



CASE REPORTS

LENFOMA NEDENİYLE UYGULANAN RADYOTERAPİ SONRASI SEKONDER MALİGNİTELER-OLGU SUNUMU

Alper Çelik¹, Suat Kutun², Turgay Fen³, Gülay Bilir⁴, Akın Önder⁵, Abdullah Çetin⁶

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye ²Ankara Onkoloji Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye ³Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye ⁴Ankara Onkoloji Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye ⁵Ankara Onkoloji Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye ⁶Ankara Onkoloji Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bu olgu sunumunda Hodgkin lenfoma tanısıyla baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmasını takiben ortaya çıkan akciğer ve çoklu cilt kanserleri tespit edilen bir olgu sunulmuştur. Elli yaşında, Evre IA Hodgkin lenfoma nedeniyle mantle alanına radyoterapi verilen erkek hastada, 6 yıl sonra burun üzerinde bazal hücreli karsinom, sağ kulak üzerinde invaziv epidermoid karsinom ve sol infraorbital bölgede in-situ epidermoid karsinom tespit edildi. Cerrahi tedavi sonrası sağ aurikuler alana ve sol infraorbital sahaya lateral cerrahi sınırın yakın olması ve hastanın re-eksizyonu kabul etmemesi nedeniyle radyoterapi verilen olgu bir yıl sonra nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Sağ akciğer üst ve orta zonları tutan kitle tespit edilen olgunun bronkoskobik biyopsi sonucu Epidermoid karsinom olarak rapor edildi. Vena cava superior sendromu tespit edilen hastaya tekrar radyoterapi ve medikal tedavi uygulandı. Genel durumu giderek bozulan hasta 15 gün sonra öldü.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, radyoterapi, ikincil kanser

SECONDARY MALIGNANCIES AFTER LYMPHOMA TREATED BY RADIOTHERAPY-CASE REPORT

ABSTRACT

We hereby describe a case of Hodgkin lymphoma treated with radiotherapy to head and neck region, who further developed lung and multiple skin cancers. A 50-year-old male patient with stage IA Hodgkin lymphoma was treated with radiotherapy to mantle zone. Six years later we detected basal cell carcinoma on his nose, invasive epidermoid carcinoma on his right ear, and in-situ epidermoid carcinoma on left infraorbital area. After surgical removal, radiotherapy was applied to right auricular area and left infraorbital area due to close lateral margin and the patient's refusal for re-excision. One year later he admitted with dyspnea. We detected a mass involving the upper and middle zones of his right lung, and bronchoscopic biopsy revealed epidermoid carcinoma. Vena cava superior syndrome was established, and he was re-treated with radiotherapy and medical treatment. His medical condition deteriorated, and 15 days later he died.

Keywords: Hodgkin lymphoma, radiotherapy, secondary cancer

GİRİŞ

İkinci primer maligniteler indeks karsinomla aynı anda tanı alırlarsa simültane, indeks tümör tanısından sonraki 6 aylık dönemde ortaya çıkarsa senkron ve 6 aydan sonra da metakron karsinom olarak isimlendirilirler¹. Bir malignite olgusunun ikinci primer tanısı alabilmesi için Warren ve Gates kriterleri² geliştirilmiştir:

- 1) Her iki tümörün de histolojik olarak malign olduğu ispat edilmelidir.
- 2) İki tümör arasında minimum 2 cm sağlıklı doku olmalıdır. Aynı lokalizasyonda olan tümörlerde birbirlerinden 5 yıl süre farkı olmalıdır.
- 3) Metastatik hastalık ekarte edilmelidir.

İletişim Bilgileri:

Alper Çelik

e-mail: doktoralper@hotmail.com

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat

Marmara Medical Journal 2006;19(2);80-85

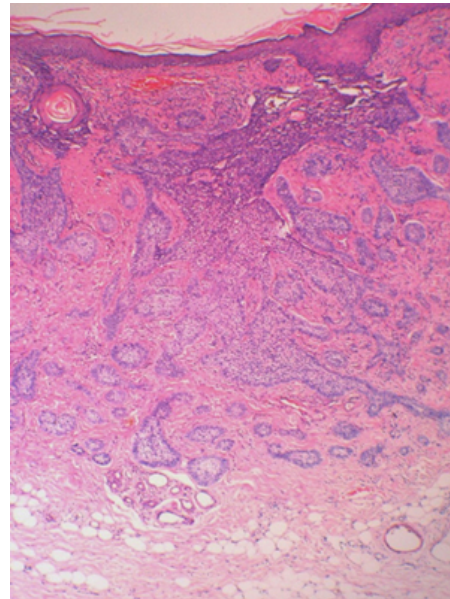


Bu olgu sunumu ile primer radyoterapi sonrası multipl kanserler nedeniyle takip ve tedavisi yapılan bir olguya ait tecrübemizi sizlerle paylaşmayı amaçladık. Olgu sunumu için hastadan sözel ve yazılı olarak izin alınmıştır.

