



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów immunokompetentnych

Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients



Edyta Ponikowska-Szyba*

Klinika Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach,
Kierownik: dr n.med. Marcin Pasiarski, Kielce, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.06.2014

Zaakceptowano: 02.02.2015

Dostępne online: 14.02.2015

Słowa kluczowe:

- pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego
- chłoniak rozlany z dużych komórek B
- pacjenci immunokompetentni
- leczenie dokanałowe
- bariera krew-mózg

Keywords:

- Primary central nervous system lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma
- Immunocompetent patients
- Intrathecal therapy
- Blood-brain barrier

ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare malignancy, exclusively arising in central nervous system (CNS) and in the intraocular compartment, accounting for 4% of all intracranial tumors. Recently, the incidence of PCNSL is progressively increasing in immunocompetent patients and in the elderly age group. CNS involvement and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) histology in 95% of cases are responsible for an aggressive clinical course of this malignancy. Particular microenvironment and blood-brain barrier (BBB) strongly affect therapeutic approach. Namely R-CHOP regimen being a standard treatment in systemic DLBCL is not sufficient in PCNSL because of its poor ability to cross the blood-brain barrier. Therefore, chemotherapy incorporating high-dose methotrexate, able to cross BBB and radiotherapy are the backbone of CNS lymphoma treatment. Although this combined modality has improved outcomes regarding radiotherapy alone, it can induce severe neurotoxicity (radiotherapy being the main cause), particularly in patients older than 60 years. Therefore, recent studies have addressed the question how to optimize chemotherapy in order to avoid up-front radiotherapy without worsening the results. High-dose chemotherapy together with autologous stem cell transplantation is another treatment option for younger patients, whereas the blood-brain barrier disruption (BBBD) followed by intra-arterial chemotherapy is regarded as an experimental modality.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, Polska. Tel.: +48 41 36 74 841; fax: +48 41 36 74 839.

Adres email: edyta.szyba@gmail.com.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL; *primary central nervous system lymphoma*) to nowotwór rozwijający się pierwotnie wyłącznie w obrębie mózgowia, gałki ocznej, nerwów czaszkowych, opon mózgowo-rdzeniowych i wyjątkowo w obrębie rdzenia kręgowego. Jest to stosunkowo rzadki nowotwór stanowiący ok. 4% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i 4–6% wszystkich chłoniaków pozawązłowych [1]. W Stanach Zjednoczonych corocznie odnotowuje się ok. 1900 nowych zachorowań na PCNSL [2]. W populacji osób zakażonych wirusem HIV częstość występowania tego typu chłoniaka waha się 1,6–9% [3]. W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku obserwowano wzrost zachorowań w tej populacji, natomiast od czasu wprowadzenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART; *highly active antiretroviral therapy*), zapadalność na PCNSL w populacji HIV(+) spada [3], choć jest to nadal choroba wskaźnikowa AIDS [2]. Obserwuje się natomiast wzrost zachorowań u osób immunokompetentnych, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, powyżej 65. rż. [1, 2, 4, 5]. Mediana wieku w chwili rozpoznania to 60 lat. Obserwuje się nieznaczną przewagę mężczyzn [1].

Patogeneza

Patogeneza PCNSL nie została dotychczas dokładnie poznana. Podstawową kwestią jest obecność w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) komórek wywodzących się z układu limfatycznego, który w prawidłowych warunkach nie ma tam swojej reprezentacji. Przejściowo limfocyty T i rzadziej limfocyty B mogą przekraczać barierę krew-mózg, a czynnikiem sprzyjającym tej migracji jest np. proces zapalny. Kolejnym zagadnieniem jest transformacja nowotworowa limfocytów, w tym zmiany genetyczne, które leżą u jej podłoża i okres, kiedy do niej dochodzi: przed migracją do OUN (wówczas środowisko OUN musi stwarzać preferencyjne warunki do rozwoju klonu nowotworowego tylko w jego obrębie) lub dopiero po przejściu limfocytów do OUN.

Jak wskazują wyniki większości badań, komórki PCNSL wywodzą się z germinalnych lub postgerminalnych limfocytów B, o czym świadczą duża liczba mutacji somatycznych w genach kodujących części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (co jest wyrazem stymulacji antygenowej) oraz zmienność wewnątrzklonalna świadcząca o utrzymywaniu się mechanizmu mutacji po transformacji nowotworowej [6, 7]. Ponadto zaobserwowano częsty udział segmentu HV4-34 w rearanzacji genów immunoglobulin (50–80% przypadków), co może świadczyć o udziale konkretnego antygeny w patogenezie tego chłoniaka.

Interesujących obserwacji dostarcza praca Jahnke i wsp., w której za pomocą metody PCR badano klonalną rearanzację genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin we krwi obwodowej, szpiku oraz w materiale z guza (pobranym drogą biopsji stereotaktycznej) u pacjentów z PCNSL (bez cech uogólnienia choroby w rutynowym „stagingu”). W chwili rozpoznania u 2 spośród 24 pacjentów stwierdzono we krwi obwodowej i szpiku obecność tego samego klonu

nowotworowych limfocytów B, który występował w materiale pochodzącym z guza. U dwóch kolejnych pacjentów stwierdzono obecność tego samego klonu we krwi obwodowej i szpiku, ale nie w materiale z guza (co autorzy próbują wyjaśnić zbyt małą ilością materiału dostępnego z biopsji). Wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię w oparciu o wysokie dawki metotreksatu, a niektórzy również radioterapię. U 2 spośród 4 pacjentów z wyjściowo obecnym klonem nowotworowym poza OUN po 2 latach obserwacji nadal stwierdzano jego obecność we krwi obwodowej, pomimo że pacjenci ci pozostawali w całkowitej remisji choroby. Obserwacje te pokazują, że wykorzystując odpowiednio czułe metody, można w pewnym odsetku przypadków stwierdzić cechy uogólnienia choroby. Z drugiej jednak strony potwierdzenie obecności komórek nowotworowych poza OUN na poziomie molekularnym, bez cech uogólnienia choroby w rutynowych badaniach (obrazowych, cytologicznych i cytometrycznych) wydaje się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ u żadnego z pacjentów, u których stwierdzono obecność klonu nowotworowych limfocytów B we krwi obwodowej i szpiku, nie doszło do wznowy systemowej [8]. Podobne obserwacje poczynili McCann i wsp., wykrywając komórki nowotworowe we krwi obwodowej i/lub szpiku pacjentów z PCNSL (u 3 na 3 badanych) [9]. Choć obydwa badania, jak przyznają sami autorzy, mają swoje ograniczenia (mała ilość badanych, skąpa ilość materiału z guza, stosowanie steroidów przed pobraniem materiału), to jednak dostarczają ciekawych danych dotyczących biologii tego nowotworu. Można spekulować, że limfocyty B, które uległy transformacji nowotworowej poza OUN, po przekroczeniu bariery krew-mózg pod wpływem kolejnych czynników i wobec osłabionego nadzoru immunologicznego ulegają wzmożonej proliferacji, a część z nich pozostała na obwodzie ulega dalszym mutacjom doprowadzającym m.in. do utraty zdolności do przekraczania bariery krew-mózg. Kierunek migracji komórek nowotworowych mógłby być również odwrotny. Limfocyty B po przekroczeniu bariery krew-mózg mogłyby ulec transformacji nowotworowej już w obrębie OUN i następnie część z nich mogłaby powrócić do krążenia systemowego, ulegając dalszym mutacjom. Bez względu na kierunek tej migracji i początek procesu transformacji nowotworowej, nie ma również jasnej odpowiedzi na pytanie, dlaczego obecne w krążeniu systemowym komórki nowotworowe mają stosunkowo indolentny charakter (co pokazało pierwsze badanie). Być może sprawny układ immunologiczny jest w stanie kontrolować tak niewielką populację komórek.

Za tropizm limfocytów B do OUN mogą być odpowiedzialne chemokiny CXCL12 i CXCL13, których ekspresję potwierdzono w chłoniakach mózgu. Co więcej, podwyższone stężenie CXCL13 w płynie mózgowo-rdzeniowym związane było z gorszym rokowaniem. Ocena stężenia tej cytokiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak również IL-10 jest obecnie przedmiotem badań pod kątem ich przydatności zarówno w diagnostyce PCNSL, jak i w ocenie rokowania [2, 10].

