

# Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego

## Primary central nervous system lymphoma

Justyna Dietczenia, Tomasz Wróbel

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,  
Uniwersytet Medyczny, Wrocław

### Streszczenie

*Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) jest rzadkim nowotworem charakteryzującym się agresywnym przebiegiem i niekorzystnym rokowaniem. Stanowi około 4–6% chłoniaków pozawęzłowych. W 95% przypadków PCNSL rozpoznaje się chłoniak rozlany z dużych komórek B. Do najczęściej występujących objawów u pacjentów z PCNSL należą neurologiczne zmiany ogniskowe, zaburzenia osobowości oraz objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. W leczeniu pierwszej linii u pacjentów z PCNSL stosuje się duże dawki metotreksatu w monoterapii lub w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny. Radioterapii najczęściej poddawani są pacjenci ze zmianami resztkowymi oraz niekwalifikujący się do chemioterapii z nawrotową postacią PCNSL.*

**Słowa kluczowe:** pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego, neurotoksyczność, chemioterapia, radioterapia

*Hematologia 2013; 4, 1: 7–14*

### Abstract

*Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare malignancy with aggressive course and unsatisfactory outcome. This lymphoma represents 4–6% of all extranodal lymphomas. Ninety-five percent PCNSLs are diffuse large B-cell lymphomas. The most common symptoms are: focal deficits, personality changes and increased intracranial pressure. High-dose of methotrexate as monotherapy or in combination with high-dose arabinoside cytosine is the first line treatment in patients with PCNSL. Radiotherapy is the treatment option in patients with residual disease and as a salvage therapy in relapsed patients.*

**Key words:** primary central nervous system lymphoma, neurotoxicity, chemotherapy, radiotherapy

*Hematologia 2013; 4, 1: 7–14*

### Wprowadzenie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) stanowi około 4% nowotworów zloka-

lizowanych śródczaszkowo oraz 4–6% chłoniaków nieziarnicznych zlokalizowanych pozawęzłowo. W ostatniej dekadzie XX wieku stwierdzono częstsze jego występowanie, co prawdopodobnie wiąże się ze wzrostem liczby zakażeń wirusem ludzkiego

**Adres do korespondencji:** Justyna Dietczenia, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 71 784 27 55, faks: 71 784 01 12, e-mail: justynadietczenia@go2.pl

niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Najczęściej PCNSL występuje w obrębie półkul mózgowych, ale może także zajmować rdzeń kręgowy, gałkę oczną, nerwy czaszkowe oraz opony mózgowo-rdzeniowe [1]. Diagnostyka i leczenie PCNSL mają charakter interdyscyplinarny i wymagają współpracy specjalistów z zakresu neurologii, neurochirurgii, radiologii i hematologii. W porównaniu z pacjentami z innymi podtypami pozawęzłowych chłoniaków nieziarniczych efekty leczenia PCNSL nie są zadowalające. Chorzy na PCNSL często są w złym stanie ogólnym, co uniemożliwia im udział w prospektywnych badaniach, które stałyby się podstawą do określenia standardów postępowania w tej jednostce chorobowej. Podstawą aktualnych wytycznych dotyczących leczenia PCNSL jest zaledwie kilka randomizowanych badań klinicznych oraz wielośrodkowych retrospektywnych analiz [1, 2].

### Etiologia PCNSL

W ponad 90% przypadków PCNSL wywodzi się z limfocytów B CD20+. Mechanizmu infiltracji nowotworowych limfocytów B do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) dotychczas nie wyjaśniono. W jednej z hipotez zakłada się obecność specyficznych receptorów powierzchniowych na komórkach chłoniakowych, dzięki którym migrują one do OUN. Zgodnie z alternatywnym wyjaśnieniem dochodzi do transformacji nowotworowej limfocytów przebiegającej śródnaczyniowo, w obrębie OUN [1, 3]. W przypadku stanów upośledzonej odporności, w tym w przebiegu zakażenia HIV, w patogenezie PCNSL istotną rolę odgrywa wirus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), którego materiał genetyczny stwierdza się u niemal wszystkich pacjentów zakażonych HIV [4].

