

Hematolojik Malignitelerde Histopatolojik Tanı Amaçlı Konsültasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Consultation Results for Histopathological Diagnosis in Hematological Malignancies

Cevriye CANSIZ ERSÖZ¹, İlker Ufuk SAYICI¹, Cansu DOĞAN¹, Meltem DURĞUN¹,
Gizem COŞKUN¹, Gülşah KAYGUSUZ¹, Zeynep BIYIKLI GENÇTÜRK², Ferda DEMİR³,
Muhit ÖZCAN³, Işın KUZU¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Lenfoma tanısının konulması ve prognostik ölçütlerin belirlenmesinde morfolojik yöntemlerin ötesinde immünohistokimyasal (İHK) ve moleküler incelemelerin yapılması gereklidir. Bu çalışmada merkezimize lenfoma şüphesiyle tanı doğrulanması amaçlı gönderilen hasta örnekleri için; hematopatoloji konusunda deneyimli merkezlerden ikinci görüş alınmasının önemi, ikinci görüş sonrası görülen tanı değişikliklerinin oranı ve bu tanı değişikliklerinin yarattığı tıbbi ve ekonomik zararların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2006 Ocak-2010 Haziran tarihleri arasında Patoloji Anabilim Dalınca konsültasyon amaçlı, ikinci görüş için değerlendirilen 4672 hastanın raporu; patoloji arşivi kayıtlarından incelenmiş, lenfoid malignite ön tanısıyla gönderilmiş 491 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı aldıkları merkezlerde yapılan histopatolojik incelemeler ile aldıkları histopatolojik tanıları değerlendirilmiş, konsültasyonu gönderen merkezde incelemeleri yapan hekimlerin hematopatoloji alanındaki deneyimleri belirlenmiştir. İkinci görüş için yapılan ek incelemeler, tanı değişiklikleri kaydedilmiştir. Her iki merkez arasındaki tanı uyumu, hematopatoloji alanında deneyimli patolog varlığının ve histopatolojik ek incelemelerin tanı uyumuna etkisi karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 491 olgunun 129'unda deneyimli merkezde yapılan ikinci değerlendirme sonucunda tedaviyi etkileyen tanı değişikliği olduğu anlaşılmıştır. İlk incelemeyi hematopatolog yaptığından tanıların uyumlu olduğu görülmüş ($p < 0.001$), ilk merkezde İHK yapılmasının tanı uyumu üzerine etkisinin anlamlılık sınırında olduğu saptanmıştır ($p = 0.55$).

Sonuç: Hematolenfoid malignitelerin tanısı ve tiplendirmesinin doğru olarak yapılması için hematopatoloji konusunda eğitimli patologlar ve İHK gibi ek yöntemlerin bulunduğu uzman merkezlere konsültasyon, hastanın sağkalımını etkileyecek tıbbi ve maddi hataların engellenmesinde önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hematopatoloji; Lenfoma; Tanı; Konsültasyon

ABSTRACT

Objective: In addition to morphological methods, immunohistochemistry (IHC) and molecular investigations are necessary for the diagnosis and determination of prognostic criteria of lymphomas. The aim of this study is to determine the importance of second opinion from the centers experienced in hematopathology, the rate of diagnostic changes, the medical and economic results caused by these diagnostic changes.

Patients and Methods: The report of 4672 patients who were examined for the second opinion in the Department of Pathology between January 2006 and June 2010, searched from records

Makale atfı: Cansız Ersöz C, Sayıcı İU, Doğan C, Durğun M, Coşkun G, Kaygusuz G, Biyıklı Gençtürk Z, Demir F, Özcan M, Kuzu I. Hematolojik malignitelerde histopatolojik tanı amaçlı konsültasyon sonuçlarının değerlendirilmesi. LLM Dergi 2019;3(2):31-7.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Cevriye CANSIZ ERSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 07.07.2019 - Kabul: 12.07.2019

E-posta: cevriye80@yahoo.com

of pathology archive; and 491 cases diagnosed as lymphoid malignancy were included in the study. The histopathologica ldiagnosis of the patients and the experience of the pathologist in hematopathology at the first center were evaluated. Additional examinations and diagnostic changes were recorded. The diagnostic discrepancy between the centers, the hematopathology experience of the pathologist and the effect of additional examinations on the diagnosis were compared.

Results: The change of diagnosis after second evaluation at the experienced center affected the treatment in 129 of 491 cases. When the first examination was performed by an hematopathologist, the diagnostic concordance was significant ($p < 0.001$). The effect of immunohistochemistry application during the first evaluation on concordance of the diagnosis of the two centers was near significant ($p = 0.55$).

