

OLGU BİLDİRİMİ

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması: Üç Olgu Sunumu

Meral KURT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Candan KARTAL,
Nuray CANKİ, Günhan BERBER CEBELLİ, Umut KAYIŞOĞULLARI,
Kayıhan ENGİN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomalarının görülme sıklığında son yıllarda artış olmakla birlikte tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %0.85-2'sini oluştururlar. Konjenital ve kazanılmış immün yetmezlikli hastalarda (AIDS), özellikle AIDS ile birlikte primer SSS lenfomalarının görülme sıklığı artmıştır. Sporodik veya immünsüpresif primer SSS lenfomalarında tedavi yöntemi olarak radyoterapi (RT) daha sık kullanılmaktadır. İmmünsüpresif olmayan hastalarda, tüm beyin ışınlanması (40-50 Gy) ve primer tümöre yönelik lokal boost uygulaması başarılı sonuçlar vermiştir. Klinik ve radyolojik cevap oranlarının yüksek olmasına ve etkili palyasyon sağlanmasına rağmen tek başına radyoterapi ile rekürrens sık ve ortanca sağkalım 10-18 ay gibi kısa sürelidir. Radyoterapiye kemoterapinin (KT) eklenmesi ile sağkalımda gelişme sağlanabileceği düşünülmüştür, fakat kombine tedavi modellerinin kullanılmasıyla da sağkalımda gelişme elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Santral sinir sistemi. Lenfoma.

Primary Central Nervous System Lymphoma: Report Of Three Cases

ABSTRACT

Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma (PCNSL) is an uncommon tumor, representing 0.85-2.0 % of all primary brain tumors. PCNSL occurs more frequently in congenital and acquired immunodeficiency states, especially in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Patients with sporadic PCNSL without HIV infection and immunosuppression have traditionally been treated with radiotherapy (RT). For nonimmunosuppression patients, whole brain irradiation (40 to 50 Gy) with or without a local boost to the primary tumor (60 to 65 Gy) is suggested. Despite high clinical and radiological response rate and effective palliation, the disease mostly recurs with a median survival following RT alone only 10-18 months and few long-term survivors. Improved survival with the addition of chemotherapy (CT) to RT has been suggested; but combined modality therapy did not produce an overall survival advantage in multiple trials.

Key Words: Central nervous system. Lymphoma.

Primer santral sinir sistemi (SSS) non-Hodgkin lenfomaları (NHL) nadir görülen beyin tümörleridir ve tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %0.85-2'sini oluştururlar¹⁻³. Son 15 yılda SSS lenfoma tanısında büyük bir artış olmuştur. Bu artış tanı yöntemlerindeki gelişmeye ve immünsüpresif tedavi yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlıdır⁴. Özellikle kazanılmış immün yetmezlik sendromundaki artış çok belirgindir¹. Dört yıl ve daha uzun süre HIV ile enfekte hastalarda SSS lenfoması görülme olasılığı %

10-20'den daha yüksektir. İmmünsüpresif olmayan kişilerde SSS lenfoması 5. ve 6. dekatda görülürken, immünsüpresif kişilerde yaşamın 3. ve 4. dekatında görülür⁵.

Primer SSS lenfomalarının çoğunluğu B hücreli lenfomalardır⁵. T hücreli lenfomalar, tüm SSS lenfomalarının %2'den daha az bölümünü oluşturur⁶. Ancak Hayabuchi'nin çalışmasında bu oran % 8.5 olarak verilmiştir⁷. Histolojik olarak primer SSS lenfomalarının çoğunluğu Working Formulation'a göre intermediate ve yüksek gradlı lenfomalardır.

