

Mediyastinal Lenfomanın Tanı ve Tedavisi

Mehmet Bilgin, Leylagül Kaynar

MEDİYASTEN ANATOMİSİ

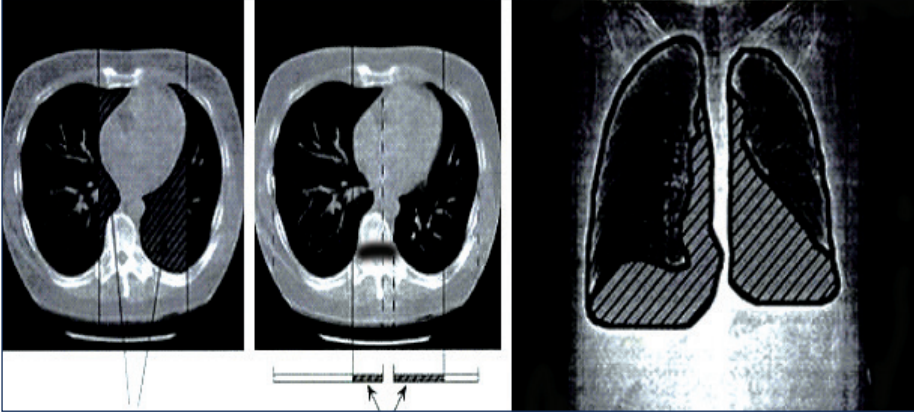
Yanlarda mediastinal plevralar, üstte mediastinal inlet, aşağıda diyafragma, önde sternum, arkada ise vertebral kolonun önünden geçen longitudinal spinal ligamanın yaptığı boşluk mediyaşten olarak tanımlanır.

Mediyasten çeşitli yayınlara göre üçe ya da dörde ayrılır. Bunlar; ön (prevasküler), üst, orta (Viseral) ve arka mediyaşten şeklinde ya da antero süperior, orta (viseral) ve arka mediyaşten şeklinde ayrılabilir. Temel olarak mediyaştenin bir viseral bir de boşluk olan kısımları mevcuttur (**Resim 1**). Chotos (1) kardiyak, mediyaştenal ve sub diyafragmatik alanların toraks boşluğunun ortalama %26.4'ünü kapladığını ifade etmiştir.

Mediyastende yer alan oluşumlara bakılacak olursa; anterosüperior mediyaştende daha sık olmak üzere mediyaştenin her tarafında lenf nodları görülebilir. Mediyastende görülen tümörler yetişkinlerde en sık Timik Neoplazmlar (%17), lenfoma (%16), nörojenik tm'ler (%14), germ hücreli tm'ler (%11) yer alır. Çocukluk çağında malignite eğilimi artar ve ort. %50'si lenfoma ve ikinci sırada nörojenik neoplazmlar görülür. Tüm yaş gruplarında en sık malign neoplazm lenfomadır.

Mediyasten, toraks duvarı ve kısmen olsa da diyafragmanın hemen altında yer alan lenfatiklerin drene olduğu zengin bir lenfatik ağa sahiptir. Bu lenf nodları buradan köken alan inflamatuvar, primer veya metastatik tümoral oluşumların sahasında yer alır.

Lenfomalar lenfosit ve öncülerinin genel olarak bağışıklık sisteminin hücresel elemanlarının malign neoplazmlarıdır. Lenfomalar hücre büyüklüklerine göre küçük, büyük-karışık olarak dizilimlerine göre de nodüler ve yaygın olarak sınıflandırılmıştır. Doğru bir histopatolojik sınıflandırma uygun bir tedavi için çok önemlidir. Sıklıkla kullanılan



Resim 1. Mediyastinal boşluklar.