Conclusion: For the accurate diagnosis of hematomalymphoid malignancies, second opinion by an experienced hematopathologist is important for preventing medical errors that may affect patient survival and treatment strategy.

Key Words: Hematopathology; Lymphoma; Diagnosis; Consultation

GİRİŞ

Lenfoid neoplaziler; farklılaşmanın değişik aşamasındaki B hücre, T hücre ve natural killer (NK) hücrelerinin klonal proliferasyonu ile meydana gelir. Bu neoplaziler farklı ve değişken klinik, patolojik ve genetik özellikler göstermektedir. Sınıflamada bu hastalıkların; klinik, patolojik ve genetik dahil olmak üzere bilinen tüm özellikleri temel alınmaktadır. Gelişmelere paralel olarak da lenfoma sınıflaması sürekli güncellenmekte ve değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılında güncellenen en son lenfoma sınıflamasında çok sayıda farklı lenfoma grupları tanımlanmıştır. Bu sınıflamada; lenfoid neoplazilerin epidemiyolojik, morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerinin belirlenmesi tanıda önem taşımaktadır. Neoplazilerin hiçbiri için spesifik bir antijenik belirleyici yoktur. Bu nedenle doğru tanı için morfolojik özelliklerin antijenik panel ile birlikte değerlendirilmesi, yorumlanması bazen moleküler verilerin eklenmesi gereklidir. Bütün gelişmelere karşın birbiriyle örtüşen özellikler gösteren ve kesin ayrıcı tanı yapılamayan sınır olgular hala bulunmaktadır.

Lenfomaların büyük kısmı, en hızlı ilerleyen kanser türlerinden biri olmasına karşın, tedavi başarısı oldukça yüksektir. Günümüzde lenfomanın patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar ve bunların tedavisinde her geçen gün kullanıma giren hedef ilaçlarla yapılan tedavilerin geliştirilmesiyle tedavideki başarı daha da artmaktadır (1).

Her bir lenfoma hastası için tedavi kendine özgüdür; hücre tipine, hastalığın evresine, hastanın yaşına, hastanın tedaviyi kaldırıp kaldıramayacağına ve lenfoma tipinin hızlı ya da yavaş seyirli oluşuna göre belirlenir. Kısaca etkin tedavi ancak doğru tanı ile mümkündür. Lenfomada tedavi başarısı çok yüksek olup, yetersiz tedavi hastalığın yanıtı kalmasına, fazla tedavi de kısa ve uzun dönemde önemli yan etkilere yol açabilmektedir. Ayrıca pahalı ve ithal ilaçların gereksiz ve yanlış kullanımı ülke ekonomisine yük getirmektedir. Bu durumun en aza indirgenebilmesi için hastaların etkin tedaviye yönelik ilaç kullanımı sağlanmalıdır.

Lenfoma tanısı koymak için biyopsi yapmak gerekir. Elde edilen dokular patolojik tarafından mikroskop altında incelenir. Günümüzde lenfoma tanısı sadece morfo-

lojik bir tanı olmaktan çıkmış olup morfolojinin yanı sıra immünohistokimya (İHK), akım sitometrisi, floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve sitogenetik gibi bir dizi yardımcı yöntemlerle ayrımın yapılmasını da gerektirir (2). DSÖ 2016 sınıflandırmasına göre 80 kadar lenfoma antitesi tanımlanmıştır (3). Bazı antitelerin ayrımı için çok çeşitli belirleyiciler ve yardımcı moleküler yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Lenfoma tanısı patoloji içinde ayrı bir uzmanlık alanı gerektirdiğinden çıkartılan dokunun uygun merkeze yönlendirilmesi ve işlenmesi gerekmektedir. Doğru tanı için hematopatoloji alanında gelişmiş tanı yöntemlerinin uygulanabileceği laboratuvar ve deneyimli patoloji uzmanlarına gereksinim bulunmaktadır. Ülkemizde patoloji raporu yazım yetkisi olan tüm patologlar lenfoma tanısı koymakta ve hastalar bu tanımlarla tedavi edilmektedirler. Maalesef bu merkezlerde her zaman yardımcı moleküler yöntemler ve gerekli tüm belirleyiciler kullanılmamaktadır. Bu nedenle ülkemizde lenfoma ile ilgili sorunların bir bölümünü hastalıkların tanısı ve tiplendirilmesi konusundaki eksiklikler oluşturmaktadır.