Sprawność układu immunologicznego wydaje się mieć ogromne znaczenie w patogenezie PCNSL. Wskazuje na to zwiększona częstość występowania tego nowotworu u osób z wrodzonymi i nabytymi zespołami zaburzeń odporności,

takimi jak zespół Wiskotta i Aldricha, zespół Ataksja-Teleangiektazja, ciężki złożony niedobór odporności (SCID; *severe combined immunodeficiency*), pospolity zmienny niedobór odporności (CVID; *common variable immunodeficiency*), w których ryzyko rozwoju PCNSL w ciągu całego życia wynosi 4%. Również wśród biorców przeszczepów zwiększone jest ryzyko rozwoju tego nowotworu, jako potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD; *post-transplant lymphoproliferative disorder*) i wynosi ono w ciągu całego życia 1–2% dla biorców przeszczepów nerek i 2–7% dla biorców przeszczepów serca, płuc i wątroby. Prawdopodobny udział w patogenezie PCNSL w tych przypadkach ma zaburzenie odpowiedzi immunologicznej zależnej od komórek T wywołane przez leki immunosupresyjne, głównie mykofenolan mofetylu. Warto zauważyć również, że prawie 100% przypadków PCNSL po transplantacji oraz w przebiegu AIDS jest związanych z zakażeniem wirusem Epsteina i Barr, podczas gdy tylko 20% systemowych chłoniaków w przebiegu AIDS ma związek z tym zakażeniem, które, jeśli jest obecne, zwiększa ryzyko zajęcia OUN. W odróżnieniu od osób z zaburzeniami odporności PCNSL u osób immunokompetentnych rzadko jest związany z infekcją tym wirusem, co potwierdza jego odmienną patogenę [2].

Badając podłoże genetyczne transformacji nowotworowej w PCNSL, zaobserwowano m.in. występowanie translokacji z udziałem genów kodujących immunoglobuliny (38%), BCL-6 (23%) oraz mutacji punktowych w CD95 (20%), PAX-5 (60%), TTF (70%), PIM1 (50%), C-MYC (60%) [4]. Ponadto stwierdzono wzmoczoną aktywację genów kodujących białka szlaków sygnałowych, np. szlaku NF- κ B [4]. Konstytutywna aktywacja tej ścieżki sygnałowej jest kluczowa dla przeżycia komórek chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B cell lymphoma*) typu aktywowanych komórek B (ABC; *activated B-cell*) [11] (patrz niżej). W jednym z badań po raz pierwszy wykazano również zwiększoną ekspresję czynnika aktywującego limfocyty B należącego do rodziny TNF (BAFF; *B-cell activating factor belonging to the TNF family*) i ligandu indukującego proliferację (APRIL; *a proliferating inducing ligand*), promujących wzrost i przeżycie limfocytów B właśnie przez stymulację szlaku NF- κ B, z jednoczesną ekspresją receptorów dla tych cytokin (BAFF-R, BCMA, TACI) na tych samych komórkach nowotworowych (w warunkach fizjologicznych BAFF występuje na monocytach, makrofagach, limfocytach T, ale nie na limfocytach B). Wskazywałoby to więc na udział autokryny stymulacji w patogenezie PCNSL, co wcześniej obserwowano już w chłoniakach systemowych [12]. Ścieżka sygnałowa BAFF/APRIL może być obiecującym adresem dla leczenia celowanego. Zagadnienie to było przedmiotem pracy Lyu i wsp. Badacze ci wykorzystali BAFF (inna nazwa: stymulator limfocytów B, BLyS; *B-lymphocyte stimulator*) jako wektora dla toksyny roślinnej o nazwie gelonina i badali cytotoksyczność fuzyjnej toksyny rGel/BLyS na liniach komórkowych DLBCL, spośród których 5 należało do DLBCL typu komórek ośrodków rozmnażania (GC; *germinal center*), 2 do DLBCL typu ABC i 1 – niesklasyfikowana. Zastosowanie BAFF jako nośnika miało kluczowe znaczenie, ponieważ sama gelonina nie ma zdolności wiązania się z powierzchnią komórek i oddziaływania na nieuszkodzone komórki. W badaniu tym wykazano znaczną cytotoksyczność rGel/BLyS, przede wszystkim w stosunku do komórek ABC-DLBCL, które miały

na swej powierzchni wszystkie 3 receptory dla BAFF (BLyS), tj. BAFF-R, TACI, BCMA, co zadecydowało o skutecznej dystrybucji toksyny do tych komórek. Mechanizm działania toksyny polegał na hamowaniu konstytutywnej aktywacji szlaku NF- κ B w komórkach ABC-DLBCL przez blokowanie fosforylacji podjednostki hamującej NF- κ B – I κ B α (fosforylacja jest wstępnym etapem prowadzącym do degradacji tego białka i aktywacji szlaku NF- κ B). Konsekwencją tego działania była zmniejszona ekspresja białek antyapoptotycznych zależnych od NF- κ B tj. Bcl-xl, Mcl-1, surwiwiny i x-IAP oraz zwiększona ekspresja białka proapoptotycznego Bax. Zaobserwowano również zahamowanie wzrostu masy guza w mysim modelu ABC-DLBCL u osobników leczonych rGel/BLyS w stosunku do kontroli [11]. W podobny sposób Zhang i wsp. wykorzystali BAFF, łącząc go z liposomalną winkrystyną, co umożliwiło celowaną podaż leku do limfocytów B i istotnie zwiększyło efekt cytotoksyczny [13]. Z kolei Guadagnoli i wsp. wykazali możliwość zahamowania proliferacji limfocytów B przez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych wiążących APRIL i uniemożliwiających jego interakcję z receptorami na limfocytach B (TACI, BCMA) [14].

W innym badaniu zaobserwowano z kolei zwiększoną ekspresję STAT-6, co było związane ze skróceniem przeżycia w grupie chorych leczonych dużymi dawkami metotreksatu w monoterapii [15]. W kolejnych badaniach stwierdzono także obecność delecji 6p21 obejmującej region HLA (co może mieć znaczenie w unikaniu odpowiedzi immunologicznej), trisomię 12, delecję 10q23 [4]. Wykryto także zaburzenia epigenetyczne prowadzące do wyciszenia genów supresorowych, np. występującą aż w 96% przypadków metylację genów MGMT, DAPK, p16^{INK4a}, co mogłyby być użyte w przyszłości jako narzędzie diagnostyczne [16].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależny jest od lokalizacji zmian w OUN i może obejmować objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu (70%), zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych (43%), cechy wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego (33%), drgawki (14%), bóle głowy. W 10–20% przypadków stwierdza się zajęcie narządu wzroku (izolowane lub towarzyszące zajęciu innych struktur OUN). Wówczas mogą dołączyć się objawy takie jak nieostre widzenie lub ograniczenie pola widzenia, choć w ok. 50% przypadków zajęcie oka jest asymptomatyczne [1]. Izolowane zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych występuje w mniej niż 5% przypadków, natomiast towarzyszące w 16% i również często jest bezobjawowe. Rzadko występują objawy ogólne [1].

