

Michał Osowiecki, Beata Ostrowska, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego — przegląd aktualnych metod leczenia

Primary central nervous system lymphoma — a review of current therapeutic strategies

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Osowiecki M, Ostrowska B, Walewski J. Primary central nervous system lymphoma — a review of current therapeutic strategies. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 310–316.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Michał Osowiecki
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego,
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: mosowiecki@coi.pl

STRESZCZENIE

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) jest wysoce agresywnym klinicznie chłoniakiem pozawęzłowym umiejscowionym w mózgowiu, rdzeniu, oponach mózgowych, nerwach czaszkowych i/lub gałce ocznej. Stanowi około 3% rozpoznań wszystkich guzów mózgu oraz 2–3% chłoniaków nie-Hodgkina. Aż 95% przypadków PCNSL stanowi chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), pozostałe to chłoniaki wysoce agresywne (chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny) oraz chłoniak strefy brzeżnej i chłoniaki z komórek T. Od lat 70. XX wieku zachorowalność na PCNSL wzrasta. Pomimo wielu podobnych cech w obrazie patomorfologicznym PCNSL rokuje znacznie gorzej od DLBCL, NOS (*not otherwise specified*, inaczej nieokreślony). W aktualnie obowiązującej klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2008) wyróżniono DLBCL CNS jako odrębną jednostkę diagnostyczną.

Słowa kluczowe: chłoniak, ośrodkowy układ nerwowy, metotreksat

ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a highly aggressive extranodal lymphoma subtype arising in the brain parenchyma, spinal cord, meninges, cranial nerves, and/or intraocularly. PCNSL accounts for 3% of brain tumours and 2–3% cases of non-Hodgkin's lymphoma. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a primary diagnosis in 95% of all PCNSL, with highly aggressive lymphomas (Burkitt's lymphoma, lymphoblastic lymphoma) and marginal zone lymphoma (MZL) or T-cell lymphomas accounting for the other 5%. Over the last 40 years, PCNSL rates have been increasing. Although PCNSL shares many histopathological features with DLBCL (not otherwise specified; NOS), its prognosis is generally far worse. The current WHO 2008 classification for cancers of the haematopoietic system and lymphomas assigns DLBCL CNS into a distinct diagnostic entity of lymphoma.

Key words: lymphoma, central nervous system, methotrexate

Copyright © 2015 Via Medica

ISSN 2450–1646

www.opk.viamedica.pl

Etiologia i patogenez

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) stanowi 2–3% rozpoznań chłoniaków nie-Hodgkina. 95% przypadków to chłoniak rozlany z komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [1]. Zachorowalność systematycznie wzrasta od lat 70. XX wieku [2]. Etiologia pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) nie jest w pełni poznana. Za najbardziej znaczący czynnik

ryzyka uważa się wrodzony (zespół Wiskotta-Aldricha) lub nabyty stan niedoboru odporności. PCNSL jest chorobą definiującą zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). W tych przypadkach występuje 100-procentowa korelacja z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). W grupie zwiększonego ryzyka znajdują się również pacjenci po przeszczepieniach narządowych. Ryzyko wystąpienia poprzszczepowej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) z zajęciem ośrodkowego

układu nerwowego (OUN) wynosi 2–7% u osób po przeszczepieniu serca, płuca czy wątroby i 1–2% po przeszczepieniu nerki [3]. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego odpowiada podtypowi chłoniaka rozlanego z aktywowanych komórek B, po opuszczeniu ośrodków rozmnażania (ABC DLBCL, *activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma*) — wykazuje ekspresję MUM1+ w około 95%, BCL-6+ — 50–80%, a w około 10% — CD10+ [4]. Ocena molekularna nastręcza wielu trudności z uwagi na zazwyczaj skąpą ilość materiału biopsyjnego. Do najczęściej obserwowanych aberracji chromosomowych (56–79%) należą: delecja części chromosomu 6p21–6p25 obejmującej *locus* HLA (powiązana z cechą oporności na chemioterapię) oraz wygaszenie ekspresji (*silencing*) regulatora cyklu komórkowego *CDKN2A*. Charakterystyczna jest aberrantna aktywacja szlaku NFκβ. Wykazano zwiększenie liczby kopii genu *MALT1*, mutacje aktywujące *CARD11* i *MyD88* [5]. Szereg wymienionych szlaków patogenetycznych może być potencjalnym punktem uchwytu nowych leków ukierunkowanych molekularnie, takich jak: ibrutynib, fostamatynib (receptor komórki B), ruksolitynib (szlak JAK/STAT), lenalidomid, pomalidomid (IRF4/MYC), inhibitory *MALT1* (szlak NFκβ). Z uwagi na odrębność molekularną, gorsze rokowanie oraz konieczność stosowania specyficznych protokołów terapeutycznych w klasyfikacji chłoniaków według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku opisano DLBCL CNS jako odrębną jednostkę chorobową [6].