### Typy histologiczne oraz zaburzenia molekularne w PCNSL

W 95% przypadków PCNSL to chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) z ekspresją markerów charakterystycznych dla linii B, tj. CD19, CD20, CD22 i CD79a. Ekspresja antygenu CD10 występuje w mniej niż 10% przypadków. Indeks proliferacyjny Ki67 wynosi zwykle ponad 40%, ale możliwe są także przypadki, w których osiąga wartości przekraczające 90% [5]. Jak wykazała analiza materiału histopatologicznego grupy 83 chorych na PCNSL, dominującym podtypem molekularnym jest typ DLBCL-ABC (ABC, *activated B-cell like*) wykazujący immunofe-

notyp CD10(-), MUM1(+) [6]. Pozostałe przypadki PCNSL obejmują: chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt's lymphoma*), chłoniaka limfoblastycznego (LBL, *lymphoblastic lymphoma*), chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) oraz chłoniaka z małych limfocytów B (B-SLL, *small lymphocytic lymphoma B*). Pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego wywodzące się z limfocytów T obserwuje się u około 2% chorych [7].

Badania molekularne i cytogenetyczne w PCNSL wskazują na występowanie wielu interesujących zaburzeń obejmujących mutacje somatyczne i rearanżacje genowe. U ponad połowy pacjentów z PCNSL stwierdzono obecność mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji cyklu komórkowego. Delecję lub metylację genu kodującego białko p16 obserwowano u 50–66% chorych na PCNSL, natomiast delecję lub hipermetylację genu kodującego białko p14 stwierdzono u 56% pacjentów. Natomiast dwie wyżej wymienione delecje występują w 1/3 przypadków [8]. Do potwierdzonych zaburzeń onkogenów i genów supresorowych należą nieprawidłowości w obrębie *CMYC13*, *PAX5*, *PIM1*, *PRDM11* i *TTF*. W PCNSL stwierdzono również wzmożoną ekspresję *XB1* oraz *ATF-6* — czynników transkrypcyjnych regulujących białkowe kaskady sygnałowe [9]. W przebiegu PCNSL dochodzi do wielu zaburzeń szlaków komórkowych z udziałem czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*), *CARD11*, *MALT1* i *p50* [10, 11]. Ponadto na komórkach chłoniakowych wykazano koekspresję *CXCL9/CXCL12*, która odpowiada za stymulację nacisku nowotworowych limfocytów [12].

### Objawy kliniczne i diagnostyka PCNSL

Pierwsza kliniczna manifestacja PCNSL może obejmować objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub deficytu neurologicznego. Do najczęściej występujących nieprawidłowości należą niedowład połowiczy, zmiana zachowania, zaburzenia funkcji poznawczych i wyższych czynności nerwowych. Rzadziej pojawiają się: zespół mózdkowy, uszkodzenie nerwów czaszkowych, napady drgawkowe, zaburzenia widzenia, zaburzenia wewnątrzwydzielnicze (moczówka prosta) czy zespół hipowentylacyjny, związany z podwyższonym stężeniem kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym. W 80–90% przypadków PCNSL występuje w obrębie półkul mózgowych; lokalizacja wewnątrzgałkowa dotyczy 10–20% pacjentów. Bezobjawowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, rozpoznawane na podstawie cytologicznego badania płynu mózgowo-rdzeniowego, pojawia się u około

16% chorych. Najrzadszą manifestacją PCNSL jest naciek rdzenia kręgowego, najczęściej w dolnym odcinku szyjnym oraz piersiowym. Zajęcie nerwów rdzeniowych i zwojów nerwowych obserwuje się sporadycznie. Objawy typu B pojawiają się dość rzadko, tj. w około 2% przypadków [2, 3].

W rozpoznaniu PCNSL kluczową rolę odgrywają badania obrazowe oraz biopsja zmiany. Preferuje się rezonans magnetyczny z podaniem środka kontrastowego. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego najczęściej ma postać litej struktury zlokalizowanej w obrębie półkuli mózgu, zwojów podstawy mózgu, spoidła wielkiego mózgu lub okolicy komór mózgu. Guzowi towarzyszy szeroko rozprzestrzeniający się naciek, niezwiązany z uszkodzeniem bariery krew–mózg [13]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przerzuty innych nowotworów, toksoplazmozę, sarkoidozę oraz leukoencefalopatię, zwłaszcza u pacjentów z niedoborami odporności.

