



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**2013-2019 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN
PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.DAVUT EREN

KAYSERİ-2020



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**2013-2019 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN
PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI
HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof.Dr.Mustafa ÇETİN**

Dr.Davut EREN

KAYSERİ-2020

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın fikir aşamasından sonucuna kadar desteğini esirgemeyen, akademik anlamda her türlü desteği veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa ÇETİN hocama,

Asistanlık sürem boyunca her yardıma ihtiyaç duyduğumda yardımcı olan, tez konumuzun belirlenmesinde ve hastalarla ilgili verilere ulaşmamızda destek olan değerli hocam Prof. Dr. Leylagül Kaynar hocama,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Değerli desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim dalı hocalarıma,

Bugün geldiğim konuma gelmemi sağlayan canım annem Servet EREN'e ve kıymetli babam Abdulgani EREN'e,

Çalıştığımız süre boyunca her ihtiyacımız olduğunda bizlere yardımcı olan, her daim destek olan Kıymet ERYILMAZ ve Semri ERYILMAZ'a,

Gözümü açtığım ilk andan itibaren yanımda olan, ilk arkadaşım, abim Abdulrahim EREN'e,

Canım kardeşlerim Didem EREN, Bahar EREN, Esra EREN, Ahmet EREN, Hüseyin EREN'e,

Zor zamanlarımda hayat enerjim olan kızlarım Halime Şeyma EREN ve Azra Tuğba EREN'e,

İhtiyacım olsun olmasın yanımda olan, dert ortağım, hayat arkadaşım, canım eşim Esmâ EREN'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. KLİNİK BULGULAR	4
2.4. PATOLOJİ PATOFİZYOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ.....	5
2.5 PROGNOSTİK FAKTÖRLER	7
2.6 TANI	10
2.7. TEDAVİ.....	13
2.7.1. Kortikosteroidler	15
2.7.2. Cerrahi	15
2.7.3. Radyoterapi.....	15
2.7.4. Yeni tanı hastalarda kemoterapi	16
2.7.5. İntratekal tedavi	17
2.7.6. Rituksimab	17
2.7.7. Konsolidasyon Tedavisi.....	17
2.7.8. Yaşlı hastalarda Tedavi.....	19
2.7.9. Refrakter hastalık ve nüks gelişen hastalarda tedavi	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

ADC	: Görünüşteki Difüzyon Katsayısı
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ALT	:Alanin Aminotransferaz
BCL-2	:B hücre kronik lenfositik lösemi/lenfoma 2
BCL-6	:B hücre kronik lenfositik lösemi/lenfoma 6
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CBTRUS	:Birleşik Devletler Beyin Tümörü Kaydı
CDC	:Centers for Disease Control and Prevention
CMV	:Sitomegalo Virüs
DBBHL	:Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma
DTI	:Difüzyon Tensör Görüntüleme
EBV	:Einstein Barr Virüs
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	:F-florodeoksiglukoz
FLAIR	:Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	:Glioblastomal
HBV	:Hepatit B Virüs
HIV	:İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA1	:İnsan Lökosit Antijen sınıf 1
HLA2	:İnsan Lökosit Antijen sınıf 2
IDSA	:Infectious Disease Society of America
IELSG	:Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu
IPCG	:Uluslararası Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoma Ortak Çalışma Grubu
IRF4	:İnterferon düzenleyici faktör 4
KİBAS	:Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
KOB	:Koloni Oluşturan Birim
KPS	:Karnofsky Performans Skoru
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
Matrix	:Metotreksat , ARA-C, Tiyotepa, Rituksimab
MMSE	:Mini-Mental Durum Değerlendirmesi
MPV-A	:Metotreksat, Prokarbazin, Vinkristin

MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	:Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi
MUM1	:Melanom ilişkili antijen
OKİT	:Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PSSSL	:Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması
R-MPV	:Rituksimab, Metotreksat, Prokarbazin, Lökovorin, Vinkristin
SSS	:Santral Sinir Sistemi
VTE	:Venöz Tromboemboli
WBRT	:Tüm Beyin Radyoterapi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. IELSG Skorlama Sistemi	7
Tablo 2. ECOG Performans Skalası	8
Tablo 3. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Skorlama Sistemi	8
Tablo 4. Karnofsky Performans Skalası	9
Tablo 5. IPCG Yanıt Kriterleri	14
Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	26
Tablo 7. Patolojik boyanma özellikleri	27
Tablo 8. Tedavi sonrası komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar	28
Tablo 9. Markır ekspresyonunun bir yıllık sağ kalıma etkisi	29
Tablo 10. Kemoterapi rejimlerinin bir yıllık sağ kalıma etkisi	30
Tablo 11. Klinik ve demografik özelliklerin bir yıllık sağ kalıma etkisi	31
Tablo 12. Klinik ve demografik özelliklerin bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi	32
Tablo 13. Markır ekspresyonunun bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi	33
Tablo 14. Kemoterapi rejimlerinin bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi	33

ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoma'sı son dönemde özellikle yaşlı hastalarda sıklığı artan, oldukça agresif seyirli bir lenfoma türüdür. Literatürde hastalık seyrine etki eden faktörler ve tedavi seçeneklerinin sağ kalım üzerine etkilerine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada amaç; primer santral sinir sistemi lenfomalı hastaların demografik özelliklerinin, aldıkları tedavilerin, tedavi yanıtlarının, tümörün fenotipik özelliklerinin ve hastaların takibinde gelişen komplikasyonların belirlenmesi, literatürde aynı hastalık grubu ile ilgili mevcut çalışmalarla karşılaştırılması ve bu sayede hastalığın seyri üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Hastaların verileri; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane kayıt sisteminden hasta dosyaları taranarak ve patoloji bölümünden elde edilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, derin tutulum, multifokal tutulum, performans durumu, IELSG skora göre dâhil olunan risk grubu, serum LDH yüksekliği, mutlak lenfosit sayısı, komorbid hastalık varlığı, cerrahi geçirip geçirmediği, tümörün Bcl-2, Bcl-6, Mum-1, Cd10, Ki67 ile boyanma özellikleri, aldıkları kemoterapi rejimi, radyoterapi alıp almadıkları, OKİT yapılıp yapılmadığı, gelişen tromboembolik olaylar, enfeksiyöz komplikasyonlar, postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Prognostik öneme sahip olduğu başka çalışmalarca belirlenen faktörler, takip süresi bir yılı aşan 16 hastada bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerinden irdelenmiştir.

Bulgular: Bir yıllık sağ kalım üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde, incelemeye alınan faktörlerden yaş, IELSG skoru ve OKİT yapılmış olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cerrahi ve radyoterapi tedavisinin bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olduğu görülmüştür.

Sonuçlar: Tanı anında 60 yaşın altında olmak, IELSG skora göre düşük risk grubunda yer almak ve OKİT tedavisi PSSSL hastalarında sağ kalım üzerine olumlu etkili görülmüştür. Gross cerrahi yapılmış olmasının bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Radyoterapi uygulaması bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine olumlu etkili görülmüştür. İncelenen diğer parametrelerin hastalığın seyrine belirgin etkisi saptanmamıştır. PSSSL prognozu ve tedavisine yönelik daha geniş hasta serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, Santral Sinir Sistemi

ABSTRACT

Background: Primary Central Nervous System Lymphoma is a highly aggressive type of lymphoma that has increased in recent years, especially in elderly patients. There are contradictory results in the literature about the effects of disease course and the effects of treatment options on survival. The purpose of this research; Determining the demographic features, therapies, treatment responses, the phenotypic features of the tumor and complications developing in the follow-up of patients with primary central nervous system lymphoma, and comparing the current studies related to the same disease group in the literature and thus evaluating the factors affecting the course of the disease.

Method: Patient's data was obtained from the hospital registry system of Erciyes University Faculty of Medicine by scanning patient files and from the pathology department. Patients age, gender, application complaint, deep involvement, multifocal involvement, performance status, included risk group according to the IELSG scoring system, serum LDH level, absolute lymphocyte count, presence of comorbid disease, surgery, tumor Bcl-2, Bcl-6, Mum-1, Cd10, Ki67 staining features, chemotherapy regimens, radiotherapy, OCT, developing thromboembolic events, infectious complications, postoperative complications evaluated. Factors determined by other studies that have prognostic significance were examined in one-year survival and one-year progression-free survival in 16 patients with a follow-up period of more than one year.

Results: When factors affecting one-year survival were evaluated, it was found that age, IELSG score and OCT were meaningly among the factors examined. Surgery and radiotherapy treatment was found to be effective on one-year progression-free survival.

Conclusion: Being under the age of 60 at the time of diagnosis, being in the low-risk group according to the IELSG scoring system, and OCIT treatment was found to have a positive effect on survival in PSSSL patients. The negative effect of having gross surgery on one-year progression-free survival has been demonstrated. Radiotherapy application has been shown to have a positive effect on one-year progression-free survival. There were no significant effects of other parameters examined on the course of the disease. Studies involving larger patient series for PSSSL prognosis and treatment are needed.

Key Words: Lymphoma, Central Nervous System

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL), santral sinir sistemi ve gözün agresif, ekstranodal, Yüksek Dereceli B-hücre Neoplazisi olarak tanımlanmaktadır (1). Tanı anında sistemik tutulum olmaksızın beyin, gözler, omurilik veya leptomeninkslerde tutulum mevcuttur (2).

PSSSL intrakraniyal neoplazilerin %4'ünü, ekstranodal lenfomaların %4-6'sını oluşturur. Yıllık insidansı 100000'de 5 kişidir. Genellikle ileri yaşlarda (ortalama 60 yaş) görülür (3).

Belirtiler tutulan santral sinir sistemi bölgesine göre değişiklik gösterir. Sık görülen belirtiler arasında bilişsel değişiklikler ve/veya davranış değişiklikleri, kafa içi basınç artışı bulguları, fokal nörolojik defisitler bulunur. Eş zamanlı göz tutulumu olan hastalarda bulanık, puslu görme şikâyeti ortaya çıkabilir. Fakat göz tutulumu olan hastaların %50'sinde görme ile ilgili şikâyet mevcut değildir (4). Hastaların %15-20'sinde eş zamanlı leptomeningeal tutulum mevcuttur. Leptomeningeal tutulumu olan hastalar genellikle asemptomatiktir, tanı Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın incelenmesi sonucu konulabilir (5). Spinal kord lenfoması en nadir görülen PSSSL formudur, hastalık belirtileri tutulan spinal kord seviyesine göre değişiklik göstermektedir(6).

PSSSL tedavisinde son 20 yılda önemli aşamalar kaydedilmiştir. Performans durumu iyi olan genç hastalarda yüksek doz metotreksat içeren kemoterapiler ile uzun dönem

sağ kalım oranları %15-20'lere ulaşmıştır. Tedavi almayan hastalarda ortalama yaşam süresi 1,5 aydır (7).

Tüm bu gelişmelere rağmen en uygun tedavi şekli konusunda tartışmalar mevcuttur. Yüksek doz metotreksat içeren kemoterapi rejimlerinin tedavinin ana noktasını oluşturduğuna dair fikir birliği mevcut olsa da cerrahi, radyoterapi, ek kemoterapiler, direkt BOS'a uygulanacak kemoterapiler konusunda karşıt görüşler mevcuttur.

PSSSL tedavisinde kitleye yönelik yapılacak cerrahi girişimler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (8). Retrospektif yapılan birkaç çalışmada total veya subtotal rezeksiyonun sağ kalım açısından faydası gösterilememiş, cerrahi girişimlerin kalıcı nörolojik defisit gelişimi açısından riskli oldukları saptanmıştır (9, 10). Yapılan başka bir çalışmada total veya subtotal rezeksiyon yapılan hastaların klinik sonuçlarının daha iyi olduğuna dair veriler mevcuttur (11).

PSSSL tedavisinde rituksimab kullanılmasının etkinliğine dair yapılan bir çalışmada yüksek doz metotreksat tedavisine rituksimab eklenmesinin genel yaşam süresini arttırdığına dair sonuçlar elde edilmiştir (12).

PSSSL tedavisinde radyoterapinin yüksek doz metotreksat tedavisi ile kombine kullanılmasının sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (13). Fakat radyoterapi ile yüksek doz metotreksat içeren kombinasyonların daha fazla nörotoksisite yaptığına dair veriler elde edilmiştir(14).

Venöz tromboembolizm (VTE) kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttıran ciddi bir komplikasyondur (15). Lenfomalar, kanser türleri içerisinde VTE insidansının daha yüksek olması ile ön plana çıkarlar. PSSSL ise lenfomalar arasında VTE ile daha sık ilişkili bulunmuştur (16).

Bu araştırmanın amacı; 2013-2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Hastanesi'nde takipli primer santral sinir sistemi lenfoma tanılı hastaların demografik özelliklerinin, patoloji preparatlarının boyanma özelliklerinin, aldıkları tedavilerin, tedavi yanıtlarının ve takiplerinde gelişen komplikasyonların belirlenmesi ve literatürde aynı hastalık grubu ile ilgili mevcut çalışmalarla karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

PSSSL; santral sinir sisteminde lokalize, yüksek derecede agresif seyirli, non-hodgkin B-hücreli lenfomadır (17). Beyin parankimi, gözler, spinal kord, meninksler, kraniyal sinirler PSSSL tutulum bölgeleridir (18). Optik sinir veya göz küresinin tutulumu Primer İntraoküler Lenfoma olarak tanımlanmaktadır (3). Sistemik tutulumun olması, dura lenfomaları, sekonder SSS (Santral Sinir Sistemi) lenfomaları PSSSL sınıfına dâhil edilmez. 2008 yılında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün lenfoma sınıflama kılavuzunda SSS 'in Primer Diffüz Büyük B-hücreli Lenfomaları Agresif Lösemi/Lenfoma başlığı altında ayrı olarak sınıflandırılmaktadır (19, 20).

