Primární lymfomy centrálního nervového systému

M. Hrudková, D. Belada, L. Smolej, P. Žák, J. Malý

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Primární lymfomy centrálního nervového systému (PCNSL) jsou vzácné extranodální lymfomy (téměř vždy ne-Hodgkinovy) a tvoří asi 3–4% všech mozkových nádorů. Z hlediska věku jde typicky o onemocnění pacientů starších 60 let. Klinická symptomatologie je různorodá a odráží místa postižení nervových struktur. Základem pro stanovení diagnózy je magnetická rezonance mozku a následné histologické vyšetření vzorku mozkové tkáně získané stereotaktickou biopsií. Hlavním principem léčby je podání intenzivní kombinované chemoterapie na bázi vysokých dávek metotrexátu (HD-MTX) a radioterapie, která však není v současné době používána u pacientů starších 60 let pro vysoké riziko pozdní neurologické toxicity. Léčba by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy, pozdní zahájení vede ke zkrácení celkového přežití.

Klíčová slova: primární lymfomy centrálního nervového systému – chemoterapie – metotrexát – radioterapie – neurotoxicita

Primary central nervous system lymphomas

Summary: Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare form of extranodal lymphoma (nearly always non-Hodgkin's) and accounts for approximately 3 to 4% of primary brain tumors. PCNSL typically affects patients older than 60 years. Clinical features are variable and reflect the location of central nervous system lesion. Magnetic resonance imaging and stereotactic biopsy are the most important tools for diagnostic assessment. Chemotherapy based on high-dose of methotrexate (HD-MTX) and whole brain radiotherapy are the cornerstones of treatment. Radiotherapy is usually omitted in individuals older than 60 years because of high risk of unacceptable delayed neurotoxicity. Treatment of PCNSL should be started as soon as possible after diagnosis because delay in treatment may shorten the patients' survival.

Key words: primary central nervous system lymphoma – chemotherapy – methotrexate – radiotherapy – neurotoxicity

Úvod

Primární lymfomy centrálního nervového systému (PCNSL) jsou extranodální lymfomy tvořící asi 3–4% všech mozkových nádorů a asi 1–2% všech lymfomů. Jde o velmi vzácná onemocnění zahrnující postižení mozkového parenchymu, mozkových obalů, míchy a struktur oka s výrazně narůstající incidencí v uplynulých letech. Klasifikace WHO definuje PCNSL jako každý lymfom CNS mimo lymfomy dury, intravaskulární lymfomy, lymfomy se znaky systémové choroby, sekundární lymfomy a lymfomy při imunodeficienci [1]. Z hlediska klinického jsou PCNSL členěny do 2 skupin – první skupinu tvoří pacienti imunokompetentní, druhou specifickou skupinu pacienti, u kterých je vznik PCNSL asociován s imunodeficitem (navzdory WHO klasifikaci běžné klinické dělení). Právě u těchto pacientů je incidence PCNSL nejvyšší (u pacientů s AIDS až 6%). K nárůstu incidence dochází také u nemocných starších 60 let [2]. Ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) tvoří téměř všechny případy PCNSL, Hodgkinův lymfom je extrémně vzácný. Věkový medián v době diagnózy je 53–57 let, častěji jsou postiženi muži než ženy, a to v poměru 1,2–1,7 : 1 [3].

Etiopatogeneze

Etiopatogeneze zůstává u imunokompetentních pacientů stále nejasná zejména proto, že v centrálním nervovém systému (CNS) není vyvinutý lymfatický systém [2]. Existuje ale několik teorií vzniku PCNSL. Jedna předpokládá maligní transformaci cirkulující lymfatické buňky v periferní krvi, která posléze prostoupí hematoencefalickou bariéru, zvažována je i účast adhezivních molekul, díky kterým je přechod usnadněn [4]. Další teorie považuje vznik lymfomu v CNS za následek zánětlivého procesu [5]. Jiná situace je však u imunokompromitovaných nemocných (vrozené i získané imunodeficity – zejména pacienti s AIDS, po transplantaci kostní dřeně či solidních orgánů), u kterých je dobře známá souvislost vzniku PCNSL s předchozí infekcí virem Epsteina-Barrové [4,6]. Primární CNS lymfomy u pacientů s AIDS typicky postihují mladší jedince s maximem výskytu ve věkovém rozmezí 31–35 let [7]. U těchto pacientů nacházíme také častěji multifokální postižení mozkového parenchymu s vysokým podílem nekróz na rozdíl od imunokompetentních pacientů, u kterých jsou léze až v 70% solitární [8].