Lenfoma tanısı konulmuş olgularda; gelişmiş tanı yöntemlerinin mevcut olduğu bir merkezde bu konuda deneyimli bir patologdan ikinci görüş alınması tanısal yaklaşımda eksiklikleri gidermek için gereklidir (4,5).

Biz bu çalışmamızda Türkiye'nin çeşitli merkezlerinden hematopatoloji ile ilgili tanı doğrulanması amacıyla merkezimize 2006-2010 yılları arasında 4.5 yıllık dönemde gelen lenfoma tanısı almış hastalarda ilk ve ikinci tanımlar arasındaki tanı uyumunun değerlendirilmesini, tanı değişikliğinin oranını ve tanı değişikliğinin sonuçlarının hastanın tedavisini ne şekilde etkileyeceğinin araştırılmasını, karşılaşılan tanı uyumsuzluğunun getirdiği tıbbi ve ekonomik kayıpların somut olarak ortaya konulmasını amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

2006 Ocak-2010 Haziran tarihleri arasında Türkiye'nin çeşitli merkezlerinde tanı alan ve Anabilim Dalınca patolojik konsültasyonu şeklinde ikinci görüş için incelenen 4672 hastanın raporu; patoloji arşivi kayıtlarından taranmıştır. Merkezlerden lenfoma ön tanısıyla gönderilmiş ya da fark-

lı bir ön tanıyla gönderilip ikinci görüş sırasında lenfoma tanısı almış 491 hastanın raporu ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Raporlarda; gönderilen merkezin sağlık kurumları içinde hangi kategoride yer aldığı "Üniversite Hastanesi, Sağlık Bakanlığı Eğitim-Araştırma Hastanesi, Sağlık Bakanlığı Hizmet Hastanesi, özel sağlık kurumu (hastane ve/veya özel Patoloji merkezi)" şeklinde beş gruba ayrılmıştır. Olguyu ilk değerlendiren patoloğun hematopatoloji alanındaki deneyimi ikinci bir parametre olarak dikkate alınmıştır. Deneyim belirlenirken bu kişinin Türk Hematoloji Derneği veya Patoloji Dernekleri Federasyonu içinde Hematopatoloji çalışma grubunda olması ve kendi kurumunda bu konu ile ilgilenen kişi olarak çalışmakta olması dikkate alınmıştır. Ayrıca ilk incelendiği kurumda olguya İHK inceleme yapıp yapılmamış olma durumu karşılaştırılmıştır.

İlk tanı ile ikinci görüş arasında uyum üç kategoride sınıflandırılmış ve karşılaştırılmıştır:

1. Tanı uyumsuzluğu (uyum yok): Benign hastalık-malign hastalık değişimi gibi tanıları arası, hastanın tedavisini değiştiren büyük uyumsuzluk,

2. Tiplendirme uyumsuzluğu (eksik uyum): İlk ve ikinci merkezlerde tedavi değişikliğine yol açmayan, lenfoma alt tiplendirmesinde eksik ve farklılıklar bulunması,

3. Tanı ve tiplendirme uyumu (uyum var): Alt tiplendirme ve tanı uyumunun bulunması.

Ayrı bir parametre olarak da tanı uyumsuzluğunun hastanın tedavisini etkileyecek bir duruma yol açıp açmadığına bakılmıştır. Tedavi değişikliğine sebep olacak tanı uyumsuzluğu tespit edilen olgulara; konsültasyon yapılmadan önceki tanıya yönelik tedavilerin uygulanmasının yaratacağı ekonomik kayıplar hesaplanarak bu durumun kabaca maliyeti ile ilgili bir öngörü ortaya konulmuştur. Hastaların medikal masrafları hesaplanırken aynı tanıyla tedavi gören komplikasyonsuz hastaların 2010 yılı fiyatlarıyla tedavi faturaları temel alınmıştır (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15 for Window Evaluation Version yazılımı kullanılmıştır. Deneyimin ve İHK yapılmasının doğru tanı üzerine etkilerini araştırmak için bağımsız

Tablo 1. Lenfoma tiplerine göre 2010 yılı komplikasyonsuz hastalıklara göre SUT ilişkili tedavi masrafları (2010 yılı USD: 1.5 TL; EUR: 1.99 TL/2019 yılı USD: 5.33 TL; EUR: 6.09 TL)