REAL (Revize edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma) (2) ve son yıllarda ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (3) tarafından yapılan sınıflandırmalardır. Bu sınıflandırmalarda morfolojinin yanı sıra immünojenik ve moleküler özelliklerine göre lenfomanın alt gurupları tanımlanmıştır. Daha sonra ise klinik kullanım için alt guruplara göre mediasten odaklı modifiye bir sınıflandırma tanımlanmıştır (4). Her Lenfoma alt grubu mediasten ve akciğerleri tutabilirken, çok azı da izole mediastinal veya pulmoner kitle yapar. Özellikle toraks tutulumu gösteren tipler Hodgkin hastalığı, büyük hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve pulmoner mukozaya bağımlı lenfoid doku (MALT) lenfomasıdır. Hodgkin Lenfoma her yıl ABD’de saptanan yeni 7.400 olgu ile Non-Hodgkin lenfomaya göre daha az görülür. Hodgkin lenfoma sıklıkla toraks içi yapıları ve genellikle mediastinal lenf nodlarını tutar; fakat sınırlı ve izole intratorasik tutulum olguların %3’ünde gözlenir (5). Mediastinal lenfadenopatiye bağlı öksürük ve göğüs ağrısı sık gözlenir.

Anamnezde büyüyen mediastinal kitleye bağlı olarak göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, stridor, wheezing ses kısıklığı, yutma güçlüğü, vena kava superior sendromu (VCSS) vardır. VCSS, Hodgkin lenfomaya göre lenfositik lenfoma ve büyük hücreli lenfomada daha sık görülür. Bazen perikardiyal sıvıya bağlı perikardiyal tamponat gelişebilir. Olguların bazılarında da mediastinal lenfadenomegalie bağlı hiç bir semptom da olmayabilir ya da mediastinal lenfadenomegali rastlantısal olabilir.

TANI

Tanıda radyolojinin yeri önemlidir. En sık kullanılan radyolojik yöntemler.

1. Direkt grafiler (DG),
2. Bilgisayarlı tomografi (BT),

3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG),
4. Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA).

İlk tanıda direk grafiler önemli olmakla birlikte Mediyastinal kitlelerde radyolojik tanı için altın standart Bilgisayarlı Tomografidir. Özellikle aksiyal düzlemde kesitler çoğunlukla tanıda yardımcıdır. Ayrıca, BT kılavuzluğunda biyopsi yapılabilir. MR da BT2'ye eşdeğer hatta lezyonun iç yapısını değerlendirmekte BT'den üstün olduğu kabul edilebilir. Ayrıca, MR'da radyasyonun olmaması da MR'ın üstünlüğü sayılabilir. Aort anavrizması veya aort diseksiyonunda MR anjiyografi kateterizasyon olmadan uygulanabilir.

Modern radyografik incelemelerdeki gelişmelere rağmen mediyastinal kitlelerde invaziv yöntemlere ihtiyaç vardır. Seçilmiş hastalarda endoultrasonografi ile yapılan özefagoskopi bronkoskopi veya perkütan yöntemlerle yapılan iğne aspirasyon biyopsileri ile sitolojik teşhis konulamadığı durumlarda büyük parça alma gerekliliği açığa çıkmaktadır. Primer medisastinal lenfomalı olgularda doku tanısı gerekir. Son yıllarda lenfomaların immünolojisi ve moleküler biyolojisi alanındaki gelişmeler tanısız açıdan çok yardımcı olmuştur. Alınan örnekler izotonik solüsyonlar içinde patolojiye gönderilmektedir. Özellikle Lenfomalarda büyük biyopsi ve lenf nodundan kapsül almak önemlidir.

İnvaziv Tanısal İşlemler

İnvaziv girişimler özellikle mediyasten kitlelerde lenfomanın ayırımında önemlidir. Laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile olası tanı düşünülse de lenfoma tanısı mutlaka histopatolojik olarak konulmalıdır. Bu tedavi için vazgeçilmezdir. Bu biyopside lenf nodunun kapsülünü içerecek şekilde ve büyüklükte bir biyopsi olmalıdır.

Transtorasik İğne Biyopsisi

Özellikle periferik lezyonlarda sık kullanılan bir yöntemdir. Sıklıkla BT eşliğinde yapılır. Transtorasik iğne aspirasyonu hızlı ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen sadece sitolojik inceleme için örnek alınabilir. Fakat doğru bir sınıflandırma için hücrelerin dizilim yapısı önemli olduğu için sitoloji tek başına yetersiz kalır. Lenfoma dokusunda mediyastinal hodgjin ve non-Hodgkin lenfomada sık gözlenen aşırı bir fibrosis varsa TTİA ile az miktarda hücre alınabileceği için immünofenotiplendirme açısından yetersiz kalır.