Lokalizace primárních CNS lymfomů

PCNSL zahrnují postižení mozkového parenchymu, mozkových obalů, míchy a struktur oka kromě očních adnex [8]. V případě postižení mozkového parenchymu se v 85% případů jedná o lokalizaci supratentoriální, v 15% jsou léze lokalizovány infratentoriálně. Z intrakraniálně uložených lézí je až 60% lokalizováno periventrikulárně a zahrnují postižení bazálních ganglií, thalamu a corpus callosum. Hemisferální ložiska jsou nejčastěji nacházena ve frontálním a parietálním laloku (20%, 18%), méně často v laloku temporálním (15%) a okcipitálním (4%). Samostatné postižení mozkových obalů bez zřejmého intrakraniálního ložiska je velmi vzácné a tvoří asi 7% [7]. Naopak při známém

lymfomu mozku je postižení leptomening výrazně častější (až 42%) [9]. Lymfomy oka tvoří asi 10–20% a zahrnují postižení sklivce, cévnatky, sítnice či optického nervu. Až v 80% případů je postižení oboustranné. Samostatné postižení míchy nejčastěji v podobě drobných intramedulárních ložisek je raritní (do 1%) [7]. Extrémně vzácným obrazem postižení CNS je tzv. lymphomatosis cerebri. Jde o difuzní infiltrativní proces bílé hmoty mozku bez zřejmého ložiska zjistitelného zobrazovacími vyšetřeními [5].

Klinické projevy

Symptomatologie u pacientů s PCNSL je velice pestrá a odráží místa postižení nervových struktur. Jde nejčastěji o neurologický deficit v podobě monoparézy, hemiparézy, afazie, ataxie či epiparoxyzmů. Při postižení periventrikulárních struktur bývají nejčastější neuropsychiatrické změny typu apatie, deprese či zmatenosti. U postižení oka je v popředí rozostřené vidění, nebolestivé zarudnutí oka, vzácností nebývá ani obraz uveitidy [6,7,10]. Až 12% případů lymfomů oka je asymptomatických. Manifestace lymfomů v míše závisí na lokalitě postižení. Leptomeningeální infiltrace je nejčastěji asymptomatická. Nevolnost, zvracení či bolest hlavy mohou upozornit na zvýšený nitrolební tlak [6,7].

Histologie primárních CNS lymfomů

Ve více než 95% se jedná o lymfomy z B řady, nejčastějším histologickým typem je difuzní B velkobuněčný lymfom – DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma; 95%), a to nejčastěji prognosticky nepříznivý „ABC-like“ typ (activated B-cell) [5,11]. Zbývajících 5% tvoří nízce maligní B-lymfomy jako lymfom folikulární (FL), malobuněčný či lymfoplazmocelulární a extrémně vzácné T-lymfomy [5,6,11]. Hodgkinův lymfom je zcela raritní [12].

Diagnostika primárních CNS lymfomů

Diagnostika PCNSL zahrnuje anamnézu, dále fyzikální a neurologické vyšetření, zobrazovací metody a histologické vyšetření. U pacientů, u kterých dominují zrakové problémy, je nutné oční vyšetření včetně vyšetření štěrbinovou lampou. Vstupní laboratorní vyšetření u PCNSL stejně jako u ostatních ne-Hodgkinových lymfomů zahrnují vyšetření krevního obrazu, základních koagulačních testů a kompletní biochemické vyšetření včetně stanovení hodnoty sérové laktátdehydrogenázy (LDH). Zvýšená hodnota LDH je důležitým prognostickým ukazatelem [13]. V rámci sérologického vyšetření je nutné vyloučení infekce viry hepatitid a HIV infekce [6]. Nejcitlivější zobrazovací metodou je magnetická rezonance mozku. Počítačová tomografie (CT) je méně senzitivní a ani negativita na CT vyšetření nevylučuje lymfom CNS [14]. K diagnostice je však stěžejní histologické vyšetření vzorku tumoru.

