi ışığında yapılmalıdır. Generalize lenfadenopati olasılığını da içerecek şekilde tam bir lenfatik muayeneyi içermelidir. Deri, malignite veya travmatik bir lezyonun varlığı açısından mutlaka muayene edilmelidir. Travmatize bir bölge, olası enfeksiyonun giriş yeri olabilir. Lenfadenopatiye eşlik eden splenomegali varlığı oldukça önemli olup; ayırıcı tanıda enfeksiyöz mononükleoz, lenfoma, lenfositik lösemi, hairy cell lösemi ve sarkoidoz gibi tabloları düşündürmelidir.

*Baş-boyun LAP:* Çocuklukta sık görülen servikal LAP, yaşla birlikte azalmasına karşın; birincil sağlık merkezlerine başvuran erişkin hastaların %56'sında tespit edildiği belirtilmiştir. Servikal LAP'ların en sık nedeni enfeksiyonlardır. Çocuklarda tipik olarak akut ve kendini sınırlayan viral enfeksiyonlarda gözlenir. Çoğu olgu hızlı bir şekilde iyileşir. Ancak atipik mikobakteri, kedi tırmığı hastalığı, toksoplazmozis, Kikuchi lenfadeniti, sarkoidoz ve Kawasaki sendromu gibi bazı durumlarda, aylarca süren ve maligniteyle karıştırılan LAP'lar gelişebilir.

Baş-boyun grubundaki supraklaviküler LAP

büyük olasılıkla maligniteyi düşündürür. Bu nedenle supraklaviküler bölge çocuklarda bile muayene edilmelidir. Bu bölgedeki LAP'ların malignite yaygınlığı tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı biyopsi serilerinde %54-85 arasında olduğu belirtilmektedir.

*Aksiller LAP:* Üst ekstremitelerin lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarına olur. Üst ekstremitenin lokal enfeksiyon ve hasarlara sık maruz kalışı nedeniyle, aksiller bölge LAP'larının çoğu non-spesifik veya reaktif bir etyolojiye sahiptir. Toksoplazmozis, tüberküloz ve enfeksiyöz mononükleoz gibi uzun seyirli lenfadenopatinin enfeksiyöz nedenleri, nadiren sadece aksiller lenf tutulumu yapar. Aksiller bölgede enfeksiyöz ajanlara bağlı inatçı bir LAP tablosuna inguinal bölgeye göre daha az rastlanır.

Meme karsinomları sıklıkla ve öncelikli olarak, anterior ve santral aksiller nodlara metastaz yapar. Hastalar primer tümörün tanısından önce, ele gelen aksiller LAP tablosu ile başvurabilirler. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarının da aksiller bölge tutulumuyla başlayan veya yalnızca bu bölge tutulumu ile seyreden formları nadir de olsa görülebilir. Antekübital veya epitroklear LAP, lenfoma veya ekstremitede mevcut bir melanomun bölgesel ilk metastazını gösterebilir.

*İnguinal LAP:* İnguinal LAP sık görülür. Sağlıklı erişkinlerde, özellikle çıplak ayakla dolaşanlarda 1-2 cm'ye ulaşan inguinal lenf nodları sık olarak gözlenir. Enfeksiyonlar ve benign reaktif nedenler en sık saptanan etyolojilerdir. Malignite kuşkusu oldukça düşüktür.

Sık olmamakla birlikte Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar ilk bu bölgede tespit edilebilir. Penis veya vulvanın skuamöz karsinomları, melanom ve lenfomalar da bu bölgede LAP'a neden olabilir. Deri tutulumu yapmış testiküler malign neoplazilerde de inguinal LAP gelişebilir. Penis veya uretral karsinomlu

hastaların %58'inde inguinal LAP bildirilmiştir.

*Generalize LAP:* İki veya üzerindeki farklı anatomik bölgede lenfadenopati varlığı olarak tanımlanır. Lokalize LAP'a göre, daha ziyade ciddi enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve yaygın hale geçmiş maligniteler ile ilişkili olarak gelişir. Spesifik incelemeler gerektirir. Sık görülen benign nedenler arasında; çocuklarda adenoviral hastalıklar, mononükleozis, bazı farmasötik/kimyasal maddeler sayılabilir. Bu tablolar dikkatli bir anamnez ve muayene ile belirlenebilir. Generalize LAP neoplazili hastalarda sık olmamakla birlikte lösemi, lenfoma ve ileri derecede yayılmış metastatik solid tümörlerde görülür. Hodgkin lenfoma ve metastatik karsinomların çoğu tipik olarak anatomik ardışıklık gösteren lenf nodlarında gelişir.