Primer SSS lenfomalarında tipik olarak serebral hemisferler içinde tek veya çok sayıda periventriküler kitle gelişimi görülür. Olguların %15-40'da serebrumda multifokal lezyonlar ortaya çıkabilir^{2,8} ve %10-30'unda BOS sitolojik incelemede pozitif bulunur^{2,9}. Primer SSS lenfomaları, SSS'nin diğer bölümlerini ve gözü aynı anda veya ardışık olarak tutabilirler³. Hastaların %5'den daha azında gizli sistemik NHL tutulumu görülür¹⁰. Primer SSS lenfomalarının

Geliş Tarihi: 25.06.2004

Kabul Tarihi: 05.11.2004

Dr. Meral KURT
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
16059 Görükle / BURSA
Tel.: 0224 442 84 00 / 1177
Fax: 0224 442 91 60
e-mail: mkurt@uludag.edu.tr

yaklaşık %7'lik bir kısmını parankimal kitle olmadan leptomeningeal tutulum oluşturur^{2,11,12}.

Primer SSS lenfomalı hastalar intrakranial kitlenin yerleşim yerine bağlı semptomlar ile hekime başvururlar. Hastaların yaklaşık olarak yarısında fokal serebral defisit görülür¹³. Beynin frontal lobunda lokalize tutulumla bağlı kişilik değişikliği ve uyku bozuklukları sıktır. İntrakranial basınç artımına bağlı semptomlar ve baş ağrısı yaygın olarak görülmektedir. Primer SSS lenfomalarında konvülsiyon gelişme sıklığı diğer beyin tümörlerine göre daha azdır ve hastaların yaklaşık % 10'da görülür. Çünkü bunlar serebral korteksden çok, daha alt seviyedeki beyin yapılarını tutar¹⁴. Hastaların en az %42'sinde leptomeningeal yayılım pozitif BOS sitolojisi ile gösterilmesine ve radyolojik olarak subaraknoid tutulumla işaret eden bulgular olmasına rağmen, leptomeningeal lenfomada işaret ve semptomlar nadirdir¹⁵. Diğer beyin tümörlerinde olduğu gibi primer SSS lenfomalarında da tanı amacıyla MR tarama ile görüntüleme yapılır. T1 ağırlıklı MR kesitlerinde tümör beyin dokusuna izointens iken, kontrast madde verilmesini takiben yoğun ve diffüz tutulum görülür^{16,17}. Bu lezyonlar sıklıkla düzensiz sınırlıdır ve çevrelerinde yoğun değişken ödem vardır.

Primer SSS lenfomalarını sekonder sistemik tutulundan ayırt etmek için sistemik tarama dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bu hastalarda kontrastlı kranial MR dışında, BOS'un sitolojik incelemesi, yarı lamba ile oftalmolojik muayene, tüm spinal kanalın MRI ile incelenmesi, abdominal BT, kemik iliği biyopsisi ve akciğer grafisi ve gerekirse toraks BT ile inceleme tanı ve sistemik tarama için kullanılır¹⁴.

Nadir görülmeleri ve 1995-1999 yılları arasında 3 primer SSS lenfomalı olguyu tedavi etmemiz nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Olguların Sunumu

Olgular Ekim 1995-Aralık 1999 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı'na primer SSS lenfoması tanısı alarak başvuran iki erkek ve bir kadındır.

Olgu-1: Sol bacakta güçsüzlük ve üzerine basamama şikayeti ile hekime başvuran 16 yaşında erkektir. Fizik muayenede olguda sol bacakta hakim früst hemiparezi ve sol tarafta babinski pozitifliği mevcuttur. Tanı amacıyla çekilen kontrastlı beyin BT ve MRI'da falks lokalizasyonunda kitle saptanmıştır. Olguda tüm spinal kanalın MRI görüntüleri normaldir ve abdominopelvik BT incelemede tutulum olmadığı belirlenmiştir. Toraks BT'de mediastinal ve hiler lenfadenopati ve akciğer parankiminde kitle saptanmamıştır. Kemik iliği biyopsisi normosellülerdir ve BOS'un sitolojik incelemesi benign olarak değerlendirilmiştir.

