

Lenfomaların Akciğer Tutulumu

Özlem URAL GÜRKAN*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

Lenfomalar lenfosit ve histiositlerin malign neoplazmları olarak tanımlanır. Hodgkin lenfoma (HL) ve Nonhodgkin lenfoma (NHL) primer olarak lenf nodları ve dalağı tutar (1). Lenfoid neoplazmların %24-40'ı ektranodal lenfoma iken akciğer başlangıçlı ektranodal tutulum %4 oranında görülür (2). Radyolojik olarak intratorasik tutulum HL için %85, NHL için %66'dır. Otopsi ile bu oran HL için %88, NHL için %73'tür (3).

HL 4 histolojik gruba ayrılır;

1. Lenfositten zengin: %6 oranında görülür. Genellikle periferik nodlarını tutar. Sınırlı hastalık yapar, her yaşta ortaya çıkabilir. Genellikle asemptomatiktir.

2. Nodüler sklerozan: %58 oranında görülür. Mediasten tutulumu siktir. Bimodal (15-34 ve > 55) yaş dağılımı görülür.

3. Mikst selüler: %23 oranında görülür. Periferik nod, mediasten ve parankim tutulum eşlik edebilir. Farkedildiğinde ileri evredir. Genellikle 30-40 yaşlarında görülür.

4. Lenfositten fakir: %4 oranında görülür. Periferik nod tutulumu görülür. Sıklıkla ileri evrede fark edilir. Kırk yaşın üstündeki olgularda görülür (4). NHL için ise çeşitli sınıflamalar yapılmıştır, bunların en çok kabul göreni "Working Formulation" ve "Rappaport" sınıflamalarıdır (Tablo 1) (5).

LENFOMALARIN AKCİĞER TUTULUMLARI

1. Mediasten,
2. Parankimal,
3. Plevral tutulum, olarak incelenebilir.

MEDİASTEN TUTULUMU

Nonspesifik semptomlar hakimdir. Nadiren mediastinal yapılara bası sonucunda semptomlar ortaya çıkabilir. Vena kava superior sendromuna bağlı semptomlar veya trakeobronşiyal ağaç basısına bağlı kuru öksürük görülebilir. Frenik sinir veya rekürrens larengeal sinir felci nadirdir.

Radyolojik olarak mediastinal lenf nodu HL'de %50, NHL'de %24-43 oranında görülür. Otopsi çalışmalarında bu oran HL için %73, NHL için %68'dir (3). HL'de mediastinal tutulum pediatrik yaş grubunda daha az görülür.

İntratorasik lenfadenopatilerin görünüşleri 2 hastalıkta da benzer ancak, sıklık ve lenfadenopatilerin dağılımı farklıdır. HL'de 2 veya daha fazla nodal grup tutulurken, NHL'de %50 olguda tek grup tutulur (6). Bilateral ancak asimetric görünüm olabilir. HL'de en sık superior mediastinal, prevasküler, paratrakeal nodlar tutulur. Bunları sırası ile hiler, subkarinal, kardiyofrenik, posterior mediastinal ve internal mammarian nodların tutulumu izler (3). Özellikle nodüler sklerozan tipte anterior mediastinal ve paratra-

Tablo 1. NHL'de histolojik sınıflama.

Working formulation	Rappaport
Low grade	Difüz lenfositik, iyi diferansiye
Küçük lenfositik	Nodüler lenfositik, az diferansiye
Foliküler, küçük çentikli	Nodüler mikst lenfositik-histiositik
Foliküler, mikst küçük ve büyük çentikli	
Intermediate grade	Nodüler histiositik
Foliküler, büyük hücreli	Difüz lenfositik, az diferansiye
Difüz, küçük çentikli hücreli	Difüz mikst lenfositik-histiositik
Difüz, mikst küçük ve büyük çentikli	Difüz histiositik
Difüz, büyük hücreli	
High grade	Difüz histiositik
Büyük hücreli immünoblastik	Difüz lenfoblastik
Lenfoblastik	Difüz andiferansiye
Küçük, çentikli olmayan	