Diagnostyka

Ww. objawy neurologiczne i neuropsychiatryczne prowadzą zwykle do dalszej diagnostyki, w tym przede wszystkim obrazowej. Najlepszą metodą obrazowania OUN przy podejrzeniu chłoniaka mózgu jest rezonans magnetyczny (MRI; *magnetic resonance imaging*) z kontrastem, a jeśli istnieją przeciwwskazania – tomografia komputerowa (CT; *computed tomography*) z kontrastem. W przypadku PCNSL u osób

immunokompetentnych w 60–70% przypadków stwierdza się pojedynczą zmianę izo- lub hypointensywną przed kontrastem, jednolicie i silnie wzmacniającą się po podaniu kontrastu, z różnie nasiloną strefą obrzęku wokół [1]. Najczęściej zmiana zlokalizowana jest w obrębie półkul (38%), rzadziej w obrębie wzgórze i jader podstawy (16%), ciała modzelowatego (14%), komór (12%) czy mózdzku (9%) [2]. W ostatnich latach coraz częściej spotyka się również zmiany wieloogniskowe, charakterystyczne bardziej dla chłoniaków mózgu u osób z upośledzoną odpornością. Są one zwykle mniejsze i przynajmniej jedna z nich zajmuje głębokie struktury mózgu (np. wzgórze, jądra podstawy) [17]. Zwapnienia, cechy rozpadu (martwicy) oraz krwawienia w obrębie guza spotyka się bardzo rzadko [18]. Wzmocnienie kontrastowe występuje wówczas na obwodzie zmiany w postaci pierścienia, który jest cieńszy i mniej regularny, niż np. w zmianach demielinizacyjnych. W około 1% przypadków PCNSL w ogóle nie obserwuje się wzmocnienia kontrastowego, głównie dotyczy to chłoniaków indolentnych [17]. Należy podkreślić, że badania autopsyjne wykazały obecność niewidocznych w badaniach obrazowych, śródmiąższowych nacieków chłoniaka w obszarach poza ewidentną masą guza [18]. Obecność takich mikroskopijnych zmian należy podejrzewać również w izolowanym zajęciu opon mózgowo-rdzeniowych (dodatni wynik płynu mózgowo-rdzeniowego, prawidłowy obraz mózgowia w MRI). Te obserwacje powinny mieć wpływ na postępowanie terapeutyczne.

Pozytronowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET; *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) nie jest rutynowo stosowaną metodą w diagnostyce chłoniaków mózgu, ale jako badanie dodatkowe, w szczególnych sytuacjach, może być pomocne w ocenie skuteczności leczenia i w monitorowaniu. W diagnostyce zmian w obrębie OUN nie ma przewagi nad MRI, a jeśli jest wykonane w trakcie sterydoterapii, wykazuje mniejszą czułość [19]. Badanie to może mieć jednak zastosowanie w ocenie zaawansowania pacjentów z PCNSL, ponieważ jest ono bardziej czułe w stosunku do CT w wykrywaniu pozamózgowych ognisk chłoniaka. W badaniu Mohile i wsp. u 7% pacjentów w trakcie wstępnej diagnostyki PCNSL i u 27% w trakcie wznowy stwierdzono uogólnienie choroby w badaniu FDG-PET, podczas gdy badanie CT było negatywne. Wyniki te miały wpływ na zmianę postępowania terapeutycznego [20]. Zastosowaniem dla badania FDG-PET może być również wczesna ocena po leczeniu, przy obecności zmian rezydualnych wzmacniających się w badaniu MRI, celem weryfikacji czy zmiany te są aktywne, czy też są wynikiem uszkodzonej po interwencji chirurgicznej lub po radioterapii bariery krew-mózg. Weryfikacja tych zmian pozwala uniknąć niepotrzebnego leczenia, związanego ze znaczną neurotoksycznością [19].

Na podstawie obrazu radiologicznego można podejrzewać, ale nie można rozpoznać chłoniaka OUN. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna. Rekomendowaną metodą pozyskania materiału do badania histopatologicznego jest biopsja stereotaktyczna. Resekcja guza nie jest zalecana, ponieważ może powodować pogłębienie deficytów neurologicznych (zmiany często położone w głębokich strukturach mózgu) i powodować odroczenie zasadniczego leczenia,

czyli chemioterapii [1, 18]. Jednak ostatnio pojawiają się również opinie, że pogląd ten należy zrewidować. W retrospektywnej analizie dużego randomizowanego badania III fazy (*German PCNSL Study Group-1*), obejmującego 526 pacjentów z PCNSL, wykazano, że pacjenci, u których wykonano biopsję guza, mieli krótszy czas wolny od progresji (PFS; *progression free survival*) i czas całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*) w stosunku do chorych, u których przeprowadzono częściową lub całkowitą resekcję zmiany. Autorzy proponują, aby nie rezygnować z tej opcji diagnostyczno-terapeutycznej, zwłaszcza gdy dostęp operacyjny jest bezpieczny i zmiana jest pojedyncza [21].

Istotną kwestią dotyczącą diagnostyki chłoniaka OUN jest stosowanie steroidów. Ze względu na swoje działanie przeciwobrzękowe i limfocytotoksyczne leki te powodują regresję (krótkotrwałą) masy guza w ok. 40% przypadków. Jest to cecha charakterystyczna dla chłoniaków, ale nie swoista. Zastosowanie steroidów przed uzyskaniem materiału do badania histopatologicznego może utrudniać właściwe rozpoznanie i nie jest zalecane [1, 18]. Rzecz jasna nie dotyczy to sytuacji, w której mamy do czynienia z dużą masą guza i znacznym obrzękiem powodującym efekt masy, co wymaga szybkiego wdrożenia leczenia.

Najczęstszym typem histopatologicznym PCNSL jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), stanowiący 90–95% wszystkich przypadków. Jego charakterystyczną cechą jest akumulacja nowotworowych komórek B wokół drobnych naczyń krwionośnych. W 1/3 przypadków towarzyszą im reaktywne limfocyty T oddzielające komórki chłoniaka od światła naczynia. Ich obecność związana jest z lepszym rokowaniem [1]. Jak pokazują badania, za angiotropizm komórek chłoniaka odpowiedzialna jest IL-4 (cytokina kluczowa dla proliferacji i przeżycia limfocytów B) wydzielana przez komórki śródbłonka naczyń guza i działająca parakrynnie na nowotworowe limfocyty B. Zjawisko to nie występuje ani w chłoniakach systemowych (poza przypadkami wtórnego zajęcia OUN), ani w innych pierwotnych nowotworach OUN (np. glejakach) czy przerzutach nowotworowych do OUN (np. raka piersi czy płuc). Jest to więc cecha unikatowa chłoniaków mózgu [22].

Wykorzystując technikę mikromacierzy DNA, w obrębie DLBCL wyróżniono 2 podgrupy różniące się profilem ekspresji genów (GEP; *gene expression profiling*). Po raz pierwszy podział taki zaproponowali Alizadeh i wsp., wyróżniając typ charakterystyczny dla komórek ośrodków rozmnażania (GC-DLBCL) i dla aktywowanych *in vitro* limfocytów B krwi obwodowej (ABC-DLBCL) [23]. Inni autorzy wyróżniają jeszcze trzeci wzór ekspresji odpowiadający pierwotnemu chłoniakowi śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL; *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) [24]. Jak wynika z wielu badań, grupy te charakteryzują się odmiennym rokowaniem. Wskaźniki 5-letniego przeżycia dla GC-DLBCL, ABC-DLBCL i PMBCL wynoszą odpowiednio 59%, 30% i 64% [23–25]. Ponieważ technika mikromacierzy nie jest dostępna w rutynowej diagnostyce, podjęto próbę przełożenia GEP na charakterystykę immunohistochemiczną (IHC; *immunohistochemistry*), choć należy pamiętać, że nie ma między nimi pełnej korelacji [26]. Chłoniaki z ekspresją CD10 oraz CD10 (-), BCL-6(+), MUM1(-) zaliczane są do podgrupy GC-DLBCL, a pozostałe do non-GC-DLBCL [27]. Dodatkowo wyróżniono

Tabela I – Immunohistochemiczne różnicowanie pomiędzy GC-DLBCL i non-GC-DLBCL na podstawie [27]
Table I – Differentiation between GC-DLBCL and non-GC-DLBCL based on immunohistochemistry according to [27]

CD10+		CD10-	
GC	BCL6- non-GC	BCL6+ MUM1+ non-GC	MUM1- GC

jeszcze jedną podgrupę – DLBCL z ekspresją CD5. Zarówno podgrupy molekularne, jak i immunohistochemiczne zostały uwzględnione w klasyfikacji WHO z 2008 roku [26]. PCNSL o histologii DLBCL można również sklasyfikować jako GC lub ABC na podstawie GEP (GC lub non-GC w IHC), jednak podziały te nie są tak wyraźne i obserwuje się nakładanie cech charakterystycznych dla obu grup, np. ekspresję genu BCL-6 (marker charakterystyczny dla GC) i genu cykliny D2 (marker aktywacji) w przypadkach zakwalifikowanych ostatecznie jako ABC [22]. Ma to swoje odzwierciedlenie w badaniach immunohistochemicznych, w których poza markerami pan-B (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+) stwierdza się niską ekspresję CD10 (dodatni tylko w 10–20%), BCL-6 jest obecny w 50–80% przypadków, ale jednocześnie MUM-1 dodatnie komórki stwierdza się prawie w 95% przypadków [2]. Zgodnie z algorytmem zaproponowanym przez Hansa i wsp. (Tab. I), większość tych przypadków powinna być zaliczona do non-GC DLBCL [27]. Podobnie do systemowych DLBCL indeks proliferacyjny komórek chłoniaika jest zwykle wysoki (50–90%) [28].

