

Naše zkušenosti s léčbou primárních lymfomů centrálního nervového systému

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

IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Souhrn: *Úvod:* Cílem projektu bylo zhodnotit léčebnou účinnost, celkové přežití (overall survival – OS) a určit rizikové faktory ovlivňující prognózu nemocných s primárními lymfomy centrálního nervového systému (PCNSL) léčených intenzivní chemoterapií na bázi vysokých dávek metotrexátu a následně cytosin-arabinosidu kombinované s radioterapií (režim MPV). *Nemocní a metody:* Od ledna roku 1998 do února roku 2011 bylo na našem pracovišti diagnostikováno 39 pacientů s PCNSL. Medián období od první klinické symptomatologie do data stanovení histologické diagnózy byl 4 týdny (rozmezí 2–19 týdnů). Režimem MPV bylo léčeno 37 pacientů. *Výsledky:* Léčebná odpověď byla hodnocena u 35 nemocných (2 nemocní zemřeli časně po podání léčby, hodnocení tedy nebylo možné). Celková léčebná odpověď byla 63 %, 21/35 pacientů (60 %) dosáhlo kompletní remise. V době analýzy (listopad roku 2011) byl medián sledování žijících nemocných 16,5 měsíce; k tomuto datu zemřelo 31 nemocných (nejčastější příčinou úmrtí byl nedostatečný efekt léčby a její komplikace). Pravděpodobnost 2letého OS celého souboru byla 30 %, medián OS byl 12 měsíců. Medián období do progresu byl 9 měsíců. Významně delší OS měli nemocní s dobrým vstupním výkonnostním stavem 0–1 dle WHO ($p = 0,0495$) a nemocní s normální hodnotou laktátdehydrogenázy v séru ($p = 0,0232$). *Závěr:* Výsledky léčby v našem souboru pacientů jsou horší, než je udáváno v literatuře. Důvodem je pravděpodobně výskyt nepříznivých prognostických ukazatelů u většiny nemocných. Pro prognózu nemocných je stěžejní rychlé stanovení histologické diagnózy a včasné zahájení intenzivní léčby.

Klíčová slova: primární lymfomy centrálního nervového systému – chemoterapie – radioterapie – metotrexát – rizikové faktory – celkové přežití

Our experience with the treatment of primary lymphomas of the central nervous system

Summary: *Introduction:* The aim of this study was to assess treatment efficiency, overall survival (OS) and identify risk factors with the influence on patients prognosis in patients with primary central nervous system lymphomas (PCNSL) who were treated with intensive chemotherapy based on high-dose methotrexate and cytosin-arabinoside followed by whole-brain radiotherapy (MPV regimen). *Patients and methods:* From January 1998 to February 2011, 39 patients with PCNSL were diagnosed on our department. The median from the first clinical symptomatology to histological diagnosis was 4 weeks (range, 2–19). Thirty-seven patients were treated with MPV regimen. *Results:* The therapeutic response was evaluated in 35 patients (2 patients died early during treatment). The overall response/complete remission rate was 63/60%. At the time of analysis (november 2011), the median of follow-up was 16,5 months; 31 patients died (the most often causes of death were poor treatment effect and treatment complications). The 2-year OS was 30% and median PFS and OS were 9 and 12 months. Patients with WHO performance status 0–1 and those with normal serum lactate dehydrogenase serum had significantly longer OS ($p = 0.0495$ and $p = 0.0232$). *Conclusion:* The treatment results of our patients appear to be inferior than data from literature. The reason is probably high occurrence of negative prognostic factors. Early diagnosis and intensive treatment are crucial for improvement of prognosis.

Keywords: primary central nervous system lymphoma – chemotherapy – radiotherapy – methotrexate – risk factors – overall survival

Úvod

Primární lymfomy centrálního nervového systému (PCNSL) jsou vzácné extranodální lymfomy zahrnující postižení mozkového parenchymu, mozkových obalů, míchy a struktur oka (kromě očních adnex) s výrazně narůstající incidencí v uplynulých letech. Nejvyšší incidence PCNSL je u pacientů imunokompromitovaných (primárně i sekundárně, např. při HIV infekci), obecně výskyt PCNSL narůstá také s věkem [1]. Klinické projevy jsou

velice pestré, neurologický deficit od ráží místa postižení nervových struktur [2,3]. Z histologického hlediska se v naprosté většině případů jedná o nehodgkinovy lymfomy, nejčastějším histologickým typem je difúzní B velkobuněčný lymfom (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL), a to nejčastěji prognosticky nepříznivý „ABC-like“ typ (activated B-cell) [4,5]. Ve WHO klasifikaci z roku 2008 je nově zařazena samostatná jednotka primární difúzní velkobuněčný lymfom