Olguya uygulanan total kitle eksizyonu sonrası patolojisi immün histokimyasal boyamalar sonunda Tcell

ve LCA ile pozitif, B cell ve sitokeratin ile negatif olarak değerlendirilmiş ve sonuç olarak *NHL- diffüz T cell* olarak rapor edilmiştir. Olgunun ikinci bir merkezde patolojik incelemesi yine diffüz büyük hücreli NHL, Working Formulation'a göre yüksek gradlı immünoblastik T hücreli tip olarak değerlendirilmiştir. Olguya bu bulgularla ilk önce 2 kür CHOP (Siklofosfamid+Doksorubisin+Vinkristin+Prednisolon) kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Daha sonra posterior retinaı da içeren alanlarla tüm beyine 40 Gy radyoterapi (RT) uygulandıktan sonra 16 Gy primer tümöre yönelik boost dozu verilmiştir. RT sonrası CHOP protokolü 4 kür daha uygulanarak 6 kür tamamlanmıştır. RT sonrası 2. ayda yapılan kontrol kranial MRI'da RT'ye sekonder ödem ve operasyona sekonder ensefalomalazi saptanmıştır. Olguda RT'den 24 ay sonra sistemik yayılım saptanarak M-BACOD kürü başlanmıştır ve 2 kür uygulanmıştır. Olgu ilk tanıdan 27, RT'den 25 ay sonra konvülsiyon ve asfiksi ile kaybedilmiştir. Olguya ex olmadan önce yapılan BOS'un sitolojik incelemesi benignidir ve kontrastlı kranial MR'ında patoloji saptanmamıştır.

Olgu-2: Aralık 1996'da birimize başvuran 59 yaşında kadındır. Olguda 1 ay önce başlayan konuşma bozukluğu, idrar inkontinansı, baş dönmesi, bulanık görme ve kulaklarda uğultu şikayeti mevcuttur. Olgunun fizik muayenesinde DTR'ler hiperaktif, sağda babinski pozitif ve ardışık hareketlerde beceriksizlik mevcuttur. Kontrastlı kranial BT ve MRI'da sol talamik bölgede homojen kontrast tutan kitle saptanmıştır. Olguya yapılan stereotaksik biyopsinin patolojik incelemesi NHL, büyük çentiksiz hücreli tip olarak değerlendirilmiştir. Olguya 1.8 Gy/fx ile 45 Gy tüm beyin radyoterapisi sonrası, primer tümöre yönelik 9 Gy boost dozu uygulanmış ve toplam 54 Gy'e çıkmıştır. Bu olguya RT sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmamıştır. Kırk ay hastalısız takip edilen hasta hipofiz yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

Olgu-3: Şubat 1998'de birimize başvuran 77 yaşında erkektir. Bir ay önce başlayan görme bulanıklığı ve sol tarafta güçsüzlük ve konuşmada bozukluk ile hekime başvurmuştur. Olgunun kontrastlı kranial MR'ında; sol krus serebride, sağ lentiform nukleus düzeyinde, sağ parietal lobda, bilateral korpus kallosumda, sağ sentrum semiovale ve sol lateral ventrikül korpusu periferinde yaygın ödemin eşlik ettiği yoğun kontrast tutan lezyonlar saptanmıştır. Olgunun FM'de; solda yüzü de içene alan spastik disproporsiyonel hemiparezi ve DTR'de canlılık saptanmıştır, babinski solda lakayttır. Olgunun stereotaksik biyopsi incelemesi NHL, B cell, diffüz büyük hücreli tip olarak raporlanmıştır. Sistemik tutulum yönünden incelendikten sonra olguya tüm kranium alanıyla 40 Gy ve primer tümöre yönelik 14 Gy boost dozu RT uygulanmıştır. RT sonrası CHOP kürü başlanan olgu 4. kür sonrası kemoterapiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması

Olguların üçüne yapılan testlerde HIV(-), EBV (-), HbsAg (-) bulunmuştur. Olguların her üçüne de sistemik tutulum yönünden gerekli tarama testleri yapılarak radyoterapi uygulanmıştır.

Tartışma

Primer SSS lenfomaları oldukça nadir görülen tümörlerdir. Ancak son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmeye ve immünsupressif tedavi yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlı olarak primer SSS lenfomalarında da artış görülmektedir¹⁰. Özellikle kazanılmış immün yetmezlik sedromundaki (AIDS) artış çok belirgindir¹.