Vzhledem k obtížnosti morfologického hodnocení je pro správné stanovení diagnózy nezbytně důležité získání dostatečného množství biologického materiálu a jeho následné vhodné zpracování. Stereotaktická biopsie je v současné době metodou volby k získání vzorku tkáně k histologickému zhodnocení. Jde o minimálně invazivní výkon s nízkou perioperační i pooperační mortalitou. Naopak radikální chirurgická exstirpace je zcela nevhodná, nevede totiž k prodloužení celkového přežití, naopak velmi často celkový stav nemocného zhorší, a tím může zkrátit i přežití pacienta. Teoreticky během výkonu hrozí též riziko přenosu maligních buněk na leptomeningy [7]. Stereotaktická biopsie by měla být provedena co nejdříve od chvíle, kdy se objeví příznaky onemocnění, a pokud to klinický stav pacienta dovolí, ještě před podáním kortikoidů, po kterých velmi rychle dochází k reverzibilní regresi velikosti mozkového tumoru i k mikroskopickým změnám, které mohou negativně ovlivnit výsledek histologie odebrané tkáně [5]. Toto podání kortikoidů „naslepo“ před odběrem histologie a stanovením diagnózy je bohužel častou příčinou pozdní diagnózy lymfomu, což nezřídka mívá pro nemocného fatální důsledky. Dalším důležitým vyšetřením sloužícím k diagnostice a ověření infiltrace leptomening je vyšetření mozkomíšního moku. Likvor vyšetřujeme cytologicky, po obarvení hledáme patologické buněčné elementy. Záchyt lymfomových buněk cytologicky je udáván kolem 15% [9]. Z biochemických ukazatelů stanovujeme hodnotu proteinu v likvoru, která je důležitým prognostickým ukazatelem (viz dále), a hodnotu glukózy, která bývá často snížena či je normální. K detekci lymfomových buněk je velmi citlivou metodou imunofenotypizační vyšetření pomocí průtokového cytometru, nověji je též používáno vyšetření genové přestavby pro těžké řetězce imunoglobulinů pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), které slouží k detekci klonality lymfomových buněk. U imunokompromitovaných pacientů zasíláme likvor k PCR vyšetření k průkazu viru Epsteina-Barrové. Stejně jako u stereotaktické biopsie i výsledek vyšetření likvoru může být negativně ovlivněn podáním kortikoidů před jeho odběrem, které mohou způsobit lýzu lymfomových buněk [7]. U lymfomů oka slouží k diagnostice cytologické vyšetření vitreální tekutiny, vitrektomie či biopsie sítnice, ze zobrazovacích metod magnetická rezonance oka. V rámci stagingových vyšetření k určení rozsahu onemocnění provádíme CT hrudníku, břicha, pánve a trepanobioptické vyšetření kostní dřeně. Vyšetření PET (pozitronová emisní tomografie) nepatří mezi standardní zobrazovací vyšetření v rámci stagingu PCNSL, jeho význam v diagnostice i určení vstupního rozsahu onemocnění u PCNSL je stále diskutován. Některé práce ale ukazují, že provedení PET vyšetření má u PCNSL potenciál odhalit ložiska disseminace lymfomu mimo CNS i přes negativitu ostatních zobrazovacích vyšetření. Náhodně může být také diagnostikováno sekundární maligní onemocnění [15]. U mužů by standardem mělo být fyzikální a ultrasonogra-

fické vyšetření varlat [16]. V naprosté většině případů PCNSL se jedná o klinické stadium IE dle Ann-Arbor klasifikace, jen asi ve 2–3 % případů dochází k diseminaci lymfomu mimo CNS [7].

Diferenciální diagnostika mozkových lézí

V diferenciální diagnostice musíme odlišit PCNSL od ostatních mozkových tumorů, ať už primárních (zejména glioblastoma multiforme), či sekundárních, metastatických postižení CNS. Postižení CNS nejčastěji v podobě infiltrace leptomening je také často přítomno u některých typů leukemie [17]. Vyloučit musíme i některá infekční onemocnění CNS, např. typu toxoplazmózy, aspergilózy, kryptokokózy, toxokarózy, a virové infekce vyvolané cytomegalovirem či herpetickými viry, a to zejména u imunokompromitovaných pacientů s AIDS. Je třeba odlišit i fokální demyelinizační léze [7,8].