CNS [6]. Hodgkinův lymfom v CNS je zcela raritní [7]. V diagnostice PCNSL hraje stěžejní roli histologické vyšetření vzorku tumoru získané stereotaktickou biopsií. 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 [3]. Před zahájením léčby je vhodné u každého nemocného určit klinické stadium dle Ann Arbor klasifikace a zhodnotit

přítomnost rizikových faktorů, které umožní odhadnout prognózu. 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 [2,8–11]. Na základě 2 rozsáhlých multicentrických retrospektivních studií však vedle těchto dvou byly identifikovány ještě další 3 rizikové ukazatele [hodnota proteinu v likvoru nad 0,6 g/l, zvýšená sérová koncentrace laktátdehydrogenázy a postižení hlubokých mozkových struktur (periventrikulární oblasti, bazální ganglia, mozeček a mozkový kmen)]. Medián celkového přežití pacientů s PCNSL tak kolísá od 1 do 8 let v závislosti na počtu těchto faktorů. Definitivní význam posledních 3 uvedených však musí být potvrzen v prospektivních studiích [2,8]. Kombinace vysokodávkované chemoterapie na bázi metotrexátu, následné radioterapie a cytosin-arabinosidu (režim MPV) se jeví jako dosud nejúčinn-

nější 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 [2,3,9,12,13]. U těchto nemocných je v současné době radioterapie zvažována vždy individuálně a u části pacientů je při dosažení kompletní remise po léčbě 1. linie vynechávána. Nově se jako slibné ukazuje přidání monoklonální anti-CD20 protilátky rituximabu ke standardní chemoterapii (režim R-MPV). K definitivnímu zhodnocení účinnosti této léčby je třeba dalších studií, dosud publikované výsledky jsou však natolik příznivé, že se v současné době režim R-MPV stává standardní léčbou pacientů s nově diagnostikovanými PCNSL [14,15]. Cílem naší práce bylo zhodnocení souboru nemocných s PCNSL – stanovení procenta léčebných odpovědí, zhodnocení celkového přežití (overall survival – OS) a určení vlivu rizikových faktorů na prognózu nemocných.

Nemocní a metody

Základní charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tab. 1. Na IV. interní hematologické klinice Lékařské fakulty UK a FN v Hradci Králové bylo od ledna roku 1998 do února roku 2011 diagnostikováno 39 pacientů s primárním CNS lymfomem – 21 mužů (54 %) a 18 žen (46 %) s věkovým mediánem 65 let (rozmezí 38–82 let). Dvacet čtyři pacientů (62 %) bylo věku 60 let a více, pokročilý vstupní výkonnostní stav ≥ 2 dle WHO byl zaznamenán u 22 nemocných (56 %) (4krát PS 2, 7krát PS 3, 11krát PS 4), medián PS byl 2 (rozmezí 0–4). U všech pacientů byla před odběrem vzorku tkáně provedena magnetická rezonance (MRI) mozku k určení lokalizace lymfomu. V 17 případech (44 %) byl postižen mozkový parenchym (5krát parietální lalok, 5krát frontální lalok, 5krát frontotemporoparietální, 1krát temporoparietální, 1krát parietookcipitální výskyt), u 21 nemocných (54 %) ložiska lymfomu postihovala hluboké mozkové struktury (19krát talamus, hypotalamus, bazální ganglia či corpus callosum, 2krát mozeček). U 1 pacientky se jednalo o postižení oka. Pro diagnózu byla použita u 31 pacientů stereotaktická biopsie, u 7 radikální resekce tumoru, u pacientky s očním postižením byla provedena pravostranná vitrektomie a lymfom byl diagnostikován na základě cytologického a imunofenotypizačního vyšetření sklivce. Dnem stanovení diagnózy byl den výsledku histologického vyšetření. U 33 pacientů včetně nemocné s očním postižením se jednalo o DLBCL (84 %), u 3 (8 %) o folikulární lymfom (FL) a u 3 pacientů nebylo přesné histologické zařazení možné (klasifikováno jako blíže nezařazený B ne Hodgkinův lymfom). Ve 22 případech pacientů s DLBCL byl lymfom histologicky blíže klasifikován jako prognosticky nepříznivý „ABC-like“ typ (activated B-cell). Medián od prvních příznaků do data stanovení histologické diagnózy byl 4 týdny (rozmezí 2–19 týdnů). U 17 nemocných byla prodleva do stanovení

Tab. 1. Charakteristika pacientů.

Věkové rozmezí/medián věku	38–82 let/65 let
Muži/ženy	21/18 (54%/46%)
Klinické stadium při diagnóze (Ann Arbor klasifikace):	
I E	38 (97%)
II E	1 (3%)
III E, IV E	0
Výkonnostní stav dle WHO:	
0	7 (18%)
1	10 (26%)
2	4 (10%)
3	7 (18%)
4	11 (28%)
Nepříznivé rizikové faktory:	
výkonnostní stav dle WHO ≥ 2	22/39 (56%)
věk ≥ 60 let	24/39 (62%)
postižení hlubokých mozkových struktur	21/39 (54%)
zvýšená hodnota LDH v séru	30/38 (79%)
hladina proteinu v likvoru nad 0,6 g/l	5/10 (50%)
Histologický typ lymfomu:	
DLBCL	33 (84%)
FL	3 (8%)
B-NHL, NOS	3 (8%)
DLBCL – difúzní B velkobuněčný lymfom; FL – folikulární lymfom; B-NHL, NOS – B ne Hodgkinův lymfom, blíže nezařazený; LDH – laktátdehydrogenáza	

Tab. 2. Protokol pro léčbu PCNSL – režim MPV („klasické“ schéma bez rituximabu) a režim R-MPV (s rituximabem).