2.2. EPİDEMIYOLOJİ

Son 20 yılda PSSSL sıklığı tüm dünyada artmıştır (20). Birleşik Devletler Beyin Tümörü Kaydı (CBTRUS) verilerine göre PSSSL, ABD'de görülen primer santral sinir sistemi ve beyin tümörlerinin %1,9'unu oluşturmaktadır. Aynı çalışmaya göre yaşa bağlı görülme sıklığı 0.43/100000 olup yaşın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir (21).

Yapılan çalışmalarda bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda yaşla birlikte PSSSL görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Risk özellikle 75 yaş üzerinde artmaktadır. Aynı çalışmada ortalama tanı yaşının 66 olduğu görülmüştür (22).

PSSSL riski HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) ile enfekte hastalarda, organ nakli alıcılarında, Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu, Ataksi-Telenjektazi, Wiscott-Aldrich Sendromu gibi bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda ve tedavisinde uzun süreli bağışıklık sisteminin baskılanması gereken otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda artmıştır (23-25). HIV ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada ise anti-retroviral tedaviler ile birlikte bu hastalarda görülen PSSSL sıklığında azalma izlenmiştir(4).

2.3. KLİNİK BULGULAR

PSSSL hastalarında haftalar içerisinde gelişen nörolojik bulgular mevcuttur. Tutulan santral sinir sistemi bölgesine göre değişiklik göstermekle birlikte fokal nörolojik defisitler, mental durum ve davranış değişiklikleri, artmış kafa içi basıncına bağlı belirtiler (baş ağrısı, bulantı-kusma, papilödem) ve nöbetler görülebilir (26). En sık başvuru şikâyeti fokal nörolojik defisitlerdir. PSSSL hastaları genellikle diğer lenfomalardan farklı olarak B semptomları (ateş, gece terlemesi, istemsiz kilo kaybı) ile başvuramazlar(26, 27).

PSSSL genellikle tek lezyon şeklinde (%60) ortaya çıkar. Hemisferik tutulum en sık görülen PSSSL şeklidir (%48) (3). Hastaların %10-20 kadarında göz tutulumu mevcuttur, göz tutulumu olan hastalar bulanık/puslu görme gibi görme bozuklukları tarifleyebilir. Fakat göz tutulumu olan hastaların %50'sinde görme bozukluğu gözlenmemiştir (2). Primer vitroretinal lenfoma oldukça nadir görülmektedir. PSSSL hastalarının %15-20'sinde leptomeningeal yayılım görülebilir. Bu hastalar genelde asemptomatik seyrederek genellikle tanı beyin omurilik sıvısının incelenmesi ile konulur (5). En nadir görülen PSSSL şekli spinal kord lenfomasıdır. Bu hastalarda tutulan spinal kord seviyesine göre klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (6).

PSSSL ayırıcı tanısında Glioma, metastazlar, Toksoplazmozis, Sarkoidoz, beyin apseleri, Progresif Multifokal Lökensefalopati yer almaktadır. Kesin tanı için beyin biyopsisi gereklidir (28).

2.4. PATOLOJİ PATOFİZYOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ

PSSSL hücreleri anjiosentrik büyüme paterni gösteren SSS'i diffüz şekilde infiltre eden oldukça proliferatif tümör hücreleridir (29). PSSSL 'lerin %90-95'i diffüz büyük b-hücreli lenfoma alt tipindedir, kalan kısmı ise t-hücreli lenfoma, burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve marjinal zon alt tipindedir (30).

PSSSL makroskopik olarak orta derecede sert, fokal hemorajik, grimsi veya sarı renkte, ortası nekroze tümörlerdir. Çevre beyin dokusu ile sınırları net şekilde ayrılmaz. PSSSL tek veya birden çok lezyon şeklinde tutulum yapabilir. Eğer meningeal tutulum mevcutsa tümör hücrelerine BOS 'ta rastlanabilir (18, 30).

Mikroskopik olarak PSSSL oldukça selüler, diffüz büyüyen, desensiz tümörlerdir. Serebral kan damar duvarlarının infiltrasyonu damar duvarlarının ağısı lif yapılarının parçalanmasına neden olur. Bu karakteristik damar duvar değişikliği ve perivasküler alan infiltrasyonu genellikle tümör periferinde meydana gelir. Tümör blastları tipik olarak büyük oval veya yuvarlak şekillidir. Sitoplazmaları zayıf bazofilik veya amfofilik boyanma özelliğindedir. PSSSL hücreli mitotik aktivitesi yüksek hücrelerdir (31).

Primer SSS (Santral Sinir Sistemi) diffüz büyük b-hücreli lenfomalarının patolojik boyanma özellikleri incelendiğinde neredeyse tama yakını CD19, CD20, CD79a, Melanom ilişkili antijen 1 (MUM1) ve interferon düzenleyici faktör 4 (IRF4) ile pozitif boyanmaktadır. B hücre kronik lenfositik lösemi/lenfoma 6 (BCL-6) vakaların %50'sinde pozitifdir. B hücre kronik lenfositik lösemi/lenfoma 2 (BCL-2) değişken oranlarda pozitifdir. CD10 vakaların %10 kadarında pozitif boyanmaktadır (32, 33). Primer SSS Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomaların (DBBHL) büyük çoğunluğu bu boyanma özelliklerinden dolayı post-germinal merkezli veya aktif b-hücreli lenfoma immunofenotipindedir (CD10-, BCL6+, MUM1/IRF4+). BCL-6, CD10, BCL-2, MUM1/IRF4 ve Ki-67 prognostik öneme sahip olabilirler. 119 hasta ile yapılan bir prospektif çalışmada b-hücre farklılaşma belirteçlerinin prognoz üzerine etkileri incelenmiş ve BCL-6 pozitifliğinin daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (34).

HIV ile enfekte hastalar başta olmak üzere bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda görülen PSSSL 'lerde EBV (Ebstein Barr Virüs) ile pozitif boyanma oranı yüksektir.

Bağışıklık sistemi normal olan hastaların patoloji preparatları incelendiğinde ise tamamında EBV negatif saptanmıştır (35).

Primer SSS DBBHL 'de İnsan Lökosit Antijen sınıf 1 ve/veya sınıf 2 (HLA1/HLA2) ekspresyon kaybı diğer nodal DBBHL 'lere göre daha fazladır. Bu durumun neoplastik B hücrelerinin immuniteden kaçmasına olanak sağladığı ve bu nedenle primer SSS DBBHL 'lerin diğer nodal DBBHL 'lere göre prognozunun daha kötü olduğu düşünülmektedir (32). Aynı zamanda protoonkogenlerin somatik hipermutasyonunun derecesi SSS DBBHL 'lerinde SSS dışı DBBHL 'lere göre daha fazladır (36).

PSSSL gelişimi için risk faktörlerinden biri bağışıklık sisteminin baskılanmış olmasıdır (25). Özellikle HIV ile enfekte hastalarda PSSSL görülme sıklığı bağışıklık sistemi normal hastalara göre 1000 kat fazladır (37).

Bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda görülen PSSSL 'lerin etiyolojisi halen aydınlatılamamıştır. Bu konuda en çok kabul gören teorilerden bir tanesi B-hücrelerinin SSS dışında dönüşüme uğradığı ve daha sonra SSS 'e yönelim gösteren adezyon molekülleri sentezleyerek SSS 'e yerleştikleridir (38). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PSSSL 'nin SSS 'e yönelim göstermesiyle ilişkili iki adet gen tanımlanmıştır. Bu genler, ekstra selüler matrix ilişkili gen ailesinden SPP1 ve tirozin kinaz reseptör ailesinden DDR1'dir (39). Alternatif bir teori ise poliklonal inflamatuvar hücrelerin beyinde monoklonal PSSSL hücrelerine dönüştüğü teorisidir. Bu teoriyi destekleyen "sentinel lezyon" çalışmalarıdır. Çalışmalarda "sentinel lezyon" olarak tabir edilen psödötümoral demyelinizan hücrelerin aylar yıllar içerisinde PSSSL 'ye dönüştüğü biyopsiler ile gösterilmiştir (40).

Bağışıklık sistemi baskılanmamış 19 PSSSL hastasının örneklerinin incelendiği bir çalışmada PRKCD ve TOX genlerinde tekrarlayan anormallikler saptanmıştır (41). PRKCD geni hücre büyümesi, farklılaşması, sentez reaksiyonları, apoptozu ve tümör gelişimi gibi süreçlerle ilişkili proapoptotik bir protein kinazdır. TOX geni T-hücre gelişimi üzerinde anahtar bir rol oynamakla birlikte B-hücrelerinin gelişimini de etkilemektedir (41, 42).

PSSSL 'lerin gen ekspresyon profilleri incelendiğinde ekstraselüler matriks yolları ve adezyon ile ilişkili MUM1, CXCL13, CHI3L1, TP53, CDKN2A/p16, BCL-6, MYC ve PAX5 genlerinde değişkenlikler izlenmiştir (42).

κB sinyal yolağını aktive eden MYD88, CARD11, CD79 aktivasyon ve TNFAIP3, TBL1XR1 delesyon mutasyonları neredeyse tüm PSSSL hastalarında saptamıştır. Bu nedenle κB sinyal yolağının PSSSL patogeneğinde rol aldığı düşünölmekte ve bu yolağa yönelik tedavilerin geliştirilmesi hedeflenmektedir (41, 42).

2.5 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastaları daha iyi sınıflandırmak ve prognozlarını belirlemek amacıyla Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELSG)(30) skoru ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC)(43) prognostik skoru adında 2 farklı uluslararası skorlama sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 1. IELSG Skorlama Sistemi

Puan	Parametre	Uyarılar
1	BOS'ta protein artışı	-
1	Serum LDH seviyesi	>215
1	ECOG performans skoru	>2
1	Derin Yerleşim	Bazal gangliyon, Beyin Sapı, Korpus Kallozum, Beyincik tutulumu
1	Yaş	>60
5	Maksimum Skor	Skorlama Sistemi HIV (-) hastalar içindir
IELSG Skoru Risk Grupları		
0-1		Düşük risk
2-3		Orta risk
4-5		Yüksek risk

Tablo 2. ECOG Performans Skalası

ECOG Performans Skalası	
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi aktivitelerinin tamamını kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı
5	Ölü

Tablo 3. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Skorum Sistemi

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Skorum Sistemi		
Yaş	Karnofsky Performans Skalası	Risk Grubu
<50	-	Düşük risk
>50	>70	Orta risk
>50	<70	Yüksek risk

Tablo 4.Karnofsky Performans Skalası

Karnofsky Performans Skalası	
100	Normal, yakınması yok, belirti yok
90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç belirti veya bulgusu olabilir
80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadiren yardım gerekir
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat, ölüm riski yok
20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavi gereksinimi var
10	Ölmek üzere
0	Ölü

Memorial Kettering Kanser Merkezi skrolama sistemi, Karnofsky Performans Skoru (KPS) ve hasta yaşı temel alınarak oluşturulmuş bir skrolama sistemidir. 50 yaş altında ki hastalar prognozu en iyi olan gruptur. Genel yaşam süreleri 8,5 yıl olarak saptanmıştır. 2. grup 50 yaş üstü, KPS>70 olan hastalardan oluşur ve ortalama yaşam süreleri 3,2 yıl olarak saptanmıştır. 3.grup 50 yaş üstü, KPS<70 olan hastalardan oluşur ve bu grupta genel yaşam süreleri 1,1 yıl olarak saptanmıştır (43).

IELSG skorlama sistemi, bağıışıklığı baskılanmamış bireylerde birbirinden bağımsız 5 farklı prognostik faktör kullanılarak oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. ECOG>1, yaş>60, yüksek serum LDH düzeyleri, BOS 'ta artmış protein seviyeleri ve derin yerleşimli tümör (Bazal gangliyon, Beyin Sapı, Korpus Kallozum, Beyincik tutulumu) skorlama sisteminin bileşenlerini oluşturmaktadır. Her pozitif bulgunun 1 puan olarak hesaplandığı sistemde 0-1 puan düşük risk, 2-3 puan orta risk, 4-5 puan yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir. Grupların 2 yıllık yaşam oranları sırasıyla %80, %45, %15 olarak saptanmıştır (30).

PSSSL 'nin genetik sekansın incelendiği bir çalışmada PSSSL 'lerde diğer non-hodgkin lenfomalara göre kromozom 6q kaybının daha fazla olduğu ve bu kaybın daha kısa genel yaşam süreleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (44). Başka bir çalışmada incelenen PSSSL hastalarının %45' inde del (6)(q22) kromozom delesyonu saptanmış ve bu mutasyonun sağ kalım üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir(45).

Yapılan bir çalışmada tanı anında hastanın mutlak lenfosit sayısının düşüklüğünün prognoza etkisi araştırılmış, lenfopenik hastalarda 5 yıllık sağ kalımın lenfopenik olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(46).

