HER YÖNÜYLE AKCİĞER PATOLOJİSİ

PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU
PULMONER PATOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU

Editör
Büge ÖZ

Yardımcı Editörler
Şebnem BATUR - Pınar FIRAT - Halide Nur ÜRER - Kürşat YILDIZ

© Bu kitabın Türkçe yayın hakları O'TIP Kitabevi ve YAYINCILIK'a aittir.
Bu eserin bütün hakları saklıdır. Yayınevinden yazılı izin alınmadan kısmen veya tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.
Kitap içeriğindeki bilimsel ve etik unsurların sorumluluğu bölüm yazar/yazarlarına aittir.

1. Baskı / Haziran 2022 / ISBN 978-605-9259-32-3
Baskı: O'TIP KİTABEVİ ve YAYINCILIK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Poliklinik Giriş Katı İnciraltı Yerleşkesi Balçova/ İzmir
Şaireşref Bulvarı 86/A - Alsancak - İzmir
Tel. (0)232 412 2050 - (0)532 214 43 16
Sertifika No: 41985
Ofset Hazırlık: Zübeyde Aktaş

Yayın ve Dağıtım: O'TIP KİTABEVİ ve YAYINCILIK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Poliklinik Giriş Katı İnciraltı Yerleşkesi Balçova / İzmir
Tel. (0)232 4122050 - (0)532 214 43 16
Şaireşref Bulvarı 86/A - Alsancak İzmir
Sertifika No: 41985
www.otipkitabevi.com.tr
otipkitabevi@otipkitabevi.com

O'TIP KİTABEVİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM - 1

AKCİĞERİN NON-NEOPLASTİK LEZYONLARI

Anatomi ve Histoloji 1
Gelişimsel Anomaliler ve Pediatrik Akciğer Hastalıkları 11
İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Bronkoalveoler Lavajın Yeri 27
Hava Yolu Hastalıkları 33
- Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı 33
- Bronşektazi 37
- Astım 40

Bronşiolitler 45
Akciğer Enfeksiyonları 61
- Toplum Kökenli Akut Pnömoniler (Tkp) 61
- Diğer Önemli Patojenlerin Neden Olduğu Pnömoniler 64
- Toplum Kökenli Atipik Pnömoniler 68
- Sık Görülen Bazı Atipik Pnömoni Etkenleri 68
- Diğer Etkenlere Bağlı Pnömoniler 75
- Hastane Kökenli Pnömoniler 76
- Aspirasyon Pnömonisi 76
- Akciğer Apsesi 76
- Kronik Pnömoniler 76
- İmmünsüpresif Kişilerde Görülen Pnömoniler 78
- Parazit Enfeksiyonları 79
- Nematodlar 80
- Trematodlar 80
- Sestodlar 81

Akut Akciğer Hasarı 85
Kronik Diffüz Parankim Hastalıkları 91
- Patern Analizi 91
- İdyopatik İnterstisyel Pnömoniler 99
- Granülomatöz Hastalıklar 113
- İmmünolojik Akciğer Hastalıkları 131
  - Kollagen Vasküler Hastalıklar 131
  - IgG4 İlişkili Hastalıklar 139
  - Akciğerin Lenfoid Lezyonları 147

İlaç /Tedavi İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları 151
Sigara İlişkili Akciğer Hastalıkları 163
- Respiratuar Bronşiolitler 163
- Sigara İlişkili İnterstisyel Fibrozis 167
- Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni 169
- Langerhans Hücreli Histiyositozis 173

Eozinofili ile Seyreden Akciğer Hastalıkları 179
Pnömokonyozlar 191
Pulmoner Vasküler Hastalıklar 209
Transplantasyon İlişkili Akciğer Hastalıkları 225
Non-Neoplastik Nodüler Akciğer Lezyonları 241
Akciğerin Kistik Hastalıkları 253

BÖLÜM - 2

AKCİĞERİN NEOPLASTİK LEZYONLARI

Akciğer Tümörlerinde DSÖ Sınıflaması ve TNM Evrelemesi	271
Akciğer Tümörlerinde Sitopatoloji	283
Küçük Biyopsi ve Sitolojik Örneklere Yaklaşım	341
Akciğer Tümörlerinde Makroskopik Değerlendirme, Neoadjuvan Tedavi Sonrası Örnekleme	353
Patoloğun Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü	363
Adenokarsinom	375
Skuamöz Hücreli Karsinom	397
Skuamöz Hücreli Karsinom	397
Lenfoepitelyal Karsinom	449
Nöroendokrin Proliferasyonlar ve Tümörler	453
Büyük Hücreli Karsinom	487
Adenoskuamöz Karsinom	493
Sarkomatoid Karsinom	501
Diğer Epitelyal Tümörler	517
NUT Karsinom	517
Torasik SMARCA4-Kaybı Gösteren İndiferansiye Tümör (SMARCA4-UT)	521
Tükürük Bezi Tipi Tümörler	527
Adenomlar	535
Bronşial Papillomlar	547
Mezenkimal Tümörler	553
Lenfohistiyositik Tümörler	595
Ektopik Kökenli Tümörler	609
Metastatik Tümörler	617
Neoplaziyi Taklit Eden Lezyonlar	627
PLEVRA TÜMÖRLERİ	639
DSÖ Sınıflaması ve TNM Evrelemesi	639
Mezotelyal Tümörler	645
Lenfoproliferatif Hastalıklar	675
TORAKSIN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ	679
PEDİATRİK TÜMÖRLER	709
DİZİN	715

İMMÜNOLOJİK AKCİĞER HASTALIKLARI
AKCİĞERİN LENFOİD LEZYONLARI

Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

BRONŞ İLİŞKİLİ LENFOİD DOKU (BALT)

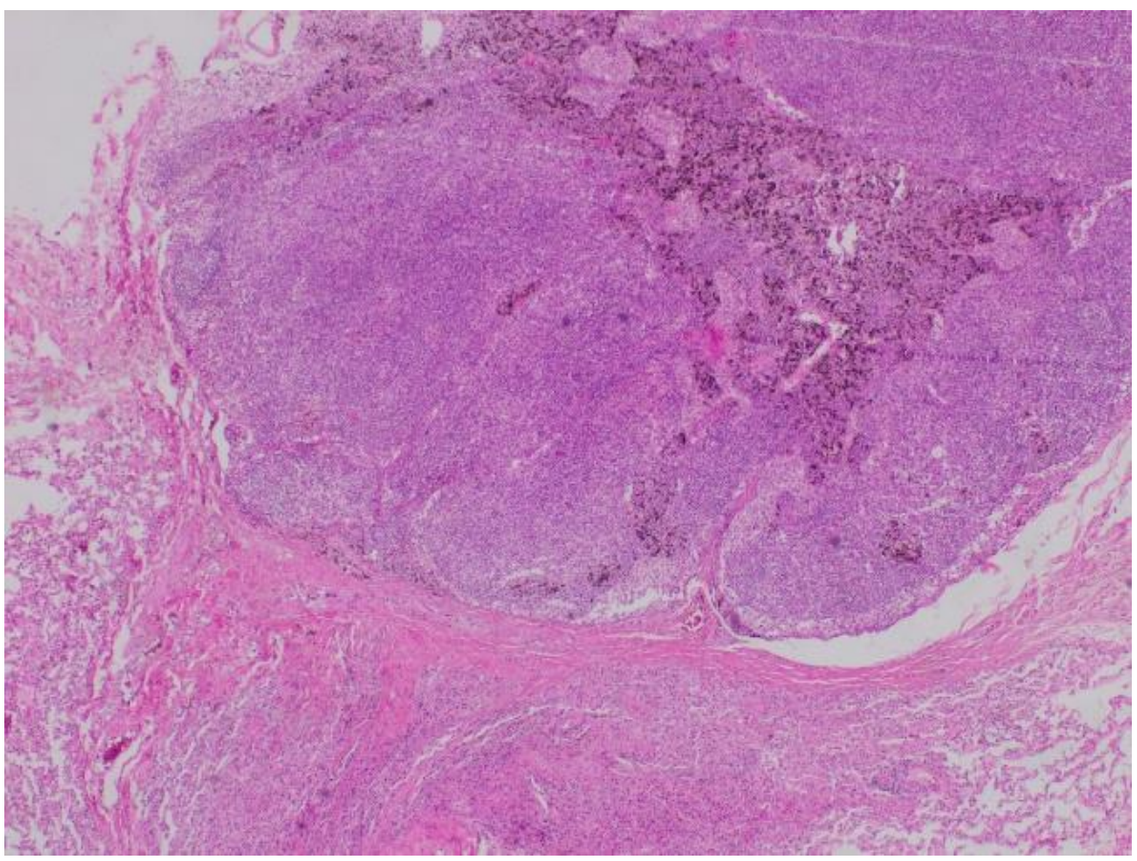
Tanım

Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT), akciğerlerde bulunan ve inhale antijenlere karşı bağışıklık yanıtında rol oynayan spesifik bir mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) türüdür. Histolojik olarak belirgin marjinal zon ile karakterli reaktif lenfoid foliküller, bronşial mukoza infiltrasyonu ve submukozal plazma hücrelerinden oluşur. Kronik enfeksiyon, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar (örneğin Sjögren sendromu) gibi kronik antijenik uyarı durumlarında belirgin hale gelir. Yetişkinlerde BALT'ın kronik antijenik uyarımı (kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar gibi) çeşitli benign ve malign lenfoid hastalıklarla sonuçlanabilir.

PULMONER LENFORETİKÜLER AGREGATLAR

Tanım

Pulmoner lenforetiküler agregatlar esas olarak lenfositlerden oluşan, birkaç plazma hücresi içeren hücre topluluklarıdır. Bronşlar, interlobüler septa ve plevra etrafına dağılmıştır. Nadiren terminal ve solunum bronşlarına bitişik asinus merkezlerinde de bulunur.



Resim 1. İntrapulmoner lenf nodu. Germinal merkezleri olan lenfoid foliküller ve antrakotik pigment mevcuttur.

İNTRAPULMONER LENF NODLARI

Tanım

İntrapulmoner lenf nodları genellikle karina seviyesinin altında büyük bronşların ayrımlarında ve akciğer periferinde interlobuler septaya bitişik ya da komşu akciğer periferinde, subplevral olarak oluşan kapsüllü lenf nodlarıdır (Resim 1). Bunlar toz ve sigara içiciliği ile ilişkilidir. Görüntüleme sırasında, yuvarlak ya da oval, tek ya da çok iyi sınırlı, homojen nodüller şeklinde görünürler. İntrapulmoner lenf nodlarının rezeksiyonu, genellikle sigara içme öyküsü gibi akciğer kanseri için risk faktörleri olan yaşlı hastalarda akciğer malignitesi ile karıştırıldığında karşımıza çıkar.

NONNEOPLASTİK LENFOİD LEZYONLAR

FOLİKÜLER BRONŞİOLİT

Tanım

Foliküler bronşiolit (FB), BALT'ın kronik antijen stimülasyonu ile genişlemesiyle ortaya çıkan poliklonal hiperplazidir. Peribronşiol/peribronşioler dağılım gösteren çok sayıda reaktif lenfoid foliküller ile karakterlidir. Komşu alveoler interstisyumda sadece minimal lenfositik infiltrasyon mevcuttur.

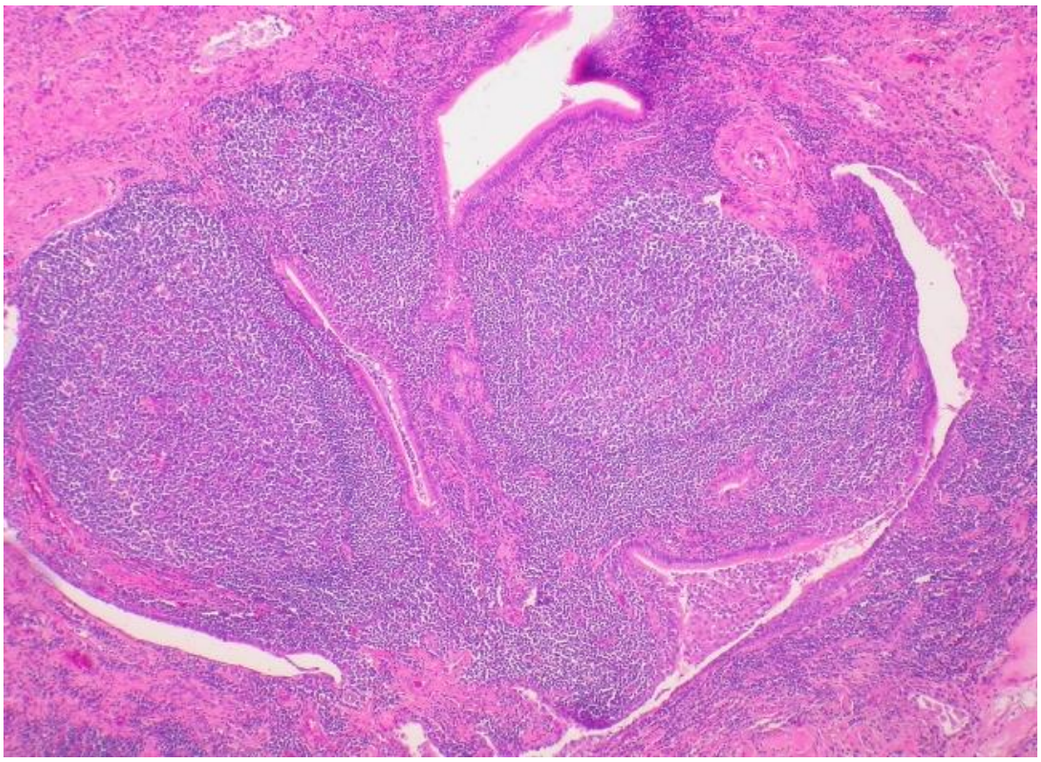
Klinik Bulgular

Her yaş hastada ortaya çıkabilir. Erkeklerde daha sıktır. Nefes darlığı, öksürük ve kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisinde (YRBT) küçük, 1-3 mm çapta sentrilobuler ve bazen peribronşioler nodüller izlenir.

Kollajen vasküler hastalıklar, özellikle romatoid artrit, konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik durumları (örneğin IgA eksikliği, AIDS ve yaygın değişken immün yetmezlik bozuklukları) ve ayrıca periferik eozinofili ile ilişkili hipersensitivite bozukluklarıyla ilişkilidir.

Mikroskopik Bulgular

Bronş ve bronşiollerin çevresinde reaktif germinal merkezler içeren çok sayıda lenfoid foliküller bulunur (Resim 2). Hiperplastik foliküller sıklıkla arterler ve bronş/bronşiollerin arasında yer alır ve bazen bronşiol lümeninde kompresyona neden olur. Lenfositler sıklıkla komşu bronş veya bronşiol epiteline permeasyon gösterir. Organize pnömoni, obstrüktif pnömoni veya bronşioler intraluminal nötrofilik eksuda gibi nonspesifik sekonder değişiklikler bulunabilir. Komşu alveoler septada hafif interstisyel infiltrasyon sıklıkla izlenir. Vakaların %20'sinde interstisyel inflamatuar infiltrasyon belirgindir ve lenfoid interstisyel pnömoni ile histolojik örtüşme bulunur.



Resim 2. Foliküler bronşiolit. Peribronşioler lokalizasyonda, reaktif germinal merkez içeren lenfoid follikül oluşumu.

Bazı vakalarda bronş ve bronşiollere ek olarak, interlobuler septa ve plevra boyunca reaktif foliküllerin lenfanjitik dağılımı vardır. Bu özelliklere sahip olgular daha geniş bir terim olan "diffüz lenfoid hiperplazi" olarak tanımlanmaktadır.

İmmünhistokimya

İmmünhistokimyasal olarak reaktif lenfoid foliküller pan B-hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a ile pozitif boyanır. İnterstisyel komponent içinde lenfositler varsa, genellikle CD3 gibi pan T-hücre belirleyicileri ile pozitiftir. Reaktif germinal merkezler Bcl-2 negatifdir.

Ayırıcı Tanı

FB ayırıcı tanısı, enfeksiyon, hipersensitivite pnömonisi ve respiratuvar bronşiolit gibi BT'de sentrilobüler nodüller olarak görülen hastalıkları içerir. Enfeksiyöz semptomların varlığı, çevresel maruziyetler, sigara içme ve kollajen vasküler hastalık öyküsü ve immün yetmezlik gibi klinik bilgiler ayırıcı tanıda yararlıdır. Kollajen vasküler hastalık, özellikle romatoid artrit veya immün yetmezlik öyküsü folliküler bronşioliti işaret eder. Özellikle folliküler bronşioliti düşündürecek klinik öykünün yokluğunda folliküler bronşiolit tanısı koymak için genellikle cerrahi akciğer biyopsisi gerekir.

FB; lenfoid interstisyel pnömoni, nodüler lenfoid hiperplazi ve ekstranodal marjinal zon lenfoma- MALT lenfomadan ayrılmalıdır. Lenfoid interstisyel pnömoni, reaktif lenfoid foliküller içermekle birlikte genellikle belirgin interstisyel T- hücre inflamatuar infiltrasyonu vardır. Lenfoid interstisyel pnömoni ve folliküler bronşiolit, BALT lenfoid hiperplazi spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Nodüler lenfoid hiperplazi, FB'den radyolojik ve histolojik özellikleri ile kolaylıkla ayrılır. Radyolojik olarak tek veya multipl kitleler bulunur. Histolojik olarak interfoliküler plazma hücreleri ile birlikte germinal merkezlerin konfluen bir proliferasyonu vardır.

Ekstranodal marjinal zon lenfoma- MALT lenfoma da iyi sınırlı soliter veya multipl kitleler ile karakterlidir. Germinal merkezler içeren lenfoid foliküller içerebilir, ancak bu lenfomalar genellikle belirgin monomorfik B- lenfosit infiltrasyon alanları ile karakterlidir. Kartilaj invazyon alanları ve plevranın plak benzeri invazyonu da bulunabilir.

Tedavi

Bu hastalığın prognozu genel olarak iyidir, ancak daha genç yaşta yeterli tedaviye rağmen hastalığın kötüleşmesi sonucu değişken olabilir. Tedavi altta yatan hastalığın, steroid ve immünosupresif tedavisini içerir.

NODÜLER LENFOİD HİPERPLAZİ

Tanım

Daha önce psödolenfoma olarak adlandırılan nodüler lenfoid hiperplazi (NLH), akciğer parankiminde nadir görülen bir poliklonal lenfoid hiperplazidir. NLH, iyi sınırlı, çok sayıda reaktif lenfoid foliküller ve interfoliküler plazma hücre tabakalarından oluşur.

Klinik Bulgular

NLH, kollajen vasküler hastalık ve disgamaglobülinemi ile ilişkili olabilir, ancak çok daha sık olarak asemptomatik bireylerde izole bir bulgu olarak ortaya çıkar. Semptomlar ortaya çıktığında öksürük ve nefes darlığı vardır.

Yaygın olarak akciğerleri tutan LİP'den farklı olarak NLH, küçük bir akciğer alanında bulunur ve akciğer grafisinde ve BT'de akciğerde bir nodül, kitle veya konsolidasyon alanı olarak görünür. BT'de lezyon içerisinde sıklıkla hava bronkogramları bulunur. NLH çoğu zaman subplevral olmakla birlikte peribronşioler de olabilir.

Makroskopik Bulgular

Lezyonlar genellikle tektir, ancak çok sayıda olabilir.

Mikroskopik Bulgular

NLH, lenfoid hücrelerin (hem B- hem de T- hücrelerinin) polimorfik bir popülasyonundan, multipl germinal merkezler, alveoler interstisyumun lenfositler (T-hücreleri) ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ve genişlemesinden oluşur (Resim 3). Reaktif lenfoid foliküller alveoler septa içinde bulunabilir. Değişik derecede interfoliküler fibrozis bulunabilir ve yaygın olursa akciğer parankimini kısmen silebilir. Dağınık dev hücreler nadiren bulunabilir. Lenfoepitelyal lezyonlar sıktır. Plevranın plak benzeri tutulumu ve bronşial kartilaj invazyonu yoktur. Mediastinal ve hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon tipik olarak NHL'da bulunmaz.

İmmünhistokimya

İmmünhistokimyasal olarak reaktif lenfoid foliküller B- hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a ile pozitif iken, interfoliküler lenfositler yaygın olarak T- hücre belirleyicileri CD3, CD43 ve CD5 pozitiftir. Ekstranodal marjinal zon lenfoma- MALT lenfomada izlenebilen CD20 ve CD43 ko-ekspresyonu saptanmaz. Bcl-2

ekspresyonu mantle zon ve interfoliküler lenfositlerde sınırlıdır ve germinal merkezlerde saptanmaz. İnterfoliküler plazma hücreleri poliklonal hafif zincir ekspresyon paterni gösterir.

Ayırıcı Tanı

NLH; LİP, FB ve ekstranodal marjinal zon lenfomadan ayrılmalıdır. Özellikle ekstranodal marjinal zon lenfoma ile ayırıcı tanıda güçlük oluşturur. Radyolojik olarak nodüler lenfoid hiperplazi ve ekstranodal marjinal zon lenfoma benzer özellikte soliter veya multipl nodüller ile karakterlidir. Ayrımda yararlı histolojik özellikler ekstranodal marjinal zon lenfoma bölümünde belirtilmiştir. Lenfositlerin ve plazma hücrelerinin poliklonal popülasyonunu belirlemek için immünhistokimyasal çalışmalar ve ayrıca immünoglobulin hafif veya ağır zincirlerinde yeniden düzenlemenin bulunmamasını göstermek için moleküler genetik analizler gereklidir. MALT lenfomada değişken olarak bulunan intranükleer inklüzyonlar (Dutcher cisimcikleri) NLH'de yoktur.

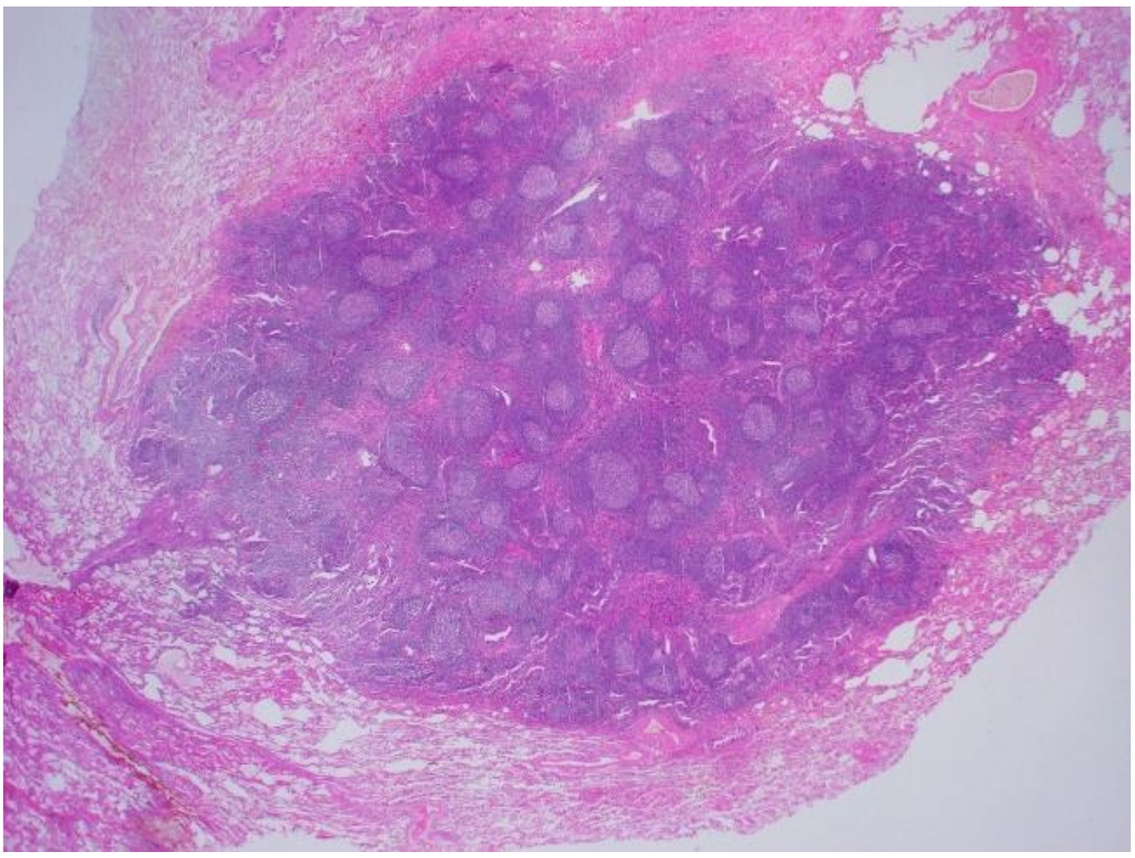
Kesin tanı cerrahi biyopsi ile konur.