Objawy kliniczne

Mediana wieku pacjentów w chwili rozpoznania wynosi 56 lat (45–70), z niewielką przewagą mężczyzn. U połowy chorych obserwuje się zaburzenia zachowania i objawy ogniskowe charakterystyczne dla umiejscowienia guza i zajętej struktury OUN (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, wzroku, słuchu i inne). W 35% przypadków występują objawy ciasnoty śródczaszkowej, w 15% — napady padaczkowe, a w 4% — zaburzenia widzenia [7]. W około 70% przypadków w badaniu obrazowym widać pojedynczą zmianę, w przypadku pacjentów z AIDS częściej obserwuje się zmiany mnogie, z najczęstszą lokalizacją w obu półkulach. Około 15–20% zmian wiąże się z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Zajęcie oka dotyczy 10–20% przypadków. Objawy systemowe występują sporadycznie.

Diagnostyka

Objawy kliniczne są niespecyficzne. Podstawowym badaniem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem guza mózgu jest rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic*

resonance imaging) z zastosowaniem znacznika gadolinu. W ponad 95% przypadków PCNSL wykazuje ono charakterystyczne jednorodnie wzmocnienie w okolicy guza. Występowanie martwicy może nasuwać podejrzenie *glioblastoma*. Jak już wspomniano, większość guzów PCNSL u pacjentów immunokompetentnych występuje pojedynczo. Zmiany mnogie częściej dotyczą chorych na AIDS. Nawet w przypadkach zmian radiologicznych bardzo charakterystycznych dla PCNSL wymagana jest biopsja stereotaktyczna opisującej zmiany. Glikokortykosteroidy (GKS) mogą powodować bardzo duże trudności diagnostyczne. W wielu przypadkach stosowania GKS obserwowano spektakularne remisje zmian chorobowych utrudniające biopsje. Może to powodować opóźnienie rozpoznania o tygodnie, a nawet miesiące [8]. Zaleca się odstawienie GKS na 7–10 dni przed planowaną biopsją. Całkowita lub częściowa resekcja guza, przy braku przeciwwskazań, jest również dopuszczalna.

W celu oceny zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego należy wykonać punkcję lędźwiową z pobraniem materiału na badanie cytologiczne i biochemiczne. Z uwagi na wykazaną większą czułość i swoistość wskazane jest również wykonanie badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) [9, 10]. W przyszłości skuteczną i powszechną metodą diagnostyczną może stać się wykrywanie w CSF mikroRNA (miRNA). Jest to krótki, niekodujący odcinek RNA, którego nadmierna ekspresja wiąże się z występowaniem wielu nowotworów. Dla PCNSL charakterystyczne jest występowanie w CSF podtypów *miR-21*, *miR-19b* i *miR92a* wykrywanych metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (qRT-PCR, *quantitative real-time polymerase chain reaction*). Wykazano ponad 95-procentową czułość i swoistość testu na obecność miRNA potwierdzającego rozpoznanie PCNSL [11]. U około 4–12% pacjentów z podejrzeniem PCNSL występują ogniska choroby poza OUN, dlatego należy wykonać tomografię komputerową całego ciała [12]. Zgodnie z nową klasyfikacją Lugano bardziej czułym — i aktualnie zalecanym badaniem — jest FDG-PET-TK [13]. Dalsza diagnostyka obejmuje badania neurologiczne, okulistyczne (z zastosowaniem lampy szczelinowej), morfologię krwi [z oceną stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz badaniami wirusologicznymi], badanie ultrasonograficzne (USG) jąder. Zajęcie szpiku w przypadkach podejrzenia PCNSL występuje u około 1% chorych, dlatego też biopsja szpiku nie jest wymagana, w szczególności jeżeli wynik badania PET-TK jest negatywny.

