

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALARI: BEŞ VAKANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat ÖZİŞİK¹, Taflan SALEPÇİ¹, Haluk SARGIN¹, Yener KOÇ¹, Ali YAYLA¹

Tüm non-Hodgkin lenfomaların %1'ini oluşturan primer santral sinir sistemi lenfomaları üzerine 5 vakalık retrospektif bir çalışma yapmayı amaçladık. 1997-2001 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği Medikal Onkoloji Polikliniği'ne primer santral sinir sistemi lenfomasi patolojik tanısı konmuş tedavi amaçlı başvuran 5 hasta yaş, cinsiyet, lenfoma tipi, yerleşimi, uygulanan tedavi, tedaviye verdikleri cevap ve sağkalım açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Çeşitli nörolojik semptomlarla ilgili kliniklere başvuran 3'ü erkek, 2'si kadın 5 hastanın yaşları 44-65 arasında değişiyordu (ortalama yaş 55,2±9,3). Hastaların 2'si sterotaksik, 3'ü eksizyonel biyopsi ile patolojik tanılarını almışlardı. "Working Formulation" a göre 3 hasta iyi dereceli büyük hücreli immunoblastik lenfoma, 2 hasta orta dereceli büyük hücreli diffüz lenfoma tanısına sahipti. MRG bulgularına göre lezyonlar 3 hastada multipl yerleşimli, 2 hastada soliter yerleşimliydi. Hastaların tümüne kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Kemoterapi rejimi olarak 3 hastaya metotreksat, folinik asid, sitozin arabinozid, 2 hastaya metotreksat, folinik asid uygulandı. 2 hasta sistemik metotreksat yanında intratekal metotreksat aldı. Tüm hastalara sistemik steroid (deksametazon) verildi. 2 hastaya antikonvulziv tedavi başlandı. Tedavi sürecinde 1 hastaya beyin ödemi nedeniyle şant operasyonu düzenlendi. Bu tedavi rejimleri altında izlenen hastalarda 7-30 aylık bir sağkalım sağlandı (ortalama sağkalım 19±10,4 ay). Dört hasta kaybedildi, 1 hasta tedavisinin 15. ayında olup takipleri sürmektedir. Santral sinir sisteminin bu nadir görülen tümöründe halen belirlenilebilmiş bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Radyoterapi, kemoterapi veya ikisinin birlikte uygulanmasının birbirine olan üstünlükleri konusunda tatminkar yayınlar yoktur. Bu şartlar altında hastalığın prognozu kötü olup ortalama sağkalım beklentisi 7-15 ay civarında kalmaktadır. Bu çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi, lenfoma, non-Hodgkin, tedavi

PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMAS: RETROSPECTIVE EVALUATION OF FIVE CASES

We aimed to make a retrospective study of five cases of primary central nervous system lymphomas which make 1% of the whole non-Hodgkin lymphomas. Five patients who came to the medical oncology polyclinic of the first internal medicine clinic in Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital during the years 1997-2001 and that were diagnosed pathologically as primary central nervous system lymphoma; were evaluated retrospectively according to the following parameters: age, gender, type of lymphoma, site, therapy, response to therapy, survival rates. Five patients (3 men, 2 women), aged between 45-65 years (mean: 55,4 years), applied to the related clinics, complaining of various neurological symptoms. Two of them were pathologically diagnosed with stereotaxic and three with excisional biopsy. According to the Working Formulation; 3 patients had well-differentiated large-cell immunoblastic lymphoma, 2 had medium-differentiated large-cell diffuse lymphoma. MRI detected multiple sited lesions in 3 patients and solitary in 2. All the patients had chemo and radiotherapy. As the chemotherapy regimen, 3 cases had methotrexate, folinic acid, cytosine arabinoside and 2 cases had methotrexate, folinic acid. Two patients had also intrathecal methotrexate with systemic methotrexate. All the patients had systemic steroid (dexamethasone). Two cases were started anticonvulsive therapy. During the therapy course, one patient had shunt operation because of brain edema. The patients, after these therapy courses, were followed to have 7-30 months of survival rate. Four patients were lost, one patient is still at the follow-up at 15th month of his therapy. There still is not a strict therapy regimen for this rare type of central nervous system tumor. There are no satisfactory results comparing radiotherapy, chemotherapy or both together as the therapy regimen. Under these circumstances, the prognosis is bad and the mean survival rate is about 7-15 months. We have reached such results that are harmonious with the literature.