Son yıllarda görülme sıklığındaki artışa rağmen nadir görülen primer SSS lenfomalarının yaygın kabul gören standart bir tedavi yöntemi yoktur. Az sayıda olmakla birlikte bu tümörler kortikosteroidlere iyi cevap verirler. Spontan remisyonlar da rapor edilmiştir^{18,19}.

Primer SSS lenfomalarında cerrahi yalnızca histolojik tanının konulması sırasında kullanılmaktadır. Tedavi edici etkinliği yoktur. Bu tümörlerde yalnızca destek sağlayıcı bakım ile sağkalım 1.8-3.3 ay iken^{20,21}, buna cerrahi rezeksiyonun eklenmesi ile sağkalım 3.3-5 aydır^{21,22}. Ayrıca bu tümörlerin multipl olmaları, infiltratif seyirli olmaları ve daha çok derin beyin dokularını tutmaları nedeniyle total olarak cerrahi rezeksiyonları imkansızdır. Bu nedenlerle primer SSS lenfomalarında tanı amacıyla da seçilecek yöntem stereotaksik biyopsidir.

Primer SSS lenfomaları RT'ye hızlı ve genellikle tam cevap verirler. Bu tümörlerde steroid tedavisi ile beraber tek başına RT ile median sağkalım 12-18 aydır ve uzun süreli sağkalım azdır¹⁴. RT için optimal bir tedavi alanı, dozu ve fraksiyon şeması olmamakla beraber, 40-50Gy'lik tüm beyin radyoterapisi daha düşük dozlarla göre sağkalım avantajı sağlamıştır^{2,23}.

Radiation Therapy Oncology Group'un (RTOG) prospektif bir çalışmasında RT tüm beyine 40Gy uygulandıktan sonra, primer tümöre yönelik boost ile total 60 Gy verilmiştir. Bu çalışmada median sağkalım 11.6 ay, 1 yıllık sağkalım %48, 2 yıllık sağkalım % 28'dir. Uygulanan yüksek doza rağmen lokal kontrol ve sağkalım avantajı gösterilemediği gibi uzun süreli izlemde geç komplikasyonlarda artış saptanmıştır. Bu çalışmada RT alanı içinde lokal başarısızlık %60, izole spinal relaps %5'den daha azdır. Ancak bu çalışmada yaşın (60 ve üzerinde sağkalım daha kötüdür) ve yüksek performans durumunun (KPS:70 ve üzeri daha iyidir) sağkalım üzerindeki etkisi ortaya çıkmıştır (20-24 aya karşılık 4-6 ay)²⁴.

Primer SSS lenfomalarında birçok az olgu sayılı randomize olmayan radyoterapi ve kombine kemoterapi çalışmasında sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'in

31 hastalık intra Ommoya metotreksat (MTX), sistemik kemoterapi ve takiben RT uygulanması ile hastalığa bağlı median sağkalım 42 ay ve 5 yıllık sağkalım %30'dur²⁵. Birçok araştırmacı sistemik NHL'de olduğu gibi primer SSS lenfomasında da CHOP ve CHOD rejimi ile başarı elde ettiklerini rapor etmişlerdir, ancak Lachance ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterildiği gibi başlangıçta cevap elde edilmesine rağmen, daha kemoterapi tamamlanmadan önce hızla primer bölgeden uzakta multifokal beyin rekürrensleri görülebilir²⁶. Brada ve arkadaşları RT öncesi uygulanan 400 mg/m²'den MTX içeren MACOP-B rejimini kullanmışlardır. Bu çalışmada kemoterapi ve kombine RT ile tüm tam cevap oranı %69'dur. Median sağkalım 23 ay ve 5 yıllık sağkalım %34'dür²⁷. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, performansı durumu, lezyonların sayısı, BOS sitolojisi ve cerrahinin sağkalım açısından önemli prognostik faktörler olmadığı saptanmıştır. NCCTG-86-72-52 nolu çalışmanın final raporunda 53 hastalık tüm grupta median sağkalım 20.7 ay bulunmuştur. Bu çalışmada 1 yıllık sağkalım 60 yaşın altında %20'dir ve 70 yaşın üzerinde 5 yıllık sağkalım saptanmamıştır. Bu çalışma ve diğer birçok çalışmada gösterildiği gibi, kombine tedavi primer SSS lenfomalarında sağkalım avantajı getirmemektedir. Ancak 60 yaş ve üzeri olgularda sağkalım gençlere göre daha kötüdür²⁸.