Czynniki rokownicze

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) w przypadku chłoniaków

agresywnych nie ma bezpośredniego przełożenia na rokowanie w PCNSL. Międzynarodowa Grupa Robocza Chłoniaków Pozawęzłowych (IELSG, *International Extranodal Lymphoma Study Group*) na podstawie retrospektywnej oceny 378 pacjentów z rozpoznaniem PCNSL z 23 ośrodków opracowała system prognostyczny opierający się na ocenie 5 zmiennych związanych z gorszym rokowaniem. Są to: wiek powyżej 60 lat, stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) większy od 1, stężenie LDH powyżej normy, podwyższone stężenie białka w CSF, zajęcie głębokich struktur mózgowia (obszary okołokomorowe, jądra podstawy, pień mózgu, mózdzek). U pacjentów z czynnikami 0–1, 2–3, 4–5 wykazano 2-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) wynoszące odpowiednio 80%, 48% i 15% [14]. System ten obecnie stosuje się rzadko, ponieważ wraz ze wzrostem skuteczności nowych metod leczenia zmniejszyło się znaczenie rokownicze takich cech, jak umiejscowienie choroby, LDH i stężenie białka w CSF. Innym powszechnie stosowanym systemem jest *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model* opracowany w Stanach Zjednoczonych na podstawie retrospektywnej analizy 338 pacjentów z rozpoznaniem PCNSL, w której wykazano wysoce znamienne prognostycznie znaczenie wieku (≤ 50 rz. vs. > 50 rz.) i stopnia sprawności [według skali Karnofsky'ego (KPS, *Karnofsky Performance Score*) $\geq 70\%$ vs. $< 70\%$]. Na podstawie tych dwóch kryteriów zdefiniowano trzy grupy ryzyka: niskie (wiek ≤ 50 lat), średnie (wiek > 50 lat i KPS $\geq 70\%$) oraz wysokie (wiek > 50 lat i KPS $< 70\%$), w których mediana OS wyniosła, odpowiednio, 5,2; 2,1; 0,8 roku [15].

Leczenie

Radioterapia

Podstawową metodą terapii u pacjentów z rozpoznaniem PCNSL była wcześniej radioterapia całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*). Użytkiwane w wyniku jej stosowania bardzo dobre efekty w zakresie osiągniętych remisji były jednak bardzo krótkie, z medianą OS wynoszącą około 12 miesięcy [16, 17]. Szybkie nawroty miejscowe, brak kontroli choroby poza polem napromieniania, jak również bardzo nasiloną neurotoksyczność radioterapii wymusiły konieczność poszukiwania innych sposobów leczenia [7, 18]. Już w latach 70. XX wieku wykazano wysoką skuteczność terapii metotreksatem (MTX) w PCNSL [19]. DeAngelis i wsp. opublikowali wyniki leczenia 31 pacjentów z rozpoznaniem PCNSL z zastosowaniem schematu skojarzonego MTX (1 g/m²) dożylnie, MTX dokomorowo z następową WBRT, a następnie wysokie dawki arabinozydu cytozyny (Ara-C). Radioterapię całego mózgowia jako monoterapię zastosowano u 16 pacjentów.

Mediana OS w grupie leczenia skojarzonego wynosiła 42,5 miesiąca, a w grupie WBRT — 21,7 miesiąca [20]. Zapoczątkowało to okres opracowywania schematów wielolekowych z zastosowaniem uzupełniającej WBRT.

Duży problem terapeutyczny stanowi neurotoksyczność radioterapii stosowanej samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym. WBRT wpływa negatywnie na funkcje poznawcze mózgu, zwłaszcza w starszej grupie pacjentów (> 60 rz.). Powoduje także nietrzymanie moczu, zaburzenia chodu, mowy. Dolegliwości te w konsekwencji doprowadzają do utraty samodzielności przez chorych [21]. Biorąc pod uwagę coraz dłuższy okres przeżycia, poszukuje się schematów leczenia, które maksymalizowałyby efekt terapeutyczny bez negatywnego wpływu WBRT na funkcjonowanie pacjenta. W grupie chorych bez zastosowanej WBRT po 12 latach obserwacji po leczeniu zaobserwowano zachowanie funkcji poznawczych u większości badanych [22]. Jednym ze sposobów zmniejszenia ryzyka neurotoksyczności jest redukcja dawki WBRT (rWBRT) do dawki 23,4 Gy — tak jak w badaniu Shah i wsp. Po uzyskaniu całkowitej remisji (CR, *complete remission*) po leczeniu z wykorzystaniem rytuksymabu, MTX, prokarbazyny i winkrystyny oraz konsolidacji rWBRT obserwowano 2-letnie OS wynoszące 67%, bez zarejestrowanych przypadków neurotoksyczności [23]. Korfel i wsp. wykazali, że pominięcie WBRT w standardowych dawkach jako leczenia uzupełniającego po indukcji z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej obejmującej MTX nie ma wpływu na OS [24]. Thiel i wsp. także nie wykazali korzyści w zakresie OS po zastosowaniu uzupełniającej WBRT [25]. Trzeba jednak wspomnieć również, że w grupie pacjentów starszych (powyżej 60 lat) zastosowanie konsolidacji WBRT w zredukowanych dawkach wykazuje znacznie gorsze wyniki w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) niż w grupie pacjentów młodszych (3-letnie PFS 53% vs. 88% w grupie < 60 lat). Warto jednak podkreślić, że w tym samym badaniu Morris i wsp. wykazali 3-letnie OS wynoszące 87% w grupie pacjentów po leczeniu R-MPV (rytuksymab, MTX, prokarbazyna, winkrystyna) skojarzonym z rWBRT, z minimalnie zaznaczoną neurotoksycznością [26].

