

Orbita Yerleşimli Non-Hodgkin Lenfoma: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Non-Hodgkin Lymphoma in the Orbita: A Case Report and Review of the Literature

Alpaslan MAYADAĞLI, Mihriban KOÇAK, Zedef ÖZDEMİR,
Kemal EKİCİ, Naciye ÖZŞEKER, Atınç AKSU

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Özet

Primer malign lenfomalar orbital tümörlerin %10'nunu oluşturur. Orbital lenfomalar daha çok Hodgkin dışı lenfomalardır. Genellikle yaşlı hastalarda karşımıza çıkar. Olguların %10-15'inde bilateral tutulum mevcuttur. Radyoterapi, ilk seçenek tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada 68 yaşındaki orbital tutulumlu Hodgkin dışı lenfomalı olguda stereotaktik radyoterapinin etkinliği ve önemi tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Orbital lenfoma; stereotaktik radyoterapi; CyberKnife.

Summary

Primary malignant lymphomas account for 10% of orbital tumors. Most orbital lymphomas are non-Hodgkin lymphomas. Patients are usually in their sixth or seventh decade. Orbital lymphoma is seen bilaterally in 10-15% of cases. Radiation therapy is the first treatment in these cases. In this study, the efficacy and importance of stereotactic radiotherapy for orbital involvement are discussed.

Key words: Orbital lymphoma; stereotactic radiotherapy; CyberKnife.

Giriş

Orbitanın primer malign tümörleri nadir görülmelerine rağmen oldukça kötü prognozludurlar.^[1-3] Olguların çoğunu malign lenfoma, rabdomyosarkom ve lakrimal bez tümörleri oluşturmaktadır. Malign lenfomalar daha çok Hodgkin dışı lenfomalar olup ilk olarak 1952 yılında tanımlanmışlardır. Anatomik olarak orbitada lenfoid doku olmamasına rağmen en sık görülen 10 orbita tümörü arasında lenfomalar da bulunur.^[2] Orbitanın lenfoid hastalığı (konjonktival ve intraorbital lenfomalar hariç) histolojik olarak dört alt gruba ayrılır.^[4] Bun-

lar enflamatuvar psödötümör, reaktif lenfoid hiperplazi, atipik lenfoid hiperplazi ve malign lenfomadır.^[4]

Optimal bir tedavi şekli olmamasına rağmen cerrahi, orbital radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulanan tedavi modaliteleridir.

Olgumuz ekstraoküler Mantle hücreli lenfoma tanısı konan 68 yaşında kadın hastadır. Amacımız bu olguyla birlikte orbital Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda uygulanan tedavi metodlarını literatür bilgileri ışığı altında gözden geçirmektir.

İletişim: Dr. Alpaslan Mayadağlı,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2005

Başvuru tarihi: 01.06.2010
Kabul tarihi: 07.01.2011
e-posta: alpdag@hotmail.com

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hastaya 5 yıl önce, yumuşak damak yerleşimli Hodgkin dışı lenfoma tanısı ile sistemik tarama yapılmış ve evre 3 Hodgkin dışı lenfoma olarak değerlendirilen hastaya R-CHOP kemoterapisi uygulanmıştır. Remisyon sonrası takibe alınan hastada 2 yıl sonra, sol oküler lakrimal gland tutulumu gelişmiştir. Semptomatik olan sol göze tek lateral alandan elektron ile 36 Gray radyoterapi uygulanmış ve tam cevap elde edilmiştir. Hasta takip altında iken, radyoterapiden 2 yıl sonra bu kez sağ göz kapağında düşme, çift görme ve ağrı şikayeti ile başvurmuştur. Hastaya yapılan orbital manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sağ orbita anteriorunda, oküler glob komşuluğunda medial, inferior ve lateral rektus kasları boyunca uzanan nodüler yumuşak doku lezyonları tespit edilmiştir. Lezyonlardan en büyüğü orbita anteriorunda medial komşuluğunda 12x5 mm boyutunda ve bu lezyonlar ekstraoküler alanda sınırlı olup orbita duvarında veya oküler glob komşuluğunda invazyon oluşturmamıştır (Şekil 1).