Režim MPV [16]:

I. metotrexát 2 500 mg/m² i.v. 1., 3., 5., 7., 9. týden (T) + rescue fáze leukovorinem: leukovorin 20 mg do F 1/1 100 ml i.v. 4krát denně po 6 hod. – celkem 12 dávek (zahájit 24 hod. po dokapání MTX), kontroly hladiny MTX za 24 a 48 hod. po dokapání MTX – nutno udržovat alkalické pH moči (> 7,5) do poklesu hladiny MTX pod 0,01 µmol/l

vinkristin 1,4 mg/m² i.v. (maximálně 2 mg!) 1., 3., 5., 7., 9. týden

prokarbazin 100 mg/m² per os po 7 dní – 1., 5., 9. týden

dexametazon 16 mg (1. týden), 12 mg (2. týden), 8 mg (3. týden), 6 mg (4. týden), 4 mg (5. týden), 2 mg (6. týden) denně

metotrexát 12 mg i.t. 2., 4., 6., 8., 10. týden (vždy 1krát na začátku týdne)

leukovorin 10 mg do F 1/1 100 ml i.v. (15 min) – celkem 8 dávek (zahájit za 6 hod po podání MTX i.t.)

II. Radioterapie (11–15. týden) 45 Gy ve frakcích po 1,8 Gy (36 Gy pro pacienty v CR) (jen u nemocných do 60 let věku!)

III. Cytosin-arabinosid 3 000 mg/m² i.v. 1. a 2. den – 16. a 19. týden

Režim R-MPV (doporučeno podat celkem 5 cyklů R-MPV po 14 dnech) [15]:

I. rituximab 500 mg/m² i.v. den 1 každého cyklu

metotrexát 3 500 mg/m² i.v. den 2 každého cyklu

- u pacientů nad 60 let redukce dávek MTX na 1 500–2 500 mg/m²
- obdobná jako u MPV je rescue fáze leukovorinem, kontroly hladin MTX a pH moče

vinkristin 1,4 mg/m² i.v. (maximálně 2,8 mg!) den 2 každého cyklu

prokarbazin 100 mg/m² per os 7 dní v 1., 3. a 5. cyklu

MTX i.t. 12 mg mezi 5. a 12. dnem cyklu – jen u nemocných s pozitivní cytologií likvoru

G-CSF (filgrastim) 5 µg/kg/den obligatorně: 24 hod po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo 96 hod po infuzi MTX nebo do poklesu hladin MTX pod 1 × 10–8 mg/dl (sudé cykly)

- **restaging po 5krát R-MPV** následovaný radioterapií mozku (blok II; jen u nemocných pod 60 let):

a) u nemocných v CR radioterapie mozku v dávce 23,4 Gy

b) u nemocných se SD či PD radioterapie mozku v dávce 45 Gy

c) nemocným v PR podány další 2 cykly R-MPV, poté opět restaging:

- dosažení CR – radioterapie mozku v dávce 23,5 Gy
- trvání PR – radioterapie mozku v dávce 45 Gy

III. cytosin-arabinosid 3 000 mg/m² i.v. (maximální dávka 6 000 mg/m²) den 1 a 2

- 2 cykly s odstupem 4 týdnů

MTX – metotrexát; R – rituximab; i.t. – intratekálně; i.v. – intravenózně; CR – kompletní remise; PR – parciální remise; SD – stabilní choroba; PD – progresivní choroba; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující faktor

histologické diagnózy více než 4 týdny od prvních neurologických příznaků. Mozkomíšni mok byl před zahájením léčby vyšetřen u 31 nemocných, pouze u nemocné s lymfomem oka bylo pozitivní imunofenotypizační vyšetření, ve všech ostatních případech bylo cytologické i imunofenotypizační vyšetření likvoru negativní. Stanovení hodnoty proteinu v likvoru bylo dostupné pouze u 10 nemocných, v 5 případech byla jeho hodnota zvýšena nad 0,6 g/l. Z dalších negativních prognostických ukazatelů byla hodnocena hladina LDH v séru u 38 nemocných, u 30 z nich byla zvýšena (79 %). K objektivizaci neurologického nálezu proběhlo u všech nemocných neurologické vyšetření, které prokázalo neurologický deficit v 92 % případů. K určení rozsahu onemocnění bylo u všech pacientů

vstupně provedeno tomografické vyšetření hrudníku, břicha a pánve (CT) a biotické vyšetření kostní dřeně, u mužů fyzikální či ultrasonografické vyšetření varlat. Třicet osm nemocných bylo diagnostikováno ve stadiu IE dle Ann Arbor klasifikace (pouze postižení CNS), 1 pacient ve stadiu IIE (kromě postižení mozku i histologicky ověřené postižení měkkých tkání okcipitálně vlevo). Klinický obraz byl různorodý. Šlo nejčastěji o neurologický deficit v podobě monoparézy, hemiparézy, afázie či křečí. U pacientů s postižením periventrikulárních struktur se objevily neuropsychiatrické změny typu deprese či zmatenosti. U pacientky s postižením oka dominovalo rozostřené vidění a tato nemocná byla zpočátku téměř 3 měsíce léčena kortikoidy pro idiopatickou chorioretinitidu (již jako

2. ataka idiopatické chorioretinitidy po roce). Při nedostatečném efektu léčby byla poté indikována vitrektomie a byl diagnostikován lymfom. U 2 pacientů se lymfom v úvodu manifestoval poruchou vědomí (soporózní stav).

