

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMALARI PATOLOJİSİ :

Giriş :

Merkezi sinir sistemi (MSS) lenfomalarını köken aldıkları lokalizasyonu dikkate alarak öncelikle iki guruba ayırarak değerlendirmek mümkündür.

MSS'den (beyin, medulla spinalis, meninksler) köken alan lenfomalar **primer merkezi sinir sistemi lenfomaları (PMSSL)** olarak adlandırılırken ; sistemik bir lenfomanın MSS'ni tutmasına **sekonder merkezi sinir sistemi lenfomaları (SMSSL)** denilmektedir.

PMSSL ektranodal lenfomalar ana gurubu içinde tanımlanırlar. Bir lenfomaya PMSSL'sı olarak adlandırabilmek için için tanı konulduğu zamanda sinir sistemi dışında lenfoma tutulumunun bulunmaması gereklidir.

SMSSL olarak tanımlanan ve lenf nodu kökenli Hodgkin-dışı bir lenfomanın MSS'ne yayılımı sık karşılaşılan bir durum değildir. Ancak sayısal olarak yinede PMSSL'dan daha büyük bir grup oluştururlar.

SMSSL çoğunlukla dura ve leptomeninkslerin tutulumu (**lenfomatöz meningit**) ile sınırlı kalırlar. Beyin parakimine sekonder infiltrasyon ise nadir bir durum olup çoğunlukla ileri evre lenfomalarda görülür.

Yeri gelmişken MSS'ne sekonder yayılım gösterebilen lösemilerden bir cümle ile bahsetmek gerekirse ; prekürsör lenfoblastik löseminin leptomeningiyal yapması beklenirken, akut miyeloid lösemiler ise seyrek de olsa dura tabanlı veya intraparakimal iyi sınırlı kitleler oluşturabilirler.

Bu notlarda, kursun çerçevesi dikkate alınarak PMSSL konusuna ağırlık verilecektir.

PMSSL'nı daha konunun başından itibaren immünyetersizliği olanlarda görülen PMSSL ve immünitesi sağlam bireylerde görülen PMSSL diye iki guruba ayırmak mümkündür.

PMSSL'nın tüm ektranodal lenfomalar içindeki görülme sıklığı yaklaşık %2 kadardır. Tüm lenfomalar içindeki yeri ise %1'den daha azdır. PMSSL'nın son 25-30 yıllık dönem içinde düzenli bir artış gösterdiği bilinmektedir. AIDS, konjenital immünyetmezlikler (ataksi-telenjektazi, X'e bağlı immünyetmezlikler, şiddetli kombine immünyetmezlik gibi) organ transplantasyonu yanı sıra otoimmün hastalıklar (romatoid artirit ve Sjögren sendromu gibi) ve Hodgkin lenfoma tedavisi gibi diğer nedenlerle oluşan immünyetmezlik durumlarında görülen ektranodal lenfomalar içinde, MSS lenfomaları gastrointestinal sistemden sonra ikinci sırayı almaktadır. PMSSL'nın büyük çoğunluğu Hodgkin-dışı ve B hücreli lenfomalardır. Ancak B hücreli PMSSL, MSS dışında gelişen B hücreli sistemik lenfoma formlarına göre daha kötü bir prognoza sahiptirler.

Epidemiyoloji :

Son üç dekattan bu yana PMSSL'nın görülme sıklığında sürekli bir artış olduğu ve tüm MSS neoplazileri içindeki oranlarının %1'lerden % 6'lara kadar yükseldiği görülmektedir. Bu artışın temel nedeninin immün yetmezlik oluşturan AIDS epidemisi (HIV I epidemisi) olduğunu söylemek olasıdır. Terminal dönemdeki AIDS olgularının ortalama %10 kadarında B hücreli PMSSL görülebilmektedir. AIDS'lilerde görülen B hücreli PMSSL'nın hemen tümünün Epstein-Barr virusu (EBV) ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur. AIDS'li olgularda PMSSL görülme sıklığı genel popülasyona göre 1.000 kat gibi bir oranla daha yüksek olarak tanımlanmaktadır.