2.6 TANI

Bağıışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda görülen PSSSL genellikle tek lezyon olarak görülmektedir. Çoklu lezyonlar bağıışıklık sistemi baskılanmamış PSSSL hastalarının %20-40 kadarında görülmektedir. PSSSL supratentoriyel bölgede periventriküler beyaz cevhere yerleşme eğilimindedir. En sık tutulum yerleri, serebral hemisferler (%38), bazal gangliyon ve talamus (%16), korpus kallozum (%14) olarak karşımıza çıkmaktadır (47). Spinal kord, göz ve BOS tutulumu daha nadir görülmektedir (48). PSSSL subependimal dokuları infiltre edebilir, BOS yoluyla meninklere yayılım gösterebilir. Eş zamanlı meningeal tutulum genellikle asemptomatik olup PSSSL 'li hastaların %16'sında BOS sitolojisinin incelenmesi ile tanı alır. Parankim tutulumu olmaksızın görülen izole leptomeningeal tutulum ise PSSSL hastalarının %5'inden küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Spinal kord lenfoması en nadir görülen kötü prognozlu PSSSL tipidir. Genellikle alt servikal

veya üst torasik spinal kordu tutma eğilimindedir. Tutulan spinal kord seviyesine göre klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (49, 50).

PSSSL klinik bulguları ile hastaneye başvuran hastalara genellikle kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki çekilmektedir. PSSSL bilgisayarlı tomografide genellikle gri cevhere göre izodens-hiperdens gözüktür. Bu görünüm hipersellüriteden ileri gelmektedir. PSSSL 'ları BT 'de çevresinde ödem eşlik eden belirsiz hipodens alanlar şeklinde de görülebilir. Bu görünüm PSSSL 'e özgü değildir. Yaşa bağlı kronik iskemik değişiklikler, diğer maligniteler, demyelinizan hastalıklar gibi birçok malign veya benign hadise BT 'de benzer şekilde görüntü verebilir (51).

PSSSL tanısında gadolinyum kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en duyarlı görüntüleme yöntemidir. PSSSL 'ları sınırları belirgin, homojen kontrast tutan lezyonlardır (47). Nadiren kontrast tutmayan formları görülebilir. Lezyon etrafında vazojenik ödem genellikle görülür (52). Lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) görüntülerde hiperintens olarak görülür (53). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlılığı izlenebilir. Bu görüntüleme bulgularının PSSSL 'lerin birbirine sıkıca bağlı hücrelerden oluşması, yüksek sellülarite göstermeleri ve hücrelerin yüksek nükleus sitoplazma oranlarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (52). Bu radyolojik bulgular PSSSL'nin gliomalar, enfeksiyonlar ve tümefaktif demyelinizan lezyonlardan ayrıştırılmasına yardımcı olur (54). Steroid kullanımı PSSSL 'lerde radyolojik düzelme sağlayabilir fakat bu düzelme inflamatuvar olaylar, tümefaktif demyelinizan lezyonlarda da görüleceği için tanı açısından katkı sağlamaz. PSSSL nadiren radiküler sinirler, kraniyal sinirler veya meninkste fokal değişiklikler şeklinde kendini gösterebilir.

Son dönemde yapılan çalışmalar, yeni görüntüleme tekniklerinin PSSSL'de tanı ve prognoz açısından faydalarını ortaya koymaktadır (52). Örneğin, myelinli liflerin yapısal bütünlüğü PSSSL'de Glioblastomalara (GBM) göre belirgin şekilde azalmıştır ve Difüzyon Tensör Görüntüleme 'de (DTI) fraksiyonel anizotropi myelinli liflerin yapısal bütünlüğü ile korelasyon göstermektedir bu da ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir (55). Manyetik Rezonans Spektroskopi 'de artmış lipit rezonansları, belirgin olarak daha yüksek kolin/kreatin ve kolin/N-asetil-aspartat oranları ile PSSSL diğer SSS tümörlerinden ayrılmaktadır (56). MRG 'de difüzyon

ağırlıklı görüntülerde ölçülen Görünüşteki Difüzyon Katsayısı (ADC) ölçümleri PSSSL 'lerin tümör selüler dansitesi ile ters orantılıdır. Tedavi öncesi düşük ADC değerlerine sahip hastaların yüksek ADC değerleri olan hastalara göre benzer kemoterapi almalarına rağmen daha düşük genel yaşam süreleri olduğu görülmüştür (57). F-florodeoksiglukoz (FDG) ve C-metionin Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüleme yöntemleri tedavi sonrası erken dönemde yanıt değerlendirmesinde kullanılabilir (58, 59).

Primer SSS DBBHL 'lerin BOS ve göz yayılımları sırasıyla %15-20 ve %5-20 civarındadır. İzole BOS tutulumu (Primer Leptomeningeal Lenfoma) ve izole göz tutulumu (Primer Vitroretinal Lenfoma) oldukça nadir görülmektedir (48). Eğer kontraendike değilse PSSSL düşünülen hastalara BOS incelemesi yapılması amacıyla lomber ponksiyon yapılmalıdır. Eğer beyinde biyopsi alınacak odak bulunamıyorsa ve hastada göz tutulumu düşünülüyorsa hastalara tanısal vitrektomi yapılabilir. BOS ve vitröz spesmenlerden sitoloji, flow-sitometri ve immunoglobulin ağır-zincir geni çalışılmalıdır. Yeni tanı PSSSL hastalarında BOS sitolojisinde pozitiflik oranı %18'dir (60). SSS 'in hematolojik malignitelerinde flow-sitometri BOS sitolojisine göre daha duyarlıdır (61). Flow-sitometri incelemesi olmaksızın yapılan BOS sitolojik incelemelerinde BOS 'ta lenfoma hücrelerinin gösterilebilme oranı %13,3 iken flow-sitometrinin kullanılmasıyla bu oranın %23,3 'e yükseldiği görülmüştür (62). Bazı kaynaklara göre BOS 'ta artmış protein seviyeleri ile pozitif sitoloji arasında korelasyon mevcuttur ve BOS 'ta artmış protein seviyeleri prognozla ilişkili bulunmuştur (5, 63). Bir çalışmada tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla BOS incelemesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile monoklonal B hücrelerinin saptanması hedeflenmiş fakat sadece %11 örnekte pozitif sonuç elde edilebilmiştir (64). Son dönemde yapılan çalışmalarda BOS 'ta PSSSL 'ye özgü microRNA 'ların (miR-21, miR-19b, miR-92) tedavi alan hastalarda hastalığın seyrini belirlemede faydalı olup olmayacağına yönelik araştırmalar mevcuttur (65). Dokuz hastadan oluşan küçük bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, BOS miRNA analizi sonuçları ile MRG aracılığıyla belirlenen tümör volümü arasında korelasyon olduğu görülmüştür (66). Mevcut tanısal rehberlerde, BOS incelemesinin biyopsi aracılı nöropatolojik incelemenin yerine kullanılamayacağı belirtilmektedir. Tanı için en etkin yöntem biyopsi olarak belirtilmektedir (19).

PSSSL düşünölen hastalarda cerrahi olarak kitleye ulaşılabilir tüm vakalara hızlı sterotaktik biyopsi yapılması önerilmektedir (67). Agresif cerrahi girişimlerin sağ kalıma katkılarının olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur, agresif cerrahi girişimin kemoterapi başlanmasını geciktirmesi ve kalıcı nörolojik defisit ihtimalini arttırması nedeniyle bu çalışmalarda agresif cerrahi girişimlerden kaçınılması önerilmektedir (50, 68).

Biyopsi, sitoloji ve flow-sitometriye göre daha hızlı sonuç vermekte ve tedaviye daha erken dönemde başlanabilmektedir. Kortikosteroidler lenfositler üzerindeki etkileri nedeniyle histopatolojik değişikliklere neden olabilecekleri için mümkünse biyopsi öncesi kullanılmamalıdır. Fakat işlem öncesi kullanılan kortikosteroidlerin hastalık prognozunu etkilemediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (67). Bazı kaynaklar tedavi öncesi kafa içi basıncı azaltmak amacıyla kortikosteroidler yerine osmotik diüretiklerin kullanılmasını önermektedir (3). Eğer kortikosteroidler biyopsi öncesi uygulandıysa işlemin hemen öncesinde rezidüel lezyonu saptamak amacıyla yeniden MRG ile görüntüleme yapılmalıdır (33).

2.7. TEDAVİ

Son yıllarda PSSSL tedavisinde görölen gelişmelere rağmen halen uluslararası konsensüsler tarafından kabul gören bir tedavi algoritması mevcut değildir. Uzmanlar PSSSL 'nin multimodal tedavisinin ana basamağının yüksek doz metotreksat içeren rejimler olduğu görüşünde birleşmektedirler. Fakat tedavide cerrahinin rolü, radyoterapi gerekliliğı, devam kemoterapileri, intratekal tedaviler konusunda fikir birliğı sağlanamamıştır (8).

Tedavi yanıtlarını değerlendirmede Uluslararası Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoma Ortak Çalışma Grubu (IPCG) tarafından oluşturulan yanıt kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 5. IPCG Yanıt Kriterleri

Yanıt	Kranial Görüntüleme	Oftalmolojik İnceleme	BOS Sitolojisi
TY	Kontrast tutan lezyon yok	Normal	Negatif
dTY	Kontrast tutan lezyon yok, Minimal anormallik	Normal veya Minimal retinal pigment anomalisi	Negatif
PY	Kontrast tutan lezyon yok	Retinal infiltrasyonda azalma	Şüpheli
PY	Tümör boyutunda %50'den fazla azalma	Normal veya Minimal retinal pigment anomalisi	Negatif
PH	Tümör boyutunda %25 veya daha fazla artış Yeni tümör odağı	Tekrarlaya veya yeni tutulum	Tekrarlayan veya yeni pozitiflik
SH	Diğer tüm durumlar		

TY:Tam Yanıt, dTY:Doğrulanmamış Tam Yanıt, PY:Parsiyel Yanıt, PH:Progresif Hastalık, SH:Stabil Hastalık

Beyin ve spinal kordta mevcut lezyonları değerlendirmede standart yöntem Gadolinium kontrastlı MRG 'dir. BOS ve oftalmik inceleme eğer göz veya leptomeningeal tutulum varsa kullanılabilir. Lomber ponksiyon beyinde herniasyon riski mevcutsa yapılmamalıdır.

PSSSL genellikle tedavi sonrası ilk 5 yıl içerisinde nüksetmektedir. Fakat geç dönem nükslerde görülebileceği için hastaların remisyon sonrası 10 yıl takibi önerilmektedir. Hastaların takibinin ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, sonraki 5 yıl yılda bir kontrol şeklinde yapılması IPCG tarafından önerilmektedir.

IPCG tarafından her kontrolde, hastanın medikal öyküsünün, fizik muayenesinin, kognitif fonksiyonlarının (MMSE ile) değerlendirilmesi ve eğer kontraendikasyon yok ise Gadolinyum kontrastlı kraniyal MRG çekilmesi önerilmektedir. Eğer MRG kontraendike ise hastalara kontrastlı kraniyal BT çekilmesi önerilmektedir. Eğer klinisyen gerek görürse kontrollerde oftalmolojik inceleme ve BOS incelemesi yapılabilir (63).

2.7.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler tümör nedeniyle gelişen ödemi azaltırlar, lenfotoksik etkileri ile kısmi radyolojik düzelme sağlayabilirler. Yapılan bir çalışmada, steroid tedavisine yanıt alınmasının iyi prognoz göstergesi olabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (69). Steroid tedavisine yanıt alınan hastalarda kısa süre sonra hastalığın nüks ettiği gözlenmiştir. Tanı güçlüklerine neden olabileceği için biyopsi öncesi steroid kullanımından kaçınılmalıdır (33).

2.7.2. Cerrahi

PSSSL 'nin multifokal tutulum yapabilme özelliği nedeniyle cerrahi rezeksiyon standart tedavi seçenekleri arasında yer almaz (10). Büyük tek lezyon, beyinde herniasyon belirtileri olan küçük bir hasta grubu debulking cerrahisinden fayda görebilir. Literatürde mevcut çalışmalarda cerrahi rezeksiyonun genişliğinin prognostik faktör olabileceğine dair veriler elde edilememiştir. Yalnızca bir çalışmada total rezeksiyonun faydalı olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Retrospektif yapılmış olan bu çalışmanın alt grup analizleri ve hasta seçimleri incelendiğinde bu seçimlerin sonucu etkilediği düşünülmektedir (70). Diğer çalışmalarda belirgin faydası olduğuna ilişkin veri elde edilememiştir. MRG görüntülerinde tanının netleştirilemediği tümörlerde cerrahi esnasında frozen çalışmaları rezeksiyonunun büyüklüğünü belirlemek ve olası komplikasyonların önüne geçmek açısından faydalı olabilir. Günümüzde PSSSL tanısı için sterotaktik biyopsi genel kabul gören tanı yöntemidir (33).

2.7.3. Radyoterapi

PSSSL mikroskobik olarak diffüz yayılan, multifokal tutulum yapabilen bir tümör olduğu için fokal radyoterapi veya radyo cerrahi yapılması önerilmez. Önceleri

tümörün radyosensitif doğasından faydalanmak üzere yeni tanı hastalara Tüm Beyin Radyoterapi (WBRT) uygulaması denenmiş ve yüksek radyolojik yanıtlar elde edilmiştir. Fakat erken dönemde nüksler ve artmış nörotoksik yan etkiler nedeniyle günümüzde WBRT yeni tanı hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada 41 hastaya WBRT uygulanmış ve genel yaşam süresi 12 ay olarak saptanmıştır (71). Her ne kadar yeni tanı hastalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmese de WBRT, kemoterapinin kontraendike olduğu veya refrakter-nüks hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Refrakter ve nüks PSSSL hastalarından oluşan 48 hastalık bir çalışmada, WBRT ile hastaların %58'inde tam yanıt elde edilmiş ve genel yaşam süreleri 28 ay olarak saptanmıştır. Fakat hastaların %29'unda performans durumunda belirgin düşüşe neden olan nörotoksisite saptanmıştır (72).