Lenfoblastik Lenfomada fibrosis olmadığı, tipik görünüm ve immünofenotipe sahip olduğu için TTİA tanısal olabilir. Yüksek grad gösteren bu tip lenfomada vena cava superior sendromu, şiddetli nefes darlığı gözlenir ve hızlı ilerler. Erken tanı erken tedavi için önemlidir.

TTİA'nın tanısal değerinin araştırıldığı benign ve malign toplam 189 örnekli bir seride lenfoma tanısı konulan 28 olgunun 15'inde (%53) tanıyı doğrulamak için cerrahi biyopsi gerekmiştir (6). TTİA ile büyük hücreli lenfoma gibi sklerozan ve nodüler sk-

lerozan özellikler içeren alt gruplarda undiferansiye karsinomlar ve melanomalardan ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur. Palpe edilebilir, lenf nodlarından yapılan TTIA, 591 oranında doğru tanı koyabilmesine rağmen aynı doğruluk oranı mediyastinal lenf nodları için doğru değildir (7).

Biyopsi Öncesi Kortikosteroidler

Tümör yanıtı oluşabileceği için lenfoma şüphesi varsa biyopsi öncesi kortikosteroidler kesilmelidir. Lenfoblastik lenfomalar dışında steroid tedavisinden sonra 24-48 saat içinde biyopsi yapılabilir. Fakat yine de biyopsi öncesi steroid tedavisi sadece hayati tehdit eden hava yolu obstrüksiyonu varsa verilmelidir. Vena cava süperior sendromlu olgularda genellikle semptomlar hayati değildir, bu nedenle biyopsi alınmadan steroid tedavisi verilmemelidir. Oysa lenfoblastik lenfoma ön tanısı varsa steroid tedavi öncesi olgulardan en kısa sürede biyopsi alınmalıdır.

Anterior Mediastinotomi

Mc Neil ve *Chamberlain* tarafından 1966'da tarif edilmiş bir methoddur (8). Özellikle subaortik, paraaortik lenf nodlarına ve anterior mediyastene erişim için kullanılır. Lenfomanın sıklıkla ön mediyastende yer aldığı düşünülürse lenfoma tanısı için en önemli invaziv tanı yöntemi olduğu söylenebilir.

Genellikle sternum lateralinden 2-3 kot hizasından 2-3 cm cilt insizyonu ile başlanır. İnterkostal aralık yeterli olmazsa kısa bir kartilaj rezeksiyonu sonrası mediyastinal aralığa girilir. Ön mediyastende yer alan lenfoma için buradan biyopsi almak oldukça kolaydır. Direkt kitleden biyopsi alınabilir. Şayet sol 5. ve 6. mediyastinal LAP'lara ulaşım istenirse mediyastinoskop sokularak aort ile pulmoner arter arasından bu bölge lenf nodları diseke edilebilir.

Mediastinoskopi

Carlens 1959'da günümüzde tüm dünyada kullanılan servikal mediastinoskopiye tariflemiştir (9). Özellikle paratrakeal lenf nodlarının tutulduğu lenfoma dışında granülatöz hastalıklarda ve akciğer kanserinin mediyastinal tutulumunun gösterilmesinde önemlidir. Çok düşük komplikasyon ve mortalite oranı ile servikal mediastinoskopi ya da buna ilave edilen bir monitör ile video yardımcı mediastinoskopi kullanılabilir. Mediastinoskopi ile güvenli biyopsiler alınabilir. Hatta lenf nodları total olarak da çıkarılabilir. Geniş serilerde mortalite oranı %0-0.08 arasında değişir. Bildirilen en yüksek komplikasyon oranı %3'ü geçmez. Olguların, ancak %0.5'inde majör komplikasyon görülür (10). Standart servikal mediastinoskopinin varyasyonları olarak ekstented servikal mediastinoskopi ya da video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) vardır.

