

2.12. Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego

Monika Chelstowska

2.12.1. Epidemiologia i patogeneza

Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) stanowią 2–4% wszystkich nowotworów mózgu występujących u osób immunokompetentnych. Lokalizację wewnątrzgałkową ma 10–20% chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1, 2]. Chłoniaki pierwotne OUN to 2–3% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina [3], 4–6% chłoniaków ma pozawęzłowe lokalizacje. Częstość zachorowań ocenia się na 5/młn/rok [4]. Najczęstsze umiejscowienia to: mózg, rdzeń kręgowy, gałki oczne, nerwy czaszkowe i opony mózgowo-rdzeniowe. Wzrasta częstość zachorowań na pierwotne chłoniaki OUN, natomiast mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany [5]. Prawdopodobnie istnieje związek ze starzeniem się populacji oraz ze stosowaniem w leczeniu różnych chorób terapii o charakterze immunosupresyjnym. Średni wiek zachorowania na ten rodzaj chłoniaka to 60 lat, wśród chorych obserwuje się niewielką przewagę mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,2:1,7). Najczęstszymi objawami są objawy ogniskowe, zmiany osobowości oraz objawy wynikające ze wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. U 20% chorych występują drgawki. Objawy ogólne występują rzadko. Zaburzenia widzenia pod postacią rozmazanego obrazu, ubytków w polu widzenia lub zmniejszonej ostrości wzroku obserwuje się tylko u 50% chorych z lokalizacją wewnątrzgałkową chłoniaka. Izolowane zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych występuje w 5% przypadków pierwotnych chłoniaków OUN, natomiast w 16% zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych (czasem bezobjawowe) towarzyszy innym lokalizacjom

PCNSL. Najrzadsze lokalizacje PCNSL to rdzeń kręgowy [6], nerwy rdzeniowe i zwoje nerwowe.

Wśród chłoniaków pierwotnych OUN 95% należy histologicznie do chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [2]. Komórki nowotworowe kumulują się wokół naczyń krwionośnych, wykazują ekspresję markerów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) i markerów ośrodków rozmnażania (BCL6 w 60–80% przypadków) oraz późnych ośrodków rozmnażania (MUM1 w 90% przypadków), natomiast w 90% są to komórki CD10(–) i zwykle nie wykazują markerów zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Indeks proliferacyjny jest wysoki. Ekspresja BCL6 wydaje się wiązać z nieco lepszym rokowaniem [7]. Rzadkimi rozpoznaniem wśród pierwotnych chłoniaków OUN są chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny, chłoniak strefy brzeżnej i chłoniak limfocytarny. Tylko 2–5% wśród chłoniaków pierwotnych OUN stanowią chłoniaki T-komórkowe [8]. Opisano też pojedyncze przypadki izolowanego zajęcia OUN przez chłoniaka Hodgkina [9–12]. Zwykle przebiegały one jako guzy wywodzące się z opon mózgowo-rdzeniowych, imitujące oponiaki; w terapii stosowano radioterapię, przeżycie chorych wynosiło 8–24 miesięcy.