Bu bulgularla hastaya lakrimal bez biyopsisi uygulanmış ve patolojisi Mantle hücreli lenfoma (blastoid varyant) olarak rapor edilmiştir. Sistemik tarama amacıyla PET-CT incelemesi yapılmış ve yalnızca sağ orbitada tutulum tespit edilmiştir. Biyokimyasal herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastaya CyberKnife

cihazı ile sağ orbitaya yönelik stereotaktik radyoterapi uygulama planı yapılmıştır.

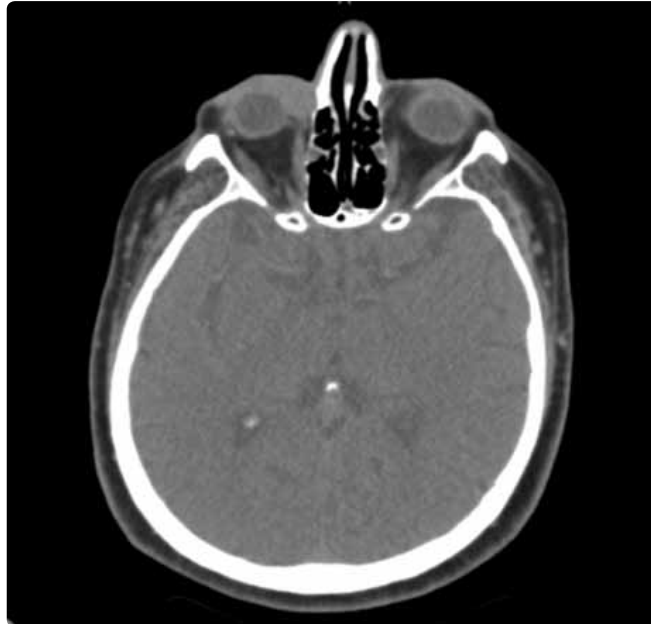
Optik aparatosa olan yakın komşuluk nedeniyle doz fraksiyone edilmiş ve %73 referans izodoza 6 fraksiyonda total doz 18 Gray olacak şekilde stereotaktik radyoterapi uygulanmıştır (Şekil 2, 3).

Hasta halen 18 aylık takip sürecinde lokal olarak tam remisyonunda olup, görme alanı ve göz dibi muayenesi normaldir (Şekil 4).

Tartışma

Orbita tümörleri nadir görülmeyle birlikte oldukça farklılık gösterirler. Lakrimal bez yerleşimli tümörler benign orbital tümörlerden sonra orbitada en sık görülen ikinci tümörlerdir. Lenfoid dokuya sahip olmasına karşın lakrimal bez yerleşimli lenfomalar da oldukça sık görülür. Malign lenfomalarda immatür lenfositler ve sıklıkla atipik hücreler komşu dokulara invazyon yapar, bu da benign psödotümörlerden ayrımında önemlidir.^[3]

