

İntraoküler Yerleşimli Non-Hodgkin Lenfoma, Bir Olgu Raporu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

INTRAOCULAR LYMPHOMA, A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

*Dr. Serdar SÜRENKÖK, *Dr. Kaan OYSUL, *Dr. Murat BEYZADEOĞLU, **Dr. Ahmet ÖZET

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

İntraoküler non-hodgkin lenfoma malign lenfoid hücrelerin retina, vitreus korpusu veya optik sinir başını invaze ettiği bir primer merkezi sinir sistemi lenfomasıdır. Genellikle büyük B- hücreli non-hodgkin lenfomadır. İntaoküler lenfoma tipik olarak kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen bir uveitis olarak prezante olur. Tanısında serebrospinal sıvı, vitreus veya koryoretinal biyopsi materyallerinde malign hücrelerin patolojik değerlendirilmesi kullanılır. Optimal tedavisi henüz belirlenmemiştir. Genellikle sistemik kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu ile tedavi edilir. Bu makalede 68 yaşında intraoküler yerleşimli bir non-hodgkin lenfoma olgusu, tanı ve tedavi aşamaları değerlendirilerek ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

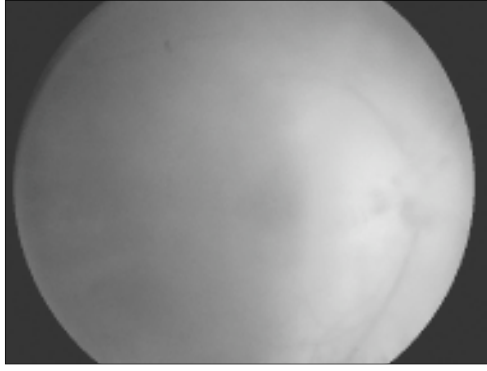
Intraocular non-hodgkin lymphoma is a primary central nervous system lymphoma where malignant lymphoid cells invade the retina, vitreal body or optic nerve head. It's usually a large B-cell non-hodgkin lymphoma typically presenting as an uveitis unresponsive to corticosteroid therapy. Pathologic confirmation of malignant cells in the specimens of cerebrospinal fluid, vitreus or chorioretinal biopsies is required in the diagnosis. The optimal therapy hasn't yet been determined. Systemic chemotherapy and radiotherapy combination is generally used in its treatment. In this article, a 68-year-old female patient with intraocular non-hodgkin lymphoma is presented with management and related literature review.

GİRİŞ

İntraoküler lenfomalar ender görülüp primer santral sinir sistemi lenfomalarının % 5 ile % 20'sini oluşturmaktadır^(1,2). İntraoküler lenfomalı olguların çoğunda, diğer santral sinir sistemi lezyonları da eşlik etmekte olup, olguların % 80'inde bilateral göz tutulumu mevcuttur^(3,4,5). İntraoküler lenfomalar genellikle serebral semptomların aylar ya da yıllar ile ortaya çıkmasından önce, görme kalitesinde veya görme alanında kayıp ile birlikte topikal ya da sistemik kortikosteroidlere dirençli non spesifik uveitis semptomları ile ortaya çıkar^(5,6,7). Primer santral sinir sistemi lenfomalarının evreleme çalışmaları sırasında indirekt oftalmoskopi ve oftalmik ultrasonografi ile olguların % 5'inden azında asemptomatik oküler lokalizasyonlu lezyonlar ile karşılaşılabilmektedir^(8,9).

İntraoküler lenfomalar için optimal tedavi hala tartışmalıdır. Sadece radyoterapi uygulanmış semptomatik olguların tümünde daha sonra erken dönemde santral sinir sistemi progresyonu gelişmiş ve ölümlerle sonuçlanmıştır^(10,11). Kemoterapi uygulanan az sayıda olgu raporu ile küçük retrospektif serilerde umut verici sonuçlar elde edilmiştir^(2,10,12,13,14). Bu nedenle primer santral sinir sistemi lenfomasında değişik stratejilerin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır^(3,15). İntraoküler farmakokinetiğe bağlı kemoterapinin etkinliği iyi anlaşılamamıştır⁽¹⁶⁾.

Olgumuz intraoküler büyük B-hücreli, lenfositik tip Hodgkin dışı lenfoma tanısı konan 68 yaşında bayan hastadır. Amacımız bu olguyla birlikte intraoküler non-hodgkin lenfomalı hastalarda uygulanan tedavi metodlarını literatür bilgileri ışığı altında gözden geçirmektir.



