

Lenfomalı Hastalarda Akciğer Tutulumu ve Akciğer Tutulumunun Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

¹Hava Üsküdar Teke, ¹Eren Gündüz, ¹Neslihan Andıç, ²Cengiz Bal,
³İlknur Ak Sivriköz, ¹Olga Meltem Akay

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology

²Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics

³Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine

*email: havaus@yahoo.com

ÖZET: Lenfomaların akciğer tutulum şekilleri 3 tipe ayrılabilir: mediastinal, parankimal ve plevral. Pulmoner parankimal tutulum Hodgkin lenfomada non-Hodgkin lenfomaya göre daha sık rapor edilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 700 lenfoma tanılı hastamızın 40'ında akciğer tutulumu saptandı. Hastaların 27'si erkek, 13'ü kadın olup yaşları 18 ile 80 arasında idi. 40 hastanın 31'i NHL, 9'u HL olup hastalarda en sık görülen akciğer tutulum tipi parankimal tutulum idi. Akciğer tutulum tipleri ile evre, risk skoru, yaşam süresi, ex oranı ve ECOG performansı arasında istatistiksel fark saptanmadı. Hasta grubumuzda median yaşam süresi 22-25 ay arasında saptandı. Akciğer tutulumu olan lenfoma hastalarımız genellikle ileri evre hastalardı. Hasta grubumuzda akciğer tutulumu tipi (mediastinal- parankimal ve plevral) yaşam süresini etkilememektedir ancak bu hastalarda mortalite oranları yüksektir.

ANAHTAR KELİMELER: Lenfoma, akciğer tutulumu, prognoz

LUNG INVOLVEMENT AND THE RELATIONSHIP WITH PROGNOSIS IN PATIENT WITH LYMPHOMA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

ABSTRACT: Lung involvement type in lymphoma, can be classified into 3 types: mediastinal, parenchymal and pleural. Pulmonary parenchymal involvement in lymphoma is reported more commonly in Hodgkin's disease than non-Hodgkin's lymphoma. Seven hundred patients diagnosed with lymphoma were enrolled in the study. Fourty patients were diagnosed with lung involvement (31 were NHL and 9 were HL). There were 27 male and 13 female patients, aging from 18 to 80 years. The most common lung involvement type was parenchymal involvement. There were no correlation between lung involvement type and stage, risk score, overall survival, mortality and ECOG performance score. The median survival time was 22-25 months in our patient group. Our lymphoma patients with lung involvement were usually at advanced stage. In our patient group, type of lung involvement (mediastinal- parenchymal-pleural) did not effect the survival time but the mortality rate in these patients were high.

KEYWORDS: Lymphoma, lung involvement, prognosis

1. Giriş

Lenfomada pulmoner parankimal tutulum Hodgkin lenfoma (HL)'da non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ya göre daha sık rapor edilmektedir. Parankimal akciğer tutulumu hastalığın prezentasyonu sırasında nadir görülmektedir. Pulmoner tutulum primer veya sekonder olabilmektedir (1). Başvuru

sırasında HL'da tahmin edilen prevalans %12 iken NHL'da bu oran %4'dür (2). Özellikle HL'da hastalığın rekürrensi sırasında veya sekonder olarak akciğer tutulumu primer başvuruya göre oldukça sık görülmektedir (3). Lenfomaların akciğer tutulum tipleri ise mediastinal, parankimal ve plevral tutulum olarak 3 grupta incelenebilir (4).

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Hematoloji Bilim Dalında tanı konulan ve tedavileri yapılan lenfoma hastalarının akciğer tutulumlarının değerlendirilmesi ve yaşam süreleri ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 21,0 kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak, kategorik veriler ise sayı ve % olarak ifade edildi. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Hastaların ortalama yaşam sürelerinin belirlenmesinde Kaplan Meier analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

2010-2015 yılları arasında ESOĞÜTF Hematoloji Bilim Dalında tanı konulan ve tedavi edilen 700 lenfoma (NHL ve HL) hastası değerlendirildi. Hastaların PET-CT ile akciğer tutulumları belirlendi ve evrelemeleri yapıldı. Tanı sırasında ve rekürrens sonrası akciğer tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 40 hastanın 27'si erkek, 13'ü kadın idi. Ortalama yaşları $51,5 \pm 18,05$ (min. 18, max. 80) idi. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 31'i NHL 9'u HL tipinde lenfoma idi. 31 NHL hastasının 2'si Mantle Cell Lenfoma (MCL), 20'si Diffüz Büyük B Hücreli (DBBH) NHL, 2'si T hücreli NHL, 3'ü B hücreli NHL, 1'i mediastinal timik büyük B hücreli NHL, 1'i ALK- anaplastik tip T cell NHL ve 2'si de MZL idi. 9 HL hastasının 6'sı nodüler sklerozan tip HL, 2'si klasik tip HL ve 1'i mikst sellüler tip HL idi. Hastaların evreleri değerlendirildiğinde 1'i evre 2 iken, 6 hasta evre 3, 33 hasta ise evre 4 idi. Akciğer tutulumu olan 40 hastamızın 27'sinde parankimal, 4'ünde mediastinal ve 9'unda da plevral tip tutulum vardı. Akciğer tutulumu olan lenfoma tanılı hastalarımızın akciğer tutulum tipleri

