

---

# Primer pulmoner lenfoma

Sibel ARINÇ, Adnan YILMAZ

Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

## ÖZET

*Akciğeri etkileyen lenfoproliferatif hastalıklar olduğu zaman geniş bir klinik ve patolojik spektrumda karşımıza çıkmaktadır. Akciğerin primer Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaları nadirdir. Bu lenfomalar spesifik olmayan ve farklı klinik özellikler gösterdiğinden tanı ve tedavileri çok önemlidir. Bu çalışmada, primer pulmoner lenfoma (PPL)'da güncel yaklaşımlar sunulmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, akciğer.

## SUMMARY

### *Primary pulmonary lymphoma*

Sibel ARINÇ, Adnan YILMAZ

Sureyyapasa Chest Disease and Chest Surgery Educational and Training Hospital, İstanbul, Turkey.

*Lymphoproliferative diseases affecting the lung occur over a broad clinical and pathologic spectrum. Primary Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of lung is a rare entity. Lymphomas generally affect lung secondarily. This lymphoma of lung occurs with non-specific clinical feature. The prognosis and treatment of this disease is very important due to fact that non-specific and different clinic are seen. In this paper, current approach in pulmonary primer lymphoma is presented.*

**Key Words:** Lymphoma, lung.

---

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Sibel ARINÇ, Göktepe Sokak No: 2/14 Feneryolu, İSTANBUL - TÜRKİY

e-mail: sarinc@superonline.com.tr

Hodgkin lenfoma (HL) ve nonHodgkin lenfoma (NHL) akciğerde genelde sekonder yerleşimli olup, primer yerleşimine nadir olarak rastlanmaktadır. Akciğer lenfomasını psödolenfoma, lenfoid interstisyel pnömoni, lenfoid granülomatosis, folliküler bronşiyolitisi gibi lenfoid proliferasyon gösteren patolojilerden ayırt etmek güçtür. HL ve NHL, çoğunlukla lenf dokusundan kaynaklanan malign tümörlerdir. Bu tümörlerin patolojisi, immünolojisi ve tedavi yanıtı farklılık gösterir. Hastalığın prognozu lenfomanın histolojik tipi ve evresi ile diğer klinik ve patolojik parametrelere bağlıdır. Histolojik tanı uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemlidir. Akciğer lenfomaları tek bir hastalık olmayıp geniş bir histolojik spektrumu içermektedir (1).

HL ve NHL primer olarak lenf nodu ve dalağı tutar. Lenfoid neoplazmaların %24-40'ı ekstranodal iken, akciğer başlangıçlı ekstranodal tutulum %4 oranında görülür. Primer pulmoner lenfoma (PPL), tanımlandığı zaman ekstratorasik ve mediastinal tutulumun olmadığı, yalnızca akciğer parankiminden kaynaklanan lenfomalar için kullanılan bir deyimdir (2,3). Lenfomaların yaygın formlarında intratorasik tutulum görülebilmektedir (4-6). PPL içinde NHL'lerin pulmoner tutulumuna HL'ye göre daha sık rastlanır (2,3).

Akciğerde primer NHL bütün NHL'ler içinde %1'den daha azdır (5,7). Hastalığın insidansı erkeklerde biraz daha fazla olup, altıncı dekada en yüksektir (2,8,9). Primer NHL 30 yaşın altında ise nadiren görülür (7).

### PATOLOJİ ve SINIFLANDIRMA

Working sınıflamasında NHL, histopatolojisi ve tedavi yanıtına göre düşük evreden yüksek evreye kadar değişen bir şemayla gösterilmektedir. "Revised European-American Lymphoma (REAL)" sınıflaması Working sınıflamasının yerine kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu sınıflama güncel morfolojik, genetik, immünolojik tekniklerle tanımlanmıştır. REAL sınıflaması önceki sınıflamaları içermekle beraber B ve T-hücre hastalıklarını birbirinden ayırt etmiş, yeni tanımlar (mantle-cell, MALT, monocytoid B-cell, anaplastik large cell) eklemiş ve periferik T-hücreli lenfomayı tanımlanmıştır. HL ise lenfositten zengin, lenfositten fakir, nodüler sklerozan ve mikst hücreli olmak

