

Tam Remisyon Sonrası Pankreas Tutulumu ile Nüks Eden Non-Hodgkin Lenfoma Olgusu

A CASE OF RECURRENT NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH PANCREATIC INVOLVEMENT

Dr. Diclehan ÜNSAL,^a Dr. Eray KARAHACIOĞLU,^a Dr. Müge AKMANSU,^a
Dr. Ö. Petek ERPOLAT,^a Dr. Yücel PAK^a

^aRadyasyon Onkolojisi AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Pankreasın epitelyal dışı malign tümörleri oldukça nadirdir. Pankreas tutulumu olan nüks Non-Hodgkin lenfomalı bir olgu sunulmuştur.

1993 yılında kemiğe lokalize ektranodal lenfoma ile başvuran 58 yaşındaki bayan hastada tam remisyon sağlanmış, tedaviden 10 yıl sonra pankreas lenfoması ile başvurmuştur ve histopatolojik değerlendirmeler orijinal fenotipin nüksünü ortaya koymuştur.

Tam remisyon kemoterapi ve radyoterapi ile sağlandı ve 15 aydır hastalığızsızdır. Bu hastalığın genel özellikleri ve tedavi seçenekleri güncel literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign lenfoma, pankreas

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:589-592

Abstract

Non-epithelial malignant tumors of the pancreas are extremely rare. A case of pancreatic involvement of recurrent non-Hodgkin lymphoma is presented.

A 58-year-old female patient with extranodal lymphoma localized to the bone, first diagnosed in 1993 and since having achieved complete remission, represented with pancreatic lymphoma 10 years later. Histopathologic evaluation revealed recurrence of the original phenotype. Complete remission, however, was subsequently achieved with chemotherapy and radiotherapy. The patient has been free of disease for 15 months.

General features and therapeutic aspects of this disease are discussed in light of the current literature.

Key Words: Lymphoma, pancreas

Pankreasa lokalize ektranodal lenfoma, tüm Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ların %0.06'sini ve pankreas tümörlerinin %0.02'sini oluşturmaktadır.^{1,2} Klinik ve radyolojik bulguları, görülme sıklığı en yüksek olan primer pankreas adenokarsinomuna benzer olması nedeni ile kesin teşhiste histopatolojik tanı önem arz etmektedir.³

Pankreas lenfoma tanısının belirlenmesindeki sorunlar, ilgili anatomik alanın diğer malign tümörlerine dahil edilmesine ve yetersiz, hatta bazen de gereksiz tedavilerin uygulanmasına neden olabilmektedir. Pankreas adenokarsinomalarında primer tedavi modalitesi cerrahi olmakla birlikte kemoterapi (KT) ± lokal-bölgesel radyoterapi (RT) postoperatif adjuvan veya lokal ileri evre hastalıkta tümörün rezektabilitesini sağlamak amacı ile preoperatif adjuvan olarak uygulanmaktadır.⁴ Pankreatik lenfomalarda ise primer tedaviyi KT ve ilaveten lokal eksternal RT oluşturmaktadır. Lokal ileri evrelerde prognoz da kötü olmasına rağmen KT ile adenokarsinomlu olgulara kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.³

Kemiğe lokalize NHL tanısı ile 1993 yılından beri tam remisyonunda izlenen ve tanı tarihinden 10 yıl sonra pankreasa lokalize relaps bulgusu ile tedavi uygulanan 58 yaşındaki bayan hasta KT ve

Geliş Tarihi/Received: 06.04.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.10.2004

1-4 Ekim 2003'te, İstanbul'da düzenlenen II. Ulusal Cerrahi Onkoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Diclehan ÜNSAL
Platin Sok. No: 16/4
06540, Çankaya, ANKARA
diclehan@gazi.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