Inne typy chłoniaków z komórek B są zdecydowanie rzadsze (chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny, chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak z małych limfocytów), podobnie chłoniaki T-komórkowe, które stanowią ok. 2% pierwotnych chłoniaków mózgu w krajach zachodnich [1] i ok. 8% w Japonii [29].

„Staging” i czynniki rokownicze

Po ustaleniu rozpoznania konieczna jest ocena zaawansowania choroby w obrębie poszczególnych struktur OUN i wykluczenie uogólnienia choroby. Co do pierwszego zagadnienia, oprócz MRI mózgowia (MRI rdzenia kręgowego tylko w przypadku objawów wskazujących na jego zajęcie), konieczna jest ocena okulistyczna z uwzględnieniem badania w lampie szczelinowej i badania dna oka oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (badanie ogólne – ocena cytozy, poziomu białka; badanie cytologiczne oraz immunofenotypowe). Natomiast w odniesieniu do drugiego zagadnienia konieczne jest wykonanie badania CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, USG jader oraz trepanobiopsji. Postępowanie to pozwala wykryć cechy choroby systemowej w 4–12% przypadków [1]. Jak wspomniano wyżej, nieco większą czułość w tym zakresie wykazuje FDG-PET, zagadnienie to wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach. Obligatoryjne są oczywiście podstawowe badania laboratoryjne oceniające wydolność narządową oraz badanie w kierunku zakażeń wirusami HIV, HBV i HCV. Do oceny rokowania zalecane jest posługiwanie się

Tabela II – Wskaźnik rokowniczy IELSG
Table II – IELSG score

czynniki ryzyka	0 pkt	1pkt
wiek	≤60	>60
stan ogólny wg ECOG	≤1	>1
LDH	N	↑
stężenie białka w płynie m-r	N	↑
zajęcie głębokich struktur mózgu	nie	tak
wskaźnik IELSG	grupa ryzyka	
0–1	niskie	
2–3	pośrednie	
4–5	wysokie	

wskaźnikiem IELSG (*the International Extranodal Lymphoma Study Group*) (Tab. II) obejmującym 5 czynników złego rokowania: wiek >60. rz., stan ogólny wg ECOG>1, podwyższony poziom LDH w surowicy, podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, zajęcie głębokich struktur mózgu (obszary okołokomorowe, jądra podstawy, pień mózgu i mózdzek). Obecność 0–1 pkt, 2–3 pkt i 4–5 pkt pozwala zakwalifikować pacjentów do grup ryzyka, odpowiednio: niskiego, pośredniego i wysokiego. Wskaźnik 2-letniego OS dla poszczególnych grup ryzyka wynosi odpowiednio: 80%, 48% i 15% [30].

Leczenie

Jak wspomniano wcześniej, PCNSL jest nowotworem rzadkim, stąd trudności w rekrutacji pacjentów do prospektywnych badań klinicznych z randomizacją i wynikający z tego brak przekonujących danych co do skuteczności określonego podejścia terapeutycznego. Przez wiele lat podstawową metodą leczenia PCNSL była radioterapia, dzięki której możliwe było osiągnięcie całkowitej remisji (CR; *complete remission*) u 80–90% pacjentów. Jednak prawie u wszystkich dochodziło do szybkiej wznowy i mediana całkowitego przeżycia wynosiła 12–16 miesięcy, ze wskaźnikiem 5-letniego OS na poziomie 10–29% [4]. Dopiero dołączenie chemioterapii istotnie poprawiło wyniki leczenia i rokowanie pacjentów, pozwalając uzyskać odsetek całkowitych remisji na poziomie 30–87%, ze wskaźnikiem 5-letniego OS wynoszącym 30–50% [1]. Obecnie więc to chemioterapia stanowi podstawę leczenia PCNSL.

Chemioterapia systemowa

Wyzwaniem dla chemioterapii w PCNSL jest obecność specyficznej bariery krew–mózg, co determinuje wybór cytostatyków o dobrej przenikalności do OUN, w tym również do tzw. „sanktuariów”, czyli gałki ocznej, opon mózgowo-rdzeniowych i płynu mózgowo-rdzeniowego. Leki stosowane w chemioterapii nowotworów można podzielić na trzy grupy pod względem przenikalności przez tę barierę. Do pierwszej grupy można zaliczyć te, które nawet w niskich dawkach dobrze penetrują do OUN – są to kortykosteroidy oraz niektóre leki alkilujące (np. temozolomid). Do drugiej grupy należą cytostatyki, które w niskich dawkach umiarkowanie przenikają do OUN, jednak zastosowanie ich

w większych dawkach pozwala na dobrą penetrację z zachowaniem akceptowalnego poziomu toksyczności – zalicza się do nich przede wszystkim metotreksat i Ara-C. Trzecia grupa to leki, które w dawkach umożliwiających im sforsowanie bariery krew-mózg powodują ogromną toksyczność, co wyklucza ich zastosowanie – są to m.in. antybiotyki antracyklinowe, alkaloidy Vinca, cyklofosfamid [1, 4]. Potwierdzają to obserwacje u większości pacjentów z PCNSL leczonych schematami opartymi na CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), u których uzyskiwano szybkie odpowiedzi (zmniejszenie wymiarów guza), ale równie szybko dochodziło do progresji choroby. Początkowa skuteczność tego leczenia wynikała z uszkodzonej bariery krew-mózg w obrębie masy guza i zmniejszała się wraz z jego regresją i normalizacją bariery, co nie pozwalało na eradykację choroby w małych lub wręcz mikroskopijnych ogniskach, będących następnie źródłem szybkiej progresji. Dlatego też schematy te, szeroko stosowane w leczeniu chłoniaków systemowych, w PCNSL nie mają zastosowania [1, 4].

Lekiem o ugruntowanej pozycji w terapii chłoniaków mózgu, zarówno w monoterapii, jak i w schematach złożonych, jest metotreksat. Jednak optymalna dawka tego leku nie została dotychczas ustalona, podobnie jak czas infuzji oraz ilość kursów leczenia i odstępy czasowe między nimi. Dawki stosowane w różnych badaniach wahają się 1–8 g/m². Uważa się, że dawki ≥ 1 g/m² są wystarczające do osiągnięcia stężenia terapeutycznego w obrębie tkanki mózgowej, natomiast dawki ≥ 3 g/m² pozwalają osiągnąć stężenie terapeutyczne również w płynie mózgowo-rdzeniowym [31]. Wykazano również, że dawka 8 g/m² metotreksatu (monoterapia) nie jest bardziej skuteczna od dawki 3,5 g/m² metotreksatu (leczenie skojarzone z innymi lekami), natomiast wiąże się z większą toksycznością wymuszającą w efekcie redukcję intensywności leczenia [32]. Również szybkość wlewu dożylnego leku ma wpływ na jego stężenie w strukturach OUN. Jak wykazał Ferreri i wsp., podanie metotreksatu w 24-godzinym wlewie dożylnym (nawet 8 g/m²), nie pozwala na osiągnięcie stężenia terapeutycznego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Można to natomiast osiągnąć, stosując szybszy, 4–6-godzinny wlew nawet mniejszej dawki (3,5 g/m²) [33]. Co do długości leczenia, w większości badań stosowano 4–8 kursów metotreksatu zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, w odstępach 2- lub 3-tygodniowych [1, 2, 5, 34, 35]. Z uwagi na znaczne ryzyko nefrotoksyczności, mielosupresji i uszkodzenia błon śluzowych podczas stosowania metotreksatu w dużych dawkach, należy pamiętać o odpowiednim leczeniu wspomagającym, mianowicie o intensywnym nawodnieniu pacjenta, alkalizacji moczu oraz o „ratunkowej” terapii leukoworyną.