Prognostické ukazatele u primárních CNS lymfomů

Tak jako u ostatních ne-Hodgkinových lymfomů, tak i u PCNSL existují laboratorní a klinické ukazatele, které mohou pomoci odhadnout prognózu pacienta již v době stanovení diagnózy. Mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index) používaný u ostatních NHL však u PCNSL ztrácí na významu, neboť nedokáže odlišit skupinu pacientů s nízkým, středně vysokým a vysokým rizikem. Dva parametry, které jsou součástí „klasického" 5bodového IPI, a to klinické stadium a počet postižených extranodálních oblastí, nevykazují totiž u PCNSL většinou žádnou variabilitu [13]. V současné době existují u PCNSL dva všeobecně uznávané nepříznivé prognostické ukazatele, a to věk 60 let a více a pokročilý vstupní výkonnostní stav (performance status – PS) 2 a více dle WHO klasifikace [6,13,18,19]. Na základě dvou rozsáhlých multicentrických retrospektivních studií však vedle těchto dvou byly identifikovány ještě další 3 rizikové ukazatele, a to hodnota proteinu v likvoru nad 0,6 g/l, LDH v séru nad normální hodnotu a postižení hlubokých mozkových struktur (periventrikulární oblasti, bazální ganglia, mozeček a mozkový kmen). Dle počtu těchto rizikových faktorů byli nemocní rozděleni do 3 skupin lišících se statisticky významně v pravděpodobnosti 2letého celkového přežití (80 % vs 48 % vs 15 % pro pacienty s žádným či 1 rizikovým faktorem, 2–3 a 4–5 rizikovými faktory) [6,13]. Význam tohoto skóre však musí být potvrzen v prospektivních studiích.

Nadějné se u PCNSL také zdají být některé nové biologické ukazatele. Negativní prognostický význam mají např. exprese BCL6 a del 6(q22), které u imunokompetentních pacientů s nově diagnostikovaným PCNSL korelují s agresivním klinickým průběhem a kratším celkovým přežitím [20]. Také studie genového expresního profilu u PCNSL ukázala, že exprese některých dalších molekul (např. SPP1, CHI3L1, MUM1) značí agresivní chování [21].

Léčba primárních CNS lymfomů obecně

Na rozdíl od jiných primárních nádorů mozku jsou PCNSL citlivé k podávání kortikoidů, některých cytostatik a radioterapii [6,9,18,22]. Přesto zůstává léčba velmi diskutovanou a problematickou otázkou, a to zejména proto, že dosud nejsou vzhledem k nízké četnosti výskytu tohoto onemocnění k dispozici rozsáhlejší randomizované klinické studie, na základě kterých by se sjednotila volba léčby první a dalších linií (v případě relapsu či progrese onemocnění). Dalším neopomenutelným problémem je fakt, že většina nemocných je v době stanovení diagnózy pokročilého věku, s přidruženými komorbiditami a se špatným vstupním celkovým stavem. Přesto v posledních letech došlo v léčbě PCNSL k pokrokům, zejména na základě poznatků z četných studií fáze II či jen ze studií z jednotlivých center. Velkým pokrokem bylo zvláště začlenění polychemoterapeutických kombinovaných režimů na bázi vysokých dávek metotrexátu (HD-MTX), nově je též diskutována otázka kombinované imunochemoterapie [9]. Chirurgické radikální výkony nemají v léčbě PCNSL žádné postavení, role neurochirurga u PCNSL je pouze diagnostická.

Léčebné modality

Radioterapie

Důležitou léčebnou modalitou u PCNSL je radioterapie. Samotná radioterapie (RT) celého mozku (WBRT – Whole Brain Radiotherapy) však také není jako samostatná modalita metodou volby. Procento léčebných odpovědí se sice pohybuje kolem 60 %, medián přežití je však udáván mezi 12 a 18 měsíci a pravděpodobnost 5letého přežití je menší než 5 % [6,23]. V jedné studii bylo sice dosaženo celkových léčebných odpovědí 90 % s mediánem celkového přežití 11,6 měsíců, 61 % pacientů však časně zrelabovalo [6]. Standardním postupem je v současné době použití radioterapie v kombinaci s chemoterapií, a to frakcionovaně v celkové dávce 36–45 Gy na celý mozek u pacientů mladších 60 let. Nejsou důkazy o tom, že z radioterapie cílené pouze na ložisko lymfomu by pacienti profitovali. Naopak na základě retrospektivních srovnání s sebou cílené ozáření ložiska lymfomu přináší vyšší výskyt časných relapsů mimo ozařované pole [18,23]. Na druhou stranu neexistuje randomizovaná studie porovnávající efekt cílené RT vs WBRT [23]. Jediným prospektivním srovnáním bylo použití 20 Gy navíc (tzv. „boost") cíleně na ložisko lymfomu spolu s radioterapií celého mozku 40 Gy v porovnání s radioterapií 40 Gy na celý mozek. Dozáření ložiska lymfomu 20 Gy však neprokázalo žádný benefit [18,23]. Radioterapie má také své limitace. Jde zejména o projevy pozdní neurologické toxicity (viz dále) [6,9].