589

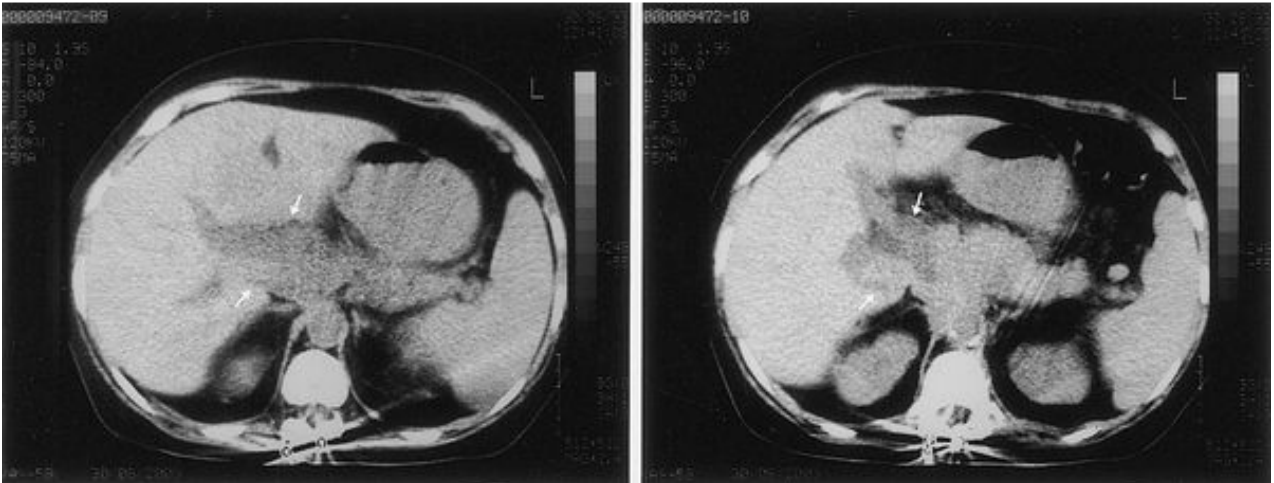
RT ile tedavi edilerek tam cevap alınmış ve 15 aydır hastalısız izlenmektedir.

Hem primer kemik lenfoması hem de pankreas lenfoması nadir görülen tümörler olması nedeniyle olgumuzun sunumunu değerli kılmaktadır. Tedavi seçenek ve sonuçları literatürle kıyaslanarak incelenmektedir.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşındaki bayan olgu Temmuz 1993'te 8 ay süreli bel ağrısı, bacaklarda güçsüzlük ve kilo kaybı (15 kg/3 ayda) şikayeti ile farklı bir sağlık merkezine başvurmuştur. Yapılan muayene ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) incelemeleri sonucunda dorsal 12.-lomber 2. vertebraları seviyesinde paraspinal ve epidural kitle infiltrasyonu ve 1. lomber vertebrada kompresyon saptanmıştır. Lezyondan alınan biyopsi ile folliküler lenfoma tanısı konularak torakal 12.-lomber 2. vertebralara total laminektomi ve subtotal tümör eksizyonu uygulanmıştır. Yapılan ileri incelemelerde farklı bir odak tespit edilmeyen hastaya postoperatif adjuvan 6 kür 'Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednison (CHOP)' ve toplam 30 Gy lokal eksternal RT uygulanmıştır. Tam remisyonda izlenen hastanın 2000 yılında gece terlemesi şikayeti başlamıştır. Kontrol abdominal tomografisinde pankreas başı ve unsinat proçeste kalınlaşma tespit edilmiştir. Kan sayımı

ve biyokimyası, tümör belirteçleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile radyografik görüntüleme yöntemleri normal olarak değerlendirilen olgu, izleme alınmıştır. 2001 yılında belirgin kilo kaybı (> %10, 6 ayda) olan olgunun abdominal BT görüntülerinde değişiklik ve diğer tetkiklerinde ek patoloji saptanmamıştır. 2002 yılında sağ üst kadranda ağrı şikayeti ile başvuran hastanın tomografisinde pankreas başı lokalizasyonunda 38 x 39 mm boyutlarında santral hipodens kitle tespit edilmiş ve kitleden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde maligniteye rastlanmamıştır. Eş zamanlı kan biyokimyası, tümör belirteçleri ve diğer bölge görüntülemelerinde belirgin patoloji saptanmayan olgunun kilo kaybı, gece terlemesi şikayetlerinde artma olması ve bulantı-kusma başlaması üzerine 6 ay sonra tekrarlanan tetkiklerinde pankreas başı ve korpusunda periferik vasküler yapılara ve abdominal aortaya invaze, karaciğer sağ lob medialinden sınırları net olarak ayırt edilemeyen 9 x 6 cm'lik hipodens solid kitle tespit edilmiştir (Resim 1). Alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi folliküler lenfoma ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan evreleme çalışmalarının sonucunda ESR değerinin (100 mm/saat) dışında tam kan sayımı, biyokimya, toraks ve abdomen BT'leri ile kemik iliği biyopsisinde patoloji saptanmamıştır. Evre IIe kabul edilen hastaya 3 kür 'Siklofosamid, Vinkristin, Prednison (CVP)' ve 2



Resim 1. Pankreas başı ve korpusunda karaciğer sağ lobundan ayırt edilemeyen ve abdominal aortaya invaze düşük dansiteli tümörü gösteren (oklar) BT kesitleri.