Keywords: Central nervous system, lymphoma, non-Hodgkin, therapeutics

Primer santral sinir sistemi lenfomaları (PSSSL) tüm santral sinir sistemi tümörleri içinde nadir görülürler (%1'den az)^{1,2}. Tüm non-Hodgkin lenfomalar arasında görülme sıklığı ise %1 civarında bildirilmiştir³. Bu nadir görülen tümörler için halen geçerli bir tedavi rejimi belirlenememiştir. Radyoterapi, kemoterapi veya her ikisinin birlikte kullanımına ilişkin farklı sonuçlar bildiren yayınlar mevcut olup sağkalım üzerine birbirlerine olan üstünlükleri tartışmalıdır⁴⁻⁷. Bu şartlar altında PSSSL olgu serilerinde uygulanan tedavi rejimleriyle ortalama yaşam süresi 12-16 ay civarında belirlenmiş, 5 yıllık survi %5-20 gibi düşük oranlara sahiptir⁷.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1997-2001 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği

Medikal Onkoloji Polikliniği'ne PSSSL patolojik tanısı konmuş ve tedavi amaçlı başvuran 5 hastayı; yaş, cinsiyet, lenfoma tipi, yerleşimi, uygulanan tedavi, tedaviye verdikleri cevap ve sağkalım açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 5 vakanın 3'ü erkek, 2'si kadın ve yaşları 44-65 (ortalama 55,2±9,3) arasındaydı. Üçü nöbet geçirme, 1'i sol kol ve bacakta güç kaybı, 1'i baş ağrısı şikayetiyle çeşitli kliniklere başvurmuşlardı.

Başvuruları sırasında çekilen BT'lerinde 3 hastanın lezyonlarının frontoparietal yerleşim gösterdiği (multiple kitle), 2 hastanın soliter lezyonlarının bulunduğu görüldü. Kontrast madde verilisinden sonra tüm lezyonlarda yoğun kontrast tutulumu izlenmişti. Radyolojik görünümüne göre olguların 2'si metastaz, 2'si menenjiom ön tanısı



almış, sadece birinin ön tanısı PSSSL ile uyumlu olarak rapor edilmişti.

Üç vaka yüksek dereceli büyük hücreli immunoblastik lenfoma, 2 vaka orta dereceli diffüz büyük hücreli lenfoma patolojik tanıları almış olup, bu tanıları 2'si sterotaksik biyopsi, 3'ü ise eksizyonel biyopsi yöntemleri ile almıştı.

Bütün olgulara tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu uygulandı. Kemoterapi olarak; 3 hastada methotrexate (MTX), folinik asid (FA), sitozin arabinozid (ARA-C), 2 hastada MTX, FA kullanıldı. İki hastaya intratekal MTX uygulandı, tümü sistemik steroid yanında uzun süreli oral steroid tedavisi aldı.

Uygulanan tedaviyle 3 hastanın lezyonlarında radyolojik olarak gerileme saptandı, 2 hastada herhangi bir değişiklik olmadı ve bir süre sonra lezyonlarda ilerleme görüldü. Gerileme saptanan vakaların 2'sinde nüks oluştu. Dört vaka çeşitli komplikasyonlarla kaybedildi. Bir vaka tedavisinin 15. ayında olup radyolojik olarak lezyonları kaybolmuştur. Genel durumu iyi olan hastanın takipleri devam etmektedir. Tam remisyona sahip bir olgumuz henüz bulunmamaktadır. Bu tedavi ve takip sürecinde serimizde 19±10,4 aylık medyan sağkalım sağlamış bulunmaktayız.

TARTIŞMA

PSSSL hızlı büyüyen tümörlerdendir ve lokal agresif davranış sergilerler⁸. Ann Arbor sınıflamasında⁹ yer alan A semptomları (belirgin ateş, gece terlemeleri, normal vücut ağırlığının %10'nundan fazlasının sebepsiz kaybı) gibi diğer non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfomalarda (HL) görülen sistemik semptomların oluşmasına vakit kalmadan nörolojik semptomlarla (konvülsyon, hemiparezi, hemipleji, baş ağrısı, şuur kaybı, vb) hastalık ortaya çıkar.

PSSSL radyolojik tanısında BT ve MRG önemli bir yere sahiptir. PSSSL radyolojik bulguları üzerine yapılan 40 vakalık bir çalışmada BT görünümüne göre lezyonlar %60 hastada soliter (bunların %62'si "scalloped" sınırlı, %38'i nodüler), dansitelerine göre %34'ü izodens, %57'si hiperdens görünümündedir. Kontrast verilmişinden sonra lezyonların %97'sinde kontrast tutulumu gözlenmiştir¹⁰.