üzere dört alt gruba ayrılmıştır (10). "International Lymphoma Study Group (ILSG)" un yapmış olduğu lenfoid neoplaziler sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Lenfomaların tiplendirilmesinde yüzey belirleyiciler ile ilgili çalışmalar önemlidir. Lenfoblastik lenfomanın tanımlanmasında terminal transferaz varlığının gösterilmesi gerekir. B-hücreli lenfomalarda CD5 (anti-T1, Leu1, T101), CD10 (J5, anti-CALLA, BA3), CD19 (anti-B4, anti-Leu12), CD20 (anti-B1, anti-Leu16,1 F5), CD21 (anti-B2),

**Tablo 1. "International Lymphoma Study Group (ILSG)" lenfoid neoplaziler sınıflaması (10).**

• B-hücreli neoplaziler
Akut lenfoblastik lenfoma/lenfoblastik lenfoma
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lösemi
Lenfoplazmositoid lenfoma (Waldenström makroglobulinemisi)
Mantle hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Marginal zone B-hücreli lenfoma
Hairy cell lösemi
Multipl miyeloma
Difüz büyük hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
High-grade B-hücreli lenfoma
• T ve NK hücreli neoplaziler
Kronik lenfositik lenfoma
Büyük granüllü lenfositik lösemi
Mukozis fungoides
Periferik T-hücreli lenfoma
Heposplenik T-hücreli lenfoma
Subkütan pannikülitik T-hücreli lenfoma
Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma
Anjiyosentrik lenfoma
İntestinal T-hücreli lenfoma
Erişkin T-hücreli lösemi
Anaplastik büyük hücreli lenfoma
• Hodgkin lenfoma
Lenfositten zengin tip
Nodüler sklerozan
Mikst hücreli
Lenfositten fakir tip

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) ve CD71 (anti-T9) belirteçlerinin gösterilmesi önem taşır. T-hücreli lenfomalarda incelendiğinde lenfoblastik lenfomalarda CD 1, 2, 4, 7 ve 8 ekspresyonu, difüz küçük çentikli hücreli ve difüz büyük hücrelide CD 2, 3, 5, 6 ve 7 ekspresyonu saptanır. Genel olarak CD4 ekspresyonu hemen hepsinde görülürken, az bir kısmı CD8 eksprese eder (2).

NHL'nin çeşitli alt tipleri PPL olarak karşımıza çıkabilmektedir. PPL'nin en çok karşılaşılan tipi ise bronş lenfoid dokusundan kaynaklanan düşük evreli B-hücreli BALT lenfomadır (1,11). BALT hücreli lenfoma midede bulunan MALT hücreli lenfomanın bir formudur. MALT hücreli lenfoma akciğerde bulunduğu zaman uzun süre sınırlı kalma eğilimindedir (12). MALT hücreli lenfomanın immünohistokimyasal incelemesinde B-hücre fenotipi (CD19, CD20) ve folliküler yapılar ile bronşiyal epitele invazyon gösteren klonal yapılar gözükür (8). İkinci sıklıkta akciğeri tutan NHL ise yaygın geniş B-hücreli lenfomadır. Diğer lenfoproliferatif hastalıklara ise daha az sıklıkta rastlanır (9).

Psödolenfomaları lenfomalardan ayırt etmek güçtür. Bazı psödolenfoma olguları MALT hücreli lenfoma olarak görülebilir. Bu grup olguların ileri immünohistokimyasal ve moleküler tetkikler ile tanımlanması gerekebilir (13,14). Bu olgularda takip ve cerrahi rezeksiyon yeterli olup, küçük bir kısmında hastalık tekrarlayabilmektedir. Pulmoner psödolenfoma, lenfoma ve diğer lenfoproliferatif hastalıkları basit histopatolojik tetkik ile ayırt etmek güçtür (15,16). Klinik gözlem, radyoloji ile birlikte değerlendirilmelidir (13,16).

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Tanı alındığında çoğu PPL olgusu yakınmasızdır. Hastalık çoğunlukla rastgele yapılan radyolojik tarama sırasında yakalanır (9,16,17). Yakınmalı olduklarında ise öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi sık olarak görülür. Diğer semptomlar arasında kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, halsizlik bulunabilir (9,17). Yakınmalar, tanıdan haftalar ve aylar önce başlayabilmektedir (16,17). Fizik muayene bulguları çoğu hasta-

da normal olmakla beraber az sayıda hastada perküsyonda matite, oskültasyonda ise solunum seslerinde azalma ile karşılaşılabilir (17).

