

Yüksek dereceli Non-Hodgkin lenfomalı hastada sistemik kemoterapi sonrası akciğer lezyonlarının ani düzelmesi

Sudden resolution of pulmonary lesions after systemic chemotherapy for high grade Non-Hodgkin lymphoma

Kendal Yalçın¹, Orhan Ayyıldız²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, ¹Gastroenteroloji, ²Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Lenfomalarda akciğer tutulumu primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Lenfoma hücreleri, akciğerin değişik bölgelerini, yoğun biçimde infiltre edebilmektedir.

57 yaşında erkek hastanın 6 aydır devam eden göğüs ağrısı, boyunda şişlik, halsizlik, öksürük ve balgam yakınmaları mevcuttu. Hasta, hepatosplenomegali, son bir ayda kilo kaybı, ateş ve boyunun sol yanında büyüyen ağrılı şişlik nedeniyle kliniğimize yatırıldı.

Fizik muayenede, boyunda ağrılı lenfadenopati saptandı. Solunum sistemi muayenesinde sağda solunum seslerinin şiddetinde azalma, yer yer krepitan raller mevcuttu.

PA akciğer grafisinde sağ parahiler bölgede non homojen yaygın infiltrasyon saptandı. Toraks tomografisinde ise sağ akciğerde santralde hava bronkogramı izlenen konsolide alan, periferde nodüler ve retikülodümler, sol akciğer alt lop posterobazal segmentte ve sol akciğer üst lop apikoposterior segmentte birkaç adet nodüler lezyon, paratrakeal lenf bezi ve lokalize alveoler diffüz infiltrasyonlar saptandı.

Servikal lenf nodunu histolojik incelenmesinde yüksek grade büyük hücreli Non-Hodgkin lenfoma tanısı kondu. Hasta 6 siklus CEOP kürü aldı. Kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılan incelemelerde daha önce varolan akciğer lezyonlarının tümünün kaybolduğu görüldü.

Bu vaka sistemik non-Hodgkin lenfoma seyri sırasında akciğeri tutulumu gelişen ve tek başına kemoterapi ile uzun süreli remisyona giren bir nadir olgudur.

Anahtar sözcükler: Akciğer, pulmoner lezyonlar, lenfoma, kemoterapi

ABSTRACT

Pulmonary infiltrations of lymphomas presents as primary or secondary forms. The lymphoma cells infiltrate widely in the lung

A 57-year old man admitted to our hospital with chest pain, nodal enlargement in neck, malaise, cough, and sputum. The patient was hospitalized due to the signs of hepato-splenomegaly, weight lost, fever, and growing mass in left neck.

Physical examination revealed painful lymph node. In chest examination, there was low amplitude of pulmonary sounds in right basal area and occasional crepitan ralles. Hepatomegaly and splenomegaly were detected.

The patient had parahilar non-homogenous diffuse infiltration in chest X-ray. The patient also had abnormal chest tomographic findings.

The patient had diagnosis of high grade large cell non-Hodgkin lymphoma proven by histologically. The patient has been treated with 6 courses CEOP chemotherapy. The patient was in good condition without evidence of previously existing pulmonary lesions after completion of chemotherapy.

This patient had sudden resolution of pulmonary lesions with long lasting remission after systemic chemotherapy for high grade large cell Non-Hodgkin lymphoma involving the lung.

Keywords: Lung, pulmonary lesions, lymphoma, chemotherapy

Tarihi / Received: 27.04.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 15.06.2009

Yazışma Adresi /Correspondence: Prof.Dr. Kendal YALÇIN, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye. Email: kendalyalcin@hotmail.com

GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenezi yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Herhangi bir lenfatik sistemden, lenf nodundan veya dalaktan primer olarak köken alabilir veya gastrointestinal, deri, tiroid, akciğer, kemik, beyin, gonada ait lenfoid dokularda ektranodal seyir gösterebilirler¹⁻⁶.