Tedavi

Tedavi cerrahi rezeksiyondur.

KAYNAKLAR

1. Begueret H, Vergier B, Parrens M, et al. Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia: evaluation of diagnostic criteria in 26 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26(1):76–81.
2. Guinee DG Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(5):691-701.
3. Koss ML, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of the lung: a study of 161 patients. Human Pathol. 1983;14(12):1024–38.
4. Koss MN. Malignant and Benign Lymphoid Lesions of the Lung. Ann Diagn Pathol 2004;8:167-87.
5. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. Histopathology. 1995;26(5):405–12.
6. Romero S, Barroso E, Gil J, Aranda I, Alonso S, Garcia-Pachon E. Follicular bronchiolitis: clinical and pathologic findings in six patients. Lung. 2003;181(6):309–19.
7. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. Hum Pathol. 1985; 16(7):700-6.



Resim 3. Nodüler lenfoid hiperplazi. Çok sayıda reaktif lenfoid follikül içeren nodüler kitle oluşumu

ADENOMLAR

Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

SKLEROZAN PNÖMOSİTOM

Tanım

Sklerozan pnömositom, tip II pnömositlere benzeyen yüzey hücreleri ve yuvarlak hücrelerden oluşan ikili hücresel popülasyonundan meydana gelen pnömosit kökenli bir tümördür. Tümör değişen miktarlarda solid, papiller, sklerotik ve hemorajik paternler gösterir.

Epidemiyoloji

Sklerozan pnömositom, kadın ağırlıklı olmak üzere geniş bir yaş aralığında (11-80 yaş) ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

Hastalar tipik olarak asemptomatiktirler ve lezyonlar daha çok rastlantısal olarak tespit edilirler. Akciğer grafisinde soliter iyi sınırlı nodüller olarak görülürler. Nadiren kalsifikasyon ve kistik değişiklikler gösterebilir. İntratümöral kanamaya ve rezorbsiyona bağlı boyutta küçülme olabilir.

Lokalizasyon

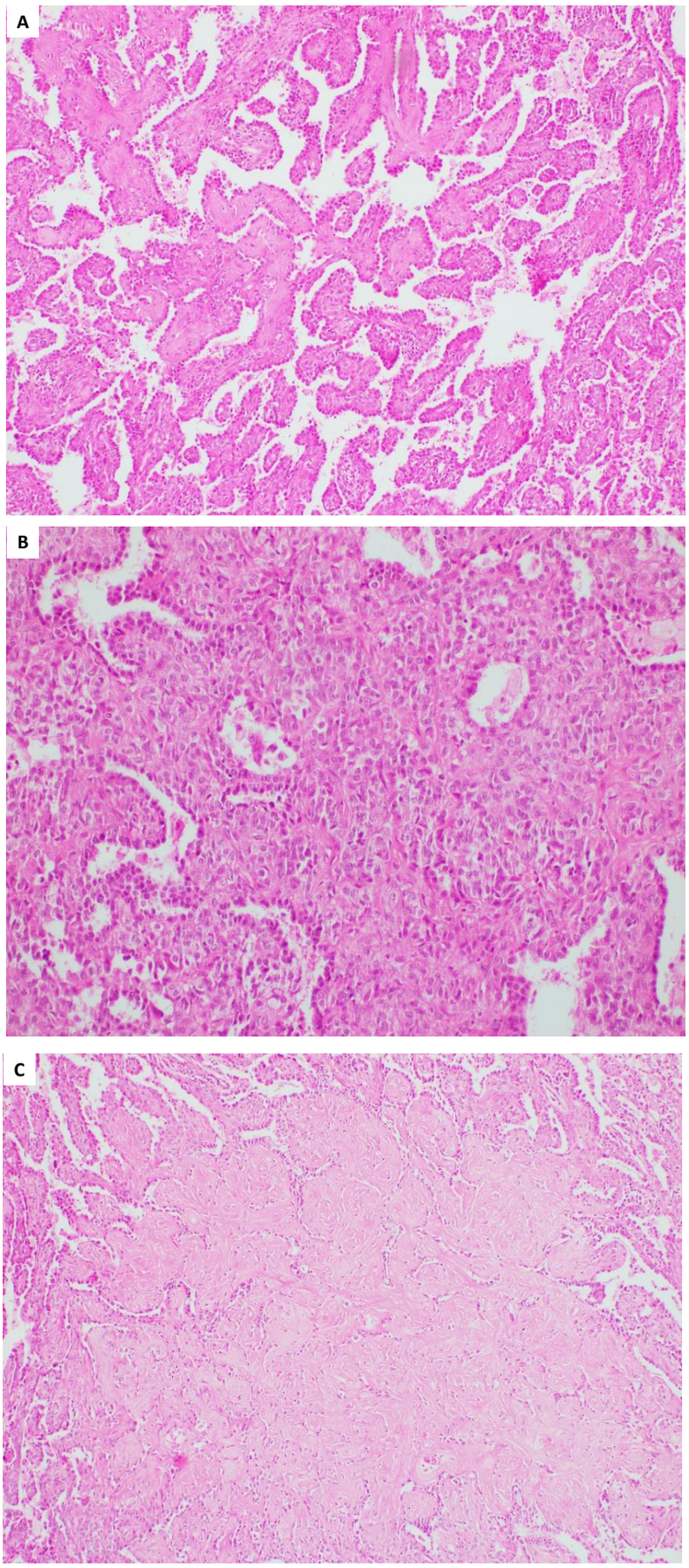
Sklerozan pnömositomlar klasik olarak soliter ve periferik yerleşimlidirler. Nadiren, multipl olabilir, endobronşial kitle tarzında veya hilum, viseral veya mediastinal yerleşim gösterebilirler.

Makroskopik Bulgular

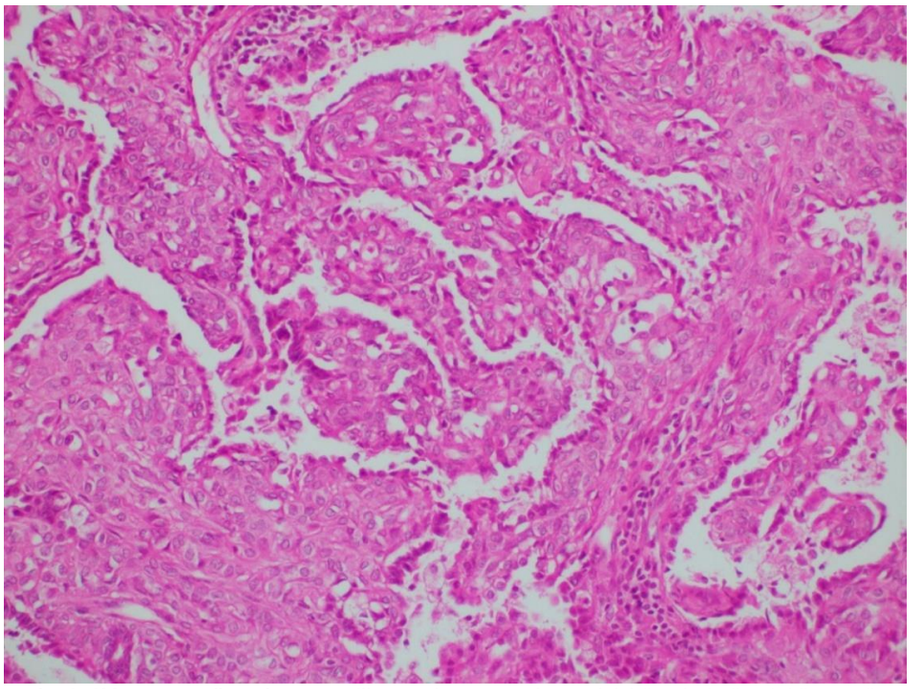
Makroskopik olarak iyi sınırlı tümörlerdir. Kesit yüzleri solid olup, gri-açık kahverengiden sarıya kadar renk değişimi ile beraber hemoraji odakları görülür. Kistik dejenerasyon ya da kalsifikasyon belirgin olabilir. Ortalama 2,8 cm çapındadırlar.

Mikroskopik Bulgular

Sklerozan pnömositomun temel özelliği, her ikisi de neoplastik olarak kabul edilen küboidal yüzey hücreleri ve yuvarlak stromal hücreler olmak üzere iki hücre tipinin varlığıdır. Yüzey hücreleri küboidaldir ve morfolojik olarak tip II pnömositlere benzer. Şeffaf, vakuollü veya köpüksü sitoplazma içerebilir. İntranükleer inklüzyonlar görülebilir. Yuvarlak hücreler, iyi tanımlanmış sınırlı küçük hücrelerdir. İnce kromatin ve belirsiz küçük nükleollü, küçük santral nukleusludur. Tümörler tipik olarak büyüme paternlerinin bir kombinasyonuna sahiptir: papiller, sklerotik, solid ve hemorajik (Resim 1). Papiller paternde, gerçek fibrovasküler korların aksine karmaşık papiller yapılar, yuvarlak hücrelerin bir korunu kaplayan yüzey hücreleriyle kaplıdır (Resim 2). Sklerotik alan, değişken inflamatuar hücrelerin, hemosiderin birikiminin, kolesterol yarıklarının, kalsifikasyonun ve ossifikasyonun görülebildiği hyalinize kollajen ile fibrozisden oluşur. Solid patern, yüzey hücreleriyle çevrelenmiş tübüler veya inkomplet adenoid yapıların bulunabileceği yuvarlak hücre tabakalarından oluşur. Hemorajik paternde, küboidal epitelyal hücrelerle kaplanmış, kanla dolu büyük boşluklar bulunabilir. Yüzey hücrelerinin multinükleer dev hücrelere füzyonu, yuvarlak hücrelerin kollajen ile yer değiştirmesi nedeniyle sklerotik papilla oluşumu, fibrovasküler kor içeren gerçek papiller yapıları taklit eden papiller yapılar, iğsi veya taşlı yüzük morfolojisinde yuvarlak hücreler ve yuvarlak hücre kordonlarını çevreleyen miksoid matriks tanısal tuzaklar olarak mevcut olabilir.



Resim 1. Sklerozan Pnömositom: A. Papiller, **B.** Solid, **C.** Sklerotik büyüme paternleri izlenmektedir.



Resim 2. Sklerozan pnömositom. Papiller yapılar, stromal yuvarlak hücrelerin üzerini örten yüzey hücreleriyle kaplıdır.

İmmünhistokimya

Yüzey ve yuvarlak hücrelerin her ikisi de EMA ve TTF1 pozitiftir. Pansitokeratin, Keratin 7, CAM5.2 ve Napsin A yüzey hücrelerinde diffüz olarak pozitifken yuvarlak hücreler genellikle negatif veya zayıf pozitiftir (Resim 3). Nöroendokrin belirteçler negatiftir. Bazı vakalarda yuvarlak hücrelerde östrojen ve progesteron boyanması bildirilmiştir.

Moleküler Değişiklik

Moleküler veriler, gerçek bir neoplazma ile tutarlı olarak hem yuvarlak hem de yüzey hücrelerinde aynı monoklonal paterni göstermektedir. AKT1 değişiklikleri hemen hemen tüm sklerozan pnömositomlarda mevcuttur ve seçilmiş vakalarda tanı için faydalı olabilir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı esas olarak karsinoid tümörler ve iyi differansiye papiller adenokarsinomu içerir. Nadiren her ikisi de sklerozan pnömositom ile birlikte olabilir. Genel olarak, multipl büyüme paternleri, sitolojik özellikleri, çift hücre popülasyonu ve karakteristik immün boyama profili, sklerozan pnömositomu diğer antitelerden ayırt eder. Nöroendokrin tümörlerin kromatin yapısı ve nöroendokrin belirteçlerin pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır. Fokal nöroendokrin belirteç pozitifliği sklerozan pnömositomda görülebilir. Küçük biyopsi, sitoloji veya frozen kesitte doğru tanı zor olabilir.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Çoğu sklerozan pnömositom iyi huylu bir şekilde davranır. Lenf nodu metastazları ve uzak organ metastazları bildirilmiş olsa da bu bulguların prognozu olumsuz etkilediği görülmemektedir.

Tedavi

Tedavi cerrahi rezeksiyona dayalıdır.

ALVEOLER ADENOM

Tanım

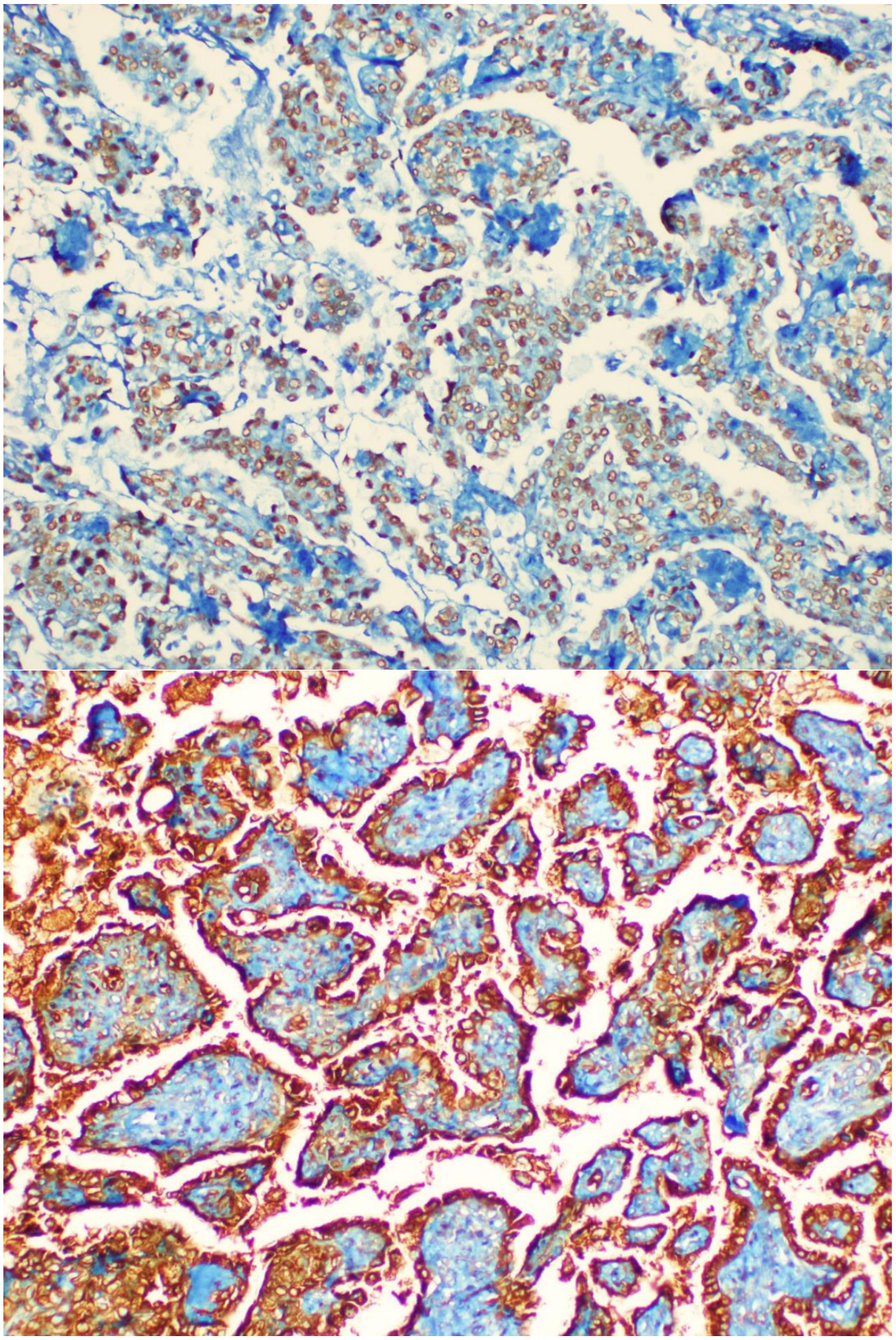
Alveolar adenom, iğsi bir stroma üzerinde tek sıralı tip II pnömosit ile döşeli kistik boşluklardan oluşan iyi sınırlı bir tümördür.

Epidemiyoloji

Alveolar adenom çok nadirdir, hafif bir kadın baskınlığına sahiptir ve bildirilen yaş aralığı 39-74 arasındadır.

Klinik Bulgular

Asemptomatik hastalarda tümörler genellikle tesadüfi bulgu olarak saptanır. Radyolojik olarak tümörler iyi sınırlı ve homojen olup, kalsifiye değildir. BT veya MRI'da kistik boşluklar görülebilir ve düşük seviyeli PET pozitifliği bildirilmiştir.



Resim 3. Sklerozan Pnömositom. Yüzey ve stromadaki yuvarlak hücrelerde TTF-1 pozitiftir. Pansitokeratinle ise yüzeyel hücrelerde pozitif boyanma izlenirken; yuvarlak stromal hücrelerde boyanma yoktır.

Lokalizasyon

Tümörler tipik olarak soliter ve periferiktir. Nadir hiler tümörler bildirilmiştir.

Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak 0,7-6 cm boyutlarında, düzgün sınırlı lobüle, multikistik, soluk sarı-açık kahverenkli, değişiken kıvamda tümördür.

Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik olarak içleri boş ya da eozinofilik granüler materyal ile dolu, alveol boşluklarına benzeyen, kistik boşluklar içeren iyi sınırlı multikistik kitlelerdir (Resim 4). Kisti döşeyen epitel immünhistokimyasal ve elektron mikroskopik olarak tip II pnömositlere benzer basık-küboidal hücrelerden oluşur. Skuamöz metaplazi görülebilir. Eşlik eden stroma iğsi hücrelerden oluşur, mikzoid ya da kollagenöz olabilir.

İmmünhistokimya

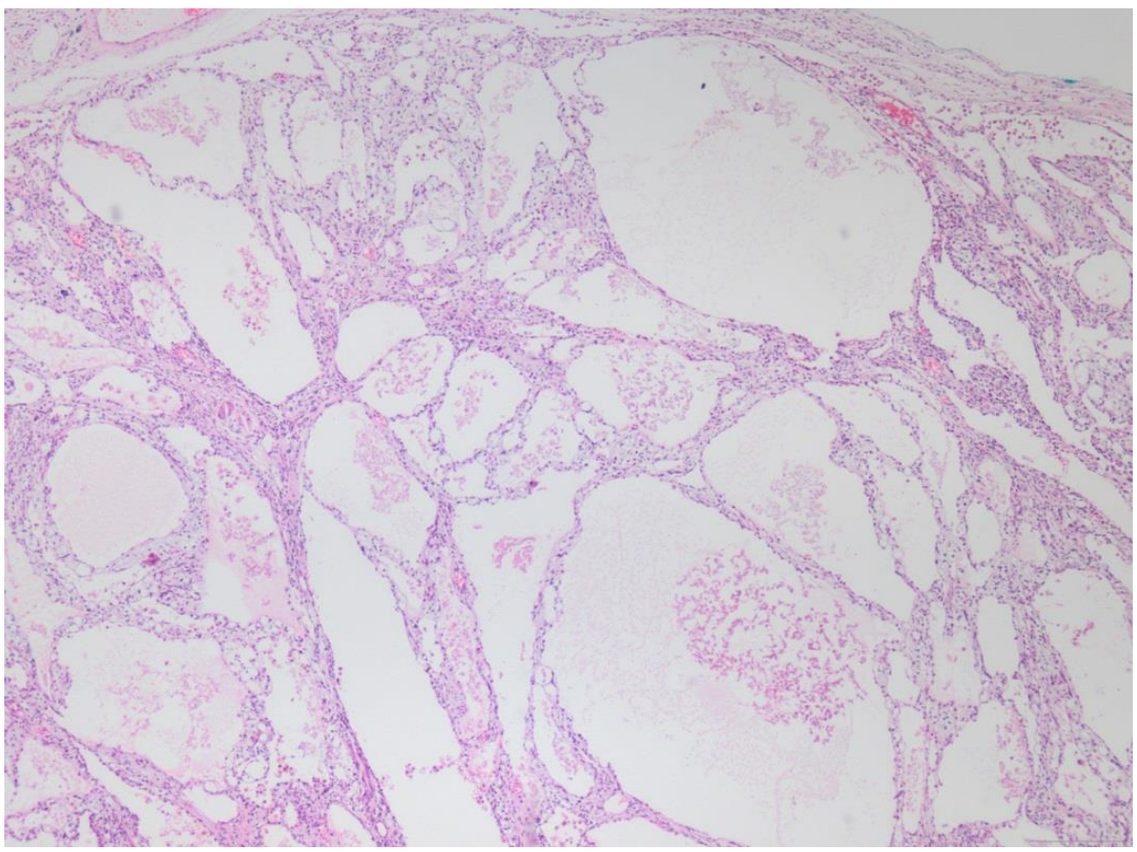
İmmünhistokimyasal olarak kisti döşeyici hücreler pansitokeratin, TTF-1, Napsin A ve sürfaktan protein pozitiftir (Resim 5). Stromal hücreler bu belirteçler ile negatif olup, SMA ve MSA ile fokal boyanma ve nadiren S-100 ve CD34 boyanma gösterebilir.