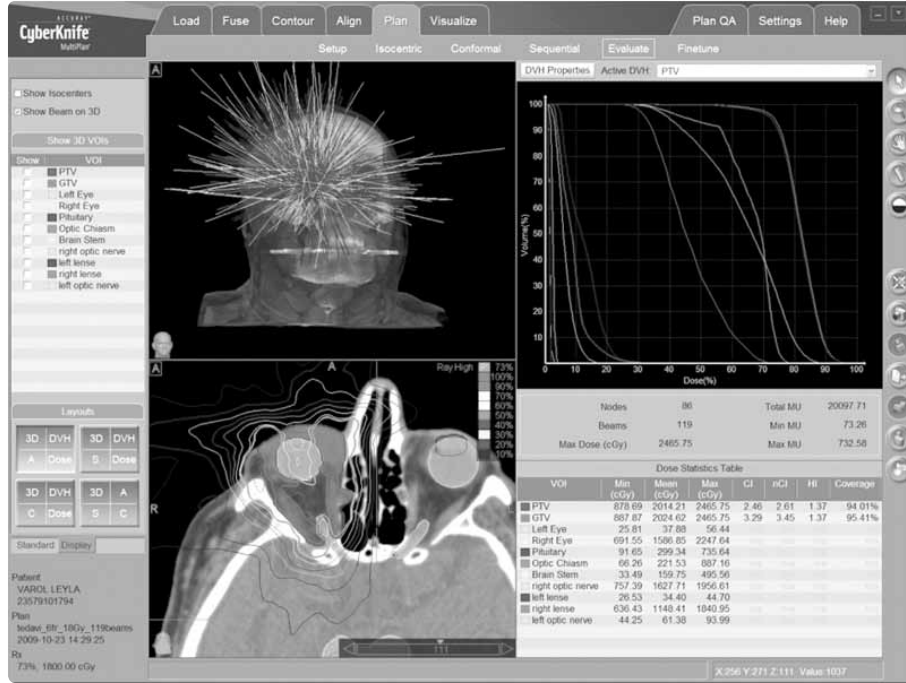
Orbita lenfoması konjonktiva, lakrimal sistem, göz kapakları, uvea, intrakonal ve ekstrakonal retrobulber bölgenin lenfoid malignitelerini içerir. İntraoküler lenfomadan farklı olarak orbita lenfoması genellikle daha yavaş seyirlidir. Lezyonların çoğu düşük gradlı B-hücreli lenfomadır. En sık histopatolojik tanı ise mu-



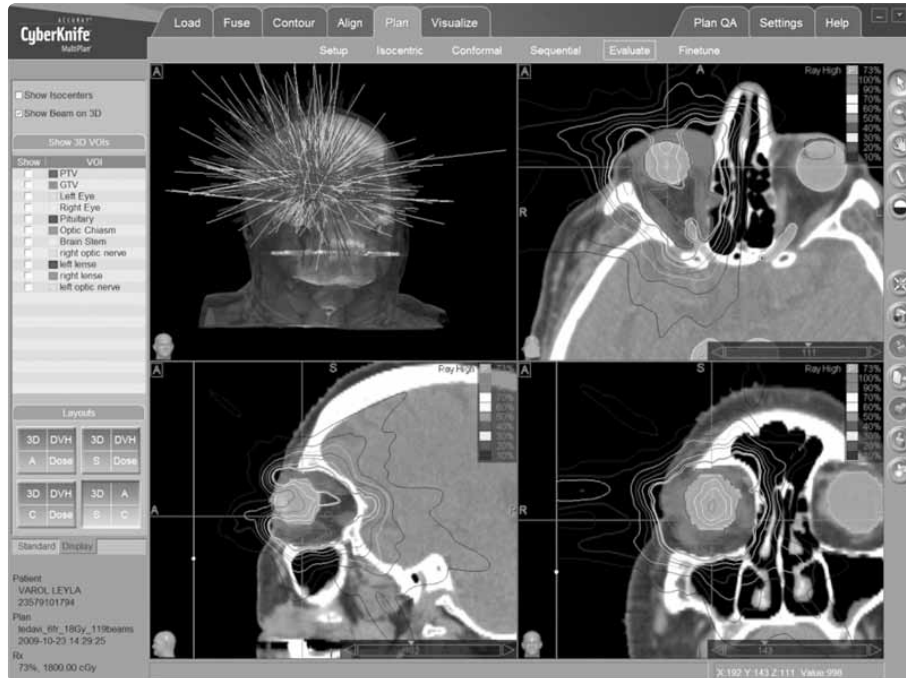
Şekil 1. Tedavi öncesi orbital BT'de izlenen sağ gözde ekstraoküler tutulum.