Leczenie chirurgiczne

Jak wcześniej wspomniano, metodą z wyboru pobrania materiału diagnostycznego jest biopsja stereotaktyczna. Jeszcze do niedawna praktycznie wszystkie zalecenia stanowczo odradzały resekcję guza jako metody bez znaczenia w zakresie OS, a potencjalnie zwiększającej ryzyko deficytów neurologicznych w przebiegu pooperacyjnym [27]. Jednak wyniki prospektywnego badania niemieckiej grupy PCNSL (SG-1) wykazały poprawę w zakresie PFS w grupie pacjentów po resekcji guza [28]. Także obserwacje własne potwierdzają korzyść w za-

kresie PFS w związku z resekcją zmiany w OUN [29]. Opierając się na opiniach autorów, można zasugerować, że resekcja guza w granicach bezpiecznych dla pacjenta oraz wykonana z zastosowaniem nowoczesnych metod mapowania neurologicznego wykazuje korzyść terapeutyczną bez szkody dla funkcji neurologicznych pacjenta.

Chemioterapia

Metotreksat (MTX) stanowi podstawową składową wszystkich programów wielolekowych stosowanych w leczeniu PCNSL [18, 30]. U pacjentów w dobrym stanie klinicznym stosuje się dawki MTX co najmniej 3,5 g/m². Wydaje się, że tak duże dawki MTX (HD-MTX) podawane dożylnie eliminują konieczność dodatkowego leczenia dokanałowego [31]. Batchelor i wsp. w prospektywnym badaniu II fazy w ramach konsorcjum *The New Approaches to Brain Tumor Therapy* (NABTT — CNS) wykazali, że stosowanie MTX (8 g/m²) co 2–4 tygodnie pozwala na uzyskanie CR rzędu 52%. Mediana PFS wyniosła 12,8 miesiąca, a OS — 55,4 miesiąca [32]. W 2002 roku opublikowano wyniki badania DeAngelis i wsp. obejmującego 98 chorych, u których po zastosowaniu 5 cykli MTX w dawce 2,5 g/m², winkrystyny, prokarbazyny oraz MTX w dawce 12 mg dokanałowo przeprowadzano uzupełniającą WBRT, a następnie wszystkim pacjentom podawano duże dawki Ara-C jako konsolidację. Uzyskano wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) — 94%, mediana PFS wyniosła 24 miesiące, a mediana OS — 36,9 miesiąca [33]. Te obiecujące wyniki były bodźcem do kolejnych badań, w których oceniano skuteczność innych schematów wielolekowych. Dzięki temu wykazano skuteczność działania poszczególnych leków penetrujących do OUN: tiotepa, busulfan, etopozyd, karmustyna i inne [34, 35]. W badaniu IELSG z randomizacją u 79 pacjentów leczonych MTX i Ara-C w dużych dawkach oraz uzupełniająco WBRT uzyskano czas wolny od niepowodzenia (FFS, *failure-free survival*) 8 miesięcy w porównaniu z 4 miesiącami u chorych nieotrzymujących Ara-C. Całkowite remisje radiologiczne (46% w ramieniu z MTX/Ara-C vs. 18% w ramieniu z MTX) oraz trend poprawy OS w ramieniu skojarzonym dały podstawy do uznania tej kombinacji jako skutecznej metody leczenia PCNSL [36]. W badaniu CALGB 50202 wykazano skuteczność programu z zastosowaniem MTX, temozolamidu, rytuksymabu oraz konsolidacji Ara-C z etopozydem (EA). Takie dwuetapowe leczenie ma na celu zastosowanie kilku skutecznych leków bez wywoływania głębokiej mielosupresji powodującej opóźnienia w pierwszej, najważniejszej fazie terapii. Mediana czasu do progresji (TTP, *time to progression*) wyniosła 4 lata, a mediany OS nie osiągnięto po ponad 5 latach obserwacji [37].