tablo2'de, akciğer tutulum tiplerinin prognostik belirteçler ile ilişkisi ise tablo 3'de verilmiştir. Tanı amaçlı sadece 6 hastada biyopsi işlemi yapıldı. Hastaların %92,5'inde B semptomları mevcuttu. %37,5'inde kemik iliği (KI) tutulumu vardı. %75'inde 1 veya daha fazla extranodal tutulum vardı. Hastaların 10'una Otolog kök hücre nakli yapıldı. 1 hastada hepatit B, 1 hasta da hepatit C saptandı. Hastaların yaşam süreleri median 22-25 ay olup 40 hastadan 21'i (%52,5) ex olmuştu. En sık saptanan ölüm nedeni sepsis idi. Akciğer tutulumu olan lenfomalı hastaların ex nedenleri tablo 4'de, aldıkları kemoterapi protokolleri ise tablo 5'de verilmiştir.

4. Tartışma

Lenfoma tanılı hastalarda pulmoner tutulum kendini lenfomaya ait olabilecek klasik bulgular olan ateş, kilo kaybı ve periferik büyümüş lenf nodlarına ilave olarak öksürük, nefes darlığı ve fizik muayenede bilateral ral ile gösterebilir (4). Hastaların akciğer bilgisayarlı tomografilerinde tek taraflı veya çift taraflı parankim tutulumu olabileceği gibi mediastinal kitle şeklinde bulgular da saptanabilir. Lenfoma tutulumuna ait akciğer parankimindeki lezyonlar nodül, kitle, infiltrasyon, pulmoner konsolidasyon, retiküler değişiklikler veya plevral sıvı şeklinde karşımıza çıkabilir. Pulmoner parankim tutulumu HL'de NHL'ye göre daha sık görülür. 2/3 olguda pulmoner hastalık saptandığında hastalık evresi 3 veya 4'tür (5). Hastalarımızda NHL grubunda akciğer tutulumu daha fazla olup literatürden farklılık göstermektedir. Bu durum NHL hasta sayısının HL'den fazla olması ile ilişkili olabilir. Olgularımız literatür ile benzer şekilde ileri evre hastalardı.

Malign plevra sıvılarının %13'ünü lenfomaya bağlı sıvılar oluşturur. Genellikle seröz görünüm mevcuttur. Bazen de şilöz sıvı görülebilir. Torosentezle pozitif sitolojik tanı elde edilebilir. Plevra biyopsisi tanı şansını artırabilir (5,6). Lenfomanın akciğer tutulumunun tespiti için transbronşiyal biyopsi, periferik lenf nodu biyopsisi, perkutan akciğer biyopsisi, torakoskopik cerrahi veya plevral kitle biyopsisi gibi yöntemlere başvurmak gerekebilir (4). Hastalarımızda tanı amaçlı sadece 6 hastaya biyopsi yapılması gerekti.

Primer veya sekonder pulmoner lenfoması olan 40 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ^{18}F -FDG PET/CT ile akciğer lezyonları değerlendirilerek SUV(max) değerleri 3.96-6.70 arasında, median SUV(max) 4.50 saptanmıştır

(5). PET-CT ile akciğer tutulumu tanısı konulan hastalarımızda ise mediastinal tutulum tipinde SUV(max) değerleri daha yüksekti ve median SUV(max) 9,9 idi. 3 tipteki akciğer tutulumunda da hastalarımızın ortalama yaşam süreleri benzer olup akciğer tutulumu olan hastalarımızda mortalite oranı yüksekti.

5. Sonuç

Akciğer tutulumu olan lenfoma hastaları ileri evre hastalar olup mediastinal- parankimal ve plevral tutulum tiplerinde yaşam süreleri benzer olmakla birlikte mortalite oranları yüksektir

Tablo 1.

Akciğer tutulumu olan lenfomalı hastalarımızın demografik ve laboratuvar özellikleri (n=40)

Değişkenler	ort±SD	min-max
Tanı yaşı	51,5±18,05	(18-80)
Cinsiyet (E/K,n)	27/13	
Lenfoma tipi (NHL/HL,n)	31/9	
Tanıdaki değişkenler		
Hemoglobin düzeyleri (g/dl)	11,7±1,9	(7-15,9)
MCV düzeyleri (fL)	84,7±14,1	(9,2-111)
Lökosit düzeyleri (/mm ³)	8537,7±3214,5	(2830-17600)
ANS düzeyleri (/mm ³)	5912±2541	(1900-11900)
ALS düzeyleri (/mm ³)	1709±2208	(370-14440)
AES düzeyleri (/mm ³)	150,2±136,6	(0-600)
Platelet düzeyleri (/mm ³)	283675±151325	(19000-676000)
ESH düzeyleri (mmH)	50,56±36,5	(2-136)
CRP düzeyleri (mg/dl)	6,25±7,39	(0,31-32,4)
Beta 2 mikroglobulin (mg/dl)	1,04±1,54	(0,19-5,71)
LDH düzeyleri (IU/L)	1044±1063	(320-6708)
Albumin düzeyleri (g/dl)	3,73±0,66	(2,4-5)
İmmunglobulin G düzeyleri (mg/dl)	1092,2±490,3	(300-2320)
Ferritin düzeyleri (ng/ml)	803,1±1401,4	(31,1-6011)
Hepatit B/C (n)	1/1	
OKHN olan hastalar (n)	10/40	
KI tutulumu olan hastalar (n)	15/40	