İmmün yetmezlikli ve AIDS'li hastalarda generalize LAP geniş bir ayırıcı tanı tablosunu düşündürmelidir. Bunların arasında; HIV virüs enfeksiyonu, aktive tübeküloz, kriptokokkozis, sitomegalovirüs, toksoplazma ve görülebilen bir deri lezyonundan önce lenfadenopati ile seyreden Kaposi sarkomu sayılabilir.

### *Lenf Nodunun Özellikleri ve Boyutu*

Sert ve ağrısız lenf nodları malignite veya granülamatöz hastalıklar açısından daha anlamlı olup ek incelemeler gerektirir. Örneğin, nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma tutulumu gösteren lenf nodülü; sert, fikse, sınırlı ve elastik kıvamdadır. Buna karşın viral enfeksiyonlarda gelişen LAP; bilateral, hareketli, hassas olmayan ve belirgin demarkasyon gösteren hiperplazik özelliktedir. Ağrılı ve hassas LAP non-spesifik olmakla birlikte, çoğunlukla enfeksiyona bağlı nodal inflamasyonu gösterir. Ağrı veya hassasiyet nadiren neoplastik bir lenf nodülünde de görülebilir. Bu durum, lenf nodülündeki nekrotik merkeze olan kanamaya veya hızlı tümöral genişlemeye bağlı nodül kapsülündeki basıya bağlı olarak gelişebilir.

Lenfadenopati klasik olarak 1 cm'den büyük lenf nodunu tanımlamakla birlikte, bu, lenfatik bölgeye göre değişkenlik gösterir. Herhangi bir boyuttaki palpe edilebilen supraklaviküler, iliak ve popliteal lenf nodları ile 5 mm'den büyük epitrokleal lenf nodları anormal olarak kabul edilir. Neoplastik etyolojiyi düşündürecek tam bir nodal büyüklük yoktur. Ancak iki ayrı çalışmadan birinde 2 cm çapındaki, diğerinde ise 1.5 cm ve üzerindeki büyüklüklerin, malignite veya granülamatöz hastalık şüphesi için uygun bir başlangıç noktası oluşturabileceği belirtilmiştir. Boyutunun artması ve devamlılık göstermesi büyük olasılıkla malignite ile ilgilidir.

### **3- Tanıdaki önemli noktalar**

Yukarıda belirtilen faktörler ışığında, tam bir anamnez ve fizik muayene hekimin lenfadenopati olgularını 4 ana grupta kategorize etmesini sağlar:

1. Benign veya kendiliğinden iyileşen hastalıklar.
2. Otoimmün ve ciddi seyirli hastalıklar.
3. Maligniteyi düşündüren hastalıklar.
4. Açıklanamayan nedenler.

Bulgular bu 4 gruptan biriyle uygun bulunmuşsa, şunlar yapılmalıdır:

1. Benign, kendiliğinden iyileşen bir hastalığı düşündürüyorsa; uygun tedavi, hastalığın beklenen seyri hakkında hastaya açıklama yapılması ve persistan adenopatilerde izlem uygulanır.
2. Otoimmün veya ciddi seyirli enfeksiyöz nedenleri düşündürüyorsa spesifik incelemeler yapılmalıdır.
3. Neoplaziyi düşündürüyorsa; laboratuvar incelemeler veya bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonanslı görüntüleme ve ultrasonografi gibi radyolojik incelemeler yapılmalıdır.

lıdır. Bu incelemeler, özellikle baş-boyun kanserli hastaların malign/benign lenf nodlarının ayırımında önemlidir. Bunların sonucunda biyopsi yapılır.

4. Açıklanamayan bir neden düşünülüyorsa; birincil basamak hekimi ya da iç hastalıkları uzmanı için en önemli sorun; öykü ve fizik muayene bulgularının tanı için anlamlı bir ipucu vermediği ve spesifik incelemelerin gerektiği durumdur. Açıklanamayan lenfadenopati hastaya kısa süreli bir antibiyotik veya kortikosteroid tedavisi sık olarak uygulanmaktadır. Ancak bu uygulamayı destekleyecek bir açıklama olmadığı gibi; aksine tanıyı gizlemesi veya geciktirmesi nedeniyle kesinlikle kaçınılmalıdır.