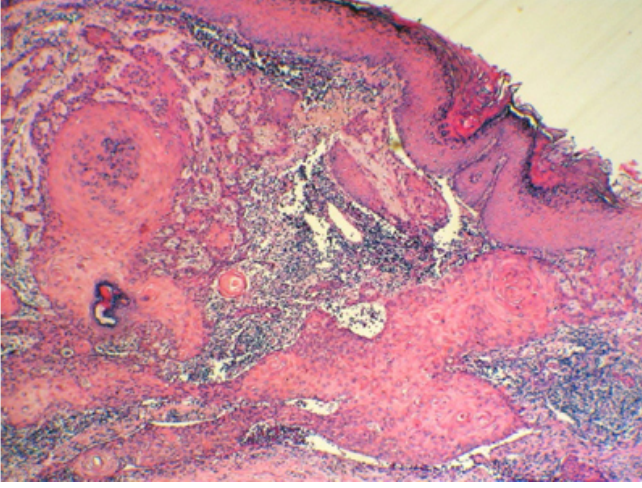
OLGU SUNUSU

Boyun sol tarafında şişlik nedeniyle hastanemize başvuran 50 yaşında erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde sol servikal zincirde lenfadenopati tespit edildi. Çiftçilik yapan hastanın diğer sistem muayeneleri normal idi. Tanısal amaçlı sol servikal lenf nodu eksizyonu uygulanan hastanın patoloji raporu miks selüler tip Hodgkin lenfoma olarak rapor edildi. Hastanemizde yapılan laboratuvar incelemelerinde; hemogram, biyokimya, akciğer ve batın tomografileri normal idi. Özgeçmişinde sigara bağımlılığı (30 yıl süre ile günde yaklaşık 40 sigara) dışında önemli özellik yoktu. Sistemik semptomları olmayan hastanın kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Evre IA kabul edilerek kemoterapi endikasyonu konmayan hastanın baş-boyun ve supradiyafragmatik bölgelere Mantle tekniği ile 6 MV foton ile 200 cGy/ gün mediasten, supraklaviküler, aksilla ve boyun ışınlanması (boyun 4200 cGy, mediasten 3800 cGy) ve bir ay sonra paraaortik ve splenik sahalarla 15 MV foton ile 3600 cGy profilaktik radyoterapi uygulandı. Ondört ay boyunca takipleri sorunsuz seyreden hastanın bu dönemdeki kontrolünde yaklaşık 6 ay önce başlayan sağ kulak üzerinde, sol infraorbital bölgede ve burun sırtında üzeri skuamli, hiperpigmente, makülopapüler lezyonlar tespit edildi. Burun üzerindeki ve sol infraorbital sahadaki lezyonlarına eksizyonel, sağ kulak üzerindeki lezyonlarına insizyonel biyopsi uygulanan hastanın burun üzerindeki lezyon Bazal Hücreli Karsinom, sağ aurikula üzerindeki lezyon invaziv Epidermoid Karsinom ve sol infraorbital bölgedeki lezyon ise in-situ Epidermoid Karsinom olarak rapor edildi (Resim 1-2-3). Burun üzerindeki ve sol infraorbital sahadaki lezyonlarının cerrahi sınırları negatif olarak bildirilen hastaya sağ aurikula üzerindeki lezyon nedeniyle, hastanın da onayı alınarak sağ auriküler parsiyel eksizyon uygulandı (Resim 4). Adjuvan kemoterapi endikasyonu konmayan hastanın sol infraorbital sahadaki lezyonuna yönelik lateral cerrahi sınıra yakın (1 mm) olması ve hastanın re-eksizyonu kabul etmemesi sebepleriyle 6 MeV elektronla 300 cGy/gün x 17 fraksiyonda toplam 5100 cGy radyoterapi uygulandı. Akciğer tomografisi radyoterapiye bağlı değişiklikler dışında normal olan ve