2.7.4. Yeni tanı hastalarda kemoterapi

Yeni tanı PSSSL hastalarında diğer kemoteröpatikler veya WBRT ile yüksek doz metotreksat (3-8 g/m²) içeren kemoterapilerin kombinasyonlarının en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Fakat optimal doz veya radyoterapinin etkinliği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Metotreksat 3 g/m² ve üzerindeki dozlarda kullanıldığında beyin parankimi ve BOS 'ta yeterli terapötik dozlara ulaşabilmektedir. Metotreksat WBRT ile kombine edildiğinde daha etkin tedavi yanıtları elde edilmektedir (73-75). Çok merkezli 75 yaş üzeri hastalarla yapılan bir çalışmada tek başına yüksek doz metotreksat ile yüksek doz metotreksat ile sitarabin kombinasyonunun indüksiyon kemoterapisi olarak verilmesi karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara konsolidasyon tedavisi olarak WBRT uygulanan çalışmanın sonucunda kombinasyon kemoterapisi alan hastalarda tam yanıt oranı %46, tek başına yüksek doz metotreksat alan hastalarda ise tam yanıt oranı %18 olarak saptanmıştır (76). Yan etki profilleri incelendiğinde ise kombinasyon kemoterapisi alan grupta belirgin olarak nörotoksisitenin fazla olduğu gözlenmiştir (özellikle yaşlı hastalarda) (77). Radyoterapi dozu ile ilgili yapılan bir çalışmada 52 tam yanıt alınmış (indüksiyon kemoterapisi olarak hastalara yüksek doz metotreksat, rituksimab, prokarbazin, vinkristin verilmiş) hastaya sitarabin ile birlikte düşük doz WBRT uygulanmış erken dönemde nörotoksisitede artış izlenmediği belirtilmiştir (78). Fakat geç dönem nörotoksik etkiler açısından hastaların daha uzun süreli izlenmeleri gerektiği

önerilmiştir (79). IELSG32 randomize çalışmasında hastalar aldıkları tedavi rejimine göre A, B ve C gruplarına ayrıştırılmış. A grubundaki hastalara metotreksat ve sitarabin, B grubundaki hastalara metotreksat, sitarabin ve rituksimab, C grubundaki hastalara metotreksat, sitarabin, tiyotepa ve rituksimab kombinasyonları verilmiş. 30 ay sonra yapılan değerlendirmede tam yanıt oranları A grubunda %23, B grubunda %30, C grubunda %49 olarak saptanmış ve 3 grup arasında enfeksiyöz komplikasyonlar açısından fark izlenmemiştir (80). Çok merkezli başka bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi olarak metotreksat, temozolomid, rituksimab kombinasyonu, konsolidasyon kemoterapisi olarak sitarabin/etopozid verilmiş. Radyoterapi uygulanmayan bu hasta grubunda tam yanıt oranı %66, progresyonsuz sağ kalım 29 ay olarak saptanmıştır (81).

2.7.5. İntratekal tedavi

Randomize olmayan birkaç çalışmada intratekal metotreksat verilen ve verilmeyen hastalar grupları arasında belirgin fark izlenmemiştir (82, 83). Bu nedenle indüksiyon kemoterapi protokollerine intratekal tedaviler eklenmemiştir. Fakat bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (33).

2.7.6. Rituksimab

Ritüksimab CD20 antijenini hedef alan kimerik bir monoklonal antikordur. Farklı tedavi rejimleri içerisinde 375-800 mg/m² dozunda kullanılmaktadır. BOS 'a geçişi zayıftır, BOS seviyeleri serum seviyelerinin %0,1 ila %4,4'ü kadardır. Buna rağmen nüks PSSSL tedavisinde tek başına kullanılan rituksimabın radyolojik iyileşme sağladığı görülmüştür (84). İndüksiyon kemoterapisi içerisinde rituksimab kullanılan hasta gruplarında kullanılmayanlara göre daha yüksek tam yanıt oranlarına rastlanmıştır (85). İntratekal rituksimab hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Leptomeningeal tutulumlu PSSSL tedavisinde intratekal kullanımının olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (86, 87).

2.7.7. Konsolidasyon Tedavisi

PSSSL 'de optimal konsolidasyon tedavisi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Çok merkezli bir faz 3 çalışmasında, yüksek doz metotreksat içeren kemoterapi rejimi alan hastalar, kemoterapiden sonra WBRT uygulanan ve uygulanmayan grup

olarak 2 gruba ayrılmış. WBRT uygulanan grupta progresyonsuz sağ kalım oranları daha uzun olmasına rağmen genel sağ kalım açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (88). Çok merkezli bir faz 2 çalışmasında, radyoterapi olmaksızın hem indüksiyon hem konsolidasyon tedavisi olarak kemoterapi verilmesinin hastalık seyrine etkisi araştırılmıştır. Hastalara indüksiyon kemoterapisi olarak yüksek doz metotreksat, rituksimab, temozolomid tedavileri verilmiş tam yanıt alınan hastalara (tam yanıt oranı %66 olarak saptanmış) konsolidasyon tedavisi olarak etopozid ve sitarabin verilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri 2,4 yıl olarak saptanmıştır (81). Konsolidasyon tedavisi olarak WBRT kullanılmayan başka bir tedavi modeli ise indüksiyon tedavisi sonrası Otolog Kemik İliği Transplantasyonu (OKİT) 'dur. Bu model yüksek doz kemoterapiyi (hazırlık kemoterapisi) takiben lökoferez ve periferik kemik iliği hücrelerinin toplanmasını, sonrasında bu hücrelerin hastaya yeniden verilerek kan hücrelerinin üretiminin yeniden sağlanmasını içermektedir. OKİT öncesi verilecek optimal yüksek doz kemoterapi rejimi hakkında fikir birliği sağlanamamıştır. SSS 'e nüfuz eden ajanları (karmustin, tiyotepa, busulfan) içeren rejimlerle yapılan çalışmalarda daha olumlu sonuçlar alınmıştır. Çok merkezli bir faz 2 çalışmasında indüksiyon kemoterapisi olarak Matrix verilen hastalara takiben hazırlama rejimi olarak yüksek doz karmustin ve tiyotepa verilmiş sonrasında OKİT yapılmıştır. Tedaviye yanıt oranı %91, 2 yıllık genel sağ kalım oranı ise %87, tedaviye bağlı ölüm oranı ise %10'un altında saptanmıştır (89). Başka bir çalışmada ise indüksiyon kemoterapisi olarak R-MPV (Ritüksimab, Metotreksat, Prokarbazin, Lökovorin, Vinkristin) verilen hastalara hazırlık kemoterapisi olarak busulfan, siklofosfamid, tiyotepa verilip OKİT yapılmıştır. 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım oranları birbirine çok yakın şekilde %79 ve %81 olarak saptanmıştır. Fakat bu çalışmada tedaviye bağlı ölüm oranının %11,5 olduğu görülmüştür (90). indüksiyon kemoterapisi olarak Matrix verilen bir araştırmada hazırlık kemoterapisi olarak yüksek doz busulfan ve tiyotepa verilip OKİT yapılan hasta grubunun 10 yıllık sağ kalım oranı %35 olarak saptanmıştır (91). IELSG32 faz 2 çalışmasına göre 70 yaş altı, indüksiyon kemoterapisi olarak Matrix verilen hastalara WBRT ile veya tiyotepa, karmustin hazırlık kemoterapisi sonrası yapılan OKİT ile konsolidasyon tedavisi uygulanması etkin bir tedavi uygulamasıdır. Hastaların ortalama iki yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları %80 ve %69 olarak saptanmıştır. OKİT grubundaki 59 hastanın 2'si enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Genel anlamda uzun dönem nörotoksik yan etki

oranının düşük olması ve sağ kalıma katkıları nedeniyle konsolidasyon tedavisi olarak OKİT uygulaması özellikle performans durumu iyi olan genç hastalarda etkin bir tedavi yöntemi olabilir (92).

2.7.8. Yaşlı hastalarda Tedavi

Yaşlı hastalar (>60 yaş) PSSSL hastalarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır ve nörotoksisite açısından risk grubundadır (21). Özellikle WBRT içeren tedavi protokolleri uygulanan hastalarda nörotoksisite görülme oranı daha fazladır (77). 3-8 mg/m² dozunda metotreksat genellikle bu hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir (93). 784 yaşlı hastayı içeren bir meta-analizde yüksek doz metotreksat içeren kemoterapi rejimlerinin sağ kalımı olumlu yönde etkilediği görülmüştür. WBRT 'nin de sağ kalıma olumlu etkisi olmasına karşın nörolojik yan etki riskini arttırdığı saptanmıştır (94). 65 yaş üstü hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada hastalar yüksek doz metotreksat, rituksimab, prokarbazin ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda hastalarda tam yanıt oranı %35,5, 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım %37,3 ve tedaviye bağlı ölüm oranı %8,4 olarak saptanmıştır. Hastaların %81,3'ünde en az bir tane evre 3 hematolojik yan etki geliştiği görülmüştür (95). 98 hasta ile yapılan başka birçok merkezli çalışmada hastalar iki kola ayrılmış birinci gruba metotreksat, prokarbazin, vinkristin (MPV) ikinci gruba ise metotreksat ve temozolomid verilmiştir. MPV grubuna ek olarak sitarabin tedavisi verilen çalışmada iki grup arasında tam yanıt, progresyonsuz sağ kalım, genel sağ kalım oranları açısından fark saptanmamıştır (96). 52 yaşlı hastayı içeren retrospektif bir çalışmada birinci sıra veya ikinci sıra tedavi olarak yüksek doz tiyotepa ile hazırlama kemoterapisi sonrası OKİT yapılan hastalar incelenmiş tedaviye tam yanıt oranı %69, 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %62, genel sağ kalım oranı %70,8 olarak saptanmıştır (97).

Sonuç olarak yaşlı yeni tanı PSSSL hastalarında standart tedavi rejimi belirlenememiştir. Radyoterapiden nörotoksisite nedeniyle kaçınılmalıdır. Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan OKİT etkin ve tolere edilebilir bir tedavi yöntemi olabilir.

2.7.9. Refrakter hastalık ve nüks gelişen hastalarda tedavi

Yüksek doz metotreksat içeren tedavi rejimlerinde iyi yanıt oranı yüksektir ancak hastaların yarısından fazlasında hastalık nüks etmektedir. PSSSL hastalarının %25'inde ise ilk sıra tedaviye yanıt alınamamaktadır. Refrakter veya nüks hastaların prognozu oldukça kötüdür. Retrospektif bir çalışmada ilk yıl içerisinde nüks gelişen hastalarda genel sağ kalım süresinin 3,7 ay, refrakter hastalarda genel sağ kalım süresinin 2 ay olduğu gözlenmiştir. Yüksek doz kemoterapi ile birlikte OKİT yapılan hastalarda gelişen nükslerde prognoz daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Fakat araştırmacılar bu durumu bu hasta grubunun daha genç ve performans durumu iyi olan hastalardan oluşmasına bağlamışlardır (98).

Refrakter veya nüks PSSSL tedavisi ile ilgili veriler yetersizdir çünkü bu konuda az sayıda prospektif çalışma mevcuttur. Tedavi seçiminde hastaların yaşı, performans durumu, komorbid hastalıkları, daha önce aldığı tedavi ve bu tedaviye yanıtı önem arz etmektedir. Daha önce iyi yanıt alındıysa yüksek doz metotreksat tedavisinin yeniden verilmesi düşünülebilir. Bu görüşü destekleyen retrospektif çalışmalarda yüksek doz metotreksat tedavisine yanıt oranlarının %85-91, genel sağ kalımın 41-62 ay arasında olduğu gözlenmiştir (99, 100). Genç, performans durumu iyi olan, ilk tedavide OKİT yapılmamış olan hastalarda yüksek doz kemoterapiyi takiben OKİT yapılması iyi bir seçenek olabilir. Yapılan çalışmada refrakter/nüks hastalara yüksek doz etopozid, sitarabin tedavisini takiben hazırlama rejimi olarak tiyotepa, busulfan, siklofosfamid verilmiş sonrasında hastalara OKİT yapılmıştır. Hastalarda tam yanıt oranının %96 olduğu görülmüş, progresyonsuz sağ kalım 41,4 ay, genel sağ kalım 58,6 ay olarak saptanmıştır(101). Daha önce WBRT uygulanmayan nüks/refrakter hastalara WBRT uygulanmasının sonuçları birkaç retrospektif çalışmada incelenmiş ve tedaviye yanıt oranının yaklaşık %75, progresyonsuz sağ kalımın 10 ay, genel sağ kalımın 11-19 ay arasında olduğu gözlemlenmiştir (59, 81). WBRT sonrası 4 aydan uzun süre hayatta kalan hastalarda nörolojik yan etki oranının %15-29 olduğu görülmüştür. Yüksek doz metotreksat tedavisi ile WBRT arasında kısa süre olan (<6 ay) 60 yaş civarındaki hastalarda nörotoksisite riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (102).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Hastanesi'nde Ocak 2013-Aralık 2019 yılları arasında takipli 18 yaşından büyük primer santral sinir sistemi lenfomalı hastalar dâhil edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikâyetleri, komorbid hastalıklarının varlığı, diğer klinik ve epidemiyolojik özellikleri, tanı anında laboratuvar verileri, verilen kemoterapi ve radyoterapiler, tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar ve tromboembolik olaylar kaydedilmiştir. Histopatolojik incelemeler sırasında değerlendirilen Bcl-2, Bcl-6, Mum-1, Cd10, Ki67 ile boyanma özellikleri kaydedilmiştir. Hastaların performans durumları ECOG skoru ile değerlendirilmiştir. Hastalar IELSG skora sistemi kullanılarak risk gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Hastalık durumu, remisyon (tedavi sonrası görüntülemelerde kontrast tutan lezyon izlenmemesi veya tümör boyutunun %50'den fazla küçülmesi), refrakter hastalık (tümör boyutunda %50'den daha az küçülme olması veya boyutunda %25'ten daha az artış olması), nüks (remisyon gösterilmiş hastanın takibinde yeni odakların saptanması) olarak belirlenmiştir. Hastalarda bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım süreleri tanı tarihinden itibaren hesaplanmıştır. Derin tutulum, Bazal gangliyon, Beyin Sapı, Korpus Kallozum, Beyincik tutulumu olması olarak kabul edilmiştir. Multifokal tutulum radyolojik görüntülemelerde birden fazla odakta tutulum olması olarak kabul edilmiştir. Hastaların LDH düzeyleri ve mutlak