Intenzifikovaným protokolem kombinujícím chemoterapii na bázi vysokých dávek metotrexátu a cytosin-arabinosidu ± radioterapii mozku (režim MPV) bylo léčeno 37 nemocných (tab. 2) [16]. U 2 nemocných s poruchou vědomí v úvodu onemocnění vzhledem k věku, četným závažným přidruženým onemocněním a špatnému vstupnímu klinickému stavu léčba zahájena nebyla. U 8 pacientů byl od roku 2009 k léčbě přidán rituximab (MabThera) 1. den každého cyklu v dávce 500 mg/m² (režim R-MPV) (tab. 2). U režimu

R-MPV byl navíc podán granulocytární růstový faktor filgrastim (G-CSF) dle protokolu jako profylaxe neutropenie (tab. 2). Podání vysokodávkového metotrexátu bylo podmíněno normálními renálními funkcemi (zejména clearance kreatininu zjištěnou výpočtem) a jejich opakovanou laboratorní kontrolou a vyžadovalo podpůrnou terapii. Ta zahrnovala vydatnou nitrožilní hydrataci (minimálně 2,5 l/den), sledování diurézy, alkalinizaci bikarbonátem s opakovanou kontrolou pH moče, které muselo být udržováno nad 7,5, a „rescue“ fázi leukovorinem do poklesu sérové koncentrace metotrexátu pod 0,01 $\mu\text{mol/l}$ (tab. 2).

Léčebná odpověď byla hodnocena dle mezinárodních kritérií pro PCNSL z roku 2005 (retrospektivně byla revidována i u nemocných léčených před rokem 2005). Základem hodnocení byl nález na zobrazovacích vyšetřeních CNS a cytologický nález v mozkomíšním moku. U pacientů s očním postižením v úvodu (či při objevení se nových příznaků podezřelých z postižení oka) se hodnotí i závěr oftalmologického vyšetření [17]. Zjednodušená verze kritérií odpovědi na léčbu je uvedena v tab. 3.

Celkové přežití bylo definováno jako období od data stanovení diagnózy

do úmrtí na jakoukoliv, i nenádorovou příčinu. K hodnocení celkového přežití byly zkonstruovány Kaplan-Meierovy křivky přežití a jednotlivé podskupiny porovnány pomocí log rank testu.

Výsledky

Léčebná odpověď byla stanovena u 35 z 37 léčených pacientů. U 2 nemocných hodnocení možné nebylo pro krátkou dobu podání chemoterapie, v obou případech došlo k časnému úmrtí záhy po podání léčby na septický šok. Dvacet jedna pacientů dosáhlo po skončení léčby včetně radioterapie a podání cytosin-arabinosidu kompletní remise (21/35; 60 %), 11/35 pacientů (31 %) progredovalo v průběhu léčby první linie (medián doby do progresu 3 měsíce; rozmezí 1–6 měsíců), 1krát bylo dosaženo částečné odpovědi (parciální remise – PR; 1/35; 3 %), ve 2 případech (2/35; 6 %) se jednalo o stabilní onemocnění (PR i SD hodnoceny po podání I. bloku léčby, viz tab. 2).

V době analýzy v listopadu roku 2011 byl medián sledování žijících nemocných 16,5 měsíce (rozmezí 7–35 měsíců); 31 z 39 pacientů zemřelo. U 2 nemocných šlo o úmrtí bez zahájení léčby ihned po stanovení diagnózy, další 2 nemocní zemřeli záhy po zahájení léčby

na septický šok. Čtrnáct nemocných zemřelo v důsledku nedostatečného efektu léčby první linie (11 pacientů pro progresi onemocnění, 2 pacienti se stabilní chorobou, 1 pacient v PR) i přes následnou změnu léčebné strategie. Pět nemocných, kteří progredovali na léčbě, podstoupilo v úvodu radikální chirurgický výkon. U dalších 8 nemocných došlo k úmrtí v důsledku komplikací léčby; v 7 případech šlo o septický šok v období neutropenie po chemoterapii, 1krát došlo k asystolii při hyperkalemii. U 5 pacientů v kompletní remisi došlo k relapsu lymfomu v CNS (medián do relapsu 2,5 roku) nereagujícímu na následnou léčbu, šlo tedy o pozdní úmrtí. Komplikace léčby lze rozdělit na časně a pozdní. Nejčastějším časným nežádoucím účinkem léčby byla hematologická toxicita v průběhu intenzivní chemoterapie (neutropenie stupně 3/4 dle Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE ve 21 případech, trombocytopenie stupně 3/4 v 8 případech) a infekční komplikace (9krát septický šok, 10krát sepse); u 4 nemocných se objevilo zvýšení jaterních testů, které se normalizovalo po přerušení chemoterapie, u 1 pacienta došlo k fatální asystolii při hyperkalemii. U pacientů s neutropenií stupně 3/4 dle CTCAE byla v následujících cyk-

Tab. 3. Kritéria odpovědi na léčbu u PCNSL použitá v našem souboru.