Organ transplantasyon sonrası görülen tüm lenfoma olgularının %20 kadarında primer veya sekonder MSS tutulumu görülmektedir. MSS tutulumu görülen bu lenfomaların yaklaşık yarısını PMSSL oluşturmaktadır. İmmün yetmezliği olmayan bireylerde görülen PMSSL'nın sıklığı immünyetersizliği olanlarda görülenlerle kıyaslandığında çok daha azdır.

Diğer yandan AIDS veya organ transplantasyonu gibi geçmişi olmayan, immünitesi sağlam bireylerdeki PMSSL sayısında artış olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Üstelik bu dönemler içinde sistemik Hodgkin-dışı lenfomaların insidansında bir artış saptanmamıştır.

PMSSL immünitesi normal bireylerde 6-7.nci dekaltilarda daha sık ortaya çıkarken , kalıtsal immünyetmezliği olan bireylerde 2.nci dekatta, AIDS li ve posttransplantlı olgularda 4.ncü dekatta daha sık görülmektedir. Erkek/kadın arasındaki görülme sıklığında 3/2 oranında erkekler lehine bir fazlalık mevcuttur.

Patogenez :

PMSSL gelişiminin beyin içinde mi yoksa dışında mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu sorunun esas nedeni beyinin düzenli bir lenfatik sisteme sahip olmaması ve immünolojik olarak daha arındırılmış bir bölge olmasıdır. Bu konuda 3 hipotez ileri sürülmektedir.

- 1) B hücrelerinin lenfomaya transforme olması beyin dışında bir yerde olmakta daha sonra serebral endotele spesifik adezyon molekülleri gelişmektedir.
- 2) Oluşan lenfoma hücreleri normal immün sisteme sahip bireylerde sistematik olarak ortadan kaldırılmakta, ancak MSS'nde bu durum tam olarak gerçekleşmemektedir.
- 3) Beyinde gelişen poliklonal inflamatuvar bir lezyonu takiben oluşan monoklonal proliferasyon neoplazi oluşumuna öncülük etmektedir.

Kazanılmış veya kalıtsal immünyetmezlik durumlarının PMSSL gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu bilinen bir gerçektir. İmmünyetmezlik durumları dışında PMSSL için başka kalıtsal bir yatkınlık ortaya konulamamıştır. Ancak PMSSL'lı olguların %8 kadarında başka bir malignite daha (özellikle lösemi veya adenokarsinoma) görülebilmesi bu konuyu ortada bırakmaktadır.

İmmünitesi sağlam bireylerde gelişen PMSSL'nda etiyolojik olarak suçlanabilececek bir etkenin varlığı bilinmemektedir.

İmmün sistemi etkilenmiş bireylerde ise görülen PMSSL'nın oluşumunda Epstein-Barr virusunun (EBV) önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuştur. Genç yaşlarda ve immünitesi sağlam bireylerde EBV ile karşılaşan ve bundan etkilenen B lenfositler, T lenfosit kontrolü altında enfekte latent B hücre popülasyonu olarak kalmaktadırlar. T lenfositleri etkileyen immünyetersizlik durumlarında bu kontrol ortadan kalkmakta ve enfekte B lenfositlerin tümöre dönüşümünün yolu açılmaktadır.

EBV'nun eksprese ettiği antijenik yapıların (EBNA, EBER, LMP) CD4 (+) T hücresi benzeri etki yaratma, B hücre reseptörlerine bağlanma, BCL2 ve adezyon molekülleri aşırı uyarımı, TP53 ve RB tumor supresör genlerinin inaktivasyonu, NF-kb ve protein kinas aşırı uyarımı gibi etkilerle B lenfositleri değiştirdikleri lenfoma oluşumuna bu yolla neden olabilecekleri düşünülmektedir. Bu durumda önce B hücrelerinde poliklonal bir proliferasyon ve apoptozisten kaçış, sonrasında monoklonal proliferasyonlar ve lenfoma görülmektedir.

