

Bir Hasta Üç Malignite: Hodgkin Lenfoma, Maltoma, Akciğer Kanseri

One Patient, Three Malignancy: Hodgkin Lymphoma, Maltoma, Lung Cancer

Arzu Güler¹, Enver Yalnız¹, Emel Pala Özden¹, Emine Aysoy Kararmaz¹, Serpil Tekgül¹, Naime Taşdoğan¹, Zekiye Aydoğdu Dinç², Ümit Bayol³

¹İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İzmir, Türkiye

²İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Servisi, İzmir, Türkiye

³İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Servisi, İzmir, Türkiye

ÖZET

Yirmi yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı ve iki yıl önce larinks mukoza ile ilişkili lenfatik doku lenfoması (MALToma) tanısı ile radyoterapi, kemoterapi almış ve tedavisini tamamlayarak, kür elde edilmiş olan, altmışüç yaşında erkek hasta öksürük ve kanlı balgam şikayeti ile servisimize yatırıldı. Fizik muayenesinde sol hemitoraksta sağa göre solunum sesleri az alındı. Akciğer grafisi ve toraks BT' de sol hiler bölgede, 6x5x5cm çaplı, malign görünümlü, hiler vasküler yapılara invaze kitle lezyonu izlendi. Hastaya bronkoskopi yapıldı ve endobronşiyal lezyon izlendi. Biyopsi patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı. Hastaya evre 3B akciğer karsinomu tanısı ile kemoterapi ve radyoterapi uygulandı ve halen tedavisi sürmektedir. Aynı hastada lenfoma, MALToma ve karsinoma birlikteliğinin nadir görülmesi nedeniyle, literatür bilgileri eşliğinde sunmayı uygun bulduk. (*Tur Toraks Der 2010; 11: 187-90*)

Anahtar sözcükler: Hodgkin lenfoma, MALToma, akciğer kanseri

Geliş Tarihi: 22.01.2008

Kabul Tarihi: 15.07.2008

ABSTRACT

A sixty-three-year-old man who had had Hodgkin lymphoma twenty years earlier and laryngeal mucosa associated lymphatic tissue lymphoma (MALToma) two years earlier and had been treated with radiotherapy and chemotherapy was admitted to our ward with cough and hemoptysis. Physical examination revealed decreased breath sounds on the left hemitorax in comparison to the right. On chest x-ray and thoracic CT, at the left hilar region, there was a 6x5x5cm-sized, malignant-appearing mass with invasion to the hilar vascular structures. An endobronchial lesion was seen on fiberoptic bronchoscopy. The histology of the biopsy specimen was reported as squamous cell carcinoma. The patient was treated with chemotherapy and radiotherapy with the diagnosis of stage 3B lung carcinoma and is still on treatment. We want to present this case with literature reviews, as lymphoma, MALToma and carcinoma in the same patient is extremely rare. (*Tur Toraks Der 2010; 11: 187-90*)

Key words: Hodgkin's lymphoma, MALToma, lung cancer

Received: 22.01.2008

Accepted: 15.07.2008

GİRİŞ

Lenfoma yoğun bir kemoterapi kombinasyonu ile kür elde edilebilen bir hastalıktır. Ancak bu tedavi rejimlerinin yıllar sonra sekonder malign neoplazmlarda artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu maligniteler, akut lösemi ve myelodisplastik sendrom gibi hematolojik maligniteler ya da, tiroid karsinomu, osteosarkom, akciğer karsinomu, Willm's tümörü, retinoblastom, santral sinir sistem tümörleri gibi solid tümörler şeklinde görülebilmektedir [1,2].

Aynı hastada Hodgkin lenfoma, ardından MALToma ve karsinomanın nadir görülmesi nedeniyle, literatür bilgileri eşliğinde sunmayı uygun bulduk.

OLGU

Altmış-üç yaşında erkek hasta, onbeş - yirmi gündür olan öksürük, kanlı balgam, halsizlik yakınmaları ile baş-

vurdu. Özgeçmiş sorgulandığında; 1987 yılında boyun servikal lenfadenopati biyopsisi ile Hodgkin lenfoma tanısı konularak radyoterapi, 6 kür COPP (siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kemoterapisi uygulanmış ve kür elde edilmiş. 1995 yılında ise, ses kısıklığı nedeniyle alınan laringeal biyopsi sonucunda MALToma (mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun lenfoması) tanısı olarak, 6 kür COPP kemoterapi rejimi almış ve kür sağlanmış olduğu öğrenildi. Sigara içme öyküsü 50 paket/yıld.