Lezyonlar sıklıkla supratentoryal yerleşim gösterirler. En sık görülen lokalizasyonlar; bazal ganglionlar ve korpus kallosum (%33), frontal lob (%40) ve temporal lobdur (%20)^{8,10}.

MRG daha sensitif olmasına rağmen lezyonlar diğer benign tümörlerden tam olarak ayrılamamaktadır. Görünümünden dolayı lezyonlar menenjiom, gliom ve metastazlarla karışabilirler^{8,11}.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri her ne kadar tanısız yaklaşımda önemli bir role sahipse de kesin tanı için biyopsi gereklidir. Sterotaksik biyopsi oldukça güvenilir bir tanı yöntemidir. Mümkün olduğu kadar eksploratif kraniotomi ile tümör rezeksiyonundan kaçınılmazdır. Zaten tümör rezeksiyonunun sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir^{12,13}.

NHL başlangıç yaşı, hücrelerin tabiatı ve tedaviye cevabı ile geniş bir hastalık spektrumu gösterir. Bu yüzden patolojide alt gruplara ayırmada ve sınıflamada tartışma ve karışıklık mevcut olup; "Kiel, Rappaport, Working Formulation, Real" gibi farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada "Working Formulation" patolojik sınıflamasını kullandık.

PSSSL büyük sıklıkla B hücre kökenli lenfomalar olup T hücre kökenlileri oldukça nadir bildirilmiştir. Literatür taramasında en yüksek sayıda vaka bildirimi (266 vaka) olan çalışmada⁷ çoğu vaka diffüz büyük hücreli B tipi lenfomaydı. Otuzbeş vakalık diğer bir çalışmada¹⁴ %66'sı orta dereceli ve yüksek dereceli, bunların %35'i büyük hücreli immunoblastik tipdeydi. Yirmibir vakalık bir çalışmada¹⁵ ise 5 immunoblastik, 9 diffüz büyük hücreli ve 7 diğer tipe rastlandı. Genel olarak B tipte orta dereceli diffüz büyük hücreli ve yüksek dereceli immunoblastik büyük hücreli lenfomalar en sık rastlanan PSSSL subtiplerini oluşturur.

PSSSL üzerine halen kesinleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya her ikisinin birlikte uygulanmasına dair farklı sonuçlar bildiren yayınlar mevcuttur. KT rejimi olarak birçok farklı rejim denenmiş olup, bazıları; metotreksat (MTX), folinik asid (FA), sitozin arabinozid (ARA-C) kombinasyonu¹⁶, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon (CHOP)⁶, irrinotekan (topoisomera I inhibitörü)¹⁷, vb şeklindedir. Bir çok çalışmada yüksek doz MTX uygulamasının diğer kemoterapötiklere oranla sağkalım üzerine daha olumlu olabileceği saptanmış; tümör hücrelerine daha kolay ulaşmak için intratekal uygulama ve mannitole kan beyin bariyeri zedelendikten sonra vertebral arterden MTX uygulama gibi tedavi yöntemlerinin sağkalım üzerine önemli bir faydasının olmadığı bulunmuştur¹⁸. KT sonrası uzun süreli steroid tedavisinin kar zarar ilişkisi göz önüne alındığında, uygulanmaması gerektiği bildirilmiştir¹⁹. Bütün bu uygulamalar içinde halen en kabul göreninin yüksek doz MTX, FA, ARA-C kombinasyonunun RT ile birlikte kullanımının olduğu söylenebilir.

PSSSL çoğunlukla yüksek ve orta dereceli lenfomalar olmalarına rağmen KT'ye yanıtları çok iyi değildir. Hastaların tedaviye olan cevapları izlenirken radyolojik yönden takipleri de önemlidir. Birçok kaynak radyolojik takipte MRG önermektedir. Bizim vaka serimizde de hastaların takibinde klinik ve biyokimyasal parametrelerin



yanı sıra seri MRG kullanılmıştır. Medyan sağkalım kimi kaynaklarda 12-16 ay kadar olup 5 yıllık sağkalım %5-20 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir.

