

# Gebelikte Tanı Konulan Non-Hodgkin Lenfoma: Olgu Sunumu

Orkun Çetin<sup>1</sup>, Begüm Aydoğan<sup>1</sup>, Seyfettin Uludağ<sup>1</sup>, Cihat Şen<sup>1</sup>, İpek Dokurel Çetin<sup>2</sup>, Hakan Erenel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Lenfomalar, lenfositlerin malign proliferasyonu sonucu oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Hastalık Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere ikiye ayrılır. NHL'nin gebelikte nadir görülmesi sebebiyle tanısı ve yönetimi literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

**Olgu:** 5. gebelik haftasında, boğaz ağrısı ve boyunda ele gelen kitle semptomları ile gelen hastaya, yapılan biyopside NHL tanısı konuldu. 28. gebelik haftasında siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (CHOP) kemoterapisi başlandı. 39. gebelik haftasında 3310 g ağırlığında kız bebek doğurtuldu. Bebeğin postnatal yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikülün hafif sistolik disfonksiyonu tespit edildi. Doğum sonrasında kemoterapi rejimine rituksimab eklendi.

**Sonuç:** NHL olgularının gebelik süresince ve sonrasında yönetimi multidisipliner yaklaşım ile gerçekleştirilmelidir. Gebelik sırasında ele gelen servikal ve submandibular kitlelerde lenfomalar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidirler. Hızlı seyir gösteren bu olgulara en kısa sürede tanı konulup tedaviye en yakın zamanda başlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Non-Hodgkin lenfoma, gebelik, kemoterapi.

## *Non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy: a case report*

**Objective:** Lymphomas, a heterogeneous group of disorders caused by malignant proliferation of lymphocytes. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma (NHL) is divided into two. Because of the rarity of NHL in pregnancy, the diagnosis and the management was presented with the literature.

**Case:** In the 5. gestational week; the symptoms of the patient were sore throat and a palpable mass in the neck. The biopsy was diagnosed as NHL. In the 28. gestational week, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisone (CHOP) chemotherapy was started. In the 39. gestational week, 3310 gr female baby was delivered. Left ventricular mild systolic dysfunction was revealed in the postnatal echocardiography of the baby. After birth, rituximab was added to the chemotherapy regimen.

**Conclusion:** The management of the NHL patients during pregnancy, performed with a multidisciplinary approach. Palpable cervical and submandibular masses during pregnancy, certainly should be considered in the differential diagnosis of lymphoma. That patients are showing fast course, must be diagnosed and treated as soon as possible.

**Keywords:** Non-Hodgkin lymphoma, pregnancy, chemotherapy.

## Giriş

Lenfomalar, lenfositlerin malign proliferasyonu sonucu oluşan heterojen bir grup bozukluklardır. Ana histolojik sınıflandırmaya göre Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Hodgkin hastalığı,

hastaların yaş dağılımından dolayı gebelikte en yaygın görülen lenfoma türüdür.<sup>[1]</sup> NHL'ların ise gebelikte görülmesi çok nadirdir. 1937-1985 yılları arasında sadece 75 olgu bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> NHL'lar, hematolojik tümörlerin, klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patoge-

nez yönünden çok heterojen bir grup oluşturmaktadır. Halen kusursuz bir sınıflama olmasa da 1995 yılından bu yana REAL sınıflandırılması kullanılmaktadır.<sup>[3]</sup> NHL yeni tanı almış kanser vakalarının %4'ünü oluşturmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki yeni tanı kanser nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır. Yüksek dereceli NHL'da prognoz kötüdür ve ortalama yaşam süresi 1.5 yıldır, düşük dereceli olanlarda ise prognoz daha iyi ve ortalama yaşam süresi 7.5 yıldır.<sup>[4]</sup> En sık periferik lenf nodlarını ve mediasteni tutarlar.<sup>[4]</sup>

Gebelikte lenfomalar yüksek dereceli olurlar. Aynı zamanda gebelikte hormonal olarak en çok uyarılan organları (meme, over, uterus gibi) tutmaya eğilimlidirler. Özellikle NHL, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve agresif tümörlerle beraber olduğundan, gebelikteki seyri oldukça kötüdür.