kür CHOP sonrası parsiyel cevap alınarak Temmuz 2003'te radyoterapi açısından departmanımıza refere edilen hastanın BT görüntüleri ile kitlesinin yeri tespit edilerek baryumlu görüntülemeyle hedef hacim belirlenerek radyoterapi planlaması yapıldı. RT planlaması klinik hedef volüm olarak belirlenen tutulmuş alana karşılıklı paralel iki oblik alandan günlük dozu ortalama 2 Gy ve toplam dozu 46 Gy olacak şekilde lineer akseleratör cihazında 10 megavoltaj (MV) megavoltaj enerji kullanılarak uygulandı. Tedavinin 15. fraksiyonunda hastanın şikayetlerinde ve bulgularında belirgin gerileme izlenirken, 20. fraksiyonunda semptomları tamamen kayboldu. Tedavi cevabını değerlendirme amacı ile RT sonrası 2. ayda çekilen BT'de tam cevap elde edilen hasta RT sonrası 15 aydır herhangi bir yakınması ve nüks bulgusu olmadan izlenmektedir.

Tartışma

Pankreasa lokalize lenfoma, ektranodal lenfomaların nadir bir formudur.^{1,2} Pankreasın primer lenfomatöz tutulumu nadir olmasına karşın, tutulu nodların uzanımı veya lenfatik yayılım ile olmaktadır.³ Sunduğumuz olguda öncelikle pankreas lokalizasyonu düzeyindeki vertebralarda lenfoma tespit edilmiş, yıllar sonra aynı tümör pankreasta nüks etmiştir. Bulantı, kusma, kilo kaybı, gece terlemesi, üst kadran ağrısı ve obstrüktif sarılık gibi semptomlar literatürde yer alan olgu sunumlarında kine benzer şekilde hastamızda da izlenmiştir.^{4,5}

Diğer pankreatik malignensilere kıyasla, pankreas lenfomaları geniş yer kaplayan tümör kitlesi oluşturması nedeniyle büyük, hızlı büyüyen pankreatik kitlelerde lenfoma, ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.⁵ Ancak pankreas lenfomalarının klinik ve radyolojik bulguları daha sık görülen primer pankreas adenokarsinomlarını taklit eder. Kesin teşhis biyopsi ve histopatolojik incelemeyi gerektirir. Son yıllarda immünohistokimyasal tekniklerdeki ilerlemeler ile moleküler biyoloji ve elektron mikroskopisindeki gelişmelerin, perkutanöz iğne ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğru tanıya ulaşma yüzdesini arttırdığı bilinmektedir.³ Kesin tanı histopatolojik yöntemlerle kensa da pankreatik adenokarsinomun duktal kökenli olmasından dolayı kalsiyum aluminat (CA)

19-9, karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi tümör belirteçleri ile abdominal BT/MR ve endoskopik retrograd pankreatografi gibi görüntüleme yöntemlerinin ayırıcı tanıda yardımcı olacağı düşünülmektedir.^{6,7} Genel olarak abdominal BT'de pankreas lenfomasının diğer pankreatik malignensilere kıyasla farklı dansitede ve sınırları net olarak seçilemeyen, geniş yer kaplayan büyük yuvarlak kitle şeklinde izlendiği belirtilmiştir.^{8,9} Kemiğe lokalize foliküler lenfoma tanısı ile tedavi edildikten sonra tam remisyonda izlenen olgumuzun kısa aralarla çekilen abdominal BT'lerinde de benzer şekilde kitlenin hızla büyük boyutlara ulaşip çevre vasküler yapılara invazyon gösterdiği ve periferindeki dokulardan sınırının net olarak ayırt edilemediği izlenmiştir. Ancak olgumuzda kesin tanı kitleden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik yöntemlerle incelenmesi sonucunda konmuştur. Günümüzde genel yaklaşım radyolojik olarak inoperabl dahi olsa malign lenfoma olasılığı da göz önünde bulundurularak pankreasta kitlesi olan tüm olgulara biyopsi uygulanması yönündedir.⁵

Gastrointestinal sistemde ortaya çıkan NHL'lerin %80'den fazlasını B-hücreli neoplazmlar oluştururken, %10 ya da daha azını T-hücreliler oluşturmaktadır. Histolojik olarak yarısından fazlası diffüz büyük hücreli gibi agresif alt gruplara benzer iken geri kalanının bir kısmını folliküler, küçük çentikli, karışık büyük ve küçük hücreli gibi daha selim alt gruplar oluşturmaktadır. Ancak biliyopankreatik bölge lenfomalarının çoğu düşük dereceli B-hücrelidir.¹⁰ Bu olguların bir kısmına cerrahi yapılsa da genel yaklaşım KT ve/veya RT uygulanması yönündedir. Bilindiği gibi pankreatik adenokarsinomanın primer tedavisi cerrahi iken NHL'nin tedavisini genel olarak KT ve RT oluşturmaktadır ve tedavi sonuçları açısından 2 grup arasında dramatik farklılıklar mevcuttur.³ Uygun RT ve KT şemaları ile pankreas lenfomalarında tam yanıt oranı %30-66 olarak bildirilmiştir.^{4,5} Radyolojik bulguları ile pankreas adenokarsinomu ön tanısıyla Whipple operasyonu veya kitle eksizyonu uygulanan ve lenfoma tanısı tespit edilen hastalara kıyasla KT ve RT'den oluşan kombine tedavi uygulananlarda hastaliksız sağ kalım oranları çok daha iyidir.^{3,5} Johns Hopkins