Opisywana wcześniej toksyczność po WBRT skłania do poszukiwań innych metod konsolidacji remisji uzyskanej z zastosowaniem chemioterapii indukcyjnej, z zasady obejmującej MTX w dużych dawkach. Podejmuje się próby konsolidacji z zastosowaniem chemioterapii mieloablacyjnej i autotransplantacji komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). W badaniu francuskiej grupy *Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aigues et autres Maladies du Sang* (GOELAMS) u 25 pacjentów w wieku poniżej 60. roku życia, leczonych według schematu MTX/etopozyd/karmustyna/ifosfamid/cytarabina z konsolidacją auto-HCT po 4 latach obserwacji uzyskano OS 64%, a czas wolny od zdarzeń wynosił 46% [38]. Chen i wsp. badali 30 chorych na chłoniaki zarówno pierwotne, jak i wtórne OUN, stosując schemat TBC (tiotepa, busulfan, cyklofosfamid) oraz auto-HCT, podawano duże dawki rytuksymabu (1000 mg/m²). U 18 pacjentów z PCNSL po 2 latach obserwacji nie zaobserwowano przypadków nawrotu. Dwuletnie OS dla wszystkich 30 pacjentów (12 z wtórnym zajęciem OUN) wyniosło 93% [39]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu II fazy, do którego włączono pacjentów z PCNSL po leczeniu R-MPV (rytuksymab, MTX, prokarbazyna, winkrystyna). Chorych, którzy uzyskali CR lub częściową remisję (PR, *partial remission*), poddawano konsolidacji według schematu TBC i auto-HCT. Po 45 miesiącach obserwacji nie uzyskano mediany PFS i OS. Dwuletnie OS wyniosło 81% w grupie pacjentów po auto-HCT [40]. Porównanie skuteczności leczenia zintensyfikowanego (EA — etopozyd, Ara-C) z leczeniem mieloablacyjnym (karmustyna, tiotepa, auto-HCT) jest celem obecnie trwającego w Stanach Zjednoczonych badania wieloosrodkowego grupy Alliance 51101 (NCT01511562). W fazie rekrutacji są również dwa badania grupy IELSG, których przedmiotem ma być również ocena skuteczności zastosowania auto-HCT w pierwszej linii leczenia u chorych z PCNSL (NCT01011920, NCT02329080). W jednym z nich (IELSG 32) po zakończeniu pierwszego etapu obserwacji wykazano znaczną poprawę w zakresie 2-letniego OS i FFS odpowiednio 66 ± 6% i 64 ± 6% w grupie pacjentów, u których w połączeniu z MTX i Ara-C zastosowano rytuksymab i tiotepę (MATRIX). W ramionach MTX/Ara-C i rytuksymab/MTX/Ara-C OS wyniosło, odpowiednio, 40 ± 6% i 58 ± 6% [41]. W tym samym badaniu trwa druga randomizacja mająca na celu ocenę skuteczności konsolidacji z zastosowaniem WBRT lub auto-HCT w grupie pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie indukcyjne. Korzyść z zastosowania auto-HCT w pierwszej linii leczenia wykazano w retrospektywnej analizie 105 pacjentów z rozpoznaniem PCNSL poddanych konsolidacji auto-HCT w latach 1997–2011. Uzyskane mediany PFS i OS wyniosły, odpowiednio, 85 i 121 miesięcy. Po 2 i 5 latach OS wyniosło, odpowiednio, 82% i 79% [42].

Tabela 1. Wybrane programy leczenia pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*)