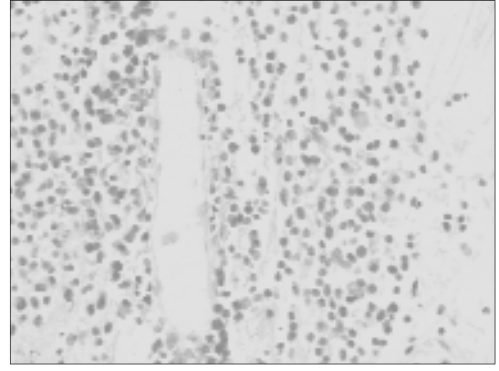
Resim 1. Optik sinir başında ödem ve infiltrasyon

OLGU SUNUMU

68 yaşında bayan olgu 2002 Ağustos ayında sağ gözünde görme kaybı yakınması ile GATA Göz Hastalıkları Kliniğine başvurmuştur. Olgunun yapılan oftalmolojik muayenesinde sağ gözde optik sinir başında ödem ve infiltrasyon ile vitreusta (++) hücre saptanmıştır (Resim1). Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Beyin MRG, batin ultrasonografisi, meme, batin, pelvik ultrasonografileri, mamografi ve periferik yayma ile yapılan sistemik değerlendirmelerde herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Hodgkin dışı lenfoma ön tanısı ile hastaya vitreal biyopsi uygulanmış ancak patoloji sonucu asellüler örnek olarak rapor edilmiştir. Daha son-



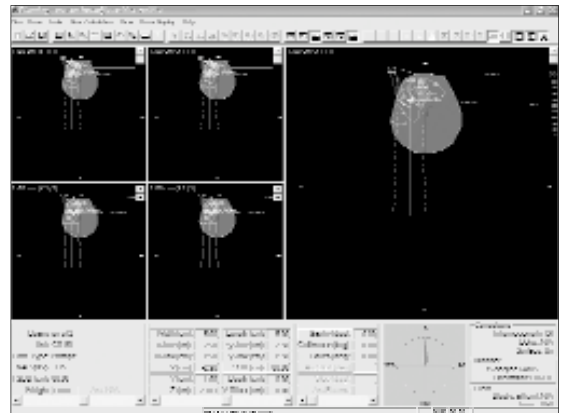
Resim 2. Tedavi öncesi Orbital MRG'da izlenen sağ gözde, optik sinirin sağ loba giriş yerinde duvar kalınlığında artış.



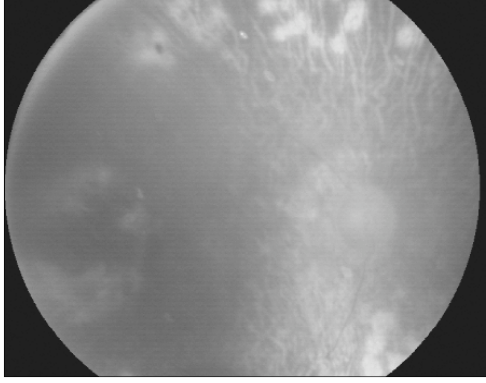
Resim 3. CD20 ile pozitif reaksiyon veren Büyük B hücreli lenfositik tip Hodgkin Dışı Lenfoma hücreleri

ra hastaya vitrektomi operasyonu uygulanmış ancak malignite saptanmamıştır. Daha sonra yapılan ince kesitli orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde sağ gözde optik sinirin sağ globa giriş yerinde duvar kalınlığında artış saptanmıştır (Resim 2). Kontrast madde uygulandıktan sonra hafif derecede kontrast tutulumu görülmüştür. Bunun üzerine hastanın onayı alınarak 01/10/2002 tarihinde retinal biyopsi operasyonu uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerin kullanıldığı değerlendirilmelerde B-hücreli, büyük hücreli lenfositik tip Hodgkin dışı lenfoma tanısı konmuştur (Resim 3). Bu bulgularla Kasım 2002'de Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 5x5 cm'lik alandan SSD 80 cm olmak üzere ön ve sağ yandan 45 derecelik 6W X 15 wedge ile % 80'lik izodoz seçilerek Co-60 Theratron-780-E cihazı ile sağ orbital bölgeye 200 cGy/gün/fraksiyonasyon dozunda toplam 4000 cGy external radyoterapi uygulanmıştır (Resim 4).