Moleküler Değişiklik

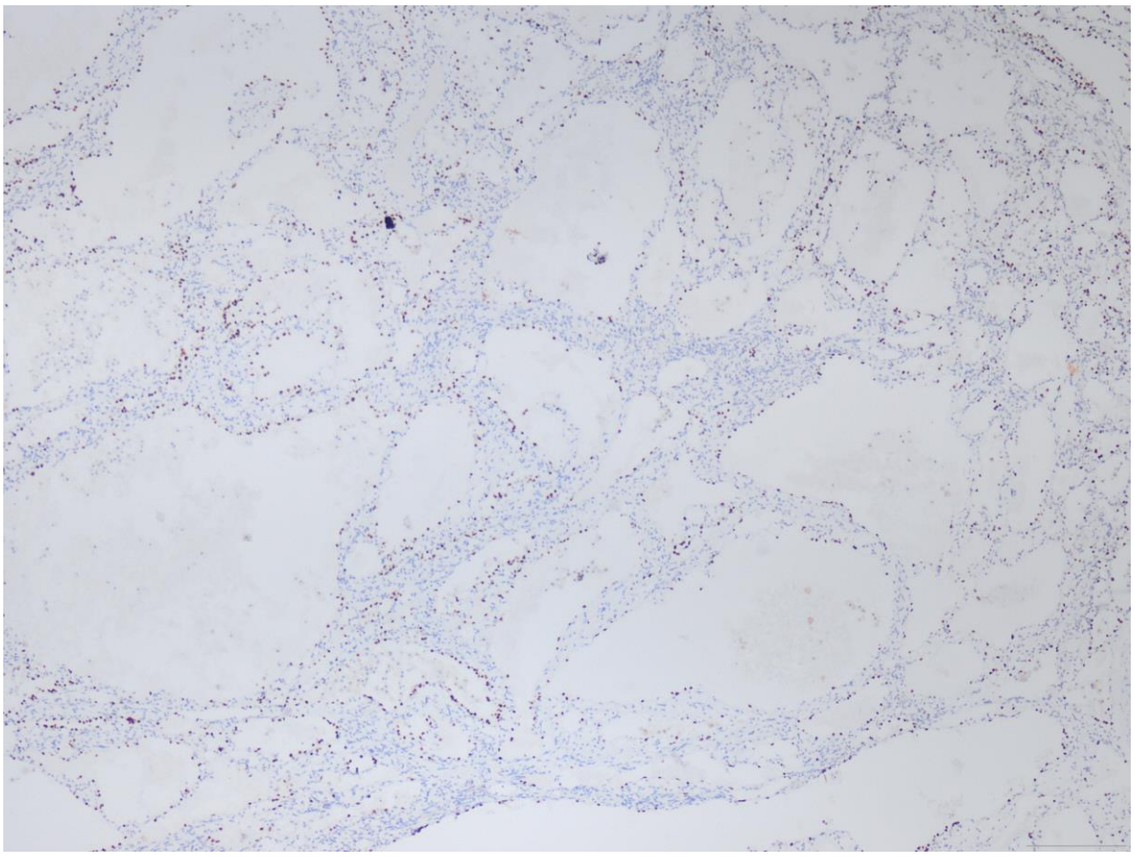
Alveoler adenom, alveoler pnömositlerin ve septal mezenkimin kombine proliferasyonundan oluşmasına rağmen, mikrosatellit anormalliği sadece epitelyal komponentte gösterilmiştir.

Ayırıcı Tanı

Alveoler adenomda pnömositlerin sitokeratin ve TTF-1 boyanması, alveolar adenomu, endotel hücrelerinin keratin negatif olduğu lenfanjiyomdan ayırır. Stromal hücrelerde TTF1 boyanmasının yokluğu ile solid, papiller, sklerotik ve hemorajik patern spektrumunun olmaması, alveolar adenomu tipik olarak kistik yapılardan yoksun olan ve TTF1-pozitif stromal hücreler içeren sklerozan pnömositomdan ayırt etmeye yardımcı olur. Adenokarsinom ise sitolojik atipi yanısıra infitratif büyüme paterni gösterir. Metastatik tümörlerden özellikle iğsi hücreli sarkomlar kistik olduğu zaman alveoler adenoma benzeyebilirler.



Resim 4. Alveoler adenom. Akciğer parankiminden iyi sınırla ayrılan, bazı alveoler boşluklarında eozinofilik materyal birikimi içeren, kistik boşluklarla karakterli tümör izlenmektedir.



Resim 5. Alveoler adenom. Kisti döşeyici hücrelerde TTF1 ile immünhistokimyasal reaksiyon görülmektedir.

Prognoz ve Prediktif Faktörler

Alveoler adenomlar benign tümörlerdir. Ancak literatürde malign transformasyon gösteren alveoler adenom vakası bildirilmiştir.

Tedavi

Cerrahi eksizyon ile kür sağlanır.

AKCİĞERİN PAPİLLER ADENOMU

Tanım

Papiller adenomlar, fibrovasküler kor içeren stromanın yüzeyini tek sıralı kuboidal ya da kolumnar epitelin çevrelediği iyi sınırlı papiller neoplazmlardır.

Epidemiyoloji

Papiller adenomlar çok nadir tümörlerdir. Literatürde olguların ortalama yaşı 34 olup, 2 ay ile 70 yaş arasında vakalar bildirilmiştir. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır.

Klinik Bulgular

Hastalar genellikle asemptomatik olup tesadüfen saptanırlar. Akciğer grafisinde iyi sınırlı periferik soliter nodül olarak görülürler.

Lokalizasyon

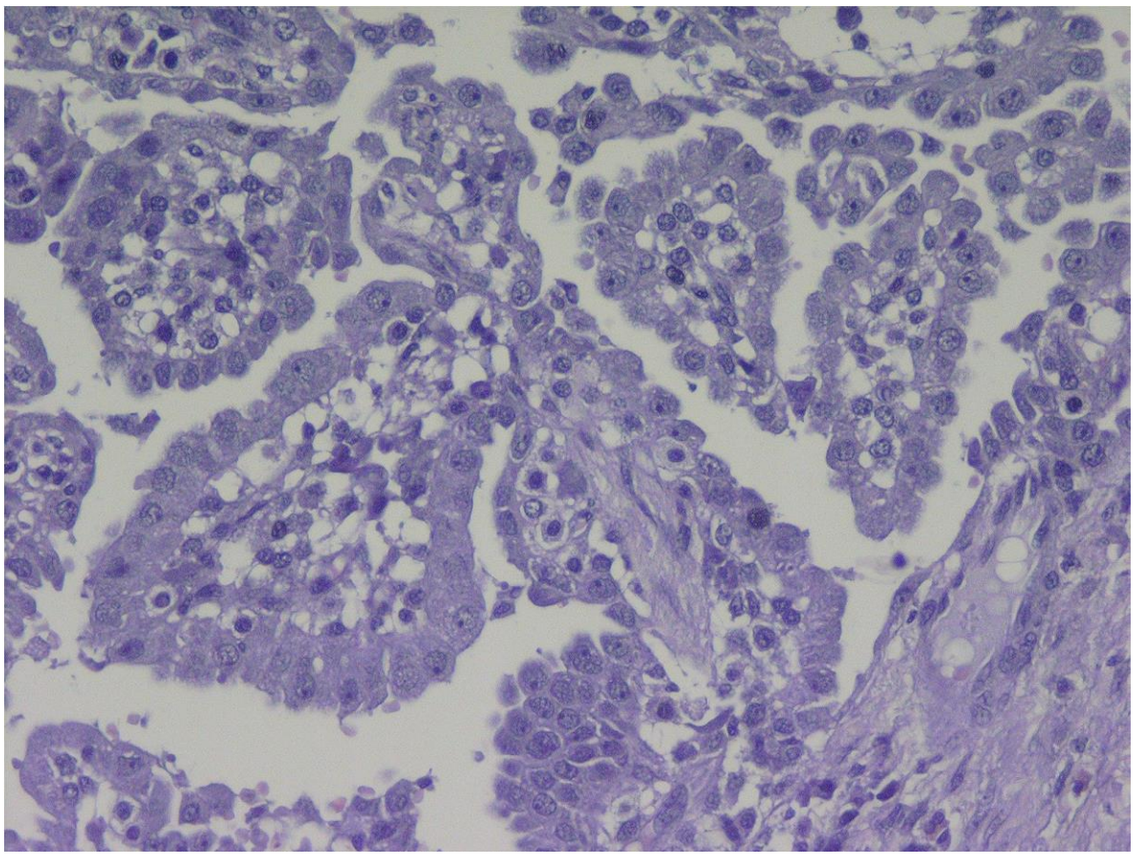
Akciğerin papiller adenomu, lober tercihi olmayan periferik soliter bir neoplazmdır.

Makroskopik Bulgular

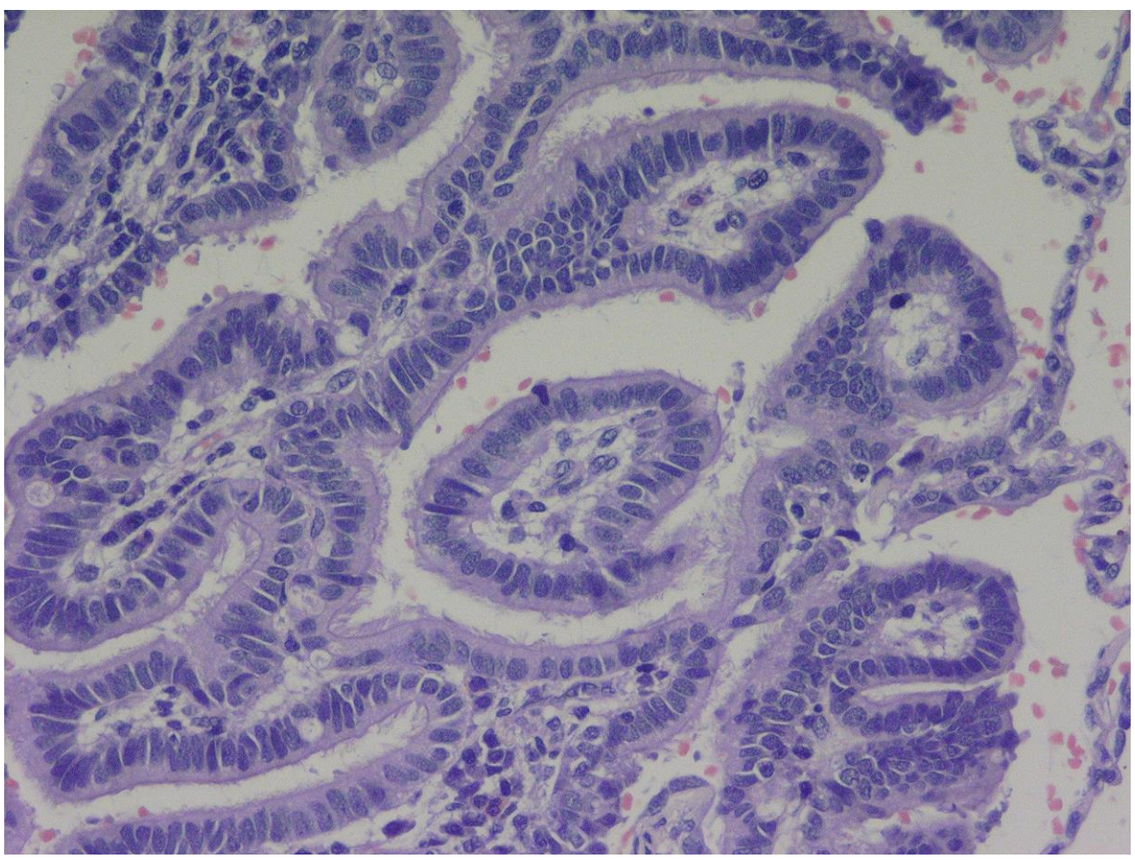
Makroskopik olarak 0,2-6 cm boyutlarında iyi sınırlı ancak kapsülsüz kitlelerdir. Kesit yüzü sarı, açık kahverenkli granüler görünümdedir. Makroskopik olarak papillalar belirgin değildir. Hemoraji görülebilir, ancak nekroz izlenmez.

Mikroskopik Bulgular

Nükleer atipi ve mitoz göstermeyen tek sıralı küboidal epitelle döşeli, fibrovasküler kor içeren, papiller yapılardan oluşur (Resim 6-7).



Resim 6. Papiller adenom. Gerçek fibrovasküler korlara sahip küboidal hücrelerin döşediği papillalardan oluşmaktadır.



Resim 7. Papiller adenom. Kolumnar hücrelerin fibrovasküler korların yüzeyini kapladığı papiller yapılar izlenmektedir.

İmmünhistokimya

Yüzey epitel hücreleri TTF-1, sitokeratin 7, Pansitokeratin, sürfaktan protein ve EMA ile pozitif boyanma gösterir. Bu belirteçler ile stromal hücrelerde boyanma görülmez. Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda alveoler adenom, sklerozan pnömositom, papiller adenokarsinom ve karsinoid tümörler vardır. Alveoler adenomlar, genellikle düzgün sınırlı lezyonlardır ve papiller morfoloji göstermezler. Tipik olarak tip II pnömositlerle döşeli proteinöz materyal içeren multikistik tümörlerdir. Stromalarında karakteristik olarak iğsi hücreler ve inflamatuar hücreler bulunur. Sklerozan pnömositomalar papiller büyüme paterni yanı sıra solid, hemorajik ve sklerotik büyüme paterni de gösterirler. Sklerozan pnömositomalar ayrıca TTF1 ve EMA ile pozitif boyanan yuvarlak stromal hücreler içerirler. Papiller adenokarsinomlar hücresel proliferasyon ve nükleer atipi ile kompleks papiller yapılar içerirler. Papiller adenokarsinomlarda mitotik aktivite ve nekroz görülebilir.

Prognoz ve Prediktif Faktörler

Papiller adenomlar bazen infiltratif büyüme paterni göstermelerine rağmen, benign tümörlerdir.

Tedavi

Rezeksiyon sonrası kür sağlanır. Rekürrens ya da metastatik olgu bildirilmemiştir.

BRONŞİOLER ADENOM / SİLYALI MUKONODÜLAR PAPİLLER TÜMÖR

Tanım

Bronşiolar adenom / silyalı mukonodüler papiller tümör (BA/SMPT), devamlı bir bazal hücre tabakası içeren iki tabakalı bronşioler tip epitelden oluşan iyi huylu bir periferik akciğer tümörüdür.

Epidemiyoloji

BA / SMPT'ler orta yaşlı ve yaşlı hastalarda görülür ve ortanca yaş 72'dir. Cinsiyet tercihi yoktur.

Klinik Bulgular

Bu tümörler tipik olarak tesadüfi bulunur. BT'de solid veya buzlu cam nodüller olarak görünebilirler ve bazıları kavitasyon gösterir.

Lokalizasyon

BA/SMPT'ler periferik akciğerde peribronşiolar bir lokalizasyonda bulunur ve proksimal bronşlarla ilişkili değildir.

Makroskopik Bulgular

BA/SMPT'ler, sert, kistik veya mukoid kesit yüzüne sahip, iyi sınırlı ten rengi-beyaz, gri nodüllerdir. Boyutu 2-45 mm, en yaygın olarak 5-15 mm'dir.

Mikroskopik Bulgular

BA/SMPT'ler, peribronşiler akciğer parankimini içeren nodüler proliferasyonlardır. Tümörler papiller ve/veya düz glandüler yapılar ve iki katmanlı lümen epitel hücreleri ve altındaki bazal hücreler ile karakterli hücresel elemanlar içerir (Resim 8). Luminal hücreler, müköz hücreler ve siliyer hücrelerden oluşabilirken (proksimal tip BA veya klasik SMPT), tip II pnömositlere benzeyen hücreler ve kulüp hücreleri de baskın olabilir (distal tip veya klasik olmayan SMPT). Siliyalı hücrelerden oluşan mikropapiller kümeler ve minör derecede kesintili yayılım yaygındır ve malignite özellikleri olarak kabul edilmemelidir. Bazı vakalar distal ve proksimal tipler arasında örtüşen özelliklere sahiptir. Nükleer atipi yoktur ve mitoz nadirdir. Proksimal (papiller veya düz, başlıca müsinöz ve siliyer hücreler, TTF-1 negatif veya nadiren zayıf pozitif) tümörlerden distal (düz, esas olarak küboidal tip II pnömositler ve kulüp hücreleri, TTF-1 pozitif) tümörlere kadar değişen morfolojik ve immünhistokimyasal özellikler yelpazesi olmasına rağmen, örtüşen özellikler olabilir.

İmmünhistokimya

Aralıksız bazal hücre katmanı, p40 veya Sitokeratin 5/6 ile boyanır. TTF-1 ile luminal epitel hücreleri, distal tip BA'da yaygın olarak pozitif olma eğilimindeyken, proksimal tip BA'da (klasik SMPT) sadece fokal olarak pozitif veya negatiftir.

Ayırıcı Tanı

Aralıksız bazal hücre tabakası, siliyer hücreler ve nükleer atipinin olmaması, bu tümörü adenokarsinomdan ayırt etmede faydalı olabilecek özelliklerdir. Frozen kesit veya küçük biyopsilerde bu ayrım çok zor olabilir. Lüminal epitel hücreleri ve altındaki bazal hücrelere sahip iki katmanlı hücresel elemanlar, in situ adenokarsinomdan ziyade BA lehinedir. Hem müsinöz, hem de non-müsinöz in situ adenokarsinomlar BA'ya benzer şekilde sitolojik atipiden yoksundur. Bazı distal BA'larda silyalı hücreler yoktur ve tümör hücreleri alveolar duvar yüzeyleri boyunca büyüme gösterir ve in situ müsinöz adenokarsinoma

benzeyebilir. p40 ve/veya Sitokeratin 5/6 bu gibi durumlarda çok yardımcı olabilir. Periferik ve bronşiosentrik olan BA/SMPT'lerin aksine papillomlar karakteristik olarak santral ve endobronşialdir. Glandüler papillomlarda silyalı hücreler olmamasına rağmen histolojik bulgular başka türlü ayırt edilemez olabilir. Peribronşioler metaplazi, sınırları belirsiz olma eğilimindedir ve genellikle interstisyel akciğer hastalığı veya küçük hava yolu zedelenmesi zemininde ortaya çıkan multifokal bir süreçtir. Odaklar genellikle küçüktür ve aralıksız olarak siliyer hücreler görülür.

Prognoz ve Prediktif Faktörler

BA/SMPT iyi huyludur.

Tedavi

Bugüne kadar bildirilen tüm hastalarda cerrahi rezeksiyonlardan sonra nüks ve metastaz ortaya çıkmamıştır.

AKCİĞERİN MÜSİNÖZ KİSTADENOMU

Tanım

Müsinöz kistadenom, belirgin atipi veya invaziv büyüme olmaksızın iyi diferansiye kolumnar müsinöz epitel ile döşeli, etrafı fibröz duvar ile çevrili içleri müsin dolu, lokalize kistik kitlelerdir.

Epidemiyoloji

Müsinöz kistadenom son derece nadirdir. Hafif kadın baskınlığı vardır ve hastaların çoğu altıncı veya yedinci dekatlarındadır.

Klinik Bulgular

Hastalar genellikle asemptomatik olup, rastlantısal olarak tespit edilirler. Bilgisayarlı tomografide tipik olarak iyi sınırlı periferik kitleler olarak görülürler.

Lokalizasyon

Müsinöz kistadenomlar akciğerin periferinde görülür.

Makroskopik Bulgular

Lezyon, 1-7 cm çapında, havayolu bağlantısı olmayan, içi müsin dolu, ince duvarlı, mural nodül içermeyen lokalize kistik kitlelerdir.

Mikroskopik Bulgular

Tümör, fibröz bir duvarla çevrelenebilen müsinle dolu lokalize bir kistten oluşur. Kist duvarını aralıklı tek sıralı düşük küboidal-uzun kolumnar müsin salgılayan epitel tabakası döşer (Resim 9). Nükleer atipi yoktur veya en fazla hafiftir, mitoz yoktur veya nadirdir. Hafif papiller katlanma mevcut olabilir, ancak mikropapiller yapılar, nekroz, açık sitolojik atipi veya invaziv büyüme yoktur. Ekstravaze aselüler müsin, yabancı cisim dev hücre reaksiyonu ve kronik inflamasyon ile ilişkili olabilir.

Mikroskopik olarak, devamlılık göstermeyen mukus sekrete eden alçak küboidal ya da yüksek kolumnar epitelle döşeli, fibröz duvarla çevrili lokalize kistik kitlelerdir. Mikropapiller çıkıntılar, nekroz ve belirgin sitolojik atipi yoktur. Müsin ekstravazasyonu sonucu yabancı cisim tipi granülomatöz reaksiyon ve beraberinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülebilir.

İmmünhistokimya

Döşeyici hücreler pansitokeratin ve Sitokeratin 7 ile pozitiflik gösterirler. CEA nadiren pozitiftir. Sürfaktan protein ve TTF1 genellikle negatiftir.

Ayırıcı Tanı

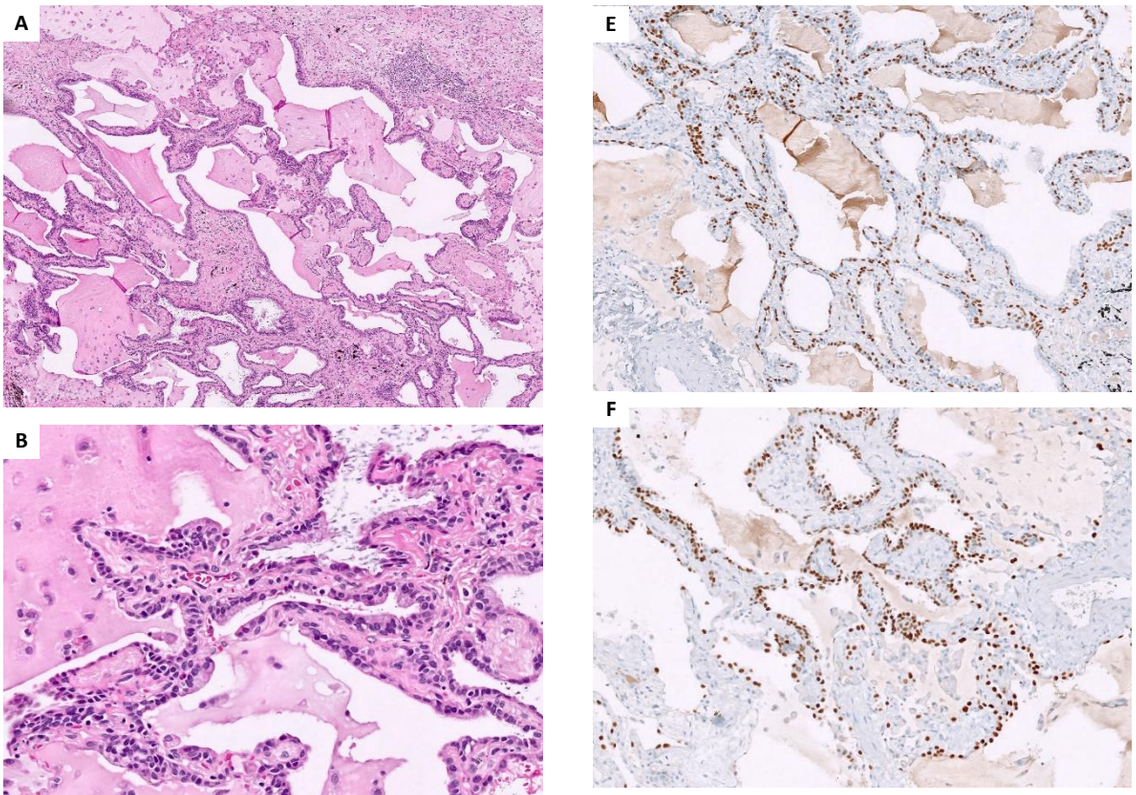
Ayırıcı tanıda akciğerin kolloid karsinomu yer alır. Tümörün lepidik veya invaziv bir şekilde kist duvarının ötesine yayılması, belirgin sitolojik atipi ve nekroz malignite göstergesidir. Malign histoloji, benign görünen bir tümör içinde yalnızca fokal olarak bulunabileceğinden kapsamlı örnekleme gereklidir. Gastrointestinal sistemden veya overden metastatik karsinom, kapsamlı bir çalışma ile dışlanmalıdır. Gelişimsel ve enfeksiyon sonrası bronkojenik kistler de dikkate alınabilir. Müsinöz kistadenomun aksine genellikle birlikte var olan siliyer hücreler bulunur. Nükleer ve yapısal atipi ile ilgili olarak sınırda histoloji barındıran müsinöz kistik neoplazmların bir alt grubu tanımlanmıştır, ancak tanı kriterleri üzerinde bir fikir birliği yoktur ve vakaların iyi huylu bir şekilde davrandığı bildirilmiştir.

Prognoz ve Prediktif Faktörler

Müsinöz kistadenomlar benign tümörlerdir.

Tedavi

Cerrahi eksizyon ile küratif olarak tedavi edilirler.