Autor i rok publikacji	N	Leki	Odsetek odpowiedzi (%)	PFS (%), czas obserwacji	OS (%), czas obserwacji
Ferreri 2009 [36]	39	MTX 3,5 g/m ² , Ara-C, WBRT	69%	FFS 38% 3 lata	46% 3 lata
Shah 2007 [23]	30	R-MPV (MTX 3,5 g/m ²), Ara-C, WBRT	93%	57% 2 lata	67% 2 lata
Thiel 2010 [25]	318	MTX 4 g/m ² ± WBRT	Z WBRT: CR 36% Bez WBRT: CR 58%	Mediana PFS: 18,3 mies Mediana PFS: 11,9 mies.	Mediana OS: 32,4 mies Mediana OS: 37,1 mies.
Rubenstein 2013 [37]	44	MTX 8 g/m ² , TMZ, R, E, Ara-C	77%	57% 2 lata	65% 4 lata (prawd.)
Morris 2013 [26]	52	MTX 3,5 g/m ² , R, VCR, PCB, Ara-C, WBRT	95%	77% 2 lata	80% 5 lat
Omuro 2015 [40]	32	MTX 3,5 g/m ² , R, PCB, VCR, auto-HCT	97%	81% 5 lat	81% 5 lat
Chen 2015 [39]	30	R, TT, B, CTX, auto-HCT	Nie dotyczy	81% 2 lata	93% 2 lata
Ferreri 2015 [41]	227	MATRIX (MTX 3,5 g/m ²)	87%	FFS 64 ± 6% 2 lata	66 ± 6% 2 lata

PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; Ara-C — arabinozyd cytozyny; auto-HCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; B — busulfan; CTX — cyklofosfamid; E — etopozyd; FFS (*failure-free survival*) — czas wolny od niepowodzeń; MATRIX — metotreksat, arabinozyd cytozyny, tiotepa, rytuksymab; MTX — metotreksat; PCB — prokarbazyna; R — rytuksymab; R-MPV — rytuksymab, metotreksat, prokarbazyna, winkrystyna; TMZ — temozolomid; TT — tiotepa; VCR — winkrystyna; WBRT (*whole brain radiotherapy*) — napromienianie całego mózgowia; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita

Wyniki najważniejszych badań dotyczących leczenia PCNSL prowadzonych w ostatnich latach przedstawiono w tabeli 1.

Rytuksymab

Rytuksymab — przeciwciało monoklonalne anti-CD20 — stanowi standard w leczeniu chłoniaka DLBCL w umiejscowieniach poza OUN. Uważa się, że duża cząsteczka rytuksymabu nie daje możliwości zadowalającej penetracji leku przez barierę krew–mózg. Stężenia rytuksymabu uzyskiwane w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym wynoszą 0,1–4,4% stężeń stwierdzanych we krwi. Obserwowano jednak radiologiczne (w obrazie MRI) i kliniczne odpowiedzi po zastosowaniu monoterapii rytuksymabem [43]. Wykazano również skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w zmniejszeniu liczby nawrotów DLBCL w OUN w porównaniu z chemioterapią CHOP bez przeciwciała [44]. W ocenie retrospektywnej Holdhoff i wsp. potwierdzili korzyść wynikającą z zastosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. W grupie chorych otrzymujących HD-MTX, mediana OS wyniosła 16,3 miesiąca, a w grupie pacjentów otrzymujących również rytuksymab (HD-MTX/R) jej nie osiągnięto. Mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 4,5 i 26,7 miesiąca [45]. Istnieją doniesienia mówiące

o skuteczności rytuksymabu podawanego dokonałowo lub dokomorowo [46]. Obecnie to przeciwciało rekomenduje się w leczeniu PCNSL w skojarzeniu z chemioterapią. Sugeruje się stosowanie rytuksymabu w zwiększonej intensywności dawki w okresie pierwszych tygodni leczenia, kiedy bariera krew–mózg jest uszkodzona w obszarach zajętych przez aktywne zmiany nowotworowe. Częste, co 7–14 dni, podawanie standardowej lub zwiększonej dawki rytuksymabu (500–1000 mg/m²) ma na celu wykorzystanie nieszczelności bariery krew–mózg w początkowej fazie terapii, a tym samym większą penetrację rytuksymabu do OUN i maksymalizację efektu terapeutycznego w pierwszych 7–8 tygodniach leczenia. Po upływie tego okresu, kiedy zazwyczaj zmiany nowotworowe ulegają całkowitej lub częściowej regresji, szczelność bariery krew–mózg ulega odtworzeniu.