Olgunun 2 ay sonraki Ocak 2003 takip muayenesinde yapılan oftalmolojik değerlendirmede,



Resim 4. Radyoterapi İzodozu



Resim 5. Tedaviden 2 ay sonraki göz dibi bulguları.

sağ gözde tama yakın görme kaybı ve tedavi alanında radyoterapiye tam cevap saptanmıştır (Resim 5). Beyin MRG'sinde ise radyoterapi uygulanan alan dışında sol frontal bölgede kontrast tutan milimetrik düzeyde lezyon saptanmıştır. Non-Hodgkin lenfomanın ekstraoküler beyin tutulumu olarak kabul edilen hastaya helmet tarzındaki alandan 300 cGy/gün fraksiyonasyon dozunda toplam 3000 cGy eksternal radyoterapi önceki radyoterapi alanı dışarıda tutularak uygulanmıştır. Radyoterapinin bitimini takiben kemoterapi planlanan hastaya 28 günde bir dexamethasone (40 mg/gün, 1., 2., 3., 4. günler), cisplatin (40 mg/gün 1., 2., 3. günler), cytarabine'den (3 gr/gün, 2., 3. günler) oluşan 6 kür DHAP kemoterapi şeması uygulanmıştır. Eylül 2003'de yapılan kontrol muayenesinde karşı göz olan sol gözde retinal lenfomatoid infiltrasyon saptanan hastaya intravitreal kemoterapi uygulanmasına karar verilmiştir. İntravitreal methotrexate 1. ay haftada 2 kez 400 mikrogram/gün, 2. ay haftada 1 kez 400 mikrogram/gün, daha sonraki aylarda ayda 1 kez 400 mikrogram/gün olmak üzere 8 ay boyunca Göz kliniğince uygulanmıştır. Kemoterapilerin bitiminde sol gözde kısmi görme kaybı tesbit edilmiştir. Temmuz 2004'de gelişen bilinç kaybı nedeni ile yapılan beyin MRG incelemesinde tüm tedavi başlangıcından 21 ay sonra supratentoryal her iki lobda multipl lezyonlar saptanmıştır. Relaps olarak kabul edilen olguya radyoterapi düşünülmeyle steroid tedavisi verilerek Tıbbi onkoloji kliniğince takibe alınmış ve 2 ay sonra hasta kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Intraoküler lenfoma primer santral sinir sistemi lenfomalarının, değişen dönemlerde ortaya çıkan değişik klinik görünüm ve davranışlar gösteren,

nadir görülen bir malignitesidir. Yapılan çalışmaların hemen tamamı az sayıda intraoküler lenfoma olgusu içeren küçük seriler olmakla birlikte, bu çalışmaların ortak bulgusu olarak; intraoküler lenfomanın; oküler tutulumu takiben beyin tutulumu, eş zamanlı beyin ve oküler tutulum ya da beyin tutulumunu takiben oküler tutulum şeklinde heterojen klinik tablolar şeklinde ortaya çıktığı görülmektedir^(4,17). Primer oküler non-Hodgkin lenfoma tanısı oldukça zordur. Ancak moleküler biyoloji teknikleri, intraoküler interlökin seviyesi ve flow sitometriyi içeren immünohistokimyasal teknikler ile diagnostik amaçlı vitrektomi amaçlı girişimler tanısız çalışmalarda kullanılmıştır. Vitrektomi olguların çoğunda sitolojik tanının konulmasına imkan verir ancak bütün olgular için mümkün değildir^(18,15). Vitreal biopsi; tanı konulmasında altın standart olmasına karşın, retinal biopsi tanı güvenilirliğini arttırdığı için histopatolojik tanı amaçlı kullanılmaktadır.

Primer santral sinir sistemi lenfomasının evreleme çalışmasında standart yöntemler olmamasına karşın; biyomikroskopi, kesin doğrulukta olmasa bile intraoküler değerlendirmede en sık kullanılan yöntemdir⁽¹⁾. Vakamızda hastaya öncelikle vitreal biopsi ile tanı konmaya çalışılmış ancak alınan materyalin yetersiz gelmesi üzerine retina biopsisi yapılarak tanı konulabilmiştir. Klinik uygulamada, intraoküler lenfoma olasılığı her ne kadar sıklıkla tedaviye yanıt vermeyen uveitin değişik periyodları sonrasında akla gelse de; aslında ilk başvuru anından itibaren değerlendirilmeye alınmalıdır⁽²⁾.

