

OLGU BİLDİRİMİ

## Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma: Olgu Sunumu\*

Nilüfer AVCI<sup>1</sup>, Mehmet Ali BALCI<sup>2</sup>, Berna AYTAÇ<sup>3</sup>, Özkan KANAT<sup>1</sup>,  
Osman MANAVOĞLU<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.  
<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.  
<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBL), mediastende timik meduller B hücrelerinden gelişen nadir görülen bir neoplazmdir. Tüm nonhodgin lenfomaların %2-3'ünü oluşturur. 1980'li yıllarda tanımlanmasına rağmen optimal tedavi tartışmalıdır. PMBL'da geç relaps nadir olup çoğunlukla tedavi sonrası ilk bir yılda gelişir. Ön mediastende kitle saptanan 33 yaşındaki kadın olguda çekilen pozitron emission tomografi sonucu ve yapılan biyopsi ile birlikte PMBL tanısı konuldu. Hasta 6 kür R-CHOP ve sonrasında mediastene radyoterapi ile tedavi edildi. Düzenli aralıklarla takip edilen olguda ilk bir yılın sonunda relaps gözlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Mediastinum. B-hücreli lenfoma. Tedavi.

### Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report

#### ABSTRACT

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) is a rare neoplasm that develops from thymic medullary B cells in the mediastinum. It covers about 2-3% of all non-hodgin lymphomas. Despite its identification in 1980s, the optimal treatment is controversial. Although late relapse is rare, it usually develops within the first year of treatment. A 33 year-old woman had an anterior mediastinal mass was diagnosed with lymphoma, which was confirmed with biopsy. Despite not having lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, PET was consistent with PMBL. The patient was treated with 6 cycles of R-CHOP and then with radiotherapy to mediastinum. After treatment, we observed a complete response. With close follow up, we did not see any relapse at the end of first year.

**Key Words:** Mediastinum. The B-cell lymphoma. Treatment.

Pirimer mediastinal B- hücreli lenfoma (PMBL), ilk olarak 1980'li yıllarda tanımlanmış olup difüz büyük B hücreli lenfomanın (DLBL) nadir görülen bir alt tipidir. PMBL, timustaki meduller B hücrelerinden gelişir. Klinik, patolojik ve immunofenotipik özellikleri ile DLBL'dan ayrılır.<sup>1-2</sup>

PMBL 30-40'lı yaşlarda ve kadınlarda daha fazla görülür. Ön mediastende hızlı büyüyen bulky kitleler şeklindedir. Hastalarda çoğunlukla superior vena cava sendromuna ait semptom ve bulgular olabilir. Sistemik tutulum son derece nadirdir. Tanı anında hastalar çoğunlukla evre 1 ve 2'dedir.<sup>3-5</sup>

Kötü performans durum, bulky hastalık ve tanıda serum LDH yüksekliği prognozun kötü kriterleri arasında olacağını işaret eder.<sup>6-7</sup>

Tedavide, sıklıkla kombinasyon kemoterapisi ile birlikte radyoterapi kullanılmaktadır. Ancak optimal kemoterapinin yoğunluğu ve tipi, radyoterapinin sağ kalıma katkısının ne kadar olduğu, özellikle rituksimabın tedavideki rolü gibi bir takım soruların yanıtı henüz netlik kazanmamıştır.

Bu yazıda PMBL tanısıyla takip ve tedavi edilen bir kadın olgu, hastalığın güncel tedavi modalitelerinin tartışılması amacıyla sunuldu.