kozayla bağlantılı lenfoid dokunun (MALT) ekstranodal marjinal bölge B-hücreli lenfomasıdır.^[5] Çok nadir olarak Hodgkin lenfomalar da göz tutulumu yapabilir.^[6] Ülkemizde ekstranodal tutulumun Hodgkin dışı lenfomalarda, Hodgkin lenfomadan daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir.^[7]

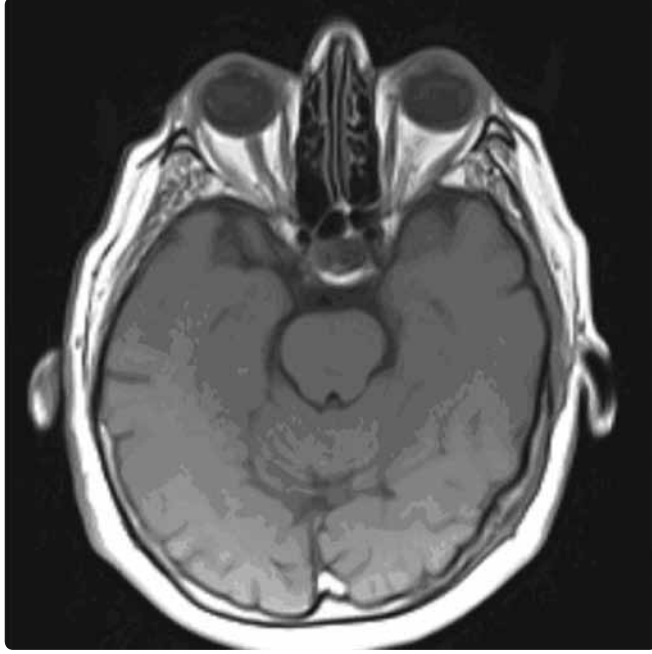
Hornblase ve ark.^[8] orbital lenfomaları yetişkinde orbitanın en sık malign tümörü olarak rapor etmiş ve tüm lenfomaların %2'sinin orbitada görüldüğünü bildirmiştir. Orbita ve adnekslerinin lenfoması, her yaşta görülebilmesine rağmen daha çok 50-70 arası yaş grubunun hastalığıdır.



Şekil 2. Radyoterapi planı ve izoduzu.



Şekil 3. Radyoterapi tedavi planı.



Şekil 4. Tedavi sonrası tam remisyonun izlendiği orbital MRG.

Sekonder orbital lenfomalarda ise orbital bulgular, sistemik tutulumla aynı anda veya daha sonra ortaya çıkar. Zamanla PET-CT, kemik iliği biyopsisi, gastrointestinal endoskopik girişimler gibi tanısal yöntemlerdeki hızlı gelişmelerle birlikte oküler veya orbital lenfomalı birçok olguda vücudun başka bölgelerinde de lenfoid tutulumlar gösterilmiştir.^[9-11] Bu nedenle primer lenfomaların önceden bildirilen oranlardan daha düşük olabileceği iddia edilmektedir.^[12]

Jakobiec ve ark.^[13] sistemik yayılım riskinin, orbita tutulumu olan hastalarda, konjonktiva ve kapak tutulumu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Bu nedenle hastanın ilk değerlendirmelerinde sistemik yayılım saptanmasa bile, özellikle orbita tutulumu olan olgularda uzun süreli takip ve sistemik tarama belli aralıklarla tekrar edilmelidir. Orbital lenfomalar genellikle tek taraflıdır ancak bilateral tutulum da gösterebilir. Genellikle göz kapağında düşme, göz küresinde itilme, kapak ödemi, orbital kitle gibi klinik bulgularla ortaya çıkar. Bizim olgumuzda ise sağ göz kapağında düşme, çift görme ve ağrı şikayetleri bulunmaktaydı.