Zastosowanie metotreksatu w monoterapii pozwala na osiągnięcie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR; *overall response rate*) na poziomie 35–100%, w tym 30–52% CR oraz 2-letniego OS na poziomie 51–70% [1]. Wyniki te można poprawić, stosując leczenie skojarzone.

Wykazano to m.in. w pierwszym randomizowanym badaniu II fazy IELSG 20 [36]. W badaniu tym 79 pacjentów zrandomizowano do dwóch grup, z których pierwsza otrzymała 4 kursy dużych dawek metotreksatu w monoterapii,

(3,5 g/m² w 3-godzinym wlewie iv, co 3 tygodnie), a druga w połączeniu z dużymi dawkami Ara-C (2 g/m² w 1-godzinym wlewie iv, co 12 godzin w dniu 2. i 3.). Obie grupy poddane były następnie radioterapii (WBRT; *whole brain radiation therapy*). Dodanie Ara-C do metotreksatu zwiększyło odsetek CR z 18 do 46% oraz wskaźnik 3-letniego OS z 34 do 47%. Intensyfikacja leczenia wiązała się oczywiście ze wzrostem toksyczności, głównie hematologicznej. Neutropenia 4° wystąpiła u 10% pacjentów w ramieniu HD-MTX i aż u 74% w ramieniu HD-MTX+Ara-C, małopłytkowość 4° wystąpiła odpowiednio u 5% i 64%, a infekcje odpowiednio u 3% i 23% pacjentów. W ocenie autorów, toksyczność leczenia skojarzonego była akceptowalna, a z uwagi na wysoką skuteczność schemat HD-MTX+Ara-C+WBRT powinien stać się standardem leczenia I-liniowego chorych z PCNSL i stanowić ramię kontrolne w przyszłych badaniach.

Ocena skuteczności i toksyczności metotreksatu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym była też przedmiotem badania Aoki i wsp. [5]. Porównano w nim dwie grupy pacjentów, z których jedna leczona była schematem MPV3 (3 kursy w odstępach 3 tygodniowych: MTX 3,5 g/m², VCR 1,4 mg/m², prokarbazyna 100 mg/m²), a druga otrzymała 1 kurs MPV, a następnie 4 kursy MTX w monoterapii (3,5 g/m²), ale w odstępach 2 tygodniowych (MTX5). Obie grupy w konsolidacji otrzymały Ara-C w dużej dawce (2 g/m²). Opcją dla chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii, była radioterapia (WBRT 30 Gy). Natomiast chorzy, którzy osiągnęli CR, otrzymywali leczenie podtrzymujące przez 2 lata (MPV co 4 m-ce). Odsetek CR po chemioterapii wyniósł 30% dla grupy MPV3 oraz 53% dla grupy MTX5, a po radioterapii wzrósł odpowiednio do 57% i 93%. Mediana PFS dla grupy MPV3 wyniosła 12 m-cy, a mediana OS 39 m-cy. Wskaźniki te dla grupy MTX5 nie zostały osiągnięte. Toksyczność leczenia w obu grupach była akceptowalna i nie różniła się istotnie. Obserwacje te wskazują, że intensyfikacja chemioterapii (kursy wysokich dawek MTX podawanych co 14 dni) jest wykonalna i pozwala osiągnąć wyższy odsetek remisji, co w wielu przypadkach pozwala uniknąć radioterapii, która w dużej mierze odpowiada za neurotoksyczność leczenia [5].

Spośród innych leków wykazujących skuteczność w leczeniu PCNSL należy wymienić temozolomid (niestety w Polsce refundowany tylko w ramach programu terapeutycznego leczenia glejaków mózgu). Jest to doustny lek alkilujący, który może być stosowany w monoterapii w I linii głównie u starszych pacjentów, z chorobami współistniejącymi, u których zastosowanie dużych dawek metotreksatu nie byłoby możliwe. Odsetek CR po leczeniu temozolomidem sięga 47%, a mediana OS – 21 miesięcy. Wykazuje on również skuteczność w opornym i nawrotowym PCNSL po leczeniu metotreksatem (CRR 31%, 1-roczy OS 31%) [37, 38]. Z uwagi na swoją skuteczność i względnie małą toksyczność lek ten znalazł także zastosowanie w leczeniu skojarzonym. W pracy Salamon i wsp. przedstawiono wyniki leczenia PCNSL schematem zawierającym duże dawki metotreksatu (3 g/m²) i Ara-C (3 g/m²) oraz temozolomid (150 mg/m²). W badaniu tym nie stosowano radioterapii. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na leczenie, w tym 85% uzyskało CR, 15% częściową remisję (PR; *partial remission*) a 5-letni OS osiągnęło 77% pacjentów [39].

Równie dobre efekty leczenia skojarzonego udało się osiągnąć w badaniu CALGB 50 202, w którym w leczeniu

indukującym zastosowano większe dawki metotreksatu (8 g/m^2 w 4 h wlewie iv, co 2 tyg.), temozolomid (150 mg/m^2 po w 5-dniowych kursach, co miesiąc) i rituksimab (375 mg/m^2 iv, co tydzień przez 6 pierwszych tygodni, kiedy bariera krew-mózg jest najbardziej uszkodzona). W konsolidacji pacjenci otrzymali natomiast duże dawki Ara-C (8 dawek po 2 g/m^2 iv, co 12 h) oraz wlew ciągły etopozydu (40 mg/kg iv przez 96 h). Po leczeniu indukującym odsetek CR wyniósł 66%. Schemat ten był dość dobrze tolerowany – neutropenię 4° stwierdzono u 9% pacjentów a małopłytkowość 4° u 2%. Znacznie więcej epizodów neutropenii i małopłytkowości 4° obserwowano po leczeniu konsolidującym (81%). Co ciekawe, wyniki osiągane u chorych >60 . rż. nie odbiegały od tych obserwowanych w młodszych grupach wiekowych, a czynnikiem, który miał najsilniejszy niekorzystny wpływ na wyniki, było opóźnienie włączenia leczenia (>30 dni). Badanie to pokazało również, że schemat dwustopniowej intensywnej chemioterapii pozwala osiągnąć podobne rezultaty jak skojarzone leczenie chemio- i radoterapią [35].

Topotekan, inhibitor topoizomerazy I to kolejny lek wykorzystywany w leczeniu chłoniaka mózgu. Niestety odpowiedzi na leczenie topotekaniem są krótkie (1-roczy PFS – 13%), a toksyczność związana z leczeniem znaczna (głównie leukopenia i neurotoksyczność). Inne leki, tj. karmustyna, lomustyna, prokarbazyna, również wykorzystywane są w leczeniu chłoniaków mózgu, głównie w połączeniu z dużymi dawkami metotreksatu.

Rituksimab jest jak dotąd jedynym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w terapii PCNSL, chociaż z uwagi na wielkość cząsteczki jego przenikanie przez barierę krew-mózg po podaniu dożylnym jest przez niektórych poddawane w wątpliwość. Prawdopodobnie jest ono większe na początku leczenia, kiedy w obrębie masy guza bariera krew-mózg jest uszkodzona i zmniejsza się w miarę regresji nacisku i normalizacji bariery. Jak podają niektórzy badacze, stężenie rituksimabu w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym może wynosić do kilku % stężenia stwierdanego w surowicy (0,1–4,4%) [40]. Dlatego też zwykle stosowany jest we wstępnej fazie leczenia jak w wyżej wspomnianych badaniach. Obiecujące dane na temat skuteczności rituksimabu płyną również z badania Chamberlaina i wsp., w którym zastosowano duże dawki metotreksatu (8 g/m^2 lub 4 g/m^2 przy $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$) z rituksimabem (375 mg/m^2) jako leczenie indukujące u chorych z nowo rozpoznany PCNSL ($n = 40$). Następnie pacjenci, u których uzyskano co najmniej PR ($n = 32$), poddani zostali leczeniu podtrzymującemu dużymi dawkami metotreksatu w monoterapii. Pozwoliło to na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi (8/40–20% PR i 24/40–60% CR po indukcji; po leczeniu podtrzymującym, które ukończyło 28 chorych: 1/40–2,5% PR i 27/40–67,5% CR) oraz medianę PFS – 21 miesięcy [41].