Geliş Tarihi: 08.02.2011  
Kabul Tarihi: 28.02.2011

\* 3-7 Kasım 2010 tarihinde 36.Ulusal Hematoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

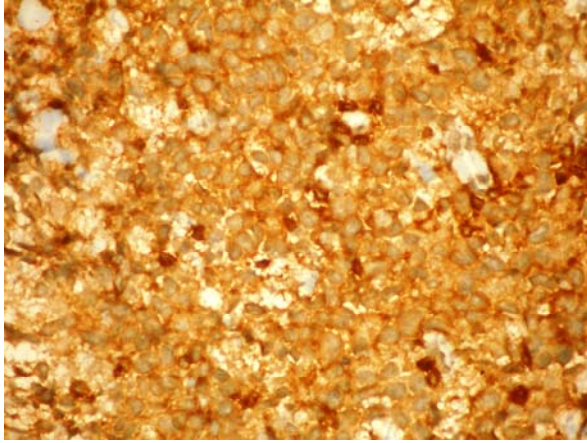
Dr. Nilüfer AVCI  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa  
Tel: 0224 295 13 60  
e-mail: nilavci@uludag.edu.tr

### Olgu

33 yaşında kadın hasta, son üç aydır mevcut olan kilo kaybı, terleme, öksürük ve solunum sıkıntısı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede, yüzde ödem ve boyunda venöz distansiyon mevcuttu. Ornazofarenks muayenesi normaldi. Periferik lenfadenomegali ve hepatosplenomegali yoktu.

Laboratuvar değerlendirildiğinde hemogloblin 11.6gr/dl, lökosit 7550/mm<sup>3</sup> (nötrofil 4870, lenfosit 1750), trombosit 399000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon hızı 35 mm/h idi. LDH (200 U/I) ve diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde; ön mediastende 12x10x7 cm boyutlarında kitle, sol plevral aralıkta ve perikardiyumda minimal effüzyon saptandı. Batın bilgisayarlı tomografisi ve bilateral kemik iliği biyopsisi normaldi

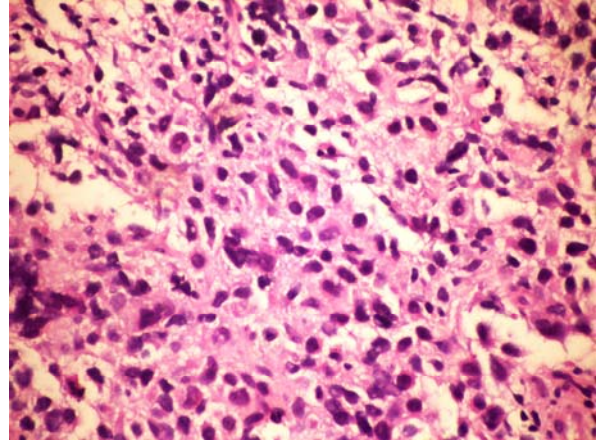
Hastaya mediastendeki kitleden tanısal amaçlı torakotomik biyopsi yapıldı. Mikroskopik incelemede tümör hücrelerinin nekroz alanları içeren, fibröz dokuda yuvarlak şekilli, iri veziküler nüveli geniş lenfoid hücrelerinden oluştuğu görüldü (Şekil 1). Yapılan immunohistokimyasal boyamada lenfoid hücreler CD45,CD99,CD20,CD22,CD79a ile pozitif (Şekil 2,3) ve CD30 ile fokal pozitif boyandı. Sinaptofizin, kromagranin, panT antijenleri ve bcl-2 ile negatif boyanma gözlemlendi. Rezidüel timik epitelyal hücreleri gösteren EMA ve pan CK ile boyanma pozitif idi.



Şekil 1:  
Tümör hücrelerinin görünümü (H&EX100)



Şekil 2:  
CD45 pozitif lenfositler



Şekil 3:  
CD79a pozitif lenfositler

Positron emision tomografide (PET); ön mediastende multilobüler, konglomere görünümlü ve hipermetabolik (SUVmax:5.2) lenf nodları izlendi. Ekstra torasik yayılım gözlenmedi.

Bu klinik ve histopatolojik bulgular ile hastaya PMBL tanısı kondu.