Tanı	Tedavi masrafı (TL)
Agresif diffüz B hücreli lenfoma	140.000
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	138.000
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	138.000
Aplastik anemi	33.000
Burkitt lenfoma	130.000
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	40.000
Diffüz non-Hodgkin lenfoma	40.000
Foliküler lenfoma grade 1	40.000
Yüksek düzeyde büyük hücreli non-Hodgkin lenfoma	40.000
Hodgkin lenfoma	9500
Klasik mikst selüler tip Hodgkin lenfoma	9500
Klasik nodüler tip Hodgkin lenfoma	9500
Küçük lenfositik non-Hodgkin lenfoma	9500
Lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma	9500
MALT lenfoma	4000
Mantle hücreli lenfoma	140.000
Multipl miyelom	97.000
Nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma	9500
Periferik T hücreli lenfoma	138.000
Plazmasitoma	7000
Splenik marjinal zon lenfoma	80.000
T hücreli lenfoma	138.000
T hücreli non-Hodgkin lenfoma	138.000
T lenfoproliferatif hastalık	138.000

ve sürekli grupların karşılaştırılması amacıyla kullanılan ki-kare testi uygulanmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.005$ belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 491 olgunun 161'inin ilk incelendiği merkezde hematopatoloji dalında deneyimi olan bir patoloğ tarafından değerlendirildiği, geri kalan 330 olgunun ise genel patoloğ tarafından değerlendirildiği saptanmıştır. Bu olgulardan 260 tanesine ilk tanı merkezinde İHK incelemesi uygulanmış olduğu saptanmıştır. Anabilim dalımızda konsültasyon sırasında bu olguların 443'üne İHK incelemesi, 27'sine ise moleküler inceleme uygulandığı görülmüştür.

Olguların 491'inde tanı değişikliğine bakıldığında, 129 (%26.3) olguda tedaviyi etkileyen tanı değişikliği olduğu anlaşılmıştır (Tablo 2). Bu 129 olgunun 36 (%7.5)'sına ilk tanı merkezinde benign hastalık tanısı konmuşken, ikinci incelemeler ile malignite olduğu yönünde tanı değişikliği bulunmuştur. İlk incelendiği merkezde malign tanısı verilen 93 hastadan 15 (%3)'ünde ikinci incelemede benign yönünde tanı değişikliği olduğu görülmüştür. Kalan 78 (%15.8) olguda ise ilk ve ikinci her iki merkezde de malign hastalık tanısı verilmesine rağmen lenfoma alt tiplendirmesinde tedaviyi değiştiren farklılık bulunduğu görülmüştür. Bakılan 491 olgudan 91 (%18.5)'inde eksik uyumu, yani tedaviyi etkilemeyen tanı değişiklikleri bulunduğu anlaşılmıştır (Tablo 2).

İlk incelenen merkezde hematopatoloji deneyimi olan patoloğün değerlendirdiği olgularda tanı uyumu durumuna bakıldığında; 491 olgudan 161'inin ilk olarak bir hematopatoloğ tarafından değerlendirildiği, bunların 111 (%68.9)'ünde tanı uyumu olduğu görülmüştür. Hematopatoloğların değerlendirdiği olguların 24 (%15)'ünün tanısında eksik uyum ya da tiplendirme uyumsuzluğu, 26 (%16.1)'sında tedavi değişikliği yaratan tanı değişikliği

görülmüştür. Diğer taraftan hematopatoloğün değerlendirmede 330 hastanın 160 (%48.4)'ünde tanı uyumu, 67 (%20.3)'sinde eksik uyum, 103 (%31.1)'ünde tedavi değişikliği yaratan tanı değişikliği mevcuttur (Tablo 3). Hematopatoloğün değerlendirmesinin tanı uyumuyla ilişkili olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (ki-kare testi) (Tablo 3).

Histopatolojik ek incelemelerden İHK yapılmasının tanı uyumu üzerine etkisine bakıldığında; 491 olgunun 260'ına ilk merkezde İHK yapılmış; 152 (%58.4)'sinde tanı uyumu tespit edilmiştir. İHK uygulanmayan 231 olgunun 119 (%51.5)'ünde tanı uyumu tespit edilmiştir. İHK'nin yapılmış olmasının tanı uyumu üzerine etkisinin anlamlılık sınırında olduğu görülmüştür ($p = 0.55$) (Şekil 1).