Chemoterapie

Chemoterapie patří v současné době ke stěžejním léčebným modalitám u PCNSL a zaznamenala výrazný vývoj. Zpočátku používané cytostatické polychemoterapeutické režimy typu CHOP

(cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)/CHOD (dexametason namísto prednisonu) nejsou u PCNSL efektivní, neboť tato cytostatika nepronikají přes hematoencefalickou bariéru [18,24]. Tyto režimy sice mohou navodit radiologicky prokazatelnou regresi lymfomu, ale odpověď byla krátkodobá a pacienti velmi časně relabovali [9]. Ani přidání chemoterapie CHOP/CHOD k radioterapii v porovnání se samotnou radioterapií nepřineslo benefit, jak ukazují výsledky několika prospektivních studií [3,18,25,26]. Nejefektivnějším cytostatikem v léčbě PCNSL je metotrexát (antagonista folátů a inhibice syntézy DNA) [6,18]. Je vysoce efektivní jak v monoterapii, tak zejména v kombinaci s jinými cytostatiky a na rozdíl od režimů typu CHOP přidání metotrexátu k radioterapii vedlo ke zvýšení celkových léčebných odpovědí a prodloužení celkového přežití [9,18,23]. V kombinaci s radioterapií celého mozku je dosahováno až 50 % celkových léčebných odpovědí s pravděpodobností 2letého celkového přežití 43–73 % [6]. Existují různá dávkovací schémata podání metotrexátu od použití 1 g/m^2 až po vysokodávkovaná schémata léčby s 8 g/m^2. Důležitým ukazatelem účinnosti léčby metotrexátem je však i rychlost jeho podání. Mnohé prospektivní studie ukázaly, že jako optimální doporučené dávkovací schéma se jeví intravenózní podání 3 g/m^2 metotrexátu v 3hodinové infuzi, které vede k dosažení účinných koncentrací v mozkomíšním moku. Naopak při podání metotrexátu v dávce 8 g/m^2 24hod intravenózní infuzí požadovaných koncentrací v likvoru dosaženo není. Podání více než 1 g/m^2 metotrexátu vyžaduje normální renální funkce, dostatečnou hydrataci, alkalizaci moče a „rescue“ fázi leukovorinem do poklesu sérové koncentrace metotrexátu pod stanovený limit, který je většinou 0,01 μmol/l. Pokud je podána dávka 3 g/m^2 metotrexátu a pacient má negativní cytologické vyšetření likvoru, poté dle recentních studií není nutné podání metotrexátu intratekálně. Při záchytu lymfomových buněk v likvoru je naopak intratekální aplikace cytostatik standardním postupem [9]. Jednou ze stěžejních studií v léčbě PCNSL založenou na vysokodávkované léčbě metotrexátem v kombinaci s dalšími cytostatiky je multicentrická studie RTOG 93–10 (Radiation Therapy Oncology Group) fáze III zahrnující 102 pacientů s nově diagnostikovanými PCNSL, kteří byli léčeni intravenózním metotrexátem v dávce 2,5 g/m^2 v kombinaci s alkylačním cytostatikem prokarbazinem a vinca alkaloidem vinkristinem (režim MPV) a s intratekální aplikací metotrexátu. Následovala frakcionovaná radioterapie celého mozku v dávce 45 Gy a podání 2 cyklů vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu. Bylo zaznamenáno 94 % celkových léčebných odpovědí (58 % kompletních remisí a 36 % parciálních remisí) již před podáním radioterapie, období do progrese bylo 24 měsíců a medián celkového přežití 37 měsíců [18,23]. Jde o první multicentrickou studii, která prokázala zlepšení celkového přežití v porovnání se samotnou radioterapií v předchozích studiích [9]. Přínos přidání cytosin-arabinosidu po podání metotrexátu byl poté potvrzen ve vůbec první randomizované klinické studii fáze II, a to jak ve smyslu dosažení vyššího procenta celkových léčebných odpovědí, tak i v prodloužení období bez události a celkového přežití. Tato studie tedy také jako první randomizovaně prokázala přínos kombinované léčby v porovnání s podáním metotrexátu v monoterapii [9,31].