W badaniach molekularnych skoncentrowanych na rozwoju PCNSL wykazano kilka interesujących cech występujących w chłoniakach pierwotnych OUN [2]. Charakteryzują je: duża liczba mutacji somatycznych, pewne wzorce hipermutacji somatycznych i preferencyjne wykorzystanie segmentów genów VH (*heavy chain variable region*) (rearanzacjeIGHV4-34 w 50–80% przypadków), co sugeruje rolę stymulacji antygenowej w patogeniezie PCNSL — komórki chłoniakowe wywodzą się z dojrzałych limfocytów B, które miały już kontakt z bliżej nieokreślonym antygenem. Ponadto w komórkach PCNSL stwierdzano mutacje w *loci* onkogenów i genów supresorowych guza (*CD95*, *CMYC13*, *PAX5*, *PIM1*, *PRDM114* i *TTF*) oraz deregulację niektórych wewnątrzkomórkowych szlaków (NFκB, *CARD11*, *MALT1* i *p50*). W badaniach molekularnych wykazano aktywację szlaków jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor κB*) i BCR/MYD88 oraz delecje *locus* ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) przy 6p21.32, co sugeruje, że ważnymi mechanizmami patogenetycznymi są interakcje z mikrośrodowiskiem [13]. Mutacje MYD88 wykrywano w 30–75% przypadków PCNSL, mutacje CD79A/B — w 45%, u części chorych stwierdzano współistnienie obu tych mutacji [14]. Bruno i wsp. [15] w swojej pracy donoszą o występowaniu u chorych z PCNSL mutacji w genach *PIM1* (22%), *TBL1XR1* (19%), *ETV6* (16%), *IRF4* (14%), *IRF2BP2* (11%), *EBF1* (11%), sugerując znaczną heterogenność genetyczną chłoniaków pierwotnych OUN.

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*), porównawczą hybrydyzację genomową i analizę polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) wykorzystano do scharakteryzowania mechanizmów biologicznych wspierających rozwój chłoniaków w OUN — tkance, w której fizjologicznie nie występują limfocyty B. Wyniki SNP i GEP sugerują udział mechanizmów sprzyjających proliferacji z jednej strony, a hamujących apoptozę nowotworowych limfocytów z drugiej. „Wyciszenie” genów z wykorzystaniem mechanizmów epigenetycznych, takich jak hipermetylacja wysp promotorów CpG, może być związane z patogeniezą chłoniaka i z możliwością przenikania nowotworowych limfocytów do tkanki nerwowej. Niektóre z nich, takie jak RFC i MGMT, mogą być wykorzystane jako cele terapeutyczne. Wykazano, że metylacja wysp

CpG w regionie promotora transportera kwasu foliowego (RFC, *reduced folate carrier*) jest częstsza w PCNSL w porównaniu z układowym DLBCL i wiąże się z rzadszym uzyskiwaniem całkowitej remisji w odpowiedzi na chemioterapię opartą na dużych dawkach metotreksatu (MTX, *methotrexate*) [16]. Oznaczenie stopnia metylacji w guzach nowotworowych pozwoliłoby więc wyselekcjonować grupę chorych pierwotnie opornych na terapię z wykorzystaniem dużych dawek metotreksatu (HD-MTX, *high-dose methotrexate*), co obecnie jest standardem postępowania w PCNSL. Natomiast metylacja promotora metylotransferazy DNA — metylguaniny (MGMT) — wiązała się z przedłużonym przeżyciem starszych pacjentów leczonych temozolomidem [17].

W patogenezie chłoniaków pierwotnych OUN u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) lub chorzy leczeni lekami immunosupresyjnymi, postuluje się udział utajonej i przewlekłej infekcji EBV. Zakażenie prawidłowych komórek B przez EBV powoduje przedłużenie ich żywotności, jednak w fizjologicznych warunkach proliferacja zakażonych limfocytów B jest ograniczona przez prawidłowo funkcjonujące limfocyty T. W sytuacji braku regulującego wpływu limfocytów T dochodzi do niekontrolowanej proliferacji limfocytów B, które – nabywając kolejne mutacje – przeistaczają się w chłoniaka. Wydaje się również, że zakażenie EBV powoduje w przetransformowanych komórkach B pewien tropizm do tkanki nerwowej [18, 19].

