

Kemik Tutulumu ve Kranial Metastazı Olan Bir Lenfoma Olgusu

A Case of Lymphoma with Bone Involvement

Turgay FEN¹, Başak GÖREN²

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye, ANKARA

ÖZET

Elli üç yaşında erkek hastaya splenektomi ile yüksek dereceli malign lenfoma tanısı kondu. Batın bilgisayarlı (BT) tomografi tetkikinde batında değişik büyüklüklerde lenfadenopati saptandı. Pelvik kemiklerde litik lezyonlar görüldü. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normal bulundu. Altı kür CNOP kemoterapisi verildi. Kemoterapi sonrası batın lenf bezleri kayboldu fakat torakal-lomber-pelvik kemiklerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile litik lezyonların devam ettiği görüldü. Üç kür MİNE kemoterapisi verildi. Litik lezyonlarda %20-25 azalma görüldü. Baş ağrısı, baş dönmesi nedeniyle kranial BT çekildi, kranial tutulum olduğu görüldü, radyoterapi uygulandı. Bir ay sonra çekilen kranial MRG'de halen tutulum olduğu görüldü. Dördüncü kür MİNE verildi. Bel ağrıları, bacaklarda kuvvet ve his kaybı nedeni ile torakal, lomber MRG çekildi. Spinal tutulum görüldü. Lomber radyoterapi başlandı. Düzelmeye görülmedi. Lenfomalarda kemik iliği tutulumu olmadan sadece kemik metastazı çok nadir olgularda görülmekte ve prognozu kötü seyretmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malign lenfoma, litik kemik metastazı, kranial metastaz, refrakter lenfoma.

ABSTRACT

A fifty three year old male patient was diagnosed as high grade malignant lymphoma with splenectomy. Lymphadenopathy with various sizes were seen in abdomen computerized tomography (CT). Lytic lesions were seen at pelvic bones. Bone marrow aspiration and biopsy was normal. Six cycles of CNOP chemotherapy were given. Abdomen lymphadenopathies disappeared after chemotherapy, but lytic lesions were still observed in thoracal-lomber-pelvic bones with magnetic resonance imaging (MRI). Three cycles of MINE chemotherapy was given. 20-25% regression in lytic lesions were seen. CT was taken because of headache and vertigo. There was still involvement in cranial MRI which was taken after a month. Fourth cycle of MINE was given. Repeated bone marrow aspiration and biopsy was normal. Because of backpain, losing of power and sensation, thoracal lomber MRI was repeated. Spinal involvements were seen. Lomber radiotherapy was started. Remission could not be achieved and the patient deteriorated rapidly. The only bone metastasis without bone marrow involvement is seen rarely in lymphomas and its clinical course is bad.

Key Words: Malignant lymphoma, lytic bone metastasis, cranial metastasis, refractory lymphoma.

GİRİŞ

Bu makalede yaygın primer kemik tutulumu ile seyreden difüz büyük hücreli lenfoma olgusu sunulmuştur. Lenfomada kemik iliği tutulumu olmaksızın, sadece kemik tutulumunun nadir olması nedeniyle olgu takdim edilmiştir.

İskelet sistemi metastatik kanserle en sık etkilenen organdır. Kemik metastazı en sık meme, akciğer, prostat, böbrek ve tiroid kanserlerinde görülür. Meme ve prostat kanserlerinin kemik metastazları, metastatik kemik hastalıklarının %80'inden fazlasını oluşturur. Kemik metastazları osteolitik ve osteoblastik olmak üzere iki gruba ayrılır. Osteolitik kemik metastaz-

larında osteoklastlar aracılığı ile kemik rezorpsiyonu oluşur. Kemik metastazları belirgin şekilde morbiditeye neden olur. Başlıca morbidite nedenleri ağrı, immobilizasyon, hiperkalsemi, patolojik kırık, spinal kord veya sinir kökü basısı ve kemik iliği infiltrasyonudur. Hiperkalsemi, muhtemelen malign hastalığın klinikte önemli olan en yaygın komplikasyonudur. Birçok hiperkalsemik kanser olgusunda, artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu vardır ve multifokaldır. Kanser ilişkili hiperkalseminin metastatik kemik hastalığı ile birlikte olması, lokal kemik erimesinden ziyade kemik rezorbe eden hümmoral faktörlere bağlıdır. Prostaglandinler, prostaglandin fonksiyonunu stimüle eden büyüme faktörleri, interlökinler, lenfotoksin, tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerin lokal osteoklast aktivasyonu ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (1,2).

OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında erkek hasta, halsizlik, karında şişlik şikayeti ile başvurdu. 15.05.2001 tarihinde tanı amaçlı yapılan splenektomi sonucunda difuz büyük hücreli lenfoma rapor edildi.

Fizik muayene ile boyunda, aksiller bölgede lenfadenopati saptanmadı. Palpasyonla batında değişik büyüklüklerde yaygın kitleler saptandı. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar analizlerinde; sedim: 120 mm/saat, BK: 6640/mm³, Hb: 9.5 g/dL, Hct: %29.6/cm³, trombosit: 328.000/mm³, ferritin > 1500 mg/mL, serum demiri: 46 µg/dL (50-170) ve serum total demir bağlama kapasitesi: 136 µg/dL (150-250) rapor edildi. Periferik yayması normal olarak değerlendirildi. Serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesinin düşük, serum ferritin düzeyinin yüksek olması nedeni ile, hastanın anemisi kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Tümör markırları normaldi.

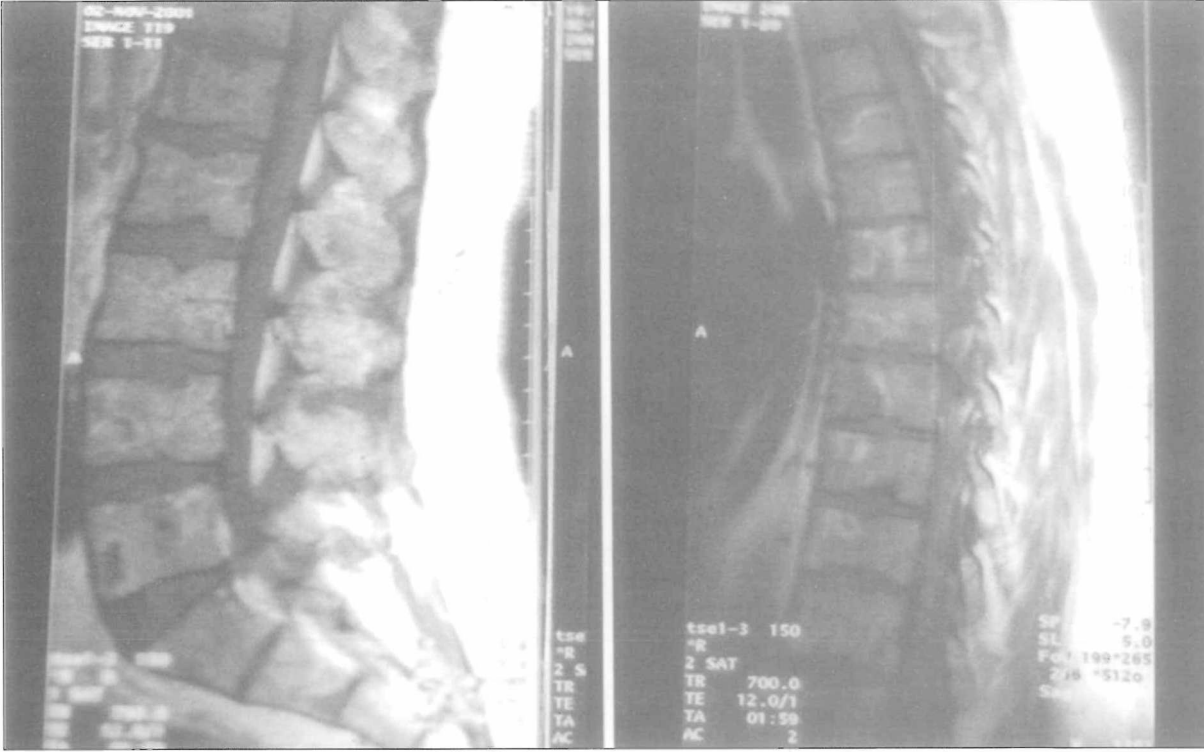
Rutin biyokimya analizinde patolojik bulgular; BUN: 29.0 mg/dL (5.0-25.0), kreatinin: 1.5 mg/dL (0.5-1.4), ürik asit: 7.4 mg/dL (2.5-7.2), AST: 59 IU/L (5-45), GGT: 168 IU (9-50), Ca: 11.1 mg/dL (8.4-10.2), alkalem fosfataz: 392 IU/L (42-141), LDH: 4410 IU (230-460) idi. Anti-HIV: Menfi, HBs antijeni: Menfi, anti-HCV: Menfi bulundu.