Enstitüsü'nün 9'u primer pankreas lenfoması olmak üzere 402 NHL'li olguyu değerlendirdikleri retrospektif çalışmaları sonucunda KT ve/veya RT uygulanan olgularda medyan sağ kalım süresi 24 ay (4-69 ay) olarak belirtilmiştir ve cerrahinin biyopsi ile tanı konulmadığı durumlarda devreye girmesi gerektiği savunulmuştur.⁵ Behrns ve ark.larının sonuçları da benzerdir ve aynı zamanda RT uygulanan hastalarda sağ kalım sonuçlarının tek başına KT verilen gruba oranla daha iyi olduğu belirtilmiştir.⁴ Sadece KT uygulanan olgularda ortalama sağ kalım süresi 13 ay iken, sadece RT verilen kolda 22 ay ve bizim olgumuzda olduğu gibi kombine KT ve RT uygulanan olgularda ise bu süre 26 ay olarak bildirilmiştir.⁴ KT ile parsiyel yanıt elde edilen ve RT esnasında klinik tam yanıt alınan olgumuzda, tedavi sonrası 2. ayda da radyolojik tam yanıt elde edilmiştir ve olgumuz 15 aydır hastaliksız olarak takip edilmektedir.

Pankreas lenfomalarında prognoz histopatolojik tip ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Folliküler lenfomalara kıyasla diffüz büyük hücreli lenfomalar tedavi edilmediğinde hızla fetal olabilen agresif tümörler olsa da KT ile hastaların büyük bölümünde kür sağlanabilir. Folliküler lenfomada ise ortalama 7-9 yıl gibi uzun bir seyir izlenmesine rağmen tam cevap sağlanmasının daha zor olduğu bilinmektedir.¹⁰ Lokal ileri evrede prognoz daha kötü olsa da aynı evredeki pankreas adenokarsinomlarına kıyasla tedaviye cevabı ve dolayısıyla gidişatı daha yüz güldürücüdür.³ RT, nadir görülen bu grup tümörlerde lokal kontrolün ve dolayısıyla hastaliksız sağ kalımın sağlanmasında önemlidir.

Kesin teşhiste histopatolojik tanının primer tedaviyi dolayısıyla hastanın prognozunu yönlendirmedeki değerini vurgulaması açısından olgumuzun sunumu önem taşımaktadır. Klinik onkolojide uzun süreli hasta takibi ve primer tanı ile tedavilerin göz önünde bulundurulması gerekliliği ise vurgulanmak istenen ikinci husustur.

KAYNAKLAR

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
2. Baylor SM, Berg JW. Cross-classification and survival characteristics of 5000 cases of cancer of the pancreas. *J Surg Oncol* 1973;5:335-58.
3. Ueda K, Nagayama Y, Narita K, Kusano M, Mernyei M, Kamiya M. Pancreatic involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:610-3.
4. Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: Is it a surgical disease? *Pancreas* 1994;9:662-7.
5. Webb TH, Lillemoe KD, Pitt HA, Jones RJ, Cameron JL. Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? *Ann Surg* 1989;209:25-30.
6. Matsubayashi H, Watanabe H, Ajioka Y, et al. Different amounts of K-ras mutant epithelial cells in pancreatic carcinoma and mass-forming pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21:77-85.
7. Ariyama J, Suyama M, Ogawa K, et al. The detection and prognosis of small pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1990;7:37-47.
8. Prayer L, Schurawitzki H, Mallek R, Mostbeck G. CT in pancreatic involvement of non-Hodgkin lymphoma. *Acta Radiol* 1992;33:123-7.
9. Van Beers B, Lalonde L, Soyer P, et al. Dynamic CT in pancreatic lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:94-7.
10. Ruacan Ş. Hematopoetik ve lenfoid sistemler. In: Çevikbaş U, ed. *Temel Patoloji*. 5. baskı. İstanbul: Nobel&Yüce; 1992. p.333-85.