Olgumuzda; 5. gebelik haftasında, boğaz ağrısı ve boyunda ele gelen kitle semptomları ile gelen hastaya, yapılan biyopside NHL tanısı konuldu. 28. gebelik haftasında kemoterapisi başlandı. NHL'nın gebelikte nadir görülmesi sebebiyle tanısı ve yönetimi literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

## Olgu

33 yaşında, G 1, P 0 ve daha önce benzer bir yakınması olmayan hasta sağ servikal bölgede kitle yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde servikal ve submandibular lenf nodu saptandı. Lenf nodu biyopsisi diffüz büyük B hücreli lenfoma (WHO/REAL) olarak rapor edildi. Biyopsi materyalinde hücrelerin CD20 ile diffüz sitoplazmik boyanma gösterdiği, CD30 ve sitokeratin ile boyanma olmadığı gözlemlendi. Hastanın servikal manyetik rezonans (MR) incelemesinde; çoklu servikal, submandibüler ve nazofarengeal kitleleri mevcuttu. Evreleme amacı ile yapılması gereken batın bilgisayarlı tomografisi (BT) hastanın gebeliğini öne sürerek reddetmesi üzerine yapılamadı. Kemik iliği biyopsisi normoselüler olarak rapor edildi. Hastaya 3 kürü gebelikte, kalan 3 kürü gebelik sonrası olmak üzere toplam 6 kür CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) kemoterapisi verilmesine karar verildi.

28. gebelik haftasında, 1. kür siklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristin 2 mg, prednol 100 mg olarak 1. kür kemoterapi uygulandı. Hastanın kemoterapi sonrasında yapılan obstetrik muayenesinde amnios sıvı volümü normal plasenta arka duvarda ve fetal gelişim haftası ile uyumlu olarak tespit edildi. Umbilikal arter doppler PI: 0.86 RI: 0.57 olarak ölçüldü.

31. gebelik haftasında 2. kürü verilen hastanın, kemoterapi sonrası yapılan obstetrik muayenesinde fetal gelişim gebelik haftası ile uyumlu olarak bulundu. Umbilikal arter doppler PI: 0.83 RI: 0.51 olarak ölçüldü. 38. gebelik haftasında 3. kür kemoterapisini aldı. Kemoterapi sonrası yapılan obstetrik muayenede amnion sıvı volümü normal sınırlarda, plasenta arka duvarda saptandı. Umbilikal arter doppler PI: 0.88 RI: 0.55 olarak ölçüldü.

Son kemoterapiden 4 gün sonra (39. gebelik haftasında) hastanın spontan kontraksiyonlarının başlaması üzerine obstetrik kliniğimize başvuran hastadan spontan vaginal doğum ile 1. dakika APGAR skoru 7, 5. dakika APGAR skoru 8 olan canlı tekiz 3,310 g ağırlığında kız bebek doğurtuldu. Doğum sonrasında bebeğin ve annenin yoğun bakım ihtiyacı olmadı. Bebeğin postnatal yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikülün hafif sistolik disfonksiyonu tespit edildi. Pediatrik Kardiyoloji Bölümü tarafından değerlendirilen hastanın, tedavi verilmeden takibine karar verildi. Doğumdan bir hafta sonra annenin 4. kür kemoterapisi yapıldı. CHOP rejimine rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> tedavisi eklendi. Toplam 6 kür CHOP kemoterapisi ve rituksimab alan hastanın takibi halen Dahiliye Medikal Onkoloji Bölümünde devam etmektedir.

## Tartışma

NHL, yeni tanı alan kanser vakalarının %4'ünü oluşturmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki yeni tanı kanser sebepleri arasında 6. sırada yer almaktadır.<sup>[4]</sup> ABD'deki en sık üç NHL tipi; diffüz büyük B hücreli lenfoma %31, foliküler lenfoma %22, küçük lenfositik lenfoma %6'dır.<sup>[4]</sup> Olgumuzda da en sık görülen diffüz büyük B

hücreli lenfoma tipi tespit edilmiştir. NHL doğurgan yaşlarda yaygın değildir, literatürde de ancak olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Gebelikte lenfomalar, yüksek dereceli ve agresif seyirlidir. Ayrıca gebelikte hormonal olarak en çok uyarılan organları (meme, over, uterus) tutmaya eğilimlidir. Literatür incelendiğinde olgular, genellikle geç tanı alıp agresif seyretse de, sağlıklı bebeklerin doğduğu miadında doğumlar bildirilmiştir. Olgumuzda da; 38. gebelik haftasında, spontan vaginal doğum ile sağlıklı kız bebek doğurtulmuştur.