Primer SSS lenfomaların da kemoterapinin uygulanmasıyla ilgili önemli bir faktör bu hastaların yaşlarının ileri olması nedeniyle tedaviye bağlı toksisitedir. İki prospektif çok merkezli çalışmada gösterilmiştir ki primer SSS lenfomalarında en sık kullanılan CHOP ve CHOD rejimlerinin etkinliği kötü ve toksisitesi yüksektir. RTOG çalışmasında 3 kür CHOD takiben radyoterapi uygulanmıştır. Median sağkalım sadece 16 aydır. Diğer çok merkezli çalışmada median sağkalım 9,5 aydır^{29,30}. Bu çalışmada radyoterapi öncesi hastaların ancak %54'ü 2 kür kemoterapiyi tamamlamıştır. Hastalığın ilerlemesine veya tedavi toksisitesine bağlı mortalite oranı %15 olarak bildirilmiştir³¹. Son yayınlanan Dubuisson ve arkadaşlarının çalışmasında da radyoterapi kemoterapi ve intratekal MTX gibi değişik tedavi yöntemleri kombine kullanılmıştır. Bu çalışmada median sağkalım 13,9 aydır ve hastaların %88'i hastalık veya tedaviye bağlı komplikasyonlarla kaybedilmiştir. Yalnız kemoterapiye bağlı toksisite nedeniyle ölüm, hastaların %23'ünde görüldüğü bildirilmiştir³². Gene Brada ve arkadaşlarının çalışmasında izlem süresi içerisinde ölen hastaların %25'inin ölüm nedeni tedaviye bağlı komplikasyonlardır²⁷.

Primer SSS lenfomalı hastalarda diğer tedavi modaliteleri arasında spinal aksa yönelik uygulanan tedaviler yer alır. Bu hastalarda klinik olarak nükslerde meningeal tümör varlığı insidansının yüksek ve otopsi serilerinde leptomeningeal infiltrasyonun gösterilmesi nedeniyle kraniyospinal radyoterapi uygulanabilir. Ancak az hasta sayılı ve nadir sayılı

daki çalışmada tüm beyin ışınlanmasına göre kraniospinal RT'nin daha iyi sonuçlandığı bildirilmiştir³³. Kraniospinal radyoterapide kemik iliği rezervinin büyük kısmının etkilenmesi ve takip eden kemoterapilerde hastanın tolerabilitesinin azalması nedeniyle daha az sistemik toksisitesi olan intratekal kemoterapi uygulamaları tercih edilmektedir. Ayrıca sistemik kemoterapide kullanılan ilaçların bozulmamış kan beyin bariyeri nedeniyle penetrasyonu yeterli olmamaktadır ve intratekal uygulama gerekmektedir. Metotreksat primer SSS lenfomalarının tedavisinde en önemli ilaçtır. İki büyük retrospektif çalışmada primer SSS lenfoması için en aktif ilaç olduğu gösterilmiştir³⁴⁻³⁶. Ancak sistemik kemoterapi ile birlikte intratekal MTX ve tüm beyin ışınlanmasının geç dönem toksisite insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir³¹. Hayabuchi ve arkadaşlarının geniş hasta sayılı çalışmasında hastaların ancak %10'na intratekal kemoterapi uygulanmış olmasına rağmen prognoza etkisi gösterilememiştir. Aynı çalışmada hiçbir kemoterapi protokolünün bir diğerine üstünlüğü gösterilemediği gibi sadece tüm beyin ışınlanması yapıp takip edilen hastalar ile sistemik kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanan hastalar arasında 5 yıllık sağ kalım ve median sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir⁷. Son yayınlanan bir çalışmada da hastalara sistemik ve intratekal kemoterapiyi takiben tüm beyin radyoterapisi uygulanmış ve median sağ kalım açısından diğer çalışmalarla farklılık gösterilememiştir. Aynı çalışmada intratekal kemoterapi uygulanan hastalarda sağ kalımda uzama olmadığı vurgulanmaktadır³².

