

Primární lymfom centrální nervové soustavy

Heidi Móciková

Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Primární lymfomy centrální nervové soustavy představují řídce se vyskytující skupinu extranodálních nehodgkinských lymfomů, charakterizovanou agresivním klinickým průběhem a neuspokojivými výsledky léčby. Standardem léčby je kombinace chemoterapie s vysokými dávkami metotrexátu a radioterapie celého mozku. Kombinace chemoterapie a radioterapie mozku zvyšuje počet léčebných odpovědí, je však provázána významnou neurotoxicitou. Samotná radioterapie je léčebnou alternativou u starších pacientů nevhodných k systémové chemoterapii. V rámci studií je testován význam vysokých dávek chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk a nových léků.

Klíčová slova: primární CNS lymfom, chemoterapie, metotrexát, radioterapie.

Primary central nervous system lymphoma

Primary central nervous system lymphomas constitute a rare group of extranodal non-Hodgkin's lymphoma with aggressive clinical course and unsatisfactory outcome. High dose methotrexate based chemotherapy combined with whole brain radiotherapy is the current standard of treatment. Combination of chemotherapy and whole brain radiotherapy improves response rate, however, the addition of radiotherapy increases the risk of neurotoxicity. Radiotherapy alone is a therapeutic approach in older patients not suitable for systemic chemotherapy. The significance of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and new drugs are investigated in the current clinical trials in primary central nervous system lymphomas.

Key words: primary central nervous system lymphoma, chemotherapy, methotrexate, radiotherapy.

Onkologie 2013; 7(3): 127–128

Úvod

Primární lymfom centrální nervové soustavy (PCNSL) je agresivní typ lymfomu, který postihuje výhradně centrální nervovou soustavu (CNS). V literatuře se uvádí incidence postižení jednotlivých částí mozku: mozkové hemisféry 38 %, thalamus a bazální ganglia 16 %, corpus callosum 14 %, periventrikulární oblast 12 % a mozeček 9 %. Mícha bývá postižena jen v 1 %, hlavové a spinální nervy v méně než 1 %, meningy v 16 % a oči v 5–20 %. Lymfomy dura mater, orbity a očních adnex již nejsou řazeny mezi CNS postižení. PCNSL představuje 4 % všech nádorů mozku a asi 4–6 % ze všech extranodálních lymfomů. Postihuje nejen imunokompromitované pacienty, ale i jedince s normálním stavem imunity, u kterých výskyt nadále roste. Medián věku při diagnóze je 60–65 let, poměr výskytu u mužů a žen je 1,2 : 1,7. PCNSL se projevuje specifickými klinickými a biologickými příznaky. Ve srovnání s ostatními lymfomy jsou dosavadní výsledky léčby neuspokojivé.

Klinické příznaky

Neurologické deficity (např. paréza, plegie), různé poruchy zraku, postupné změny osobnosti a příznaky zvýšeného intrakraniálního tlaku se mohou vyvíjet týdny až měsíce. K dalším příznakům patří epileptické záchvaty, bolesti hlavy, zmatenost a letargie. B symptomy se u PCNSL vyskytují vzácně.

Diagnostické vyšetření a určení stadia

V diagnostice PCNSL je nejpoužívanější metodou stereotaktická biopsie mozku s následným histologickým vyšetřením. Rozsáhlé chirurgické odstranění tumoru se nedoporučuje (často způsobí významný neurologický deficit a mnohdy i oddálení léčby) a celkové přežití pacientů nelepšuje (1).

Většina pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem je léčena kortikoidy ještě před odběrem histologického materiálu. Následkem je výrazné zmenšení tumoru a většinou je znemožněn odběr kvalitního vzorku na histologické vyšetření. Zmenšení ložiska při léčbě kortikoidy není diagnostické pro PCNSL, vyskytuje se i u sarkoidózy, sclerosis multiplex, akutní encefalomyelitis a i u jiných malignit (2). Doporučuje se vysadit kortikoidy na 7–10 dní a po tomto období se pokusit o získání histologického materiálu. Kortikoidy není nutno před biopsií vysazovat v případech jasné progresie tumoru prokázané magnetickou rezonancí mozku (MR). PCNSL je histologicky z 95 % difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL), ostatní lymfomy (např. Burkittův lymfom, lymfom marginální zóny, lymfom z malých lymfocytů) jsou vzácné. T-buněčné lymfomy tvoří 2 % PCNSL.