Resim 8. Bronşioler adenom. **A.** İki tabakalı epitel ile döşeli, glandüler ve papiller yapılardan oluşan lezyon **B, C.** Çift hücre tabakasının HE boyasında seçilmesi güç olabilir, iç takakayı oluşturan müsinöz yer yer silyalı hücreler görülmekte **D.** p40 immünhistokimyası ile belirgin hale gelen bazal/dış tabaka hücreleri **E.** p40 pozitif bazal hücreler tüm lezyon boyunca devam ediyor **F.** TTF-1 ile iç tabakada pozitif reaksiyon (Dr. Pınar Fırat'ın katkısıyla- Koç Ünv.Tıp Fak. arşivi)

AKCİĞERİN MÜKÖZ GLAND ADENOMU

Tanım

Müköz gland adenomu, seromüköz bronşial glandlara benzeyen, esas olarak ekzofitik büyüyen benign bir tümördür.

Epidemiyoloji

Mukus bezi adenomu oldukça nadirdir. Cinsiyet eğilimi yoktur ve geniş bir yaş aralığına sahiptir (25-67 yaş).

Klinik Bulgular

Hastalar tipik olarak öksürük, hemoptizi, dispne ve tekrarlayan pnömoni gibi obstrüksiyon semptomlarıyla başvururlar. Görüntüleme, iyi sınırlı bir kitleyi gösterir.

Lokalizasyon

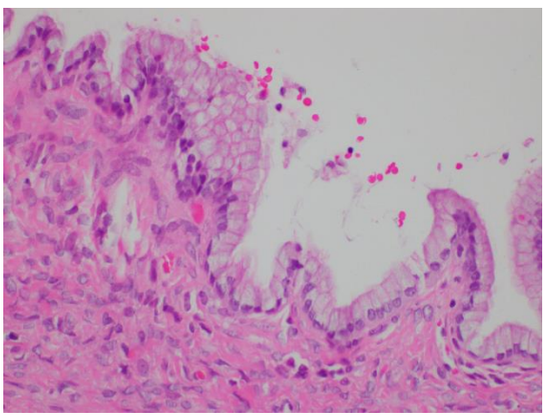
Mukus bezi adenomu proksimal hava yollarında, en sık olarak lober veya segmental bronşlarda ortaya çıkar. Akciğer periferinde benzer histolojiye sahip birkaç tümör bildirilmiştir.

Makroskopik Bulgular

Mukus bezi adenomları, iyi sınırlı, ağırlıklı olarak kıkırdak plakaların üzerinde sınırlı, esas olarak ekzofitik endobronşial nodüllerdir. Kesit yüzeyi ten rengi-pembe renktedir, solid veya kistik olabilir ve genellikle mukoiddir. Boyut aralığı 8-68 mm'dir.

Mikroskopik Bulgular

Mukus bezi adenomları iyi sınırlıdır ve çok sayıda müsin dolu kistik boşluk içerir ve dilate olmayan mikroasiner, glandüler veya tübüler yapılar içerebilir. Papiller yapı daha nadirdir. Tümör hücreleri sitolojik olarak kolumnar, küboidal veya düzleşmiş mukus salgılayan hücrelerdir. Onkositik hücreler, berrak hücreler veya siliyer hücreler mevcut olabilir. Hiperkromazi, pleomorfizm ve mitoz genellikle yoktur. Genellikle minör bir iğsi hücre stroma komponenti hyalinize olabilir veya inflamatuar hücreler içerebilir.



Resim 9. Müsinöz kistadenom. Fibröz bir duvarla çevrili, bol miktarda mukus içeren kolumnar epitel hücreleri ile döşeli kistik oluşum.

İmmünhistokimya

Epitel hücreleri EMA, keratin ve CEA ile pozitif iken TTF-1 negatiftir. Stromal hücreler, nadiren myoepitelyal bir bileşeni gösteren keratinler, SMA ve S100 ekspresyonu gösterebilir.

Ayırıcı Tanı

İntermediate hücrelerin olmaması, mukus bezi adenomunu düşük dereceli mukoepidermoid karsinomdan ayırt eder. Hücresel bileşim ve yerleşim, endobronşial papillomlardan ve diğer adenomlardan farklıdır. Endobronşial metastaz, klinik öykü ve hücresel atipi ile dışlanmalıdır. İnvaziv müsinöz adenokarsinomlar, endobronşial büyüme göstermekten ziyade alveolar parankimi tutar.

Prognoz ve Prediktif Faktörler

Müköz gland adenomları benign tümörlerdir.

Tedavi

Cerrahi eksizyon ile küratif olarak tedavi edilirler.

KAYNAKLAR

1. Amin RM, Hiroshima K, Miyagi Y, Kokubo T, Hoshi K, Fujisawa T, et al. Role of the PI3K/Akt, mTOR, and STK11/LKB1 pathways in the tumorigenesis of sclerosing hemangioma of the lung. Pathol Int 2008;58(1):38-44.
2. Burke LM, Rush WI, Khoor A, Mackay B, Olivera P, Whitsett JA, et al. Alveolar adenoma: A histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 17 cases. Hum Pathol 1999; 30(2):158-67.
3. Cafarotti S, Treglia G, Bongiovanni M, Ceriani L, Paone G, Giovanella L, et al. A rare case of mucinous cystadenoma of the lung mimicking malignancy at 18F- FDG PET/ CT. Clin Nucl Med 2014;39(6):e331-3.
4. Cavazza A, Paci M, De Marco L, Leporati G, Sartori G, Bigiani R, et al. Alveolar adenoma of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and moleculer study of the an ususual case. Int J Surg Pathol 2004;12(2): 155-9.
5. Chan AC, Chan JK. Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF1): a new clue to its histogenesis. Am J Surg Pathol 2000;24(11): 1531-6.
6. Chang JC, Montecalvo J, Borsu L, Lu S, Larsen BL, Wallace WD, et al. Bronchiolar adenoma: expansion of the concept of ciliated muconodular papillary tumors with proposal for revised terminology based on morphologic, immunohenotypic, and genomic analysis of 25 cases. Am J Surg Pathol. 2018;42(8):1010-26.
7. Chen B, Gao J, Chen H, Cao Y, He X, Zhang W, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma: a unique epithelial neoplasm of the lung (report of 26 cases). World Journal of Surgical Oncology 2013;11:85.
8. Cho HJ, Lee JH, Lee GK, Hong EK, Kim HY. Case of Sclerosing Pneumocytoma combinent with a typical carcinoid and pulmonary adenocarcinoma in different lobes. Thoracic cancer 2017;8:372-5.
9. Cornejo KM, Shi M, Akalın A, Uy K, Cagle PT, Fraire AE. Pulmonary papillary adenoma: a case

report and review of the literature. J Bronchology Interv Pulmonol 2013;20(1):52-7
10. Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. Am J Surg Pathol 2000;24(7):906-16.
11. Gao ZH, Urbanski SJ. The spectrum of pulmonary mucinous cystic neoplasia: a clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases and review of literature. Am J Clin Pathol 2005;124(1):62-70.
12. Illei PB, Rosai J, Klimstra DS. Expression of Thyroid Transcription Factor-1 and Other Markers in Sclerosing Hemangioma of the Lung. Arch Pathol Lab Med 2001;125(10):1335-9. Kalhor N, Suster S, Moran CA. Primary Sclerosing Neuroendocrine Carcinomas of the Lung. Am J Clin Pathol 2010;133:618-22.
13. Ishikawa M, Sumitomo S, Imamura N, Nishida T, Mineura K, Ono K. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: report of five cases. J Surg Case Rep. 2016; 25;2016(8):rjw144.
14. Kalhor N, Staerkel GA, Moran CA. So- called sclerosing hemangioma of lung: current concept. Annals of Diagnostic Pathology 2010;14:60-7.
15. Kamata T, Yoshida A, Kosuge T, Watanabe S, Asamura H, Tsuta. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung: a clinicopathologic analysis of 10 cases. Am J Surg Pathol. 2015;39(6):753-60.
16. Karpathiou G, Sivridis E, Mikroulis D, Froudarakis M, Giatromanolaki A. Pulmonary mucus gland adenomas; are they always of endobronchial localization? Case Rep Pathol 2013;2013:239173.
17. Kuo KT, Hsu WH, Wu YC, Huang MH, Li WY. Sclerosing hemangioma of the lung: an analysis of 44 cases. J Chin Med Assoc 2003;66(1):33-8.
18. Kuwahara M, Nagafuchi M, Rikimara T, Iwasaki A, Shirakusa T. Pulmonary papillary adenoma. Gen-Thorac Cardiovasc Surg 2010;58(10):542-5.
19. Lei Y, Yong D, Jun-Zhong R, Zhi Y, Zi-Tong W. Treatment of 28 patient with Sclerosing hemangioma (SH) of the lung. J Cardiothorac Surg 2012;7:34.
20. Lim JH, Lee N, Choi DW, Oh HJ, Park HY, Kim KH, et al. Pulmonary Sclerosing pneumocytoma mimicking lung cancer: Case report and review of the literature. Thorac Cancer 2016;7(4):508-11.
21. Okada S, Ohbayashi C, Nishimura M, Abe K, Choh S, Shimada J, et al. Malignant transformation of alveolar adenoma to papillary adenocarcinoma: a case report. J thorac Dis 2016;8(5):E358-E61.
22. Pfeifer K, Mian A, Adebowale A, Alomari A, Kalra V, Krejici E, et al. Radiographic and Pathologic Manifestations of Uncommon and Rare Pulmonary Lesions. Can Assoc Radiol J 2016;67(2):179-89.
23. Rossi G, Cadioli A, Mengoli MC, Piccioli S, Cavazza A. Napsin A expression in pulmonary Sclerosing haemangioma. Histopathology 2012;60(2):361-3.
24. Sak SD, Koseoglu RD, Demirag F, Akbulut H,Gungor A. Alveolar adenoma of the lung immunohistochemical and flow cytometric characteristics of two new cases and review of the literature. APMIS 2007;115(12):14439.
25. Soo IX, Sittampalam K, Lim CH. Pulmonary Sclerosing Pneumocytoma with mediastinal lymph node metastasis. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2017;25(7-8):547-9.
26. Wang X, Li WQ, Yan HZ, Li YM, He J, Liu HM, et al. Alveolar adenoma combied with multifocal cysts: Case report and literature review. J Int Med Res 2013;41(3):895-906.
27. Yang CH, Lee LY. Pulmonary Sclerosing Pneumocytoma Remains a Diagnostic Challenge using Frozen Sections: A Clinicopathological Analysis of 59 Cases. Histopathology 2018;72(3):500-508.
28. Zheng Q, Luo R, Jin Y, Shen X, Shan L, Shen L, et al. So-called "non-classic" ciliated muconodular papillary tumors: a comprehensive comparison of the clinicopathological and molecular features with classic ciliated muconodular papillary tumors. Hum Pathol. 2018;82:193-201.
29. Zhou J, Covinsky MH. Sclerosing Pneumocytoma: a Carcinoma mimicker. A Case Report and Literature Review. Ann Clin Lab Sci 2017;47(1):103-5.

BRONŞİAL PAPİLLOMLAR

Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

SKUAMÖZ HÜCRELİ PAPİLLOM

Tanım

Skuamöz hücreli papillom, ince konnektif doku çıkıntılarının yüzeyini skuamöz epitelin örttüğü papiller bir tümördür. Skuamöz hücreli papillomlar soliter veya multipl olabilir, çoğunlukla ekzofitik, nadirende endofitik gelişim gösterirler.

Sinonim

Skuamöz papillom

Epidemiyoloji

Soliter skuamöz papillomlar tüm akciğer neoplazmlarının %1'inden daha küçük bir kısmını oluştururlar. Skuamöz hücreli papillom olguları genellikle yaşamın altıncı dekatında görülürler. Erkeklerde üç kat daha fazla görülür.

Kinik Bulgular

Olgular genellikle santral endobronşial lokalizasyonlu olup, hastaların çoğu hemoptizi veya obstrüktif semptomlar gösterirler. Hastaların yaklaşık %25'lik kısmı ise asemptomatik seyreder ve radyolojik olarak rastlantısal olarak tespit edilirler.

Lokalizasyon

Soliter papillomlar genellikle santral ve endobronşial, daha nadiren periferal ve endobronşial yerleşimlidir. Laringotrakeal papillomatozisin akciğer belirtisi olarak multipl papillomlar şeklinde bronşial ağacı ve/veya akciğer parankimini tutabilir.

Makroskopik Bulgular

Soliter papillomlar ana bronşlar ile sekonder ya da tersiyer bronşlarda görülür. Tümör boyutu olarak literatürde 0,7 ile 9 cm arasında vakalar bildirilmesine rağmen, olguların ortalama boyutu 1,5 cm'dir. Soliter olguların tamamına yakını ekzofitik gelişim göstererek, lümene protrüde olan beyaz-açık kahverenkli frajil polipoid lezyonlardır. Multipl lezyonlar ise bronşial mukozada kadifemsi görünüme yol açabilir.

Mikroskopik Bulgular

Skuamöz hücreli papillomlar stratifiye skuamöz epitel ile döşeli, dallanan gevşek fibrovasküler kor içeren lezyonlardır. Ekzofitik tümörler, epitelyal matürasyon ve yüzeyde sıklıkla keratinizasyon gösterirler. Bu tümörlerde akantozis, parakeratozis ve intraepitelyal nötrofiller sıklıkla görülür. Soliter papillomların %25'inden daha azında ise HPV'ye bağlı binükleer formlar, büzüşmüş nukleus ve perinükleer halolar içeren viral sitopatik etkiler görülür. Seyrek diskeratotik hücreler, büyük atipik hücreler ve bazal tabakanın üzerinde mitoz görülebilir. İnverted papillomlar ekzofitik gelişim gösterse bile, skuamöz epitelde invaginasyon görülür. Hücreler glandlara uzanır, fakat endofitik yuvalar bazal tabaka ile kaplıdır. Hücreler genellikle non-keratinize, düzenli matürasyon gösterir (Resim 1).

Moleküler değişiklik

HPV tüm papillomatozis lezyonlarının patogenezinde oldukça belirgin olmasına rağmen, soliter lezyonların yarısından daha az bir kısmının patogenezinde rol oynar. HPV'nin 6 ve 11. subtipleri basit papillomlarda rapor edilirken, subtipleri malign transformosyonda rol oynayabilir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda inflamatuar polip ve skuamöz hücreli karsinom yer alır. Endobronşial inflamatuar polipler, fokal skuamöz metaplazi göstermesine rağmen, gerçek papiller yapı, fibrovasküler kor ve proliferatif epitel içermezler. Endobronşial ve papiller gelişim gösteren skuamöz hücreli karsinomlar malign sitolojik atipi gösterseler bile aşikar stromal invazyon ve

desmoplazi belirgin olmayabilir. İnverted papillomlarla, invaziv skuamöz hücreli karsinom ayırıcı tanısı da her zaman mümkün olmayabilir ancak, parankim destrüksiyonu ve aşikar sitolojik atipi malignite lehine yorumlanmalıdır. Papilloma içinde fokal karsinomun bulunması karsinom teşhisini işaret eder, bu nedenle matür papiller skuamöz epitel gösteren küçük biyopsi örnekleri skuamöz hücreli karsinom tanısını dışlamayabilir.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm belirsizdir ve bildirilen vakaların çoğu yetersiz örneklenmiş veya yanlış tanı konulmuş karsinomu temsil etmektedir. Bununla birlikte, HPV ile ilişkili papillomların (özellikle 16, 18 ve 31/33/35 alt tipleri ile ilişkili) malign potansiyele sahip olduğu kabul edilmektedir Laringotrakeal papillomatozis, hastaların %5 kadarında alt solunum yollarına ve jüvenil vakaların <%5'inde alveolar parankime yayılabilir. Malign transformasyon %2'yi geçmemektedir. Ayrıca malign transformasyona TP53 mutasyonları eşlik edebilir.

Tedavi

Soliter skuamöz hücreli papillomlar cerrahi olarak rezeke edildiğinde rekürrens görülmez. Endoskopik olarak çıkarıldığında ise yaklaşık %20 oranında lokal rekürrens görülebilir.

GLANDÜLER PAPİLLOM

Tanım

Glandüler papillom, siliyasız kolumnar epitel ile döşeli, arada değişen sayıda küboidal hücreler ve goblet hücreleri bulunan nadir görülen benign papiller tümördür.

Sinonim

Kolumnar hücreli papillom

Epidemiyoloji

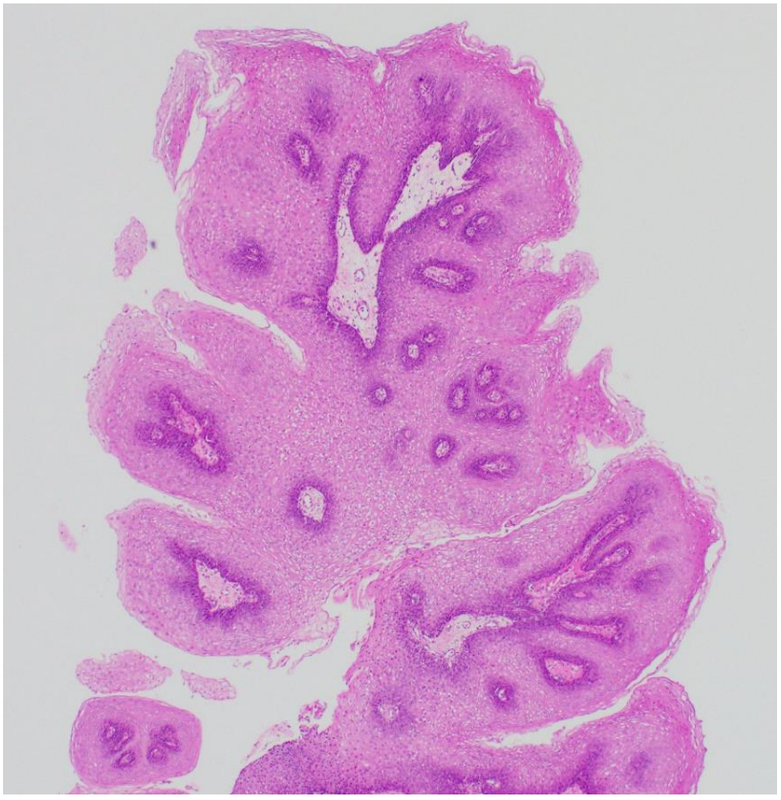
Tüm soliter papillomların %20'sinden daha az bir kısmını oluşturur. Hastaların çoğu yaşamın altıncı ya da yedinci dekatındadır.

Klinik Bulgular

Sıklıkla obstrüktif semptomlara neden olurlar.

Lokalizasyon

Tümörlerin çoğu santral lober ya da segmental yerleşimlidir.



Resim 1. Skuamöz hücreli papillom. Akantotik matür skuamöz epitel ile kaplı papiller çıkıntılar izlenmektedir.

Makroskopik Bulgular

Glandüler papillomlar makroskopik olarak soluk gri-beyaz renkli, orta sert kıvamda, 0,7-4 cm boyutlarında endobronşial ya da endobronşioler tümörlerdir.

Mikroskopik Bulgular

Glandüler papillomlar, vasküler veya hyalinize stromal korlar etrafında geniş epitelyal hücreler ile döşeli çıkıntılar oluşturur (Resim 2). Tabakalı veya psödostratifiye kolumnar epitel mikropapiller tomurcuklar oluşturabilir. Üniform, silyalı olmayan kolumnar hücreler eozinofilik sitoplazmaya ve yuvarlak uniform nukleuslara sahiptir ve arada müsinöz hücreler görülebilir. Sitoplazma berrak olabilir, ancak nükleer atipi, mitoz ve nekroz yoktur. Stromal korlar genellikle plazma hücre tabakaları içerir (Resim 3).

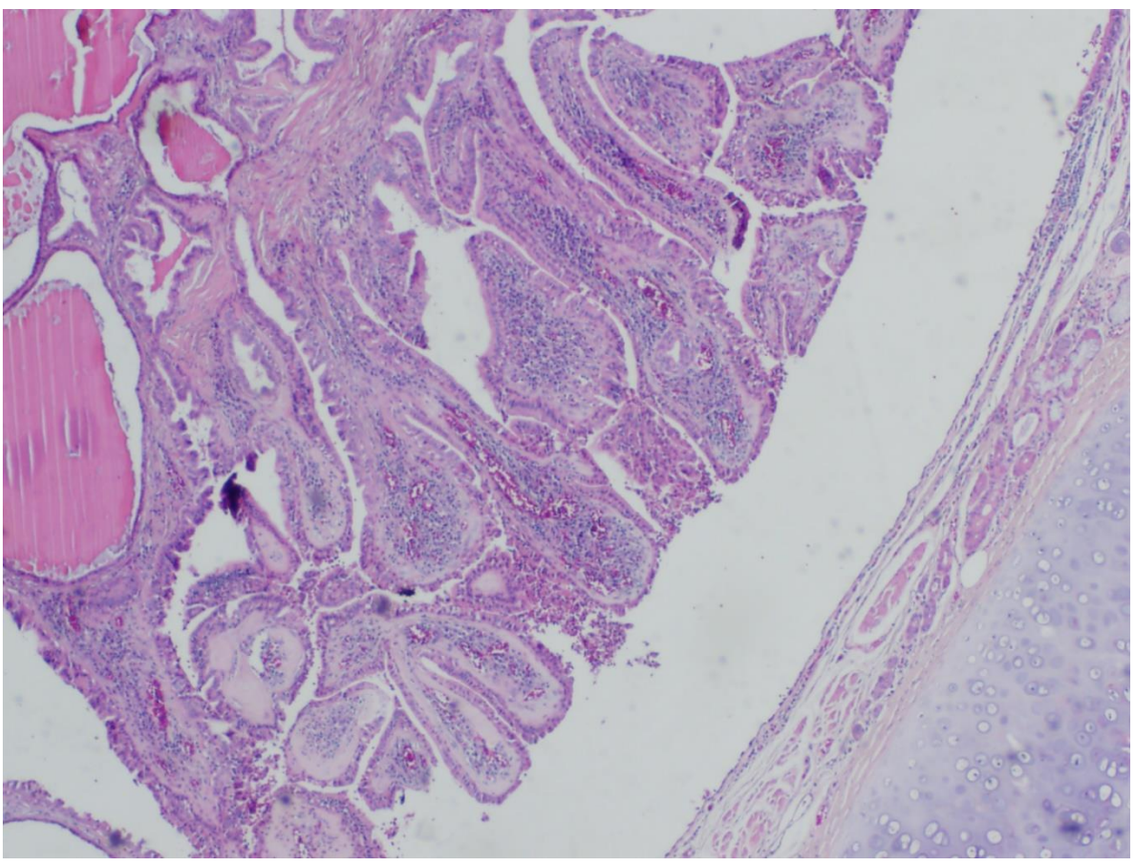
Moleküler Değişiklik

BRAF mutasyonları bu tümörlerin yaklaşık %30'unda bildirilmiştir.