lenfosit sayıları tedavi öncesi dönemdeki laboratuvar değerleri esas alınarak kaydedilmiştir. Hastaların hepatit serolojileri tedavi öncesi dönemdeki laboratuvar değerleri incelenerek elde edilmiştir. Hastalar; aşıllı (Anti-HBs (+), Anti HBc (-), HBs Ag (-), HBe Ag (-), Anti-HBe (-)), geçirilmiş enfeksiyon (Anti-HBs (+), Anti HBc (+), HBs Ag (-), HBe Ag (-), Anti-HBe (-/+)), naive (Anti-HBs (-), Anti HBc (-), HBs Ag (-), HBe Ag (-), Anti-HBe (-)) olarak sınıflandırılmıştır. Reaktivasyon geçirilmiş enfeksiyonu mevcut hastada HBs Ag (+)' leşmesi ve HBV-DNA'nın saptanabilir düzeye çıkması olarak kabul edilmiştir.

Hastaların aldığı kemoterapi rejimleri; Matrix (Metotreksat 3500 mg/m²/gün 1.gün, Folinik Asit 6 saatte bir oral/iv 2-4.günler ve Metotreksat düzeyi ≤0,1 mikro mol olana kadar, ARA-C 2x2000 mg/m² 2 ve 3. Günler, Tiyotepa 30 mg/m² 4.gün, Rituksimab 375 mg/m² 0. gün), MPV (Metotreksat 3500 mg/m²/gün 1.gün, Folinik Asit 6 saatte bir oral/iv 2-4.günler ve Metotreksat düzeyi ≤0,1 mikro mol olana kadar, Vinkristin 1,4 mg/m²/gün 1.gün, Prokarbazin cap 100 mg/m²/gün 1-7.günler, Metotreksat 12 mg intratekal 1.gün, Dekametazon 16 mg/gün dozunda başlanıp doz azaltılarak 5 hafta) olarak belirlenmiştir. Bir hasta bu rejimler haricinde R-CHOP(Prednizon 100 mg/gün oral 1-5.günler, Rituksimab 375 mg/m² /gün 1.gün, Doksorubisin 50 mg/m² /gün 1.gün, Vinkristin 1.4 mg/m² /gün 1.gün, Siklofosfamid 750 mg/m² /gün 1.gün) kemoterapi rejimini almıştır. OKİT yapılan hastalara Matrix protokolü ile OKİT yapılmıştır. Hastalara radyoterapi Tüm-Beyin Radyoterapi olarak uygulanmıştır.

Hastalarda gelişen enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi-Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin, ayrıca nütropenik ateş de Infectious Disease Society of America (IDSA) kılavuzlarına göre belirlenmiştir(103, 104).

Bakteriyemi: kan kültürlerinden bir veya daha fazla mikroorganizma izolasyonu olarak tanımlandı.

Nütropenik ateş: Nütrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan bir hastada oral ölçülen vücut sıcaklığının >38,3°C veya bir saatten fazla>38°C olması olarak tanımlanmıştır.

Pnömoni: Ateş (≥38°C), lökopeni veya lökositoz ve 70 yaş üzerindeki hastalarda başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliğinden birine ek olarak şu durumlardan en az ikisinin bulunması; hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması

veya balgam niteliğinde değişiklik olması, respiratuvar sekresyonlarda artma, yeni başlayan veya artan öksürük, takipne, dispne, fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması, gaz değişiminde kötüleşme, oksijen desatürasyonu ($PaO_2/FiO_2 \leq 240$), oksijen ihtiyacında artma ile birlikte; kan kültürü, endotrakeal aspirat, bronşial fırçalama veya biyopsi materyalinden etken patojenin izole edilmesi veya o Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon ya da progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon saptanması pnömoni olarak tanımlandı.

Üriner sistem enfeksiyonu: Ateş, pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet semptomlarından birine ek olarak idrar kültüründe >100000 kob/ml bir ya da iki tip bakteri üremesi veya ateş, pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet semptomlarından ikisine ek olarak piyüri, santrifüj edilmemiş idrar gramında bakteri görülmesi, uygun koşullarda alınmış iki idrar kültüründe >100 kob/ml aynı patojenin üremesi olarak tanımlandı.

Tromboembolik olaylar; hastanın şikâyeti üzerine yapılan kontrastlı toraks tomografisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi ve kraniyal görüntülemeler ile tanı almışlardır.

Toplanan bilgiler, SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Verilerin normallik varsayımını kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar ANOVA ile yapılarak, Kruskal-Wallis One Way Analizi'ne göre anlamlı fark olan gruplarda gruplar arası karşılaştırmada Dunn's Methodu kullanıldı. Karşılaştırmalarda bulunan değer $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen 18 hasta bilgisine ulaşılmıştır. Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 6 'da özetlenmiştir. Buna göre çalışmaya alınan hastaların yedi (% 38,9)'si erkek 11 (% 61,1)'i kadındır. Hastaların ortalama yaşı 54 (22-81) olarak hesaplanmıştır. Hastalar hastaneye başvuru semptomları açısından değerlendirildiğinde; on hasta fokal nörolojik defisit bulguları, yedi hasta KİBAS(baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma vb.) semptomları ve bir hasta da görme kaybı şikâyeti ile başvurmuştur. Semptom başlangıcından tanı tarihine kadar geçen sürenin ortalama 3,5 ay olduğu görülmüştür. Semptom başlangıcından tanı tarihine kadar geçen sürenin en uzun olduğu hastada bu süre 15 ay, en kısa olduğu hastada 2 hafta olduğu görülmüştür. Tanı anında 15 hastanın ECOG performans skoru 2'nin altı, üç hastanın 2 ve üzeri olarak saptanmıştır. Yedi hastanın tanı anında eşlik eden diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi bir veya birden fazla komorbid hastalığının olduğu saptanmıştır. Hastalarda en sık tutulum bölgesinin serebral hemisferler (%66) olduğu, serebral hemisferler arasında frontal lob (%83) tutulumunun daha sık olduğu görülmüştür. Serebral hemisfer dışı tutulum olan hastalarımızda tutulum bölgelerinin; bir hastada hipofiz bezi, bir hastada putamen, bir hastada serebellopontin bileşke, bir hastada retroserebellar bölge ve bir hastada 4. Ventrikül olduğu görülmüştür. Hastaların ilk başvuru esnasında laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama kreatinin 0.67 (sd ±16), ALT 27,8 (sd ±23,6) olduğu görülmüştür. Sekiz hastada tanı anında LDH düzeyinin 215'in üstünde 10 hastada ise

bu değerin 215'in altında olduğu görülmüştür. On dört hastanın tanı anında mutlak lenfosit sayısının $0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ' n üstünde kalan dört hastada ise bu değerin $0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ' n altında olduğu saptanmıştır. IELSG skorlama sistemine göre hastalar sınıflandırıldığında sekiz hastanın orta risk, 10 hastanın düşük risk grubunda olduğu görülmüştür. Hepatit B virüs immunizasyon durumları incelendiğinde; altı hastanın serolojisinin negatif olduğu, yedi hastanın geçirilmiş HBV (Hepatit B Virüs) enfeksiyonuna sahip olduğu, be hastanın ise aı ile bağıık durumda olduğu bulunmuştur.

Hastalar tutulum bölgesi ve tek veya çok odaklı tutulum açısından değerlendirildiğinde altı (%33,3) hastanın lezyonunun derin yerleşimli olduğu görülmüştür. Sekiz (%44,4) hastada ise multifokal tutulum mevcuttur. Dört (%22,2) hastada hem derin yerleşimli lezyon hem de multifokal tutulum olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş ortanca değer (min-max)	54 (22-81)
Cinsiyet	
Erkek	7 (38,9)
Kadın	11 (61,1)
Başvuru Şikâyetleri	
Fokal Nörolojik defisit	9 (56)
KİBAS bulgusu	6 (37,5)
Görme kaybı	1 (6,3)
Lezyon yerleşimi	
Derin tutulum	6 (33,3)
Multifokal tutulum	8 (44,4)
Derin+Multifokal	4 (22,2)
Laboratuvar	
Kreatinin	0.67 (±0.16)
ALT	27.8 (±23,6)
LDH >215	8 (44,4)
Lenfosit <900	4 (22,2)
Hepatit B virüs serolojisi	
Naive	6 (33,3)
Aşılı	5 (27,8)
Geçirilmiş	7 (38,9)
İELSG Skoru	
Düşük	10 (55,6)
Orta	8 (44,4)
Yüksek	-
Cerrahi	14 (77,8)
Cerrahi olmayan	4 (22,2)

On dört hastada tanı, subtotal veya total kitle rezeksiyonu sonrası konulmuş, dört hastada ise tanı biyopsi ile konulmuştur. İki hastanın tanı öncesi steroid kullanma öyküsü mevcuttur.

On yedi hastanın patoloji sonucu DBBHL olarak saptanmışken, bir hastanın patolojisi Burkitt Lenfoma ile uyumlu bulunmuştur.

Patoloji preparatlarının incelenmesi sonucu saptanan markır ekspresyon oranları tablo 7 'de gösterilmiştir. Buna göre ki67 ekspresyonu 16 hastada %50 'nin üzerinde saptanmıştır. On üç hastada Bcl-2 (+), 18 hastada Bcl-6 (+), 16 hastada Mum-1 (+), üç hastada Cd10 (+)boyanmıştır. Bcl-2 beş hastada negatif, iki hastada fokal pozitif,

11 hastada ise pozitifdir. Bcl-6, 15 hastada pozitif, üç hastada fokal pozitif bulunmuştur. Mum-1 9 hastada pozitif, yedi hastada fokal pozitif, iki hastada ise negatif bulunmuştur.

Tablo 7. Patolojik boyanma özellikleri

Markır	n (%)
Bcl-2	
Pozitif	11(61,1)
Fokal pozitif	2 (11,1)
Negatif	5 (27,8)
Bcl-6	
Pozitif	15 (83,3)
Fokal pozitif	3 (16,7)
Negatif	-
Mum-1	
Pozitif	9 (50)
Fokal pozitif	7 (38,9)
Negatif	2 (11,1)
Cd-10	
Pozitif	3 (16,7)
Negatif	15 (83,3)
Ki67	
<%90	8 (50)
>%90	8 (50)

Kemoterapi 16 hastaya verilmiş olup, bir hasta cerrahi komplikasyon nedeni ile tedavi alamadan ölmüştür, bir hasta ise kemoterapiyi tolere edememesi nedeniyle sadece radyoterapi almıştır. On üç hasta indüksiyon kemoterapisi olarak MPV kemoterapi rejimi, 3 hasta ise Matrix kemoterapi rejimini almıştır. Konsolidasyon tedavisi olarak veya nüks gelişen hastalarda kurtarma rejimi olarak 7 hastaya Matrix kemoterapi rejimi, 6 hastaya otolog kemik iliği nakli yapılmıştır. Yedi hasta kemoterapiye ek olarak radyoterapi almıştır.

Tedavi süresince gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar değerlendirildiğinde; dokuz hastada pnömoni, yedi hastada febril nötropeni, dört hastada invaziv fungal enfeksiyon, dört hastada CMV (Sitomegalo Virüs) hastalığı, üç hastada idrar yolu enfeksiyonu ve iki hastada nötropenik kolit görülmüş ve tedavi verilmiştir. Geçirilmiş hepatit b enfeksiyonu serolojisine sahip hastalardan birinde hbv reaktivasyonu gözlenmiş ve tedavi başlanmıştır. Kemoterapiye bağlı gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar, cerrahi sonrası komplikasyonlar ve hastalık sürecinde görülen tromboembolik olaylar tablo 8 'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tedavi sonrası komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar

	n (%)
Cerrahiye bağlı komplikasyonlar	
Nörolojik defisit	4 (28,5)
Santral Hipotiroidi	1 (7,1)
Diyabetes İnsipitus	1 (7,1)
Enfeksiyon	2 (14,2)
Tromboembolik olaylar	
Derin ven trombozu	2 (11,1)
Pulmoner tromboemboli	1 (5,6)
İskemik serebrovasküler olay	1 (5,6)

On bir hastada mortalite geliştiği belirlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı tarihte, tanı üzerinden bir yıldan fazla zaman geçmiş olan 16 hasta, bir yıllık sağ kalım açısından değerlendirmeye alınmıştır. Bir yıllık sağ kalım oranı %62,5 olarak bulunmuştur, en

uzun sağ kalım süresi 50 ay olarak belirlenmiştir. 16 hastanın bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı ise %43,8' dir.