Açıklanamayan LAP'ı araştırmada ilk adımda yapılması gerekenler:

1. Hastanın ilaç kullanımını sorgulanmalı,
2. Sık olarak gözlenmeyen LAP nedenleri akla getirilmeli,
3. Neoplazi için risk faktörleri yönünden tekrar değerlendirilmeli.

Tüm bunlara karşın tanı konulamadıysa ve hasta neoplazi yönünden düşük risk taşıyorsa, bölgesel LAP'lı hasta izlem altında tutulabilir. Generalize LAP'a neden olan ciddi hastalıklarda otoimmün veya enfeksiyon gibi etyolojiler dikkatli bir araştırma ile ortaya çıkarılabilir.

Açıklanamayan LAP'ların ne kadar süreyle gözlenmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak çoğu otör, bir aydan uzun süren non-inguinal LAP'ta, spesifik incelemeler ve biyopsi yapılmasını önermektedir. Birçok skorlama sistemi düzenlenmiş olmasına rağmen, lenfadenopati hangi hastada biyopsi uygulanması gerektiği konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Bu konuda gerek hekimin hastalığın ciddiyeti hakkındaki kuşkusunu, gerekse hastanın ilgi düzeyi göz önünde bulundurul-

malıdır.

## II- BİYOPSİ İŞLEMİ SIRASINDA DİKKAT EDİLECEKLER

Lenf nodu biyopsisi de diğer cerrahi müdahaleler gibi ciddiye alınmadan girişilecek bir işlem değildir. Hastanın şimdiki ve daha önce geçirmiş olduğu hastalıklarla ilgili dikkatli bir öykü ile tam bir fizik muayene lenfadenopatinin nedenini aydınlatılabilir. Tam kan sayımı, periferik yayma ve bazı mikrobiyolojik incelemeler gibi non-invaziv yöntemler lenf nodu biyopsi gereksinimini önleyebilir. Ancak şu akılda tutulmalıdır ki; LAP'a neden olabilecek bir hastalık tablosu ile başvuran hastada gelişen LAP, iyice analiz edilmeden bu hastalığa bağlanmamalıdır.

Bu bölümde lenf nodu biyopsisinin endikasyonları, yapılış tekniği ve eksize edilen lenf nodunda yapılacak incelemeler ile ilgili bazı prensipler belirtilecektir.

## Lenf Nodu Biyopsi Endikasyonları

Lenf nodu biyopsisinin başlıca 5 ana nedeni vardır.

### 1- Israr eden ve açıklanamayan lenf nodu büyümesi olan hastaya tanı koymak için:

LAP lokalize veya generalize olabilir. Soruna yaklaşım bu duruma ve hastanın yaşı, genel durumu ve fizik muayene bulgularına göre değişiklik gösterir. Özellikle yüzeysel bir lenf nodu veya lenf nodu grubunda lokalize bir LAP varlığı; lenf drenaj bölgesindeki bir enfeksiyon odağının varlığını düşündürmelidir. Bu durum titizlikle araştırılmalı ve hemen lenf nodu biyopsisine girişilmemelidir.

Açıklanamayan lenf nodu büyümesini ne zamana kadar beklemeli? Bu soruya genel olarak kabul edilen uygun bir yanıt vermek imkânsızdır. Olgunun durumuna göre değişiklik gösterir. Lastik/elastik veya sert bir lenf nodülü, öykünün süresine bakılmaksızın hemen

çıkarılmalıdır. Buna karşın, özellikle çocukluk çağındaki yumuşak ve orta derecede büyüme gösteren lenf nodları daha sonra sayacağımız endikasyonlar olmadıkça nadiren çıkarılır.

### **2- Lenfadenopatiye eşlik eden kilo kaybı, ateş gibi açıklanamayan semptomları olan hastanın araştırılması veya tanı koymak için:**

Bu tip olgularda lenf nodu büyümeleri nispeten önemsiz olabilir. Ancak diğer incelemelerin tanıya götürmediği durumlarda lenf nodu biyopsisi uygulanır. Biyopsinin incelenmesi ile hastanın semptomlarına neden olabilecek malign lenfoid bir neoplazi ekarte edilebilecektir. Diğer yandan biyopside gözlenen histopatolojik bulgularla tüberküloz veya diğer bazı enfeksiyonların varlığı veya sistemik lupus eritematosus gibi bir tablonun kuşkusu belirtilebilir.