Kombinace chemoterapie a radioterapie a pozdní neurologická toxicita

Kombinace vysokodávkované chemoterapie na bázi metotrexátu, následné radioterapie a cytosin-arabinosidu se jevilo jako dosud nejúčinnější schéma léčby PCNSL. Na základě mnohých dat je však zřejmé, že radioterapie významně zvyšuje riziko pozdní neurologické toxicity (vyšší výskyt demence, autonomních dysfunkcí), a to zejména u pacientů starších 60 let [6,7,9,18,23]. Tím negativně ovlivňuje kvalitu života těchto nemocných. Pacienti s klinickými projevy neurotoxicity mají na vyšetření mozku magnetickou rezonancí prokázanou atrofii mozkového parenchymu a zvětšení mozkových komor. Histopatologicky je u těchto nemocných zřejmý obraz demyelinizace, gliózy a ateroskleróza velkých i drobných mozkových cév [6]. Otázkou tedy zůstává, zda je u nemocných starších 60 let, kteří dosáhli kompletní remise po chemoterapii s metotrexátem, nutno použít radioterapii. Na základě některých retrospektivních studií se ukazuje, že přidání radioterapie u pacientů, kteří obdrželi HD-MTX, nezlepšuje celkové léčebné odpovědi a nemá ani vliv na celkové přežití [9,27]. Některé studie však naopak prokázaly, že už jen snížení dávky radioterapie ze 45 Gy na 36 Gy vedlo k významně vyššímu výskytu relapsů a zkrácení celkového přežití [9,28]. Otázka postavení radioterapie jako „konsolidace“ u pacientů, kteří po podání metotrexátu dosáhli kompletní remise, by snad definitivně mohla být zodpovězena na základě výsledků právě probíhající randomizované studie. V současné době tedy radioterapie zůstává součástí používaných léčebných protokolů po podání metotrexátu, ale jen u pacientů mladších 60 let, u starších nemocných je doporučeno radioterapii nepoužít pro vysoké riziko pozdní neurologické toxicity [9].

Imunochemoterapie

Kombinace chemoterapie a monoklonálních protilátek (imunochemoterapie) je v současné době stále více používanou léčebnou modalitou u pacientů s hematologickými malignitami i solidními tumory. Největší postavení v léčbě B-NHL má jistě rituximab. Rituximab (MabThera) je chimérická monoklonální anti-CD20 protilátka tvořená lidským imunoglobulinem třídy IgG1 κ s myšími variabilními oblastmi izolovanými z myší anti-CD20 monoklonální protilátky IDEC-2B8. Váže se na CD20 antigen na povrchu lymfocytů včetně lymfomových buněk [29]. Ritu-

ximab je standardní součástí mnohých léčebných schémat u CD20-pozitivních lymfoproliferací a jeho přidání k chemoterapii statisticky významně zlepšilo celkové léčebné odpovědi, období do progrese i celkové přežití u mnohých B-NHL včetně DLBCL [9,29,30]. Postavení rituximabu v léčbě PCNSL, které jsou ve většině případů z B-lymfocytů (nejčastěji DLBCL), je však stále kontroverzní. Mnohé práce ukazují, že podání rituximabu ve standardním dávkování (375 mg/m^2) nevede k dosažení účinných koncentrací v mozkomíšním moku zejména pro horší prostupnost velké molekuly rituximabu přes hematoencefalickou bariéru [3,30]. Dále existují velmi omezená data hodnotící efekt rituximabu podaného intratekálně či do mozkových komor (10–40 mg) v kombinaci s intravenózně podaným rituximabem (350 mg/m^2) u malé skupiny pacientů (6 pacientů). Příznivé výsledky léčby byly zaznamenány jen u 4 pacientů s postižením leptomening, u pacientů s parenchymatózním postižením CNS léčebné odpovědi dosaženo nebylo. Navíc nebyly zanedbatelné ani nežádoucí účinky (přechodná paraparéza, zvracení) [3,16]. Nitrožilně podaný rituximab byl v kombinaci s temozolomidem použit u pacientů s relapsy CNS lymfomů, příznivý efekt léčby byl sice zaznamenán v 50 % [9], byl však krátkodobý [3,30]. Dle výsledků nedávno publikované studie fáze II se však zdá být začlenění rituximabu do léčby PCNSL nadějné. Rituximab byl ve vyšší dávce (500 mg/m^2) v kombinaci s režimem MPV (metotrexát, prokarbazin, vinkristin) podán vždy 1krát na začátku každého cyklu (5–7 cyklů) u 30 pacientů s nově diagnostikovanými PCNSL, po skončení imunochemoterapie obdrželi pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, WBRT v redukované dávce (23,5 Gy), ostatní pacienti ve standardní dávce 45 Gy. Po radioterapii následovalo podání 2 cyklů vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu. Výsledky této léčby byly velice uspokojivé – celkových léčebných odpovědí bylo zaznamenáno 93 % (z toho 78 % kompletních remisí), 2leté celkové přežití a období do progrese bylo 89 % a 79 %. Navíc nedošlo k rozvoji příznaků neurotoxicity [9,31]. V současné době probíhá několik dalších klinických studií jak u nově diagnostikovaných, tak i u relabujících PCNSL, které hodnotí přínos přidání rituximabu k chemoterapii [9].

Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk

Existují jen velmi omezená data týkající se vysokodávkované chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk (ASCT) u PCNSL, její použití je většinou vyhrazeno pro pacienty v rámci klinických studií [23]. Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk v první linii léčby nově diagnostikovaných PCNSL mimo klinické studie zatím není doporučena. Na základě několika málo prospektivních studií nepřináší ASCT jako konsolidace u pacientů s PCNSL v kompletní remisi po podání kombinované chemoterapie na bázi HD-MTX žádný přínos (vysoké procento časných relapsů) [6,23]. Na zvážení je použití ASCT u vybraných pacientů s relapsem či refrakterním onemocněním (10–15 % primárně refrakterních případů) [9,23].

Relabované a refrakterní primární CNS lymfomy

Pacienti s relabovanými či refrakterními PCNSL i přes možnost použití ASCT v některých případech nadále zůstávají skupinou, u které neexistuje jednoznačné léčebné doporučení. Lze zopakovat první linii léčby, pokud byla efektivní. U pacientů, u nichž nebyla v rámci první linie léčby použita radioterapiie, ji lze aplikovat. Ve studii s 27 pacienty s relapsem PCNSL bylo při použití radioterapie jako záchranné léčby dosaženo 74% celkových léčebných odpovědí s mediánem celkového přežití 10,9 měsíců [6]. Dále probíhají i klinické studie s použitím např. topotekanu, temozolomidu či kombinace temozolomidu a rituximabu, rovněž intratekální podání rituximabu prokázalo dobrý efekt [6,9,32]. Léčba relapsů či refrakterních onemocnění zůstává však přísně individualizovanou s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného a k event. toxickým projevům předchozí léčby.

Léčba PCNSL u imunokompromitovaných pacientů

Léčebná doporučení PCNSL u pacientů s imunodeficity se neliší od léčby u imunokompetentních nemocných, pokud to celkový stav pacienta dovoluje. Specifickou skupinu tvoří PCNSL asociované s AIDS, u kterých popisují některé práce použití jak chemoterapie a radioterapie, tak i použití antivirotické a imunomodulační terapie (interleukin-2) jako samostatné léčebné modality [33,34]. Prognóza těchto pacientů však zůstává velice nepříznivá [34,35].

Hodnocení léčebné odpovědi, restaging

Standardním postupem u PCNSL, stejně jako u jiných ne-Hodgkinových lymfomů, je hodnocení léčebné odpovědi jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení. Restaging by měl vždy zahrnovat stejné vyšetřovací postupy (zejména typ zobrazovacích vyšetření), které byly použity v rámci vstupních stagingových vyšetření. Léčebná odpověď může být poté hodnocena jako kompletní či částečná remise, stabilní choroba, nebo mohou být splněna kritéria progrese onemocnění [36].

Závěr

I když jsou PCNSL vzácnou diagnózou, je třeba na ni v případě nových neurologických symptomů a patologickém nálezu na zobrazovacích vyšetřeních mozku vždy myslet. Rychlá a zejména šetrná diagnostika společně s včasným zahájením léčby je jedním z důležitých ukazatelů prognózy pacienta vedle uznávaných prognostických faktorů, kterými jsou věk a celkový stav. V posledních letech byly zaznamenány velké pokroky v léčbě PCNSL. Stěžejním krokem bylo jistě začlenění metotrexátu,