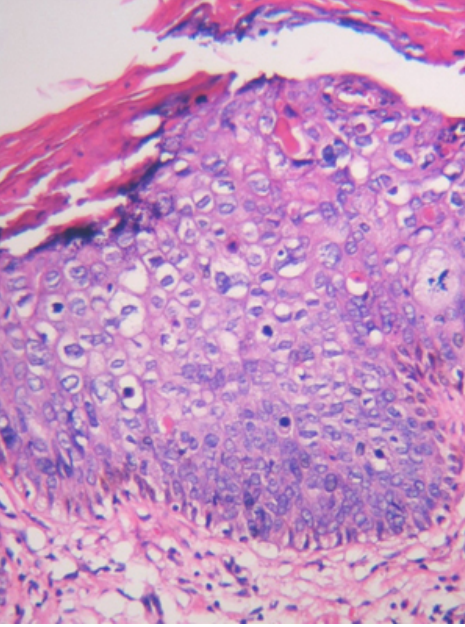
poliklinik takibine alınan hasta 1 yıl sonra nefes darlığı nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde ortopne saptanan hastanın sağ akciğer üst ve orta zonlarda solunum sesleri alınmadı. Göğüs bölgesinde Vena cava superior sendromu ile uyumlu kollateraller ve pletorik görünüm saptandı. Akciğer grafisinde sağ akciğer üst ve orta zonlarda konsolidasyon alanları ve bilateral plevral efüzyon saptanan hastanın akciğer tomografisinde sağ hilusta ana bronşu ve segment bronşlarını çevreleyerek daraltan düzensiz sınırlı kraniokaudal boyutu yaklaşık 6 cm, vena kava superior ve pulmoner arterden sınırları net ayırt edilemeyen kitle saptandı (Resim 5). Fiberoptik bronkoskopi'de sağ ana bronş girişinden itibaren başlayıp üst lob girişini tama yakın kapatan, üst lob-orta lob ayırım karinasını obstrükte eden infiltratif lezyon saptandı. Bronkoskopik biyopsi sonucu epidermoid karsinom olarak rapor edilen hastanın, bronkoskopik biyopsi materyalinin yüzey epitel ile ilişkisi olmaması nedeniyle primer veya metastatik tümör ayırımı yapılamadı. Acil radyoterapi endikasyonu konulan hastanın daha önce mediasten ışınlanması ve medulla spinalis dozları da dikkate alınarak 15 MV foton ile, ilk gün şiddetli dispnesi olması sebebiyle 400 cGy'den kitle ve mediastene yönelik olarak, daha sonraki tedavisi oblik alanlardan planlanan hastaya iki gün daha 300 cGy/gün olmak üzere toplam 1000 cGy (Biyolojik eşdeğer doz = 1200 cGy) palyatif radyoterapi verildi. Sonraki takiplerinde plevral efüzyonu artan hastaya torasentez, diüretik ve kortikosteroid tedavisi de uygulandı. Ancak, hasta 15 gün sonra respiratuvar arrest nedeniyle vefat etti.



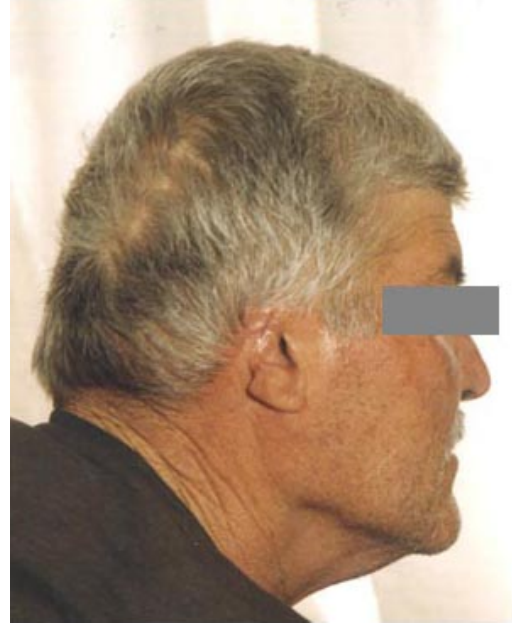
Resim 1: Bazal hücreli karsinom. Periferik palizatlanmanın eşlik ettiği tipik nodüler görünüm