Primer oküler veya okülo-santral sinir sistemini tutan büyük hücreli non-Hodgkin lenfoma, dramatik bir prognoza sahiptir. Santral sinir sistemi tutulumunun mevcudiyetinde sağkalım tedavisiz haftalar ile sınırlıdır. Radyoterapi, steroid ve kemoterapi ayrı ya da kombine kullanımları ile sıklıkla remisyon sağlanabilir. Hastalığın tekrarlanması bir kural olmamasına karşın, birkaç yıl sonrası ölümle sonuçlanmaktadır. Mevcut tedaviler, hastaların bir kısmında relapslar arasındaki dönemde nisbeten normal ve aktif yaşam olanağı sağlar.

Oküler tutulumda vitrektomi ile beraber steroid tedavisi ve kombine orbital radyoterapi ile veya orbital radyoterapi yapılmaksızın, görme fonksiyonları korunabilir. Korneal ülser ve katarakt oküler tedavilerin en sık görülen komplikasyonlarıdır. Vitrektomi ile birlikte nadiren yapılan katarakt cerrahisi genellikle olumlu sonuçlar vermiştir.

Intraoküler lenfomalar için optimal tedavi hala

belirgin değildir. Geçmişte semptomatik olgular radyoterapi ile tedavi edilmiş ancak hastaların tümünde erken dönemde santral sinir sistemi progresyonu gelişmiş ve 2 yıllık % 20 ve ortanca 20 aylık sağkalımlar elde edilebilmiştir^(10,11). Birkaç vaka sunumu ile küçük retrospektif serilerde yüksek doz cytarabine, yüksek doz methotrexate, procarbazine ve nitrosoureas kullanılmış ve objektif tümör cevabında daha iyi sonuçlar edilmiştir^(2,10,12,14,19). Yüksek doz cytarabine içeren kemoterapi protokolü ile birlikte oküler bölgeye radyoterapi uygulanan olgularda sadece kemoterapi uygulananlara göre daha iyi oküler hastalık kontrolü sağlanmıştır. Ancak tedaviye oküler radyoterapi ya da kemoterapi ile mi başlanacağı konusunda kesin bir görüş yoktur. Bunun için daha geniş olgu serileri ile çalışmalara ihtiyaç vardır⁽¹⁹⁾. Sistemik kemoterapi ile vitreus sıvısında gereken terapötik konsantrasyona ulaşılmaması nedeni ile istenilen sonuçların elde edilememesi sonucunda yeni tedavi yaklaşımları denenmiş ve bu amaçla tekrarlayan intraoküler lenfomalı olgularda yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonunu takiben thiotepa ile ya da thiotepa olmaksızın intravitreal methotrexate uygulanmıştır ve ortalama 26 aylık takipte hastaların tümünde tam yanıt ile sağkalım elde edilmiştir^(3,16,20). Yüksek doz methotrexate içeren kemoterapi ile birlikte her iki orbitayı içine alan 30 Gy'lik radyoterapinin eklenmesi ile de daha yüksek sağkalım oranları elde edilmiştir. Hochberg'in 13 olgulu çalışmasında uzun dönem değerlendirmelerde beyin ve meninkslerde agresif relapslar görülürken oküler rekürrens saptanmamıştır^(21,22). Başka bir seride, intraoküler lenfoma başlangıcı ile beyin hastalığı arasında 14 ay olan, 12 olgudan 11'inde değişik tedavi stratejileri uygulanmış ve bunların 5'ine oküler radyoterapi tatbik edilmiştir. Beş olgudan birinde ise profilaktik beyin ışınlanması yapılmış ve 18 aylık hastaliksız sağkalım elde edilmiştir. İki vakada 17 ve 29 ay sonra gözde, diğer iki vakada ise; 12 ve 85 ay sonra beyinde relaps saptanmıştır. Ortanca sağkalım oküler radyoterapi yapılanlarda 19 ay iken, diğer olgularda 37 ay olarak saptanmıştır⁽⁴⁾.