keal nodlar sık tutulur. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile anterior mediastinal nod tutulumu yoksa HL tanısı tartışılmalıdır. Bilateral simetrik hiler lenfadenopati ve paratrakeal nod tutulumuna anterior mediastinal lenfadenopati eşlik etmiyorsa sarkoidoz akla gelmelidir (3). Sadece hiler lenfadenopati varlığı HL'de nadirdir. NHL'de posterior mediastinal ve parakardiyak nodlar HL'ye göre daha sık görülür. Parakardiyak nod tutulumu nadirdir ancak, radyoterapi almış olgularda radyoterapi alanına girmemesi nedeniyle rekürrens buradan olabilir (6). Lenf nodlarında kistik dejenerasyona bağlı düşük dansiteli alanlar görülebilir. Tedaviden sonra bu alanlar kalabilir.

Pulmoner arter, VCS ve mediasteninin ana bronşlarına lenfadenopati basısı görülebilir. Bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT) basıyı göstermede anlamlıdır. MR, kontrast madde gerektirmeden vasküler veya kardiyak invazyon veya kompresyonu göstermesi nedeniyle BTT'den üstündür (6).

PULMONER PARANKİMAL HASTALIK

Soliter veya multipl nodüller infiltratlar ve kaviteasyon görülebilir. Parankim tutulumu HL'de daha sık görülür. Otopsi incelemelerinde HL için tutulum %39-62 iken NHL için bu oran %25'tir. HL'de akciğer tutulumu ekstratorasik hastalık

varlığında görülür. 2/3 olguda pulmoner hastalık saptandığında hastalık evresi 3 veya 4'tür. Parankim tutulumu olan olguların %50'sinde ilk tanı sırasında pulmoner hastalık görülür. Toraksa sınırlı pulmoner parankimal lenfoma da solunum semptomları sık görülürken, ekstratorasik hastalık varlığında tarama sırasında saptanır.

Lenf nodu tutulumu eşlik edebilir (7). NHL'de tedavi almamış bir olguda mediastinal lenfadenopati olmadan pulmoner infiltrat görülebilir. HL'de ise tanı şüphe ile karşılanılmalıdır. Radyoterapi veya kemoterapi almış bir olguda mediastinal lenfadenopati olmadan parankimal tutulum görülebilir (3). NHL'de akciğer tutulumu 2 yolla olur;

1. Hilus veya mediastinal lenf nodundan bronşiyal lenfatik kanallarla direkt yayılır.
2. Bronşiyal mukozal lenfatik dokudan köken alır (BALT) (8,9).

Pulmoner parankimal lenfomada 3 radyolojik patern saptanır;

1. Nodüler,
2. Bronkovasküler-lenfanjitik,
3. Pnömonik-alveoler.

1. Nodüler

En sık görülen paternidir. Yuvarlak, 0.2-3.5 cm çapları arasında nodüller görülür. Spikül veya satelit nodüller eşlik edebilir.

Tek veya multipl, unilateral veya bilateral olabilir, daha çok alt lob tutulumu görülür. Primer pulmoner HL'de ise üst lob predominansı görülür (1). Küçük hücreli lenfomada soliter nodül gözlenirken, büyük hücreli lenfomada multipl nodüller görülür. Düzenli ve yuvarlak düzgün kenarlı olmamaları ile metastatik nodüllerden ayrılır.

2. Bronkovasküler-Lenfanjitik

Perivasküler ve peribronşiyal dağılım görülür. HL'de difüz retikülonodüler veya lineer infiltratlar daha nadir görülür. Bu olgularda öncelikle pulmoner ödem, ilaç reaksiyonu veya infeksiyon düşünülmelidir.