Tedavide; rituksimab 375mg/m<sup>2</sup>/1 gün, siklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup>/1 gün, doxorubisin 50mg/m<sup>2</sup>/1 gün, vinkristin 1.4mg/m<sup>2</sup>/1 gün, prednisolon 60mg /m<sup>2</sup>/5 gün (R-CHOP) 21 günde bir toplam 6 kür verildi. Tedavi iyi tolere edildi. Tedavi sırasında hematolojik toksite gözlenmedi.

6 kür sonunda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde ön mediastendeki lezyonun %50'den fazla küçüldüğü görüldü. Tekrar PET çekildi. Tedavi öncesi PET ile karşılaştırıldığında, ön mediastende saptanan konglomere lenf nodları ile uyumlu hipermetabolik alanın volüm olarak tama yakın küçüldüğü görüldü. Ancak kitlenin metabolik aktivitesi (SUVmax:5) tedavi öncesi ile benzerdi. Ayrıca bu hipermetabolik alan içinde daha yoğun fokal bir hipermetabolik (SUVmax:6) alan mevcuttu. Bunun üzerine tekrar mediastinoskopi yapıldı. İşlem sırasında kitlenin oldukça sert ve fibrotik yapıda olduğu görüldü. Alınan biyopside geniş nekroz alanları çevresinde lenfoid infiltrasyon gözlenirken maligniteye rastlanmadı. Mediastene radyoterapi (30fx-180cGy/ toplam 4500Gy/49gün) uygulandı.

Tedavi sonrası hasta düzenli aralıklar ile takibe alındı.

## Tartışma

PMBL, tüm non-hodgin lenfomaların %2-3'ünü oluşturur. Sıklıkla ön mediastende yerleşir. Ancak literatürde arka mediastende yerleşmiş nadir vakalarda bildirilmiştir<sup>8</sup>. PMBL'de olgu sayısının az olması, randomize prospektif çalışmaların yapılmasını kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik ve tedaviye yönelik elde

## Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma

edilen bilgiler daha çok retrospektif çalışmalara dayalıdır.

PMBL'da daha önceleri kullanılan CHOP indüksiyon rejimi ile cevap oranı ve progresyonsuz sağ kalımın düşük olduğu gözlenmiştir. CHOP ile gözlenen bu primer tedaviye cevapsızlık ve erken relaps PMBL'nin, DLBCL'ya göre daha agresiv seyirli olduğunu düşündürmüştür<sup>9</sup>. Bu nedenle bir çok merkez PMBL tedavisinde daha yoğun üçüncü kuşak kombinasyon rejimlerini kullanmaya başlamıştır. Retrospektif verilerde, MACOP-B gibi daha yoğun üçüncü kuşak kemoterapi rejimleri ile CHOP kombinasyonuna göre daha yüksek cevap oranı<sup>6-10-11</sup> ve sağ kalım<sup>4</sup>, daha düşük relaps gözlenmiştir. Bir başka seride ise üçüncü kuşak kemoterapi rejimleri ile CHOP arasında benzer cevap oranı bildirilirken progresyonsuz sağ kalımın üçüncü kuşak rejimler ile daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların hiçbiri CHOP ile üçüncü kuşak kemoterapi rejimlerini direkt karşılaştıran randomize çalışmalar değildir.<sup>6</sup>

Üçüncü kuşak kemoterapi rejimleri ile daha yüksek cevap ve daha düşük relaps oranı ile CHOP'a göre bir avantaj sağlansa da tedavi süresi daha uzun, hematolojik ve non-hematolojik toksisite daha fazladır.<sup>12</sup>

Rituximabın, DLBCL'da CHOP rejimine eklenmesi ile cevap oranı, progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve relaps oranında iyileşme sağladığı gösterilmiş ve tedavide yaygın bir şekilde kullanım yeri bulmuştur. Fakat PMBL'da, CHOP ve üçüncü kuşak kombinasyon rejimlerine rituximab eklenmesinin gerekliliğine dair veriler sınırlıdır.<sup>12-13</sup>

