

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Kazuistyka/Case report

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego – opis przypadku

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) – a case study



Edyta Ponikowska-Szyba¹, Marcin Pasiarski^{1,*}, Jacek Paluch²,
Stanisław Góźdz³

¹Dział Hematologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kierownik Działu: dr n. med. Marcin Pasiarski, Kielce, Polska

²Dział Gastroenterologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kierownik Działu: dr n. med. Tomasz Wollny, Kielce, Polska

³Dział Onkologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kierownik Działu: dr n. med. Stanisław Góźdz, Kielce, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 31.03.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego
- chłoniak rozlany z dużych komórek B
- metotreksat
- radioterapia

Keywords:

- Primary central nervous system lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma
- Methotrexate
- Radiotherapy

ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare malignancy with an aggressive clinical course. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) accounts for 95% of the recorded cases. Although therapeutic standards are lacking, high dose methotrexate and radiotherapy are the backbone of treatment for this group of patients. Herein we present a patient who having been treated in our site with immunochemotherapy and radiotherapy achieved complete remission.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, Polska. Tel.: +48 41 36 74 182.

Adres email: repikus@gmail.com (M. Pasiarski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.007>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (*primary central nervous system lymphoma*; PCNSL) jest rzadko występującym nowotworem, rozpoznawanym w ok. 4% przypadków guzów wewnątrzczaszkowych i stanowiącym 4–6% chłoniaków pozawęzłowych [1]. Przebieg kliniczny PCNSL jest bardzo agresywny, co związane jest z lokalizacją nowotworu w strukturach ośrodkowego układu nerwowego oraz z jego budową histologiczną, bowiem w 95% przypadków jest to chłoniak rozlany z dużych komórek B (*diffuse large B cell lymphoma*; DLBCL). Inne typy chłoniaków B-komórkowych są zdecydowanie rzadsze, a chłoniaki T-komórkowe stanowią 2% PCNSL w krajach Europy Zachodniej [1] i 8% w Japonii [2]. Mediana wieku pacjentów w chwili rozpoznania wynosi 60 lat [1]. Z tych względów rekrutacja chorych do prospektywnych badań klinicznych jest niezwykle trudna i brak jest jednoznacznych standardów postępowania w tej grupie chorych. Nie mniej jednak dane z piśmiennictwa wskazują na korzystny efekt chemioterapii systemowej zawierającej wysokie dawki metotreksatu oraz radioterapii, które stanowią dwa główne elementy opracowywanych schematów terapeutycznych. Niektóre z nich obejmują również leczenie miejscowe (dokanałowe, drogą punkcji lędźwiowej lub rzadko stosowane w Polsce dokomorowe przez system Ommaya). Opcją leczenia dla młodych chorych może być konsolidacja przy pomocy auto-SCT.

Poniżej przedstawiamy przypadek chorej z PCNSL leczonej w naszym ośrodku z zastosowaniem immunochemioterapii i konsolidacji radioterapią.

Opis przypadku

Pacjentka lat 51 z rozpoznaniem pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego została przyjęta do Działu Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) w kwietniu 2012 roku.

W wywiadzie, w lutym 2012 roku pojawiły się u chorej silne bóle głowy niereagujące na leki przeciwbólowe, a następnie niedowład połowiczny lewostronny. Z tego powodu pacjentka była hospitalizowana w Oddziale Neurologii, gdzie na podstawie badania MR głowy rozpoznano guz prawego płata czołowego odcinkowo przylegający do opon. Skierowano chorą do Działu Radioterapii ŚCO z podejrzeniem zmian o charakterze przerzutowym celem paliatywnego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Po wykonaniu w ŚCO badania PET rozpoznano pierwotny guz mózgu. Skierowano chorą do Oddziału Neurochirurgii, gdzie wykonano częściową resekcję guza. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano DLBCL.

W chwili przyjęcia do Działu Hematologii ŚCO chora była w stanie średnim, skarżyła się na bóle głowy, okresowe nudności i wymioty. W badaniu fizykalnym bez istotnych odchyłań, neurologicznie nieco spowolniała psychoruchowo, ale z zachowanym kontaktem logicznym, z dyskretnym niedowładem połowicznym lewostronnym, bez objawów oponowych. W badaniu morfologii krwi obwodowej poza nieznacznie podwyższoną leukocytozą (L-14,35G/l, chora w trakcie