NHL'nin aksine primer pulmoner HL'ler yakınmalı olma eğilimindedir ve olguların yaklaşık yarısında B semptomları (ateş, gece terlemesi ve açıklanamayan kilo kaybı) görülebilmektedir (18,19). Öksürük hastaların yaklaşık yarısında görülürken, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi daha az sıklıkta saptanmaktadır (19).

NHL ve HL'lerin endobronşiyal yerleşimine nadiren rastlanır. Fakat olduğu zaman öksürük, nefes darlığı, solunum sıkıntısı, ateletazi, obstrüktif pnömoni, bronşektazi ve santral hava yollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak apse oluşabilir (9,18,20). Lenfomanın difüz submukozal infiltrasyonu ile yaygın hava yollarında daralma ve "wheezing" oluşabilir. Endobronşiyal lenfomaların diğer bir formu ise yanlış tanı almış astım olgularıdır (20,21).

### RADYOLOJİK ÖZELLİKLER ve RADYOLOJİNİN YERİ

PPL'li olguların çoğunda akciğer grafisinde kitle lezyonu, infiltrasyon veya soliter pulmoner nodül görülür (9,17,22). Pulmoner nodül veya kitle lezyonların boyutu 2 ile 8 cm arasında olup, genellikle alt lob yerleşimlidir (17). Hava bronkogramı, akciğer grafisinde de görülmekle birlikte daha çok akciğer tomografisinde tespit edilir (9,17). Olguların 1/4'ünde lokalize veya multipl konsolidasyonlar görülebilir. Multipl nodüle %5-10, plevral sıvıya %12 oranında rastlanır. Olgular tanımlandıklarında intratorasik lenfadenopati bulunmaz (9,10,17). Difüz alveoler ve interstisyel infiltrasyon %10 hastadan daha az olguda görülen bir radyolojik bulgudur (9).

Primer pulmoner HL'de multipl parankimal nodül tipiktir ve bu nodüller üst loblarda alt loblara göre daha sık olarak görülür (18,19,23,24). Daha az sıklıkla difüz retikülonodüler infiltrasyon, pnömonik infiltrasyon bulunabilir (17). Plevral sıvı ve nodüllerin kaviteye de rastlanabilir (25,26). Kavite, HL'de NHL'ye göre daha sık karşımıza çıkar. NHL'de kavite görülmesi nadir olmakla beraber daha çok agresif tipte NHL'lere

eşlik eder (27). İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun eşlik ettiği lenfomalarda multipl nodüllerin kaviteleşebileceği akılda tutulmalıdır (28).

Bilgisayarlı tomografi (BT), lenfomalı olgularda hastalığın derecesini ve özefagus, perikard, göğüs duvarı gibi dokulardaki hastalığın yaygınlığını tanımlamayı sağlar (29,30). Seçilmiş olgularda manyetik rezonans (MR) incelemesi de hastalığın derecesi hakkında ilave bilgi sağlayabilir (12).

Galyum taraması lenfomayı evrelemek için kullanılır. Tedaviden sonra intratorasik rezidüel lenfomanın nekrotik doku ve fibrozisten ayrımında bu yöntem yardımcı olabilmektedir. Bu yöntem ile yanlış pozitif sonuçlar da alınabilmektedir. Tedavi sırasında ya da tedavi sonrası galyum sintigrafisi ile difüz akciğer tutulumu görülebilmektedir (31).

### TANI

Tanının konabilmesi için yeterli büyüklükte biyopsi örnekleri gerekmektedir. HL ve NHL'de tanı için başlangıçta bronkoskopi tavsiye edilmektedir ve bazı serilerde %80'den fazla sonuç alındığı bildirilmiştir. Transbronşiyal akciğer biyopsisi PPL, lenfomatoid granüloatozis ve HL'de önerilmektedir (2,3,12). Balgam sitolojisinde, endobronşiyal yıkama sıvısında ve bronkoalveoler lavaj (BAL)'da Reid Sternberg hücreleri gösterilebilir (12). Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) ve açık akciğer biyopsisi çoğu olguda kesin tanıyı koymak amacıyla gerekmektedir (32). PPL olgularında cerrahi, yeterli doku elde etmek ve tedavi amaçlı rezeksiyon yapmak için uygulanabilir. Bilateral, geniş yayılım gösteren ve rezeksiyon uygulanamayacak olgularda insizyonel biyopsi tanı için kullanılabilir (33).