Orbita tümörleri yüksek mortalite oranları ve cerrahi girişim zorluğu nedeniyle aynı zamanda tümörü çevreleyen kemik dokuları invaze etmesi özelliğinden dolayı tedavisi zor tümörlerdir.^[3,14,15] Tanı aşamasında yapılacak girişimler tedaviyi doğrudan etkileyecektir. Bil-

gisayarlı tomografi ve MRG tümörün histopatolojik yapısını tahmin etmede oldukça yardımcı olmaktadır.^[16-18] Biyopsiye karar vermek için tanının doğruluğundan emin olmak gereklidir. Deneyimin çok sınırlı olduğu bu olgularda tümör total çıkartılmış olsa bile cerrahi yeterli değildir. Total, parsiyel rezeksiyon veya nüks olgularda radyoterapinin, lokal kontrolü sağladığı ve sağ kalıma katkısı görülmektedir.^[12] Cerrahi yöntem olarak "lateral orbital fenestration" uygulanır. Lakrimal bezin lenfoma dışı tümörleri rölatif olarak radyorezistan olmalarına rağmen, bu tümörler cerrahi ile birlikte rutin olarak ışınlanırlar. Bu da tümör nüksünü azaltır.^[3,15] Bizim olgumuzda, sağ orbitadaki kitle dışında hastanın asemptomatik olması ve ileri yaşından dolayı cerrahi düşünülmedi. Hastaya %73 referans izodozla 6 fraksiyonda 18 Gray stereotaktik radyoterapi uygulandı.

Yaygın olarak kullanılan birçok sitotoksik ajanın intraoküler terapötik seviyeye ulaşmasındaki zorluklar göz önüne alındığında, intraoküler lenfomada radyoterapi, ilk seçenек tedavi olarak ön plana çıkmaktadır.^[19] Göz kürenin 2/3 arka kısmına 35 ile 45 Gray arasında doz önerilmektedir.^[20,21] Şiddetli toksisitenin potansiyel riski göz önüne alındığında, orbitanın tümü için daha yüksek dozlar önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda göz radyomorbidesini azaltmak için 20 Gray'lık tüm orbita ışınlamasını takiben ön kamaranın korunarak 10 Gray daha ek doz verilmesi önerilmektedir.^[22,23]

Bilateral tutulumun yüksek sıklıkta olması nedeniyle hastalık tek taraflı olsa dahi her iki göze birlikte radyoterapi uygulanması önerilmektedir.

Chino ve ark.nın^[24] yaptığı bir çalışmada, orbital lenfomalı 3 olguya stereotaktik radyoterapi uygulanmıştır. İki hastaya 12 fraksiyonda 24 Gray, diğer olguya da 17 fraksiyonda 30.6 Gray radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların 8 ve 24 aylık takiplerinde katarakt gibi radyasyona bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Bizim olgumuzda da göz kuruluğu dışında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Bianciotto ve ark.nın^[25] yaptığı retrospektif çalışmada, intraoküler ve perioküler lenfomalı 13 hastaya yapılan CyberKnife uygulaması incelenmiştir. Olgular 7 orbita, 3 konjunktiva, 2 koroid ve 2 retina kaynaklı lenfomalardır. Yedi hastada ektranodal marginal zon B hücreli lenfoma (%50), 3 hastada diffüz büyük B hücreli lenfoma (%21), 2 hastada folliküler lenfoma (%14) ve diğer 2 hastada benign reaktif lenfoid hiperplazi (%14) görülmüştür. Ortalama tedavi dozu 17.18 Gray (13.50-22.50), ortalama 5 fraksiyonda (3-5 frk), fraksiyon başına 3.2 Gray doz verilmiştir. İki hastada kuru göz, bir hastada katarakt gelişmiştir. Radyasyon retinopatisi veya papillopatisi görülmemiştir.