Primer pulmoner lenfoma (PPL) bir veya 2 akciğer dokusundan kaynaklanan (parenkim ve/veya bronş) klonal lenfoid proliferasyondan gelişir. PPL tanısı için tanı konulduğu an veya takip eden 3 ay içerisinde saptanabilir bir ekstrapulmoner tutulumunun olmaması gerekir¹. Akciğerin primer tümör odağı olması durumunda PPL tanımı multifokal mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT), NHL ve hiler veya mediastinal satelit nodları olan pulmoner lenfomayı kapsar. PPL güncel olarak 1) düşük grade B hücreli PPL, (en sık form) 2) ve yüksek grade B hücreli PPL şeklinde sınıflanmaktadır. Düşük grade B hücreli NHL'ların ise yaklaşık %90'ı MALT-tipi lenfomalardır⁴⁻⁶.

Hastalığı subtiplerine göre sınıflamak zor olsa da immunolojik fenotip, histolojik ve sitolojik özellikler gözönüne alarak sınıflandırılır. Hodgkin dışı lenfomalarda tanı uygun doku biyopsisinin histolojik incelenmesi ile konur. Günümüzde lenfoma tanı ve sınıflaması için tek başına morfolojik inceleme yeterli değildir. İmmunofenotipik inceleme, immünoglobulin veya T hücre reseptörü gen rearanjmanı, onkojenler ve kromozom analizlerinde olanak olduğu oranda kullanılmalıdır⁷⁻¹².

Görece iyi prognozlu seyreden bazı indolen tiplerde; örneğin düşük dereceli folliküler lenfomalar, hiç tedavi verilmese bile 10-15 yıl yaşam süresi olabilirken, agresif seyirli ve tedavi edilmeyen olgular 2-3 ay içinde kaybedilmektedir^{13,14}. Ancak agresif lenfomalarda tedavi ile tam iyileşme olasılığı varken, indolen seyirli tiplerde tedavinin sağkalım süresine katkısı azdır. Tedavi seçiminde histolojik tip, klinik evre ve hastanın fizyolojik durumu ve prognoza etkili diğer faktörler göz önüne alınır. Sıklıkla kombinasyon kemoterapisi kullanılırken lokal hastalıkta radyoterapi seçilebilir. Rituximab gibi daha yeni ajanlarda hastalarda yüzde ellinin üzerinde yanıt alınabilmektedir.

Bu vaka sistemik non-Hodgkin lenfoma seyri sırasında akciğer radyolojik bulguları gelişen ve

tek başına CEOP (vinkristine-epirubisin-siklofosamid-metilprednizolon) kemoterapisi ile pulmoner bulguların tamamen kaybolması ile birlikte takiplerinde 2 yıl süreli remisyona giren bir olgudur. Lenf nodu biyopsisi ile tanı konan ve oldukça nadir görülen bu vaka ile NHL'larda akciğer tutulumunun orijininin ve seyrinin tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

57 yaşında erkek hastanın 6 aydır devam eden göğüs ağrısı, boyunda şişlik, iştahsızlık, halsizlik, öksürük ve balgam yakınmaları mevcutmuş. Hasta 6 aydır hafif öksürük ve balgam çıkartma nedeniyle çeşitli merkezler tarafından adını bilmediği antibiyotik tedavileri almış. Hasta şikayetlerinin geçmemesi üzerine polikliniğimize başvurmuş. Hasta, hepato-splenomegali, son bir ayda kilo kaybı, ateş ve boynunun sol yanında büyüyen ağrılı şişlik nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın sorgulanan özgeçmiş ve soy geçmişinde 50 paket/yıl sigara öyküsünün dışında herhangi bir özellik bulunmuyordu.

Yapılan fizik muayenede; submandibuler bölgede sağ ve solda hareketli 0.5x1 cm boyutlarında ağrısız iki adet lenfadenopati bulundu. Boyun sol yanında sol kulak altı hizasında 3x2 cm boyutunda sert, fikse ve palpasyonla ağrılı bir adet lenfadenopati saptandı. Solunum sistemi muayenesinde sağ alt alanda solunum seslerinin şiddetinde azalma, yer yer krepan raller mevcuttu. Orta hatta kot kavsini 2-3 sm geçen hepatomegali ve yine kot kavsini 2 sm geçen düzgün yüzeyli splenomegali saptandı. Ayrıca hastada sağ inguinal herni mevcuttu.

