

Bölüm 4

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALARI

Kadir OKTAY¹
Mustafa Emre SARAÇ²

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) lenfoması izole olarak beyinde bir lezyon şeklinde ortaya çıkabildiği gibi (primer SSS lenfoması), sistemik lenfomanın (sekonder SSS lenfoması) nörolojik bir komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Sekonder SSS lenfoması genellikle leptomeningeal yayılım yoluyla ortaya çıkar.

Primer SSS lenfoması, SSS'nin birçok bölümünü etkileyebilen, ekstranodal non-Hodgkin lenfomanın nadir görülen ama çok agresif seyirli bir varyasyonu-
dur (1). Beyin (30-50%), meninksler (10-25%), göz (10-20%) ve omurilik (1%)
primer SSS lenfomalarının en sık görülme yerleridir (2). Beyin yerleşimli olanlar
içinde frontal lob, korpus kallozum ve bazal ganglionlar en sık tutulum bölgele-
ridir ve subependimal uzanımları tipiktir. Primer SSS lenfomaları, primer SSS
tümörlerinin sadece %3 kadarını ve tüm non-Hodgkin lenfomaların 2-3% kada-
rını oluştururlar (3). Sıklıkla erkeklerde ve 60 yaş üzerinde gözlenirler. HIV ile
ilişkili primer SSS lenfomaları ise 30 yaş civarında sıklıkla gözlenirler. Primer
SSS lenfoması insidansı, büyük ölçüde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) sal-
gını nedeniyle, 1970 yılından 2000 yılına kadar önemli ölçüde artmıştır. Bununla
birlikte, insidans son 10 yılda stabilize olmuş ya da azalmıştır, 100.000 kişi içinde
yaklaşık olarak 0.47 kişide görülmektedir (4). Konjenital veya edinilmiş immün
yetmezlik, primer SSS lenfoması için belirlenen tek risk faktörüdür ve HIV ile
enfekte olan bireyler, bu tümörün gelişimi açısından büyük risk altındadırlar. Edi-
nilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) bulunan hastaların yaklaşık 2% ile
13% arasında primer SSS lenfomaları görülmektedir. Primer SSS lenfoması nadir
görülen bir malignite olduğundan, etkili bir tedavi protokolünün belirlenmesi zor
olmuştur. Hastalığın seyri sırasında birkaç yıllık remisyonlar sağlanabilmesine
rağmen, hastaların çoğunda tümör nüks etmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

² Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Adana, Türkiye

Primer SSS lenfomaların tedavisinde bir diğer tartışmalı konu da intratekal KT uygulamasıdır. Intratekal olarak uygulanan MTX tedavisinin ortalama sağkalım süresine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (22,26,27). Ancak bu tedavinin uygulama yolları hastalar için ayrı bir stres faktörü oluşturmaktadır. Ardı ardına uygulanan lomber ponksiyonlar hastalar için huzursuzluk oluşturmakta ve verilen ilaç dozunun subaraknoid aralığa yeterli oranda ulaşmaması ile sonuçlanabilmektedir. Bunun alternatifi olarak uygulanan Ommaya tipi ventriküler rezervuarlar ise ilacın uygulanması için en etkili yöntem olmasına rağmen uygulanması için ayrı bir ameliyat gerektirmesi ve enfeksiyon riski olması gibi dezavantajlarına sahiptir

SONUÇ

Primer SSS lenfoması nadir görülen ancak agresif seyirli bir non-Hodgkin lenfoma türüdür. Kesin tanısı beyin biyopsisi ile belirlenebilen bu hastalığın henüz kesin bir tedavi protokolü mevcut değildir. Tüm beyin RT uygulaması ile 90% oranında yanıt alınabilmekte ancak birkaç ay içerisinde tekrarlama izlenmekte ve özellikle 60 yaş üstü hastalarda nörotoksisite sık olarak görülmektedir. Literatürde yapılan çalışmaların sonucunda, KT tedavisinin eklenmesi ile uygulanan kombine tedaviler ile bu hastaların ortalama sağkalım sürelerinin ve tedaviye yanıt oranlarının anlamlı düzeylerde yükseldiği tespit edilmiştir. KT tedavisine uyum sağlayamayan veya tedaviye devam edemeyen hastalarda ortalama yaşam süresi 1.5 ay kadar iken kombine tedavileri alabilen hastalarda ortalama yaşam süresi 56 aya kadar çıkmaktadır (30).

KAYNAKÇA

1. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S (2008) Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma* 49(Suppl 1):43-51.
2. Hochberg FH, Miller DC (1988) Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68(6):835-853.
3. Wang J, Guo Z, Ma E, Xing D, Qiu BO, Wang Y (2015) Diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma: a report of nine cases and literature review. *Oncol Lett* 9(4):1795-1801.
4. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG (2002) Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 95(1):193-202.
5. Grommes C, DeAngelis LM (2017) Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 35(21):2410-2418.
6. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H (1994) Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 74(4):1383-1397.

7. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, Aldape K, Ginzinger D, Batchelor T, et al (2006) Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 107(9):3716-3723.
8. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaecle KA, Kreinest P, et al (2008) Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood* 111(6):3200-3210.
9. Meeker TC, Shiramizu B, Kaplan L, Herndier B, Sanchez H, Grimaldi JC, et al (1991) Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: division into peripheral monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma. *AIDS* 5(6):669-674.
10. Schabet M (1999) Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43(3):199-201.
11. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al (2000) Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92(2):261-266.
12. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, et al (2004) Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 100(12):2627-2636.
13. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23(22):5034-5043.
14. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE (2008) The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 10(2):223-228.
15. Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al (2005) Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72(2):169-177.
16. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M (2005) Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 31(1):100-105.
17. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, et al (2003) Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 21(12):2407-2414.
18. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al (1992) Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(1):9-17.
19. Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T, et al (2005) Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3):809-813.
20. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE (2007) Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 69(11):1178-1182.
21. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al (2003) Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiation therapy: a report of the NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21(6):1044-1049.
22. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE (2006) Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain ir-

- radiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24(28):4570-4574.
23. Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT (2008) Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 70(5):401-402.
 24. Poortmans P, Kluin-Nelemans H, Haaxma-Reiche H, Vant Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. (2003) High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 21(24):4483-4488.
 25. Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, et al (1999) Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 91(2):221-230.
 26. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM (2000) Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18(17):3144-3150.
 27. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 20(24):4643-4648.
 28. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al (2007) Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25(30):4730-4735.
 29. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K (2007) Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 85(2):207-211.
 30. Hodson DJ, Bowles KM, Cooke LJ, Klager SL, Powell GA, Laing RJ, et al (2005) Primary central nervous system lymphoma: a single-centre experience of 55 unselected cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17(3):185-191.