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Son yıllarda yaygın kullanılan bu yöntem mediastinal kitlelerden biyopsi almakta yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten yerleşimli lenfadenopatilerde konvansiyonel cerrahi dışı girişimler ile teşhis konulma olasılığı %40 olarak bildirilmiştir (11). VATS ile mediastinal kitle özellikle de timoma ve lenfoma da biyopsi alınmasına karşı çıkan ekoller vardır. Çünkü biyopsi sırasında plevraya dökülen hücrelerin plevra metastazlarına sebep olabileceği düşünülmektedir. Ancak majör cerrahi öncesi uygun tedbirler alınarak hastaya en az zarar verme prensibi ile uygun hastalarda VATS yapılabilir.

Sternotomi ve/veya Torakotomi

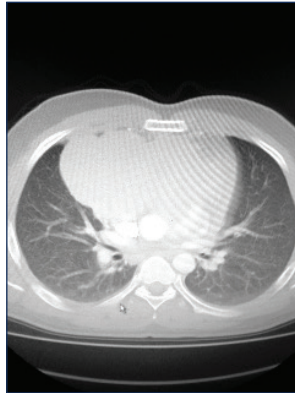
Lenfomalarda sternotomi ve torakotomi tanı için uygun yöntemler değildir. Ancak bazen tanın kuşkulu olması ya da minimal invaziv işlemlerin başarısızlığında düşük oranda da olsa kullanılabilir.

PRİMER MEDİASTİNAL B HÜCRELİ LENFOMA (PMBL)'DA TEDAVİ ÖNCESİ HAZIRLIK

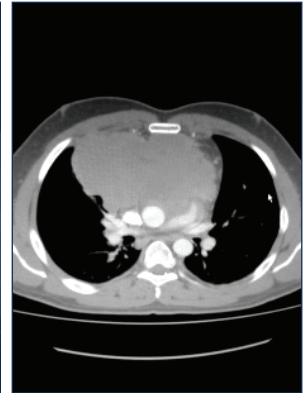
Diğer diffüz büyük B hücreli lenfomalarda yapılan tedavi öncesi değerlendirme ile aynıdır. Öncelikle hastalığın yaygınlığı ve tutulum yerleri belirlenmelidir (**Resim 2-4**). Ayrıntılı fizik muayene (Waldeyer halkasının değerlendirilmesi dahil), hastanın performans durumu, B semptomlarının varlığı, tam kan sayımı, laktik dehidrojenaz, ayrıntılı metabolik panel, ürik asit, kontrastlı göğüs/abdominal/pelvik tomografi veya PET-CT, kemik iliği biyopsisi, hepatit B testi yapılmalıdır. Antrasiklin bazlı tedavi ve-



Resim 2. PA akciğer grafisi (B-hücreli diffüz Lenfoma).



Resim 3. Bilgisayarlı toraks tomografisi (B-hücreli diffüz lenfoma).



Resim 4. Bilgisayarlı toraks tomografisi (B-hücreli diffüz lenfoma).

rilecek hastalarda kalbin ekokardiyografi veya radyonüklid ventrikülografi (MUGA) ile değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi sonrası radyolojik değerlendirme yapılırken mutlaka PET-CT kullanılmalıdır (12).

PMBL'de Tedavi

PMBL'da başlangıç tedavisi oldukça önemlidir. İlerleyici ve tekrarlayan hastalıkta kurtarma tedavilerinin etkinliği oldukça sınırlıdır. Bu nedenle hedef ilk tedavide kür elde etmektir (13). PMBL'daki prospektif çalışmalar sınırlı sayıdadır ve standart bir tedavi yoktur. Yine de bunların değerlendirilmesi ile birkaç önemli sonuca ulaşılmıştır:

1. Rutin olarak mediastinal radyoterapinin (RT) kullanımını gerektiren standart immüno-kemoterapiler ile çoğu hastada yeterli tümör kontrolü sağlanamamıştır.
2. Geç dönem önemli yan etkileri olan RT uygulandığında dahi hastaların %20'sinde hastalık ilerler.
3. Daha agresif kemoterapi daha iyi sonuçla birlikte (14).