NHL tedavisinde, gebelikte tercih edilecek yöntem klinik evreleme ve histopatolojik tipe göre değişir. Yavaş büyüyen düşük dereceli NHL'larda bekle ve izle tarzında yaklaşım olabileceği gibi tek ajanlı kemoterapi ya da lokal radyoterapi uygulanabilir.<sup>[5]</sup>

Diffüz büyük B hücreli lenfoma ise daha agresif seyir gösterir ve erken dönemde hayatı tehdit eden komplikasyonlara sebep olabilir. Prognozunun kötü olması ve hızlı progresyon göstermesi nedeniyle kombine kemoterapi rejimi ile tedavi edilmesi gerekmektedir. CHOP özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomada en

sık tercih edilen kombine kemoterapi rejimidir. Ancak bu rejimin gebelikteki güvenli kullanımı ile çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. Az sayıda olgu serilerinden oluşan verilere dayanarak, 1. trimesterde CHOP verilen hastalarda fetal malformasyon sıklığında artışa rastlanmamıştır.<sup>[6-13]</sup>

NHL'da kombine KT de kullanılan ajanların gebelik sonuçları üzerine etkisi tabloda, olgu serileri eşliğinde verilmiştir (Tablo 1).

Olgumuz; gebelik süresince, birincisini 28. gebelik haftasında olmak üzere toplam 3 kür kemoterapi almıştır. Literatürde bildirilen bazı vakalarda postpartum dönemde hastalığın alevlenmesi söz konusudur. Olgumuzda postpartum alevlenme gözlenmemiştir.

Rituksimab, diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikorudur. CHOP rejimi ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Literatür incelendiğinde gebelikte bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde, sınırlı sayıda olguda kullanımı bildirilmiştir. Bu olgulardan elde edilen verilerle birinci trimesterde kullanımının fetal anomali sıklığında artışa yol açmadığı rapor edilmiştir.<sup>[14,15]</sup>

**Tablo 1.** Agresif NHL tedavisinde kullanılan değişik kombine kemoterapi rejimlerinin gebelik sonuçları üzerine etkisi.<sup>[7-21]</sup>

Olgu serisi	Olgu sayısı	Gebelik sonucu
CHOP tedavisi alan NHL (2. ve 3. trimesterde)	4	Normal gebelik seyri ile sonuçlanmış.
Değişik kemoterapi protokollerine maruz kalan çocukların uzun dönem izlem sonuçları (her üç trimesterde NHL tedavisi için alkilleyici ajan ve antrasiklin alan annelerin çocukları)	33	Herhangi bir kongenital nörolojik veya psikolojik anomali gözlenmemiş. Öğrenme ve eğitim performansları normal.
2. ve 3. trimesterde NHL nedeniyle kombinasyon kemoterapi tedavisi alan olgu serisi (hepsi de alkilleyici ajan ve antrasiklin içermektedir)	10	1 olguda ölü doğum. Konjenital anomali izlenmedi.
Bleomisin, vinblastin, siklofosamid ve prednizon kemoterapisi alan olgu serisi (2. ve 3. trimesterde)	3	Normal gebelik seyri ile sonuçlanmış.
Etoposid ve cisplatin kemoterapisi alan olgu (2. trimester)	1	25. gebelik haftasında ölü doğum ile sonuçlanmış.
Siklofosamid, vinkristin, prednizon ve rituksimab tedavisi alan olgu (2. trimester)	1	Normal gebelik seyri ile sonuçlanmış.
Bizim olgumuz 2. ve 3. trimesterde CHOP kemoterapisi alan NHL (diffüz büyük B hücreli)	1	Normal gebelik seyri ile sonuçlandı. Postnatal, bebekte hafif sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptandı.