Dotychczas za metodę z wyboru, pozwalającą na uzyskanie materiału do badania histopatologicznego, uważano biopsję stereotaktyczną. Jej celem jest pobranie tkanki do oceny histologicznej bez podejmowania próby całkowitego usunięcia zmiany. Całkowita resekcja guza może prowadzić do istotnych ubytków neurologicznych i opóźnienia właściwej terapii u chorego. Jak wykazała metaanaliza oparta na przeglądzie około 50 publikacji, całkowita resekcja zmiany nowotworowej nie przynosi korzyści chorym i nie wpływa na czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [14]. Jednak w ostatnio opublikowanych wynikach badania III fazy *German PCNSL Study Group*, obejmującego 526 pacjentów, dowiedziono, że zarówno przeżycie bez progresji choroby (PFS, *progression free survival*), jak i OS są istotnie dłuższe u chorych poddanych częściowej lub całkowitej resekcji guza w porównaniu z chorymi, u których wykonano jedynie biopsję. Dane te kwestionują dotychczasowy standard diagnostyczny szczególnie w przypadkach pojedynczej zmiany w OUN [15].

U większości pacjentów z podejrzeniem PCNSL rutynowo stosuje się steroidy, które poprawiają stan neurologiczny chorego i zmniejszają ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Należy jednak pamiętać o tym, że w związku z efektem cytolitycznym steroidy mogą się przyczyniać do fałszywie ujemnego wyniku biopsji, dlatego należy je odstawić 7–10 dni przed planowanym zabiegiem [16]. Podawanie steroidów w czasie leczenia PCNSL powinno być modyfikowane zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

## Stadia zaawansowania i czynniki prognostyczne w PCNSL

Celem określenia stadium zaawansowania PCNSL jest ocena zajęcia narządów poza OUN. Zmiany zlokalizowane poza OUN stwierdza się u 4–12% pacjentów [17]. U wszystkich chorych na PCNSL oprócz badań obrazowych należy wykonać badanie okulistyczne z oceną dna oka, punkcję lędźwiową oraz ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego wraz z oceną cytologiczną i immunofenotypową.

Rola pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) w ocenie zaawansowania choroby u pacjentów z PCNSL jest niejednoznaczna. W jednym z badań retrospektywnych, w którym analizowano przydatność PET/CT, u 7% chorych stwierdzono zajęcie innych narządów poza OUN, natomiast u 13% uzyskano wyniki fałszywie dodatnie [18].

Na przebieg kliniczny PCNSL wpływa wiele różnych parametrów. Według IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) do niekorzystnych czynników prognostycznych w PCNSL należą: wiek powyżej 60 lat, punktacja w ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) powyżej 1, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zajęcie głębokich struktur mózgu (okolice okołokomorowe, pień mózgu, mózdzek). Na podstawie powyższych parametrów wyodrębniono trzy zasadnicze grupy ryzyka: ryzyko niskie (0–1 czynników), ryzyko pośrednie (2–3 czynniki) oraz ryzyko wysokie (4–5 czynników) [19]. Skala Nottingham/Barcelona uwzględnia znaczenie trzech elementów — wieku, stanu klinicznego oraz stopnia rozprzestrzeniania się chłoniaka w obrębie struktur mózgu [20]. Natomiast w MSKCCPS (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Score*), biorąc pod uwagę wiek i stan sprawności Karnofsky’ego (KPS, *Karnofsky performance score*), wyodrębnia się trzy grupy chorych: poniżej 50. roku życia, powyżej 50. roku życia i z punktacją w KPS powyżej 70 oraz powyżej 50. roku życia i z punktacją w KPS poniżej 70 [21].

## Leczenie PCNSL

Leczenie PCNSL nadal budzi kontrowersje i stanowi przedmiot wielu dyskusji, a stosowane obecnie strategie terapeutyczne u chorych na

PCNSL są oparte na wynikach nielicznych badań prospektywnych, metaanaliz oraz badań retrospektywnych.

Wybór optymalnego postępowania u chorych na PCNSL zależy od wielu czynników, takich jak stan kliniczny chorego, wiek czy obecność schorzeń współistniejących. Terapia PCNSL jest związana z dużą neurotoksycznością, dlatego klinicyści często stają przed dylematem intensyfikacji leczenia przy znacznym ryzyku powikłań, zwłaszcza u starszych pacjentów.