Odpověď	Zobrazovací vyšetření (MRI)	Cytologické vyšetření mozkomíšního moku
CR	úplné vymizení původního postižení (žádná dávka kortikoidů není přípustná nejmeně 2 týdny před hodnocením)	negativní
CRu	úplné vymizení původního postižení + jakákoliv dávka kortikoidů v době hodnocení NEBO minimální změny na MRI (po biopsii, drobné hemoragie, postterapeutické...)	negativní
PR	nejméně 50% zmenšení původního ložiska + žádná nová ložiska NEBO úplné vymizení původního postižení + žádná nová ložiska	negativní přetrvávající nebo podezřelý nález
PD	25% zvětšení původního ložiska A/NEBO nové(á) ložisko(a) v CNS či kdekoli jinde během nebo po léčbě	negativní přetrvávající či opakovaná pozitivita
SD	nesplněna kritéria CR, PR ani PD	

CR – kompletní remise; CRu – nepotvrzená kompletní remise; PR – parciální remise; PD – progresse choroby; SD – stabilní choroba

Poznámka 1: U pacientů s očním postižením se hodnotí i nález při oftalmologickém vyšetření

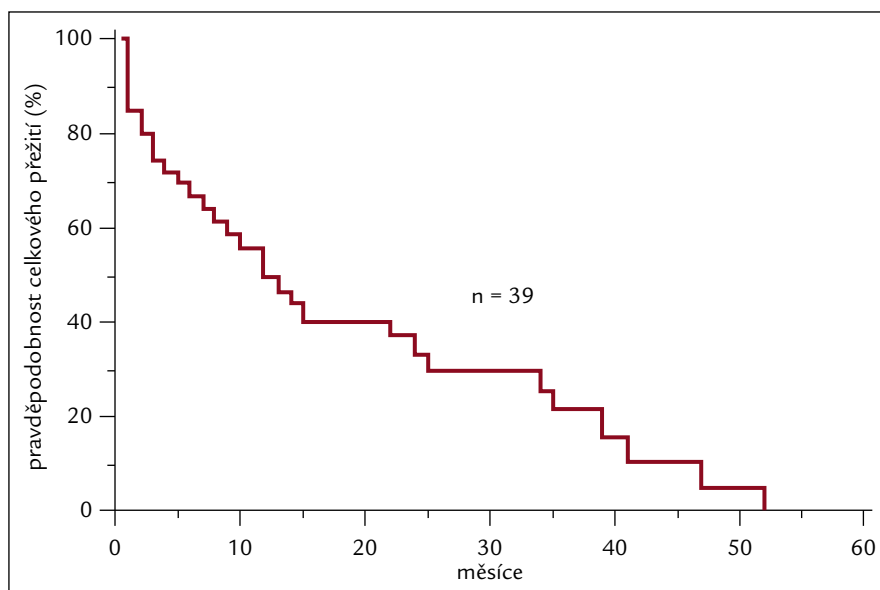
Poznámka 2: Relaps – návrat choroby u pacientů, kteří byli po úvodní léčbě v CR, resp. CRu

lech chemoterapie podána sekundární G-CSF profylaxe, u nemocných se závažným průběhem sepse či protrahovanou neutropenií i přes sekundární G-CSF profylaxi byla následná dávka MTX redukována o 30 %. U pacientů starších 60 let byla u režimu R-MPV provedena primární redukce dávky MTX na 1 500–2 500 mg/m². Z pozdních komplikací dominovala pozdní neurologická toxicita po dokončení léčby u 4 pacientů v kompletní remisi bez známek relapsu. Všichni 4 pacienti podstoupili radioterapii CNS a byli starší 60 let. Klinicky se pozdní neurologická toxicita manifestovala příznaky demence.

Pravděpodobnost 2letého přežití celého souboru byla 30 %, medián OS byl 12 měsíců (graf 1). Medián období do progresu (progression free survival – PFS) byl 9 měsíců. Významně delší OS měli nemocní s dobrým vstupním výkonnostním stavem 0–1 vs nemocní s PS ≥ 2 ($p = 0,0495$) a nemocní s normální hodnotou LHD v séru ($p = 0,0232$) (graf 2 a 3). Na hranici statistické významnosti bylo hodnocení přežití nemocných stratifikovaných dle věku (nemocní mladší 60 let vs nemocní 60 let a více; $p = 0,0529$) (graf 4). Postižení hlubokých mozkových struktur naopak nemělo na celkové přežití nemocných v našem souboru vliv ($p = 0,5396$). Hodnota proteinu v likvoru nad 0,6 g/l byla dostupná pouze u malé části pacientů ($n = 10$), její prognostický vliv tedy nebyl hodnocen. Celkové přežití skupiny 17 pacientů, u kterých došlo ke stanovení diagnózy déle než za 4 týdny od prvních příznaků, nebylo významně rozdílné od pacientů, u kterých byla diagnóza stanovena časně ($p = 0,62$). Ani rozdíl v PFS u obou těchto skupin nemocných nebyl statisticky významný ($p = 0,518$). V hodnocení však může opět hrát vliv nízký počet nemocných.