Boyun, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde, lenfadenopati, kitle saptanmadı. Kemik penceresinden yapılan incelemede solda (seviyesi tespit edilemeyen) kosta arka kısmında 8 mm çapında litik lezyon saptandı. Batın BT'de, karaciğer düzgün konturlu ve normalden büyük boyutlarda, mide duvar kalınlığı

difüz olarak artmış, pankreas başı anteriorunda 37 x 70 mm boyutlarında, düzensiz, konturlu hipodens kit- le görünümü mevcuttu. Abdominal aorta distalinde, sağda 30 x 23 mm boyutlarında lobüle konturlu yapı lenfadenopati pakesi, mezenterik bölgede multipl 7-8 mm çaplarında nodüler lenfadenopatiler izlendi. Lomber vertebralarda dejeneratif değişiklikler ve L4 vertebrada şüpheli litik alan mevcuttu, metastaz olarak kabul edildi. Mide duvar kalınlaşması olmasına rağmen hastanın kabul etmemesi nedeni ile endoskopi yapılmadı. Hasta yüksek dereceli nonHodgkin lenfoma olarak değerlendirildi. Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri ve yaygın kemik metastazı nedeni ile Evre IVB kabul edildi. Altı kür CNOP (siklofosamid, mitoksantron, vinkristin, prednizolon) verildi.

Hastanın biyokimya değerlerinin BUN: 19 mg/dL, kreatinin: 1.0 mg/dL, ürik asit: 3.6 mg/dL, LDH: 430 IU/L, GGT: 33 IU/L, alkalem fosfataz: 50 IU/L, kalsiyum: 8.6 mg/dL olarak normale döndüğü, sedimentasyonun 6 mm/saat olduğu görüldü. Kontrol hemogram değerleri normaldi. Tekrar edilen kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sağ kostaların tümünde ve torakal 11., 12. vertebralarda aktivite artışı vardı. Hastanın baş ağrısı, baş dönmesi olması nedeniyle çekilen kranial BT'de 4. ventrikülün sağ arka komşuluğunda, talamusa uzanan, frontal boynuzların hizasında ve sol lateral ventrikülde yoğun lezyonlar izlendi. Hastaya acil kranial radyoterapi başlandı. On fraksiyonda 30 rad dozunda palyatif kranial radyoterapi uygulandı. Bir ay sonra çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de mezensefalın sağ yarısında, her iki tarafta talamuslarda ve korpus kallozumda lenfoma tutulumu ile uyumlu lezyonlar görüldü. Toraks BT ve batın BT'lerinde lenfadenopati saptanmadı. Kemoterapi sonrası çekilen toraks-pelvik MRG'de her iki femurda, lomber vertebra korpuslarında, posterior vertebral elemanlarda, incelemeye kısmen giren pelvik kemiklerde, kostalarda, tüm torakal vertebra korpuslarında ve posterior vertebral elemanlarda tanımlanan çok sayıda malign infiltratif lezyonlar saptandı (Resim 1).