Cílem počátečního vyšetření je zjistit rozsah postižení struktur CNS a zároveň vyloučit systémové postižení lymfomem (prokáže se u 4–12 % pacientů). Vyšetření zahrnuje: fyzikální vyšetření, rutinní vyšetření krevního obrazu a biochemic-

kých testů, MR mozku, CT krku, hrudníku, břicha a malé pánve, PET (pozitronovou emisní tomografii), histologické vyšetření dřene, ultrasonografií varlat. Důležité je oční vyšetření šterbino-
vou lampou, nepřímou oftalmoskopií a oční ultrasonografií. Vyšetření mozkomíšního moku zahrnuje: cytologické a biochemické vyšetření, dále vyšetření průtokovou cytometrií a případně i molekulárně genetické vyšetření IgVH (3).

Prognostické faktory

Nejdůležitějšími prognostickými faktory jsou u PCNSL věk a celkový stav pacienta. Existuje několik prognostických skórovacích systémů umožňujících stratifikaci léčby v závislosti na počtu rizikových faktorů. Mezinárodní studijní skupina pro extranodální lymfomy (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) určila pět nezávislých faktorů, které mají vliv na prognózu pacienta. Patří mezi ně věk, celkový stav pacienta – performance status, hodnota LDH (laktát dehydrogenázy) v séru, hladina bílkoviny v mozkomíšním moku a postižení hlubokých struktur mozku. Podle počtu přítomných prognostických rizikových faktorů IELSG rozlišuje 3 skupiny pacientů: nízké riziková skupina s 0–1 faktorem, skupina se středním rizikem se 2–3 faktory a nejrizikovější skupina se 4–5 prognostickými faktory (4). Prognostické skóre z Memorial Sloan Kettering Cancer Center zahrnuje pouze věk a celkový stav pacienta (performance status) a má 3 stupně: s 0,1 nebo oběma rizikovými faktory (5).

Léčba

Současným standardem léčby PCNSL je kombinace chemoterapie a radioterapie. Touto strategií dosahuje kompletní remise 30–87 % pacientů. Pětileté celkové přežití (OS) se pohybuje mezi 30–50 % (6, 7, 8, 9, 10). Vedlejším účinkem je vznik závažné neurotoxicity, zejména u starších pacientů. Mnohdy lékař řeší dilema, zda má pacienta intenzivně léčit a tím zvýšit jeho naději na vyléčení nebo intenzitu léčby snížit, omezit vznik neurotoxicity, případně dalších nežádoucích účinků a tím zároveň snížit šanci na dosažení kompletní remise.

Chemoterapie

Při výběru chemoterapie u PCNSL je nutno zohlednit schopnost jednotlivých cytostatik pronikat hematoencefalickou bariérou. Steroidy se v chemoterapeutických režimech u PCNSL podávají ve standardních dávkách. Metotrexát a cytarabin mají průměrnou schopnost pronikat přes hematoencefalickou bariéru, a podávají se proto ve vysokých dávkách. Cytostatika s nízkou schopností pronikat přes hematoencefalickou bariéru (antracykliny, vinca alkaloidy) nelze ve vysoké dávce podávat pro jejich toxicitu, v běžných dávkách jsou u PCNSL neúčinné. Proto je standardní chemoterapie ne Hodgkinsonských lymfomů CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) neúčinná u PCNSL (11). Základními léky u PCNSL jsou metotrexát a cytarabin. Dávky metotrexátu $\geq 1\text{g/m}^2$ dosahují tumoricidní hladinu v mozkovém parenchymu a dávky $\geq 3\text{g/m}^2$ i v mozkomíšním moku. Vhodným kompromisem mezi tolerancí a účinností se jeví dávka metotrexátu $3,5\text{g/m}^2$. Randomizovaná studie 4 cyklů metotrexátu $3,5\text{g/m}^2$ podávaná samostatně nebo v kombinaci s cytarabinem (4 dávky $\dot{a}$ 2g/m^2) s následným ozářením mozku potvrdila význam kombinace cytarabinu podávaného současně s metotrexátem. Přidání cytarabinu zvyšuje odpověď na léčbu a celkové přežití (počet kompletních remisí: 46 % vs. 18 %; $P = 0,006$ a 3leté celkové přežití: 46 % vs. 32 %; $P = 0,07$), (8). Probíhající studie testují další léky, které by bylo možné použít v léčbě PCNSL. Jedním z nich je temozolomid – perorální alkylační látka, která se používá v neuroonkologii (12), dále například topotecan – inhibitor topoisomerázy I. Slibně se jeví i rituximab v kombinaci s chemoterapií (7, 12), v současné době se očekávají výsledky probíhajících prospektivních randomizovaných studií. Význam intratekální aplikace metotrexátu je nejasný. Vysoké dávky metotrexátu podaného intravenózně dosahují terapeutické hladiny v mozkomíšním moku, proto některá onkologická centra metotrexát intratekálně neaplikují. U intraokulární-

ho lymfomu je chemoterapie stejná jako u PCNSL (kombinace metotrexátu a cytarabinu) s následným ozářením postiženého oka. Intravitreální aplikace metotrexátu při lymfomovém postižení oka neovlivňuje celkové přežití pacienta.