Diskuze a závěry

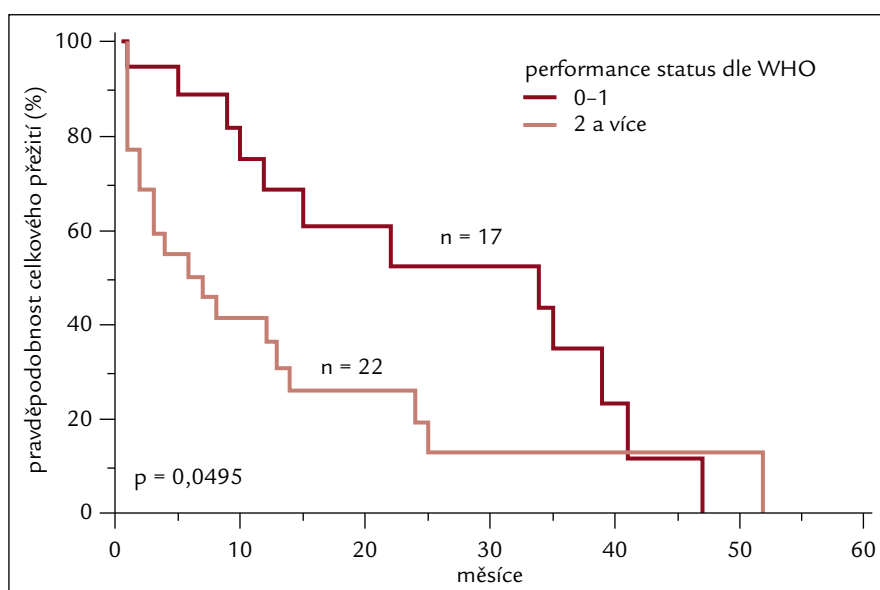
I když jsou PCNSL vzácnou diagnózou, je třeba na ni v případě nových neurologických symptomů a patologic-



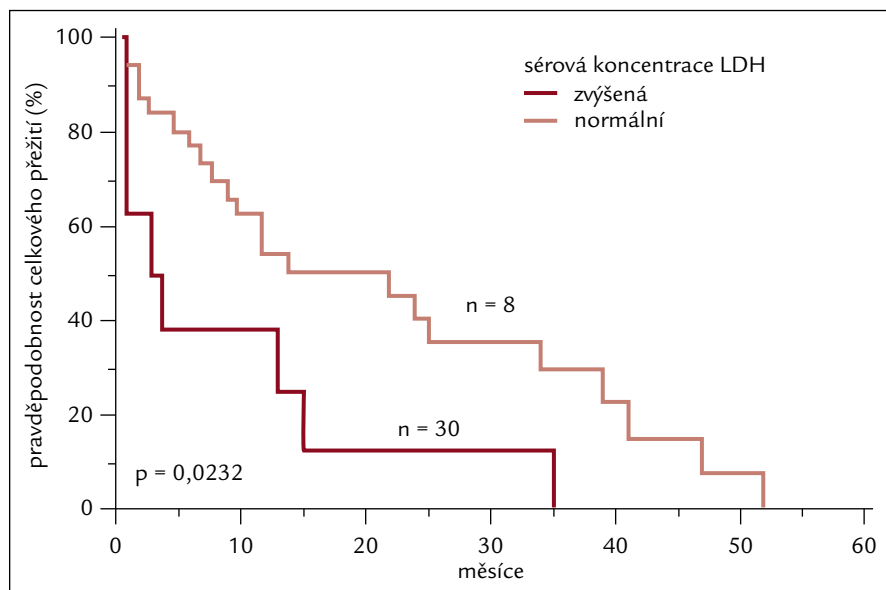
Graf 1. Celkové přežití celého souboru nemocných.

kého nálezu na zobrazovacích vyšetřeních mozku vždy myslet a spolupracovat s ostatními odborníky, zejména neurochirurgy. V praxi je bohužel častým problémem nasazení kortikoidů bez znalosti histologické diagnózy nádorového procesu v CNS, což vede k zastření symptomů (klinických i radiologických) a zbytečnému oddálení diagnózy. Nežádá se pak léčba zahajovaná i za několik měsíců od objevení se prvních příznaků. Dalším zásadním problémem je způsob stanovení diagnózy u těchto nemocných – místo minimálně invazivního výkonu typu stereotaktické biopsie

je zvolena radikální exstirpace tumoru z důvodu, že tato metoda má jinak pro většinu ostatních nádorů CNS potenciálně léčebný efekt. Pro nemocného s PCNSL však radikální resekce mozkového tumoru nemá žádný přínos, naopak často vede ke zhoršení neurologického nálezu a prognózy. Dalšími důležitými ukazateli prognózy, které ovlivňují celkové přežití, jsou vedle šetrného a včasného diagnostického zákroku i brzké zahájení léčby, věk a celkový stav nemocného [18]. V posledních letech byly zaznamenány velké pokroky v léčbě PCNSL. Stěžejním krokem bylo



Graf 2. Porovnání celkového přežití dle vstupního výkonnostního stavu.