### Chemioterapia w PCNSL

Kluczową rolę w leczeniu PCNSL odgrywa chemioterapia. Jej skuteczność zależy od wielu czynników, z których najważniejszym jest zdolność przenikania przez barierę krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*). Większość protokołów stosowanych w terapii PCNSL zawiera cytostatyki penetrujące do OUN w dawkach konwencjonalnych (steroidy, niektóre leki alkilujące, np. temozolomid, tiotepa) oraz leki, które przechodzą przez BBB w stopniu małym lub średnim, ale w przypadku zastosowania dużych dawek ich biodostępność w OUN znacznie się zwiększa (metotreksat, arabinozyd cytozyny [Ara-C]).

W leczeniu pierwszej linii u chorych z PCNSL stosuje się duże dawki metotreksatu (HD-MTX, *high-dose methotrexate*) — albo w monoterapii, albo w skojarzeniu z innymi cytostatykami i radioterapią OUN. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu MTX w monoterapii wynosi 52–88%, natomiast w przypadku stosowania protokołów skojarzonych — 70–94% [1]. Optymalna dawka metotreksatu oraz czas wlewu cytostatyku nie są jednoznacznie zdefiniowane, ale wiadomo, że minimalna dawka przenikająca przez BBB wynosi 1 g/m<sup>2</sup>. Glass i wsp. [22] u 25 chorych na PCNSL stosowali MTX w dawce 3,5 g/m<sup>2</sup>, uzyskując remisję całkowitą (CR, *complete remission*) u 14 z nich, natomiast remisję częściową (PR, *partial remission*) u 8 chorych z medianą przeżycia wynoszącą 33 miesiące. W dużym wielośrodkowym badaniu chorzy otrzymywali 5 cykli MTX w dawce 2,5 g/m<sup>2</sup> z winkrystyną i prokarbazyną, a następnie poddawano ich radioterapii OUN (45 Gy). Po zakończeniu radioterapii u wszystkich pacjentów zastosowano duże dawki Ara-C. U 58% chorych obserwowano CR, natomiast u 36% PR. Mediana OS wynosiła 36,9 miesiąca. Ważnym czynnikiem prognostycznym okazał się wiek chorych. U pacjentów poniżej 60. roku życia mediana przeżycia wynosiła 50,4 miesiąca w porównaniu z 21,8 miesiąca u starszych chorych. Protokół ten wiązał się jednak z wysokim

stopnia toksycznością. Późną neurotoksyczność potwierdzono u 15% pacjentów [23]. W badaniu IELSG porównywano skuteczność MTX w dawce 3,5 g/m<sup>2</sup> w monoterapii z MTX w tej samej dawce w skojarzeniu z Ara-C w dawce 2,0 g/m<sup>2</sup>. W badaniu uczestniczyło 79 chorych na PCNSL. W obu grupach chorych po 4 cyklach chemioterapii stosowano radioterapię OUN. Okazało się, że dodanie Ara-C do MTX zwiększyło odsetek CR (46% v. 18%) oraz odsetek 3-letnich przeżyć (46% v. 32%) [24]. W innym badaniu oceniano skuteczność leczenia za pomocą HD-MTX/Ara-C w połączeniu z tiotepą. Po zakończeniu chemioterapii chorych poddawano radioterapii OUN. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w tej grupie chorych wynosił 35%, a tolerancja terapii i toksyczność były porównywalne z obserwowanymi w przypadku stosowania protokołu HD-MTX/Ara-C [25].

Chemioterapia według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) stanowi jeden z elementów standardowego leczenia chorych na DLBCL, jednak w populacji pacjentów z zajęciem OUN nie wykazuje wystarczającej aktywności. Jego początkowa skuteczność może być wynikiem przerwania przez proces nowotworowy BBB, co ułatwia penetrację leków do OUN. Jednak, po zmniejszeniu masy guza, BBB ulega normalizacji i kontynuacja chemioterapii nie przynosi efektów [26]. Dodanie CHOP do HD-MTX wiąże się z większą toksycznością i nie przynosi lepszych rezultatów niż HD-MTX w monoterapii [27]. Rola rytuksymabu w leczeniu OUN-DLBCL pozostaje dyskusyjna w związku ze złą penetracją przeciwciała anti-CD20 do OUN. Obiecujące efekty powoduje zastosowanie rytuksymabu w monoterapii, jak również w skojarzeniu z MTX, w przypadku nawrotowego lub opornego PCNSL. W ramach prospektywnego badania II fazy grupa 40 chorych na PCNSL otrzymała 4–6 cykli MTX w dawce 8 g/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w terapii indukcyjnej. Następnie pacjenci, u których uzyskano odpowiedź, byli kwalifikowani do terapii podtrzymującej MTX (dawka 8 g/m<sup>2</sup>, 4 cykle). Po zakończeniu indukcji odsetek CR i PR wynosił 80%, natomiast mediana OS — 33,5 miesiąca [28, 29].