Herpes virus tipleri olan HHV-6 ve HHV-8'in PMSSL oluşumuna olan etkileri araştırılmış bir diğer virus gurubudur. Ancak bu virusların etyolojik rolü konusunda, EBV gibi güçlü sonuçlara ulaşılmamıştır. Buna rağmen literatürde AIDS'li bir olguda görülen HHV-8 ile ilişkisi gösterilmiş, subaraknoid alanı tutan primer effüzyon lenfoması gibi yayınlarda mevcuttur.

Moleküler genetik :

PMSSL'nın büyük çoğunluğu B hücreli lenfomalardan meydana gelmektedir. Normal B hücre gelişimi sırasında immünglobulin gen segmentlerinde oluşan çeşitli ve farklı düzenlenmeler sonucu oluşan özgün immünglobulin genleri immünolojik çeşitliliğe neden olmakta; B hücreleri germinal merkezlerde antijenik yapılarla karşılaşılınca oluşan somatik mutasyonlarla da antijen spesifik B hücreleri oluşmaktadır. Normalde bu koşullarda üretilen poliklonal veya oligoklonal B hücre proliferasyonu sırasında ortaya çıkan klonal proliferasyonların otonom gelişim gösteren tümör hücre proliferasyonlarına neden olduğu düşünülmektedir.

B hücreli PMSSL hücrelerinin çoğunluğunun geç dönem, germinal merkez kökenli olduğu, germinal merkezlerdeki somatik mutasyonlara bağlı (BCL-6 gen mutasyonu = çoğunlukla 5' kodlanmayan bölgede sık sık değişimler olması) bcl-6 proteini eksprese ettiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada erken postgerminal merkez dönemine ait bir belirteç olan SHP-1 (+) tümör hücrelerinde gösterilmiş olması, bu hücrelerin germinal merkez sonrası hücrelerden de köken alabileceğini ileri sürmektedir.

İmmün yetersizliği olmayan bireylerde görülen PMSSL'nda immünglobulin V bölge genlerinin kullanımında saptanan farklılıkların immün yetersizliği olan olgularda saptananlardan farklı olması, iki tip arasında farklı patogenetik mekanizmaların var olabileceğini akla getirmektedir.

MSS'nin büyük B hücreli lenfomalarındaki kromozomal değişiklikler ortaya koymayı amaçlayan kıyaslamalı genomik hibridasyon çalışmalarında 6q (-) ve 12q ve 18q (+) kromozom anomalileri ortalama %40-60 oranlarında saptanmıştır.

Nodal büyük B hücreli lenfomalarda saptanan genetik değişiklikler (RAS geninde nokta mutasyonu; CDKN2A ve CDKN2B de delesyonlar; REL amplifikasyonu; BCL2, BCL6, C MYC rearanjmanları gibi) PMSSL ile kıyaslandığında farklılıklar ortaya çıkmaktadır. PMSSL'daki genetik değişiklikler konusu halen araştırılan ve tartışılan bir konu olmasına rağmen CDKN2A inaktivasyonu (delesyon veya hiperpermetilasyon şeklinde) yüksek oranlarda saptanmaktadır. BCL2 rearanjmanları ve C MYC ve REL amplifikasyonları ise gösterilememiştir.

Bir çalışmada ise PMSSL'nda TP53 mutasyonları gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise tümör supresör gen olan P16 ile ilişkili P14'de delesyonlar gösterilmiştir.

Patoloji :

PMSSL olgularının yarısından fazlası supratentoriyal alanda yerleşim gösterirler. Geri kalanlar ise çoğunlukla serebellum ve beyin sapında yerleşirler. Frontal bölge, periventriküler alanlar ve posterior fossa tutulma sıklığında ön sırada yer alırken; medulla spinalis yerleşimi ancak %1 oranında görülür.