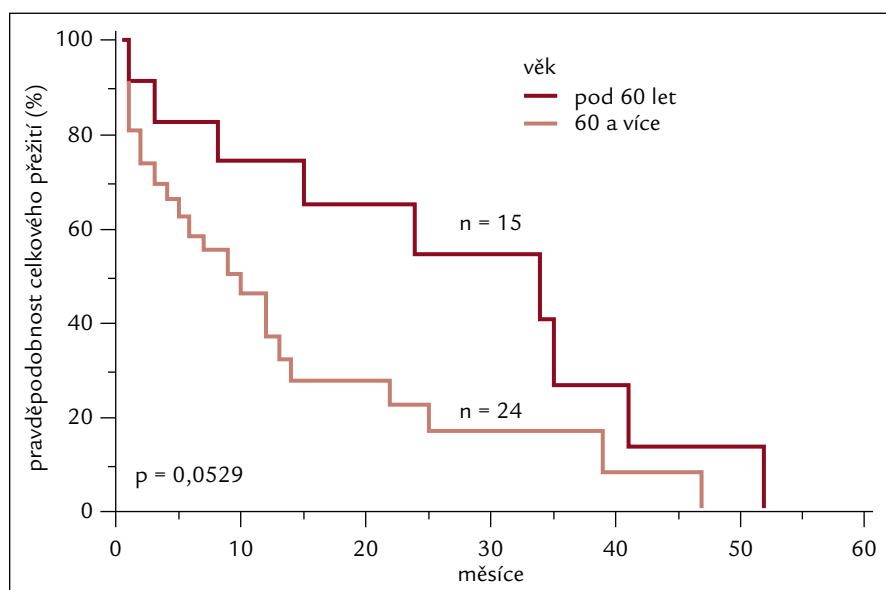
Graf 3. Porovnání celkového přežití dle sérové koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH).

jistě začlenění vysokodávkovaného metotrexátu (MTX). Ve studiích existují různá dávkovací schémata podání metotrexátu od použití 1 g/m² až po vysokodávkovaná schémata léčby s 8 g/m². Teprve dávky vyšší než 1 g/m² pronikají dobře přes hematoencefalickou bariéru, přesto se nezdají být dostatečně účinné. Avšak ani vysoké dávky MTX 8 g/m² nepřinesly uspokojivé výsledky; jejich použití v kombinaci s radioterapií bylo naopak spojeno s vyšší toxicitou [9]. Důležitým ukazatelem účinnosti léčby metotrexátem je kromě dávky také rychlost jeho podání. Prospektivní studie

ukázaly, že intravenózní podání 3 g/m² metotrexátu v 3hodinové infuzi vede k dosažení účinných koncentrací v mozkomíšním moku narozdíl od podání metotrexátu v dávce 8 g/m² 24hodinovou intravenózní infuzí, kdy požadovaných koncentrací v likvoru dosaženo není [12]. Doporučenou dávkou MTX je v současné době 3,5 g/m² podané ve 2hodinové infuzi [15]. Stejně jako u MTX musí být k dosažení optimálních koncentrací v likvoru použita vyšší dávka cytosin-arabinosidu intravenózně [9].

Dalším pokrokem v léčbě PCNSL je přidání monoklonální protilátky rituxi-

mabu k chemoterapii (imunochemoterapie). V nedávno publikované studii fáze II byl použit rituximab ve vyšší dávce 500 mg/m² (standardní dávka používaná k léčbě B nehodgkinových lymfomů v jiných lokalizacích, než je CNS, je 375 mg/m²) v kombinaci s režimem MPV (R-MPV), radioterapií a cytosin-arabinosidem u nově diagnostikovaných pacientů s PCNSL. Výsledky této léčby byly velice uspokojivé – celkových léčebných odpovědí bylo zaznamenáno 93 % (z toho 78 % kompletních remisí!) a při 37 měsících sledování souboru nebyl u pacientů v CR dosažen medián OS ani medián PFS. Očekávané 2leté OS a PFS v této práci bylo 67 %, resp. 57 %. Navíc nedošlo k rozvoji příznaků neurotoxicity – pacienti, kteří dosáhli CR po chemoterapii, obdrželi radioterapii CNS v redukováné dávce 23,4 Gy [12,14]. Režim R-MPV se tak zdá být účinnějším než režim bez rituximabu a na základě těchto dat je v současné době doporučeným léčebným postupem u pacientů s nově diagnostikovanými PCNSL, a to i s přihlédnutím k faktu, že se nejedná o randomizovanou studii [15]. Bohužel vzhledem k vzácnému výskytu PCNSL je organizace a vytváření randomizovaných klinických studií pro tyto nemocné velmi obtížné. Klasický režim MPV tak ustupuje do pozadí, neboť v porovnání s R-MPV má jednoznačně horší výsledky (58 % kompletních remisí z 94 % celkových léčebných odpovědí, PFS 24 měsíců a medián OS 37 měsíců) [9,13]. Rutinní použití radioterapie u nemocných starších 60 let v rámci klasického schématu léčby MPV zvyšovalo riziko pozdní neurologické toxicity, která zhoršuje kvalitu života a vede i ke zkrácení celkového přežití [2,3,9,12,13]. Ustupuje se také od rutinního podání MTX intratekálně u každého cyklu, dle současných doporučení je pravidelná intratekální aplikace vyhrazena pouze pro nemocné s pozitivním záchytem maligních buněk v likvoru v úvodu léčby, což svědčí pro meningeální postižení, které je méně časté [15].



Graf 4. Porovnání celkového přežití podle věku.