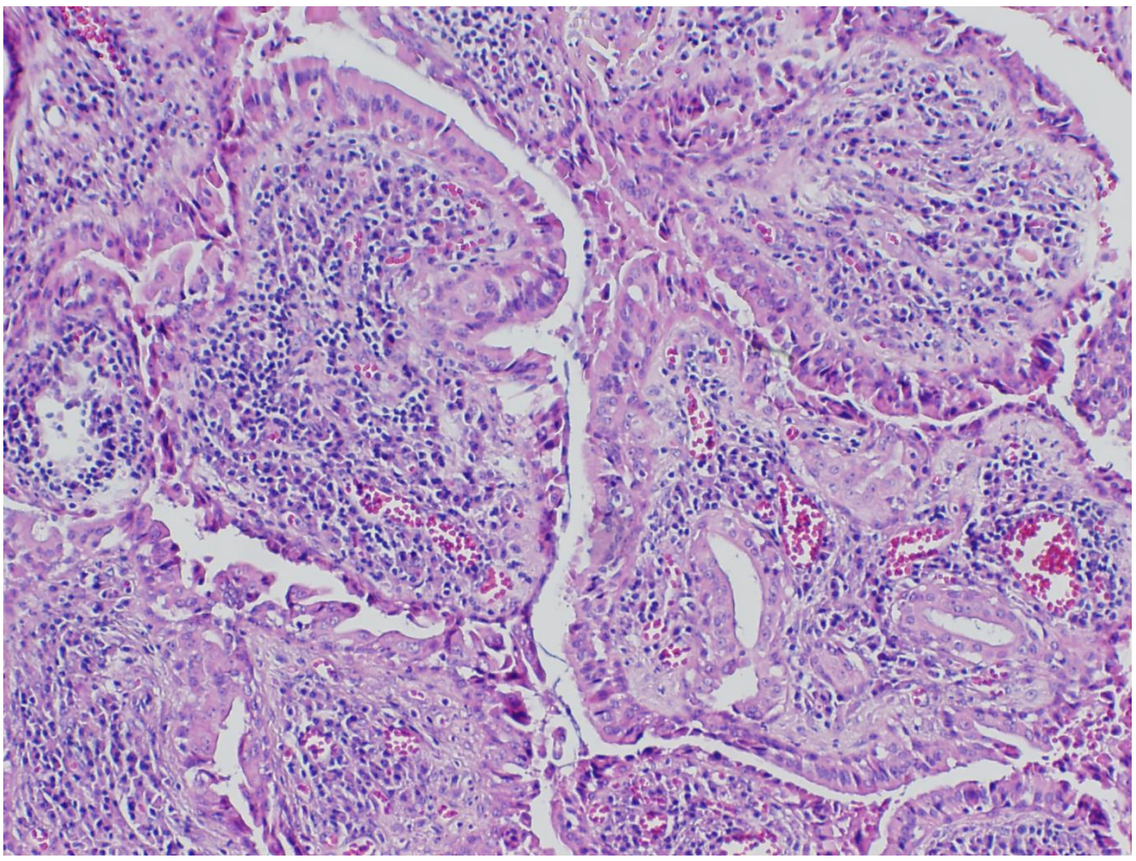
Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer adenomlar ile primer ve metastatik adenokarsinomlar vardır. Kesin tanı için total eksizyon gerekir. Yüzeyel endoskopik biyopsilerde "papiller glandüler neoplazm" terimi uygun olabilir, çünkü invaziv adenokarsinom lezyondan kapsamlı histolojik örnekleme yapılmadan dışlanamaz. Bronşioler adenomlar proksimal bronşlarda değil, periferik küçük hava yollarında ortaya çıkar. Papiller olabilirler ve devamlı bazal hücre tabakası ile küboidal – silyalı hücreler arasında bir spektruma sahiptirler. Siliyer hücrelerin varlığı bronşioler adenomu dışlama konusunda şüphe yaratmalıdır. Daha önce glandüler papillom olduğu düşünülen siliyer hücreli bazı periferik papiller tümörler bronşioler adenomlar olarak kabul edilmektedir.

Müköz gland adenomları, proksimal bronşlarda meydana gelir ve mukusla dolu kistler ve tübüllerden oluşur. Papiller adenomlar ise pnömositik diferansiyasyon gösteren tek sıralı epitel ile döşeli periferik parankimal tümörlerdir ve havayolları ile ilişki göstermezler. Adenokarsinomlar da ise malign sitolojik özellikler ile epitelyal kalabalıklaşma görülürken; bazal, siliyalı ve müsinöz hücreler görülmez.



Resim 2. Glandüler Papillom. Mononükleer ilthabi hücrelerle infitre vasküler yapılardan zengin stromal kor etrafında kolumnar epitelle döşeli papiller yapılar izlenmektedir.



Resim 3. Glandüler papillom. Kolumnar epitelle döşeli papiller yapılar.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Glandüler papillomlar benign tümörlerdir, ancak tamamen çıkarılmadığında tekrarlayabilirler. Malign transformasyon bildirilmemiştir.

Tedavi

Glandüler papillomlar için cerrahi rezeksiyon küratif görünmektedir.

MİKST SKUAMÖZ HÜCRELİ VE GLANDÜLER PAPİLLOM

Tanım

Skuamöz ve glandüler epitelin karışımından oluşan çok nadir görülen endobronşial papiller bir tümördür. Her epitel tipi, en az üçte birini oluşturmalıdır.

Sinonim

Mikst papillom

Epidemiyoloji

Erkeklerde üç kat daha fazla görülür. En sık altıncı dekatta ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

Hemoptizi ve obstrüktif semptomlara neden olurlar.

Lokalizasyon

Mikst papillomlar genellikle santral ve endobronşial yerleşimlidir.

Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak 0,2-2,5 cm boyutlarında kırmızı-açık kahverenkli endobronşial polipoid lezyonlardır. Periferik lezyonlar ise gri-sarı renklidir, kısmen kistik olabilirler ve 6 cm boyuta kadar ulaşabilirler.

Mikroskopik Bulgular

Histoloji, saf skuamöz hücreli ve glandüler papillomlardaki bulguları yansıtır. Fibrovasküler korları kaplayan epitelin çoğu glandüler olup, serpiştirilmiş skuamöz adalar bulunur. Her epitel tipi, epitelin en az üçte birini oluşturmalıdır. Dağınık müsin dolu hücrelere sahip psödostratifiye siliyer ve siliyer olmayan küboidal-kolumnar hücreler, akantotik ve fokal olarak keratinize skuamöz epitelden farklıdır. Glandüler atipi ve nekroz görülmez, ancak skuamöz atipi hafif - şiddetli arasında değişir. Viral sitopatik etki mevcut değildir. Kesin tanı ancak tamamen rezeke edilmiş bir tümörde konulabilir.

İmmünhistokimya

Hem glandüler hemde skuamöz epitelde CAM5.2, Keratin 5/6, Keratin 19, MUC1 ve p16 ile pozitif reaksiyon görülür.

Ayırıcı Tanı

Skuamöz ve glandüler papillomların ayırıcı tanısında belirtilen antitelere ek olarak mukoepidermoid karsinom ve adenoskuamöz karsinom yer almaktadır. Mukoepidermoid karsinom keratinize skuamöz epitelden ziyade, esas olarak intermediate ve/veya skuamoid hücrelere sahip müköz bezlerden oluşur.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Malign transformasyon görülebilir. Literatürde skuamöz hücreli karsinom gelişen mikst papillomlar bildirilmiştir.

Tedavi

Cerrahi rezeksiyon kür sağlar.

KAYNAKLAR

1. Aida S, Ohara I, Shimazaki H, Dai Y, Ogata S, Ozeki Y, Tamai S. Solitary peripheral ciliated glandular papillomas of the lung: a report of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32(10): 1489-94.
2. Alagusundaramoorthy SS, Agrawal A. Respiratory papillomas. Lung India 2016;33(5):522-7.
3. Emerson LL, Layfield LJ. Solitary peripheral pulmonary papilloma evaluation on frozen section: a potential pitfall for the pathologist. Pathol Res Pract 2012;208(12):726-9.
4. Feng AN, Wu HY, Zhou Q, Sun Q, Fan XS, Zhang YF, et al. Solitary endobronchial papillomas with false impression of malignant transformation: report of two cases and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(7):8607-12.
5. Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recerrent respiratory papillomatosis: viral typing an p63 overexpression. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112(4):298-302.
6. Hayashi T, Tachibans S, Nakao K, Takitsu K, Morita T, Kishima G. Solitary Peripheral Pulmonary Squamous Cell Papilloma; Diagnostic Significance of 18F-fluorodeoxglucose Positron Emission Tomography Findings. Kyobu Geka. 2017;70(4):3009-3012.
7. Inamura K, Kumasaka T, Futura R, Shimada K, Hiyama N, Fruhata Y et al. Mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung: a case study and literature review. Pathol Int 2011;61(4):252-8.
8. Kozu Y, Maniwa T, Ohde Y, Nakajima T. A Solitary Mixed Spuamous Cell and Glanduler Papilloma of the Lung. Ann Thorac Surg 2014;Suppl: 625-8.
9. Lagana SM, Hanna RF, Borczuk AC. Pleomorphic (spindle and squamous cell) carcinoma arising in a peripheral mixed squamous and glanduler papilloma in a 70-year-old man.
10. Larson DA, Derkay CS. Epidermiology of recurrent respiratory papillomatosis. APMIS 2010;118(6-7):450-4.
11. Lin D, Jiang Y, Wang J, Ding L, Xin F, Zhao H, et al. Pulmonary mixed squamous cell and glandular papilloma mimicking adenocarcinoma: a case study and literature review. J Thorac Dis 2013;5(4):E129-32.
12. Miyoshi R, Menju T, Yoshizawa A, Date H. Expression of p16Ink4a in mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung. Pathol Int 2017;67(6):306-310.
13. Suzuzki S, Goto T, Emoto K, Hayaski Y. Rapidly growing glanduler papilloma associated with mucus production: a case report. World J Surg Oncol. 2014;12:160.
14. Tanaka R, Emerson LL, Karwande SV, Sclreiber G. Growing pulmonary nodule with increased 18fluorodexyglucose uptake in a former smoker. Chest 2005;127(5):1848-51.
15. Tryfon S, Dramba V, Zoglopitis F, lakovidis D, Sakkas L, Kontakiotis T, et al. Solitary Papillomas of the Lover Airways Epidemiological, Clinical, and Therapeutic Data during a 22-Year Period and Reviev of the Literature. J Thoracic Oncol 2012;7(4):643-8.

LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER

Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMA – MUKOZA İLİŞKİLİ LENFOİD DOKU TİPİ LENFOMA (MALT LENFOMA)

Tanım

Ekstranodal marjinal zon lenfoma – MALT tipi, esas olarak küçük B- lenfoid hücrelerden oluşan düşük dereceli ekstranodal lenfomadır.

Sinonim

Psödolenfoma, bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoma-BALTOMA diğer isimleridir.

Epidemiyoloji

Genellikle 5-7. dekatlarda ortaya çıkar, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış veya HIV pozitif olan genç bireylerde gelişebilir. Tümör kadınlarda biraz daha yaygındır.

Klinik Bulgular

Tüm primer pulmoner lenfomaların yaklaşık %70-90'ını, primer akciğer tümörlerinin %0.5'den azını oluşturur.

Akciğer grafisinde primer pulmoner MALT lenfoma en sık rastlantısal olarak bulunan bir soliter akciğer kitlesi şeklinde ortaya çıkar. BT taraması ve manyetik rezonans görüntülemede, buzlu cam infiltrasyonu, plevral kalınlaşmaya sahip periferal bir kitle veya konsolide akciğer parankimi olarak görülür. Bazen lenfositik interstisyel pnömoniye benzeyen multipl ve bilateral akciğer nodülleri ve nadiren bronşektazi ve bronşiolit olarak da ortaya çıkabilir. Hiler veya mediastinal lenfadenopati olguların yaklaşık %30'unda görülür.

Makroskopik Bulgular

Makroskopik olarak pulmoner MALT lenfoma, nispeten iyi sınırlı ve periferinde konsolidasyon alanları olan homojen bir kitle olarak ortaya çıkar. Periferik lezyonlar visseral plevraya uzanabilir ve beyaz bir plak veya multipl beyaz nodüller şeklinde yayılabilir. Kitleler genellikle 5 cm'den küçük soliter veya multipl nodüller şeklindedir. Hiler lenfadenopati genellikle yoktur.

Mikroskopik Bulgular

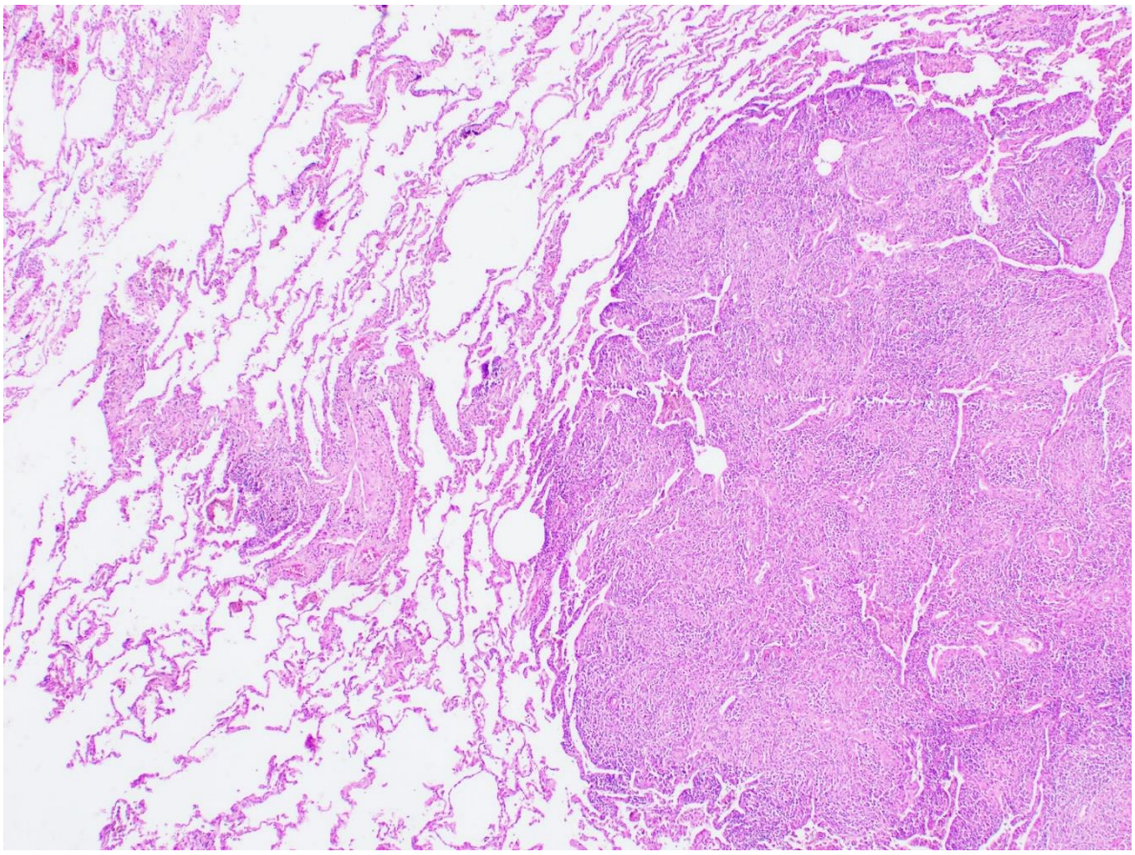
Mikroskopik olarak MALT lenfoma, 1) reaktif lenfoid folliküller 2) küçük lenfositler (sentrosit benzeri hücreler) ile diffüz infiltrasyon ve 3) lenfoepitelyal lezyonlardan oluşur. Histolojik olarak sıklıkla zemindeki akciğer parankimini silen bir kitle oluşturan interstisyel veya lenfanjitik yoğun lenfoid infiltrasyon ile karakterlidir. Tipik olarak bronkovasküler demetler, plevra ve interlobüler septa tutulumu ile lenfanjitik dağılım paterni gösterir (Resim 1-2). Nadiren foliküllerin kolonizasyonu gözlenebilir, bu da lenfoid folikül yapısını silen marjinal zon hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterlidir. Tipik olarak neoplastik lenfoid hücreler lenfoid foliküllerin komşuluğunda genişlemiş marjinal zonda yer alır (Resim 3). Lenfoepitelyal lezyonlar sıklıkla (olguların %90'ından fazlasında) rastlanır. Lenfoepitelyal lezyonlar, BALT ve reaktif inflamatuar süreçlerle ilişkili olarak da görülebildikleri için MALT lenfomada patognomonik olmamasına rağmen tanıyı desteklemektedir. Tutulmuş bronkovasküler demetlerde vasküler infiltrasyon izlenebilir. Bazı durumlarda, lenfomatöz infiltrasyon, akciğer konsolidasyonu, belirgin stromal skleroz oluşturan ve akciğer parankimini kaplayan yoğun ve konfluent hale gelir. Sitolojik olarak lenfoid infiltrasyon monomorfiktir ve irregüler nükleer sınırlara sahip, dar veya şeffaf sitoplazmalı sentrosit benzeri ve monositoid hücrelerden oluşur. Vakaların 1/3'ünde izlenen plazmasitik diferansiyasyon, plazmasitoid lenfositler ve matür plazma hücrelerinden oluşur (Resim 4). Plazmasitik hücrelerde saptanan PAS pozitif intranükleer inklüzyonlar (Dutcher cisimcikleri) reaktif lenfoid proliferasyonlardan çok lenfomalar ile ilişkilidir ve düşük dereceli lenfomayı benign durumlardan

ayırmada yardımcıdır. Bazı olgularda plazmasitoid lenfositlerin yoğunluğu, plazmasitoma tanısını düşündürebilir. Ancak monositoid lenfositler, küçük lenfositler ve lenfoepitelyal lezyonların saptanması lenfoma tanısını işaret eder. Dağınık şekilde küçük lenfositler ve büyük transforme lenfoid hücreler izlenebilir. Büyük sentroblast ve/veya immünoblastik lenfoid hücre tabakaları varsa diffüz büyük B-hücreli lenfoma transformasyonu düşünülmelidir.

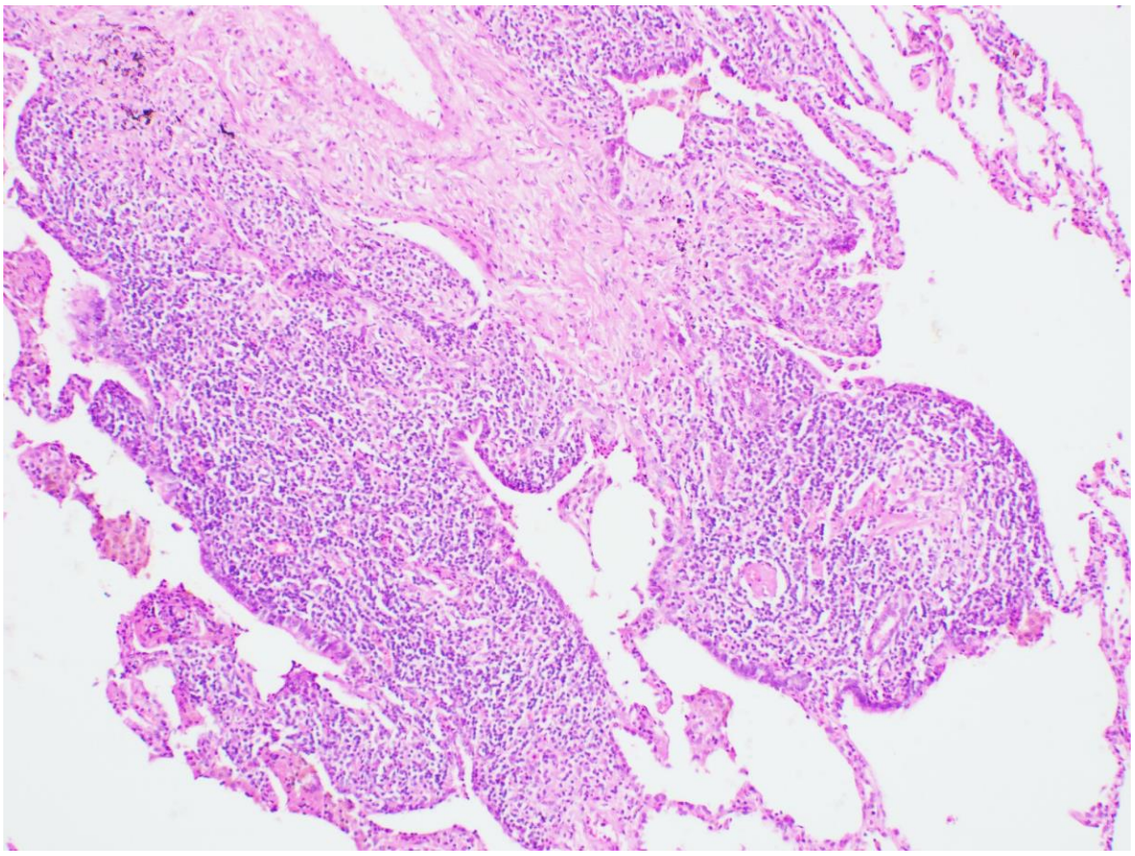
Amiloid, akciğerin düşük dereceli lenfomalarında sık olmayan bir bulgudur ve diffüz alveoler septal veya nodüler amiloidozis formunda olabilir. Amiloid birikimi ve plevral efüzyon kötü prognozu göstermektedir. Kristal depolayan histiyositozis ile birliktelik son derece nadirdir. Ayrıca büyük lamellar cisimcikler görülebilir.

İmmünhistokimya

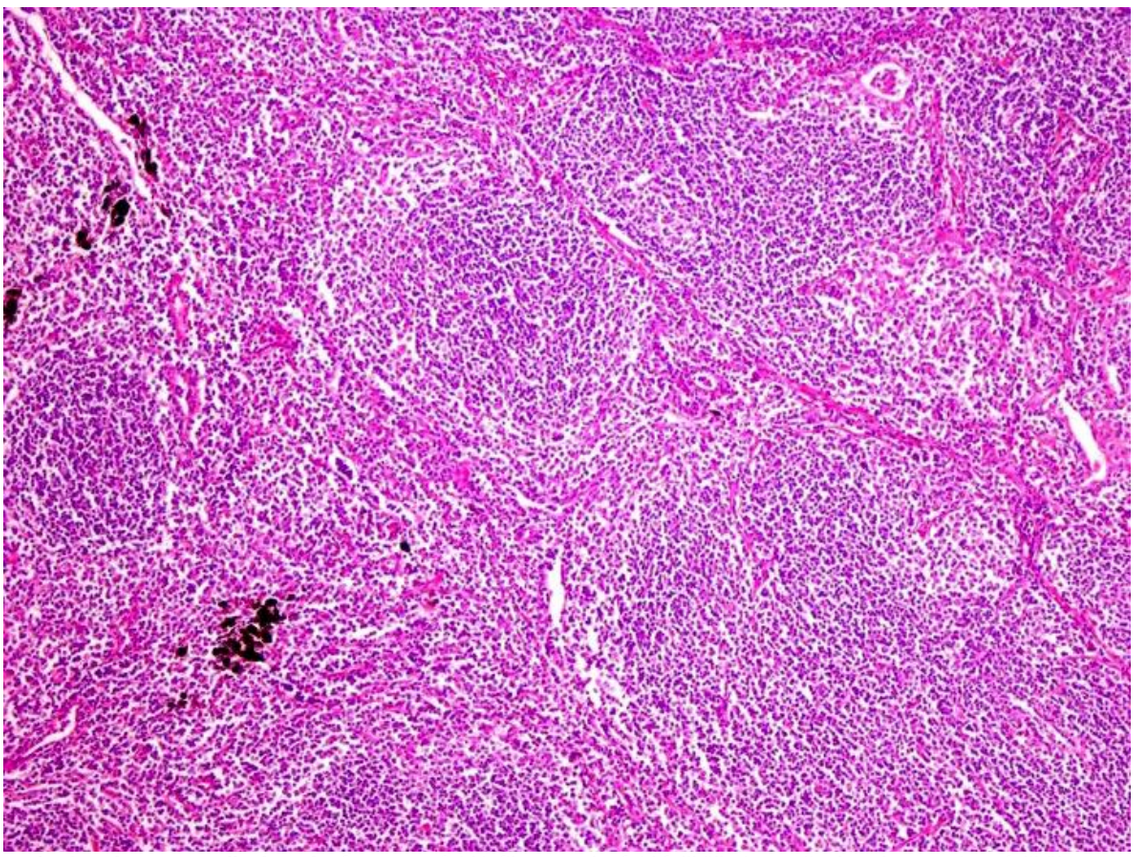
İmmünhistokimyasal olarak neoplastik lenfoid hücreler pan-B hücre belirleyicileri olan CD20, PAX5 ve CD79a ile pozitifdir. Zeminde çok sayıda CD3 ile pozitif T- lenfosit vardır. Marjinal zon B-hücreleri tipik olarak CD5, CD10, CD23, Bcl-6, Siklin D1 negatiftir ve Bcl-2 pozitiftir. Vakaların %60'ında neoplastik B- hücrelerde CD20 ve CD43 ko-ekspresyonu mevcuttur. Belirgin plazmasitik komponent varlığında hafif zincir restriksiyonu vakaların yaklaşık %25'inde saptanır. Foliküler dendritik hücreleri boyayan CD21, CD23 ve CD35, reaktif germinal merkezleri saptamada ve lenfoid foliküllerin neoplastik lenfoid hücreler tarafından infiltrasyonunu (foliküler kolonizasyon) göstermede yardımcıdır. CD20 ve keratin ile lenfoepitelyal lezyonlar saptanabilir. Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak %10-20'nin altındadır ve yüksek proliferasyon izlenen germinal merkezleri de göstermede yardımcıdır.