### **3- Kuşku edilen tanıyı doğrulamak için:**

Klinik öykü ve fizik muayene bulguları büyük olasılıkla malign bir hastalığı düşündürülebilir. Fakat primer tümörün yeri belirlenemeyebilir. Bu durumda tutulum gösteren bir lenf nodülünün çıkarılması gerekli olabilir. Örneğin, bronşiyal karsinomlu hastada, tutulum gösteren supraklaviküler lenf nodunun çıkarılıp incelenmesiyle, akciğer karsinomunun tipi belirlenebilir. Bunun sonucunda da uygun tedavi planlanabilir. Benzer bir durum olarak, farklı grup multipl LAP'ı olan ve klinik olarak malign lenfoma düşünülen bir olguda tanının doğrulanması amacıyla lenf nodu biyopsisi gereklidir.

Bu kategori içerisindeki diğer bir örnek de dermatopatik lenfadenopatidir. Kronik deri hastalığı ve buna eşlik eden belirgin büyümüş yüzeysel LAP'ı olan hastada, dermatopatik lenfadenopati tanısını doğrulamak için lenf nodu biyopsisi yapılır. Yine kronik romatoid artritli bir hastada lenf nodları büyüyebilir. Böyle bir tabloda, LAP'a neden olabilecek diğer hastalıkları ekarte etmek için lenf nodu biyopsisi yapılır.

Tekrarlayacak olursak, şu iyice anlaşılmalıdır ki, lenf nodu biyopsisi sadece hekimin merakını gidermek için değil, tanı konusunda akla uygun bir kuşku mevcut ise yapılmalıdır.

### **4- Bilinen malign bir hastalığın yaygınlık derecesini saptamak için:**

Bu grupta; radikal tümör operasyonlarındaki lenf nodlarının çıkarılması veya evreleme işlemi için lenf nodu biyopsi uygulaması yer alır. Her iki durumda da çıkarılan lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesi hastalığın yaygınlığını gösterecektir. Bu durum da tedavi ve prognozu etkileyebilecek bir özellik gösterebilir.

### **5- Malign lenfomalı bir hastada, hastalığın gelişimini izlemek için:**

Günümüzde lenfoid neoplazilerde çeşitli küratif tedaviler uygulanmaktadır. Bu nedenle, lenf nodu biyopsisi sadece primer tanıyı doğrulamak için değil; uygulanan küratif tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de tekrarlanır. Bu durum ile ilgili iki özel endikasyon vardır:

- a- Bilinen bir hastalık tablosunda, normalde etkili olduğu belirtilen bir tedavi uygulanmış olmasına rağmen, LAP'ın ısrarla devam etmesi.
- b- Etkili bir tedavi sonucunda remisyona girmiş olan bir hastada yeniden LAP gelişmesi.

Tedavi uygulanmasına rağmen ele gelen ya da anormal olarak gözlenen lenf nodunun, biyopsi yapılarak değerlendirilmesinde şu tablolar gözlenebilir:

1. Mevcut lenfomanın hiyalinizasyon ve fibrozis ile destrüksiyonu
2. Hastalığın devam etmesi
3. Farklı bir hastalığın varlığı

Son duruma örnek olarak blastik transformasyonlar gösterilebilir. Bu transformasyonla lenfoma high-grade bir tabloya dönüşebilir.

Ayrıca nadir olarak farklı iki hastalık bir arada bulunabilir. Örneğin, maligniteyle birlikte tüberküloz veya mantar enfeksiyonu bulunabilir. Malignitenin tedavisi sonrasında, eşlik eden diğer tablolar belirgin hale gelerek, lenf nodunun büyük kalmasına neden olabilir. Bu durumun saptanması, uygulanacak ilave tedaviler açısından önemlidir.