Zajęcie gałki ocznej to jedna z charakterystycznych lokalizacji PCNSL. Mimo udokumentowanej skuteczności terapii MTX i Ara-C w wewnątrzgałkowym PCNSL relatywnie często dochodzi do wznowy choroby, dlatego w tej grupie pacjentów zaleca się chemioterapię opartą na HD-MTX, a następnie radioterapię zajętego obszaru [30]. Dogałkowe podawanie MTX wykazuje wysoki stopień aktywności (100% CR), ale nie wpływa na czas OS

i wiąże się z dużym odsetkiem działań niepożądanych, występujących aż u około 73% chorych [31]. Potwierdzono natomiast, że dogątkowa iniekcja rytuksymabu jest procedurą bezpieczną i skuteczną [32].

Znaczenie dokanałowego podawania cytostatyków w populacji chorych na PCNSL pozostaje niejednoznaczne. Płyn mózgowo-rdzeniowy może stanowić rezerwar komórek nowotworowych, co może zwiększać ryzyko niepowodzenia stosowanego leczenia systemowego. W dwóch dużych retrospektywnych badaniach nie wykazano korzyści u chorych, u których oprócz terapii systemowej HD-MTX wykonywano punkcje lędźwiowe z podażą leków [3, 33]. Wydaje się, że w przypadku stosowania HD-MTX/Ara-C przenikających przez BBB dodatkowa terapia dokanałowa nie ma istotnego znaczenia. Jednak w retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) dowiedziono, że dokanałowe podawanie liposomalnej cytarabiny w połączeniu z intensywnym leczeniem systemowym przynosi korzyści zarówno chorym na PCNSL, jak i pacjentom z wtórnym zajęciem OUN [34].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o zastosowaniu systemu cewników w celu dokomorowego podawania cytostatyków chorym na PCNSL. Cewniki dokomorowe zwykle zakłada się w czasie zabiegu biopsji stereotaktycznej. Pels i wsp. [35] zastosowali system dokomorowego podawania cytostatyków u 65 chorych na PCNSL. Pacjenci, oprócz systemowej chemioterapii HD-MTX, Ara-C, winkrystyny, ifosfamidu i deksametazonu, otrzymywali dokomorowo prednizolon, MTX oraz Ara-C. Odsetek CR i PR wyniósł 71%. Nie zaobserwowano zwiększonej neurotoksyczności związanej z leczeniem, problemem okazały się natomiast zakażenia u 19% pacjentów, do których dochodziło w czasie zakładania cewnika dokomorowego.

Należy również wspomnieć o próbach odwracalnego przerwania BBB wskutek dotętniczego podawania mannitolu poprzedzającego dotętniczną chemioterapię w celu zwiększenia stężenia, a tym samym aktywności cytostatyków w OUN. W ośrodkach, w których stosowano taką strategię, uzyskano CR u 58% chorych na PCNSL, natomiast odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (EFS, *event free survival*) w badanej grupie wyniósł 31% [36].

Podsumowując, terapia skojarzona HD-MTX/Ara-C pozostaje optymalnym postępowaniem terapeutycznym u młodszych chorych. W populacji pacjentów starszych leczenie powinno się opierać na HD-MTX, ewentualnie w skojarzeniu z innymi lekami przenikającymi przez BBB, takimi jak temozolomid czy tiotepa.

## **Radioterapia w PCNSL**

Radioterapię OUN w przebiegu PCNSL jako jedyną opcję terapeutyczną stosuje się rzadko, ponieważ odpowiedź na leczenie jest krótkotrwała, a mediana przeżycia wynosi zaledwie 10–18 miesięcy [37]. Optymalna dawka promieniowania pozostaje dyskusyjna, jednak wartości rzędu 40–50 Gy pozwalają na uzyskanie CR w 19% przypadków. Dawki powyżej 50 Gy są związane z większą neurotoksycznością [38, 39].