### EVRELEME

Hastalığın yaygınlığının tanımlanması tedavi ve takip açısından önemlidir. Ann Arbor sınıflaması evrelemede kullanılmaktadır (32,34,35). Bu evreleme sistemi lenf nodülün tutulum sayısı, her iki diyaframlarda lenfatiklerin tutulup tutulmadığına, hastalığın yaygınlığına, ekstralenfatik tutulumu ve sistemik yakınmalara göre düzenlenmiştir (32,35). Akciğer lenfomalarının evrelemesi aşağıda verilmiştir.

Evre I: Yalnızca akciğer tutulumu (bilateral de olabilir),

Evre IIa: Akciğer tutulumu ve hiler lenfadenopati,

Evre IIb: Akciğer tutulumu ve mediastinal lenfadenopati,

Evre III: Akciğer ve diyafragma altındaki lenf bezlerinin tutulumu,

Evre IV: Ekstralenfatik organ veya dokuların bir veya birden fazlasının difüz olarak tutulumu (32).

Başlangıçtaki değerlendirmenin öykü, fizik muayene, hemogram değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, kreatinin, albumin ve LDH ölçümleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), akciğer grafisi, kemik iliği, akciğer, batin ve pelvisin kontrastlı BT ile yapılması önerilmektedir (12).

### TEDAVİ

PPL'de, tedavi seçimi tümörün histolojik subtipine, tümör yüküne ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığına bağlı olmakla beraber bunların içinde en önemli faktör, tümörün histolojik tipidir (12).

Yaygın olmayan lokalize hastalıkta cerrahi ile lezyon çıkarıldıktan sonra takip uygulanabilir. Nüks oluşmasında ise günlük 2 ile 4 mg klorambusil verilebilir. Hacimli tümörlerde ise siklofosfamid, vinkristin ve prednizon (CVP) üç hafta ara ile altı veya sekiz kür uygulanabilir (12).

Düşük dereceli plazmositik değişim gösteren B-hücreli lenfomalarda yakınmasız olgular takip edilebilir. Hacimli tümör varlığında ya da yakınmalı olgularda parsiyel veya tam remisyonu sağlamak amacıyla oral klorambusil veya intravenöz (IV) CVP tedavisi seçilebilir (12).

Orta ve ileri evredeki lenfomaların durumu farklıdır. Difüz B-hücreli lenfoma tedavisinde siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP) kullanılır (36). Hastanın yaşının 60'ın üzerinde olması, yüksek LDH düzeyi, "Eastern Cooperative Oncology" Grubu'nun performans skalasına göre performansın iki ile dört arasında olması, evre III/IV hastalık, ektranodal alanların tutulumu kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (12).

HL'nin küratif tedavisinde radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve otolog kemik iliği transplantasyonu kullanılır. Evre IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalarda başlangıçta seçilecek tedavi KT'dir (37). KT protokolünde adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD), nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin ve prednizon (MOPP) ve MOPP/ABVD tedavileri ile karşılaştırılmış, ABVD ve MOPP/ABVD tedavisinin MOPP'a göre daha üstün olduğu görülmüştür. Evre IIIA, IIIB ve IV'teki hastalarda tam remisyon %83 ve beş yıllık hastaliksız dönem %65 olarak bulunmuştur (38).

Çeşitli çalışmalarda lenfoma sonrası akciğer kanseri insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Yamata ve arkadaşları, PPL iki olguyu takip etmişler ve adenokarsinom geliştiğini görmüşlerdir (39). Bunun sebebini ise kullanılan KT ajanlarına bağlamışlardır.

### SONUÇ

PPL'ye nadir olarak rastlanır. NHL primer akciğer yerleşimi HL'ye göre daha sık görülür. Klinik ve radyolojik bulgular PPL için spesifik olmamakla beraber tanı doku örnekleri ile desteklenmelidir. PPL'nin sınırlı hastalıklarında cerrahi tedavinin yeri vardır, tedavi yanıtı ve prognozları iyidir.