Tam remisyondaki lenfoma/lösemili ya da farklı bir malignitesi olan hastada, yeni gelişen LAP biyopsi endikasyondur. Büyüyen bu lenf nodunun daha önceki radyoterapi bölgesinin içerisinde olması radyoterapist açısından önemlidir. Hodgkin lenfomanın tedavisi sonrasında büyüyen lenf nodunun, histopatolojik değerlendirilmesinde basit reaktif hiperplazi görülmesi nadir karşılaşılan bir durum değildir. Bu durum da ancak lenf nodu biyopsisi yapılarak belirlenebilir. Benzer olarak non-Hodgkin lenfomalı hastalarda yeni gelişen LAP'ın histopatolojik özelliklerinin, ilk biyopsi ile benzer oluşu ya da daha yüksek dereceye progresyon göstermiş olması yeni tedavilerin planlanması açısından önemlidir.

### Lenf Nodu Biyopsi Tekniği

Detaylı bir cerrahi teknikten bahsetmek konumuzun dışındadır. Fakat dikkat edilecek genel ilkeleri belirtmek uygun olacaktır.

#### Biyopsinin alınışı ile ilgili özellikler

*İlk olarak şunu belirtmeliyim:* Lenf nodu biyopsisi çok kolay bir operasyon olmayıp acemi ellere bırakılmaması gereken önemli bir işlemdir. Normal bir lenf nodunu çıkarmak nisbeten kolay olabilir. Fakat büyük ve patolojik bir lenf nodunu kapsül bütünlüğü bozulmadan intakt bir şekilde çıkarılması oldukça beceri isteyen bir iştir. İyi bir histopatolojik değerlendirme için, lenf nodunun sadece intakt olması değil; aynı zamanda (mümkün ise) minimal travmaya maruz kalmış olması istenir. Doku-

nun koparılması veya çekilmesi gibi travmatik durumlar, lenf nodunun yapısını ve kapsül bütünlüğünü bozabilir. "Sıkıştırma artefaktı" denilen, lenfoid hücre nükleuslarının tel veya lif gibi uzamasına neden olur. Oldukça yoğun travmatize bir lenf nodu, tamamen yorumlanamaz bir morfolojide olabilir. Lenf nodu kapsülünün intakt kaldığı, yoğun travmatize durumlarda bile iç yapı tamamen bozulmuş olabilir.

İkinci nokta; biyopsi için hangi lenf nodunun seçileceği ile ilgilidir. Büyümüş tek lenf nodu varsa bu sorun çözülmüş demektir. Ancak yaygın LAP mevcut ise nasıl davranmalı?

#### Biyopsi için seçilecek lenf nodunun lokalizasyonu

- Erişkinlerde inguinal lenf nodları mümkünse çıkarılmamalıdır. Çünkü bu lenf nodları önceden geçirilmiş lenfadenit ile ilişkili skarlaşma/fibrozis gibi değişiklikler içerebilir. Bu durum histopatolojik yorumda karışıklığa neden olabilir.
- Aksiller lenf nodlarının ortalarında sıklıkla yağlanma (yağlı değişim: fatty involution) gözlenir. Bu değişiklik de patoloğların istemediği bir durumdur.
- Servikal/supraklaviküler lenf nodları genel olarak patoloğların en tercih ettikleri bölgedir. (Ancak hastalar da kozmetik/estetik nedenlerle bu bölgeyi pek tercih etmeyebilirler).

#### Biyopsi için seçilecek lenf nodunun diğer özellikleri

- En kolay çıkarılabilecek olan lenf nodu her zaman en iyi olan değildir.
- Patoloğun tercihi, hiç olmazsa çıkarılması mümkün olan en büyük lenf nodudur.
- Cerrah açısından küçük ve kolay çıkarılabilir olanı tercih edilecektir. Ancak bu lenf nodu tam ve doğru tanı için yeterli olmayabilir.

- Büyümüş multipl lenf nodu var ise, mümkün olan birkaç nodun çıkarılması daha detaylı bilgi sağlayabilir. Çünkü; ardışık/yan yana iki lenf nodunda her zaman benzer görünüm bulunmayacaktır.

Bu söylediklerimiz, esas olarak yüzeysel lenfadenopati grubu içindir. Ancak torasik veya abdominal lenf nodlarının çıkarılması gereken durumlar da vardır.