Sonuç olarak; santral sinir sisteminin bu nadir görülen kötü prognozlu tümörlerinde tedavi arayışları hala sürmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, uygulanacak tedavide standart bir protokolün olmaması ve nadir görülen bir hastalık olmasından dolayı PSSSL sağkalımı kesin olarak bildirilememiştir. Şu an için uygulanan tedavi protokolleri ile tam şifa nadir de olsa bildirilmektedir. Bu bildirimler hastalığın tedavi edilebilirliği üzerine olan umutları artırıp yeni çalışmalara hız kazandırmaktadır. Biz de uyguladığımız tedavi protokolleriyle bildirilmiş ortalama sağkalım sonuçları ile benzer sonuçlar elde etmiş bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Acuna E. Primary lymphoma of the brain (report of 2 cases). *Rev med Panama* 1998; 23(1): 8-13.
2. Boiardi A, Silvani A, Valentini S, Salmaggi A, Allegranza A, Broggi G. Chemotherapy as first treatment for primary malignant non Hodgkin's lymphoma of the central nervous system preliminary data. *J Neurol* 1993; 241(2): 96-100.
3. Lutz JM, Coleman MP. Trends in primary cerebral lymphoma. *Br J Cancer* 1994; 70(4): 716-8.
4. Grangier C, Coucke P, Croisille P, Guillemin C, Mirimanoff RO. Primary cerebral lymphoma. A retrospective study of 27 cases. *Strahlenther Onkol* 1994; 170(4): 206-12.
5. Heckmann JG, Bockhorn J, Stolte M, Druschky A, Neundorfer B. An instructive false diagnosis: steroid-induced complete remission of a CNS tumor-probably lymphoma. *Neurosurg Rev* 1998; 21(1): 48-51.
6. Rosenthal NA, Shridan WP, Green MD, Liew K, Fox RM: Primary cerebral lymphoma: an argument for the use of adjunctive systemic chemotherapy. *Aust NZ J Surg* 1993; 63(1): 30-2.
7. Blay JY, Ongolo-Zogo P, Sebban C, Carrie C, Thiesse P, Biron P. Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first-line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. The FNCLCC. French Federation National des Centres de Lutte contre le Cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 39-44.

8. Bergmann M, Kuchelmeister K, Winkelmuller W, Braun W, Behrens E, von Wild K. Primary intra cerebral non Hodgkin's lymphoma-a clinicopathologic study. *Zentralbl Neurochir* 1993; 54(3): 110-8.
9. Carbone PT. Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31: 1707.
10. Stock KW, Muller T, Radu EW, Steinbrich W. Intracranial lymphoma. Radiologic findings in 40 patients. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 158(6): 565-9.
11. Johnson MD, Kinney MC, Scheithauer BW, Briley RJ, Hamilton K, McPherson WF, Barton JH Jr. Primary intracerebral Hodgkin's disease mimicking meningioma: case report. *Neurosurgery* 2000; 47(2): 454-6; discussion 456-7.
12. Hellwig D, Bauer BL, List-Hellwig E, Rossberg C, Mennel HD. Primary cerebral lymphoma. Current status of diagnosis and therapy. *Zentralbl Neurochir* 1993; 54(3): 99-109.
13. Braus DF, Schwechheimer K, Muller-Hermelink HK, Schwartzkopf G, Volk B, Mundinger F. Primary cerebral malignant non Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinical study. *J Neurol* 1992; 239(3): 117-24.
14. Vergier B, Rivel J, de Mascarel A, Vital C. Malignant primary non Hodgkin's lymphoma of the central nervous system. Anatomoclinical analysis of 35 cases. *Ann Pathol* 1990; 10(4): 268-74.
15. Nitta T, Kasuga C, Yasumoto Y, Okuda O, Kudo S, Sato K. A clinicopathological study of 21 cases of primary central nervous system lymphoma. *No Shinkei Geka* 1994; 22(9): 827-32.
16. Delwail V, Bataille B. Chemotherapy of primary cerebral lymphoma. *Neurochirurgie* 1997; 43(6): 380-4.
17. Nagashima G, Fujimoto T, Miyo T, Asai J, Suzuki R. Irinotecan(topoisomerase I inhibitor) for the treatment of recurrent primary intracranial malignant lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27(3): 479-85.
18. Zylber-Katz E, Gomori JM, Schwartz A, Lossos A, Bokstein F, Siegal T. Pharmacokinetics of methotrexate in cerebrospinal fluid and serum after osmotic blood-brain barrier disruption in patients with brain lymphoma. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(6): 631-41.
19. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43(3): 237-9.