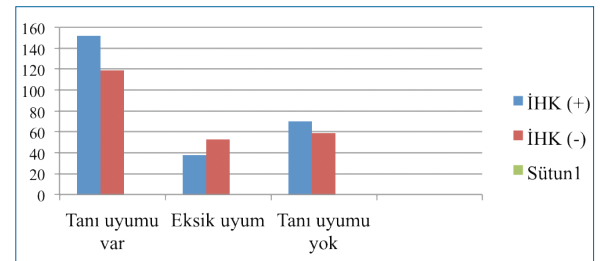
İHK yapılan ve aynı zamanda hematopatoloji deneyimi olan patoloğün değerlendirdiği 64 olgunun 49 (%76.6)'unda tanı uyumu izlenirken, 10 (%15.6) olguda tanı uyumu bulunmadığı saptanmıştır. Hematopatoloji deneyimi olmayan patoloğün İHK incelemesi yapılmadan tanısız yaklaşım verilen 134 olguda ise tanı uyumluluğunun 57 (%42.5) olguda bulunduğu, 43 (%32.1) olguda ise tanı uyumunun bulunmadığı dikkati çekmiştir (Tablo 4). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.005$).

Merkezlere göre tanı uyumuna bakıldığında üniversite hastanesi, özel hastane ve patoloji merkezleri ile tanı uyumluluğunun daha yüksek olduğu izlenmiştir (Şekil 2). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.005$).

Tedavi değişikliğine sebep olan, tanı uyumsuzluğu tespit edilen 94 olguya; konsültasyon yapılmadan önceki tanılarına yönelik yanlış ve gereksiz tedavilerin uygulanması durumunda ortaya çıkacak masraf ve yaratacağı ekonomik kayıplar hesaplandığında; toplamda 6.280.500 TL maliyet ortaya çıkmıştır. Kişi başı ortalama maliyet hesabı yapıldı-

Tablo 2. Tanı-uyumluluk tablosu

Merkezler arasındaki uyum durumu	Hasta sayısı	%
Uyum var	271	55.2
Eksik uyum	91	18.5
Uyum yok	129	26.3
Toplam	491	100



Şekil 1. İlk merkezde İHK yapılması durumu ile tanı uyumu değişiklikleri.

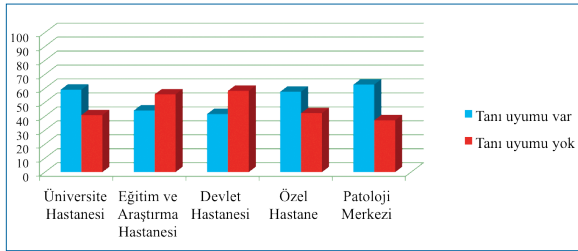
Tablo 3. Hematopatoloji deneyimi ile tanı uyumu oranları tablosu

Patoloğ deneyimi	Tanı uyumu var	Eksik uyum	Tanı uyumu yok	Toplam
Hematopatoloji deneyimi yok	160 (%48.4)	67 (%20.3)	103 (%31.3)	330
Hematopatoloji deneyimi var	111 (%68.9)	24 (%15)	26 (%16.1)	161
Toplam	271 (%55.2)	91 (%18.5)	129 (%26.3)	491

Tablo 4. Hematopatoloji deneyimi ile ek İHK uygulanması ve tanı uyumu tablosu

Deneyim ve ek İHK uygulaması	Tanı uyumu			Toplam
	Tanı uyumu var	Eksik uyum	Tanı uyumu yok	
HP ve İHK yok	57 (%42.5)	34 (%25.4)	43 (%32.1)	134 (%100.0)
HP var-İHK yok	62 (%63.9)	19 (%19.6)	16 (%16.5)	97 (%100.0)
HP yok-İHK var	103 (%52.6)	33 (%16.8)	60 (%30.6)	196 (%100.0)
HP ve İHK var	49 (%76.6)	5 (%7.8)	10 (%15.6)	64 (%100.0)
Toplam	271 (%55.2)	91 (%18.5)	129 (%26.3)	491 (%100.0)

İHK: İmmünohistokimyasal, HP: Hematopatolog.

