

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI: ÜÇ OLGU SUNUMU

Primary Central Nervous System Lymphoma: Report of Three Cases

Yasemin Benderli Cihan

ÖZET

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL), santral sinir sisteminde ortaya çıkan ekstra nodal bir non-Hodgkin lenfoma (NHL) türüdür. Son yıllarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %5'ini, lenfomaların %1'ini oluşturmaktadır. Tipik olarak yaşlı hastalığı olup, erkeklerde insidansı fazladır. PSSSL'inde radyoterapi (RT) sık uygulanmakta olup, tüm beyin ışınlaması (30–40 Gy) ve primer tümöre yönelik (10–20 Gy) lokal boost uygulaması, klinik ve radyolojik cevap oranını artırmaktadır. Sadece cerrahi uygulanan olgularda rekürrens riski daha yüksek olup, cerrahiye radyoterapi eklenen olgularda sağ kalım 12–18 ay iken kemoterapi ile birlikte kombine tedavilerin uygulanması sağ kalım 37–60 aya kadar uzamaktadır. Bu yazıda kliniğimizde tedavi ettiğimiz üç olgu literatür eşliğinde tartışılarak sunuldu.

Anahtar kelimeler: *Santral sinir sistemi hastalıkları, Lenfoma, Non-Hodgkin, Radyoterapi*

ABSTRACT

Primary central nervous system (PCNS) lymphoma is defined as the lymphoma effecting only spinal axis and cranium without systemic symptoms. PCNS Non-Hodgkin's lymphoma is representing 5 % of all primary brain tumors and occurring more frequently in the last years. It occurs frequently in patients with sporadic or acquired immunodeficiency syndromes, which traditionally have been treated with radiotherapy. For nonimmunosuppression patients, whole brain Gray irradiation (30 to 40 Gy) with a 10–20 Gy local boost to the primary tumor is suggested. Whole-brain radiation therapy with a median survival of 12-18 months was regarded standard chemotherapy introduced combined modality treatment increasing median survival to 37-60 months. The clinical radiographic, pathologic features and prognosis of these rare cases are discussed.

Key words: *Central nervous system diseases, Lymphoma, Non-Hodgkin, Radiotherapy*

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği
Kayseri

Yasemin Benderli Cihan, Uzm.Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Yasemin Benderli Cihan
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği, Kayseri

Tel: 0 352 336 8884

e-mail:

cihany@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

PSSSL'inin çoğu B hücreli non-Hodgkin lenfoma olup göz, leptomeniksler ya da beyin parenkimini tutar (1–2). Son 20–30 yılda görülme sıklığında artış olmuştur. Özellikle kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda görülme oranı daha yüksektir. Bu hastaların yaşamının 3. ve 4. dekatında görülür. Sporadik vakalara ise genellikle 5.-6. dekatlarda rastlanır (3). Hastalar, kitlenin beyindeki lokalizasyonuna göre oluşan semptomlar ile başvurur. Sıklıkla mental durum değişikliği, baş ağrısı ya da nöbetler, fokal nörolojik bulgular ve daha periventriküler yapıları tutan kitle şeklinde ortaya çıkar. Semptomların başlamasından 3 ay kadar sonra tanı konulmuş olur (4). Tanı genellikle MRG ile konur. Nöro görüntüleme; olguların hemen hemen hepsinde belirgin kontrastlanma vardır (5). %5 hastada sistemik yayılım olabilir. Hastalarda tüm spinal MRG oftalmolojik muayene, abdominal BT, kemik iliği (Kİ) biyopsisi, akciğer grafisi, BOS sitolojik incelemesi yapıldıktan sonra tedaviye karar verilir. BOS sitolojisi %42 hastada pozitif olmasına rağmen, genellikle semptomatik değildir (4-6). Sistemik lenfoma tedavisinde kullanılan rejimler, PSSSL'de kan-beyin bariyeri bozulmamış olduğu için etkisizdir. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi uygulanır. Ortalama sağkalım 1-1.5 yıl, 5 yıllık toplam sağkalım yaklaşık %5'tir (1–4).