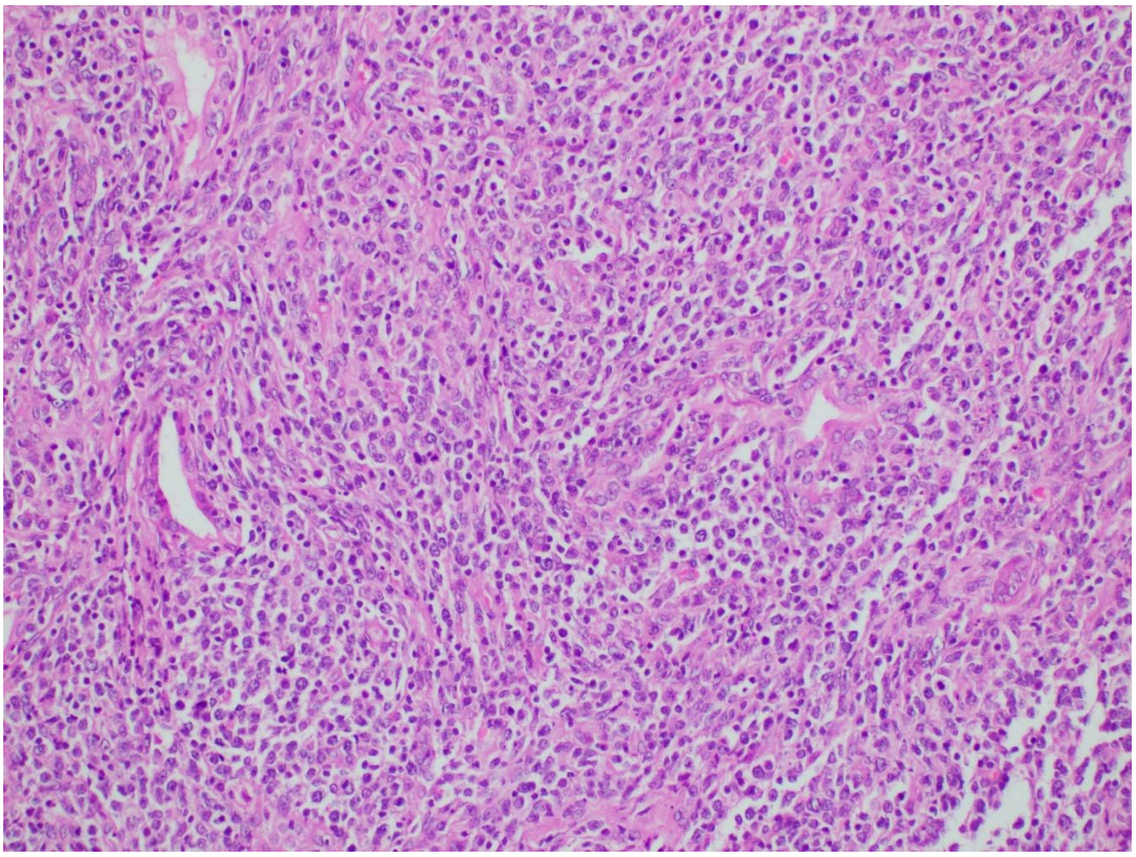
Resim 1. Pulmoner marjinal zon lenfoma. Lenfanjitik yayılım paterni ile komşu akciğer parankimine uzanan yoğun küçük lenfoid hücrelerden oluşan proliferasyon



Resim 2. Pulmoner marjinal zon lenfoma. Bronkovasküler yayılım gösteren lenfoid infiltrasyon



Resim 3. Pulmoner marjinal zon lenfoma. Lenfoid infiltrasyon lenfoid foliküllerin marjinal zonlarını ve interfoliküler alanları kapsamaktadır.



Resim 4. Pulmoner marjinal zon lenfoma. Küçük çentikli lenfositler ve plazmasitoid lenfositlerden oluşan polimorfik bir infiltrasyon

Moleküler Değişiklikler

Moleküler çalışmalar, immunoglobulin ağır ve/veya hafif zincir genlerinde klonaliteyi göstermede yardımcıdır. PCR ile immunglobulin ağır zincir rearranjmanları vakaların yaklaşık %60-70'inde saptanabilir. Vakaların yaklaşık %25-50'sinde t(11;18)(q21;q21) (*API2-MALT1*) bulunmaktadır. Bu translokasyon için pozitif vakalar, immünhistokimyasal olarak MALT1 proteininin sitoplazmik ekspresyonunun yanı sıra, BCL-10'un nükleer ekspresyonunu da gösterebilir. Diğer genetik değişiklikler, örneğin trizomi 3 ve t(1; 14)(p22; q32) (*IgH-BCL10*) da bildirilmiştir. Bu translokasyonların çoğu parafine gömülü dokulardan veya taze donmuş materyallerden floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya RT-PCR ile tespit edilebilir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda nodüler lenfoid hiperplazi, lenfositik interstisyel pnömoni, diğer düşük dereceli B-hücreli lenfomaların sekonder akciğer tutulumu ve nodüler amiloidozis yer alır.

Genel olarak, interfoliküler lenfoid yayılım, özellikle "kolonizasyon" olmaksızın akciğer ve hava yollarının yapısını bozmayan ve lenfoepitelyal lezyonlar olmaksızın görülen lokalize bir süreç, reaktif bir olayı desteklemektedir. Ekstranodal marjinal zon lenfomada: 1) Tümörün periferinden çevre parankime lenfatik yollar yollar boyunca lenfoid infiltrasyon yayılır. 2) Plevrada plak benzeri infiltrasyon oluşturur. 3) Lenfoepitelyal lezyonlar izlenir. 4) Kartilaj veya kan damarlarına infiltrasyon vardır. 5) Dutcher cisimcikleri, dev lamellar cisimcikler bulunabilir.

Zor vakalarda moleküler çalışmalar ile Ig ağır zincir veya hafif zincir gen rearranjmalarının tayini ile monoklonalite belirlenebilir. Hafif zincir kısıtlamasının immünhistokimya, akım sitometri ve/veya PCR ile saptanması, malign ve reaktif lenfoid proliferasyon arasındaki olayı çözmeye yardımcı olacaktır.
MALT lenfomadan diğer küçük hücreli lenfomaları ayırt etmenin ana özelliği, monoton küçük lenfositik infiltrasyondan ziyade neoplastik hücrelerin heterojen populasyonudur. Bununla birlikte, bu özellik transbronşial biyopsilerde kolayca tanımlanamayabilir. Küçük lenfositik lenfoma tipik olarak, prolenfositler ve paraimmunoblastlar içeren proliferasyon merkezlerine sahip küçük lenfositlerin monoton bir populasyonu olarak ortaya çıkar. CD20, CD5 ve CD23'ün ekspresyonu ile birlikte CD21 (MALT lenfomada görülen CD21 + kalıntı foliküllerin aksine) negatiftir. Bol miktarda reaktif lenfoid folikül ve yaygın foliküler "kolonizasyon" ile MALT lenfoma foliküler lenfomaya benzeyebilir. Bununla birlikte heterojen

bir lenfoid neoplazm, marjinal bölge genişlemesi ve lenfoepitelyal lezyonların varlığı MALT lenfoma tanısını desteklemektedir. Foliküler lenfoma hücreleri CD10 ve Bcl-2 pozitiftir. CD5, CD23, CD43 ve Siklin D1 negatiftir. Diğer düşük dereceli lenfomalarda bulunmayan *BCL2* geninin yeniden düzenlenmesi bulunur. Mantle hücreli lenfoma, MALT lenfomada görülen "sentrosit benzeri" hücrelere benzeyen girintili çekirdeklere sahip küçük lenfositlerden oluşur. Belirsiz nodülerite gösteren monoton lenfoid proliferasyon, hyalinize venüller, dağınık "çıplak çekirdekli" dendritik hücreler ve epiteloid makrofajlar varlığı mantle hücreli lenfoma tanısına işaret eder. İmmünhistokimya ile mantle hücreli lenfoma, CD20 ve CD5'in pozitifliği ile Siklin D1'in (Bcl-1) karakteristik nükleer ekspresyonu gösterir. Son olarak, MALT lenfoma, plazmasitom ile karışabilen yaygın plazmasitik farklılaşmaya sahip olabilir. MALT lenfomada plazmasitoid lenfositler diffüz yayılım yerine epitelin altında yer alır, ancak plazma hücre neoplazmlarında görüldüğü gibi Dutcher cisimcikleri ve sitoplazmik kristal yapıları içerebilir Bununla birlikte, plazmasitoid lenfositler, plazmasitomdaki plazma hücrelerinin aksine CD20 pozitiftir.

MALT lenfoma lenfoid intertisyel pnömoni ile bir arada olabilir. Lenfoid intertisyel pnömonili bir hastada konsolidasyon bulguları, plevral efüzyon varlığı, büyük (>11 mm) veya büyüyen nodüller lenfoma şüphesini artırır.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Ekstranodal marjinal zon lenfoma iyi prognozlu olup, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %90 ve %70'tir. Akciğerlerde nüks görülebilir, fakat aynı zamanda mide, tükürük bezleri ve/veya lenf düğümlerine de yayılım ortaya çıkar. Ekstrapulmoner ve lenf nodu tutulumu kötü prognostik faktörlerdir. Vakaların yaklaşık %10'unda diffüz büyük B- hücreli lenfomaya progresyon olabilir ve prognoz kötüdür.

Tedavi

Lokalize olan veya periferik yerleşimli lezyonlar cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Rezeksiyon yapılamayan hastaları takip edebilir veya tek ajan/çoklu ajan kemoterapi verilebilir.

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

Tanım

Primer pulmoner diffüz büyük B- hücreli lenfoma (DBBHL), tanı anında akciğerde lokalize olup, büyük B- hücrelerin diffüz proliferasyonundan oluşur.

Epidemiyoloji

DBBHL, tüm primer pulmoner lenfomaların yaklaşık %5-20'sini oluşturur. Hastalar genellikle 50-70 yaş arasındadır. Vakaların yarısı MALT lenfoma zemininde gelişir.

Klinik Bulgular

DBBHL, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha sık görülür ve ateş, gece terlemeleri ve son 6 ayda vücut ağırlığının en az %10'unu kapsayan kilo kaybını içeren sistemik "B semptomları" ile ortaya çıkma eğilimindedir. Radyolojik olarak DBBHL, komşu akciğerden keskin bir geçiş gösteren tek bir periferal kitle veya multipl kitleler şeklinde görülür. Hiler lenfadenopati olabilir.

Makroskopik Bulgular

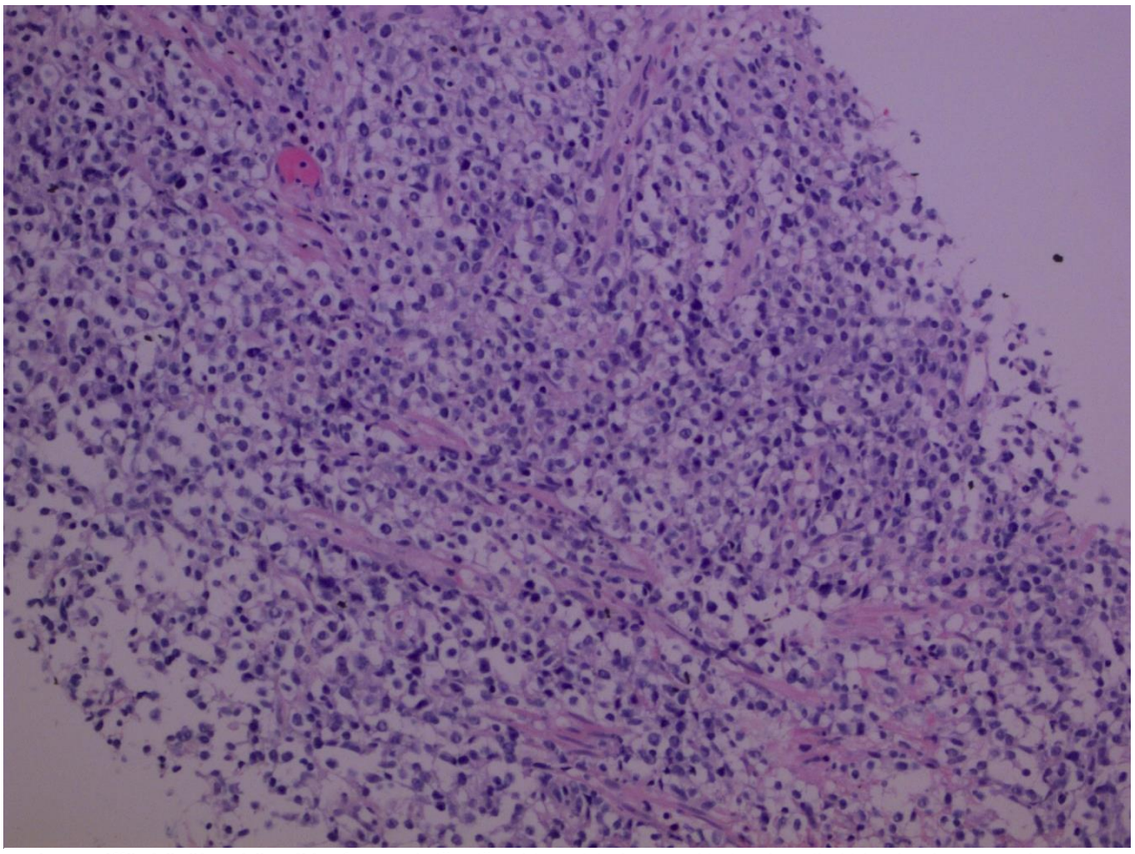
DBBHL, hemoraji, santral nekroz ve kavitasyon alanları gösterebilen iyi sınırlı soluk sarı renkli bir kitle oluşturur.

Mikroskopik Bulgular

Histolojik olarak, büyük atipik hücrelerin tabakalar şeklinde infiltrasyonu ile karakterlidir. Bu büyük hücreler, kaba nükleer kromatin, belirgin nükleol ve amfofilik-hafif eozinofilik sitoplazmaya sahip, sentroblastik veya immünoblastik morfoloji gösterebilir (Resim 5). DBBHL, bronşial duvarlara, kan damarlarına ve plevraya invazyonla birlikte, nekroz ve akciğer ve hava yolu yapısını ortadan kaldıran infiltrasyon gösterir. Mitoz sıktır. Neoplastik hücreler alveoler boşlukları doldurur ve fibrin ile ("tümöral pnömoni" denir) karışık olarak bulunabilir. Tümörün sınırları genellikle çevredeki akciğerlerden keskin bir şekilde ayrılır. Rezidü lenfoepitelyal lezyonlar ile birlikte düşük dereceli MALT lenfoma alanları düşük dereceli lenfomadan kaynaklandığını gösterebilir. Ancak bu özellik daha iyi prognoz sağlamaz. DBBHL'nın %50'si bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermektedir.

İmmünhistokimya

DBBHL, CD20 ve CD79a ile pozitif olup, hafif zincir kısıtlaması gösterir. Zeminde dağınık az sayıda CD3+ T-hücresi olabilir. Bcl-2, Bcl-6, CD10 ve MUM-1 ile pozitiflik bulunabilir. Ki67 proliferasyon indeksi tipik olarak yüksektir (%60-90). CD20 immünhistokimya boyama yaygın nekrotik tümör mevcut olduğunda yararlı olabilir. "Hayalet" tümör hücreleri hala CD20'yi eksprese edebilir ve DBBHL düşünülen olgularda tanıyı destekleyebilir.



Resim 5. Diffüz büyük B- hücreli lenfoma. Akciğer iğne biyopsisinde parankimin yıkımı ile kitle olarak ortaya çıkan primer diffüz büyük B- hücreli lenfoma. Belirgin nükleol içeren büyük atipik lenfoid hücrelerden oluşan infiltrasyon

Ayırıcı Tanı

DBBHL, sıklıkla periferik lokalizasyonu nedeniyle genellikle iğne biyopsisinde tanı konur. Bu nedenle ayırıcı tanıda az differansiye karsinom, diğer lenfomalar, germ hücreli tümörler ve melanom yer alır. Keratin pozitfliği, CD45 ve CD20 negatifliği ile karsinomlara tanınabilir. Melanom için Melan-A, SOX-10, HMB-45, germ hücreli tümörler için SALL-4 ve OCT3/4 immünhistokimyasal boyama ile ayırım sağlanır.

Esas ayırıcı tanıda lenfomatoid granülomatozis, mediastinal büyük B- hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi diğer lenfomalar alt tipleri yer almaktadır.

Akciğeri tutan mediastinal büyük B- hücreli lenfoma klinikopatolojik korelasyon ile dışlanmalıdır. Mediastinal kitlesi olan genç kadında mediastianal büyük B- hücreli lenfoma akla gelmelidir. Ayrıca, güçlü CD30 ekspresyonu ile birlikte pozitif B-hücre immünhistokimyasal ekspresyonu mediastinal büyük B-hücreli tanısını kolaylaştırır. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin DBBHL'dan daha nadir görülür, ALK, CD15, CD30 ve EMA kullanımı tanı için yardımcıdır.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

DBBHL'nın prognozu, kombine kemoterapi rejimlerine rağmen medyan hayatta kalma süresi 3 ila 5 yıl olup, pulmoner MALT lenfomadan daha kötüdür. DBBHL, mediasten ve ekstratorasik organlara yayılma eğilimindedir.

Tedavi

Lokalize hastalığı olanlar akciğer kanseri şüphesi nedeniyle yanlışlıkla cerrahi tedaviye gidebilir. Ancak genellikle kombine immüno-kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir.

LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS

Tanım

Lenfomatoid granülomatozis, nadir görülen, anjiosentrik/anjiodestrüktif polimorfik lenfoid infiltrasyon ve genellikle belirgin nekroz ile karakterli akciğer nodüllerinden oluşur. LYG vakalarının çoğu EBV-ilişkili B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklardır.

Sinonim

Eskiden anjiosentrik immunoproliferatif lezyon olarak adlandırılmıştır.

Epidemiyoloji

Ortalama 5. dekatta görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Erkek/kadın oranı 2:1'dir. Lenfomatoid granülomatozis, AİDS veya konjenital immünyetmezlik gibi immünsuprese hastalarda daha sıktır.

Klinik Bulgular

Radyolojik olarak, hastaların yaklaşık %80'inde, esas olarak bazal lokalizasyonlu, peribronşial ve vasküler dağılımı olan 0,5 ile 10 cm arasında değişen çok sayıda bilateral akciğer nodülleri ortaya çıkmaktadır. Nodüller iyi sınırlı değildir. Nodüller birleşerek santral kavitasyon ve nekrozu olan daha büyük kitleler oluşturmaya meyillidirler. BT taraması görüntüleri, buzlu cam opasitelerini ya da "migratuar" nodülleri gösterebilir. Nadir durumlarda, soliter akciğer nodülü veya diffüz retikülonodüler infiltrasyonlar şeklinde olabilir. Hiler lenfadenopati genellikle yoktur.

Lokalizasyon

Olguların neredeyse tamamında akciğer tutulumu vardır. Akciğer dışında santral sinir sistemi (%30), böbrek (%30), deri (>%40), gastrointestinal sistem ve diğer organlarda da görülebilir.

Makroskopik Bulgular

Akciğer rezeksiyon örneklerinde tek veya multipl nodüller ve/veya değişik büyüklükte santral nekroz olan veya olmayan kitleler görülür. Nodüller sık olarak bilateral dağılım gösterir.

Mikroskopik Bulgular

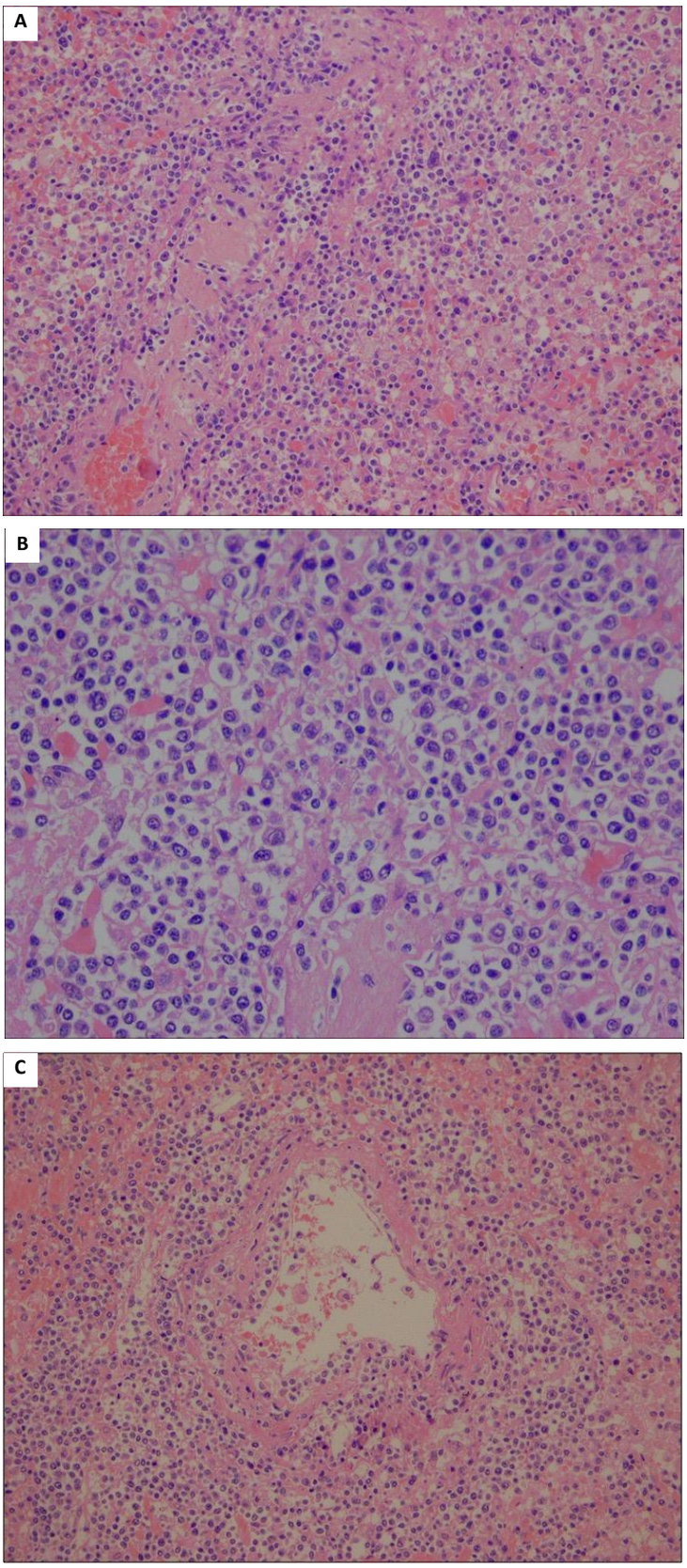
Histolojik olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve değişik sayıda büyük atipik hücrelerden oluşan polimorfik lenforetiküler infiltrasyon ile karakterlidir. (Resim 6A ve 6B). Mononükleer hücrelerin küçük-orta çaplı arter ve ven duvarlarının transmural infiltrasyonu ile karakterli belirgin vasküler invazyon bulunur (Resim 6C). Büyük hücreler, immünoblastlara (veziküler kromatine sahip, belirgin santral nükleollü hücreler) veya Reed-Sternberg hücrelerine (belirgin nükleollü binükleer hücreler) benzeyebilir. Değişken derecede olmakla birlikte genellikle belirgin santral nekroz vardır. Gerçek granülom oluşumundan çok lenfoid nodüller içinde ortaya çıkan nekroz nedeniyle "granülomatozis" terimi kullanılmıştır. Lenfomatoid granülomatozis, sitolojik atipi derecesi ve atipik hücrelerin sayısına göre grade 1-3 arasında derecelendirilir. Nötrofiller, eozinofiller veya epiteloid granülomlar nadirdir.