Kemiklerdeki metastatik lezyonların devam etmesi nedeni ile olgu primer refrakter kabul edildi. Üç kür ayda bir MİNE (ifosamid, mesna etoposid, mitoksantron) kemoterapisi ve pamidronat 90 mg/gün intravenöz verildi. Tekrarlanan torakal, lomber, pelvik MRG'de litik lezyonlarda yaklaşık %20-25 gerileme olduğu görüldü. Kranial MRG'de 3., 4. ve lateral ventriküller çevresinde lenfoma tutulumuna ait lezyonlar izlendi. Bu incelemede mezensefalın, talamus ve bazal



Resim 1. Hastanın torakal ve lomber MR görüntüleri.

ganglionlar düzeyindeki fokal intensite değişikliklerinin gerilediği görüldü. Takiben 4. kür MİNE kemoterapisi verildi. Bir ay sonra hastanın şiddetli bel-bacak ağrıları, bacaklarında kuvvet ve his kaybı nedeni ile lomber ve torakal MRG çekildi. Lomber ve torakal MRG'lerde spinal kanalda T11-T12 düzeyinden başlayıp L5 düzeyine kadar uzanan lenfoma tutulumuna bağlı intradural kitle izlendi. Torakal ve lomber vertebra korpuslarında, kostalarda, sakrum ve iliak kemiklerde infiltratif lezyonlar izlendi. Bu arada tekrarlanan batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi, lenfadenopati görülmedi. Hastaya lomber ve torakal radyoterapi başlandı. Hastanın bel ağrılarının azaldığı fakat bacaklarında kuvvet ve his kaybının devam ettiği görüldü. Genel durumu giderek bozuldu ve taburcu olduktan 3 ay sonra hasta vefat etti.

TARTIŞMA

Hastanın ilk başvurusunda çekilen toraks BT ve batın BT'lerinde kemik penceresinden yapılan incelemede litik lezyonlar görülmüştür. BT'de tespit edilen bu lezyonlar lenfoma metastazı kabul edilmiştir. Tanı için ayrıca bu lezyonlardan ve batın lenf bezlerinden biyopsi düşünülmüdü. Evre IVB kabul edilen hastada LDH'nin çok yüksek, performansının 3-4 ve ekstra nodal tutulum olması nedeni ile 4-5 gibi yüksek internasyonel prognostik indeksli, difüz büyük hücreli lenfoma kabul edildi. Hastada hiperkalsemi ve alkalin fosfataz

yüksekliği tespit edildi. Bu laboratuvar bulguları litik kemik lezyonlarını doğrulamıştır. Hastanın GGT ve AST gibi karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar olduğu görülmüştür. Yatışının 2. günü tedaviye başlandı.

Hastaya uygulanan 6 kür CNOP kemoterapisi sonunda batındaki lenfadenopatilerin tamamıyla kaybolduğu görülmüştür. Fakat kemik metastazlarının konvansiyonel tedavi ve yüksek doz tedavi ile kaybolmadığı görüldü. Hastanın ağrıları ve hiperkalsemisi olduğu için pamidronat tedaviye eklenmiştir. Hastada tespit edilen kranial metastazı takiben medulla spinaliste intradural infiltrasyon görüldü. Hastada lenfoma çok agresif seyretmiş, kemik ve kranial metastazlar kemoterapi ve radyoterapiye cevap vermemiştir. Metastazlar nedeni ile hastanın kliniği kötü seyretmiştir, remisyonla hiç girmemiştir ve tanı konduktan sonra yapılan kemoterapi ve radyoterapiye rağmen 1 yıl içinde olgu kaybedilmiştir. Takip edilen lenfoma olgularında refrakterlik genellikle lenf bezlerinde olmakla birlikte bu olguda lenf bezleri kemoterapi ile tamamıyla kaybolmuştur. Olgu, kemiklerdeki litik lezyonların hastalığın en başından beri devam etmesi nedeni ile primer refrakter olarak kabul edilmiştir. Olgu difüz büyük hücreli lenfomaların yapılan kemoterapi ve radyoterapiye rağmen agresif seyrettiğini ve kemik iliği tutulumu olmadan nadir görülen kemik tutulumunun olabildiğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Kanser ağrılarının en yaygın tipi, kemik metastazı ile birlikte kemik ağrısıdır. Sıklıkla lokalize edilemeyen yanma, derin ağrı ve bıçak saplanması şeklindeki ağrı nöbetleri vardır. Ağrılar sıklıkla geceleri daha da artar, istirahatle geçmez. Fazlaca innerve olan periostumun bozukluğu vardır. Kemiğin metastatik harabiyeti yük taşıma kapasitesini azaltır. Trabeküler harabiyet, mikrofraktürler ve sonuçta kemik sağlamlığının total kaybı oluşur. Uzun kemiğin fraktürü sonucunda boy kısalması, kifoskolyoz, restriktif akciğer hastalığı ve medulla spinalis içine epidural uzanma oluşur. Spinal kord basısı 24-48 saat içinde kalkmazsa nörolojik iyileşme mümkün değildir.