Radyoterapi, PSSSL'inde sıkça başvurulan bir tedavi yöntemi olup, asıl amaç makroskobik veya mikroskopik rezidü tümör hücrelerini eradike etmektir (4,7,8) Uygulanan tedaviler sayesinde sağkalım süresinde artış olmasına rağmen klinik seyir hala maligndir. Bu yazıda, ender görülen ancak akılda tutulması gereken bir hastalık olmasından dolayı, olgular eşliğinde literatür tekrar gözden geçirildi.

OLGULARIN SUNUMU

Haziran 2005-Haziran 2008 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji Bölümünde primer SSS lenfoma tanısı ile başvuran hastalardır.

Olgu 1: Temmuz 2005 tarihinde sağ yüz felci, baş ağrısı, baş dönmesi şikâyetiyle Beyin Cerrahi polikliniğine başvuran 43 yaşında erkek hastadır. Fizik muayenesinde sağ santral fasial paralizi mevcuttu. Tanı amacıyla çekilen kontrastlı beyin BT ve MRG'de sol frontal lobda lokalize 3 adet periferinde yaygın ödemin eşlik ettiği yoğun kontrast tutan lezyonlar saptandığı rapor edildi. Subtotal kitle eksizyonu sonrası patolojisi immün histokimyasal boyamalar sonunda NHL diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak rapor edildi. Tüm spinal kanalın MRG görüntüleri ve abdominopelvik BT incelemede tutulum olmadığı tespit edildi. Kemik iliği biyopsisi normosellüler ve tümoral infiltrasyon açısından negatif idi. BOS'un sitolojik incelemesinde patoloji tespit edilmedi. Yapılan testlerde HIV (-), EBV (-) ve Hbs Ag (-) bulundu. İlk önce De Angelis ile beraber Rituximab protokolü uygulandı. Bu kür uygulandıktan 3 hafta sonra kraniale RT (4–9. hafta arası) verildi. Tüm beyine 180 cGy/25 fraksiyon dozunda 45 Gy uygulandıktan sonra primer tümöre 1440 c Gy boost uygulandı. RT'den sonra kalan kemoterapisi tamamlandı. Tedavi bitiminden sonra rezidü saptanması üzerine kitlesine yönelik Gamma-knife 20 Gy doz radyo cerrahi, idame tedavisi olarak 6 kür Prokarbazin ve Vinkristin verildi. Takiplerinde lokal veya sistemik nüks saptanmadı. Yirmi yedi ay takip edilen hasta myokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2: Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı şikâyetleri ile başvuran 47 yaşında bir erkek hastadır. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde hemiparezi mevcuttu. Tanı amacıyla çekilen kontrastlı BT ve MRG'de sağ temporalde, sağ parietookspitalde periferinde yaygın ödemin eşlik ettiği yoğun kontrast tutan lezyonlar saptandı. Olguya uygulanan total kitle eksizyonu sonra patolojisi diffüz büyük B hücreli lenfoma rapor edildi. Tüm spinal kanal MRG görüntüleri normaldi. Kemik iliği biyopsisi normosellüler ve BOS'un sitolojik incelemesi benign olarak değerlendirildi. Yapılan testlerde HIV (-), EBV (-) ve Hbs Ag (-) bulundu.

Bir kür De Angelis+ Rituximab uygulandıktan sonra olguya 180 cGy/fx ile 4500 cGy tüm beyin, primer tümöre 1440 cGy boost dozu uygulandı. RT sonrası kalan adjuvan kemoterapisi verildi. Olgunun değerlendirilmesinde progresyon saptanan hastaya tekrar kür başlandı ve iki kür uygulandı. Olgu ilk tanıdan itibaren 13 ay sonra emboli nedeniyle kaybedildi.