Serebral hemisferlerde çoğunlukla derin yerleşim gösteren, korpus kallosum, basal ganglionlar ve talamusu tutabilen PMSSL beyaz cevherde veya derin gri cevherde kitle oluşturma eğilimindedirler.

Tümörlerin çok odakla olması, immünitesi normal bireylerde %25-50 oranında görülürken, AIDS'li olgularda bu oran %60-85'leri bulabilmektedir.

PMSSL'nın meninkslere sekonder yayılımı olguların %30-40 kadarında oluşabilirken, oküler tutulum %15-20 oranında görülebilmekte, ekstrasraniyal yayılım ise ancak %5 kadar olguda ortaya çıkmaktadır.

SMSSL merkezi sinir sistemine yayılım yaptıklarında daha çok dura ve leptomeninkslere tutmakla birlikte daha az oranda parankimal tutulumu yol açabilirler.

Sınıflama :

PMSSL için günümüzde kabul edilmiş özel bir sınıflama şeması bulunmamaktadır. Mevcut lenfoma sınıflamalarının hiçbirinde PMSSL özel bir başlık ve subgruplar şeklinde yer almamıştır.

PMSSL aşağıdaki başlıklar altında sıralamak mümkündür.

- § B hücreli lenfomalar
- § T hücreli lenfomalar
- § Plazmasitoma
- § Angiyotropik lenfoma
- § Hodgkin lenfoma
- § Duranın MALT lenfoması

Olguların büyük çoğunluğunu B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır.

B hücreli lenfomalar : PMSSL'nın %95'den fazlasını B hücreli Hodgkin-dışı lenfomalar oluştururlar. Özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomalar ve bu grubun immünoblastik varyantı en sık görülen tip olarak bilinmektedir. T hücreden zengin B hücreli lenfoma, amiloid birikimi ile birlikte görülen marginal zon lenfoma ve Burkitt lenfoma alt tipleri az da olsa görülmektedir. Folliküler lenfoma ise MSS'de görülmeyen bir tip olarak bilinmektedir.

İmmünohistokimyasal olarak pan B hücre işaretleyicileri ile (+) olarak işaretlenirler. Germinal merkez döneminin belirteçleri olan CD10 ve Bcl-6 da (+) olarak saptanmaktadır. Tümör hücreleri çoğunlukla monoklonal, yüzey veya sitoplazmik immünglobulinleri (IgM-kappa) taşırlar.

MSS'nin primer B hücreli lenfomalarının subtipleri ile prognoz arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığı tartışmalı bir konu olarak görülmektedir.

T hücreli lenfomalar : PMSSL'nın %2 kadarını oluştururlar ve bunların çoğunluğu periferik T hücreli lenfomalardır. Ancak anaplastik büyük hücreli varyant seyrek olsa da bildirilmiştir. Genellikle immünitesi sağlam kişilerde görülürler. Posterior fossada özellikle serebellumda daha sık rastlanırlar. Leptomeningial alanda görülmesi de olasıdır.

T hücreli PMSSL'nın daha genç yaş gruplarında görüldüğünü ve görece daha iyi prognoz gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur.

Plazmasitoma : Nadir olmakla birlikte, tümüyle kemik-dışı olan plazmasitoma formları nodüler veya plak tarzında dural kitleler oluşturabilir ve beyin parankimine invazyon gösterebilirler.

Angiotropik lenfoma : Multipl sistem yayılımı gösteren angiotropik lenfoma, olguların 1/3 kadarında MSS'ni tutabilir. Damar duvarlarında büyük B hücrelerinin toplanması, oklüzyona ve parankimal infarktlara yol açar. Oklüsiv vasküler bir hastalık tablosu yaratabilir.

Hodgkin lenfoma : MSS'nde Hodgkin lenfoma görülmesi nadirdir ve bu olguların çoğunda sistemik hastalık oluşturan grade III veya IV lenfomaların yayılımı şeklindedir. MSS'nin primer Hodgkin lenfomaları da mevcuttur. Bu olgularda yerleşim iyi sınırlı, solid ve dura tabanlı lezyonlar şeklindedir.