**Şekil 2. Merkezlere göre tanı uyumu.**

ğında 66.813 TL bulunmuştur (2010 yılı USD: 1.5 TL; EUR: 1.99 TL/ 2019 yılı USD: 5.33 TL; EUR: 6.09 TL).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Cerrahi patolojinin ortaya çıkışından bu yana, lenfoid doku ve kemik iliği örneklerinin histopatolojik yorumlanması zor ve problemlidir. İmmünohistokimyasal ve moleküler patolojideki yeni tekniklerin tanıda uygulanmaya başladığı ilk özel branş olan hematopatoloji, bu özelliği ile diğer cerrahi patoloji dallarına göre daha temel bilim oryante ve kompleks hale gelmiştir. Bunun sonucu olarak da Kuzey Amerika'da hematopatoloji ayrı bir disiplin (yan dal) olarak kabul edilmiştir. İngiltere'de ayrı bir disiplin olarak kabul edilmese bile tedavi öncesinde sevkle hasta kabul eden birkaç merkezdeki, bu konuda deneyimli patoloğların değerlendirilmesi mutlak istenmektedir (5). Lenfoma tanısında ikinci görüş olarak referans merkezlere patoloji konsültasyonunun önemi ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada referans merkezi olarak çalışan hastanemize konsültasyona gönderilen lenfoma olgularında tanı uyumluluğu %55.2 olarak saptanmıştır, bu olguların neredeyse yarısının lenfoproliferatif hastalıklar açısından yanlış tanı aldıkları anlamına gelmektedir. Daha da önemlisi %26.3 oranında tedavi değişikliğine neden olan tanı uyumsuzluğunun saptanmasıdır. Bu da her dört hastadan birisi yanlış tanı uygulanması anlamına gelmektedir.

Daha önce literatürde yayınlanan bir olgu takdiminde 30 yaşında kadın hastanın başka bir merkezde Hodgkin lenfoma tanısı alarak merkezlerine gönderildiği, yaptıkları değerlendirme ile olgunun Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanı-

sı aldığı ve ikinci bir görüşün bu hastalık grubunda önemli olduğu bildirilmiştir (6). LaCasce ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DSÖ lenfoma sınıflandırma sisteminin oluşturulmasından sonra uzman görüşünün etkisini tahmin etmek için gönderilen merkezde konulan tanıyla, donanımlı beş kanser merkezinin tanıları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tanı uyumsuzluğu %6 oranında belirlenmiştir (4). 2001 ve 2006 yıllarında altı aylık periyotlarla ikinci görüş alınan 365 ve 354, toplam 719 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada önemli tanısal değişiklik, 2001 yılında %17.8 (65/365), 2006 yılında ise %16.6 (58/354) olarak belirtilmiştir (7). Yine bu çalışmada uyumsuzluk oranlarının tanıya göre değiştiği belirtilmiştir; Hodgkin lenfomada %10 iken Burkitt lenfomada %75 oranında uyumsuzluk bulunduğu saptanmıştır (7). Referans hastanelerine başvurduktan sonra primer miyelofibrozis tanısı almış 560 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tanı uyumsuzluğu 70 (%12.5) hastada bildirilmiştir (10). T hücreli lenfomalarda yapılan başka bir tanı uyumluluğunun değerlendirildiği çalışmada; uyumsuz tanı oranı %24 (32/131) olarak bildirilmiş, uyumsuzluk saptanan olgulardan 14'ünde tedaviyi değiştirecek tanı değişikliği saptanmıştır (11). Ülkemizde yapılan, 13 yıllık geçmişe dönük, 1824 hastalık lenfoma tanı ve/veya şüphesi ile konsültasyon merkezlerine gönderilen olguların yeniden değerlendirildiği çalışmada; ilk sekiz yıllık dönemde tanı uyumsuzluğu saptanan olguların oranı %51.3; sonraki beş yıllık dönemde tanı uyumsuzluğu oranı %38.7, genel tanı uyumsuzluğu oranı ise %45.6 olarak bildirilmiştir (12). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi tanı uyumsuzlukları tedaviyi etkileyip etkilemeye durumlarına göre gruplandırılmıştır. Tedavide kesin olarak değişikliğe neden olan grup, majör revizyon grubu; tedavide kesin olarak değişikliğe neden olmayan grup, minör revizyon grubu ve tedavinin güvenli bir şekilde başlatılmasını sağlamak için yetersiz bilgi sağlayan grup ise gecikmiş tedavi grubu şeklinde üç grupta incelenmiştir. Analizlerin yapıldığı 1698 hastada majör revizyon grubunda 343 (%20.2) hasta bildirilmiş; bizim çalışmamızda bu oran %26.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda %26.3 oranında tedaviyi değiştiren tanı uyumsuzluğu olan 129 hastanın kendi içinde dağılımına bakıldığında; tanıların %28 oranında benign kategori-