İmmünhistokimya

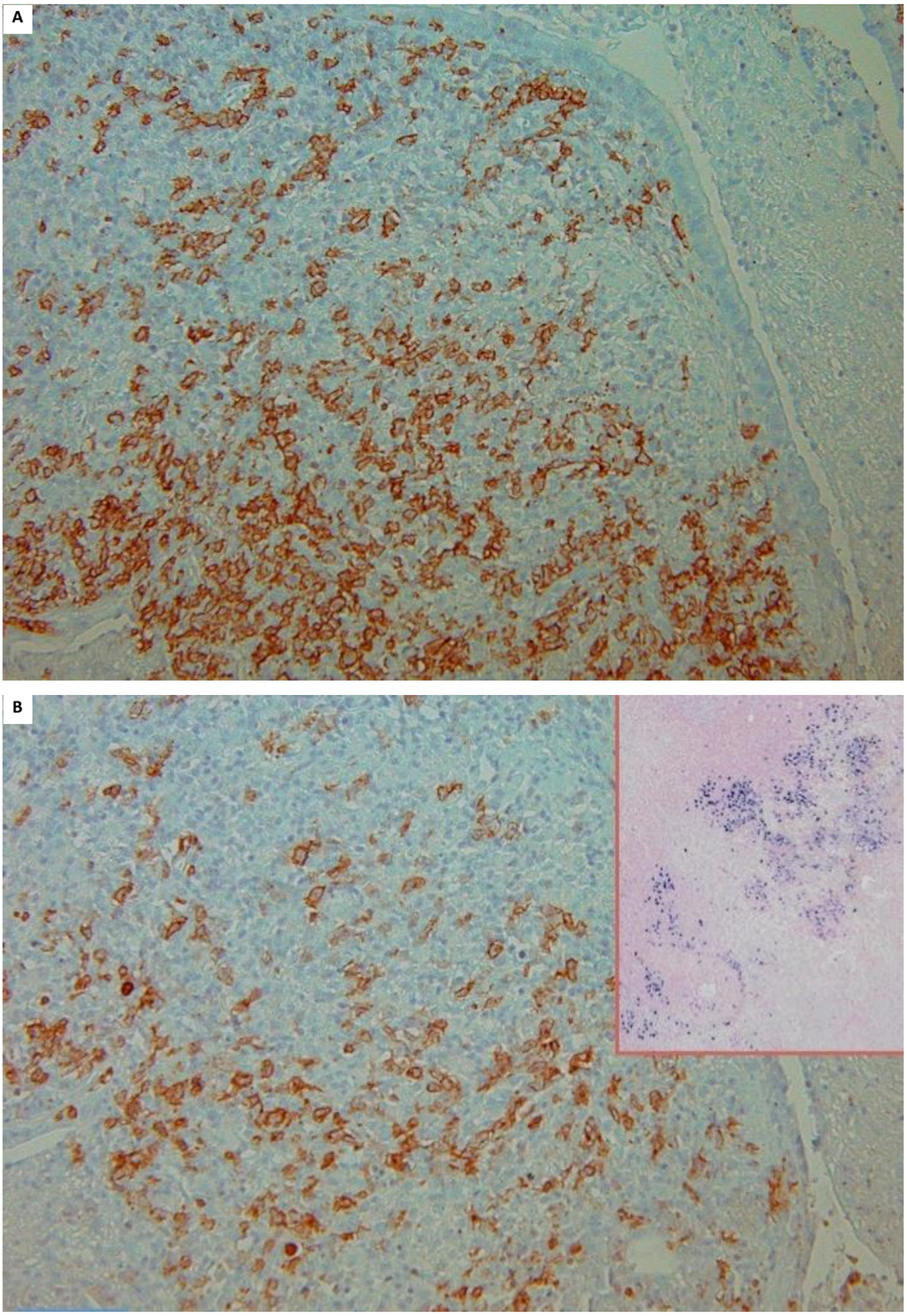
İmmünhistokimyasal olarak lenfoid infiltrasyonun büyük bölümünü oluşturan küçük lenfositler pan T-hücre belirleyicisi olan CD3 pozitiftir. T- lenfoid hücreler ağırlıklı olarak CD4 pozitiftir. Dağınık şekilde büyük atipik lenfoid hücreler pan B-hücre belirleyicisi olan CD20 ve CD79a ile pozitiftir (Resim 7A). CD30 pozitif olup, CD15 negatiftir (Resim 7B). İn situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) gösterilebilir (Resim 7B).

Histolojik grade ve prognoz, EBV pozitif hücrelerin sayısı ile koreledir. Grade 1 lezyonlar polimorfik olup, nekroz minimal veya yoktur. Atipik EBV pozitif hücreler yok veya <5/BBA'dır. Grade 2 lezyonlar polimorfiktir. Ancak daha fazla sayıda atipik EBV pozitif B- hücreler içeririr (genellikle 5-20/BBA). Grade 3 lezyonlar DBBHL'ya eşdeğerdir. Yaygın nekroz içeren monoton büyük atipik EBV pozitif B hücrelerinden oluşur. Atipik hücreler >20/BBA olarak saptanır. Hastaların üçte ikisinde başlangıçta grade 1 veya 2 lezyonlar mevcuttur.

Lenfomatoid granülomatozis hastaları, 2 yıllık ortalama sağkalım ile değişken bir yaşam süresine sahiptir. Akciğerlerle sınırlı hastalık sistemik veya beyin tutulumu olanlara göre daha uzun bir sağkalım eğilimi gösterirler. Hastalığın agresifliği histolojik derece ile ilişkilidir. Grade 1 lenfomatoid granülomatozis olan hastaların üçte biri grade 3 lenfomatoid granülomatozise ilerler, grade 2 lezyonu olan hastalar ise %70 ile %75 arasında lenfomaya ilerler. Grade 1 ve 2 lezyonları için tedavi grade 3'den farklıdır. İnterferon alfa2 ve kombine kemoterapi rejimleri içerir.



Resim 6. Lenfomatoid granülomatozis A. Küçük lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve büyük atipik mononükleer hücrelerden oluşan polimorfik infiltrasyon **B.** Grade 3 Lenfomatoid granülomatozis, tabakalar oluşturan büyük atipik mononükleer hücrelerden oluşan infiltrasyon **C.** Lenfoid hücrelerin oluşturduğu vasküler invazyon



Resim 7. Lenfomatoid granülomatozis. A. İmmünhistokimyasal olarak büyük lenfoid hücrelerde CD20 ekspresyonu **B.** Büyük lenfoid hücrelerde CD30 ekspresyonu ile birlikte EBV pozitifliği (sağ üstte)

Ayırıcı Tanı

Lenfomatoid granülomatozis grade 1 ile 2, Wegener granülomatozise veya polimorfik lenfoid neoplazmalara, örneğin Hodgkin lenfoma, T- hücreden zengin/histiyositten zengin DBBHL'ye ve periferik T-hücreli lenfomaya benzeyebilir. Grade 3 Lenfomatoid granülomatozis ayırıcı tanısında DBBHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma, ekstranodal NK/T hücreli lenfoma ve posttransplant lenfoproliferatif bozukluk yer alır. Tipik olarak B-hücreli lenfomalarda görülmeyen fakat ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma ve periferik T-hücreli lenfomada yaygın olan anjiosentrik paternin tanımlanması, lenfomatoid granülomatozisin destekleyicisidir. Klinik prezentasyon, örneğin immünosupresyon öyküsü, çok sayıda bilateral akciğer nodüllerinin varlığı ve diğer organların tutulumu, ayrıca immünhistokimya bulguları tanı için gereklidir. Lenfomatoid granülomatozis, CD30 ve EBER ile kuvvetli derecede pozitif olup, yoğun CD3 pozitif T-hücreleri ile dağınık büyük atipik B-hücrelerin (CD20 +, CD79a +) infiltrasyonu görülür. Buna karşılık periferik T- hücreli lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada, hem küçük hem de büyük atipik hücrelerde CD3 pozitifliği görülür, EBV negatiftir. NK/T hücreli lenfoma nekroz ile anjiyosentriklik gösterir ve ayrıca EBV pozitiftir. İmmünhistokimya ile, lenfomatoid granülomatozisde negatif olan CD3 (sitoplazmik), CD56, TIA-1 ve granzim B pozitiftir. Ayrıca, NK/T hücreli lenfomada görülen nekroz tipik olarak, LG'de görülen koagülatif tip (eozinofilik) nekrozun aksine, karyorektik debri ("kirli tip" nekroz) içerir. Hodgkin lenfomadaki Reed-Sternberg hücreleri, lenfomatoid granülomatozisin büyük atipik hücrelerinin aksine CD30 pozitif, CD15 pozitif ve CD20 negatiftir. T- hücreden zengin/histiyositten zengin DBBHL, lenfomatoid granülomatozis ile benzer bir immünofenotipik panel gösterir, ancak tipik olarak EBER negatiftir ve bol miktarda CD68 pozitif makrofaj içerir. DBBHL, grade 3 lenfomatoid granülomatozisde görülen diffüz güçlü EBER pozitifliğinin aksine, nadiren EBER pozitif hücreler gösterebilir. Wegener granulomatozisinde lenfoid infiltrasyon akut ve kronik inflamatuar hücrelerden oluşur. Wegener granulomatozisinde vaskülit, fokal damar duvarı nekrozu içerirken, lenfomatoid granülomatozisde lenfoid hücrelerin transmural infiltrasyonundan oluşur.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Lenfomatoid granülomatozisde, hastalığın yaygınlığına göre değişken bir sağkalım vardır. Ortalama sağkalım 2 yıldır. Akciğerlere sınırlı hastalığı olan hastalarda sistemik veya beyin tutulumu olanlara göre daha uzun sağkalıma sahip olma eğilimindedir. Lenfomatoid granülomatozis grade 1 hastaların 1/3'ü grade 3'e ilerlemektedir. Grade 2 lezyonlu hastaların %70-75'i lenfomaya ilerlemektedir.

Tedavi

Grade 1 ve 2 lezyonların tedavisi grade 3'ten farklı olup, sırasıyla interferon alfa 2b ve kombine kemoterapi rejimlerini içerir.

İNTRAVASKÜLER BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA

Tanım

Damarların lümeninde proliferasyon oluşturan ve homing reseptör molekülü eksikliklerini bağlı olarak dokulara giremeyen bir DBBHL alt tipidir. Bu lenfoma alt tipinde, tümör hücreleri, akciğer yapısını değiştirmek yerine küçük damarlar ve kılcal damarları genişletir ve doldurur (Resim 8). Bu özellik interstisyel pnömoniye benzeyen pulmoner interstisyum ve alveoler septalarda genişleme oluşturur.

İmmünhistokimya

İmmünhistokimya ile DBBHL hücreleri CD20 ve CD79a ile kuvvetli pozitiftir ve hafif zincir kısıtlaması gösterir. Zeminde az sayıda CD3 + T hücreleri az olabilir. BCL-2, BCL-6, CD10 ve MUM-1 gibi diğer lenfoid işaretleyicilerin ekspresyonu mevcut olabilir. Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak yüksektir (%60-90).

Ayırıcı Tanı

Sık olarak periferik lokalizasyonuna bağlı olarak daha çok kor iğne biyopsilerinde tanı konulur. Bu bağlamda, büyük hücrelerin, mitozun ve nekrozun tanımlanması, az diferansiye karsinom, diğer lenfomalar, germ hücreli tümörler ve melanom dahil olmak üzere geniş bir ayırıcı tanıya işaret etmektedir. Bazı durumlarda, DBBHL hücreleri, kor iğne biyopsilerinde iğsi artefaktlı morfoloji gösterebilir, bu da tümör hücre kaynağının yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Küçük hücreli karsinom ve diğer az diferansiye karsinomlar (pleomorfik karsinom, büyük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom), sitokeratinler ile pozitif, CD45 (LCA) ve CD20 ile negatif olmaları ile DBBHL'dan kolayca ayırt edilebilir. Benzer şekilde melanom, melanositik belirteçler (Melan-A, HMB-45, tirozinaz, MART-1) ile pozitif ve lenfoid belirteçler ile negatiftir. Germ hücreli tümörler OCT3/4 ve SALL-4 ile pozitif iken, sadece az sayıda dağınık küçük CD20 + B hücresi dışında tümör hücrelerindeki lenfoid belirteçler negatiftir.

Diğer malign lenfoid süreçlerden, örneğin lenfamatoid granülomatozis, mediastinal büyük B-hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma veya anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayırım yapıldığında daha zor bir ayırıcı tanı ortaya çıkar. Yüksek dereceli lenfomatoid granülomatozis, tipik olarak DBBHL'de görülmeyen bir anjiyosentrik patern gösterir, ancak bu patern kor iğne biyopsilerinde mevcut olmayabilir. CD3 ile immünhistokimya, DBBHL'da bulunan nadir CD3 + hücrelerinin aksine, lenfomatoid granülomatozisde çok sayıda karışık yoğun T hücresi bulundurur. Benzer şekilde, lenfomatoid granülomatozis hücreleri, EBV ile kuvvetli ve yaygın olarak pozitifken, DBBHL'de tipik olarak negatiftir. Akciğeri tutan mediastinal büyük B-hücreli lenfoma klinikoradyolojik korelasyon ile dışlanmalıdır. Mediastinal büyük B-hücreli lenfoma mediastinal kitlesi olan genç kadında bulunurken, DBBHL tek periferik akciğer nodülü olan daha yaşlı erkekte bulunabilir. Güçlü immünhistokimyasal CD30 ekspresyonu ile birlikte pozitif B-hücre belirteçleri mediastinal büyük B-hücreli lenfoma tanısını destekler. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma, DBBHL'den daha nadirdir ve ALK, CD15, CD30 ve EMA tanı için yararlıdır. DBBHL'nin anaplastik varyantının ise CD30 ve B-hücre belirteçleri ile pozitif olduğunun bilinmesi önemlidir.

PRİMER PULMONER T-HÜCRELİ LENFOMALAR

Akciğer primer T- hücreli lenfomaları, bilimsel literatürde bildirilen az sayıda vaka ile sınırlıdır. Tüm T-hücreli lenfomalar arasında primer anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık görülen alt tiptir ve bunu takiben primer pulmoner periferik T-hücreli lenfoma, NOS ve primer pulmoner NK/T hücreli lenfomadır. Pulmoner B-hücreli lenfomalara benzer şekilde primer akciğer hastalığı tanısı koymadan önce sistemik T- hücreli lenfoma ile sekonder tutulum dışlanmalıdır. Primer pulmoner T- hücre lenfomalı olguların çoğunluğu agresif davranış göstermektedir. Bu vakaların nadir görülmesi nedeniyle, tanı genellikle daha yaygın antiteler, örneğin akciğer karsinomu, metastatik karsinom, melanom veya DBBHL'nin dışlanmasından sonra yapılır.

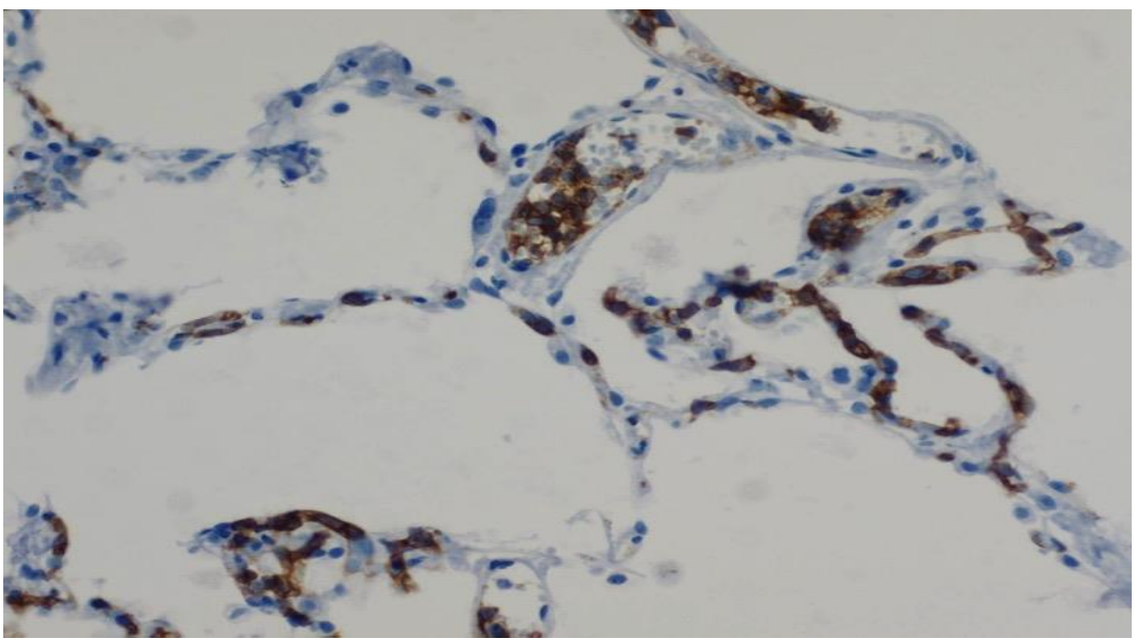
POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Kök hücre ve organ transplantasyonu sonrası şiddetli immünsupresyon zemininde gelişebilen, genellikle latent EBV enfeksiyonu ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar spektrumundan oluşur. Erken poliklonal polimorfik proliferasyonlardan (enfeksiyöz mononükleozis benzeri), monomorfik proliferasyonlara (büyük B-hücreli lenfoma) kadar değişen histolojik özelliklere sahiptir.

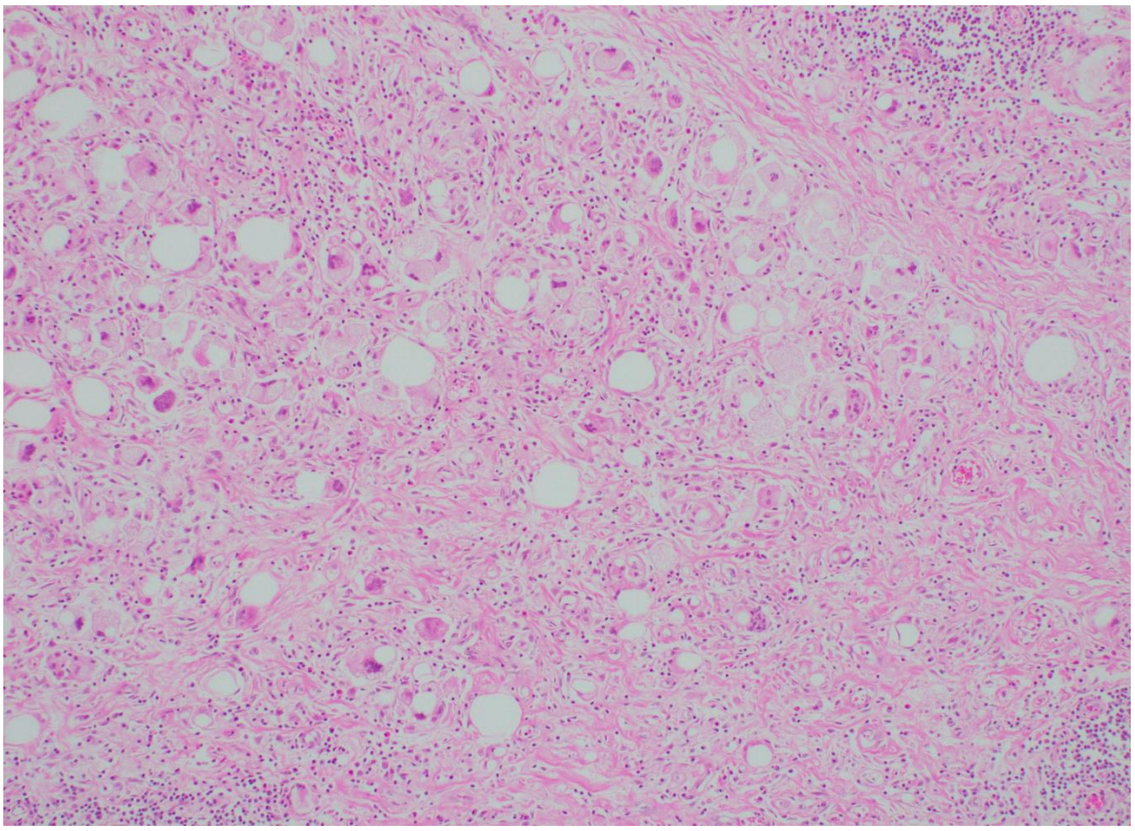
PULMONER ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI

Tanım

Erdheim-Chester hastalığı etyolojisi bilinmeyen, multipl organ tutulumu ile seyreden, sistemik histiyositozisin nadir bir non-Langerhans formudur.



Resim 8. İntravasküler büyük B- hücreli lenfoma. Akciğer interstisyumunda küçük damarlar içinde immünhistokimyasal olarak CD20 pozitif büyük atipik lenfoid hücrelerden oluşan proliferasyon izlenmektedir.



Resim 9. Erdheim-Chester hastalığı Fibrotik bir zeminde köpüksü ve ksantomatöz histiyositler, Touton tipi dev hücreler ve inflamatuar hücrelerden oluşan infiltrasyon izlenmektedir**.**

Epidemiyoloji

Erdheim-Chester hastalığı nadir görülen bir hastalıktır. Yaş aralığı 15-80 yıl olup, erkeklerde sıktır. ECH, çocuklarda oldukça nadir olup, genellikle Langerhans hücreli histiyositoz ile birliktedir.

Klinik Bulgular

Hastalar çoğunlukla solunumla ilgili olmayan semptomlarla başvururlar. Akciğer tutulumu asemptomatik olabilir veya öksürük ve/veya ilerleyici dispneye neden olabilir. Plevral efüzyon ve/veya mediastinal infiltrasyon da yaygındır. Erdheim-Chester hastalığı nadiren Langerhans hücreli histiyositoz ve Rosai-Dorfman hastalığı ve ayrıca otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir. Miyeloid neoplazmalar, vakaların %10 kadarında mevcut olabilir.

Lokalizasyon

Erdheim-Chester hastalığı, akciğer ve plevra dahil olmak üzere hemen hemen her organ sistemini etkileyebilir. En sık kemikler, deri, retroperiton, kalp, orbita, akciğer ve beyin tulumu olur.

Makroskopik Bulgular

Akciğer serttir, plevral ve interlobüler septa kalınlaşma nedeniyle sıklıkla farkedilir.