Oküler radyoterapi; daha önce yayınlanmış 13 olgu raporunda olduğu gibi ortanca 20 aylık sağkalım süresi ile etkili bir tedavi yaklaşımıdır^(4,23,24,25). Daha önce bahsedildiği gibi, yaygın olarak kullanılan bir çok kemoterapötüğün intraoküler terapötik seviyeye ulaşmasındaki zorluklar göz önüne alındığında, intraoküler lenfomada

radyoterapi, ilk seçenek tedavi olarak ön plana çıkmaktadır⁽¹⁵⁾. Göz kürenin 2/3 arka kısmına 35 ile 45 Gy arasında doz önerilmektedir^(26,2). Şiddetli toksisitenin potansiyel riski göz önüne alındığından, orbitanın tümü için daha yüksek dozlar önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda göz radyomorbidesini azaltmak için 20 Gy'lik tüm orbita ışınlanmasını takiben ön kamaranın korunarak 10 Gy daha ek doz verilmesi önerilmektedir^(21,22). Bilateral tutulumun yüksek sıklıkta olması nedeniyle hastalık tek taraflı olsa dahi; her iki göze birlikte radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Ayrıca, mevcut serilerde methotrexate-cytarabine kombinasyonları içeren kemoterapi protokolleri ile birlikte oküler radyoterapi uygulamasının oküler relaps riskini azalttığı ve sağkalıma katkı yaptığı tesbit edilmekle birlikte radyasyon ile ilişkili gecikmiş toksisite ve kognitif defektler intraoküler lenfomalı hastalarda optimal tedavi standardının saptanmasını zorlaştırmaktadır. Gelecekteki muhtemel tedaviler halen sistemik lenfomada kullanılan anti-CD20(rituximab) ve oral trofosfamiddir. Anti-CD20'nin kan-beyin ve kan-oküler bariyerlerinden kötü penetre olduğundan intratekal ve intravitreal uygulamaları değerlendirilebilir⁽²⁷⁾.

Intraoküler lenfomaların tedavisinde ışınlamanın potansiyel rolünün daha objektif değerlendirilmesi ve beyin hastalığının kontrolünün artırılması primer kemoterapideki gelişmelere bağımlıdır. Sistemik kemoterapinin vitreus sıvısında remisyon elde etmedeki güçlükleri ve oküler ışınlamanın potansiyel terapötik rolü gelecekte geniş serilerle daha iyi değerlendirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Deangelis LM, Yahalom J, Heinemann MH et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-86.
2. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Gren WR. Intraocular lymphoma. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 878-886.
3. Soussain C, Merle-Beral H, Reux I et al. Single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in five cases. *Leuk Lymphoma* 1996; 23: 339-345.
4. Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, Deangelis LM. The clinical spectrum of ocular lymphoma: *Cancer* 1993; 72: 843-849.
5. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V et al. Ocular

- and central nervous system lymphoma: clinical features, and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 243-250.
6. Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology* 1999; 106: 1805-1810.
 7. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Gren WR. Intraocular lymphoma. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 878-886.
 8. Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH et al. Ophthalmic, ultrasonographic finding in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina* 1997; 17: 118-123.
 9. O'Neill BP, Illig JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1005-1020.
 10. Char DH, Ljung BM, Deschenes J, Miller TR: Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 905-911.
 11. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-1104.
 12. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL et al. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology* 1987; 94: 1631-1639.
 13. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993; 100: 1399-1406.
 14. Strauchen JA, Dalton J, Friedman AH. Chemotherapy in the management of intraocular lymphoma. *Cancer* 1989; 63: 1918-1921.
 15. Whitcup SM, Chan CC, Buggage RR et al. Improving the diagnostic yield of vitrectomy for intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 446.
 16. Henson JW, Yang J, Batchelor T. Intraocular methotrexate level after high-dose intravenous infusion. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1329.
 17. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K et al. Results of intensive chemotherapy followed by hemopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or re-current primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 742-749.
 18. Wilson DJ, Brazier R, Rosebaum JT. Intraocular lymphoma. Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1455-1458.
 19. Baumann MA, Ritch PS, Handa KR et al. Treatment of intraocular lymphoma with high dose Ara-C. *Cancer* 1986; 57: 1273-1275.
 20. de Smet M, Vancs VS, Kohler D et al. Intavitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 448-451.
 21. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81: 188-195.
 22. Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM et al. High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases. *J Neurosurg* 1989; 70: 190-194.
 23. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3000-3006.
 24. Sarazin M, Ameri A, Monjour A et al. Primary central nervous system lymphoma: treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31A:2003-2007.
 25. Shibamoto Y, Tsutsui K, Dodo Y et al. Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine-doxorubicin-cyclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1907-1912.
 26. Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW. Combined malignant of eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. *J Neurosurg* 1984; 61: 369-374.
 27. Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Nov; 242(11): 901-913.