Osteolitik kemik harabiyeti ve ara sıra osteosklerotik lezyonlar Hodgkin lenfoma vakalarında ve diğer lenfoma olgularının bir kısmında görülmektedir. Bazı hastalarda hiperkalsemi gelişir. Kemik rezorpsiyonunu stimüle eden mediatörler saptanmıştır. Ayrıca lenfoma olgularında 1.25 dihidroksi vitamin D üretildiği ve bunun hiperkalseminin nedeni olabileceği rapor edilmiştir (3). Metastatik bölgelerde osteoklastik aktivasyonla ilgili olarak, metastatik kanser hücreleriyle lokal olarak paratiroid hormon ilişkili protein (PTH-rP) üretilmektedir. PTH-rP, PTH gibi in vivo ve in vitro osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eder. T hücreli lenfoma olan hastalarda, hiperkalsemi ile ilişkili PTH-rP üretimi görülmüştür. Birkaç hastada IL-1alfa'nın da rolü olduğu ileri sürülmüştür. Muhtemelen hastaların bir kısmında PTH-rP, sitokinlerle birlikte üretilir ve malign hücreler kemik kenarına yakın yerleştiği zaman kemik harabiyeti oluşur (4). Osteoklast aktive eden faktör (OAF) periferel T hücreli lenfoma vakalarının bazılarında yüksek bulunmuştur (5).

Son zamanlarda tümörlerin osteoklast aktivitesini indirekt olarak stimüle ettiği öne sürülmüştür. Tümör hücreleri sıklıkla immün hücreleri aktive eden faktörler salgılamaktadır. TNF ve IL-1 gibi osteoklastları stimüle

eden sitokinler salgırlar. Ayrıca tümör hücreleri, TNF ve IL-1 salgılamaları için immün hücreleri stimüle ederler. Immün hücreler tümör ve tümör ürünlerine maruz kaldığı zaman güçlü osteotropik sitokinler salgırlar. Bu sitokinlerin bazısı kemik hücreleri ile de üretilmektedir. Özellikle IL-1, TNF ve IL-6 bazı şartlar altında osteoklast serisi ile de üretilmektedir. IL-1 ve TNF, osteoklast progenitörlerinde proliferasyonu artırırlar (4,5).

Malign hastalıkların kemik metastazında bifosfonatlar kullanılmakta olup hem kemik ağrılarının azalmasını sağladığı hem de osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği rapor edilmiştir. Malign hastalıklardaki ve multipl miyelomdaki hiperkalseminin tedavisinde de kullanıldı. Sunduğumuz olguda pamidronat 90 mg intravenöz ayda bir kullanılmıştır. Kemik ağrılarının azalmasına yardımcı olduğu görüldü. Hastanın analjezik kullanımını azaltmıştır. Bifosfonatlar, tümör ilişkili hiperkalsemi ve kemik metastazları için medikal tedavinin yeni formu olmuştur. Metastatik kemik hastalığının semptomlarını tedavi etmek için başarıyla kullanılmışlardır (6).

KAYNAKLAR

1. Coleman RE. *Skeletal complications of malignancy. Cancer* 1997;80:1588-94.
2. Mundy G. *Preclinical models of bone metastases. Semin Oncol* 2001;28:2-8.
3. Body JJ. *Skeletal complications of malignancy. Cancer* 1997;80:1699-701.
4. Mundy G. *Mechanisms of osteolytic bone destruction. Bone* 1991;12:1-6.
5. Tannir N, Riggs S, Velasquez W, et al. *Hiperkalsemia, unusual bone lesions, and human T cell leukemia lymphoma virus in adult T cell lymphoma. Cancer* 1985;55:615-9.
6. Clezardin P, Gligorov J, Delmas P. *Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. Joint Bone Spine* 2000;67:22-9.