Mikroskopik Bulgular

Akciğer tutulumu visseral plevra, interlobüler septa ve perivasküler interstisyum tutulumu ve daha az olarak peribronşiolar alanların tutulumu ile birlikte karakteristik lenfanjitik dağılıma sahiptir. Hastalık tipik olarak perialveolar boşlukları korur. Lezyondaki histiyositler köpüksü ve/veya eozinofilik sitoplazmaya sahiptir, ancak seyrek olabilirler ve kronik inflamatuar hücrelerle karışan belirgin fibrozis nedeniyle bozuk bir şekle sahip olabilirler. Eozinofiller nadirdir veya yoktur. Touton dev hücreleri bazen görülebilir (Resim 9).

İmmünhistokimya

Lezyonlu hücreler histiositik belirteçler (CD163. CD68, CD14, CD4 ve faktör XIIIa) ile pozitiftir (Resim 10) ve CD1A ve CD207 (langerin) negatiftir, S100 değişken şekilde pozitiftir. BRAF V600E antikoru (VE1) ile immün boyama, Erdheim-Chester hastalığında BRAF p.V600E mutasyonunu göstermek için optimal bir yöntem değildir.

Moleküler Değişiklik

Doğrulayıcı bir genomik değişikliğin gösterilmesi tanı ve tedaviye yardımcı olabilir. Tüm hastalara BRAF-V600E mutasyon testi yapılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Yağ nekrozu ve kemoterapi sonrasında görülenler gibi reaktif histiyositik proliferasyonları histolojik olarak ayırt etmek için immünhistokimyasal boyanma yardımcı olabilir.

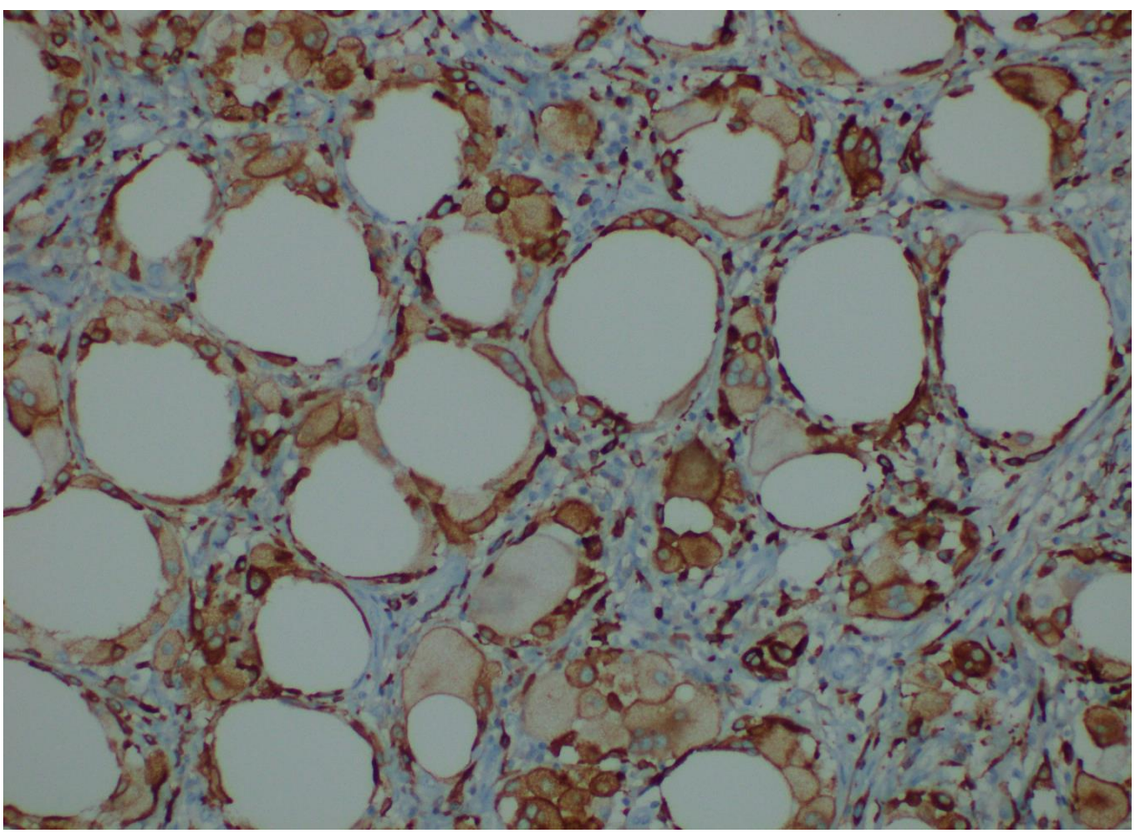
Langerhans hücreli histiyositozisden ayrımda, Langerhans hücreleri, ince kromatinli düzensiz, çentikli, katlantılı nukleuslu, belirsiz nukleollü, bol soluk eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. CD1a ve langerin pozitifliği görülür. Juvenil ksantogranülom, genellikle bebeklerde ve çocuklarda ortaya çıkar. Histolojik ve fenotipik olarak Erdheim-Chester hastalığına benzer. Ancak, BRAF veya diğer MAPK yolu mutasyonları yoktur. Rosai-Dorfman hastalığında lezyonu oluşturan hücreler histiyositler, küçük belirgin nükleollü, genişlemiş yuvarlak nükleuslu, bol sitoplazma ve emperipolez ile karakterlidir. Daha belirgin plazma hücre infilrasyonu ve lenfoid agregatlar mevcuttur. S100 ile pozitiftir.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognoz, tutulumun yerine ve derecesine bağlıdır. Santral sinir sistemi tutulumu ve multisistemik hastalık kötü prognostik faktörlerdir. Akciğer tutulumu son vaka serilerinde bağımsız bir kötü prognostik faktör değildir.

Tedavi

Çoğu hastaya sistemik tedavi gerekir. Son yıllarda mutasyonlar fark edilmiş ve tirozin kinaz inhibitörleri daha sık kullanılmaktadır. Son araştırmalar, BRAF ve/veya MEK inhibitörlerinin kullanımıyla iyi bir yanıt oranı ve progresyonsuz hastalık bildirilmişti.



Resim 10. Erdheim-Chester hastalığı: İmmünhistokimyasal olarak infiltrasyonda histiyositik belirteçler ile (CD163) pozitiflik bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung. Respiration 2017;94:157-75.
2. Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. Eur Respir J. 2009;34:1408–16.2
3. Chadburn A, Chen JM, Hsu DT, et al. The morphologic and molecular genetic categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders are clinically relevant. Cancer. 1998;82(10):1978–87.
4. Chng WJ, Remstein ED, Fonseca R, et al. Gene expression profiling of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma identifies new biologic insights with potential diagnostic and therapeutic applications. Blood. 2009;113:635–45.
5. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim–Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv. 2017;1:357–66.
6. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:6370–78.
7. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. Ann Thorac Surg. 2000;69:993–97.
8. Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein- Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. Am J Surg Pathol. 1994;18:753–64.
9. Hare SS, Souza CA, Bain G, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. Br J Radiol. 2012;85(1015):848–64.
10. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120:2700–2703.
11. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:57–68.
12. Jorge Carrillo C, Christenson M, Leon PO, Rivera AL, Koss MN. Lymphoproliferative Lung Disorders: A Radiologic-Pathologic Overview. Part II: Neoplastic Disorders. Semin Ultrasound CT MR. 2013;34(6):535-49.
13. Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. Am J Surg Pathol. 2010;34:e35–e48.
14. Kos Z, Burns BF, Gomes MM, et al. A rare case of anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma presenting as a lung primary. Int J Surg Pathol. 2014;22:167–71.
15. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. J Heart Lung Transplant. 2012;31(3):296–304.
16. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Am J Surg Pathol. 2001;25:997–1008.
17. Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of literature. Thorax. 2006;61:267–70.
18. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. Hum Pathol. 1972;3:457–58.
19. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim–Chester disease: a comprehensive review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:137.
20. Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, et al. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus infection. Am J Surg Pathol. 1995;19:1300–12.
21. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O, Hameed MR, et al. The histopathology of Erdheim–Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. Modern Pathology 2018;31: 581–97.
22. Piña-Oviedo, S, Weissferdt A, Kalhor N, Moran C. A Primary Pulmonary Lymphomas. Adv Anat Pathol. 2015; 22:6:355-75.
23. Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, Casoni G, Asioli S, et al. Lymphoproliferative lung disorders: clinicopathological aspects. Eur Respir Rev. 2013;22(130):427-36.
24. Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, et al. Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heteroge- neous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. Leukemia. 2004;18:156–60.
25. Satani T, Yokose T, Kaburagi T, et al. Amyloid deposition in primary pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of mucosa- associated lymphoid tissue. Pathol Int. 2007;57:746–50.
26. Shin CH, Paik SH, Park JS, et al. Primary pulmonary T-cell lymphoma: a case report. Korean J Radiol. 2010;11:234–38.
27. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, et al. Lymphomatoid granulomatosis—a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. Am J Surg Pathol. 2015;39:141–56.
28. William J, Variakojis D, Yeldandi A, Raparia K. Lymphoproliferative neoplasms of the lung: a review. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(3):382-91.
29. Yu H, Chen G, Zhang R, et al. Primary intravascular large B- cell lymphoma of lung: a report of one case and review. Diagn Pathol. 2012;7:70.

PLEVRA TÜMÖRLERİ
LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

PLEVRANIN KRONİK İNFLAMASYON İLİŞKİLİ DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMASI

Tanım

Kronik inflamasyon ilişkili diffüz büyük B- hücreli lenfoma, uzun süredir kronik inflamasyon zemininde ortaya çıkan Epstein Barr virüs (EBV) ilişkili matür B-hücreli lenfomadır.

Epidemiyoloji

Nadir görülen bu lenfoma tipi pulmoner veya plevral tüberküloz tedavisi için suni pnömotorakstan kaynaklanan bir piyotoraks öyküsü olan hastalarda gelişir. Olgular çoğunlukla 5.-8. dekatta ve hakim olarak erkek cinsiyette görülür. EBV ile kuvvetli ilişki gösterir. EBV latent patern olguların %60'ından fazlasında saptanmıştır.

Klinik Bulgular

Piyotoraksla ilişkili lenfoma uzun süredir piyotoraklı hastaların plevral boşluğunda gelişen prototipik formdur. Hastalar göğüs ağrısı, sırt ağrısı, ateş veya göğüs duvarında şişlik veya prodüktif öksürük, hemoptizi veya dispne gibi solunum semptomları ile başvururlar.

Lokalizasyon

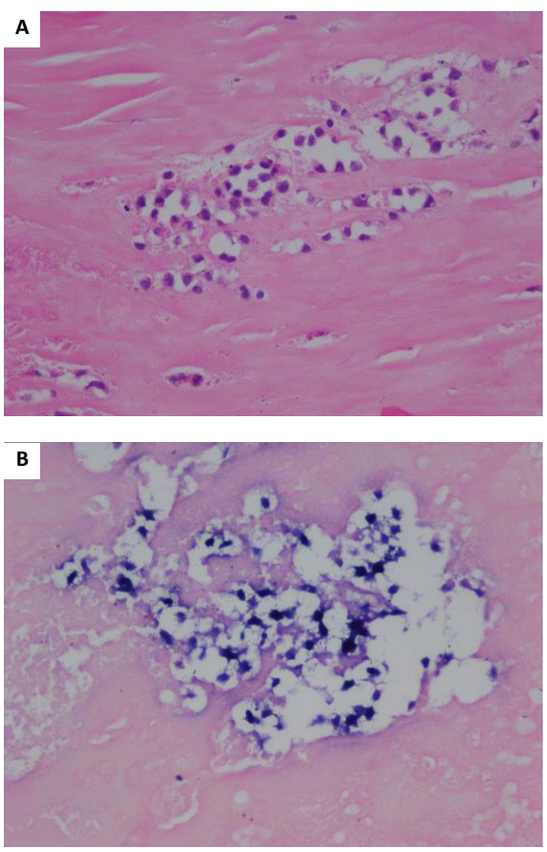
En sık tutulum yeri plevral kavitedir. Kemik, eklem ve periartiküler yumuşak doku gibi diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir. Piyotoraksla ilişkili lenfomada, bitişik yapıların doğrudan invazyonu vardır, ancak tümör genellikle tanı anında göğüs boşluğu ile sınırlıdır ve hastaların yaklaşık %70'i klinik evre I/II hastalık ile başvurur.

Makroskopik Bulgular

Olguların yarısında genellikle 1cm'den büyük tümör kitlesi bulunur.

Mikroskopik Bulgular

Fibrin ve sklerotik stroma içinde neoplastik lenfoid hücreler ve kronik inflamatuar hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon ile karakterlidir (Resim 1A). Neoplastik lenfoid hücreler büyük yuvarlak nükleuslu, tek büyük veya birden fazla nükleollü sentroblastik/immunoblastik morfolojidedir. Yaygın nekroz alanları ve anjiosentrik/anjioinvaziv özellikler bulunabilir.



Resim 1. Piyotoraks ilişkili lenfoma. **A.** Yaygın nekroz ve fibrin içeren bir zeminde büyük atipik lenfoid hücre kümeleri izlenmektedir **B.** İn situ hibridizasyon çalışmasında EBV pozitiftir.

İmmünhistokimya

İmmünhistokimyasal çalışmada tümör hücreleri pan B- hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a pozitiftir. CD138, MUM-1/IRF4 ve CD30 pozitif olup, CD10 ve Bcl-6 negatiftir. Olguların bir kısmı CD20 ve/veya CD79a ekspresyon kaybı ile MUM-1/IRF4 ve CD138 ekspresyonu ile karakterli plazmositik diferansiyasyon gösterebilir. İn situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) genellikle pozitiftir (Resim 1B). HHV8 negatiftir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda sistemik lenfomaların sekonder tutulumu ve primer efüzyon lenfoması yer alır. Primer efüzyon lenfomasından sıklıkla B- hücre belirteçleri ekspresyonu ve HHV-8 negatifliği ile ayrılır.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Kronik inflamasyonla ilişkili DLBBHL agresif bir lenfomadır. Primer efüzyon lenfoması hastaları için 5 yıllık genel sağkalım oranı %20-35'tir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tam remisyona ulaşan hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %50'dir. Düşük performans durumu, yüksek serum LDH, alanin transaminaz veya üre seviyeleri ve yüksek klinik evre olumsuz prognostik faktörlerdir.

Tedavi

Komple tümör rezeksiyonu (komşu ilgili dokuların rezeksiyonu ile veya rezeksiyonu olmadan plöropnömonektomi) veya kemoterapi ile birlikte rituksimabın iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.

PRİMER EFÜZYON LENFOMASI

Tanım

Primer efüzyon lenfoması, plevra, perikard ve peritonda lenfomatöz efüzyon ile karakterli terminal olarak farklılaşmış B- hücrelerinden oluşan nadir bir büyük B- hücreli lenfoma tipidir. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktur. Bazı hastalarda lenfomatöz plevral efüzyon öncesinde veya hemen takiben solid komponent saptanmıştır. Human herpes virüs-8 (HHV-8) ile latent enfeksiyon mevcuttur. Sıklıkla buna EBV ko-enfeksiyonu da eşlik eder.

Epidemiyoloji

Primer efüzyon lenfoması, genellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle HIV'li hastalarda ve ayrıca transplantasyon sonrası ortamda ortaya çıkar. HHV-8'in endemik olduğu bölgelerde, bilinen diğer risk faktörleri olmayan yaşlı hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Primer efüzyon lenfoması, HIV ile ilişkili lenfomaların yaklaşık %4'ünde ve HIV ile enfekte olmayan popülasyonun %1'den azında ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

Primer efüzyon lenfoması, seröz kaviteleri tutan lenfomatöz efüzyonlarla ortaya çıkar. Hastaların büyük kısmı HIV pozitif erkekler olup, Kaposi sarkomu ve multisentrik Castleman hastalığı da dahil olmak üzere HHV-8 enfeksiyonunun diğer özellikleri, başvuru sırasında hastaların %50 kadarında mevcuttur.

Lokalizasyon

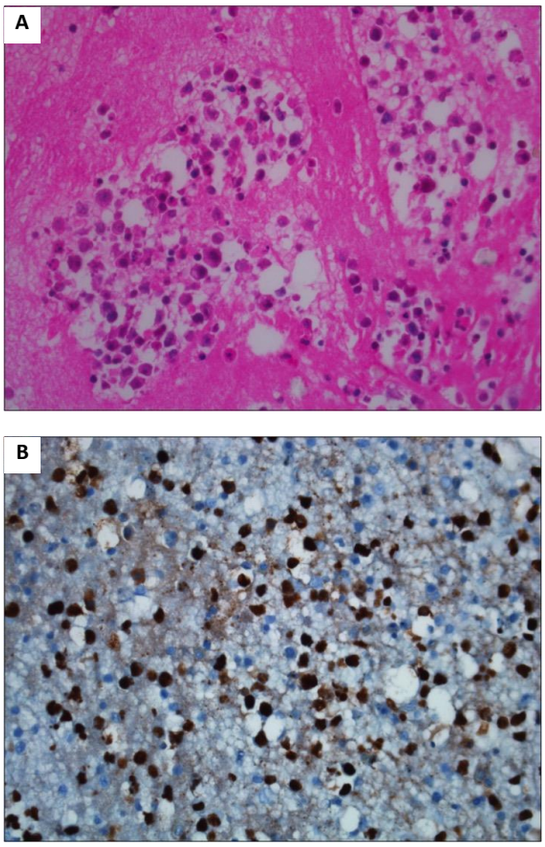
Primer efüzyon lenfoması, plevra, periton ve perikard dahil olmak üzere ana vücut boşluklarını tutar. Radyolojik olarak unilateral veya bilateral plevral, peritoneal veya perikardiyal efüzyona sıklıkla parietal plevranın hafif kalınlaşması eşlik eder. Parankimal veya mediastinal anormallikler bulunmamaktadır.

Makroskopik Bulgular

Primer efüzyon lenfoması, seröz bir efüzyon olarak görülür. Ekstrakaviter, akciğer, gastrointestinal deri ve SSS gibi bölgelerde solid tümörler olarak ortaya çıkar.

Mikroskopik Bulgular

Patolojik tanı genellikle efüzyondan hazırlanmış yaymalar ve hücre bloğu kesitlerinin incelenmesi ile konur. Sitolojik yaymalarda çok sayıda diskoheziv büyük hücreler izlenir (Resim 2A). Seyrek binükleer veya multinükleer hücreler bulunmaktadır. Neoplastik hücreler immünoblastik, anaplastik veya plazmablastik görünümdedir. Bazı hücreler Reed-Sternberg hücrelerine benzeyebilir. Apopitotik hücreler veya nekroz olabilir.



Resim 2. Primer efüzyon lenfoması. **A.** Hücre bloğu oluşturulan plevra sıvısında çok sayıda büyük atipik hücreler izlenmektedir. **B.** İmmünhistokimyasal çalışmada atipik hücrelerde HHV-8 pozitifliği görülmektedir

İmmünhistokimya

İmmünhistokimyasal çalışmada neoplastik lenfoid hücreler genellikle CD45 negatiftir. Ayrıca B- hücre belirleyicileri CD20, CD19, CD22, CD79a, PAX-5 veya OCT-2 negatiftir. Plazmasitik differansiyasyon ilişkili belirleyiciler olan CD138, VS38c ve MUM-1/IRF4 pozitiftir. Ayrıca hücreler sıklıkla CD30, CD38 ve EMA pozitiftir. İmmünhistokimyasal olarak HHV-8 latent nükleer antijen pozitifliği tanı için gereklidir (Resim 2B). EBV-LMP-1 negatif olmakla birlikte in situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) gösterilebilir.

Moleküler Değişiklik

Tanı için HHV-8'in gösterilmesi gereklidir. EBV pozitif veya negatif olabilir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda sistemik lenfomaların sekonder tutulumu ve piyotoraks ilişkili lenfoma yer alır. Piyotoraks ilişkili lenfomada, primer efüzyon lenfomasından farklı olarak plevra içinde solid bir kitle ile karakterli olup, plazmablastik immünofenotip göstermezler ve EBV ile ilişkilidir, ancak HHV-8 ile ilişkili değildir. Efüzyonu olan büyük B- hücreli lenfomalar, genellikle siroz veya konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili sıvı aşırı yüklenmesi durumları ile bağlantılı olarak yaşlı bireylerde ortaya çıkar. Bu HHV8-negatif B- hücreli lenfomalar, primer efüzyon lenfoması ile ilişkili değildir ve nispeten olumlu bir prognoza sahiptir.

Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma, plevra veya perikardı tutabilir, ancak plazmablastik immünofenotip ve HHV-8 negatif bir B hücreli lenfomadır. Multisentrik Castleman hastalığı ile ilişkili HHV8-pozitif diffüz büyük B- hücreli lenfomaların ekstrakaviter primer efüzyon lenfomasından ayırt edilmesi zor olabilir. Bunlar genellikle lenf nodlarını tutar, EBER ve CD138 için negatiftir ve IgM eksprese eder.

Prognostik ve Prediktif Faktörler

Primer efüzyon lenfomasısı, nispeten kötü prognoza sahip agresif bir lenfomadır. EBV-pozitif tümörler daha iyi sağkalım ile ilişkili iken yüksek IL6'lı hastalar daha kötü prognoza sahiptir. Ekstrakaviter primer efüzyon lenfoması prognozu, tam remisyondan sonra daha az relaps ile primer efüzyon lenfomasından biraz daha iyidir.

Tedavi

Kemoterapi ve antiretroviral tedavide remisyon sağlayan hastalarda uzamış sağkalım bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aozasa K, Takakuwa T, Nakatsuka S. Pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma developing in chronic inflammation. Adv Anat Pathol. 2005 Nov;12(6):324-31.
2. Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, Cesarman E, Said J, Knowles DM. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(11):1401-16.
3. Cheuk W, Chan AC, Chan JK, Lau GT, Chan VN, Yiu HH, et al. Metallic implant-associated lymphoma: a distinct subgroup of large B-cell lymphoma related to pyothorax-associated lymphoma? Am J Surg Pathol. 2005 Jun;29(6):832-6.
4. Fujimoto M, Haga H, Okamoto M, Obara E, Ishihara M, Mizuta N, et al. EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma arising in the chest wall with surgical mesh implant Pathol Int. 2008;58(10):668-71.
5. Guillet S, Gerard L, Meignin V, Agbalika F, Cuccini W, Denis B, et al. Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. Am J Hematol. 2016;91(2),233- 7.
6. Iuchi K, Aozasa K, Yamamoto S, Mori T, Tajima K, Minato K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Summary of clinical and pathological findings in thirty-seven cases. Jpn J Clin Oncol. 1989;19(3):249-57.
7. Kriekard P, Garcia JA, Nardi-Korver L, Krantz MJ. Tumor melt: primary effusion lymphoma of the heart. Am J Med. 2012;125(9):e5-6.
8. Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, Bhutani M, Wyvill KM, Gonçalves PH, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. Blood. 2019;18;133(16):1753-61.
9. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Blood. 1996;88(2):645–56.
10. Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y, Yamamoto S, Iuchi K, Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. J Clin Oncol. 2002;15;20(20):4255-60.
11. Petitjean B, Jardin F, Joly B, Martin-Garcia N, Tilly H, Picquenot JM, et al. Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. Am J Surg Pathol. 2002;26(6):724-32.
12. Ramaswami R, Chia G, Dalia Pria A, Pinato DJ, Parker K, Nelson M, et al. Evolution of HIV-associated lymphoma over 3 decades. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;1;72(2):177-83.
13. Vega F, Padula A, Valbuena JR, Stancu M, Jones D, Medeiros LJ. Lymphomas involving the pleura: a clinicopathologic study of 34 cases diagnosed by pleural biopsy. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(10):1497–1502.