W randomizowanym badaniu, w grupie 551 chorych na PCNSL, oceniano skuteczność radioterapii w dawce 45 Gy stosowanej jako leczenie konsolidujące po uzyskaniu CR. W leczeniu indukującym chorzy otrzymywali HD-MTX (4 g/m<sup>2</sup>), a następnie pacjenci, których zakwalifikowano do radioterapii, zostali poddani napromienianiu OUN w dawce 45 Gy. Chorzy w grupie niepoddanej radioterapii, którzy nie uzyskali CR, byli dodatkowo leczeni HD-Ara-C. Okazało się, że w grupie pacjentów poddanych napromienianiu OUN mediana czasu PFS była dłuższa (18 miesięcy *v.* 12 miesięcy) niż w grupie chorych niepoddanych radioterapii. Nie wykazano jednak istotnej różnicy w odniesieniu do OS. U chorych poddawanych radioterapii częściej obserwowano neurotoksyczność [40]. Skojarzenie HD-MTX z radioterapią OUN wiąże się z wysokiego stopnia neurotoksycznością, szczególnie u chorych po 60. roku życia. Abrey i wsp. [41] zaobserwowali, że u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 60 lat, po zakończeniu leczenia systemowego oraz radioterapii pojawiły się objawy neurotoksyczności pod postacią demencji, ataksji lub nietrzymania moczu. Mediana czasu wystąpienia tych powikłań wynosiła 13 miesięcy od momentu rozpoznania PCNSL.

Radioterapia OUN jako postępowanie konsolidujące po chemioterapii pozostaje kwestią niejednoznaczną i powinna być rozważana u chorych z obecnością zmian resztkowych po zakończonym leczeniu systemowym. Napromienianie OUN stosuje się natomiast u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii, jak również jako leczenie paliatywne w przypadku nawrotowego/opornego PCNSL. Należy również pamiętać o odległej neurotoksyczności po zastosowanej radioterapii, głównie pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych.

W przypadku chłoniaków indolentnych, takich jak: MZL, SLL czy też chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*), radioterapia stanowi podstawową opcję terapeutyczną. Doświadczenia z HD-MTX w tej grupie chorych wskazują na niską efektywność chemioterapii [42].

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie w pierwotnym chłoniaku ośrodkowego układu nerwowego (źródło [50])

Table 1. Response criteria for primary central nervous system lymphoma (source [50])

Odpowiedź	Badanie obrazowe OUN	Dawka steroidów	Badanie okulistyczne	Cytologia płynu mózgowo-rdzeniowego
Remisja całkowita	Bez nieprawidłowości	Bez steroidów	Stan prawidłowy	Ujemna
Niepotwierdzona remisja całkowita	Bez nieprawidłowości lub niewielkie odchylenia od stanu prawidłowego	Bez steroidów	Stan prawidłowy lub niewielkie zmiany w nabłonku barwnikowym siatkówki	Ujemna
Remisja częściowa	Zmniejszenie rozmiarów guza o 50%	Nieistotna	Zmiany w nabłonku barwnikowym siatkówki ± Naciek siatkówki Zmiany w komórkach ciała szklistego	Zmiany utrwalone lub podejrzenie nacieku
Progresja choroby	Zwiększenie rozmiarów guza o 25% Nowe zmiany badania w obrazowym OUN	Nieistotna	Nawrót zmian lub nowe zmiany w obrębie gałki ocznej	Zmiany nawracające lub naciek

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

### Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w PCNSL

Megachemioterapię wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HDC/auto-HSCT, *high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation*) u chorych na PCNSL stosuje się w celu intensyfikacji leczenia i przełamania oporności. U chorych z nawrotową i/lub oporną postacią PCNSL zastosowanie HDC/auto-HSCT pozwala uzyskać CR w 60% przypadków, natomiast 2-letnie OS obserwuje się u 45% chorych. Śmiertelność związana z procedurą HDC/auto-HSCT w przypadkach nawrotowych/opornych wynosi 16%, natomiast neurotoksyczność stwierdza się u 12% pacjentów [43]. Jako terapia pierwszej linii auto-HSCT było przedmiotem kilku badań klinicznych II fazy, których wyniki sugerują korzystny efekt u młodych chorych [44]. Jednak końcowe rezultaty mogą być dyskusyjne ze względu na różne protokoły stosowane w trakcie indukcji i konsolidacji przed HDC/auto-HSCT. W kondycjonowaniu przed HDC/auto-HSCT u chorych na PCNSL zaleca się zastosowanie schematów zawierających tiotepę i busulfan oraz schemat BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan). Busulfan, tiotepa i karmustyna cechują się dobrą penetracją do OUN, a ich stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągają 50–80% stężenia w surowicy [45]. Obecnie procedury HDC/auto-HSCT stosuje się głównie u chorych z nawrotową/oporną postacią PCNSL.