Fizik muayenede; arteriyel kan basıncı: 120/70mmHg olup, solunum sistemi muayenesinde sol hemitoraksta solunum sesleri sağa göre az alındı, diğer sistem muayene bulguları olağandı.

Laboratuvar değerlerinde; eritrosit sedimentasyon hızı 76mm/saat, bunun dışındaki biyokimyasal ve hematolojik parametreler normal sınırlarda idi.

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi, 25-29 Nisan 2007, Kemer, Antalya

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Enver Yalnız, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İzmir, Türkiye Tel: +90 232 373 76 04 Faks: +90 232 458 72 62 E-posta: drenveryalniz@ttmail.com

doi:10.5152/ttd.2010.31

Akciğer grafisinde, sol akciğerde hacim kaybı, solda ikinci-üçüncü ön kotlar hizasında, parahiler alanda sınırları düzensiz, yaklaşık 4cm çaplı, heterojen dansite artışı izlendi (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol hiler bölgede, 4cm çaplı, malign görünümlü, hiler vasküler yapılar invazyonu net ayrılanamayan kitle lezyonu saptandı (Şekil 2).

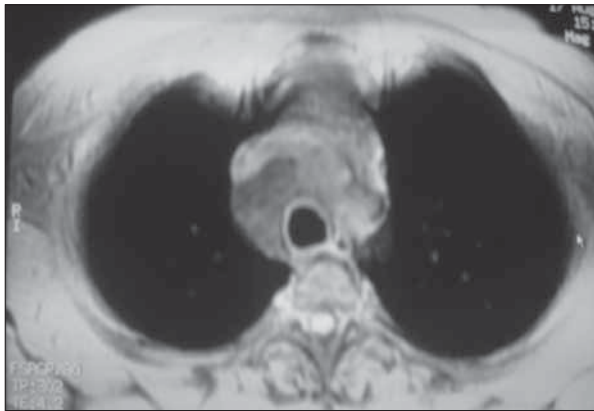
Hastaya fiberoptik bronkoskopi yapıldı ve endobronşiyal lezyon izlenmedi. Yapılan transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBiAB) ve bronş aspirasyon patoloji sonucu benign idi. İkinci kez yapılan bronkoskopisinin bronş aspirasyon sitolojisi malign (karsinom lehine) olarak raporlandı, ancak karsinoma/lenfoma ayırımı açısından doku biyopsisi önerildi.

BT eşliğinde tru-cut biyopsi ile lezyona ulaşılmasına üzerine; hasta operasyon amacıyla cerrahi kliniğine nakil verildi. Lezyonun vasküler yapılar invaze olarak değerlendirilmesi sonucu, operasyon için uygun bulunmayan hasta hematoloji bölümüne yönlendirilerek taburcu edildi. Ancak takiplerine devam etmeyen hasta dört ay sonra radyolojik progresyon ile başvurdu.

Yeni toraks BT'de sol hiler bölgede, vasküler yapılar invaze 6x5x5cm'lik malign görünümde kitle lezyonu

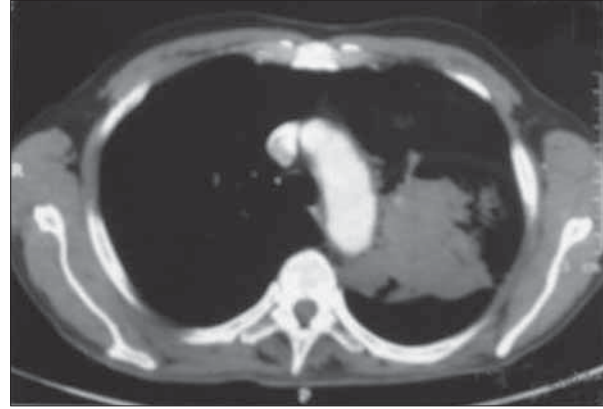


Şekil 1. PA Akciğer grafisi: Sol hemitoraksta hacim kaybı, sol parahiler alanda, 2-3. ön kotlar hizasında, sınırları düzensiz, yaklaşık 4 cm çaplı heterojen dansite artışı