Duranın MALT lenfoması : Düşük dereceli ve B hücreli bir marginal zon lenfoma tipi olan duranın MALT lenfomaları seyrek görülürler. Morfolojik olarak diğer bölgelerde görülen MALT lenfomalarına benzerler. Çoğunluğunun kadınlarda görülüyor olması dikkat çekicidir. Radyolojik olarak meningeomları taklit edebilir.

Lenfomalar dışında aşağıdaki lezyonlardan kısaca bahsetmek hatırlatıcı olacaktır.

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık : Organ transplantasyonu sonrası ve ilişkili immünsupresif tedaviye bağlı olarak vücudun diğer yerlerinde olabileceği gibi MSS'nde de lenfoproliferatif hastalık görülebilir. Poliklonal veya monoklonal B hücre hiperplazileri yanısıra diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi farklı kimlikteki lezyonlar bu grup içinde yer alabilmekte ve bir spektrum oluşturmaktadır. Özellikle lenfomaların çoğu EBV ile ilişkili bulunmaktadır.

Lenfomatoid granülo-matozis : İnflamatuvar, vaskülitik ve neoplastik olasılıkları arasında dolaşan, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bir hastalıktır. Özellikle AİDS'li olgularda lenfoma dönüşümü olabileceği bildirilmektedir. MSS tutulumu hemen her zaman pulmoner bir hastalık birlikteliğinde gerçekleşmektedir.

Histi-yositozlar : Tümör veya tümör benzeri lezyonların birarada olduğu heterojen bir grup oluşturan histiyositozlar çoğunlukla ekstrakraniyal lezyonların MSS tutulumu şeklinde görülürler; ancak nadiren primer de olabilirler. Langerhans hücreli histiyositozlar ve Langerhans hücreli olmayan histiyositozlar (Rosai-Dorfman hastalığı, Erdheim-Chester hastalığı, hemafagositik lenfhistiyositoz, juvenil ksantogranuloma, ksantoma disseminatum, koroid pleksus ksantogranulomu) olarak iki ana gruba ayrılırlar. Langerhans hücreli olmayan histiyositozların diğer gruptan temel farkı belirgin makrofaj diferansiyasyonu göstermesi ve dendritik Langerhans hücre özelliklerini taşıyor olmasıdır.

Makroskopik ve mikroskopik özellikler :

Makroskopik görünimleri solid, gri-beyaz renkli ve kolay parçalanabilir olup, fokal kanama alanları bulunabilir. Çoğunlukla diffüz yayılım gösterdiklerinden komşu nöropilden makroskopik olarak ayırımı mümkün olmayabilir. Nekroz genel olarak PMSSL de görülebilmekte olup özellikle AİDS'li olgularda daha belirgindir. Meningiyal yerleşim gösterenler meningiomayı veya menenji-ti taklit edebilir, hatta bazen makroskopik olarak normal izlenimi verebilirler.

Mikroskopik olarak lenfomalar beyin parankimini diffüz olarak ve solid tabakalar halinde infiltre ederler. Tümör hücreleri yuvarlak şekilli, belirgin nükleollüdür. Anjiyosentrik patern oluşturma-sı ve konsantrik perivasküler retikülün lif artışına neden olması önmeli morfolojik özellikleridir. Anjiyosentrik patern özellikle tümörün periferdeki invazyon alanlarında kendini daha iyi belli eder. Tümör hücrelerinin anjiyoinvazyon göstermeside ayırıcı tanıda anlamlı olabilir. Tümörde coğrafik nekroz alanları şeklinde koagülasyon nekrozu görülebilir.