Kolejnym obiecującym przeciwciałem monoklonalnym jest ublituksimab. Jest to, podobnie jak rituksimab, chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiemu antygenowi CD20, jednak z uwagi na większe powinowactwo do receptora $\text{Fc}\gamma\text{RIIIa}$ (CD16) jest w stanie indukować silniejszą odpowiedź w mechanizmie cytotoxicywności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC; *antibody dependent cellular cytotoxicity*) w stosunku do rituksimabu [42]. Obecnie jest w fazie badań przedklinicznych.

Leczenie dokanałowe/dokomorowe

Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu PCNSL rozpoznawane jest w ok. 20% przypadków, w tym w mniej niż 5% jest to jedyna lokalizacja (na podstawie rutynowego „stagingu”) [1]. Ponieważ płyn mózgowo-rdzeniowy i opony należą do tzw. „sanktuariów”, szczególnie chronionych przez barierę krew-mózg, podanie cytostatyków (najczęściej metotreksatu z lub bez Ara-c oraz steroidów) bezpośrednio do przestrzeni płynowych (drogą punkcji lędźwiowej lub dokomorowo przez system Ommaya) mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia. System Ommaya, w Polsce rzadko stosowany, został opracowany przez pakistańskiego neurochirurga Ayub K. Ommaya i po raz pierwszy opisany w „The Lancet” w 1963 r. Składa się on z cewnika umieszczonego w komorze bocznej i połączonego z nim zbiornika wszczepianego bezpośrednio pod skórę głowy. Implantacji tego układu dokonuje się często już podczas biopsji stereotaktycznej lub resekcji zmiany [43]. Dane płynące z badań zajmujących się zagadnieniem leczenia dokanałowego/dokomorowego dostarczają przesłanek zarówno za, jak i przeciw.

W wielośrodkowym retrospektywnym badaniu (370 pacjentów) nie wykazano dodatkowych korzyści z dokanałowego podawania cytostatyków, jeśli chorzy otrzymywali chemioterapię dożylną opartą na dużych dawkach metotreksatu. Wskaźnik 2-letniego OS wyniósł 51% dla grupy otrzymującej dodatkowo chemioterapię dokanałowo oraz 50% dla grupy bez takiego leczenia [44]. Podobnie w badaniu Khan i wsp. chorzy leczeni dużymi dawkami metotreksatu ($3,5 \text{ g/m}^2$ w 2-godzinym wlewie iv) nie odnieśli korzyści z dodatkowego podawania cytostatyków dokanałowo (brak różnicy w OS i częstości nawrotów w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych) [45].

Z kolei porównanie badań Pelsa i wsp. z 2003 i 2009 roku dostarcza danych przemawiających za korzystnym wpływem terapii dokomorowej na wyniki leczenia PCNSL. W obu badaniach bowiem zastosowano ten sam schemat chemioterapii systemowej opartej na dużych dawkach metotreksatu, jednak w pierwszym z nich stosowano dodatkowo leczenie dokomorowe (system Ommaya). Przedmiotem analizy porównawczej byli pacjenci <60 . rż. Odsetek 5-letniego OS w badaniu z 2003 r. wyniósł 75%. Z uwagi na wysoki odsetek powikłań infekcyjnych związanych z systemem Ommaya (19%), celem drugiego badania było sprawdzenie, czy uda się powtórzyć ten rezultat, pomijając leczenie dokomorowe. Chociaż odsetki odpowiedzi (ORR) w pierwszym i drugim badaniu były podobne (odpowiednio 86% i 76%), to długość trwania odpowiedzi była istotnie krótsza w drugim badaniu, z medianą czasu do niepowodzenia leczenia (TTF; *time to treatment failure*) wynoszącą 8 miesięcy, podczas gdy w pierwszym badaniu mediana TTF nie została osiągnięta [46, 47]. Należy jednak wspomnieć, że w badaniach Pelsa i wsp. stosowano 24-godzinny dożylny wlew metotreksatu, co mogło zmniejszyć jego penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego i okazać się niewystarczającym do eradykacji choroby bez dodatkowego leczenia dokomorowego.

Prowadzono również badania nad podawaniem dokanałowo/dokomorowo rituksimabu. W badaniu I fazy zastosowano to przeciwciało dokomorowo (przez system Ommaya)

w monoterapii u osób z nawrotowym chłoniakiem OUN, uzyskując u 4 spośród 10 pacjentów całkowitą remisję. Maksymalnie tolerowaną dawką było 25 mg [48].

Rola leczenia dokanałowego/dokomorowego nie została zatem ostatecznie określona, ale wydaje się, że można rozważyć jego zastosowanie, jeśli planowana jest chemioterapia systemowa metotreksatem w dawkach $<3 \text{ g/m}^2$. Natomiast stosowanie większych dawek, zwłaszcza w krótkich 2-4-godzinnych wlewach i.v., które dobrze penetrują do płynu mózgowo-rdzeniowego, pozwala na rezygnację z leczenia dokanałowego/dokomorowego, wiążącego się z dodatkową neurotoksycznością i ryzykiem infekcji.

Radioterapia

Radioterapia była przez lata standardem leczenia chłoniaków mózgu. Obecnie, jako jedyna terapia, stosowana jest w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii (np. u starszych pacjentów, z licznymi chorobami współistniejącymi i w złym stanie ogólnym). Najbardziej skuteczna dawka to 40-50 Gy, dawki wyższe niż 50 Gy nie przynoszą już dodatkowych korzyści, a jedynie zwiększają toksyczność [1]. Radioterapia w monoterapii nie pozwala na osiągnięcie długotrwałych remisji, bowiem mediana OS wynosi 12-16 miesięcy [4]. Obecnie rolę radioterapii upatruje się przede wszystkim w leczeniu konsolidującym, po indukującej chemioterapii lub jako leczenie ratunkowe w chorobie odpornej lub nawrotowej. We wspomnianym wyżej badaniu IELSG 20, w którym porównywano skuteczność dwóch schematów chemioterapii indukującej: HD-MTX i HD-MTX+Ara-C, obie grupy pacjentów otrzymały WBRT jako leczenie konsolidujące, co pozwoliło zwiększyć odsetek CR odpowiednio z 18 do 28% i z 46 do 64%.

Niestety połączenie chemio- i radioterapii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem neurotoksyczności. Dlatego też podejmowano próby oceny, czy zaniechanie radioterapii będzie się wiązało z gorszymi wynikami. Obiecujące dane płyną z randomizowanego badania trzeciej fazy Thiel i wsp., którzy porównywali grupę pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem chemioterapii w oparciu o wysokie dawki metotreksatu (HD-MTX+ifosfamid) z uzupełniającą radioterapią (WBRT 45 Gy) z grupą pacjentów leczonych tylko chemioterapią [49]. W drugiej grupie pacjenci, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji, otrzymywali wysokie dawki Ara-C. W badaniu tym nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w zakresie całkowitego przeżycia (mediana OS dla grupy z WBRT wynosiła 32,4 miesiąca, a dla grupy bez WBRT 37,1 miesiąca). Natomiast przewaga w zakresie PFS (mediana PFS: odpowiednio 18,3 miesiąca i 11,9 miesiąca) była do pewnego stopnia równoważona przez neurotoksyczność związaną z leczeniem (49% i 26% odpowiednio).

Podobne obserwacje, wskazujące na możliwość uniknięcia radioterapii poprzez intensyfikację chemioterapii bez szkody dla efektów leczenia, wynikają również ze wspomnianych wcześniej badań [5, 35, 39].

Innym pomysłem na zmniejszenie neurotoksyczności radioterapii może być redukcja dawki w zależności od odpowiedzi uzyskanej po leczeniu chemioterapią indukującą. W jednym z badań zastosowanie radioterapii w łącznej dawce 36 Gy (u pacjentów w całkowitej remisji po

chemioterapii) wiązało się z równie dobrymi wynikami leczenia jak w przypadku łącznej dawki $\geq 40 \text{ Gy}$ (wskaźnik 5-letniego czasu wolnego od nawrotu – 50% vs 51%) [50]. Te zachęcające dane wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Chemioterapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT)

Choć pierwsze próby zastosowania procedury auto-SCT w PCNSL dotyczyły choroby odpornej lub nawrotowej, wyniki były obiecujące. W badaniu Soussain i wsp. odsetek CR wyniósł 80%, a wskaźniki 3-letniego OS – 63,7% [51]. Do badania włączeni byli pacjenci z chorobą oporną lub ze wznową, leczeni w pierwszej linii chemioterapią opartą na wysokich dawkach metotreksatu (+/- leczenie dokanałowe, +/- radioterapia OUN). Procedurze auto-SCT poddani byli chorzy, którzy odpowiedzieli na ratunkową chemioterapię (2 cykle wysokich dawek Ara-C i etopozydu). W kondycjonowaniu zastosowano tiotepę, busulfan i cyklofosfamid.