### KAYNAKLAR

- Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Reactive pulmonary lenfoid disorder. *Histopatoloji* 1995; 26: 405-12.
- Gürkan ÖU. Lenfomaların akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks* 2001; 49: 509-13.
- Varona JF, GuerrJM, Grande C, et al. Primary pulmonary lymphoma: Diagnosis and follow up of 6 cases and review of an uncommon entity. *Tumori* 2005; 91: 24-9.
- Li G, Hansmann M, Zwingers T, et al. Primary lymphomas of lung: morfological, immunohistochemical and clinical features. *Histopatoloji* 1990; 16: 519-31.
- Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopatoloji* 1995; 26: 529-37.
- Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowicz B, et al. Lymphosarcoma: A review 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31-84.
- L'Hoste RJ, Flippa DA, Lieberman PH, et al. Primary pulmonary lymphomas: A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-406.
- Cadranel J, Wisz M, Antonie M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
- Haberman TM, Ryu JH, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 307-15.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1391-2.
- Cordier J, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in non-immunocompromised patients. *Chest* 1993; 103: 201-08.
- Herbert A, Wright DH, Isaacson PG, et al. Primary malignant lymphoma of lung. Histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 1984; 15: 415-22.
- Marchevsky A, Padilla M, Kaneko M, et al. Localized lymphoid nodules of the lung: A reappraisal the lymphoma versus pseudolymphoma dilemma. *Cancer* 1983; 51: 2070-7.
- Bolton Maggs PH, Colman A, Dixon GR, et al. Mucosa associated lymphoma of lung. *Thorax* 1993; 48: 670-2.
- Myers JL, Kurtin PJ. Lymphoid proliferative disorders of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds). *Pathology of the Lung*. New York: Thieme, 1995: 553-88.
- L'Hoste RJ, Flippa DA, Lieberman PH, et al. Primary pulmonary lymphomas: A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-406.
- Koss MN, Hocholzer L, Nichols PW, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma and pseudolymphoma of lung: A study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983; 14: 1024-38.
- Yousem SA, Weiss LW, Colby TV. Primary pulmonary Hodgkin's disease: A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1986; 57: 1217-24.
- Radin AL. Primary pulmonary Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 550-63.
- Rose RM, Grigas D, Strattemeir E, et al. Endobronchial involvement with non-Hodgkin' lymphoma: A clinical-radiologic analysis. *Cancer* 1986; 57: 1750-5.
- Packe GE, Edwards CW, Cayton RM. Non-Hodgkin' lymphoma of the bronchial mucosa presenting with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1985; 40: 954-5.
- Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK. Localized extranodal lymphomas. In: Keating A, Armitage J, Burnett A, Newland A (eds). *Haematological Oncology*. Cambridge: UK, Medical Review, 1992: 189-222.
- Filly P, Blank N, Castellano RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1976; 120: 277-81.
- Whitcomb ME, Schwarz MI, Keller AR, et al. Hodgkin's disease of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 79-85.
- Shahar J, Angelillo VA, Katz DE, et al. Recurrent cavitory nodules to Hodgkin's disease. *Chest* 1987; 91: 273-4.

26. Richardson GE, Longo DL. Multiple cavitary pulmonary nodules secondary to Hodgkin's disease. *Cancer* 1991; 68: 930-3.
27. Cartier Y, Johkoh T, Honda O, Müller NL. Primary pulmonary Hodgkin's disease: CT findings in three patients. *Clin Radiol* 1999; 54: 182-4.
28. Bazot M, Cadranet J, Benayoun S, et al. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. *Chest* 1999; 116: 1282-6.
29. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT finding in 31 patients. *AJR* 1991; 156: 711-4.
30. Houry MB, Goodwin JD, Halvorsen R, et al. Role of chest computed tomography in non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1986; 158: 659-62.
31. Poldoff DA. Diffuse lung uptake of Ga-67 citrated treated lymphoma: Another milestone on the road to understanding. *Radiology* 1996; 199: 319-20.
32. Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 510-4.
33. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 993-7.
34. Carbon PP, Kaplan HS, Mushoff K, et al. Report of committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
35. Lister TA, Crowter D. Staging for Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 696-703.
36. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-6.
37. Longo DL. The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 716-35.
38. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
39. Yamada T, Shinohara K, Takeda K, et al. Second lung adenocarcinoma after chemotherapy in two patients with primary non-Hodgkin lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 226-8.