### Leczenie starszych chorych na PCNSL

Liczna grupa pacjentów z PCNSL to chorzy, którzy ukończyli 60 lat. Większość z nich jest leczona tylko radioterapią ze względu na dużą toksyczność chemioterapii opartej na HD-MTX. Wyniki niektórych badań sugerują jednak, że nawet starsi chorzy mogą tolerować chemioterapię opartą na HD-MTX, a podstawą ich kwalifikacji do leczenia powinny być stan ogólny i obecność schorzeń współistniejących. Zastosowanie MTX w dawce 1,3 g/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z lekiem alkilującym pozwala uzyskać medianę przeżycia 14–36 miesięcy w tej populacji chorych [46, 47].

### Terapia ratunkowa w PCNSL

W praktyce klinicznej leczenie ratunkowe u pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami PCNSL zależy od wielu czynników, takich jak: wiek i stan ogólny chorego, rodzaj poprzedniej terapii i czas, który upłynął od jej zastosowania oraz lokalizacja nacieku nowotworowego. W przypadku nieskuteczności samej chemioterapii pacjenta kwalifikuje się do radioterapii.

W reindukcji u chorych z nawrotem PCNSL można zastosować HD-MTX. Inną opcję terapeutyczną stanowi temozolomid — doustny lek alkilujący, szeroko stosowany w neuroonkologii. U pacjentów z PCNSL opornym na HD-MTX odsetek CR po podaniu temozolomidu wynosił 31% [48]. Inhibitor topoizomerazy I — topotekan jest kolejnym przykładem leku aktywnego w opornych

PCNSL i podejmuje się próby leczenia z jego zastosowaniem [49].

### Ocena odpowiedzi w PCNSL

Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowała międzynarodowa grupa specjalistów z różnych dziedzin: hematologów, onkologów, radiologów, neurologów oraz neurochirurgów (*International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group*). Obejmują one wyniki badań neuroobrazowych, konieczność stosowania steroidów, badanie okulistyczne oraz cytologię płynu mózgowo-rdzeniowego [50]. Kryteria oceny na terapię w PCNSL przedstawiono w tabeli 1.

### Podsumowanie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego to nowotwór układu chłonnego, którego właściwe rozpoznanie niejednokrotnie wiąże się z dużymi problemami diagnostycznymi i dylematami terapeutycznymi. Przebieg PCNSL zwykle jest agresywny, a wyniki leczenia — niezadowolające. Podstawą aktualnych standardów dotyczących diagnostyki i terapii PCNSL jest kilka prób klinicznych oraz własne doświadczenia ośrodków onkohematologicznych. Postępowanie w przypadku PCNSL wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin, a decyzje dotyczące leczenia nierzadko wymagają dokonania wyboru między intensyfikacją terapii a neurotoksycznością.