den malign kategoriye, %12 oranında malign kategoriden benign kategoriye değiştiği, %60 oranında da malignitenin subtiplendirmesi şeklinde uyumsuzluk olduğu görülmüştür. Her üç durumun da hastaya uygulanacak tedavilerde yanlış yönlendirmeye yol açacağı ortadadır. 2003-2011 yılları arasında, Taiwan'da ülke çapında tanı doğruluğunu artırmak amacıyla konsültasyon programı uygulanan hastalar arasından toplam 406 hematoloji olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, büyük uyumsuzluk %55 (222/406) oranında, küçük uyumsuzluk %5 (20/506) oranında, uyumluluk ise %40 (164/406) oranında bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Taiwan çalışmasına göre uyumluluğun genel değerlendirmede daha yüksek olduğu yönünde bulunmuştur. 2017 yılında yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nden iki hematopatolog, Vietnam'da üç büyük kanser tanı ve tedavi merkezine giderek, hematopatoloji deneyimi olmayan patoloğlar ile 7-11 hematopatoloji olgusunu değerlendirmişler, tanısal uyumluluk oranını her bir laboratuvarında %50 ve altında bulmuşlardır. Bu çalışmada hematopatoloji konusunda deneyimin önemi vurgulanmakla birlikte; histopatoloji ve immünohistokimya kalitesindeki sınırlamaların hematopatoloji tanısını iyileştirme çabalarının başarısına engel teşkil edebileceği belirtilmiştir (14). Çalışmamızda olguların ilk değerlendirmesinin hematopatolog tarafından yapılması halinde tanı uyumluluğunun, bir cerrahi patoloğ tarafından yapılmasından istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) şekilde arttığı anlaşılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, hematopatolojinin ayrı bir eğitim ve deneyim gerektiren bir patoloji alt dalı olduğunu bir kere daha ortaya koymaktadır.

Lenfomalarda tanısal yaklaşım morfoloji ile başlamaktadır. Önce morfolojik değerlendirme yapılır ve ön tanımlar belirlenir. Ancak tanının kesinleşmesinde, prognoz belirteçlerinin incelenmesi ve tedavinin yönlendirmesinde güncel sınıflamalarda belirtilen parametrelerin büyük oranda İHK incelemeleri ve/veya moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi ile yapılması gerekmektedir (3). Çalışmamızın sonuçları da ilk incelendiği merkezlerde İHK uygulanmamış olguların, İHK uygulanmışlara göre konsültasyon tanısı uyumlarının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu farklılık istatistiksel anlamlılık sınırında ($p = 0.55$) İHK uygulanmasının tanı uyumunda önemi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak patoloğların hematopatoloji alanındaki deneyimi tanını etkileyen faktörler arasında daha büyük önem taşımaktadır. Hematolojik hastalıkların tanısında diğer tüm hastalıklardakine benzer şekilde deneyim ve hastalık patogenezi ile ilgili bilgi sahibi olunmasının önemi büyüktür. Lenfomalar ve diğer hematolojik neoplazilerin köken aldığı bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşma ve olgunlaşma, antijenlere yanıt profillerinin kompleks ve dinamik olması nedeniyle bu hastalıkların gelişiminin anlaşılması ve zaman zaman tanı almalarında zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle iç hastalıkları ana disiplini içinde hematoloji alt disiplini bu hastalıkların klinik tanısı ve tedavisi konusunda yetkilendirilmiştir.

Ülkemizde bazı diğer ülkelerden farklı olarak patoloji ana alanı içinde hematopatoloji yan dal uzmanlığı eğitimi bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yurt dışında eğitim almış veya yurt içinde deneyim kazanmış patoloğlar bulunmaktadır. Patolojide bazen tanısal yaklaşımda deneyimli patoloğlar arasında da fikir alışverişi ve görüş paylaşımının gerekli olduğu olgular ile karşılaşılır. Çalışmamızda ilk değerlendirildiği merkezde deneyimli patoloğ veya hematopatolog tarafından incelenen olgularda İHK yönteminin uygulanmasının tanı uyumunu çok belirgin artırdığı saptanmıştır. Buna ek olarak, İHK inceleme yöntemlerinin uygulanması ile bu olguların deneyimli hematopatoloğlar tarafından değerlendirilmesi sonucu tanı uyumu %76.6 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır. İHK inceleme yönteminin uygulanması tek başına patoloğun deneyimi olmadığında tanı uyumunu %5.6 oranına düşürmektedir. Bu da her iki olgudan birinde tanı farklılığı anlamına gelmektedir. İHK uygulanması da tanı uyumuna çok büyük bir oranda olmasa da pozitif yönde etki göstermektedir. Bu yüzden lenfoma yaklaşımında bulunan olgular; İHK incelemenin uygulanabildiği, deneyimli hematopatolog bulunduran merkezlere ikinci görüş almak amacıyla yönlendirilmelidir. Bu uygulama doğru tanı konulması ve buna uygun doğru ve etkin tedavinin planlanabilmesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, yanlış tanının ve uygunsuz tedavinin yol açacağı ekonomik kayıplar da somut olarak değerlendirilmiştir. Tedavi değişikliğine sebep olan tanı uyumsuzluğu tespit edilen 94 olguya konsültasyon yapılmadan önceki tanılarına yönelik yanlış ve gereksiz tedavilerin uygulanması durumunda ortaya çıkacak ekonomik kayıplar hesaplandığında; toplamda 6.280.500 TL (2010 yılı USD: 1.5 TL; EUR: 1.99 TL/ 2019 yılı USD: 5.33 TL; EUR: 6.09 TL) maliyet ortaya çıkmıştır. Maliyet hesabı yapıldığında hasta başına tutar 66.813 TL bulunmuştur. Bunun da ülke ekonomisi açısından oldukça önemli bir kayıp yaratabileceği akıldadır. 2003-2008 yılları arasında 1949 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada tanı uyumsuzluğu %27.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca altı yıllık periyotta konsültasyon masrafı 433.000 Dolar (354.000 Euro) olarak belirlenmiş, her bir uyumsuz tanı için 840 Dolar (690 Euro) harcanıldığı bildirilmiştir. Lenfoma tedavisinde hasta başına 45.000 Dolar (36.000 Euro)'dan fazla harcama yapıldığı bildirilmiş ve yanlış tanı sonucu ortaya çıkacak maddi kayıp yanında olgu başına konsültasyon masrafının oldukça az tutar oluşturduğu belirtilmiştir (9).