slibné se zdá být i přidání monoklonální protilátky rituximabu. Velmi diskutovanou otázkou stále zůstává postavení radioterapie. Ta je v současné době doporučena jen u pacientů mladších 60 let. U starších nemocných je vysoké riziko pozdní neurologické toxicity, které zhoršuje kvalitu života a vede i ke zkrácení celkového přežití. Standardním léčebným postupem u pacientů s nově diagnostikovanými PCNSL tedy zůstává režim MPV následovaný radioterapií mozku u pacientů mladších 60 let a poté podání dvou cyklů vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu. I když léčba PCNSL náleží specializovaným hematologickým centrům, je jistě zejména v době prvního kontaktu s pacientem a při diagnostice nutná mezioborová spolupráce.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Kluin PM, Ko YH, Kovrigina AM et al. World Health Organisation classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press 2008.
2. Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. Ophthalmol Clin North Am 2005; 18: 199–207.
3. Hoang-Xuan K, Camilleri-Broët S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. Curr Opin Oncol 2004; 16: 601–606.
4. Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 24–35.
5. Commins DL. Pathology of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 2006; 21: E2.
6. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 1281–1288.
7. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 689–703.
8. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. Neurosurg Focus 2006; 21: E15.
9. Morris PG, Abrey LE. Therapeutic challenges in primary CNS lymphoma. Lancet Neurol 2009; 8: 581–592.
10. Říhová E, Šišková A, Jandusová J et al. Nitrooční lymfom – klinická studie14 pacientů s NHL. Cesk Slov Oftalmol 2004; 60: 3–16.
11. Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 63: 257–268.
12. Almhanna K, Wongchaowart N, Sweetenham J. Intracerebral Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a case report and literature review. Cancer Invest 2009; 27: 215–220.
13. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 2003; 21: 266–272.
14. Go JL, Lee SC, Kim PE. Imaging of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 2006; 21: E4.
15. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. Utility of brain FDG-PET in primary CNS lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2008; 6: 818–820.
16. Gerstner E, Batchelor T. Primary CNS lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7: 689–700.
17. Klabusay M, Pevná M, Kissová J et al. Vzácná diagnóza: CD4+56+ leukémie z dendritických buněk typu DC2. Čas Lék Česk 2009; 147: 511–515.
18. Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 611–627.
19. Ferreri AJ, Reni M. Prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 629–649.
20. Cady FM, O'Neill BP, Law ME et al. Del(6)(q22) and BCL6 rearrangements in primary CNS lymphoma are indicators of an aggressive clinical course. J Clin Oncol 2008; 26: 4814–4819.
21. Tun HW, Personett D, Baskerville KA et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. Blood 2008; 111: 3200–3210.
22. DeAngelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol 2004; 31: 684–692.
23. DeAngelis LM, Iwamoto FM. An update on therapy of primary central nervous system lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006: 311–316.
24. Abrey LE. Controversies in primary CNS lymphoma. Expert Rev Neurother 2005; 5: 459–464.
25. Lachance DH, Brizel DM, Gockerman JP et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma: short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. Neurology 1994; 44: 1721–1727.
26. Schultz C, Scott C, Sherman W et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. J Clin Oncol 1996; 14: 556–564.
27. Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS et al. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy. Cancer 2008; 113: 1025–1031.
28. Bessell EM, López-Guillermo A, Villá S et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. J Clin Oncol 2002; 20: 231–236.
29. Belada D, Smolej L, Štěpanková P et al. Dosažení Bcl-2/IgH negativity v periferní krvi/kostní dřeni po léčbě je u nemocných s folikulárním lymfomem spojeno s lepší prognózou onemocnění. Vnitř Lék 2007; 53: 1057–1063.
30. Soussain C, Hoang-Xuan K, Doolittle ND. New treatment approaches in primary central nervous system lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 719–728.
31. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 4730–4735.
32. Hong SJ, Kim JS, Chang JH et al. A successful treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue. Yonsei Med J 2009; 50: 280–283.
33. Aboulafia DM, Ratner L, Miles SA et al. Antiviral and immunomodulatory treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: AIDS Malignancies Consortium pilot study 019. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6: 399–402.
34. Kreisl TN, Panageas KS, Elkin EB et al. Treatment patterns and prognosis in patients with human immunodeficiency virus and primary central system lymphoma. Leuk Lymphoma 2008; 49: 1710–1716.
35. Parekh S, Ratech H, Sparano JA. Human immunodeficiency virus-associated lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2003; 1: 295–301.
36. Belada D, Trněný M, Campr V et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy III. 4th ed. Hradec Králové: HK Credit 2009: 30–36.

MUDr. Monika Hrudková
www.fnhk.cz
e-mail: hrudkovamonika@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 10. 2009
Přijato po recenzi: 7. 3. 2010