Olgu 3: Mart 2008, bir ay önce başlayan baş ağrısı, sol tarafta güçsüzlük, konuşma bozukluğu ile başvuran 28 yaşındaki erkek hastadır. Çekilen kranial BT ve MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde, sağ infraventriküller parasantral yerleşimli ve sağ silvian korteks komşuluğunda kitleler saptanan hastaya sterotaktik biyopsi yapıldı. Patolojik tanıda NHL, B hücreli tip tanı konuldu. Yapılan testlerde HIV (-), EBV (-) ve Hbs Ag (-) bulundu. Sistemik tutulum tespit edilmeyen hastaya tüm kraniuma 36 Gy ve primer tümöre yönelik 9 Gy boost dozu RT uygulandı ve kemoterapi tedavisine başlandı. Tanıdan 10 ay sonra kemoterapiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle, hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

PSSSL vücudun herhangi bir yerinde primer odak olmaksızın, tipik olarak beyin, spinal kord, göz ve beyin omurilik sıvısına lokalize olan nadir, ekstranodal NHL olarak tanımlanır (1,2). Geçen 30 yıl içinde tanı yöntemlerindeki gelişmelere ve immünsüpresif hasta sayılarının artışına bağlı olarak insidansı 10 kat artmıştır. Tipik olarak yaşlı hastalığı olup erkeklerde insidansı daha fazladır. Ortalama yaşı 52 olarak bildirilmektedir (1-4). Olgularımızın hepsinde immün yetmezlik veya immünsüpresif ilaç kullanma hikayesi olmamasına rağmen genç hasta grubunda ve erkek hastaydı.

PSSSL tipik olarak serebral hemisferler içinde tek veya çok sayıda periventriküler kitle gelişimi görülür. Olguların %15-40'da serebrumda multifokal lezyonlar ortaya çıkabilir. Frontal lob ve periventriküler bölge en sık tutulan yerdir. Multipl olmaları, infiltratif seyirli olması ve daha çok derin yapıları tutması nedeniyle cerrahi

genellikle mümkün olmamaktadır. Bu yüzden, kesin tanı için sıklıkla stereotaksik biyopsi önerilmektedir (1,3,6,8). Olgumuzun birine stereotaksik biyopsi yapılırken diğerlerine ise frontal bölge ve periventriküller çevreyi tuttuğundan dolayı subtotal ve total kitle eksizeyonu yapılmıştır.

Tanı genellikle BT veya MRG ile konur. MRG'de kontrast madde enjeksiyonu sonrası homojen ve diffüz tutulum, pamuk topu görünümü tipiktir. Bu lezyonlar sıklıkla düzensiz sınırlı ve çevrelerinde yoğun ödem vardır. İmmün baskılanması olan hastalarda MRG'de kontrastlanma görülmeyebilir. Histolojik olarak PSSSL'nin çoğunluğu Working Formulation'a göre % 95'i B hücreli tip, intermediate ve yüksek gradlı lenfomalardır (1-7). Olgularımızın MRG'de kalın ve düzensiz tutulum mevcuttu ve literatür ile uyumlu olarak hepsinde B hücreli lenfoma görülmüştür.

PSSSL'in, sekonder sistemik tutulumundan ayırt etmek için sistemik tarama dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bu hastalarda oftalmolojik muayene, BOS incelemesi, abdominal BT, tüm spinal kanalın MRG incelemesi, akciğer grafisi ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (4,8-11). Bizim olgularımızda da olası lenfoid proliferasyon alanları tarandı. Ancak SSS dışından herhangi bir malign proliferasyon alanına rastlanmadı.

Son yıllarda SSS lenfomalarında görülen artışa rağmen, yaygın kabul gören bir standart tedavisi yoktur. Tedaviye genellikle RT ile başlanmaktadır. Hiçbir tedavi almayan hastalarda sağ kalım 3 hafta; destek tedavisi ile 3.3 ay; cerrahi tedavi ile 4.6 ay; tüm beyin ışınlaması ile 12-18 ay; RT'ye Metotraksat eklenmesi ile 40 ay sağkalım elde edilir. Nadiren bu tip tümörlere sistemik kortikosteroidlerin verilmesi, malign lenfositler için sitotoksik olduğundan dolayı, kısa süreli bile olsa PSSSL'nin gerilemesine hatta yok olmasına neden olabilir (5-9).