Vakada 6 ay önce yapılan görüntüleme yöntemlerinde pulmoner infiltrasyon saptanmış ancak ekstrasitik tutulumu ait bir bulgu veya periferik/mediastinal lenfadenopati gösterilememiş. Hasta kliniğimize yatmadan yaklaşık 1 ay önce başlayan servikal lenfadenopati tanımlıyordu.

Labarotuvarda bulgularında; hemoglobin 11.5 gr/dl, hematokrit % 37.3, lökosit 9300/mm³, platelet 450.000/mm³, LDH 270 U/L, ALT 53 U/L, AST 34 U/L, eritrosit sedimentasyon hızı 93 mm/saat, beta 2 mikroglobulin 1.43 mg/dl, C-reaktif protein 125 mg/dl, demir 18ug/dl, total demir bağlama kapasitesi 432 saptandı. İdrar tetkinde bir özellik saptanmadı. Periferik yayma

normokrom normositer anemi bulguları dışında normaldi.

Hastanın yapılan batin pelvik ultrasonografisinde karaciğer büyük (170 mm) olup parankim ekosu azalmıştı. Dalak büyük (145 mm) olup diğer yapılar normal izlendi. Hastanın yapılan boyun ultrasonografisinde ise sol servikal bölgede en büyüğü 17 mm çapında çok sayıda hipoekoik lenfadenopati ile uyumlu görünüm mevcuttu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal bulundu.

Çekilen PA akciğer grafisinde sağ parahiler bölgede non homojen yaygın infiltrasyon saptandı. Daha sonra yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ise sağ akciğerde santralde hava bronkogramı izlenen konsolide alan, periferde nodüler ve retikülodümler, sol akciğer alt lop posterobazal segmentte ve sol akciğer üst lop apikoposterior segmentte birkaç adet nodüler lezyon, paratrakeal lenf bezi ve lokalize alveoler diffüz infiltrasyonlar saptandı. Plevral effüzyon mevcut değildi.

Hastaya akciğer lezyonlarına yönelik fleksibl fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Sağda ana karinanın altından başlayan, sağ ana bronšta ve orta lop girişinde belirgin olan, mukozada hiperemi ve düzensiz kalınlaşma mevcuttu. Tanımlanan bölgelerden ve ana karinadan transbronşiyal biyopsi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) alındı. Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi kronik bronşit ile uyumlu saptandı. Bronşiyal lavaj ile alınan örneklerin sitolojik incelemesinde ise benign bulgular saptandı. Daha sonra hastanın servikal bölgedeki büyümüş lenf nodundan eksizyonel biyopsi alındı. Örneğin histopatolojik incelemesinde lenf nodunda lenfoma hücre infiltrasyonu saptandı. İmmunohistokimyasal boyamada hasta CD20 ve CD79 alfa pozitif. Lenf nodunun da patolojik incelemesinden sonra hastaya evre IV B, yüksek grade büyük hücreli Non-Hodgkin lenfoma tanısı kondu.

Tanı sonrasında hastaya CEOP kürü başlandı. Birinci kemoterapi kürü sonrasında şikayetleri kaybolan hasta da klinik düzelmenin sağlanması üzerine kontrol PA akciğer grafisi çekirmek üzere ekterne edildi. 21 gün sonra ikinci kemoterapi rejimini almak için kliniğimize başvuran hastanın çekilen kontrol grafilerinde lezyonda küçülme saptandı. Bu sırada hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Tedaviden sonra iki kilo aldığını ifade eden hastada boyundaki lenfadenopatisi de kaybolmuş-

tu. Hastaya ikinci CEOP kürü verilerek 21 gün sonra kontrole gelmek üzere ekterne edildi. 6 siklus CEOP kürü alan hastada, kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılan akciğer grafileri ve toraks BT görüntülemelerinde daha önce varolan akciğer lezyonlarının tümünün kaybolduğu görüldü. Hastanın daha sonraki 2 yıllık takiplerinde remisyon halinin devam ettiği görüldü.

TARTIŞMA

Kliniğimize anormal akciğer radyolojik bulgularıyla başvuran 57 yaşında erkek hastaya, servikal bölgeden alınan lenf noduna ait biyopsi örneğinin incelenmesi sonucunda yüksek grade B hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı kondu. Lenfoma hücreleri, akciğerin değişik bölgelerini, örneğin alveoler boşlukları ve duvarı, bronşiyal ve vasküler boşluklar ile plevrayı yoğun biçimde infiltrate edebilmektedir. Lenfomalarda akciğer tutulumu primer ve sekonder olmak üzere 2 şekilde görülmektedir.