NHL'de difüz lenfanjitik infiltratlar mediastinal lenfadenopati ile ilişkilidir. İyi diferansiye lenfositik lenfomalarda fokal infiltratlar daha sık görülürken, large cell lenfomalarda difüz lenfanjitik infiltratlar en sık görülen pulmoner tutulumdur ve progresif seyredebilir (3).

3. Pnömonik-Alveoler

Segmental veya lobar, unilateral veya bilateral görülebilir. HL'de %13, NHL'de %26 oranında saptanır. Histiositik lenfomada hızla ortaya çıkan ve progresyon gösteren nodüller görülür. Dört haftadan daha az bir zamanda geniş opasite oluşabilir. Bakteriyel pnömonilerle karışabilmeleri nedeniyle ileri tetkikle infeksiyonun ekarte edilmesi gerekir. Volüm kaybı endobronşiyal lezyon dışında görülmez.

ENDOBRONŞİYAL LENFOMA

Pulmoner lenfomanın nadir görülen bir formudur. "Wheezing", öksürük, hemoptizi, atelektazi ve obstrüktif pnömoni semptomları görülür. Bu nedenle astma ile karışabilir (10). Endobronşiyal tutulum 2 yolla oluşur; birinci yol, difüz submukozal infiltratlar veya nodüllerin görüldüğü hematojen veya lenfanjitik yayılım sonucunda oluşan endobronşiyal lezyondur. İkinci yol ise, yandaş lenf nodlarından direkt yayılıma bağlı olarak ortaya çıkan soliter endobronşiyal kitledir.

PRİMER PULMONER LENFOMA

Lenfoid foliküller veya peribronşiyal lenf nodlarından lenfoma gelişimi ile karakterizedir (8,11). Primer pulmoner HL'de Reed-Sternberg hücrele-

ri varlığı tanı koydurucudur (1,2,8). Primer pulmoner NHL, primer pulmoner HL'ye göre daha sık görülür (10). Small lenfositik tip en sık görülen primer pulmoner NHL tipidir (6,4). Soliter pulmoner nodül, difüz infiltrat varlığı ve kavite ile radyolojik bulgu verir. Genellikle primer formda üst lob tutulumu görülür. Primer pulmoner large cell lenfomalar anterior mediastinal kitle ile karşımıza çıkabilir. Lokal olarak invaziv gidişlidir. Hava yolu basısı, VCSS'ye neden olabilir.

Bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj (BAL) incelemesi, transtorasik iğne aspirasyonu, primer pulmoner lenfomada çok yardımcı değildir, tanı genellikle açık akciğer biyopsisi ile konur (1).

PLEVRAL TUTULUM

Malign plevra sıvılarının %13'ünü lenfomaya bağlı sıvılar oluşturur. Üç farklı mekanizma ile sıvı oluşumu gözlenir;

1. Direkt plevral tutulum,
2. Pulmoner lenfatiklerin lenfamatöz infiltrasyonuna bağlı lenfatik obstrüksiyon,
3. Ductus thoracicus obstrüksiyonu (şilöz sıvı).

HL ve NHL'li olguların %76'sında otopsi ile plevral sıvı, %30'unda plevral infiltrasyon gözlenmiştir. HL'de plevral sıvılı olguların %90'ında, NHL'de ise %20-70'inde mediastinal lenfadenopati görülebilir (6).

HL'de nodüler sklerozan tipte, NHL'de ise large cell lenfomada sıvı sık görülür. Sıvıya bağlı semptomlar %50-80 olguda gözlenir.

Genellikle seröz veya serösanginöz görünüm mevcuttur. Bazen şilöz sıvı gözlenebilir. Şilotoraksın en sık nedeninin lenfoma olduğu bildirilmiştir (12).