- Medyastinal lenf nodu biyopsisi medyastinoskopi ile yapılabilir. Ancak bu yöntemle alınan biyopsi, çoğunlukla yeterli ve uygun olmamaktadır. Bu nedenle bazen açık cerrahi girişim ile biyopsi alınması gerekebilir.
- Skalen lenf nodu biyopsisi sarkoidoz veya karsinom gibi bazı akciğer hastalıklarını açıklayabilir.
- Abdominal lenf nodları, günümüzde sıklıkla evreleme laparotomisinde çıkarılmaktadır. Hodgkin lenfomanın evreleme laparotomisinde, rutin mezenterik lenf nodu biyopsisi pek yapılmaz. Çünkü bu lenf nodları çok ileri Hodgkin lenfoma dışında nadiren tutulur. Ayrıca mezenterik lenf biyopsisini takiben yapışıklık ve buna bağlı komplikasyonların gelişme riski vardır. Ancak tüm bunlara rağmen mezenterik nod biyopsisi gerekli olabilir. Örneğin; apandisit ya da malignite kuşku- lu bir barsak hastalığı nedeniyle uygulanan laparotomi sırasında, büyümüş lenf nodu saptanması biyopsi endikasyonudur.

Lenf nodu teknikleri ile ilgili bu bölümde ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) hiç söz etmedik. İİAB günümüzde yüzeysel veya derin yerleşimli birçok patolojinin saptanmasında gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır. Genel olarak mevcut patolojinin malign ya da non-malign oluşu hakkında bilgi verir. Uygulama sayısı ve deneyim arttıkça, İİAB yöntemi ile malignitelere doğru tanı koyma oranı da artmaktadır.

İİAB lenf nodunda karsinom metastazları gibi durumlarda yeterli materyal sağlayabilir. Ancak patoloğun tanı için olabildiğince fazla dokuya ihtiyaç duyduğu durumlarda ya da yapısal histomorfolojik değerlendirmenin çok önemli olduğu lenfoma gibi hastalıklarda İİAB yeterli olmayacaktır. Ayrıca yukarıda değindiğim gibi bu teknik yeni yeni gelişmekte olup doğru tanı için oldukça fazla sitopatoloji deneyimi gerektirir. Lenf nodunun hematolenfoid neoplazilerinde İİAB ile tanı koymak, daha da deneyim isteyen bir iştir. Ayrıca bu tip malignitelere immünohistokimyasal incelemeler artık çoğunlukla gerekli olmaktadır. Oysa, İİAB yöntemiyle hazırlanan yayma preparatlarda, immünohistokimyasal uygulamalar henüz uygun ve tam olarak yapılamamaktadır.

### III- BİYOPSİ SONRASI DİKKAT EDİLECEKLER

#### Lenf Nodu Biyopsi Sonrasında Patoloğun Klinisyenden Bekledikleri

##### **Biyopsi örneği taze olarak mı, yoksa fikse halde mi laboratuvara gönderilmeli?**

Eksize edilen tüm lenf nodlarının, çıkarılmalarını takip eden en kısa zaman içerisinde, taze olarak incelenmesi patoloğlar için ideal bir uygulamadır. Ancak bu durum patoloğ ile klinisyenin yakın işbirliğine bağlıdır. Ne yazık ki ülkemizde bu işbirliği çoğunlukla sağlanamaz.

Eğer klinisyen ile patoloğ arasında koordinasyon yok ise biyopsi örnekleri fiksatif içerisine konarak gönderilmelidir. Çünkü; fiksatif konmadan gönderilen biyopsiler, alınışından, patoloji laboratuvarına ulaştırılana kadar geçen sürede otolitik dejenerasyona uğrar. Bu durum lenf nodülü biyopsilerinde daha bir öneme sahiptir. Ayrıca patoloji laboratuvarlarına gelen biyopsilerin çoğu günün sonuna doğru incelenip takibe alınır. Bu durumda laboratuvara hızlı bir şekilde ulaştırılmış bile olsa, laboratuvar-



da zaman yitirecektir. Tüm bu olumsuz durumları düşündüğümüzde; en iyisi materyalin fiksatifte gönderilmesidir. Hatta fiksasyonun etkili olabilmesi için, lenf nodunun temiz bir bistiiri ucuyula, düzgün bir şekilde ikiye ayrılması çok yararlı olacaktır. Gerçekten de iyi bir fiksasyon, patolojinin temel hareket noktası olup sonraki tüm aşamaları belirgin şekilde etkileyecek bir özelliktir.