PSSSL'na en iyi yanıt radyoterapi olmakla birlikte sonuçlar genellikle kötüdür. Başlangıçta radyasyona cevap olsa da hastaların çoğunda bir yıl içinde beyinde relaps görülür. RT için en uygun bir tedavi alanı, dozu, fraksiyon şeması bilinmemektedir (3,5,6,7,9,10). Bununla birlikte Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), prospektif randomize yaptığı bir çalışmada tüm beyine 40 Gy daha sonra tümöre 20 Gy boost verilmiş, median sağ kalım 11.6 ay; 1 yıllık sağ kalım %48; 2 yıllık sağkalım ise %28 bulunmuştur. RT alanı içinde lokal başarısızlık %60, izole spinal relaps %5'den az bulunmuş, sonuç olarak yüksek performans durumu ve yaşın sağ kalım üzerinde etkisinin olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmada ayrıca, beyin radyoterapisinde doz eskalasyonu ele alınmış, toplam sağkalımda belirgin artış olmadan geç yan etkilerde belirgin artış saptamışlardır. İdeal doz tüm beyine uygulanan 40–50 Gy olup <40 Gy'de sağkalım kötü, >50 Gy'de ise nörotoksisite artığını rapor etmişlerdir (7).

CHOP tedavisi sistemik NHL'da etkin olmasına rağmen PSSSL'da kötüdür. Yüksek doz metotraksat (MTX) kemoterapisi, primer tedavinin esas parçası olmuştur (8-10). Dubuisson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RT + KT ve intratekal MTX kombine uygulanmış, hastaların %88'i hastalık nedeniyle veya tedaviye bağlı komplikasyon nedeniyle kaybedilmiştir. Median sağkalım 13.9 ay bulunmuştur. Yalnız KT' ye bağlı oluşan yan etki nedeniyle ölüm %23 oranında görülmüştür. Bu çalışmada kemoterapotik ilaçların içerisinde Metotraksatın birinci sırada yer aldığı düşünülmüştür (12). Hayabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiçbir kemoterapi protokolünün diğerine üstünlüğü gösterilemediği bu hastaların %10'una MTX kemoterapisi uygulandığı halde bir avantaj gösterilememiştir. Aynı çalışmada sadece radyoterapi ile sistemik kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanan hastalarda median ve 5 yıllık sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (5). Ayrıca intratekal olarak uygulanan MTX'in sağkalımda uzama olmadığı vurgulanmıştır. Olgularımız tüm krani-ale 36-45 Gy arasında kitleye ise 900-1440 cGy arasında radyoterapi almışlardır. Bütün olgularımız kemoterapi

tedavisi almış. Nüks ve progresyon gelişen olgularımızda lokal başarısızlık görülmesinden dolayı tedaviye tekrar başlanmıştır. Olgularımızda tümörler B-lenfosit orjinli olup, hastalar immünsüpresif olmamasına rağmen, tümörlerin oldukça progresif seyir izlediği görülmüş ve yaşam süreleri 10-27 ay arasında sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak PSSSL'in görülme sıklığı giderek artmakta eğilimdedir. Uygulanan radyoterapi ve kemoterapiye yüksek cevap oranları elde edilmesine rağmen prognoz kötüdür. Cerrahinin yeri başlıca histopatolojik tanı sağlamadan ibarettir. Etkili ve güvenli tedavi modellerinin seçilmesi için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(8): 1281-8.
2. O'Neill BP, Illing JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(8): 1005–20.
3. Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, Ben-Porat L, Abrey LE. Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999: a population-based analysis. *Cancer* 2005; 104(11): 2466-72.
4. Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, Larson DA, Karlsson UL. Brain, brainstem and cerebellum. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 777–828.
5. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y. Primary central nervous system lymphoma in Japan: A Nationwide survey. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;44(2):265–72.

- 6.** O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TB. Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCSNL): how much staging is enough? *J Neurooncol* 1995; 25(1): 67–71.
- 7.** Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. NHL of the brain: Can high dose large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the RTOG: RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1):247–8.
- 8.** Deangelis LM, Yahalom J. Primary central nervous system lymphoma. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds) *Cancer-Principles & Practise of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001: 2230–9.
- 9.** Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, et al. Pre irradiation chemotherapy with CHOP for Primary CNS lymphomas. Initial report of RTOG protocol 88–06. *J Clin Oncol* 1996;14(2):556-64.
- 10.** Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High dose MTX for the treatment of Primary cerebral lymphomas: Analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16(3): 864-71.
- 11.** Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis Im. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3144-50.
- 12.** Dubuisson A, Kaschten B, Lenelle B, et al. Primary central nervous system lymphoma report of 32 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107(1):55-63.