Leczenie choroby nawrotowej

U znacznej części chorych z rozpoznaniem PCNSL, niezależnie od zastosowanego leczenia pierwszej linii, wystąpi nawrót choroby lub oporność na leczenie indukcyjne. Nie ustalono optymalnego postępowania w tej sytuacji. Podejmuje się próby ponownego leczenia z zastosowaniem HD-MTX u pacjentów, u których

obserwowano co najmniej 12-miesięczne remisje [47]. Pacjenci wcześniej nieleczeni z zastosowaniem radioterapii mogą odnieść korzyść z WBRT [48]. W badaniu Soussain i wsp. pacjenci z opornym lub nawrotowym PCNSL otrzymywali Ara-C i etopozyd oraz konsolidację z zastosowaniem dużych dawek tiotepy, busulfanu i cyklofosfamidu, a następnie auto-HCT. Mediana OS chorych poddanych auto-HCT wyniosła 58,6 miesiąca [49]. Wyniki te potwierdzono w późniejszym doniesieniu tej samej grupy dotyczącym 79 chorych, u których 5-letnie OS wyniosło 51% po zastosowaniu analogicznej konsolidacji, a u chorych z zachowaną podatnością na chemioterapię — 62% [50]. Wyniki opublikowane przez grupę berlińską, dotyczące pacjentów z chorobą nawrotową, u których zastosowano chemioterapię opartą na HD-MTX oraz zawierającą cytarabinę, tiotepę, ifosfamid, z dokałowym podawaniem liposomalnej cytarabiny, a następnie chemioterapię mieloablacyjną (tiotepa, etopozyd, karmustyna) i auto-HCT wykazały 2-letni czas wolny od niepowodzenia leczenia 49% u wszystkich pacjentów, a 58% u pacjentów po auto-HCT [51]. Wstępne wyniki niemieckiego prospektywnego badania prezentowane na 56. kongresie *American Society of Hematology* (ASH) w 2014 roku wykazały, że w grupie *intent-to-treat* 38 pacjentów z nawrotowym lub opornym PCNSL leczonych z zastosowaniem auto-HCT uzyskano 57,9% CR i 13,2% PR. W grupie 31 pacjentów, którzy zakończyli zaplanowane leczenie, roczne i 2-letnie OS wyniosło, odpowiednio, 63% i 57% [52].

Podsumowanie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego jest podtypem DLBCL, którego odrębności wynikają nie tylko ze szczególnego umiejscowienia, ale także ze szczególnych cech immunofenotypowych i molekularnych. Cechy te odpowiadają komórce początkowej ABC (*activated B-cell like*), obejmują aktywację sygnalizacji receptora BCR i szlaku NF κ B, a także aktywację szlaku JAK/STAT w następstwie aktywacji receptora IL-10. Cechy biologiczne PCNSL oraz umiejscowienie w przestrzeni chronionej barierą krew–mózg powodują, że zawodzi konwencjonalna immunochemioterapia, wysoce skuteczna w postaciach węzłowych DLBCL. Podstawę terapii PCNSL stanowią programy wielolekowe zawierające MTX w dawkach co najmniej 3,5 g/m², lek alkilujący oraz rytuksymab, stosowane w możliwie najkrótszych odstępach czasu do uzyskania optymalnej odpowiedzi. W konsolidacji remisji stosuje się Ara-C w dużych dawkach oraz etopozyd lub — w przypadku dobrego stanu biologicznego chorego, chemioterapię mieloablacyjną w skojarzeniu z lekami przekraczającymi barierę krew–mózg, takimi jak: tiotepa, busulfan i cyklofosfamid, a następnie auto-HSCT. Do niedawna

często stosowaną metodą konsolidacji było WBRT, ale ze względu na wysoką częstość encefalopatii po napromienianiu i uprzedniej ekspozycji na duże dawki MTX trwają badania randomizowane w celu potwierdzenia wartości tej metody, a w szczególności zredukowanych dawek napromieniania. Trzeba pamiętać, że u wielu chorych nie ma możliwości zastosowania chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek MTX i konsolidacji metodą auto-HCT ze względu na podeszły wiek i upośledzony stan biologiczny. Trwają badania nad zastosowaniem leków działających wybiórczo na patologicznie aktywowane szlaki sygnałowe, które, jak się oczekuje, będą wykazywały wysoką aktywność kliniczną, a zarazem małą toksyczność [53].