Torasentezle HL'de %30, NHL'de %60-90 olguda pozitif sitolojik tanı elde edilir. Eksfolie hücrelerin yüzey marker çalışmaları lenfoma tanısı koydurtur. Plevra biyopsisi tanı şansını artırır (7). İmmünotoloji tanının şüpheli olduğu olgularda önemlidir (1). Sitolojik pozitiflik kötü prognoz kriteridir. Tedavi hastanın kliniğine bağlıdır. Yaygın hastalıkta kombine kemoterapi verilir. Sadece mediastinal lenfadenopati veya şilöz sıvı varlığında mediastinal ışınlama, sıvının rezolüsyonuna neden olur. Kimyasal plörodezisin lenfoma bağlı sıvılarda yeri yoktur.

LENFOMADA RADYOLOJİNİN YERİ

BT: Yaygınlığı göstermede, tedavi öncesi evrelemede ve HL'de radyoterapi portlarının yerleştirilmesi kararında önemlidir.

MR: Rutin evrelemede BT'ye göre fark yoktur. Lenfomalara bağlı göğüs duvarı invazyonu, kot destrüksiyonu, perikardiyal tutulumu bağlı perikardiyal sıvı saptanabilir. Bu lezyonlar en iyi, MR ile görülür. Rezidüel fibrozis-rekürrens ayırımında MR'nin kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Ga 67: Tedavi sonrası steril fibröz dokudan oluşan rezidüel kitleler görülebilir. Ga 67 fibrotik kitleyi aktivitesi olan yapıdan ayırır. Ancak timik hiperplazi ve infeksiyonlarda da tutulum görülebilir. Ayrıca kemoterapiden hemen sonra pozitiflik olabileceği akılda tutulmalıdır (2,6,10,11,13).

PET: Halen çalışmalar devam etmektedir.

TANI METODLARI

Lenfomada tanı lenf nodu veya ektranodal dokunun biyopsisinin incelenmesi sonucunda konulur. İntratorasik lezyonlardan örnek almak çeşitli yollarla olabilir. Anterior mediastinal kitlelere mediastinotomi veya mini-torakotomi önerilirken orta ve posterior mediastinal lezyonlara ve parankimal lezyonlara torakoskopi veya torakotomi önerilir (14,15).

Bronkoskopi

Transbronşiyal akciğer biyopsisi primer pulmoner lenfoma, mikozis fungoides, lenfomatoid granülomatözis ve HL'de önerilmektedir. BAL lenfoma düşündürülen anormal hücrelerin saptanması, lenfositlerin monoklonal popülasyonlarının gösterilmesi, yüzey marker çalışmaları, BAL immünelektroforezi ile monoklonal gamapatinin gösterilmesi ve alveoler lenfositlerin fenotiplendirilmesinde önemlidir (1,3,14).

Plevra Sıvısı ve Plevra Biyopsisi

Torasentez ile HL'de %30, NHL'de %60-90 olguda tanı konulabilir (3). İmmünohistokimyasal ve flowsitometrik inceleme yapılır. Lenfomalar genellikle B-hücreli tümörler iken, reaktif lenfositler T-hücrelidir. Kappa veya Lambda ekspresyonunun saptanması malign sıvı varlığını gösterir (3).

Plevra biyopsisi tanı olasılığını %10 artırır. Tanı konulamayan olgularda torakoskopik plevra biyopsisi tanı şansını daha da artırır.

Transtorasik İğne Aspirasyonu

Özellikle periferik lokalizasyonlu lezyonlarda önemlidir. Tanı, evreleme ve tedavi sonrası rezidüel kitlelerin değerlendirilmesinde önemlidir. Özellikle BT veya ultrason eşliğinde yapılmasının tanı yüzdesini çok artırdığı kabul edilmektedir (3,14,16).

Açık Akciğer Biyopsisi

Özellikle primer pulmoner lenfomada değerlidir.

Lezyonların infeksiyonlar, ilaç toksisite, radyasyon pnömonitisi ile ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir. Bu nedenle yeni infiltratlar saptanan olgularda tanı yöntemleri kullanılarak mutlaka ayırıcı tanı yapılmalıdır.

İmmünolojik marker çalışmaları pseudolenfoma-lenfoma ayırımını yapmakta önemlidir. Reaktif proliferasyonlar poliklonal iken, neoplazmlar monoklonaldır.