Z kolei pierwsze próby z zastosowaniem auto-SCT jako leczenia pierwszoliniowego, po indukcji wysokimi dawkami MTX i Ara-C i przy zastosowaniu kondycjonowania protokołem BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), okazały się gorsze od oczekiwanych. Odsetek CR wyniósł 57%, a ponadto odnotowano bardzo dużą ilość szybkich nawrotów (mediana czasu wolnego od zdarzeń – 5,6 miesiąca) [34]. Lepsze wyniki osiągnęto, stosując inny protokół kondycjonujący (tiotepa, karmustyna). W badaniu tym chorzy otrzymali leczenie indukujące (MTX, Ara-C, tiotepa), następnie poddani zostali procedurze auto-SCT (w kondycjonowaniu tiotepa, karmustyna) i konsolidacji radioterapią (WBRT). Odsetek 5-letniego OS wyniósł 87% z akceptowalną toksycznością (śmiertelność związana z leczeniem, TRM; *treatment related mortality*, wyniosła 3%) [52]. Przyczynę rozbieżnych wyników w ww. badaniach upatruje się przede wszystkim w różnych protokołach kondycjonowania. Busulfan, tiotepa i karmustyna charakteryzują się bowiem bardzo dużą zdolnością penetracji bariery krew-mózg i osiągają w płynie mózgowo-rdzeniowym 50-80% stężenia w surowicy [1]. Ponadto w drugim badaniu wykorzystano również radioterapię jako leczenie konsolidujące po auto-SCT. Procedura auto-SCT (tiotepa w kondycjonowaniu) może więc stanowić interesującą opcję terapeutyczną dla młodszych chorych, ale dokładna ocena jej skuteczności i roli (leczenie pierwszoliniowe, ratunkowe) wymaga jeszcze dalszych badań.

Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

Podobnie jak w przypadku leczenia pierwszoliniowego, nie ma standardów postępowania w opornym lub nawrotowym PCNSL. W przypadku nawrotu choroby po skutecznym leczeniu chemioterapią opartą na dużych dawkach metotreksatu, wskazane byłoby powtórzenie tego leczenia, a następnie wykonanie auto-SCT. Natomiast pacjenci z wczesną wznową (w ciągu 6 m-cy) po intensywnej chemioterapii lub z opornością na metotreksat są kandydatami do radioterapii (WBRT) lub do badań klinicznych.

Chemioterapia dotętnicza z uszkodzeniem bariery krew-mózg (BBBD; blood-brain barrier disruption)

Jak wspomniano wcześniej, bariera krew-mózg jest podstawowym czynnikiem determinującym strategię leczenia PCNSL. W warunkach fizjologicznych ma ona za zadanie chronić mózg przed substancjami toksycznymi i wahaniami stężeń różnych metabolitów we krwi, aby zapewnić optymalne środowisko biochemiczne komórkom nerwowym. Na strukturę bariery składa się kilka warstw, są to: komórki śródbłonna naczyń włosowatych, które w obrębie OUN ściśle do siebie przylegają (połączenia typu *tight junctions*) i nie mają fenestracji, ich błona podstawna oraz wypustki astrocytów (czyli komórek glijowych), które z jednej strony przylegają do błony podstawnej naczynia, a z drugiej do komórek nerwowych, pośrednicząc w ten sposób w transporcie substancji z krwi do tkanki nerwowej i odwrotnie. Ponadto w obrębie błony podstawnej można spotkać perycyty, komórki pochodzenia mezenchymalnego, mające m.in. właściwości kurczliwe i wytwarzające elementy błony podstawnej. Dokładna rola tych komórek nie jest jeszcze poznana [53].

Jedną z metod pozwalających sforsować barierę krew-mózg jest dotętnicza podanie cytostatyku po uprzednim jej uszkodzeniu czynnikiem osmotycznym. W modelach zwierzęcych osmotyczne uszkodzenie bariery przy udziale mannitolu pozwoliło na 50-100-krotne zwiększenie stężenia metotreksatu w obrębie OUN [29]. Dotychczasowe doświadczenia z tą metodą leczenia podsumowano w pracy Angelov i wsp. 149 pacjentów ze świeżo rozpoznany PCNSL w latach 1982-2005 otrzymało dotętniczo metotreksat po uprzednim osmotycznym uszkodzeniu bariery krew-mózg przy użyciu 25% mannitolu (w 30 sekundowym bolusie). Zabieg ten powtarzano przez 2 kolejne dni 4-tygodniowego cyklu. Mediana ilości podań wyniosła 16 (8 miesięcy leczenia). Odsetek odpowiedzi wyniósł 81,9%, w tym 57,8% CR i 24,2% PR. Wskaźnik 5-letniego PFS wyniósł 31%, a 7-letniego PFS 25%. Natomiast wśród pacjentów niskiego ryzyka (wiek < 60. rż., stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 70) mediana OS wyniosła aż 14 lat. Niestety metoda ta jest bardzo inwazyjna (cewnikowanie tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej z dojścia przez tętnicę udową) i wymaga ogólnego znieczulenia. Najczęstszym objawem niepożądanym były drgawki (9,2%), głównie w trakcie infuzji mannitolu lub cytostatyku, w większości poddające się leczeniu barbituranami. Inne poważne powikłania to udar mózgu (7,5%) oraz uszkodzenie naczynia (1,1%) [54]. Z tych względów oraz z uwagi na skuteczność porównywalną z innymi sposobami leczenia (dożylna chemioterapia +/- radioterapia) metoda ta nie jest rutynowo stosowana.

Zajęcie gałki ocznej

Jak wspomniano wcześniej, zajęcie gałki ocznej w przebiegu PCNSL stwierdza się w ok. 10-20% przypadków [1]. Zmiany te mogą występować synchronicznie z ogniskami chłoniaka w innych strukturach OUN lub być jedynym objawem choroby, jednak z dużą tendencją do rozprzestrzeniania się na inne obszary OUN w trakcie jej trwania (w 65-90%). Rokowanie pacjentów z zajęciem oka lub bez nie różni się istotnie [55].

Pierwotny chłoniak OUN zajmujący gałkę oczną najczęściej lokalizuje się w obrębie ciała szklistego, siatkówki i nerwu wzrokowego (jeśli jest to jedyna lokalizacja, to mówimy o pierwotnym chłoniaku ciała szklistego i siatkówki: PVRL; *primary vitreoretinal lymphoma*) i histopatologicznie najczęściej odpowiada DLBCL. Z kolei wtórne zajęcie oka przez chłoniaki systemowe ogranicza się najczęściej do błony naczyniowej [56]. Te typy agresywnych chłoniaków należy odróżnić od chłoniaka strefy brzeżnej, który zajmuje najczęściej spojówki i nie wiąże się z ryzykiem zajęcia OUN. Rozpoznanie PVRL jest bardzo trudne z uwagi na skąpe i mało swoiste objawy. Jak wspomniano wcześniej, zajęcie oka aż w 50% może być asymptomatyczne, często przebiega też pod maską przewlekłego zapalenia błony naczyniowej. Podstawowe znaczenie ma ocena okulistyczna (badanie w lampie szczelinowej i badanie dna oka). Z uwagi na bardzo częste zajęcia OUN w przebiegu PVRL, konieczne jest również badanie MRI głowy. Ostateczne rozpoznanie można jednak ustalić po wykazaniu obecności komórek chłoniaka w siatkówce, nerwie wzrokowym lub ciele szklistym (aspiracja płynu z ciała szklistego/diagnostyczna witrektomia, biopsja siatkówki z badaniem cytologicznym i immunofenotypowym) [57]. Oko jest jednym z tzw. „sanktuariów”, które podobnie jak opony i płyn mózgowo-rdzeniowy z uwagi na barierę krew-mózg są trudnodostępne dla cytostatyków i stanowią bezpieczny rezerwuuar dla komórek nowotworowych mogących być przyczyną nawrotu choroby. Niestety nie ma jak dotąd jasnych wytycznych, co do leczenia. Wskazówką mogą być rekomendacje sformułowane w 2011 roku przez *International PCNSL Collaborative Group* [56]. Wg tych zaleceń, PVRL ograniczony do jednego oka, bez zajęcia OUN jest wskazaniem tylko do terapii lokalnej polegającej na podawaniu leków do ciała szklistego (metotreksat, rituksimab) lub radioterapii gałek ocznych w dawce 30-35 Gy. W przypadku zajęcia obu gałek ocznych, bez zajęcia OUN preferowana formą terapii jest połączenie chemioterapii miejscowej jw. i systemowej bazującej na dużych dawkach metotreksatu. Podobne podejście zalecane jest przy współistnieniu PVRL i PCNSL, choć niektórzy badacze uważają, że w tym przypadku można ograniczyć leczenie do terapii systemowej. W chorobie opornej i nawrotowej zalecana jest radioterapia mózgu (WBRT) w połączeniu z radioterapią gałek ocznych lub wysokodawkowa chemioterapia połączona z auto-SCT [57]. Inni badacze z kolei proponują bardziej intensywne leczenie już w I linii obejmujące chemioterapię systemową (opartą na HD-MTX) z następczą radioterapią mózgu (WBRT) i radioterapią gałek ocznych [1].