Bir yıllık sağ kalımı etkileyen faktörler; tanı anında hasta yaşının <60 olması, IELSG skorlama sistemine göre düşük riskli grupta yer almak ve OKİT yapılmış olması olarak bulunmuştur. Bir yıllık sağ kalımı etkileyen faktörler tablo 9-11' de gösterilmiştir.

Tablo 9. Markır ekspresyonunun bir yıllık sağ kalıma etkisi

Markır	Var n=10 (%62,5)	Yok n=6 (%37,5)	p
Bcl-2			
Pozitif	7 (70)	3 (50)	0,1
Fokal Pozitif	2 (20)	0	
Negatif	1 (10)	3 (50)	
Bcl-6			
Pozitif	8 (80)	6 (100)	0,15
Fokal Pozitif	2 (20)	-	
Mum-1			
Pozitif	6 (60)	2 (33,3)	0,27
Fokal Pozitif	3 (30)	4 (66,7)	
Negatif	1 (10)		
Cd-10			
Pozitif	3 (30)	-	0,07
Negatif	7 (70)	6 (100)	
Ki67			
<%90	4 (40)	4 (66,7)	0,29
≥%90	6 (60)	2 (33,7)	

Tablo 10. Kemoterapi rejimlerinin bir yıllık sağ kalıma etkisi

Kemoterapi	Var n=10 (%62,5)	Yok n=6 (%37,5)	p
MPV			
Var	7 (70)	5 (83,3)	0,54
Yok	3 (30)	1 (16,7)	
Matrix			
Var	8 (80)	2 (33,3)	0,06
Yok	2 (20)	4 (66,7)	
Rituksimab			
Var	8 (80)	3 (50)	0,21
Yok	2 (20)	3 (50)	

Tablo 11. Klinik ve demografik özelliklerin bir yıllık sağ kalıma etkisi

Özellik	Var n=10 (%62,5)	Yok n =6 (%37,5)	p
Yaş <60 >60	9 (90) 1 (10)	2 (33,3) 4 (66,7)	0,017
Cinsiyet Erkek Kadın	5 (50) 5 (50)	2 (33,3) 4 (66,7)	0,5
ECOG <2 ≥2	9 (90) 1 (10)	4 (66,7) 2 (33,3)	0,25
Altta yatan hastalık Var Yok	2 (20) 8 (80)	4 (66,7) 2 (33,3)	0,06
Başvuru Şikâyetleri Nörolojik defisit KİBAS bulguları Görme kaybı	4 (40) 5 (50) 1 (10)	5 (83,3) 1 (16,7) -	0,18
Lezyon yerleşimi Derin tutulum Var Yok Multifokal tutulum Var Yok	3 (30) 7 (70) 5 (50) 5 (50)	3 (50) 3 (50) 3 (50) 3 (50)	0,42 1
IELSG skoru Düşük risk Orta risk	8 (80) 2 (20)	1 (16,7) 5 (83,3)	0,011
LDH ≥215 <215	3 (30) 7 (70)	4 (66,7) 2 (33,3)	0,15
Lenfosit ≥900 <900	9 (90) 1 (10)	3 (50) 3 (50)	0,075
Cerrahi Var Yok	7 (70) 3 (30)	6 (100) -	0,073
Kemoterapi Var Yok	10 (100) -	5 (83,3) 1 (16,7)	0,15
Otolog Kemik İliği Nakli Var Yok	6 (60) 4 (40)	- 6 (100)	0,049
Radyoterapi Var Yok	6 (60) 4 (40)	1 (16,7) 5 (83,3)	0,08

Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili faktörler; radyoterapi tedavisi almış olmak ve cerrahi olarak bulunmuştur. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili faktörler tablo 12-14' de gösterilmiştir.

Tablo 12. Klinik ve demografik özelliklerin bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi

Özellik	Var n=7 (%43,8)	Yok n =9 (%56,3)	p
Yaş			
<60	5 (71,4)	5 (55,6)	0,5
>60	2 (28,6)	4 (44,4)	
Cinsiyet			
Erkek	3 (42,9)	4 (44,4)	0,94
Kadın	4 (57,1)	5 (55,6)	
ECOG			
<2	6 (54)	7 (77,8)	0,68
≥2	1 (14,3)	2 (22,2)	
Altta yatan hastalık			
Var	2 (28,6)	4 (44,4)	0,51
Yok	5 (71,4)	5 (55,6)	
Başvuru Şikâyetleri			
Nörolojik defisit	4 (57,1)	5 (55,6)	0,53
KİBAS bulguları	3 (42,9)	3 (33,3)	
Görme kaybı	-	1 (11,1)	
Lezyon yerleşimi			
Derin tutulum			0,51
Var	2 (28,6)	4 (44,4)	
Yok	5 (71,4)	5 (55,6)	
Multifokal tutulum			0,12
Var	2 (28,6)	6 (66,7)	
Yok	5 (71,4)	3 (33,3)	
IELSG skoru			
Düşük risk	5 (43)	4 (44,4)	0,27
Orta risk	2 (28,6)	5 (55,6)	
LDH			
≥215	3 (42,9)	4 (44,4)	0,94
<215	4 (57,1)	5 (55,6)	
Lenfosit			
≥900	6 (85,7)	6 (66,7)	0,37
<900	1 (14,3)	3 (33,3)	
Cerrahi			
Var	4 (57,1)	9 (100)	0,015
Yok	3 (42,9)	-	
Kemoterapi			
Var	7 (100)	8 (88,9)	0,27
Yok	-	1 (11,1)	
Radyoterapi			
Var	5 (71,4)	2 (22,2)	0,045
Yok	2 (28,6)	7 (77,8)	

Tablo 13. Markır ekspresyonunun bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi

Markır	Var n=7 (%43,8)	Yok n=9 (%56,2)	p
Bcl-2 Pozitif Fokal Pozitif Negatif	4 (57,1) 2 (28,6) 1 (14,3)	6 (66,7) 0 3 (33,3)	0,13
Bcl-6 Pozitif Fokal Pozitif	5 (71,4) 2 (28,6)	9 (100) -	0,055
Mum-1 Pozitif Fokal Pozitif Negatif	4 (57,1) 2 (28,6) 1 (14,3)	4 (44,4) 5 (55,6)	0,29
Cd-10 Pozitif Negatif	2 (28,6) 5 (78,4)	1 (11,1) 8 (88,9)	0,37
Ki67 <%90 ≥%90	4 (57,1) 3 (42,9)	4 (44,4) 5 (55,6)	0,61

Tablo 14. Kemoterapi rejimlerinin bir yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi

Kemoterapi	Var n=7 (%43,8)	Yok n=9 (%56,2)	p
MPV Var Yok	5 (71,4) 2 (28,6)	7 (77,8) 2 (22,2)	0,77
Matrix Var Yok	5 (71,4) 2 (28,6)	5 (55,6) 4 (44,4)	0,51
Rituksimab Var Yok	5 (71,4) 2 (28,6)	6 (66,7) 3 (33,3)	0,83

Nüks sonrası mortalite gelişen 7 hastada, nüks sonrası ortalama yaşam süresinin 4 ay (1-6 ay) olduğu saptanmıştır. Refrakter hastalık sonrası mortalite gelişen 4 hastanın ortalama yaşam süresinin 4 ay (1-8 ay) olduğu saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

PSSSL sıklığının son yıllarda artmasının sebebi toplumda görülen immün yetmezlik durumlarının artışına bağlanabilir. Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), kalıtsal immün yetmezlik sendromları, organ nakilleri, tedavide uzun süreli immün baskılanma gerektiren otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar bu gruba dâhil edilebilir. HIV pozitif bir hastada PSSSL görülme sıklığı HIV negatif bir hastaya göre 1000 kat daha yüksektir(25, 105, 106). Fakat çalışmamızda da olduğu gibi immün sistemi baskılanmamış hastalarda da PSSSL sıklığında artış gözlenmektedir(107). Özellikle yaşlı hastalarda görülen PSSSL sıklığında artışın nedeni daha önce tanı alamayan hastaların, tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte tanı almaya başlamaları olabilir.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda kadın cinsiyet baskın olarak izlendi. Her ne kadar kadın hastaların baskın izlendiği çalışmalar mevcut olsa da uluslararası literatürde hastalık erkek cinsiyet baskın olarak tariflenmektedir(17, 108-110). Literatürle uyumlu şekilde çalışmada cinsiyetin bir yıllık sağ kalım veya bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi saptanmadı.

Çalışmada, tanı anında hasta yaşının 60 ' ın altında olmasının bir yıllık sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Literatür verileri incelendiğinde ileri yaşın sağ kalım üzerine etkisi konusunda çelişkili veriler olduğu gözlenmiştir. Her ne kadar birçok çalışmada ileri yaşın sağ kalım üzerine olumsuz etkili bir faktör olduğu gösterilmiş olsa da aksi yönde çalışmalarda mevcuttur. (111-114). Yaşla birlikte ek

hastalıkların artması, organ fonksiyonlarının azalması ve tedavi tolerabilitesinin düşmesinin bu duruma etkisi olabilir. Çalışmada en uzun sağ kalım süresine (50 ay) sahip hastanın yaşının 81 olması, ileri yaşın sağ kalıma olumsuz etkisinin nedeninin ileri yaşlarda artan organ disfonksiyonu, kronik hastalıklar, performans düşüklüğü olabileceğini göstermektedir. Çünkü hastada herhangi bir organ disfonksiyonu mevcut değildi, tanı anında herhangi bir kronik hastalık öyküsü yoktu ve uygulanan tedavilerin tamamını tolere edebilmişti. Aynı zamanda çalışmada tanı anında komorbid hastalığı olmayan 10 hastanın bir yıllık sağ kalım oranı %80 olarak hesaplanırken bu rakam komorbid hastalığı bulunan altı hastada %33 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,06$) komorbid hastalık varlığının hastalığın seyrini olumsuz etkilediği düşünülmüştür. Dolayısıyla hastalar risk gruplarına göre sınıflandırılırken performans durumları, ek hastalıkları, organ disfonksiyonlarının da göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Çalışmada, literatürde sağ kalım üzerine etkili olduğu düşünülen LDH yüksekliği, ECOG performans skoru, derin tutulum, multifokal tutulum, tanı anında mutlak lenfosit sayısının $<0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olması gibi parametrelerin bir yıllık sağ kalım üzerine etkileri gösterilememiştir.

Mutlak lenfosit sayısının tanı anında düşük olduğu dört hastanın bir yıllık sağ kalım oranı %25 olurken, normal lenfosit sayısına sahip 12 hastada bu oran %75 olarak saptanmıştır fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,075$). Hasta sayısının az olması ve hastaların takip süresinin kısa olması bu duruma neden olmuş olabilir. Lenfopeni, yeterli sitokin ve kemokin salgısının elde edilememesi ve lenfositlerin yetersiz perivasküler infiltrasyonu nedeniyle PSSSL' de kötü prognoza neden olabilir. Lenfopeninin non-hodgkin lenfomalarda kötü prognostik faktör olarak saptandığı birkaç çalışma mevcuttur(115, 116). PSSSL'de lenfosit sayısının prognostik faktör olarak kullanılabilmesine dair yapılan bir çalışmada; lenfopeninin ortalama sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, progresyona kadar geçen süre yönünden negatif prognostik etkiye sahip olduğu saptanmış ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(46). Fakat çalışmaya alınan hasta grubu incelendiğinde, lenfopenik olan hastaların daha yaşlı ve ECOG performans

skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Lenfopeninin PSSSL'de prognostik önemine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastaların tanı anında performans durumlarının PSSSL'de prognostik önemine dair birçok çalışma mevcuttur(30, 43). Çalışmada ECOG performans skorlama sistemine göre değerlendirilen hastalarda, hastaların ECOG skorlarının 2'nin altında olması ile 2 ve üzerinde olması arasında bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşılık IELSG tarafından hazırlanan risk skorlama sistemine göre hastalar sınıflandırıldığında, düşük risk grubundaki hastalarda bir yıllık sağ kalım oranının orta riske göre daha yüksek olduğu (%88,9, %28,6) görülmüş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım açısından hastalar değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. IELSG tarafından hazırlanan risk skorlama sisteminde BOS protein düzeyinde artış, tanı anında LDH yüksekliği, derin tutulumun olması ve hasta yaşı bulunmaktadır. Çalışmamızda LDH yüksekliği ve derin tutulumun bir yıllık sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Bu noktada yaş faktörünün etkili olduğu düşünülmüştür. Unutulmamalıdır ki PSSSL yıllık insidansı 100000' de 5 kişidir ve başvuru semptomları (KİBAS bulguları, fokal nörolojik defisitler, görme bozukluğu vb.) daha sık görülen birçok nörolojik hastalık ile benzerdir. PSSSL hastalarının genellikle ilk müracaatı nöroloji bölümüne olmaktadır ve bu hastalara PSSSL tanısı konulmadan önce birçok farklı tedavi uygulanabilmektedir. Bu tedaviler nedeniyle hastaların hematoloji veya nöroşirurji bölümlerine başvuru yapana kadar BOS protein seviyeleri ve serum LDH düzeylerinde farklılıklar gelişebilir. Bu nedenle PSSSL için risk skorlama sistemleri oluşturulurken hastaya (yaş, performans durumu vb.) ve hastalığa (patolojik boyanma özellikleri, tutulum yeri vb.) özgü faktörler kullanılması daha kullanışlı olabilir.