sterydoterapii) bez innych odchyłań. W badaniach biochemicznych i w koagulogramie również nie stwierdzono patologii. Wykluczono także infekcję HBV i HCV. Na podstawie badań tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz usg węzłów chłonnych obwodowych wykluczono cechy uogólnienia choroby. W trepanobiopsji nie stwierdzono nacieku chłoniaka. W badaniu rezonansem magnetycznym (MR) całego ciała wykazano w płacie czołowym prawym w łożu pooperacyjnej torbielowaty obszar o wym. 40 × 28 mm otoczony obrzękiem z efektem masy wyrażającym się przewężeniem układu komorowego nadnamiotowego i przesunięciem struktur pośrodkowych w lewo o 6 mm. Ponadto uwidoczniono litą zmianę o średnicy 20 mm przylegającą do okolicy łoża pooperacyjnej (podejrzenie pozostałości guza). Utrzymując leczenie przeciwobrzękowe, podano chorej I kurs chemioterapii wg schematu R-HD-MTX+HD-Ara-C (rituksimab 375 mg/m² w dniu 1., metotreksat 3,5 g/m² w 3-godzinym wlewie iv w dniu 1., Ara-C 2 g/m² w 1-godzinym wlewie iv co 12 godzin w dniach 2. i 3.). Jednocześnie stosowano intensywne nawadnianie, alkalizację moczu oraz terapię ratunkową leukoworyną. Z uwagi na neutropenię i infekcję układu oddechowego po pierwszym kursie chemioterapii od drugiego kursu stosowano profilaktykę wtórną czynnikiem wzrostu (pegfilgrastim). Po czterech kursach chemioterapii uzyskano częściową remisję choroby: w MR głowy – zmiana ogniskowa w prawym płacie czołowym o średnicy 17 mm ze wzmocnieniem opon w jej sąsiedztwie i obrzękiem I° bez efektu masy; charakter rozrostowy zmiany potwierdzono w badaniu PET po V kursie leczenia. Chora została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii (30 Gy na obszar całego mózgowia i 10 Gy na łożę po guzie). W oczekiwaniu na termin napromieniania otrzymała VI kurs chemioterapii. Całość leczenia zakończono w grudniu 2012 roku, uzyskując całkowitą remisję potwierdzoną badaniem PET. Od tego czasu chora pozostaje w obserwacji, w CR, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 1).

Omówienie

Leczenie pacjentów z PCNSL stanowi duże wyzwanie z uwagi na wyjątkową lokalizację tego nowotworu i często ciężki stan ogólny chorych. Istnienie bariery krew–mózg i tzw. „sanktuarium” trudno dostępnych dla cytostatyków (gałka oczna, opony mózgowo-rdzeniowe i płyn mózgowo-rdzeniowy) dodatkowo determinuje wybór cytostatyków o dobrej penetracji do OUN. Leki stosowane w chemioterapii można podzielić na trzy grupy w zależności od zdolności przechodzenia przez tę barierę. Do pierwszej zaliczamy leki, które w typowych dawkach dobrze przenikają do OUN, są to m.in. sterydy oraz niektóre leki alkilujące (np. temozolomid). Do drugiej zaliczamy cytostatyki, które w niskich dawkach słabo penetrują do OUN, jednak zastosowanie ich w wysokich dawkach pozwala na osiągnięcie terapeutycznego stężenia w strukturach OUN przy akceptowalnej toksyczności, należą do nich metotreksat i arabinozyd cytozyny. Trzecia grupa obejmuje cytostatyki, które w dużych dawkach umożliwiającą im penetrację do OUN charakteryzują się wysoką toksycznością wykluczającą ich zastosowanie, są to m.in. antybiotyki antracyklinowe, alkaloidy Vinca, cyklofosfamid.

Podstawowym lekiem stosowanym w chemioterapii PCNSL jest metotreksat, choć jego optymalna dawka jak i szybkość wlewu dożylnego nie została ustalona. W poszczególnych badaniach dawki leku wahają się od 1 g/m^2 do 8 g/m^2 . Dawki $\geq 1 \text{ g/m}^2$ są prawdopodobnie wystarczające do osiągnięcia stężenia terapeutycznego w tkance mózgowej, natomiast dawki $\geq 3 \text{ g/m}^2$ umożliwiają osiągnięcie tego stężenia również w płynie mózgowo-rdzeniowym [3]. Poprawę dystrybucji leku do struktur OUN można uzyskać również, stosując szybszy 4-6-godzinny wlew dożylny zamiast 24-godzinnego [4]. Monoterapia metotreksatem pozwala na osiągnięcie całkowitego odsetka odpowiedzi (*overall response rate*; ORR) w granicach 35-100%, w tym całkowitych remisji (*complete remission*; CR) 30-52% i 2-letniego całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) w 51-70% [1]. Leczenie skojarzone pozwala na dalszą poprawę tych wyników [5, 6]. W piśmiennictwie dostępne są również dane o korzystnym działaniu rituksimabu [6, 7].

W przedstawionym przypadku, u stosunkowo młodej chorej bez istotnych chorób współistniejących, której stan ogólny wynikał z choroby zasadniczej, zdecydowano o włączeniu intensywnego leczenia immunochemioterapią z następczą konsolidacją radioterapią. Podstawą terapii był schemat leczenia skojarzonego stosowany w badaniu IELSG 20 (HD-MTX +HD-Ara-C), w którym wykazano jego wyższą skuteczność w stosunku do monoterapii metotreksatem. W badaniu tym w grupie leczonej schematem HD-MTX+HD-Ara-C uzyskano 46% CR w stosunku do 18% w grupie leczonej schematem HD-MTX [5].