Bir başka olguda ise, 35 yaşındaki bir hastaya gebelikte CHOP ve rituksimab ile kombine KT uygulanmış, doğum sonrası yapılan incelemede fetal B hücrelerinde geçici komplet delesyon ve kordon kanında yüksek rituksimab değerleri saptanmıştır.<sup>[16]</sup>

Ritüksimabın gebelikte güvenli kullanılması için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır. Olgumuzda da hastaya ve ailesine tedavi seçenekleri ve yan etkileri hakkında detaylı bilgi verildi. Literatür bilgileri ışığında gebelik süresince yalnızca CHOP tedavisi almasına, postpartum dönemde ise tedaviye rituksimab eklenmesine multidisipliner yaklaşım (Perinatoloji, Medikal Onkoloji, Pediatri) ile karar verildi. Olgumuza; postpartum 1. hafta sonrasında 3 kür CHOP + rituksimab verildi. Toplam 6 kür kemoterapi rejimi ardından yapılan fizik muayene ve görüntüleme sonuçlarına göre hastada remisyon tespit edildi.

Literatürde yer alan az sayıda olgu serisi verilerine göre CHOP kemoterapisinin gebelik sonuçları ve fetal malformasyonlar üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Ancak olgumuzda yenidoğana yapılan Ekokardiyografi incelemesinde hafif sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (Pediatrik Kardiyoloji tarafından, tedavi almadan takibine karar verildi) tespit edildi.

## Sonuç

Gebelikte lenfomalar nadir görülürler. Hodgkin lenfoma, NHL'dan daha sık karşımıza çıkmaktadır.<sup>[17]</sup> Tanı genellikle geç konulmaktadır.<sup>[18]</sup> Tedavide tercih edilecek yöntem klinik evreleme ve histolojik tipe göre değişir. Yüksek dereceli lenfoması olanlar, büyük tümör kitlesi olanlar, sistemik semptomları olanlar kombine kemoterapi ile tedavi edilmelidirler.<sup>[4]</sup>

Kemoterapi ajanlarının gebelik sırasındaki güvenilirliği değerlendirildiğinde çok sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Gebelikte kullanılacak optimum tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Olguların gebelik süresince ve sonrasındaki yönetimi; Perinatoloji, Medikal Onkoloji ve Pediatri Bölümlerinin dahil olduğu multidisipliner yaklaşım ile gerçekleştirilmelidir.

Gebelik sırasında ele gelen servikal ve submandibular kitlelerde lenfomalar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidirler. Hızlı seyir gösteren bu olgulara en kısa sürede tanı konulup tedaviye en yakın zamanda başlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61:165-9.
2. Beksaç MS. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Nobel, 2001;733-4.
3. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO. Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond cancer. *Principles and Practise of Oncology Updates* 1999;13:1-14.
4. Haznedar R. Hematolojik Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996;1:10:1298-1312.
5. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low grade non-hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1994;311:1471-5.
6. Koren G, Lishner M, Santiago S. The Motherisk Guide to Cancer in Pregnancy and Lactation. 2nd edition. Toronto: Canada-Motherisk Program, 2005.
7. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
8. Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1551-9.
9. Lishner M, Zemlickis D, Sutcliffe SB, Koren G. Non-Hodgkin's lymphoma and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1994;14:411-3.
10. Guven S, Ozcebe OI, Tuncer ZS. Non-Hodgkin's lymphoma complicating pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:457-8.
11. Garcia L, Valcarcel M, Santiago-Borrero PJ. Chemotherapy during pregnancy and its effects on the fetus-neonatal myelosuppression: two case reports. *J Perinatol* 1999;19:230-3.
12. Moore DT, Taslimi MM. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a diagnostic dilemma. Case report and review of the literature. *J Tenn Med Assoc* 1992;85:467-9.
13. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19:34-9.
14. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006;26:252-5.
15. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-21.
16. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426-7.

17. Temiz LÜ, Kazancıoğlu TA, Fiar F, Yenigün M. Gebelik esnasında ortaya çıkan Hodgkin Hastalığı: Bir olgu sunumu. *Haseki Tıp Bülteni* 1995;33:249-51.
18. Dasan J, Littleford J, Mc Rae K. Mediastinal tumour in a pregnant patient presenting as acute cardiorespiratory compromise. *Int J Obstetric Anesth* 2002;11:52-6.
19. Falkson HC, Simson IW, Falkson G. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1980;45:1679-82.
20. Ortega J. Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non- Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977;40:2829-35.
21. Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin MG, Coma A, Sanz MA. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67:703-9.