Bazı olgularda ise tümör hücrelerinin Virchow-Robin boşluklarında kümelenmeler oluşturduğu görülür. Fokal astrositik ve mikrogliyal hücre proliferasyonuna neden olabilir ve bu özelliği ile giliyal tümörlerle karışabilirler. Apoptozis, lenfomalarda görülen bir özellik olmasına rağmen özellikle öncesinde steroid tedavisi almış olgularda erken dönemde apoptozis çok belirgin olabilir. Steroid tedavisi sonrası geç dönemde ise yoğun makrofaj kümeleri görülebilir. Reaktif inflamatuvar hücre olarak makrofajlar ve çoğunlukla CD4 (+) T lenfositler görülür. AİDS'e eşlik eden bazı PMSSL'nda ise nöropil diffüz ve yaygın şekilde infit-re edilir (**lenfomatozis serebri**). İmmünohistokimya ile B ve T hücre belirleyicileri (CD20, CD79a, Cd3, CD45RO), monotipik immünglobulin hafif zinciri varlığı, bcl-6 protein ekspresyonu (B hücreli lenfoma olgularının çoğunda neoplastik B hücreleri, geç dönem germinal merkez kökenli, erken dönempostgerminak merkez kökenli B hücrelerinin özelliklerini gösterirler), Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek bulunması tanıda anlamlıdır.

Özellikle AİDS'li olgularda görülen lenfomalarda hemen her olgu EBV ilişkili olduğundan, EBV belirleyicileri (in-situ hibridizasyon) tanıya yardımcı olmaktadır.

B ve T hücre monoklonalitesini belirleme açısından immünglobulin ve T hücre reseptör geni rearanjmanları da (PCR) kullanılabilir.

Klinik Özellikler :

Klinik özelliklerine kısaca değinmek gerekirse, PMSSL'nda semptom ve belirtiler spesifik değildir. Fokal nörolojik defisitler, nöropsikiyatrik semptomlar, kognitif fonksiyon bozuklukları, başağrısı, kafa içi basınç artışı ve bayılma karşılaşılabilen başlıca klinik belirtilerdir. Bazı olgular ise oküler belirtilerle kendini gösterebilirler. Serebellum, beyin sapı ve medulla spinalise ait semptomlar ise daha azdır.

Radyolojik özellikler :

İmmünitesi normal olgularda PMSSL kraniyal kom-püterize tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme-de kontrast öncesi (T1 tekniği) normal veya yüksek yoğunluklu, kontrast uygulamasından sonra ise homojen tutulum gösterirler. Çoğunlukla nekrotik bir merkezi olmayan (glioblastomalardan farklı olarak), solid ve genellikle diffüz dağılım gösteren, derin gri cevher yerleşimli ve periventriküler yayılım yapabilen lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. Peritumoral ödem bulgusu gliyal tümörlerden ve metastatik tümörlerden daha azdır veya yoktur.

AİDS'li olgularda kontrast öncesi (T1 tekniği) ile düşük yoğunluklu tutulum görülürken; kontrast uygulaması sonrası halka tarzı veya yama tarzı tutulum görülebilir. Santralize nekroz ve multifokalite AİDS'lilerde daha sık görülür. Bu görünüm toksoplazma apsesinden ayırtılamayabilir. Bu nedenle hem tanı hem de tedavi amaçlı antimikrobiyal tedavi yapılabilir.

Kortikosteroid tedavisine hızlı ve dramatik yanıt vererek görüntüleme yöntemlerinde ortadan kaybolan lenfomalara “hayalet hücreli tümör” veya “kaybolan tümör” denilmektedir.

Sentinel lezyon diye tanımlanan lezyon ise semptomatik olabilen, kontrast tutan kitle görünümü veren, spontan olarak veya kortikosteroid tedavisi altında gerileyen, histolojik olarak T hücresinden zengin inflamatuvar hücreler, demiyelinizasyon ve gliyozis içeren ve lenfoma oluşumuna öncülük edebileceği ileri sürülen lezyonlardır. Ancak aynı görünümün multipl skleroz veya demiyelinizan psödötümöre bağlı olabileceği de belirtilmektedir.