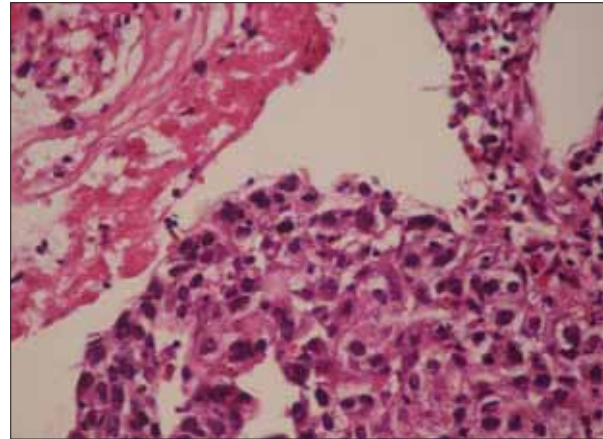


Şekil 2. Toraks BT mediasten pencere kesiti: Sol hiler bölgede, 4cm çaplı, malign görünümde, hiler vasküler yapılar invazyonu net ayrılanamayan, sol akciğerde volüm kaybına neden olan kitle lezyonu

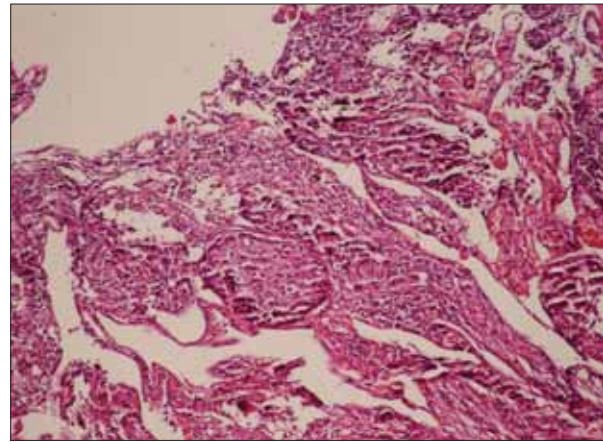
izlendi (Şekil 3). Tekrar yapılan bronkoskopi işleminde; sol üst lop apikoposterior segment tümöral lezyonla tam tıkalı olarak izlendi, alınan bronş aspirasyonu, endobronşiyal biyopsi ve TBiAB patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı (Şekil 4,5,6). Evreleme amaçlı yapılan batın ultrasonografisinde metastaz saptanmadı.



Şekil 3. İkinci başvuru Toraks BT mediasten pencere kesiti: Sol hiler bölgede, vasküler yapılar invaze 6x5x5cm'lik malign görünümü kitle lezyonu izlendi



Şekil 4. Bronkoskopik biyopsi: tümör adası ve keratin içinde nekrotik tümör hücreleri (HEx200)



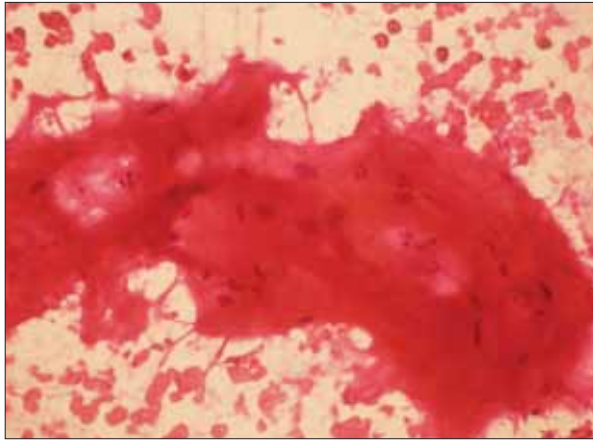
Şekil 5. Bronkoskopik biyopsi: submukozada yerleşmiş, solid dizilmiş geniş sitoplazmalı atipik hücrelerden oluşan tümör adaları (HEx100)

ECOG 1 olan hastaya, T4N0M0 (Evre 3B) skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanısı ile Cisplatin-Gemcitabin kemoterapi rejimi verilmesi uygun görüldü. İki kür kemoterapi sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde regresyon saptanan (Şekil 7) hasta için radikal radyoterapi planlandı ve halen radyoterapi almaktadır.