Potwierdzona skuteczność rituksimabu w leczeniu systemowych chłoniaków B-komórkowych pozwalała przypuszczać, że podobne efekty można będzie osiągnąć w PCNSL. Problemem dyskutowanym w piśmiennictwie była zdolność przenikania dużej cząsteczki, jaką jest przeciwciało monoklonalne przez barierę krew-mózg. Prawdopodobnie jest ona większa na początku terapii, kiedy bariera ta jest w obrębie guza uszkodzona i stopniowo zmniejsza się w miarę redukcji masy guza. Dlatego też, biorąc po uwagę rozpoznanie histopatologiczne u przedstawionej chorej (DLBCL), zdecydowano o włączeniu do leczenia również rituksimabu.

Możliwość leczenia miejscowego (w Polsce głównie dokanałowego) nadal jest szeroko dyskutowana. Większość danych z piśmiennictwa wskazuje jednak na możliwość uniknięcia tej formy terapii pod warunkiem zastosowania w terapii systemowej wysokich dawek metotreksatu ($\geq 3 \text{ g/m}^2$), zwłaszcza w krótkich, kilkugodzinnych wlewach dożylnych [5, 8, 9]. Pozwala to na uniknięcie ryzyka infekcji i dodatkowej neurotoksyczności związanej z punkcją lędźwiową. W przypadku prezentowanej chorej, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, zastosowanie wysokich dawek metotreksatu w krótkich wlewach dożylnych w połączeniu z dużymi dawkami Ara-C pozwoliły uniknąć leczenia dokanałowego, pomimo stwierdzonego w badaniach obrazowych zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych (u chorej nie wykonano badania płynu mózgowo-rdzeniowego).

Obecnie zalecaną metodą diagnostyki przy podejrzeniu chłoniaka mózgu jest biopsja stereotaktyczna. Resekcja guza nie jest polecana, ponieważ nie poprawia wyników leczenia, a może powodować pogłębienie deficytów neurologicznych i opóźnić wdrożenie chemioterapii [1, 10]. Niekiedy również zmiany pooperacyjne mogą utrudniać ocenę skuteczności

leczenia. W omawianym przypadku wykonano częściową resekcję guza i w ocenie po czterech kursach chemioterapii nie można było na podstawie badania MR jednoznacznie rozstrzygnąć, czy utrzymujące się zmiany mają charakter aktywnej choroby, czy wynikają z pooperacyjnego uszkodzenia bariery krew-mózg. Dlatego też po kolejnym kursie leczenia wykonano badanie PET, które potwierdziło charakter rozrostowy.

Radioterapia jest nadal ważnym elementem leczenia chłoniaków mózgu pomimo neurotoksyczności związanej z tą metodą terapii. We wspomnianym wyżej badaniu IELSG 20 zastosowanie radioterapii w konsolidacji pozwoliło zwiększyć odsetek CR w obu grupach pacjentów (w grupie leczonej metotreksatem w monoterapii z 18% do 28%, a w grupie leczenia skojarzonego metotreksatem i Ara-C z 46% do 64%) [5]. Również w przypadku prezentowanej pacjentki udało się poprawić odpowiedź na leczenie dzięki uzupełniającej radioterapii.

Konsekwencją intensywnego leczenia skojarzonego mogą być powikłania zarówno hematologiczne, jak i niehematologiczne. U prezentowanej chorej po pierwszym kursie chemioterapii wystąpiła neutropenia oraz infekcja układu oddechowego. Profilaktyka wtórna pegfilgrastimem pozwoliła uniknąć podobnych powikłań po kolejnych kursach chemioterapii. Neutropenię 3. st. odnotowano również po zakończeniu radioterapii bez powikłań infekcyjnych. Nie odnotowano również istotnej toksyczności niehematologicznej.

Przedstawiony przypadek chorej z PCNSL pokazuje, że pomimo agresywnego charakteru tego nowotworu przy zastosowaniu intensywnego leczenia skojarzonego i leczenia wspomagającego możliwe jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie, przy możliwych do opanowania powikłaniach. Kandydatami do takiego leczenia są głównie chorzy młodzi (<60. rz.) bez istotnych chorób współistniejących, których gorszy stan ogólny wynika jedynie z choroby podstawowej. W dalszej obserwacji możliwa będzie ocena skuteczności tego postępowania w zakresie trwałości odpowiedzi jak również oceny późnych powikłań, w tym neurotoksyczności.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

-
- [1] Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118:510–522.
- [2] Prodduturi P, Bierman PJ. Current and emerging pharmacotherapies for primary CNS lymphoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:219–231.
- [3] Lippens RJ, Winograd B. Methotrexate concentration levels in the cerebrospinal fluid during high-dose methotrexate infusions: an unreliable prediction. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5:115–124 [Abstract].
- [4] Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *British Journal of Cancer* 2004;90:353–358.
- [5] Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al., International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 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;374:1512–1520 [Abstract].
- [6] Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31:3061–3068.
- [7] Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neurooncology* 2010;12:736–744.
- [8] Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513–1520 [Abstract].
- [9] Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175–178.
- [10] Góra-Tybor J, Tybor K, Zawirski M, Robak T. Lymphoid malignancies of the central nervous system. *Acta Haematologica Polonica* 2008;39:37–52.