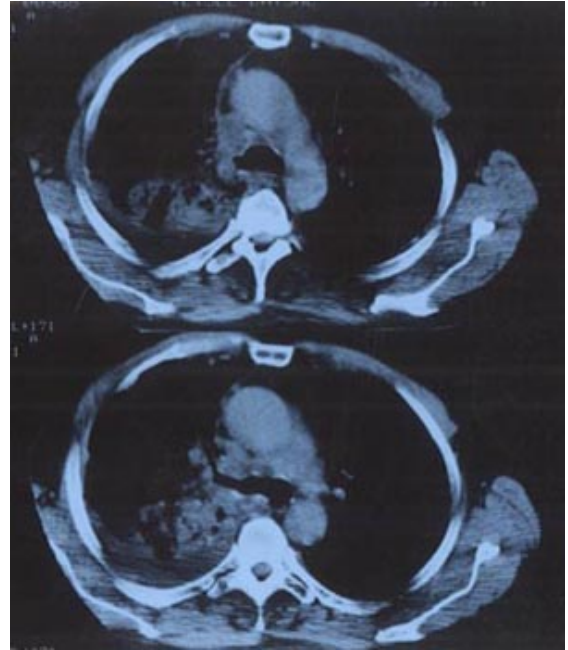
Resim 2: Belirgin nükleollü, geniş yuvarlak nükleuslu atipik epitelyal hücrelerin oluşturduğu iyi diferansiye epidermoid karsinom.



Resim 3: Tüm epitel katlarını tutan atipi, parakeratozis, anormal mitotik aktivite ve bozulmuş maturasyon paterni gösteren in-situ epidermoid karsinom.



Resim 4: Parsiyel aurikuler eksizyon sonrası görünüm.



Resim 5: Sağ akciğerdeki kitlenin tomografik görünümü.

TARTIŞMA

Malignite hastalarında uygulanan multimodaliter tedavilerin sağkalımı artırmasına paralel olarak hastaların küçümsenmeyecek bir bölümünde ikincil kanserler ortaya çıkmaktadır. Radyoterapi ve kemoterapinin mutajen ve karsinojenleri tetikleyerek ikincil karsinomların patogeneğinde rol oynayabildikleri gösterilmiştir³.

Özellikle çocukluk çağı maligniteleri, serviks kanseri, Hodgkin lenfoma ve meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulaması, ayrıca kemik

iliği transplantı sonrası tüm vücut ışınlanması sonrası sekonder kanserlerin gelişebildiği ifade edilmiştir. Radyoterapi sonrası ortaya çıkan sekonder tümörler iki ayrı grupta incelenmelidirler. Birinci grup özellikle yüksek doz radyoterapiye maruz kalan sahalarda ortaya çıkan sarkomlar veya sarkomatoid tümörlerdir. İkinci grubu ise primer radyoterapi alanından uzak organ veya dokularda ortaya çıkan tümörler oluştururlar. Radyoterapi sonrası ikincil kanser gelişimi ilgili en geniş iki araştırma serviks ve prostat kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır.



Serviks kanserli hastalarda radyoterapi uygulanmayan hastalarla karşılaştırıldığında özellikle lösemi riskinde küçük bir artış olduğu ifade edilmiş, bunun yanı sıra rektum, mesane, vajen ve kemik tümörlerinin sıklığında artış olduğu, daha da önemlisi radyoterapi alanından uzak olan mide malignitelerinin de özellikle 1 Gy ve üzerinde dozlarda sıklığının arttığı belirtilmiştir⁴. Diğer çalışmada prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalar sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırılmış ve mesane, rektum tümörlerinin yanı sıra özellikle sarkom sıklığında artış olduğu bildirilmiştir⁵. İkincil karsinom sıklığı baş ve boyunda lokalize yassı epitel hücreli kanserlerde % 5-36 arasında değişmektedir⁶. Farklı nedenlerle radyoterapi uygulanan saha ve çevresinde osteosarkom⁷, anjiosarkom⁸ ve bazal hücreli karsinomların⁹ gelişebildiği bildirilmiştir.

Hodgkin lenfoma nedeniyle alkilleyici ajan kullanımı lösemi riskini artırmaktadır. Alkilleyici ajanların yanı sıra radyoterapi uygulanması lösemi riskinde ilave bir artışa neden olmamakla birlikte meme, akciğer, kemik, tiroid, mide ve cilt tümörlerinin görülme riskini artırmaktadır. Meme ve tiroid kanserleri için genellikle 15 yıllık bir latent period gerekli olmakla beraber akciğer kanserlerinin tedaviden sonraki 5 yıllık dönemde dahi ortaya çıkabileceği iddia edilmiştir^{3,10,11}.