Tanısal yaklaşımlar : steriotaktik biyopsi, BOS sitolojisi, “frozen section”, dokundurma sitoloji,

PMSSL çoğunlukla derin yerleşim gösterdiklerinden ve tanı amaçlı cerrahi rezeksiyon yüksek riskli olduğundan steriotaktik biyopsi histopatolojik tanı aşamasında tercih edilen bir seçenek olmaktadır. Ancak steriotaktik biyopsi bir iğne biyopsisi olduğundan alınan doku miktarı sınırlı olmakta ve lenfoma tanısında karakteristik kabul edilen anjiyosentrik patern her zaman görülebilmemektedir.

Beyinomurilik sıvısı (BOS) sitolojilerinde %50 kadar olguda pleositozis görülmekte ancak sıvıda tümör hücresi olduğu durumlarda bile hücre sayısı normal sınırlarda olabilmektedir. PMSSL’da BOS sitolojilerinin tanısal olma ihtimali genellikle %25’lerin altında kalırken, SMSSL’da bu oran %90’lara kadar yükselebilmektedir. İntrakraniyal kitle saptanan AİDS’li olguların BOS’nda EBV genomunun PCR ile araştırılması, yüksek sensitivite ve spesifite değerleri nedeniyle kraniyal kitle ayırıcı tanısında önemli invaziv olmayan bir test olarak kullanılmasını sağlamaktadır

“Frozen section”da yapılan dondurma işlemi morfolojide kayıplara neden olsa dahi anjiyosentrik patern ve hücrelerin yuvarlak nükleus morfolojisi tanıya yardımcı olabilmektedir.

Taze dokudan hazırlanan dokundurma yaymaların sitolojisinde hücre morfolojisi iyi korunduğundan lenfoma hücrelerini tanımada faydalı bir yöntemdir. Diskohesiv hücreler, sitoplazmik sınırların belirginliği, iri yuvarlak nükleuslar, kromatin yapısı, belirgin nükleol varlığı ve apoptozis PMSSL tanısında katkı sağlamaktadır.

Ayırıcı tanı :

İmmünitesi sağlam bireylerde yaş ve radyolojik bulgular çoğunlukla lenfoma kuşkusunu akla getirmektedir. Histopatolojik ayırıcı tanıda malign lezyonlar yanı sıra inflamatuvar ve eğer öncesinde steroid tedavisi gündeme gelmişse demiyelinizan lezyonlar bulunabilirler.

Tek kitle lezyonlarında ayırıcı tanı öncelikle gliyal tümörlerle (anaplastik astrositoma ve glioblastoma multiforme) e düşünülmelidir. Biyopsi, lezyonun infiltratif özellikteki kenar kısımlardan alınmışsa yüksek dereceli gliyal bir tümör ile lenfoma, artmış gliyal hücre proliferasyonu nedeni ile morfolojik olarak karışabilir. Gliyal tümörlerde hücre nükleus boyutları arasında boyut farklılıkları daha belirgin olmakla birlikte oligodendrogliom görünüm olarak lenfomalara daha yakın morfolojide olabilir. Gliyal tümörlerde görülen mikrovasküler proliferasyon ve psödopalisad yapan nekroz lenfomalarda görülmez. Gliyal tümörlerde ise damar duvarı invazyonu ve perivasküler konsantrik retikülün lif artışı görülmesi beklenmez.

Metastatik anaplastik karsinomalar sitolojik olarak lenfomalara benziyor olsalar bile genellikle beyin parankimine lenfoma gibi infiltratif yayılım göstermezler. Çoğunlukla kollajenden zengin septumlar arasında koheziv veya diskoheziv guruplar oluştururlar.