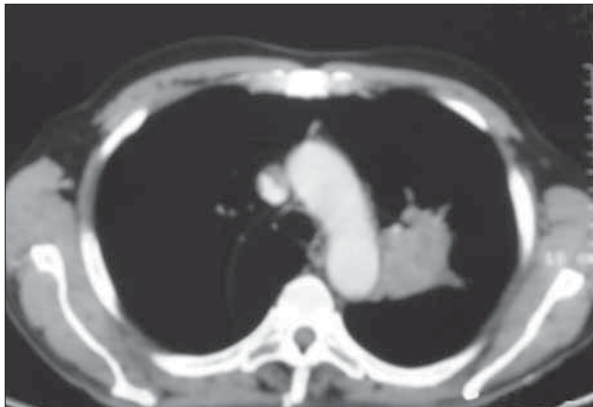
TARTIŞMA

Modern kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler göstermektedir ki; Hodgkin lenfomalı hastaların çoğunda artık kür elde edilebilmekte ve sağ kalım süreleri uzamaktadır. Sağkalımdaki gelişmelerin sonucu olarak, tedavinin uzun dönem komplikasyonlarının bilinmesi önemli hale gelmektedir. Bu komplikasyonlar; endokrin fonksiyon bozukluğu ve fertilité, kardiyovasküler morbidite ve mortalite, kemik metabolizması ve psikososyal fonksiyon bozuklukları ile artmış ikincil malign hastalık gelişim riskini kapsamaktadır [1,3-9].

Hodgkin hastalığı sonrası sekonder malignite ilk olarak 1970'li yılların başlarında tanımlanmıştır. Pek çok eski çalışma, alkilleyici kemoterapi rejimlerinin kullanımı ile ilişkili olarak akut lösemi riskinde artış rapor etmiştir [2,7,9]. Fakat son çalışmalarda, özellikle; 15 yıl veya daha sonrasında gelişmiş solid tümörlerin ikincil malignensilerin en önemli subtipi olduğu ve olguların çoğundan sorumlu



Şekil 6. TBIAB yaymasında keratin içinde atipik skuamöz hücre nüveleri (HEx400)



Şekil 7. Re-evreleme Toraks BT mediasten pencere kesiti: Tümörde regresyon mevcut

oldukları belirtilmiştir [3,10]. Andrea K. N ve arkadaşları çalışmalarında, Hodgkin hastalığı sonrası en sık gelişen maligniteleri; meme , akciğer kanseri, akut lösemi, Non-Hodgkin lenfoma, gastrointestinal kanser, sarkom, baş-boyun kanseri, melanom, tiroid kanseri ve multipl myelom olarak sıralamışlardır [4]. Ortalama her 6 Hodgkin lenfoma tanılı hastanın birinde, tedavi sonrası 15 yıl içerisinde ikincil bir kanser gelişimi beklenmektedir [9]. Çelik ve arkadaşları'nın sunduğu olguda Evre IA Hodgkin lenfoma tanısı ile baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastada 7 yıl sonra ikincil akciğer kanseri tanısı konmuş [11].

Birçok araştırma, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda sekonder malignite olarak en sık akciğer kanseri (%36-%90 ile) görüldüğünü belirtmiştir. Mudie ve arkadaşları çalışmalarında Non-Hodgkin lenfoma sonrası ikincil malignite olarak akciğer kanseri ve akut lösemi riskini anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır [8].

Bu makalede sunulan olguda, ilk önce Hodgkin hastalığı, bu tanıdan 18 yıl sonra Non-Hodgkin lenfoma ve en son olarak akciğer kanseri gelişmiştir.

Lenfoma hastalarında, sekonder malignite gelişiminde rol oynayan faktörler arasında; radyoterapi, kemoterapi, maligniteye genetik predispozisyon, hücre onarım mekanizmalarında yetersizlik ve immünosupresyon suçlanmıştır [1,7]. Yapılan birçok çalışmada, Hodgkin hastalığı tanısı ile tek başına radyoterapi almış olan hastalara kıyasla; kombine tedavi modaliteleri uygulanmış hastalarda ikincil malignite gelişim riski daha yüksek bulunmuştur [4].

Lorigan ve arkadaşları sundukları derlemede: öncesinde Hodgkin lenfoma tanısıyla tedavi almış hastalarda, akciğer kanser gelişim riskini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve bu riskin zamanla arttığını, özellikle tedaviden 20-25 yıl sonra pik yaptığını, 45 yaş ve sonrasında tedavi edilen hastalarda mutlak riskin maksimum olduğunu belirtmişlerdir [3]. Bizim olgumuz, 45 yaşında Hodgkin hastalığı tanısı almış ve ilk tanıdan 18 yıl sonra ikinci malignitesi, 20 yıl sonra da üçüncü malignitesi gelişmiştir.