Lorigan ve ark. çalışmasında Hodgkin lenfoma tedavisi almış hastalarda akciğer kanseri gelişme için 2.6-7 kat artmış relatif risk olduğu, bu riskin tedaviden sonra geçen süre ile anlamlı artış gösterdiği ve 45 yaşın üzerinde tedavi gören hasta grubunda anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Bir diğer önemli nokta ise kemoterapi ile radyoterapinin additif etki gösterdiği ve sigara kullanımının bu riski daha da artırdığı gerçeğidir¹². İyonizan radyasyon-akciğer kanseri ilişkisi pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Hatta iyonizan radyasyon dozuna göre sekonder akciğer kanseri gelişme riskinin belirlenebileceği dahi iddia edilmiştir¹³. Bir diğer çalışmada iyonizan radyasyon tedavisi alan hastalarda 40 Gy ve üzerinde radyoterapi dozlarında sekonder akciğer kanseri riskinde anlamlı artış olduğu, daha düşük dozlarda da artış olmakla beraber istatistiksel anlamlılık olmadığı ve sekonder akciğer kanseri gelişme riskinde her Gy başına %0.15 artış olduğu bildirilmiştir¹⁴. Gilbert ve ark. çalışmasında da ikincil akciğer kanserlerinin %79.5'inin radyoterapi tedavi alanı içinde olduğu, %19.2'sinin daha düşük dozlarda radyoterapi alan sahalarda ve hatta %17.3'ünün tedavi sahası

dışında geliştiğini bildirmişlerdir¹⁵. Sachs ve Brenner'in çalışmasında 3 Gy ve daha düşük dozlarda radyoterapiye bağlı ortaya çıkan ikincil kanserlerin özellikle atom bombası sonrası Japonya kaynaklı araştırmalar sebebiyle iyi bilindiği, ancak yüksek doz radyoterapiye bağlı ikincil kanserlerin daha yeni bir konu olduğu vurgulanmıştır. Önceden yüksek doz RT alan hastalarda bu bölgede ciddi bir hücre ölümü meydana geldiği ve bu sahalardan kanser gelişemeyeceği düşüncesi hâkim idi. Ancak adı geçen çalışmayla gösterilmiştir ki, hücre ölümü gerçekleşen sahalara radyasyondan etkilenen organdaki kök hücreler migrate olmaktadır. Kök hücrelere ait bu migrasyon ve proliferasyona repopülasyon adı verilmiştir. Nekrotik saha ve periferindeki hücre repopülasyonu bu sahalarda gelişen ikincil malignitelerden sorumlu tutulmuştur. Re-popülasyon adı verilen hücre kinetiği yüksek doz RT uygulanan sahalardaki ikincil kanser olasılığını matematiksel olarak belirleyebilme olanağını da sağlar¹⁶.

Melanom Dışı Cilt Kanseri (MDCK) için hem UV hem de iyonizan radyasyon risk faktörüdür¹⁷. Radyasyonun en önemli özelliği lokal olarak biyolojik önemi olan kimyasal bağları parçalayabilecek güçte büyük miktarlarda enerji açığa çıkarmasıdır. Karsinogenezde önemli olan iyonize radyasyon, başlıca elektromanyetik x-ışınları, gama ışınları ve elektron, proton, alfa partiküller ve ağır iyonlar gibi yüklü olanlar ve nötronlar gibi yüksüz olan partiküllü ışınlardır. Pek çok merkez tarafından MDCK hem sık görüldüklerinden hem de sağkalım özellikle erken evrelerde iyi olduğundan veritabanı kaydı tutulmamaktadır. Bu yaklaşım konu hakkındaki edinimlerimizin genellikle kişisel veya kurumsal tecrübe ve bilgi birikimi ile sınırlı kalmasına yol açmaktadır. Perkins'in çalışması çok merkezli bir çalışma olması sebebiyle bu konuda üzerinde durulması gereken bir çalışmadır. Çocukluk çağında malignite nedeniyle %90'ı RT almış 13132 hasta üzerinde yapılan çalışmada 213 olguda MDCK tespit edilmiş olup, bu olguların yaklaşık %10'luk bölümünde ortaya çıkan cilt kanserlerinin RT alanının dışında olduğu ve radyasyon tedavisi almış olmanın MDCK riskini normal popülasyona göre 6.3 kat artırdığı bildirilmiştir¹⁷. Bir diğer çalışmada daha önce MDCK dışı hastalıklar nedeniyle RT almış hastalarda Bazal Hücreli Karsinom (BHK) sıklığında anlamlı artış saptanmış, Yassı Hücreli Karsinom (YHK) sıklığında da artış saptanmış ancak bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır¹⁸.