MCV: ortalama eritrosit volümü, ANS: absolü nötrofil sayısı, ALS: absolü lenfosit sayısı, AES: absolü eozinofil sayısı, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, LDH: laktat dehidrogenaz

Tablo 2.

Akciğer tutulumu olan lenfoma tanılı hastalarımızın akciğer tutulum tipleri

	n(%)
Akciğer tutulumu olan hastalar	40
Mediastinal	4 (1 HL, 3 NHL)
Parankimal	27 (7 HL, 20 NHL)
Plevral	9 (1 HL, 8 NHL)

Tablo 3.
Akciğer tutulum tiplerinin prognostik belirteçler ile ilişkisi

	Mediastinal	Parankimal	Plevral	P
B semptomları n(%)	4/4 (%100)	24/27 (%88,9)	9/9 (%100)	>0,05
Evre n(%)	4	27	9	<0,001
1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%11,1)	
3	3 (%75)	0 (%0)	3 (%33,3)	
4	1 (%25)	27 (%100)	5 (%55,6)	
NHL-R-IPI grup (n, %)	3	20	8	>0,05
Çok iyi	0 (%0)	1 (%5)	0 (%0)	
İyi	2 (%66,7)	4 (%20)	1 (%12,5)	
Kötü	1 (%33,1)	15 (%75)	7 (%87,5)	
HL-IPS Skoru (n,%)	1	7	1	>0,05
1	0 (%0)	1 (%14,3)	0 (%0)	
2	1 (%100)	2 (%28,6)	0 (%0)	
3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
4	0 (%0)	2 (%28,6)	1 (%100)	
5 ve üzeri	0 (%0)	2 (%28,6)	0 (%0)	
PET-CT'de ortalama suv-max (median)	9,9	4,83	5,2	>0,05
Toplam yaşam süresi, ay (median)	22	25	22	>0,05
Ex oranı (n)	1/4	14/27	6/9	>0,05
ECOG performansı (n,%)	4	27	9	>0,05
0	4 (%100)	12 (%44,4)	2 (%22,2)	
1	0 (%0)	8 (%29,6)	4 (%44,4)	
2	0 (%0)	7 (%25,9)	3 (%33,3)	
3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
4	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Tablo 4.
Akciğer tutulumu olan lenfomalı hastaların ex nedenleri

	n (%)
Ex olan hastalar, ex nedenleri	20
Sepsis	1 (%5)
Progresyon	4 (%20)
Sepsis+Progresyon	8 (%40)
Akciğer enfeksiyonu	2 (%10)
Sepsis+Progresyon+İnvazif Aspergillozis+ Kardiyak arrest+Solunum Yetmezliği	1 (%5)
Fulminan karaciğer yetmezliği	1 (%5)
İleus	1 (%5)
Kardiyak arrest	2 (%10)

Tablo 5.
Akciğer tutulumu olan lenfomalı hastaların kemoterapi protokolleri

Hodgkin Lenfoma	Non-Hodgkin Lenfoma
ABVD	CHOP
BEACOPP	R+CHOP
DHAP	COP
ICE	R+COP
BRENTUXIMAB	HyperCVAD
	BORID
	DHAP
	EPOCH
	MACOPP
	SMILE
	IMVP-16
	ICE
	MiniBEAM

KAYNAKLAR

- Ezzine, S.B., Bouzaïdi, K., Chelbi, E., et al. (2014). Unusual radiologic and histologic manifestation of primary pulmonary lymphoma. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 22:362-364.
- Jackson, S. A., Tung, K. T., & Mead, G. M. (1994). Multiple cavitating pulmonary lesions in non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical radiology*, 49(12), 883-885.
- Lewis, E. R., Caskey, C. I., & Fishman, E. K. (1991). Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR. American journal of roentgenology*, 156(4), 711-714.
- Sun, J., Li, G., Zhang, N., Li, S., & Chen, R. (2014). [Analysis of lymphoma presenting with pulmonary symptoms: report of 79 cases]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 37(8), 597-600.
- Gürkan, Ö.O. (2001). Lenfomaların akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 49(4):509-513.
- Niu, X., Hu, H., Gao, J., Nie, Y., Zhao, W., Xu, H., & Chen, L. (2014). [A clinical analysis of 40 cases of primary and secondary pulmonary lymphoma]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 37(7), 502-506.