Podsumowanie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Począwszy od diagnostyki histopatologicznej, często utrudnionej przez wcześniejsze stosowanie steroidów, poprzez stan ogólny pacjenta wymagający nierzadko szybkiej interwencji terapeutycznej, po brak jednoznacznych standardów leczniczych, głównie z uwagi na rzadkość tego nowotworu. Pomimo tych trudności w ostatnich latach obserwuje się postęp w terapii tego agresywnego chłoniaka, głównie dzięki

próbom optymalizacji schematów polichemioterapii opartych na dużych dawkach metotreksatu i ograniczeniu roli radioterapii w leczeniu I linii. Podejście to ma na celu ograniczenie neurotoksyczności terapii i poprawę jakości życia.

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(3):510-522.
- [2] Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood* 2013;122(14):2318-2330.
- [3] Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2011;101:257-265.
- [4] Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011;25(12):1797-1807.
- [5] Aoki H, Ogura R, Tsukamoto Y, et al. Advantages of dose-dense methotrexate protocol for primary central nervous system lymphoma: comparison of two different protocols at a single institution. *Neurologia medico-chirurgica* 2013.
- [6] Thompson AR, Ellison DW, Stevenson FK, Zhu D. VH gene sequences from primary central nervous system lymphomas indicate derivation from highly mutated germinal center B cell with ongoing mutational activity. *Blood* 1999;94(5):1738-1746.
- [7] Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010;1:15-28.
- [8] Jahnke K, Hummel M, Korfel A, et al. Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes. *J Clin Oncol* 2006;24:4754-4757.
- [9] McCann KJ, Ashton-Key M, Smith KA, Stevenson FK, Ottensmeier CH. Primary central nervous system lymphoma: tumor-related clones exist in the blood and bone marrow with evidence for separate development. *Blood* 2009;113(19):4677-4680.
- [10] Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood* 2013;121(23):4740-4748 (Abstract).
- [11] Lyu MA, Rai D, Ahn KS, et al. The rGel/BlyS fusion toxin inhibits diffuse large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. *Neoplasia* 2010;12:366-375.
- [12] Birnbaum T, Langer S, Roeber S, Baumgarten L, Straube A. Expression of B-cell activating factor, a proliferating inducing ligand and its receptors in primary central system lymphoma. *Neurology International* 2013;5:e4.
- [13] Zhang L, Gao H, Chen L. Tumor targeting of vincristine by mBAFF-modified PEG liposomes in B lymphoma cells. *Cancer Letters* 2008;269:26-36 (Abstract).
- [14] Guadagnoli M, Kimberley FC, Phan U. Development and characterization of APRIL antagonistic monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:6856-6865.
- [15] Yang SH, Lee KS, Kim IS, et al. Long-term survival in primary CNS lymphoma treated by high-dose methotrexate monotherapy: role of STAT6 activation as prognostic determinant. *J Neurooncol* 2009;92:65-71.
- [16] Chu LC, Eberhart CG, Grossman SA, et al. Epigenetic silencing of multiple genes in primary CNS lymphoma. *Int J Cancer* 2006;119:2487-2491.
- [17] Adachi K, Yamaguchi F, Node Y, Kobayashi S, Takagi R, Teramoto A. Neuroimaging of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: comparison of recent and previous findings. *J Nippon Med Sch* 2013;80(3).
- [18] Góra-Tybor J, Tybor K, Zawirski M, Robak T. Lymphoid malignancies of the central nervous system. *Acta Haematologica Polonica* 2008;39(1):37-52.
- [19] Maza S, Buchert R, Brenner W, et al. Brain and whole-body FDG-PET in diagnosis, treatment monitoring and long-term follow-up of primary CNS lymphoma. *Radiol Oncol* 2013;47(2):103-110.
- [20] Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008;10(2):223-228.
- [21] Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012;14(12):1481-1484 [Abstract].
- [22] Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006;107:3716-3723.
- [23] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511.
- [24] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
- [25] Bea S, Zettl A, Wright G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005;106:3183-3190.
- [26] Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B – podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010;1:1-14.
- [27] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
- [28] Zheng J, Xu J, Ma S, Sun X, Geng M, Wang L. Clinicopathological study of gene rearrangement and microRNA expression of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(10):2048-2055.
- [29] Prodduturi P, Bierman PJ. Current and emerging pharmacotherapies for primary CNS lymphoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:219-231.

- [30] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(2):266-272.
- [31] Lippens RJ, Winograd B. Methotrexate concentration levels in the cerebrospinal fluid during high-dose methotrexate infusions: an unreliable prediction. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5(2):115-124 [Abstrakt].
- [32] Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of Primary CNS Lymphoma With Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044-1049.
- [33] 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.
- [34] Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4151-4156.
- [35] 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(25):3061-3068.
- [36] 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(9700):1512-1520 [Abstrakt].
- [37] Kurzwelly D, Glas M, Roth P, et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. *J Neurooncol* 2010;97:389-392.
- [38] Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *British Journal of Cancer* 2007;96:864-867.
- [39] Salamoon M, Hussein T, Kenj M, Bachour M. High-dose methotrexate, high-dose cytarabine and temozolomide for the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Med Oncol* 2013;30(4):690 (Abstract).
- [40] 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(30):4730-4735.
- [41] Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neurooncology* 2010;12(7):736-744.
- [42] Abdelwahed RB, Donnou S, Ouakrim H, et al. Preclinical study of ublituximab, a glycoengineered anti-human CD20 antibody, in murine models of primary cerebral and intraocular B-cell lymphomas. *IOVS* 2013;54(5):3658.
- [43] Szczepanek D, Wąsik-Szczepanek E. Znaczenie dokomorowych iniekcji w leczeniu pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego. *Acta Haematologica Polonica* 2012;43:192-195.
- [44] Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513-1520 [Abstrakt].
- [45] 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(2):175-178.
- [46] Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4489-4495.
- [47] Pels H, Juergens A, Glasmacher A, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 2009;91:299-305.
- [48] Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1350-1356 [Abstrakt].
- [49] 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. *The Lancet Oncology* 2010;11(11):1036-1047 [Abstrakt].
- [50] Ferreri AJ, Verona C, Politi LS, et al. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):169-175.
- [51] Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(3):742-749.
- [52] Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3865-3870.
- [53] Muszyńska A, Zajkowska JM, Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Pawlak-Zalewska W. Bariera krew-płyn mózgowo-rdzeniowy – szczególna rola komórek Mato. *Pol Merk Lek* 2009;27(157):55-57.
- [54] Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3503-3509.
- [55] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Annals of Oncology* 2002;13:531-538.
- [56] Chan Ch, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *Oncologist* 2011;16(11):1589-1599.
- [57] Chan Ch, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med* 2013;15(81):93-100.