Sonuç olarak, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfomada hastalık alt tipine göre değişmekle birlikte doğru tanı ve evreleme ile %50-90 oranında kür sağlanabilmektedir. Bu nedenle hematolenfoid malignitelerin tanısı ve tiplendirmesinin doğru olarak yapılması gerekmektedir. Bunun için hematopatoloji konusunda eğitilmiş patoloğlar ve İHK gibi ek yöntemlerin bulunduğu uzman merkezlere konsültasyon, tıbbi ve maddi hataların engellenmesinde önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma retrospektif olduğu için kürsü kurulundan geçmiş ama etik kurul onayı alınmamıştır. Institutional review board kararı vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: CCE, İUS, CD, MD, GC; Verilerin Toplanması: CCE, İUS, CD, MD, GC, FD; Makalenin Yazımı: CCE, GK, İK, MÖ; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma-current state and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:585-96.
2. Foerster J, Lukens J, Pareskeras F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lee GR (ed). 10th ed. Baltimore: Williams-Wilkins Com, 1999.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
4. LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, Niland JC, Abel GA, Rodriguez MA, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5107-12.
5. Isaacson PG. Haematopathology practice: the commonest problems encountered in a consultation practice. *Histopathology* 2007;50(7):821-34.
6. Dane F, Ozturk MA, Tecimer T, Atasoy BM, Cabuk D, Yumuk PF, et al. A case of Kikuchi-Fujimoto disease misdiagnosed as Hodgkin's lymphoma: the importance of second opinion. *J BUON* 2009;14(2):309-11.
7. Matasar MJ, Shi W, Silberstien J, Lin O, Busam KJ, Teruya-Feldstein J, et al. Expert second-opinion pathology review of lymphoma in the era of the World Health Organization classification; *Ann Oncol* 2012;23(1):159-66.
8. Chang C, Huang SW, Su IJ, Chang KC. Hematopathologic discrepancies between referral and review diagnoses: a gap between general pathologists and hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2014;55(5):1023-30.
9. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, Isaacson PG, Ramsay A. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network; *J Clin Oncol* 2011;29(11):1431-5.
10. Yi CA, Jeyakumar G, Medina P. Discrepancy in diagnosis of primary myelofibrosis between referral and tertiary care centers. *Leuk Res* 2014;38(1):91-4.
11. Herrera AF, Crosby-Thompson A, Friedberg JW, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Comparison of referring and final pathology for patient with T-cell lymphoma in the national comprehensive cancer network. *Cancer* 2014;120(13):1993-9.
12. Özkaya N, Başsüllü N, Demiröz AS, Tüzüner N. Discrepancies in lymphoma diagnosis over the years: a 13-year experience in a tertiary center. *Turk J Hematol* 2017;34:81-8.
13. Dayton V, Nguyen CK, Van TT, Thanh NV, To TV, Hung NP, et al. Evaluation of opportunities to improve hematopathology diagnosis for Vietnam pathologists. *Am J ClinPathol* 2017;148:529-37.