Yapılan çalışmalarda, PMBL'da rituksimabın, hem CHOP hem de üçüncü kuşak kombinasyon rejimlerine eklenmesi toksisite oranını artırmaksızın cevap oranını artırmış relaps oranını da azaltmıştır. Rituksimab ilave edilmiş bu rejimler (CHOP,VACOP) arasında 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımda fark görülmemiştir. Böylece R-CHOP'un sağ kalım üzerine olan etkisi, rituksimabsız doz dens rejimler ile kıyaslanabilir bulunmuştur.<sup>12-14-15</sup>

PMBL'da fibrotik komponent baskın olduğu için tedavi sonrası mediastende çoğunlukla rezidüel kitle bulunur. Bu nedenle basit nekrotik doku ile rezidüel hastalık arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Rezidüel kitlenin viabilitesinin değerlendirilmesinde daha önceleri galyum sintigrafisi kullanılırken günümüzde yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak PET kullanılmaktadır.<sup>16</sup>

PMBL'da radyoterapinin rolü netleşmemiştir. Radyoterapi ile hastaların %30'nda remisyon üzerinde olumlu etki gözlenmiştir. Ayrıca çalışmalar kemoterapiyi takiben uygulanan mediastinal radyoterapinin, cevap oranını da artırdığını göstermiştir. Fakat radyoterapinin özellikle genç hastalarda potansiyel kardiyak hasar ve sekonder malignite gelişiminide içeren uzun süreli toksisiteyi önemlidir.<sup>6-11-12</sup>

PMBL'da primer tedaviden sonra geç relaps nadiren gözlenir. Erken relapsda, salvage tedaviler ile başarı

oranı düşüktür. Bu nedenle PMBL'da primer tedavi önem kazanmaktadır.<sup>9</sup>

Sonuç olarak, PMBL'nin tedavisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu olgunun klinik seyri, DLBCL'nin standart tedavisi olan R-CHOP'un bu hastalıkta etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bizim vakamızda uyguladığımız adjuvan radyoterapinin yararlılığı daha sonradan yapılacak büyük çalışmalar ile ortaya konmalıdır.

## Kaynaklar

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-18
2. Armitage, J, Weisenburger D. New approach to classifying Non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol 1998;16:2780
3. Nguyen, LN, Ha, CS, Hess, M, et al. The outcome of combined-modality treatments for stage 1 and 2 primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. Intx J Raidal Oncol Biol Phys 2000;47:1281
4. E Boleti. Primary mediastinal B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2007;25:157-63
5. Marcel Massoud. Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. Leuk Lymphoma 2008;49(8): 1510-5
6. Peter W.M., Johnson and Andrew J. Davies. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. A. S.H. 2008;349-58
7. Maurozi Martelli. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. CROH 2008;68: 256-63
8. Mehmet Oğuzhan Özyurtkan, İbrahim Ethem Özsoy, Muharrem Çakmak. Solunum 2009;11(1):36-38
9. Rieger M, Osterberg A, Pettengell R, White D. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. Ann Oncol 2010;1-7
10. Lazzarino M. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. J Clin Oncol 1993;11:1336-43
11. Kerry J.Savage. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. The Oncologist 2006;11:488-95
12. Hee Kyung Ahn. Improvement treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients. Int J Hematol 2010;456-63
13. Trneny M. The addition rituximab eliminates the negative prognostic in pacht of PMBCL compared to DLBCL in young patients with CD20-positive aggressive lymphomas receiving a CHOP-like chemotherapy: results of a subgroup analysis of the Mabthera International Trial Group (MInT) Study. Blood 2008;112-311.
14. Avigdor A. Combination of rituximab with initial chemotherapy improver outcome of primary mediastinal B-cell lymphoma: a retrospective analysis of a single institution cohort. Blood 2007;110-386
15. K.J.Savage. Favorable outcome of primary mediastinal B-cell lymphoma in single instution: the British Columbia experience. Ann Oncol 2006;17:123-30
16. N.R.Miasey Are 19-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? EJC 2000;200-206