Araştırmada hastaların en sık başvuru şikâyetinin fokal nörolojik defisit bulguları olduğu saptanmıştır (%56,3). Başvuru semptomunun bir yıllık sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Fakat semptom başlangıç tarihinden tanı tarihine kadar geçen süreler değerlendirildiğinde, baş ağrısı semptomu mevcut olan hastalarda geçen sürenin nörolojik defisit bulguları ile başvuran hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür(6,3-1,7 ay). Çalışmada bu gecikmenin ortalama yaşam süresine etkisi

gösterilememiştir. Yine de, özellikle yaşlı hastalarda baş ağrısı semptomunun önemsenmesi ve erken dönemde görüntüleme yöntemlerine başvurulması faydalı olabilir.

Çalışmada, derin tutulum veya multifokal tutulumun bir yıllık sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Literatürde özellikle derin tutulumun ortalama yaşam süresi ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da (30) özellikle Uzakdoğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda derin yerleşimin ortalama yaşam süresi veya progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda araştırmacılar bu farkın ırksal özelliklerden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (46, 111). Tümörün kemoradyosensitif yapısı, artık hastalığın tedavisinde gross cerrahilere daha az başvurulması, yeni tedavi yöntemleri ve daha önce saptanamayacak derecede küçük lezyonların artık saptanabilir olması derin veya multifokal tutulumun hastalık seyrine etkisini azaltmış olabilir.

Literatürde, PSSSL tedavisinde cerrahinin yeri tartışmalıdır. Çalışmaların çoğunda, total veya subtotal rezeksiyonun sağ kalıma katkısının olmadığı aksine postoperatif komplikasyonlar nedeniyle olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir(10, 112, 117). Fakat az sayıda çalışmada, özellikle seçilmiş hastalarda, gross cerrahinin sağ kalıma olumlu yönde etkisinin olduğu gösterilmiştir(70, 111). PSSSL hastaların otopsi serileri incelendiğinde, radyolojik olarak tutulum olmayan bölgelerde tümör infiltrasyonlarına rastlanmıştır(118). Dolayısıyla cerrahi sınırlar geniş tutulsa dahi tümörün tamamının çıkarılması, çoğu hastada, pek mümkün görünmemektedir. PSSSL'de gross cerrahinin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin olduğunu belirten çalışmalarda, cerrahinin sağ kalımı etkilemediği veya olumsuz yönde etkilediğine dair çalışmaların küçük vaka serilerinden oluşan ve eski kemoterapi protokolleri ile yapılan çalışmalar olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, PSSSL tanısını sterotaktik biyopsi ile alan gross cerrahi yapılmayan üç hastanın bir yıllık sağ kalım oranı %100 olurken, cerrahi yapılan 13 hastada bu oran %53,8 olarak saptanmıştır. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,07$). Buna karşılık hastaların bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları incelendiğinde cerrahi yapılmayan hastalara karşılık cerrahi yapılan hastalarda, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %100, %30,8 olarak saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur (p=0,015). Ayrıca çalışmada, sadece bir yılın üzerinde takip edilen değil tüm hastalar (18 hasta) incelendiğinde; cerrahi sonrası, cerrahi yapılan hastaların (15 hasta) dördünde nörolojik defisit, ikisinde yara yeri enfeksiyonu, birinde diyabetes insipitus ve bir hastada santral hipotiroidi geliştiği gözlenmiştir. Santral hipotiroidi, hastanın kitlesinin hipofizde olması nedeniyle cerrahi sonrası beklenen bir durumdur. Sağ kalıma belirgin katkısının olmaması ve postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kemoradyosensitif bir tümör olan PSSSL'de cerrahi tedavinin sadece herniasyon gibi acil durumlarda kullanılması aksi halde tanı amaçlı kullanılmaması önerilir. Cerrahinin, PSSSL tedavisindeki yerinin belirlenmesi açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm hastalar tromboembolik olaylar yönünden değerlendirildiğinde; cerrahi geçiren hastaların ikisinde derin ven trombozu, bir hastada ise iskemik serebrovasküler hastalık geliştiği gözlenmiş, buna karşılık cerrahi geçirmeyen hastaların birinde pulmoner tromboemboli geliştiği gözlenmiştir. Kanser hastalarında venöz tromboemboli görülme riski normal popülasyona göre daha fazladır. Paraneoplastik doku faktörü sekresyonunda artış, trombosit aktivasyonu, koagülasyon faktörlerindeki değişiklikler ve endotel hasarı kanserlerin seyrinde tromboemboli sıklığında artışa neden olan faktörler olarak sıralanabilir. Aynı zamanda kanser hastalarında sıkça görülen hareketsiz yaşam, birçok kanser tedavisinde uygulanan cerrahi tedavi ve alınan kemoterapiler tromboemboli gelişimine katkıda bulunabilir. PSSSL'de tromboemboli görülme sıklığını araştıran bir çalışmada bu oran %59,5 olarak bulunmuştur(119). Çalışmamızda ise venöz tromboemboli (VTE) sıklığının %22 olduğu saptanmıştır. Cerrahi geçiren 3 hastada (%20), cerrahi yapılmayan 1 hastada (%33) tromboembolik olay görülmüştür. PSSSL hastalarında, özellikle VTE açısından ek risk faktörleri bulunanlarda, profilaktik antikoagülan tedavilerin uygulanması faydalı olabilir.

Tümörün fenotipik özelliklerinin prognoza etkisine dair yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Literatürde; Bcl-6 ekspresyonunun iyi prognostik gösterge olduğuna(120, 121) dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte, kötü prognostik gösterge olduğuna(122, 123) dair farklı çalışmalar mevcuttur. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamında Bcl-6 pozitifliğinin mevcut olması nedeniyle Bcl-6 ekspresyonunun prognoza etkisine dair herhangi bir sonuç elde edilememiştir. Az

sayıda Bcl-6 fokal pozitif hasta (2 hasta) ile yapılan karşılaştırmada, fokal pozitif hastaların bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %100 olurken; Bcl-6 pozitif olan hastalarda bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %57,1 ve %35,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (bir yıllık sağ kalım $p=0,15$, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım $p=0,055$). Anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2 ekspresyonunun prognoza etkisine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur(124, 125). Çalışmada Bcl-2 ekspresyonunun bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır. Aktivasyon markırı olan Mum-1, Bcl-6 ile birlikte normal B hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. Sistemik non-hodgkin lenfomalar ile karşılaştırıldığında PSSSL'de Bcl-6/Mum-1 koekspresyonu daha belirgindir. Çalışmada hastaların tamamında Bcl-6 ekspresyonu mevcut iken Mm-1 ekspresyonu hastaların %93,8,'inde mevcuttu. Mum-1 ekspresyonunun bir yıllık sağ kalım veya bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi saptanmadı. PSSSL'de Cd10 pozitifliği %10-20 civarında saptanmaktadır(126). Araştırmada üç hastada (%16) Cd10 pozitif olarak bulunmuştur. Cd10 pozitif saptanan üç hastanın bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %100 ve %66,7 olurken; cd10 negatif hastalarda bu oranlar %53,8 ve %38,5 olarak bulunmuştur. Fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir(bir yıllık sağ kalım $p=0,07$, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım $p=0,37$). Ki67, hücre bölünmesinin G0 evresi hariç tüm evrelerde, en çok G2M evresinde, eksprese edilen bir proteindir. Çoğalmayan hücrelerde saptanmaması ve hızlı çoğalan hücrelerde yüksek aktivasyonda bulunması nedeniyle birçok kanser hücresinde saptanmaktadır. PSSSL'de Ki67 proliferasyon indeksinin ≥ 90 olmasını kötü prognozla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (126, 127). Araştırmada Ki67 ≥ 90 olan sekiz hastanın bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %75 ve %37,5 olarak bulundu. Buna karşılık Ki67 <90 olan hastalarda bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarının %50 olduğu görüldü. Çalışmamızda Ki67 proliferasyon indeksinin prognoza etkisi saptanmamıştır.

PSSSL'de standart bir kemoterapi rejimi bulunmamakla birlikte yüksek doz metotreksat içeren rejimlerle tedavi birçok çalışmada önerilmektedir. Bu çalışmada kemoterapi alan tüm hastalara yüksek doz metotreksat içeren rejimler uygulanmıştır. İndüksiyon kemoterapisi olarak 13 hastaya MPV, 3 hastaya ise Matrix kemoterapi

rejimi uygulanmıştır. Kurtarma tedavisi veya konsolidasyon tedavisi olarak 7 hastaya Matrix rejimi, 6 hastaya ise OKİT uygulanmıştır. Tedaviler açısından hastalar değerlendirildiğinde; tedavi rejimine göre bir yıllık sağ kalım açısından OKİT uygulanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OKİT uygulanan 6 hastanın bir yıllık sağ kalım oranı %100 olurken, uygulanmayan 10 hastada bu oran %40 olarak saptanmıştır. En uzun süreli takip edilen hastamız, OKİT sonrası remisyonda takip edilmektedir. OKİT tedavisinin sağ kalım üzerine olumlu etkilerine dair çalışmalar mevcuttur (92). PSSSL tedavisinde OKİT sağ kalım açısından olumlu yönde katkıda bulunabilir. Matrix rejimi uygulanan hastalarda bir yıllık sağ kalım oranı %80, MPV rejimi uygulanan hastalarda ise bu oran %58,3 olarak saptanmıştır. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım açısından Matrix ve MPV rejimleri karşılaştırıldığında oranlar sırasıyla %50 ve %41,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Birçok çalışmada, yüksek doz metotreksat içeren rejimlerin içermeyenlere göre sağ kalım açısından daha olumlu sonuçlar verdiği dair veriler mevcuttur (128-130). Yeni çalışmaların birçoğu ise yüksek doz metotreksat tedavisinin tek başına veya kombine şekilde kullanımının etkilerini araştırmaktadır. Matrix tedavi rejimini de içeren IELSG32 çalışmasında tedavi rejiminde daha fazla indüksiyon ilacı kullanılmasının daha iyi yanıt ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). Çalışmamızda yüksek doz metotreksat içermeyen kemoterapi rejimi alan hastaların bulunmayışı sağlıklı analiz yapılmasının önüne geçmiş olabilir. PSSSL tedavisinde eski dönemlerde tek başına radyoterapi tedavisi kullanılmaktayken, günümüzde yüksek nüks oranları ve nörotoksisite nedeniyle ilk sıra tedavi olarak radyoterapi tercih edilmemektedir. Fakat radyoterapinin kemoterapiye ek olarak kullanıldığında sağ kalım üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(76). Çalışmada; bir hasta kemoterapiyi tolere edemediği için tek başına tüm-beyin radyoterapi tedavisi almıştır ve 6 aydır remisyonda izlenmektedir. Radyoterapi uygulanan diğer tüm hastalarda radyoterapi kemoterapiye ek olarak uygulanmıştır. Radyoterapi uygulanan yedi hastada bir yıllık sağ kalım oranı %85,7 olurken uygulanmayan hastalarda bu oran %44,4 olarak hesaplanmıştır. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları değerlendirildiğinde ise, radyoterapi alan ve almayan hastalarda oran sırasıyla %71,4 ve %22,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,045). Bu nedenle radyoterapinin PSSSL tedavisinde sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Özellikle yaşlı hastalarda

nörotoksisite açısından dikkatli olunmalı ve diğer nörotoksik ilaçlarla kombinasyonunda doz azaltılması düşünülmelidir.

Çalışmaya dâhil edilen 18 hastada toplam 21 enfeksiyon atağı görülmüştür. En sık görülen enfeksiyöz komplikasyonun pnömoni (%50) olduğu görülmüştür. Yedi hastada (%38,9) febril nötropeni gelişmiş ve tedavi edilmiştir. Sistemik non-hodgkin lenfoma tedavisinde rituksimab uygulanan hastalarda görülen enfeksiyöz komplikasyonları inceleyen bir çalışmada febril nötropeni sıklığının %21,5 olduğu görülmüştür (131). Çalışmaların retrospektif olması ve hasta gruplarının homojen olmaması nedeniyle karşılaştırma pek sağlıklı yapılamamıştır. PSSSL ve sistemik non-hodgkin lenfomalarda görülen enfeksiyon sıklıklarının tek merkezde takip edilen vakalar üzerinden karşılaştırılması faydalı olabilir. Araştırmada hastalık seyrinde görülen enfeksiyöz komplikasyonlar incelendiğinde uygulanan tedaviler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu serolojisine sahip bir hastamızda kemoterapi sonrası HBV reaktivasyonu görülmüş ve tedavisine başlanmıştır. Reaktivasyon nedeninin rituksimab olduğu düşünülmüştür. Kemoterapi alan hastaların hepatit serolojilerinin tedavi öncesi incelenmesi ve gereklilik halinde profilaksi uygulanması önerilir.

Mortalite gelişen hastalarda (%61) ortalama yaşam süresinin 11,6 ay olduğu saptanmıştır. Nüks gelişen hastalarda ve refrakter seyreden hastalıkta ortalama yaşam süresinin 4 ay ile sınırlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle PSSSL tedavisinde agresif tedavi stratejileri ve hastaların yakın takibi büyük önem arz etmektedir.

Çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmayı sınırlamaktadır. PSSSL prognozunu belirleyici faktörlerin aydınlatılması ve uygun tedavi stratejilerinin oluşturulması için daha geniş vaka serilerine sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇLAR

- 1.IELSG skorlama sistemine göre düşük risk grubuna dâhil olan hastalarda bir yıllık sağ kalım oranı daha yüksektir.
- 2.60 yaş altındaki hastalarda bir yıllık sağ kalım oranı 60 yaş üstü hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.
- 3.Hastalara OKİT tedavisi uygulanması sağ kalım üzerine olumlu etkilidir.
- 4.Radyoterapi tedavisi alan hastalarda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı daha yüksektir.
- 5.Tanıyı gross cerrahi ile alan hastalarda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı daha düşüktür.
- 6.Hasta başvuru şikâyeti, ECOG performans skoru, tümörün derin veya multifokal tutulum yapmış olması, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, mutlak lenfosit sayısı, yüksek serum LDH düzeyi, tümörün fenotipik özellikleri, alınan kemoterapi rejimleri bir yıllık sağ kalım ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mufti ST, Baeesa SS, Al-Maghrabi JA. Primary intracranial lymphomas. *Asian J Neurosurg.* 2016;11(3):232-9.
2. Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2017;123(22):4314-24.
3. Deckert M, Brunn A, Montesinos-Rongen M, Terreni MR, Ponzoni M. Primary lymphoma of the central nervous system--a diagnostic challenge. *Hematol Oncol.* 2014;32(2):57-67.
4. Citterio G, Reni M, Ferreri AJ. Present and future treatment options for primary CNS lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(17):2569-79.
5. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Roth A, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology.* 2008;71(14):1102-8.
6. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB, Lanzino G, Haberman TM, Keegan BM. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology.* 2011;77(8):784-91.
7. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and Young

Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2016;18 Suppl 1:i1-i50.

8. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2410-8.
9. Reni M, Ferreri AJ, 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(3):227-34.
10. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(1):100-5.
11. Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A, German PSG. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012;14(12):1481-4.
12. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* 2016;3(5):e217-e27.
13. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, Ciceri F, Bernardi M, Camba L, et al. Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology.* 2001;60(2):134-40.
14. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4570-4.

15. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50.
16. Byun JM, Hong J, Yoon SS, Koh Y, Ock CY, Kim TM, et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolism in Asian patients with primary central nervous system lymphoma undergoing chemotherapy. *Thromb Res.* 2019;183:131-5.
17. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1414-8.
18. Deckert M, Engert A, Bruck W, Ferreri AJ, Finke J, Illerhaus G, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2011;25(12):1797-807.
19. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
20. Marturano E, Ferreri AJ. V. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Annals of Oncology.* 2011;22(Supplement 4):iv41-iv3.
21. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1-iv86.
22. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016;174(3):417-24.
23. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *Aids.* 2014;28(15):2313-8.

24. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer*. 2013;109(1):280-8.
25. Bower M, Powles T, Nelson M, Mandalia S, Gazzard B, Stebbing J. Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1088-91.
26. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.
27. Giannini C, Dogan A, Salomao DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(6):478-94.
28. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, et al. 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*. 2003;21(12):2407-14.
29. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, et al. Primary Central Nervous System Lymphomas in 72 Immunocompetent Patients: Pathologic Findings and Clinical Correlations. *American Journal of Clinical Pathology*. 1998;110(5):607-12.
30. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266-72.
31. Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Courts C, Stenzel W, Bechtel D, Niedobitek G, et al. Absence of immunoglobulin class switch in primary lymphomas of the central nervous system. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1773-9.
32. Ferry JA, Pfannl R, Harris NL. Pathology of primary central nervous system lymphoma and related conditions. *Lymphoma and leukemia of the nervous system*: Springer; 2012. p. 61-86.

33. Low S, Han CH, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418793562.
34. Kreher S, Johrens K, Strehlow F, Martus P, Borowiec K, Radke J, et al. Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):1016-21.
35. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola ML, Martini M, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3325-30.
36. Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, Wiestler OD, Deckert M. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004;103(5):1869-75.
37. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2011;101(2):257-65.
38. Deckert M, Paulus W. Tumours of the haematopoietic system, malignant lymphoma. *WHO Classification of Tumours of the central nervous system IARC, Lyon*. 2007:187-92.
39. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaeckle KA, Kreinest P, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2008;111(6):3200-10.
40. Ng S, Butzkueven H, Kalnins R, Rowe C. Prolonged interval between sentinel pseudotumoral demyelination and development of primary CNS lymphoma. *J Clin Neurosci*. 2007;14(11):1126-9.
41. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, McPhail E, Asmann YW, Egan J, et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3986-94.

42. Ferry JA. The diversity of diffuse large B-cell lymphoma in extranodal sites: overview and update. *Journal of Hematopathology*. 2014;7(2):57-70.
43. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5711-5.
44. Boonstra R, Koning A, Mastik M, van den Berg A, Poppema S. Analysis of chromosomal copy number changes and oncoprotein expression in primary central nervous system lymphomas: frequent loss of chromosome arm 6q. *Virchows Arch*. 2003;443(2):164-9.
45. Cady FM, O'Neill BP, Law ME, Decker PA, Kurtz DM, Giannini C, et al. Del(6)(q22) and BCL6 rearrangements in primary CNS lymphoma are indicators of an aggressive clinical course. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4814-9.
46. Jang JE, Kim YR, Kim SJ, Cho H, Chung H, Lee JY, et al. A new prognostic model using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer*. 2016;57:127-35.
47. Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol*. 2005;72(2):169-77.
48. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99.
49. Ferreri AJ, Marturano E. Primary CNS lymphoma. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(1):119-30.
50. Ferreri A, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-20.

51. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):984-92.
52. Nabavizadeh SA, Vossough A, Hajmomenian M, Assadsangabi R, Mohan S. Neuroimaging in Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(4):799-821.
53. Sobrido-Sampedro C, Corroto JD, Arias-Gonzalez M, Corroto-Murua J, Pumar JM. [Primary lymphoma of the central nervous system in immunocompetent patients: neuroimaging features]. *Rev Neurol.* 2012;55(8):462-8.
54. Ahn SJ, Shin HJ, Chang JH, Lee SK. Differentiation between primary cerebral lymphoma and glioblastoma using the apparent diffusion coefficient: comparison of three different ROI methods. *PLoS One.* 2014;9(11):e112948.
55. Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(3):471-5.
56. Harting I, Hartmann M, Jost G, Sommer C, Ahmadi R, Heiland S, et al. Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett.* 2003;342(3):163-6.
57. Barajas RF, Jr., Rubenstein JL, Chang JS, Hwang J, Cha S. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(1):60-6.
58. Ogawa T, Kanno I, Hatazawa J, Inugami A, Fujita H, Shimosegawa E, et al. Methionine PET for follow-up of radiation therapy of primary lymphoma of the brain. *Radiographics.* 1994;14(1):101-10.

59. Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf I, Matthies A, et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(2):164-8.
60. Fischer L, Jahnke K, Martus P, Weller M, Thiel E, Korfel A. The diagnostic value of cerebrospinal fluid pleocytosis and protein in the detection of lymphomatous meningitis in primary central nervous system lymphomas. *Haematologica*. 2006;91(3):429-30.
61. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology*. 2007;68(20):1674-9.
62. Schroers R, Baraniskin A, Heute C, Vorgerd M, Brunn A, Kuhnenn J, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. *Eur J Haematol*. 2010;85(6):520-8.
63. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5034-43.
64. Gleissner B, Siehl J, Korfel A, Reinhardt R, Thiel E. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. *Neurology*. 2002;58(3):390-6.
65. Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, Gold R, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood*. 2011;117(11):3140-6.
66. Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U, Schmiegel W, Hahn S, Schroers R. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2012;109(2):239-44.

67. Binnahil M, Au K, Lu JQ, Wheatley BM, Sankar T. The Influence of Corticosteroids on Diagnostic Accuracy of Biopsy for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(5):721-5.
68. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology.* 2002;59(5):762-4.
69. Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. *Cancer.* 2006;106(2):383-7.
70. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, McPhail E, Asmann YW, Egan J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas. *Clinical Cancer Research.* 2015;21(17):3986-94.
71. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, 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):9-17.
72. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2007;69(11):1178-82.
73. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4643-8.
74. Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, Pasini F, Ambrosetti A, Pivnik A, et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer.* 2004;90(2):353-8.
75. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal

cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1561-7.

76. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1512-20.
77. Correa DD, Maron L, Harder H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1145-51.
78. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(31):3971.
79. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA, Schorb E, Schlegel U, Rogowski S, et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2013;81(1):84-92.
80. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e217-27.
81. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-8.
82. Sierra Del Rio M, Ricard D, Houillier C, Navarro S, Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A, et al. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2012;106(1):143-6.

83. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002;58(2):175-8.
84. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2011;76(10):929-30.
85. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2014;83(3):235-9.
86. Strowd RE, 3rd, Abuali IA, Grossman SA. Objective cerebrospinal fluid response to intraventricular rituximab in indolent CNS lymphoma. *CNS Oncol.* 2015;4(3):131-5.
87. Qian L, Zhou C, Shen J, Cen J, Yin W. Treatment of newly diagnosed B-cell origin primary CNS lymphoma with systemic R-IDARAM chemotherapy and intrathecal immunochemotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(18):25783-90.
88. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1036-47.
89. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G, Lamprecht M, von Bubnoff N, Wolf H-H, et al. Sequential high dose immuno-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lymphoma-a multicentre study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. *Am Soc Hematology*; 2012.
90. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403-10.

91. Kiefer T, Hirt C, Spath C, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1809-12.
92. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosee P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e510-e23.
93. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, Mrugala MM, Nugent W, Nierenberg K, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2009;11(2):211-5.
94. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, Forst D, Bromberg J, Ghesquieres H, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1305-13.
95. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846.
96. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-9.
97. Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in

elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1113-9.

98. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquieres H, Chinot O, Taillandier L, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol*. 2016;18(9):1297-303.
99. Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2014;117(1):161-5.
100. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*. 2004;10(17):5643-6.
101. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2512-8.
102. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1507-13.
103. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
104. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.

105. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2005;19(4):665-87.
106. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *Journal of neuro-oncology*. 2011;101(2):257-65.
107. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma: coming or going? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(19):4483-4.
108. Preusser M, Woehrer A, Koperek O, Rottenfusser A, Dieckmann K, Gatterbauer B, et al. Primary central nervous system lymphoma: a clinicopathological study of 75 cases. *Pathology*. 2010;42(6):547-52.
109. Dalia S, Forsyth P, Chavez J, Price S, Shah B, Bello C, et al. Primary B-cell CNS lymphoma clinicopathologic and treatment outcomes in 89 patients from a single tertiary care center. *International journal of hematology*. 2014;99(4):450-6.
110. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *Journal of neurosurgery*. 2000;92(2):261-6.
111. Yuan XG, Huang YR, Yu T, Xu Y, Liang Y, Zhang XH, et al. Primary central nervous system lymphoma in China: a single-center retrospective analysis of 167 cases. *Ann Hematol*. 2020;99(1):93-104.
112. Shibamoto Y, Ogino H, Suzuki G, Takemoto M, Araki N, Isobe K, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan: changes in clinical features, treatment, and prognosis during 1985-2004. *Neuro Oncol*. 2008;10(4):560-8.
113. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y. Primary central nervous system lymphoma in Japan: a nationwide survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(2):265-72.

114. Shibamoto Y, Tsuchida E, Seki K, Oya N, Hasegawa M, Toda Y, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999: changes from the preceding 10 years. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(6):351-6.
115. Cox MC, Nofroni I, Laverde G, Ferrari A, Amodeo R, Tatarelli C, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141(2):265-8.
116. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, Amodeo R, Ferrari A, La Verde G, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(9):1745-51.
117. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1281-8.
118. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology*. 2002;59(10):1557-62.
119. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;98(6):1239-42.
120. Lossos C, Bayraktar S, Weinzierl E, Younes SF, Hosein PJ, Tibshirani RJ, et al. LMO 2 and BCL 6 are associated with improved survival in primary central nervous system lymphoma. *British journal of haematology*. 2014;165(5):640-8.
121. Braaten KM, Betensky RA, De Leval L, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(3):1063-9.
122. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung S-H, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(25):3061.

123. Momota H, Narita Y, Maeshima AM, Miyakita Y, Shinomiya A, Maruyama T, et al. Prognostic value of immunohistochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. *Journal of neuro-oncology*. 2010;98(3):341-8.
124. Kreher S, Jöhrens K, Strehlow F, Martus P, Borowiec K, Radke J, et al. Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro-oncology*. 2015;17(7):1016-21.
125. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile J-F, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2—associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003;101(11):4279-84.
126. Liu J, Wang Y, Liu Y, Liu Z, Cui Q, Ji N, et al. Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system lymphoma: Analysis of 89 cases. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5505-12.
127. Cho U, Oh WJ, Hong YK, Lee YS. Prognostic Significance of High Ki-67 Index and Histogenetic Subclassification in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(4):254-62.
128. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *Journal of neurosurgery*. 1994;81(2):188-95.
129. Blay J-Y, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(3):864-71.
130. Brada M, Hjiyiannakis D, Traish D. Short intensive primary chemotherapy and radiotherapy in sporadic primary CNS lymphoma (PCL). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998;40(5):1157-62.
131. Meza-Meneses P, Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Volkow-Fernandez P. INFECTIOUS COMPLICATIONS AS A PREDICTOR OF MORTALITY

IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA RECEIVING
RITUXIMAB-CONTAINING CHEMOTHERAPY. Rev Invest Clin.
2019;71(4):275-82.



TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görev görevlisi Dr. Davut EREN 13/02/2020 tarihinde yapılan “2013-2019 Yılları Arasında Takip Edilen Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi” konulu tez ile Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.


Başkan

Prof. Dr. Ali ÜNAL


Üye

Prof. Dr. Mustafa ÇETİN

Üye


Doç. Dr. Serdal KORKMAZ