### Piśmiennictwo

- Ferreri A.J., Abrey L.E., Blay J.Y. i wsp. 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: 2407–2414.
- Rubenstein J., Ferreri A.J., Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 43–51.
- DeAngelis L.M. Primary central nervous system lymphoma. *J. Neurol. Neurosurg.* 1999; 66: 699–701.
- Cinque P., Brytting M., Vago L. i wsp. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of central nervous system. *Lancet* 1993; 342: 398–401.
- Harris N.L. Mature B-cell neoplasms in WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 2001: 119–185.
- Camilleri-Broët S., Crinière E., Broët P. i wsp. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; 107: 190–196.
- Ferreri A.J., Reni M., Pasini F. i wsp. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58: 1513–1520.
- Ferreri A.J., Reni M., Dell'Oro S. i wsp. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *J. Hematol.* 2003; 4: 57–62.
- Iwakoshi N.N., Lee A.H., Vallabhajosyula P., Otipoby K.L., Rajewsky K., Glimcher L.H. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 321–329.
- Courts C., Montesinos-Rongen M., Martin-Subero J.I. i wsp. Transcriptional profiling of the nuclear factor-kappa B pathway identifies a subgroup of primary lymphoma of the central nervous system with low BCL10 expression. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66: 230–237.
- Montesinos-Rongen M., Schmitz R., Brunn A. i wsp. Mutations of CARD11 but not TNFAIP3 may activate the NF-kappa B pathway in primary CNS lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2010; 120: 529–535.
- Venet D., Ponzoni M., Schiraldi M. i wsp. Perivascular expression of CXCL9 and CXCL12 in primary central nervous system lymphoma: T-cell infiltration and positioning of malignant B cells. *Int. J. Cancer* 2010; 127: 2300–2312.
- Kuker W., Nagele T., Korfel A. i wsp. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J. Neurooncol.* 2005; 72: 169–177.
- Reni M., Ferreri A.J., Garancini M.P., Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of critical review of the literature. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 227–234.
- Weller M., Martus P., Roth P. i wsp. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-Oncol.* 2012; 14: 1481–1484.
- Bromberg J.E., Siemers M.D., Taphoorn M.J. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002; 59: 762–764.
- Ferreri A.J., Reni M., Zoldan M.C., Terreni M.R., Villa E. Importance of complete staging in nonhodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996; 77: 827–833.
- Mohile N.A., De Angelis L.M., Abrey L.E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncol.* 2008; 10: 223–228.
- Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. i wsp. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the international extranodal lymphoma study group experience. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 266–272.
- Bessell E.M., Graus F., Lopez-Guillermo A. i wsp. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 501–508.
- Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. i wsp. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5711–5715.
- Glass J., Gruber M.L., Cher L. i wsp. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J. Neurosurg.* 1994; 81:188–195.
- DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. i wsp. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4643–4648.
- Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. i wsp. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–1520.
- Ferreri A.J., Licata G., Foppoli M. i wsp. Clinical relevance of the dose of cytarabine in the upfront treatment of primary CNS lymphoma.

- phomas with methotrexate-cytarabine combination. *Oncologist* 2011; 16: 336–341.
26. Mead G.M., Bleeher N.M., Gregor A. i wsp. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1359–1370.
  27. Glass J., Shustik C., Hochberg F.H., Cher L., Gruber M.L. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and dexamethasone (MCHOD). *J. Neurooncol.* 1996; 30: 257–265.
  28. Batchelor T.T., Lesser G.J., Grossman S.A. Rituximab monotherapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: abstrakt 2043.
  29. Shah G.D., Yahalom J., Correa D.D. i wsp. Combined immunotherapy with reduced whole brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2528–2534.
  30. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. i wsp. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 531–538.
  31. Smith J.R., Rosenbaum J.T., Wilson D.J. i wsp. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002; 109: 1709–1716.
  32. Ity S., Pulido J.S. Rituximab for intraocular lymphoma. *Retina* 2009; 29: 129–132.
  33. Khan R.B., Shi W., Thaler H.T., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J. Neurooncol.* 2002; 58: 175–178.
  34. Jurczak W., Giza A., Fornagiel T. i wsp. Lyosomal cytarabine in the treatment and prophylaxis of CNS lymphoma — long-term results of 120 patients treated in PLRG centers. Abstract 788. EHA Congress Amsterdam 2012.
  35. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. i wsp. Primary central nervous system lymphoma: results of a primary and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4489–4495.
  36. Angelov L., Doolittle N.D., Kraemer D.F. i wsp. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3503–3509.
  37. Nelson D.F. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J. Neurooncol.* 1999; 43: 241–247.
  38. Hottinger A.F., DeAngelis L.M., Yahalom J., Abrey L.E. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69: 1178–1182.
  39. Nelson D.F. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J. Neurooncol.* 1999; 43: 241–247.
  40. Thiel E., Korfel A., Martus P. i wsp. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1036–1047.
  41. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 859–863.
  42. Jahnke K., Korfel A., O'Neil B.P. i wsp. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 755–762.
  43. Soussain C., Hoang-Xuan K., Taillandier L. i wsp. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2512–2518.
  44. Ferreri A.J., Crocchiolo R., Assanelli A., Govi S., Reni M. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and options. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 2042–2047.
  45. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. i wsp. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4151–4156.
  46. Ng S., Rosenthal M.A., Ashley D., Cher L. High-dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro-Oncol.* 2000; 2: 40–44.
  47. Plotkin S.R., Betensky R.A., Hochberg F.H. i wsp. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5643–5646.
  48. Reni M., Zaja F., Mason W. i wsp. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 864–867.
  49. Fischer L., Thiel E., Klasen H.A. i wsp. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1141–1145.
  50. Abrey L.E., Batchelor T.T., Andrés J.M. i wsp. Report of an International Workshop to standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5034–5043.