Bildirdiğimiz ikinci olgumuzda olduğu gibi hipofiz fonksiyonlarında azalma ve yetmezlik gelişimi için hipopitüitarizmin patofizyolojik sürecini incelememiz gerekir. Hipopitüitarizm bir veya birden fazla anterior pitüiter hormonun eksikliğidir ve intrakranial veya kranium dışı nedenlerle kranial radyoterapi uygulanmış hastalarda görülebilir³⁷⁻⁴⁰. Hipotalomopitüiter fonksiyon bozukluğu kranial radyoterapiyi takiben yıllar içinde oluşur ve progresif bir gelişim gösterir. Çeşitli çalışmalarda eksik olan hipofizer hormon sayısının radyasyondan sonraki takip süresi uzadıkça arttığı tespit edilmiştir^{37,38}. Hormon eksikliği gelişimi ve hızı radyasyonun toplam dozu ile ilişkilidir ve yüksek radyasyon dozunda düşük dozlara göre daha hızlı yetmezlik geliştiği bildirilmiştir^{41,42}. 50 Gy'in üzerindeki dozlarda pitüiter fonksiyonlar direk olarak etkilenmektedir⁴⁰. Ancak 50 Gy'in altındaki dozlarda hipotalamik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak pitüiter fonksiyonlar azalabilir. Kranial radyoterapiyi takiben gelişen pitüiter fonksiyon bozukluğunda patofizyolojik mekanizma hastanın bakımı için önemlidir. Pitüiter hormonlar arasında büyüme hormonu radyasyon etkilerine en duyarlı olanıdır⁴³. Bir çalışmada tümöre 60Gy 24 fx'da uygulandığında 5 yıl sonra hastaların %65'inde büyüme hormonu salınımında yetmezlik görülmüştür³⁸. Düşük radyoterapi dozlarında ACTH ve TSH yetmezliği

nadir görülmesine rağmen 50 Gy'in üzerindeki dozlarda bu oran artmaktadır^{38,40,42}. Nazofarenks kanseri nedeniyle 60Gy radyoterapi uygulanmış hastalarda 5 yıl sonra ACTH eksikliği gelişme oranı %27, TSH eksikliği gelişme oranı %15 olarak bildirilmektedir. Pitüiter hastalık varlığı bu insidansları arttırmaktadır. ACTH için 5 yılda %60, TSH için 5 yılda %28 bildirilen yayınlar mevcuttur³⁸. İlk olarak Merchut yalnız radyoterapi ile tedavi edilmiş bir hastada radyasyon nekrozunu bildirmiştir⁴⁴. Bu hastalarda değişik tedavi seçeneklerinin kombine kullanılmasına bağlı uzamış sağ kalım ile birlikte tedavilere bağlı geç nörolojik toksisiteler artmaktadır. Daha sonra diğer çalışmalarda olduğu gibi Liang ve arkadaşları CHOP ile kombine uygulanan tüm beyin RT'de geç nörolojik sekeller ve beyin nekrozu görülme olasılığının arttığını bildirmişlerdir³¹.

Sonuç olarak primer SSS lenfomalarında prognoz görüldüğü gibi kötüdür. Destek bakımına göre kombine tedaviler uygulanması ile yüksek cevap oranları elde edilmesine rağmen median sağkalım 12-18 aydır ve 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %3-4 olarak bildirilmektedir^{2,21,23,24}. Görülme sıklığındaki artışa rağmen, etkili tekli veya kombine tedavi rejimi elde edilememiştir. Bu nedenle görülme sıklığındaki ivme artışını göz önünde bulundurarak, etkili ve güvenli bir tedavi modalitesinin elde edilmesi için çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma, *Ann Int Med* 1993;119:1093-104.
2. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1998;68:835-53.
3. O'Neill BP, Illing JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1005-20.
4. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1998;62:2461-5.
5. Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, Larson DA, Karlsson UL. Brain, brainstem, and cerebellum. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practise of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 777-828.
6. Ferreri AJM, Reni M, Villa E, et al. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Treat Rev* 1995;21:415-46.
7. 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.
8. Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. *J Neurosurg* 1986;65:600-7.
9. Socie G, Piprot-Chauffat C, Schlienger M, et al. Primary lymphoma of the central nervous system, an unresolved therapeutic problem. *Cancer* 1990;65:322-6.
10. 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 (PCNSL): how much staging is enough? *J Neurooncol* 1995;25(1):67-71.

Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomasi

11. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report for 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology* 1991;95:41.
12. Scott TF, Hogan EL, Carter TD, Garen PD, Brillman J, Kurent JE. Primary intracranial meningeal lymphoma. *Am J Med* 1990;89:536-8.
13. Deangelis LM, Yahalom J, Rosenblum M, Posner JB. Primary CNS lymphoma: managing patients with spontaneous and AIDS-related disease. *Oncology* 1987; 1:52-62.
14. Deangelis LM, Yahalom J. Primary central nervous system lymphoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer-Principles&Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. 2330-9.
15. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, De Angelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38:202-9.
16. Deangelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirincione C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40:80-6.
17. Schwaighofer BW, Hesselink JR, Press GA, Wolf RL, Healy ME, Berthoty DP. Primary intracranial CNS lymphoma. MR manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:725-9.
18. Rubin M, Libman I, Brisson M, L. Spontaneous temporary remission in primary CNS lymphoma. *Can J Neurol Sci* 1987;14:175-7.
19. Vaguero J, Martinez R, Rossi E, Lopez R. Primary cerebral lymphoma: The "Ghost tumor". *J Neuro Surg* 1984;60: 174-6.
20. Burstein SD, Kernohan JW, Vihlein A. Neoplasms of reticulo-endothelial system of the brain cancer 1963;16:289.
21. Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293:302.
22. Woodman R, Shin K, Pineo G. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the brain. A review. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:425-30.
23. Deangelis LM. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 1995;9:63-71.
24. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. 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* 1992; 23(1):247-8.
25. Deangelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality treatment for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:635-43.
26. Lachance DH, Brizel DM, Gockerman JP, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma: short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. *Neurology* 1994;44:1721-7.
27. Brada M, Hjiyiannalou D, Hines F, Traish D, Ashley S. Short intensive Primary CT and RT in sporadic PCNSL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1157-62.
28. O'Neill B, Hwa wang C, O'Fallon J. PCNSL survival advantages with combined initial therapy? A final report of the NCCTG study 86-72-52. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:559-63.
29. Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with CHOP for primary CNS lymphomas. Initial report of RTOG protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556.
30. O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, et al. PCNS non-Hodgkin's lymphoma: survival advantage with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:663.
31. Liang BC, Grant R, Junck L, et al. Primary central nervous system lymphoma treatment with multiagent systemic and intrathecal chemotherapy with radiotherapy. *Int J Oncol* 1993;3:1001.
32. Dubuisson A, Kaschten B, Lénelle J, et al. PCNSL report of 32 cases and review of the literature. *Clinical Neurology* (2004) (Article in press).
33. Rampen RHJ, van Andel JG, Sizoo W, Van Unnik JAM. Radiationtherapy in primary NHL of the CNS. *Eur J Cancer*. 1980;16:177.
34. Reni M, Ferrer; AJM, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997;8:227.
35. Blay JY, Conray T, Chevreau C, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16:864.
36. De Angelis LM. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1999;43:249.
37. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following extracranial radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.
38. Lam KSL, Tse UKC, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic pituitary function a 5 year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q. J. Med.* 1991;78:165-76.
39. Shalet SM, Beardwell CG, Morris Joner PH, Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975; (ii):104-7.
40. Samaran NA, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic pituitary dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
41. Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, et al. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol* 1976;5:287-90.
42. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. radiation induced hypopituitarism is dose dependent. *Clin Endocrinol* 1989;31:363-73.
43. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Hormone and IGF Research* 2004;14:118-24.
44. Merchut MP, Haberland C, Naheedy MH, Rubino FA. Long survival of primary cerebral lymphoma with progressive radiation necrosis. *Neurology* 1985;35:552.