Autologní transplantace kmenových buněk

Cílem vysokých dávek chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (ASCT) je zvýšit průnik léků do mozku. Vynecháním radioterapie se sníží neurotoxicita. Použití vysokých dávek chemoterapie s ASCT u PCNSL vedlo k dosažení kompletní remise u 60 % pacientů a k dvouletému celkovému přežití 45 % pacientů (13). V současné době se zkoumá význam vysokých dávek chemoterapie s ASCT v první linii léčby. Přípravný režim BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) se skládá z léků, které pronikají do CNS pouze v 5–22 %. Účinnější jsou režimy s busulfanem, tiotepou a karmustinem, které lépe pronikají do CNS a v mozkomíšním moku dosahují 50–80 % sérových hladin.

Radioterapie

PCNSL je nádor velmi citlivý na ozáření. Aktuálním standardem je radioterapie celého mozku (WBRT). Ozáření samotného nádorového ložiska vedlo k častým relapsům. V případě nádorové positivity mozkomíšního moku má kraniospinální ozáření za následek významné zvýšení morbidity pacienta bez prokazatelného zvýšení parametru přežití (1). Samotná radioterapie PCNSL je jen vzácně kurativní. Remise po ozáření trvá krátce. Medián přežití po samotné radioterapii je 10–18 měsíců. U pacientů s meningeálním postižením je samostatná radioterapie pouze paliativní. Podle aktuálních doporučení Kooperativní lymfomové skupiny při kontraindikaci systémové chemoterapie je možné pacienta léčit samotnou radioterapií v celkové dávce 36–40 Gy (14). Slibné výsledky byly dosaženy s udržovací léčbou kortikoidy po ozáření celého mozku (15). Je-li radioterapie indikovaná po chemoterapii (kombinovaná léčba) a iniciační chemoterapií bylo dosaženo kompletní remise, je možné dávku radioterapie snížit na 24–36 Gy (14). Při dosažení parciální remise po chemoterapii je indikována radioterapie v dávce 36 Gy a boost na ložisko tumoru 9 Gy (14). Kombinace chemoterapie a radioterapie je spojena s neurotoxicitou (pětiletá kumulativní incidence je 25–30 %), která odpovídá za úmrtnost ve 30 %. Mechanismus poškození CNS je nejasný. Popsané jsou nekrózy, demyelinizace a mikrokavitární změny. Jednou z možností jak

omezit neurotoxicitu je vynechání radioterapie zejména u starších pacientů, pokud dosáhli kompletní remise po chemoterapii.

Záchranná léčba v relapsu

Záchrannou léčbu je nutno zvolit podle věku pacienta, celkového stavu, místa relapsu, předchozí radioterapie a trvání odpovědi po minulé léčbě. U relapsu po samotné chemoterapii je indikovaná radioterapie celého mozku (medián přežití pacientů je 16 měsíců). Další možností je navození remise vysokými dávkami metotrexátu. Vysoké dávky chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk jsou alternativou jen u mladších pacientů v dobrém celkovém stavu. Vždy je nutné zvážit zařazení pacienta do studií fáze 1 nebo 2, které testují nové léky.

Závěr

Prognóza pacientů s PCNSL je stále nepříznivá. Ke zlepšení prognózy mohou přispět dokonalejší diagnostické a zobrazovací metody. Naděje se vkládá do vědeckého výzkumu molekulárně – biologické podstaty PCNSL a nových léků, které z tohoto výzkumu vyplynou. Z hlediska perspektivy jsou nutné multicentrické randomizované studie s novými účinnými léky, které současně omezí neurotoxicitu a zlepší celkové přežití těchto pacientů.

Literatura

1. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8: 227–234.
2. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002; 59: 762–764.
3. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034–5043.
4. 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.
5. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5711–5715.
6. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4643–4648.
7. 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.
8. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. 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.
9. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS

lymphoma (G-PCNSL-SG-1): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036–1047.

10. Motomura K, Natsume A, Fujii M, et al. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 2069–2075.

11. Mead GM, Bleeher NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: Cerebral radiotherapy with or without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1369–1370.

12. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed

primary CNS lymphoma: CALG50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013. Published ahead of print on April 8, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9957.

13. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma. *Societe Francaise de greffe de moelle osseuse-the rapie cellulaire. J Clin Oncol* 2008; 26: 2512–2518.

14. Dědečková K, Mociková H, Belada D, et al. Postavení radio-terapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klinická onkologie* 2013; 26: 99–109.

15. Laack NN, Ballman KV, Brown PB, et al. North Central Cancer Treatment Group. Whole-brain radiotherapy and high-dose methylprednisolone for elderly patients with prima-

ry central nervous system lymphoma: results of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1429–1439.

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 6. 2013

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

*Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
heidi.mocikova@seznam.cz*