İleri yaştaki olgularda infarktüs ile karakterli vasküler lezyonlar ve demiyelinizan hastalıklar makrofajdan ve inflamatuvar hücrelerden zengin görünümde olabilirler. Özellikle öncesinde steroid tedavisi öyküsü varsa bu tip lezyonlar ayırıcı tanıya dahil edilmelidirler. Steroidin tümör hücrelerinde yarattığı lizis bazen tanıyı imkansız kılabilir ve steroid tedavisinin üzerinde bir süre geçtikten sonra ikinci bir biyopsi yapmak bile gerekli olabilir. Eğer olguda serebral herniasyon riski çok yüksek değilse steroid tedavisini biyopsi sonrasına planlamak iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Ayırıcı tanıda immünohistokimya, olasılıklar çerçevesinde planlanan panellerle önemli katkı sağlayabilir. İmmünyetersizliği olan olgularda ise daha geniş bir ayırıcı tanı listesi oluşabilir. Özellikle fırsatçı enfeksiyonların (toksoplazmozis) hatırlanması gereklidir.

Prognoz :

PMSSL’ın gidişatları arasında farklılıklar olmakla birlikte 2 yıllık bir ortalama yaşam süresinden bahsetmek mümkündür. 5 yıllık yaşam süresi olguların ancak %25-30 kadarında görülür AİDS’li olgularda bu süre çok daha kısa olabilir.

PMSSL’nda tümörün histolojik tip ile prognozu arasında bir ilişki olmadığını belirten birçok çalışma olmakla birlikte bu durum tam bir netlik kazanmamıştır. Proliferasyon aktivitesi ile yaşam süresi arasında ilişki olmadığını ileri süren yayınlar mevcuttur. Bu koşullar altında PMSSL’nda subtiplenmenin ve proliferasyon aktivitesini değerlendirmelerinin önemi açık değildir.

Tek kitle lezyonu yapan ve meningeal veya periventriküler tutulumun yapmayan lenfomaların prognozu daha iyi olmaktadır. Ayrıca 60 yaş altı ve immünyetmezliğin olmadığı durumlarda prognozun daha iyi olabileceği bildirilmektedir..

6q kromozom kaybı ile kısa yaşam süresi arasında ilişki kuran bazı yayınların varlığı, genetik aberasyonlarla ilişkili subtiplemenin işe yarayabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar :

- 1) Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood* 1998; 92:1011-1019.
- 2) Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood* 2004; 103:1869-1875.
- 3) Sugita Y, Tokunaga O, Nakashima A, Shigemori M. SHP-1 expression in primary central nervous system B-cell lymphomas in immunocompetent patients reflects maturation stage of normal B cell counterparts. *Pathol Int* 2004; 54:659-666.
- 4) Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Courts C, et al. Absence of immunoglobulin class switch in primary lymphomas of the central nervous system. *Am J Pathol* 2005; 166:1773-1779.
- 5) Zhang SJ, Endo S, Saito T, et al. Primary malignant lymphoma of the brain: frequent abnormalities and inactivation of p14 tumor suppressor gene. *Cancer Sci* 2005; 96:38-41.
- 6) Linnebank M, Schmidt S, Kolsch H, et al. The methionine synthase polymorphism D919G alters susceptibility to primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90:1969-1971.
- 7) Plotkin SR. Update on primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Neurol*. 2005 Dec;18(6):645-53.
- 8) Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma *J Clin Oncol*. 2006 Mar 10;24(8):1281-8.
- 9) Choi YL, Suh YL, Kim D, Ko YH, Sung CO, Lee JI. Malignant lymphoma of the central nervous system: difficult histologic diagnosis after glucocorticoid therapy prior to biopsy. *Clin Neuropathol*. 2006 Jan-Feb;25(1):29-36.
- 10) Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, Aldape K, Ginzinger D, Batchelor T, Treseler P, Berger Prados M, Karch J, Okada C, Hyun W, Parikh S, Haqq C, Shuman M. Gene expression and angiogenesis in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3716-23. Epub 2006 Jan 17.
- 11) Rubenstein JL, Treseler P, O'Brien JM. Pathology and genetics of primary central nervous system and intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005 Aug;19(4):705-17.
- 12) Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002.
- 13) Kleihues P, Cavenee WK. WHO Pathology and genetics, Tumours of the nervous system. Lyon, IARC Press, 2000.
- 14) Knowles DM. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2001.
- 15) Batjer HH, Loftus CM. Textbook of neurological surgery. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2003.