### Hangi fiksatifte gönderilmeli?

Günümüzde patoloji laboratuvarlarında en sık kullanılan fiksatif %10'luk formalindir. Lenf nodu biyopsileri için; B5, Bouin, Zenker, Alkol gibi değişik fiksatifler kullanılmaktadır. Ancak bu biyopsilerde de en sık kullanılanı, yukarıda belirtilen %10'luk formalindir. Patolog ile koordinasyon söz konusu ise bu sorunun yanıtı da otomatik olarak çözülmüş olacaktır. Çünkü patoloğunuz kendi tecrübesi ve inceleme kalitesi açısından size kullanmanızı istediği fiksatifi söyleyecek, hatta temin de edecektir.

### Biyopsi gönderme formu patolog için ne kadar önemli?

En önemli eksikliklerden biri bu noktada gözlenir. Çoğunlukla biyopsi gönderme formunda sadece hastanın adı, soyadı ve "materyalin histopatolojik değerlendirilmesi" gibi ortalama bir ifade yazılıdır. Oysa bu formda tam ve okunaklı olarak mutlaka doldurulması gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

1. *Hastanın kimliği:* Adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti
2. *Şikâyeti ile ilgili öyküsü:* Süre, ağrı, hassasiyet, diğer semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)
3. *Klinik ve laboratuvar bulguları:* LAP'ın yeri, sayısı (tek/multipl), boyutu, radyolojik ve kan bulguları
4. *Öz ve soygeçmişindeki özellikler:* SLE, romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, konjenital

ya da edinsel immün yetmezlikler, varsa önceki lenfoma/lösemi veya diğer malign neoplazi öyküsü

Bu bilgiler patolog için gerçekten bu kadar önemli mi? Patolojik incelemelerde yeni birçok teknik geliştiriliyor olmasına karşın, halen en önemlisi "histomorfolojik değerlendirme"dir. Bu değerlendirmede ise elimizde iki veri kaynağı vardır:

- 1) Uygun yer, özellik ve teknikle alınmış ve en uygun patoloji laboratuvar teknikleriyle hazırlanmış olmasını istediğimiz preparatlar.
- 2) Hastanın kimliği, şikâyeti, muayene ve laboratuvar bulguları ile öz/soy geçmişindeki önemli dosya bilgileri.

Gerçekten de bu iki parametredeki herhangi bir eksiklik kesinlikle patoloji raporunu etkileyecektir. Düşünürseniz LAP veya diğer nedenlerle ilgili olarak, hastaya yaptığımız laboratuvar incelemeleri için sizi en çok arayan kişi patoloji uzmanı olsa gerek (klinisyene ulaşılması imkânsız hale gelen büyük kurumlarda eğer aramaktan bıkmadıysa ya da yaşasın cep telefonları diyelim).

Tüm bu açıklamalar ışığında son söz olarak şunu söylemeliyim: Lenf nodu ya da diğer bir dokudan biyopsi yapılması düşünülüyor ise biyopsi alınımından önce başlayıp, düzenlenen patoloji raporunun değerlendirilmesine kadar her aşamada, klinisyen ile patoloji uzmanının işbirliği içinde olması doğru tanı oranını kesinlikle artıracaktır.

### Kaynaklar

1. Stansfeld AG, d'Ardenne AJ. *Lymph Node Biopsy Interpretation. Second edition. Edinburg: Churchill Livingstone; 1992.*
2. Knowles DM, editor. *Neoplastic Haematopathology. Second ed. Baltimore: William-Wilkins; 2001.*
3. Bazemore AW, Smucker DR. *Lymphadenopathy and Malignancy. Am Fam Physician 2002;66:2103-10.*

4. Ioachim HL. *Lymph Node Pathology. Second ed. Philadelphia: JB Lippincot; 1994.*
5. Ferrer R. *Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1998;58:1313-20.*
6. Lee Y, Terry R, Lukes RJ. *Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. J Surg Oncol 1980;14:53-60.*
7. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiatis VA, Fessas P. *Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 1993;20:570-82.*
8. Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. *When to perform biopsies of enlarged lymph nodes in young patients. JAMA 1984;252:13216.*
9. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. *Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. Medicine 2000;79:338-47.*
10. Li CY, Yam LT, Sun T. *Modern modalities for the diagnosis of hematologic neoplasms. Color atlas/text. New York: Igaku-Shoin; 1996.*
11. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. *Laboratory Methods in histotechnology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington; D. C. 1992.*