Piśmiennictwo

1. Batchelor T., Loeffler J. Primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1281–1288.
2. Olson J., Janney A., Rao R. i wsp. The continuing Increase in the Incidence of primary central nervous system non-hodgkin lymphoma. A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002; 95: 1504–1510.
3. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J. Neurooncol.* 1999; 43: 199–201.
4. Camilleri-Broët S. 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.
5. Ponzoni M., Issa S., Batchelor T., Rubenstein J.L. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: novel targets and agents for primary CNS lymphoma. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 316–322.
6. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019–5032.
7. Rubenstein J.L., Gupta N.K., Mannis G.N., LaMarre A.K., Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood* 2013; 122: 2318–2330.
8. Pirotte B., Levivier M., Goldman S., Brucher J.M., Brotchi J., Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J. Neurooncol.* 1997; 32: 63–69.
9. Benevolo G., Stacchini A., Spina M. i wsp. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood* 2012; 120: 3222–3228.
10. Hegde U., Filie A., Little R.F. i wsp. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
11. Baraniskin A., Kuhnhenh J., Schlegel U. i wsp. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 2011; 117: 3140–3146.
12. Abrey L.E., Batchelor T.T., Ferreri A.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.
13. Cheson B., Fisher R., Barrington S. i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma — the Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3067.
14. Ferreri A.J.M., Blay J.M., 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.
15. 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.
16. Henry J.M., Heffner M.M., Dillard S.H., Earle K.M., Davis R.L. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974; 34:1293–1302.
17. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H i wsp. 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: 9–17.

18. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 859–863.
19. Ervin T., Canellos G.P. Successful treatment of recurrent primary central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Cancer* 1980; 45: 1556–1557.
20. DeAngelis L.M., Yahalom J., Thaler H.T., Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 635–643.
21. DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J. Neurooncol.* 1999; 43: 249–257.
22. Doolittle N.D., Dósa E., Fu R. i wsp. Preservation of cognitive function in primary CNS lymphoma survivors a median of 12 years after enhanced chemotherapy delivery. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4026–4027.
23. 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: 4730–4735.
24. Korfel A., Thiel E., Martus P. i wsp. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015; 84: 1242–1248.
25. 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, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1036–1047.
26. Morris P.G., Correa D.C., Yahalom J. i wsp. 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. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3971–3979.
27. Bataille B., Delwail V., Menet E. i wsp. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92: 261–266.
28. Weller M., Martus P., Roth P., Thiel E., Korfel A. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012; 14: 1481–1484.
29. Ostrowska B., Osowiecki M., Domanska-Czyz K. i wsp. CHOP-R and high-dose methotrexate in the primary CNS lymphoma revisited: 10-year experience and 92 patients from single institution. *Blood* 2013; 122: 3051.
30. Blay J.Y., Conroy J., Chevreau C. i wsp. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 864–871.
31. 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.
32. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. i wsp. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1044–1049.
33. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C., Fisher B., Schultz C.J. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4643–4648.
34. Alvarnas J.C., Negrin R.S., Horning S.J. i wsp. High-dose therapy with hematopoietic cell transplantation for patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2002; 6: 352–358.
35. Illerhaus G., Müller F., Feuerhake F., Schäfer A.O., Ostertag C., Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93: 147–148.
36. 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 randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–20.
37. Rubenstein J.L., Hsi E.D., Johnson J.L. i wsp. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3061–3068.
38. Colombat P., Lemevel A., Bertrand P. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 417–420.
39. Chen Y.-B., Batchelor T., Li S. i wsp. Phase 2 trial of high-dose rituximab with high-dose cytarabine mobilization therapy and high-dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide autologous stem cell transplantation in patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2015; 121: 226–233.
40. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M. i wsp. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1403–1410.
41. Ferreri A.J., Cwynarski K., Pulczynski E. i wsp. Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites significantly improves outcomes in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 103–104, 109.
42. Schorb E., Kasenda B., Atta J. i wsp. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2013; 98: 765–770.
43. Batchelor T.T., Grossman S.A., Mikkelsen T., Ye X., Desideri S., Lesser G.J. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS. *Neurology* 2011; 76: 929–930.
44. Yamamoto W., Tomita N., Watanabe R. i wsp. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85: 6–10.
45. Holdhoff M., Ambady P., Abdelaziz A. i wsp. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 2014; 83: 235–239.
46. Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. i wsp. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1350–1356.
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. Nguyen P.L., Chakravarti A., Finkelstein D.M., Hochberg F.H., Batchelor T.T., Loeffler J.S. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1507–1513.
49. 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: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012; 97: 1751–1756.
50. Korfel A., Elter T., Thiel E. i wsp. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica* 2013; 98: 364–370.
51. Illerhaus G., Fritsch K., Schmidt-Wolf I. i wsp. High dose-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with refractory or recurrent primary central nervous system lymphoma — results of a multicenter study by the Germany Collaborative PCNSL Study Group. *Blood* 2014; 124: 2527.
52. Wang C.C., Carnevale J., Rubenstein J.L. Progress in central nervous system lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2014; 166: 311–325.