Sonuç olarak, intraoküler ve perioküler lenfomada CyberKnife ile stereotaktik radyoterapi standart tedavi olmamasına karşın, tedavinin kısa süreli olması ve iyi tolere edilmesinden dolayı seçilmiş hastalarda uygulanabilir bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Galieni P, Polito E, Leccisotti A, Marotta G, Lasi S, Bigazzi C, et al. Localized orbital lymphoma. *Haematologica* 1997;82(4):436-9.
2. Janecka IP. Cancer of the orbit. In: Myers EN, Suen JY, editors. *Cancer of the head and neck*. 2nd ed. New York: Edinburgh, London, Melbourne: 1989. p. 711-33.
3. Markoe AM, Brady LW, Karlsson UL, Shields JA, Augsburger JJ. Eye. In: Brady LW, Perez CA, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 595-609.
4. Moss WT. The orbit. In: Moss WT, Cox JD, editors. *Moss radiation oncology*. 7th ed. Baltimore, Toronto, St. Louis: Mosby; 1994. p. 246-59.
5. Eric KH, Mack R. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2th ed. 2010. p. 84-6.
6. Tuncer S, Peksayar G, Agan M. Lenfoid tümörlerde göz tutulumu. *T Oft Gaz* 2002;32:142-8.
7. Barışta İ, Güllü İ, Akpek G, Eldem B, Demirkazık F, Ayhan A, ve ark. Non-Nodgkin lenfomalarda oküler ve orbital

tutulumu. *T Oft Gaz* 1994;24(4):392-5.

8. Hornblass A, Jakobiec FA, Reifler DM, Mines J. Orbital lymphoid tumors located predominantly within extraocular muscles. *Ophthalmology* 1987;94(6):688-97.
9. Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, Hadar H, Shaklai M. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73(9):2395-9.
10. Esmaeli B, Ahmadi MA, Manning J, McLaughlin PW, Ginsberg L. Clinical presentation and treatment of secondary orbital lymphoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002;18(4):247-53.
11. Valenzuela AA, Allen C, Grimes D, Wong D, Sullivan TJ. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology* 2006;113(12):2331-7.
12. Esmaeli B, Faustina M. Orbital lymphoma. In: Karcioğlu Z, editor. *Orbital tumors, diagnosis and treatment*. New Orleans: 2005. p. 133-4.
13. Jakobiec FA, Neri A, Knowles DM 2nd. Genotypic monoclonality in immunophenotypically polyclonal orbital lymphoid tumors. A model of tumor progression in the lymphoid system. The 1986 Wendell Hughes lecture. *Ophthalmology* 1987;94(8):980-94.
14. Font RL, Smith SL, Bryan RG. Malignant epithelial tumors of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):613-6.
15. Kalman A, Gloor B. Neoplastic space-occupying lesions of the orbits. II. Space-occupying lesion in the area of the lacrimal gland. [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd* 1992;201(6):361-9.
16. Polito E, Galieni P, Leccisotti A. Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(8):504-9.
17. Lemke AJ, Hosten N, Grote A, Felix R. Differentiation of lacrimal gland tumors with high resolution computerized tomography in comparison with magnetic resonance tomography. [Article in German] *Ophthalmologie* 1996;93(3):284-91.
18. Mafee MF, Edward DP, Koeller KK, Dorodi S. Lacrimal gland tumors and simulating lesions. Clinicopathologic and MR imaging features. *Radiol Clin North Am* 1999;37(1):219-39, xii.
19. Whitcup SM, Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB, Byrnes GA, Rubin BI. Improving the diagnostic yield of vitrectomy for intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):446.
20. Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW. Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. *J Neurosurg* 1984;61(2):369-74.
21. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR. Intraocular lymphomas. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983;52(5):878-86.
22. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation

- methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81(2):188-95.
23. Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM, Bashir R, Hotleman K. High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases. *J Neurosurg* 1989;70(2):190-4.
 24. Chino K, Tanyi JA, Stea B. Stereotactic radiotherapy for unilateral orbital lymphoma and orbital pseudo-tumors: a planning study. *Med Dosim* 2009;34(1):57-62.
 25. Bianciotto C, Shields CL, Lally SE, Freire J, Shields JA. CyberKnife radiosurgery for the treatment of intraocular and periocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128(12):1561-7.