I když je počet kompletních remisí v našem souboru poměrně vysoký, celkové přežití souboru i období do progresu jsou kratší, než je při použití intenzivní léčby udáváno v literatuře, což má pravděpodobně několik příčin: většina pacientů měla v době stanovení diagnózy nepříznivé prognostické faktory, a to pokročilý PS (medián PS 2) a jednalo se převážně o starší nemocné. Prokázali jsme tedy v souladu s dobře známými fakty, že špatný PS (skóre 2 a více v úvodu) je silným negativním prognostickým ukazatelem přežití nemocných. Hodnocení vlivu vyššího věku na přežití nemocných bylo na hranici statistické významnosti, výsledky mohou být ovlivněny nízkým počtem pacientů. S horší prognózou bylo také spojeno zvýšení LDH v séru nad normální hodnotu, naopak postižení hlubokých mozkových struktur vliv na přežití nemocných nemělo. Prognóza mohla být také ovlivněna i faktem, že i v našem souboru se vyskytli nemocní, u kterých byla histologická diagnóza stanovena i za několik měsíců od prvních symptomů. Hlavním důvodem byločasné podání kortikoidů bez znalosti histologické diagnózy a dočasné zmírnění nebo i vymizení příznaků, či dlouhý interval do provedení zobrazovacích vyšetření mozku (zejména magnetické rezonance). Medián od objevení prvních příznaků do data stanovení diagnózy byl 4 týdny s rozmezím 2–19 týdnů! I když byla poté hematologická léčba zahájena neprodleně po znalosti histologické diagnózy, její účinnost mohla být negativně ovlivněna. I když jsme v našem souboru neprokázali statisticky významný rozdíl v přežití mezi skupinou nemocných, kde byla diagnóza stanovena časně, a skupinou nemocných, kde došlo ve stanovení diagnózy k prodlevě, lze usuzovat, že na hodnocení mohl mít vliv nízký počet pacientů. Výsledky léčby a tím i prognóza nemocných mohly být také zhoršeny provedením radikálních chirurgických výkonů u 7 nemocných, 5 z těchto pacientů progredovalo

na léčbě 1. linie a nereagovalo ani na léčbu 2. linie.

Ani vysoký výskyt časných úmrtí znamenáný v našem souboru není u pacientů s PCNSL neobvyklý. Léčba založená na vysokých dávkách cytostatik je značně toxická a vyžaduje důslednou podpůrnou léčbu. Zejména v období neutropenie může dojít k výskytu závažných infekcí, které vedou k rozvoji septického šoku, tak jako tomu bylo i u některých našich nemocných. Dle nových doporučení je proto součástí podpůrné léčby u režimu R-MPV i povinná profylaxe febrilní neutropenie pomocí G-CSF, která vede k omezení výskytu neutropenie a ke zkrácení jejího trvání [11,15]. Příznaky pozdní neurologické toxicity se objevily u 4 nemocných starších 60 let, kteří podstoupili radioterapii CNS. Všichni pacienti však byli v CR. Dle současných doporučení je tedy radioterapie mozku u nemocných starších 60 let v léčbě 1. linie používána jen u nemocných, kde léčbou 1. linie nebylo dosaženo kompletní remise, neboť její zařazení u pacientů v CR může výrazným způsobem zhoršit kvalitu jejich života z důvodu neurotoxicity. Navíc dle současných doporučení dochází i u nemocných mladších 60 let, kteří dosáhli CR po chemoterapii, k redukci dávky radioterapie na 23,5 Gy ve srovnání s původně podávanými 45 Gy. Srovnání efektu režimu MPV a R-MPV jsme neprováděli pro nízký počet nemocných léčených R-MPV.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že diagnostika a léčba PCNSL je příkladem nutnosti kvalitní mezioborové spolupráce. Klíčová je včasná a správná klinická a radiologická MRI diagnostika (což je nejčastěji záležitost neurologů a radiologů), poté šetrný histologický odběr vzorku neurochirurgem (nejlépe stereotaktickou biopsií), neodkladné stanovení histologické diagnózy patologem a v neposlední řadě včasná a správná léčba ve specializovaném hematologickém centru, které má s touto léčbou zkušenosti.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Singh AD, Lewis H, Schacht AP. Primary lymphoma of the central nervous system. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 199–207.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281–1288.
3. 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.
4. Commins DL. Pathology of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E2.
5. Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 257–268.
6. Kluin PM, Ko YH, Kovrigina AM et al. World Health Organisation Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: Agency for Research on Cancer 2008.
7. 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.
8. 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.
9. Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 611–627.
10. Ferreri AJ, Reni M. Prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 629–649.
11. Belada D, Trněný M, Campr V et al. Diagnostic and therapeutic challenges in primary CNS lymphoma. *Hradec Králové: HK CREDIT*, 2009: 72–73.
12. Morris PG, Abrey LE. Therapeutic challenges in primary CNS lymphoma. *Lancet Neurol* 2009; 8: 581–592.
13. DeAngelis LM, Iwamoto FM. An update on therapy of primary central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 311–316.
14. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4730–4735.
15. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy IV. *Hradec Králové: HK CREDIT*, 2011: s. 72–73.
16. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy II. *Praha* 2007: 76.
17. 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.
18. Hrudková M, Belada D, Smolej L, Žák P, Malý J. Primární lymfomy centrálního nervového systému. *Vnitř Lék* 2010; 56: 795–800.

MUDr. Monika Motyčková

www.fnhk.

e-mail: motyckova.monika@seznam.cz

Doručeno do redakce: 11. 6. 2012

Přijato po recenzi: 3. 10. 2012