32591 Hodgkin lenfomalı hasta ile yapılan bir çalışmada; 30 yaşından önce tedavi edilmiş hastalarda en yüksek mutlak risk meme kanseri; 31-60 yaş arası hastalarda akciğer kanseri; 60 yaş ve üzeri hastalarda ise akciğer kanseri ve Non-Hodgkin lenfoma olarak bulunmuştur. Yaşı daha ileri hastalarda riskin neden yüksek olduğu tam aydınlatılamamıştır. Ancak ileri yaşta antikanser tedavilerin, artmış sigara içim süresinin daha çok genetik hasara yol açtığı öne sürülmüştür [3,10]. 40 yaşından sonra Hodgkin hastalığı tanısı ile tedavi başlanmış olan ve son 10 yıldır tedavi almayan her 1000 hastanın, 50-150'sinde, 5 yıllık sürede akciğer kanser gelişimi beklenmektedir [3]. Erkeklerde, akciğer kanser gelişim mutlak riski daha yüksek bulunmuştur [3,6-8]. Sigara içimi, radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin sinerjik etkisiyle akciğer kanser gelişim riski belirgin olarak artmaktadır [3,6]. Bizim vakamızda da sigara içim öyküsü 50 paket/yıld ve hasta kombine tedavi rejimi görmüş idi.

Tedavi siklus sayısı arttıkça akciğer kanser gelişimi anlamlı ölçüde artmaktadır [3,12]. Travis ve arkadaşları

Hodgkin hastalığı tanısı ile MOPP kemoterapi rejimi (Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) kullanımı sonrası akciğer kanser gelişim riskini daha yüksek bulmuştur [6,12]. Yine 2456 Non-Hodgkin lenfoma tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, COPP kemoterapi sonrası akciğer kanser relatif riski anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [8]. Mekanizma tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, alkilleyici ajanların direkt DNA üzerine etkisi, mutajenik ve karsinojenik DNA eklenimi, p53 gen mutasyonları, tütün metabolitleri, kümülatif olarak ajanların kullanımı pulmoner karsinogenezisde etkili olabileceği ifade edilmiş, ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [1,12,13]. Bizim olgumuza da, birinci malignitesi için 6 siklus COPP, ikinci malignitesi için de 6 siklus COPP kemoterapi rejimi uygulanmıştır.

Travis, Gilbert, Swerdlow ve arkadaşları kemoterapi ile ilişkili akciğer kanseri subtiplerini incelediklerinde, skuamöz hücreli kanser riskini yüksek bulmuşlardır [3,6,12]. Benzer şekilde; bizim olgumuz da skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı almıştı. Hastamızda sigara içim öyküsü, radyoterapi ve kemoterapi rejimlerinin uygulanmış olmasının, akciğer kanser gelişimi için risk oluşturduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarda; takip süresince ikincil hastalık, organ ve sistem disfonksiyonları ve ikincil malignite gelişimi gözönünde bulundurulmalı, takip ve kontrollerinin değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yamada T, Shinohara K, Takeda K, et al. Second lung adenocarcinoma after combination chemotherapy in two patients with primary Non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:226-8.
2. Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO. Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982;307:965-71.
3. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:773-9.
4. Ng AK, Bernardo MVP, Wellwer E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long term risks and risk factors. *Am J Hematol* 2002;100:1989-96.
5. Rueffer U, Josting A, Franklin J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's lymphoma study group: incidence, treatment, and prognosis: American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;7:2026-32.
6. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: A nested case-control study of the relation to treatment. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 2001;6:1610-8.
7. Oliphant L, McFadden RG. Lung cancer following therapy for Hodgkin's disease. *CMAJ* 1985;132:533-5.
8. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after Non-Hodgkin's lymphoma: A British Cohort Study: American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006;24:1568-74.
9. Boice JD Jr. Second cancer after Hodgkin's disease- the price of success? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:4-5.
10. Dore G, Metayer C, Curtis R, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;16:3484-92.
11. Çelik A, Kulun S, Fen T, ve ark. Lenfoma nedeniyle uygulanan radyoterapi sonrası sekonder maligniteler-Olgusu. *Marmara Medical Journal* 2006;19:80-5.
12. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-92.
13. Soperi ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-56.