PPL'lar genellikle düşük ve yüksek gradeli olmak üzere 2 formda karşımıza çıkarlar. Düşük grade'li B hücreli lenfoma, pulmoner lenfomanın en sık görülen tipidir. Primer akciğer NHL'sı çoğunlukla mukozayla ilişkili lenfoid dokudan köken alan düşük gradeli B hücreli lenfomalardan oluşan nadir bir neoplazmdir. Genel olarak bu çeşit pulmoner lenfomalar indolent karakter gösterirler ve bunların prognozu iyidir. Tedavi modaliteleri tartışmalıdır (tedaviye gerek yok, cerrahi veya monokemoterapi gibi).

Yüksek grade lenfomalar ise oldukça nadir görülür bunlar ya düşük grade lenfomaların transmisyonundan veya immün yetersizlik durumlarında ortaya çıkarlar ve prognozları oldukça kötüdür. Yüksek grade B hücreli NHL, PPL'lı vakaların % 11-19'unu oluşturmaktadır⁴⁻⁶. Bu Non-Hodgkin lenfoma çeşidi sıklıkla, solid organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu ve Sjögren's sendromu gibi altta yatan başka bir hastalığı olan hastalarda olmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Sağkalım yüksek grade'li NHL'lı vakalarda düşük grade'ye göre ve altta yatan hastalığı olanlarda daha kötüdür. Yüksek grade nodal NHL'da cerrahi rezeksiyon sonrası tedavi genellikle kombinasyon kemoterapi rejimlerinden oluşmaktadır^{2,3}.

Sekonder pulmoner lenfomalar ise sistemik bir lenfomanın akciğeri infiltrate etmesi sonucu gelişir. Ancak pulmoner tutulum, küçük ve büyük hücreli Non-Hodgkin lenfomalarda ender görülen tutulum

yerlerinden biridir. Tümör genellikle sağ akciğer alt zonlarda lokalizedir ve aynı zamanda hemorajik plevral efüzyonda eş zamanlı bulunabilir. Plevral sıvı ve akciğer biyopsisinin sitopatolojik aspirasyon incelemeleri sıklıkla negatif bulunmaktadır¹⁸. Vakamızda da yapılan transbronşiyal biyopsi ve alınan bronkoalveoler lavaja ait örneklerin sitopatolojik incelemesinde maligniteye ait bir bulguya rastlanmamıştır. Bu hastalarda genellikle elektron mikroskopisi çalışmalarında atipik lenfositler görülebilmekte ve BAL'ın immunofenotipik ve gen rearanjman analizleri ile de tanı teyid edilebilir^{19,20}. Bu hastaların tedavisinde sağ akciğer loba yönelik rezeksiyon ve plörektomi uygulanır ve lobektomiden sonra hastalara vinkristin-epirubisin-siklofosfamid-metilprednizolon kombinasyonu verilir. Neoplastik aktivite yok ise prognoz oldukça iyidir.

Bizim vakamızda ise cerrahi bir yaklaşım düşünülmemiş ve hastaya sadece kemoterapi verilmesi planlanmıştır. Bu amaçla hasta CEOP kürü ile tedavi edildi. Hasta, tedavi sonrası iki yıllık takiplerinde iyi durumda idi ve neoplastik aktiviteye ait herhangi bir bulgusu olmadı. Zaten genel olarak bu hastalarda patolojik tipe göre prognoz, tedavi ve sağkalım oldukça farklı olmaktadır.

Lenfoma hücreleri akciğerin değişik bölgelerini, örneğin alveoler boşlukları ve duvarı, bronşiyal ve vasküler boşluklar ile plevrayı yoğun biçimde infiltre edebilir. Göğüs röntgen bulgularından lenfoma hücrelerinin akciğerdeki bu diffüz tutulumu sorumludur. Bu yüzden göğüs röntgen filmlerinde diffüz, lineer, retiküler ve konsolide gölgelenmeleri olan hastaların ayırıcı tanısında malign pulmoner lenfoma veya sistemik lenfomanın akciğer tutulumu göz önünde bulundurulmalıdır. Sunulan hastadaki önemli radyolojik bulgulardan biride akciğer grafisinde saptanan lezyonlardır. Bizim vakamızda ise çekilen PA akciğer grafisinde sağ parahiler bölgede non-homojen yaygın infiltrasyon mevcuttu.