Bununla birlikte hastalığın genç popülasyonda daha sık görüldüğü göz önünde bulundurulur ise bu grup hastada en fazla kür ihtimalini sağlayacak tedavi ile birlikte uzun dönem morbiditenin en aza indirilmesi önemlidir (13,14). Tedavi seçimi yapılır iken hipotiroidizm, aterosklerotik kalp hastalığının hızlanması, akciğer ve meme kanseri gibi RT'nin uzun dönem etkileri özellikle genç hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır (15).

İlk sırada uygulanacak standart tedavi tartışmalı olsa da önerilen rejimler:

- R-CHOP (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednison) (6 uygulama)+ RT. Beş yıllık toplam yaşam oranı farklı çalışmalarda %79-90 arasındadır (12,16).
- Doz ayarlanmış EPOCH-R (etoposid, prednison, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin + rituksimab) (6 uygulama) sonrasında PET-CT ile değerlendirildiğinde eğer sebat eden lokal hastalık var ise RT uygulanmalıdır. Bu tedavi ile %97 beş yıllık sağ kalım oranı bildirmiştir (12,14). Eğer PET-CT pozitifliği nedeni ile ilave tedavi verilecek ise yeniden biyopsi alınarak hastalık varlığı doğrulanmalıdır (12).
- R-CHOP (4 uygulama) sonrası R-ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) (3 uygulama) RT verilebilir veya verilmez. RT verilmemiş 56 hastada üç yıllık sağ kalım oranı %88'dir (12,16).

Tam remisyon elde edilen PMBL nüks oranı diğer diffüz büyük B hücreli lenfomali hastalardan daha azdır. Genellikle ilk 12 ayda ortaya çıkar ve tam yanıtta iki yıl sonra nadir görülür. Nüksü belirlemek için sadece fonksiyonel görüntüleme tek başına yeterli değildir, mutlaka histolojik doğrulama yapılmalıdır. Nüks sonrası uygulanacak

kurtarma tedavisi diğer diffüz büyük B-hücreli lenfomalarda olduğu gibi, daha önce kullanılan ajanlar ile çapraz direnç göstermeyen ajanlar ile yeniden indüksiyon tedavisi sonrası uygun hastalarda olog kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi ile konsolidasyon yapılmalıdır (13).

KAYNAKLAR

1. Chotas HG, Ravin CE. *Radiology*, November 1994.
2. Haris NL, jaffe ES, Stein H, et al. A revised European american calcification of lymphoid neoplasms a proposal from the international study group . *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
3. jaffe ES, Haris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumors of hemotopoetic and lymphoid tissues. In Kleihues P, Sobin LH, eds. *World Health Organization*.
4. Hidderman W, Longo DJ, Coiffer B, et al. Lymphoma classification – the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996;88:4085-4089.
5. Johnson DW, Hoppe RT, Cox RS, et al. Hodgkin's disease limited to intrathoracic sites. *Cancer* 1983;52:8.
6. Powers CN, Silverman JF, Geisenger KR, et al. Fine needle biopsy aspiration of the mediastinum: a multiinstitutional analysis. *Am J Clin Pathol* 1996;105:168.
7. Stewart CJ, Duncan JA, Farquharson M, et al. Fine Needle aspiration cytology diagnosis of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *J Clin Pathol* 1998;51:197.
8. Mc Neil TM, Chamberlain JM: Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966;2532-9.
9. Carless E: Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Chest* 1959 ;36:343-52.
10. Pubaka H, Complikacion of mediastinoscopy. *J Laryngol Otol* 1989;103;312-5.
11. Ribet M, Cardot G. Approach to anterior mediastinal tumors. *Ann Chir* 1993;47:161-166.
12. National Comprehensive Cancer Network-NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas version 5.2014. available at.
13. Johnson PW, Davies AJ . Primary Mediastinal. B-Cell Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:349-358.
14. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH- rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408–1416.
15. Hamlin PA. Evolving Treatment Paradigms for Primary Mediastinal Diffuse Large B- Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2014;32:1751-1753.
16. Dabrowska-Iwanicka A1, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014 Sep;9(3):273-283.