Ultraviole radyasyon tipinin cilt kanseri sıklığı üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada psöriazis nedeniyle Psöralen + Ultraviole A (UV-A) tedavisi gören hastalarda özellikle YHK sıklığında anlamlı artış saptanmıştır. Ancak, bu hastalarda zaten cilt duyarlılığı ve cilt yapısı nedeniyle YHK'ya yatkınlık olduğu göz önünde bulundurulmalıdır¹⁹. Bizim hastamızda da benzer bir cilt duyarlılığı söz konusu olmasına rağmen sol infraorbital sahadaki lezyona lateral cerrahi sınırın yakın olması ve hastanın re-eksizyonu kabul etmemesi sebebiyle adjuvan radyoterapi uygulandı.

Sunduğumuz olguda ikincil akciğer kanseri Hodgkin lenfoma tanısından 7 yıl sonra ortaya çıktı. Ancak hastamızın kemoterapi almamış olması ve sigara bağımlısı olması akciğer kanserinin radyoterapiye sekonder olmaması ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Hastamızın çiftçi olması ve uzun süre güneşe maruz kalmış olması da tek başına önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, cilt kanseri ile akciğer kanserinin aynı histolojik tipte olması ve bronkoskobik materyalde yüzey epitel ile ilişkinin gösterilememiş olması da akciğer kanserinin orijininin belirlenmesini güçleştirmektedir. Eğer, akciğer kanseri ile cilt kanserinin farklı Grade'e sahip oldukları veya akciğer kanserinde in-situ komponent varlığı gösterilebilmiş olsaydı primer akciğer kanseri tanısı konulabilirdi²⁰. Hastamızda genetik predispozisyon varlığı araştırılmadı. Ancak akciğerde lokalize malignitelerde, primer veya metastatik tümör ayırımında immünohistokimyasal yöntemlerden, özellikle sitokeratin boyalarından yararlanılarak, hastamızın tedavisinde farklı yollar izlenilebilirdi. Bu bağlamda ikincil tümör şüphesi olan olgularda İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) gibi tanısal yöntemlerden ziyade dokunun yüzey epitel veya sağlam doku ile ilişkisi gösterilerek, indeks tümörle ikincil tümör arasında Grade farklılığı veya ikincil tümörde in-situ komponent varlığının ortaya konmasının metastazın ekarte edilerek, ikincil tümör tanısının konmasında en önemli yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope* 1989; 99: 1267-73.
2. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 51: 1358-414.

3. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second Cancers. In: *Cancer Principle and Practice of Oncology*. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds, 7th Edition. WW Lippincott, Philadelphia, 2005: 2575-2602.
4. Boice JD, Day NE, Andersen A, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer – an international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74 (5): 955-75.
5. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88(2): 398-406.
6. Dhooge IJ, DeVos M, VanCauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; 108 (2): 250-6.
7. Wei-wei L, Qiu-liang W, Guo-hao W, et al. Clinicopathologic features, treatment, and prognosis of postirradiation osteosarcoma in patients with nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2005;115(9):1574-9.
8. Sanz C, Moreno F, Armas A, Casado A, Castillo MC. Groin angiosarcoma following radiotherapy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):677-80.
9. Eggers G, Flechtenmacher C, Kurzen H, Hassfeld S. Infiltrating basal cell carcinoma of the neck 34 years after irradiation of an haemangioma in early childhood. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33(3):197-200.
10. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(20): 1502-3.
11. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(10): 732-41.
12. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6: 773-9.
13. Kaldor J, Day N, Bell J, et al. Lung cancer following Hodgkin's disease: a case control study. *Int J Cancer* 1992; 52: 677-81.
14. Travis L, Gospodarowicz M, Curtis R, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-91.
15. Gilbert E, Stovall M, Gospodarowicz M, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003; 159: 161-73.
16. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (37): 13040-45.
17. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2005;23 (16): 3733-41.
18. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1848-53.



19. Katz KA, Marcil I, Stern RS. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet a light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002; 118(6): 1038-43.
20. Rosai J. Respiratory tract, metastatic tumors. In: *Ackerman's Surgical Pathology, 9th Edition*. Mosby, New York, 2004: 422-24.