Saptanan akciğer röntgen bulguları daha sonra mutlaka tomografik inceleme ile teyid edilmelidir²¹. Bu sayede akciğer bulgularını daha iyi karakterize ve lokalize etmek mümkündür. Bu amaçla hastaya çekilen toraks BT'de sağ akciğerde santralde hava bronkogramı izlenen konsolide alan, periferde nodüler ve retikülonodüler, sol akciğer alt lop posterobazal segmentte ve sol akciğer üst lop apikoposterior segmentte birkaç adet nodüler lez-

yon, paratrakeal lenf bezi ve lokalize alveoler diffüz infiltrasyonlar saptandı.

Bu vaka sistemik non-Hodgkin lenfoma seyri sırasında akciğeri bulguları gelişen ve hastaneye akciğer radyolojik bulguları ile başvuran ve tek başına kemoterapi ile uzun süreli remisyona giren bir olgudur. Akciğer tutulumu ile birlikte seyreden yüksek gradeli büyük hücreli Non-Hodgkin lenfomalarda tek başına kemoterapi yeterli olabilmektedir. Ancak bu deneyimin tek vaka bazında olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Oldukça nadir görülen bu vaka özgün bulgularıyla birlikte literatür eşliğinde tartışılmış ve sistemik NHL'ya bağlı akciğer tutulumunda klinik, radyolojik ve endoskopik bulgular gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997;72:923-930.
2. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103:201-208.
3. L'Hoste RJ, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984;54:399-406.
4. Fliche M, Caprons F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995;26:529-37.
5. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16:519-531.
6. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology* 1995;26:395-403.
7. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;13:1-17.
8. Herbert A, Wright DH, Isaacson PG, Smith JL. Primary malignant lymphoma of the lung: histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 1984;15:415-22.
9. Le Tourneau A, Audouin J, Garbe L, et al. Primary pulmonary malignant lymphoma, clinical and pathological findings, immunocytochemical and ultrastructural studies in 15 cases. *Hematol Oncol* 1983;1:49-60.
10. Peterson H, Snider HL, Yam LT, Bowlds CF, Arnn EH, Li CY. Primary pulmonary lymphoma. A clinical and immunohistochemical study of six cases. *Cancer* 1985;56:805-813.
11. Subramanian D, Albrecht S, Gonzalez JM, Cagle PT. Primary pulmonary lymphoma. Diagnosis by immunoglobulin gene rearrangement study using a novel polymerase chain reaction technique. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:222-226.
12. Philippe B, Delfau-Larue MH, Epardeau B, et al. B-cell pulmonary lymphoma: gene rearrangement analysis of

- bronchoalveolar lymphocytes by polymerase chain reaction. *Chest* 1999;115:1242-1247.
13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
 14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:3-10.
 15. Cadranel J, Naccache J, Wislez M, Mayaud C. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999;66:289-309.
 16. Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1221-9.
 17. Strimlan CV, Taswell HF, Kueppers F, DeRemee RA, McDonald TJ. HLA-A antigens of patients with Wegener's granulomatosis. *Tissue Antigens* 1978;11:129-131.
 18. Costabel U, Bross KJ, Matthys H. Diagnosis by bronchoalveolar lavage of cause of pulmonary infiltrates in haematological malignancies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1041-1043.
 19. Schwaiger A, Prior C, Weyrer K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the lung diagnosed by gene rearrangement from bronchoalveolar lavage fluid: a fast and noninvasive method. *Blood* 1991;77:2538-2539.
 20. Pisani RJ, Witzig TE, Li CY, Morris MA, Thibodeau SN. Confirmation of lymphomatous pulmonary involvement by immunophenotypic and gene rearrangement analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *Mayo Clin Proc* 1990;65:651-656.
 21. Wislez M, Cadranel J, Antoine M, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J* 1999;14:423-429.