Lenfomanın tiplendirilmesinde yüzey marker çalışmaları önemlidir. HL'yi pleomorfik NHL'den ayırmada Leu M1; lenfoblastik lenfomanın tanımlanmasında da terminal transferaz varlığının gösterilmesi önem taşır. B-hücreli lenfomalarda CD5 (anti-T1, Leu 1, T101), CD10 (J5, anti-CALLA, BA3), CD19 (anti-B4, anti-Leu 12), CD20 (anti-B1, anti-Leu 16, 1 F5), CD21 (anti-B2), CD22 (anti-HD39, SHCL1), CD23 (anti-Blast2, MNM6), CD24 (BA-1, J2), CD25 (anti-TAC, anti-IL-2R), CD38 (anti-T10), CD54 (I-CAM-1), CD71 (anti-T9)'in gösterilmesi önemlidir.

T-hücreli lenfomalarda ise lenfoblastik lenfomalarda CD1, 2, 4, 7, 8 ekspresyonu, difüz küçük çentikli hücreli ve difüz büyük hücrelide CD2, 3, 5, 6, 7 ekspresyonu saptanır. Genel olarak CD4 ekspresyonu hemen hepsinde görülürken, az bir kısmı CD8 eksprese eder (5).

Sonuç olarak, lenfomaların her tür radyolojik ve klinik görünüm ile karşımıza çıkabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalı ve şüphelenilen olgularda doku ve sıvı örnekleri alınarak, bu örneklerde immünohistokimyasal çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thompson GP, Utz JP, Rosenow EC, et al. Pulmonary lymphoproliferative disorders. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 804-17.
2. Murray KA, Chor PJ, Turner JF Jr. Intrathoracic lymphoproliferative disorders and lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 1996; 81-106.
3. Berkman N, Breuer R. Pulmonary involvement in lymphoma. *Respir Med* 1993; 87: 85-92.
4. Greer JP, Macon WR, List AF, Mc Curley TL. Nonhodgkins lymphomas. In: Lee R, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994: 2082-142.
5. Nadler LM. The Malignant lymphomas. In: Wilson J, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petesdorf RG, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1991: 1599-612.
6. Armstrong P. Neoplasms of the lungs, airways and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (eds). *Imaging of Diseases of the Chest*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1995: 272-368.
7. Bromberg PA, Berkowitz LR. The lungs and hematologic disease. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Respiratory Medicine*. 2nd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1994: 2435-62.
8. Luce JA. Lymphoma, lymphoproliferative diseases and other primary malignant tumors. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Respiratory Medicine*. 2nd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1994: 1597-613.
9. Schrijver M, Havenith MG, Hupperets PSGJ, et al. Endobronchial nonhodgkin lymphoma: Report of two cases. *Respiration* 1987; 52: 228-31.
10. Lazar EB, Whitman GJ, Chew FS. Lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue. *AJR* 1996; 167: 116.
11. Podoloff DA. Diffuse lung uptake of Ga-67 citrate in treated lymphoma: Another milestone on the road to understanding. *Radiology* 1996; 199: 319-20.
12. Packe GE, Edwards CW, Cayton RM. Nonhodgkin's lymphoma of the bronchial mucosa presenting with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1985; 40: 954-5.
13. Shalom RB, Israel O, Haim N, et al. Diffuse lung uptake of Ga-67 after treatment of lymphoma: Is it of clinical importance? *Radiology* 1996; 199: 473-6.
14. Ryu JH, Habermann TM. Pulmonary lymphoma: Primary and systemic disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 341-52.
15. Cazzadori A, Perri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101-6.
16. Edwards JR, Matthay KK. Hematologic disorders affecting the lungs. *Clin Chest Med* 1989; 10: 723-46.

Yazışma Adresi:

Dr. Özlem ÜRAL GÜRKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve

Tüberküloz Anabilim Dalı

Dikimevi, ANKARA