Chemokiny są molekułami, które regulują proliferację, adhezję i przemieszczanie się leukocytów. W badaniach nad udziałem chemokin w infiltracji struktur OUN przez nowotworowe limfocyty wykazano, że koekspresja CXCL9/CXCL12 jest silnym bodźcem chemotaktycznym zarówno dla limfocytów infiltrujących nowotwór CXCR4+/CXCR3+/CD8+, jak i nowotworowych limfocytów B CXCR4+/CXCR3-. Udowodniono, że chemokina BCA1 (CXCL13, *B-cell attracting chemokine*), która reguluje przemieszczanie się limfocytów B do wtórnych narządów limfatycznych, występuje w istotnym stężeniu w tkankach PCNSL. W tych tkankach stwierdzono również istotną ekspresję receptora CXCR5, występującego na komórkach B. Prawdopodobnie wiązanie się BCA-1 i CXCR5 odpowiada za pozawęzłową lokalizację chłoniaka; BCA-1 ulega też ekspresji na komórkach śródbłonna naczyń guza, co może się przyczynić do angiocentrycznego wzoru wzrostu guza [20]. Ektopowa ekspresja chemokiny BCA-1 i SDF1 (CXCL12) została potwierdzona w pierwotnych chłoniakach wewnątrzgałkowych [21].

2.12.2. Diagnostyka

W diagnostyce PCNSL ważną rolę odgrywa neuroobrazowanie. Wydaje się, że obrazowanie struktur OUN metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) ma przewagę nad tomografią komputerową (CT, *computed tomography*). Zmiany naciekowe są izointensywne lub hiperintensywne w obrazach T2, hipointensywne w obrazach T1, otoczone różnej wielkości strefą obrzęku, po podaniu kontrastu wzmacniają się jednolicie. W przypadku przeciwwskazań do MRI (np. obecność metalowych protez lub stentów) należy wykonać u chorego CT z podaniem kontrastu; nacieki nowotworowy w obrazowaniu tą metodą jest zwykle hiperdensyjny [22]. Najczęściej, w 60–70% przypadków, chłoniak występuje jako pojedyncze ognisko w jednej z półkul mózgowych

(38%), następnie we wzgórzu i jądrach podstawy mózgu (16%), w ciele modzelowatym (14%) oraz w strukturach okołokomorowych (12%) i w mózdzku (9%); w około 35% przypadków choroba ma manifestację wieloogniskową [3]. Rzadko w obrębie chłoniaka występuje martwica i jest to istotna cecha, która służy do różnicowania z glejakami. Pojedyncza zmiana w OUN wymaga różnicowania z przerzutami guzów litych, czynnikami infekcyjnymi (toksoplazmoza, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia wywołana przez wirusa JC) oraz z chorobami zapalnymi, na przykład sarkoidozą. Najczęstszymi metodami obrazowania MRI są obrazy T1- i T2-zależne. Jednak na podstawie niektórych doniesień można zauważyć, że zastosowanie metod MRI, takich jak MRI z dyfuzją (DW-MRI, *diffusion-weighted MRI*) lub protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H-MRS, *proton magnetic resonance spectroscopy*), zwiększa wartość diagnostyczną MRI, pozwalając różnicować naciek chłoniaka od nacieku nowotworów z innych tkanek [22]. Technika MRI wykorzystująca zjawisko dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) odzwierciedla ruch cząstek wody w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej i w ten sposób pozwala odróżnić naciek PCNSL od innych zmian w OUN. Z powodu dużej gęstości komórek w guzie chłoniakowym guzy te są hiperintensywne w obrazowaniu techniką DWI. Możliwe też, że wielkość współczynnika dyfuzji może mieć znaczenie prognostyczne (różny przebieg kliniczny w guzach o różnym współczynniku dyfuzji), jego zmiana w toku terapii może zaś świadczyć o skuteczności leczenia przeciwnowotworowego [23]. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego pozwala na ilościową ocenę tkanki *in vivo* na podstawie pomiaru stężenia metabolitów, takich jak N-acetylaspartan (NAA), cholina, kreatynina, mleczan i lipidy. W PCNSL obrazowanie techniką MRS wykazało podwyższone wartości lipidów i mleczanów, wysoki stosunek choliny (związanej z dużym obrotem komórkowym) do kreatyniny, obniżone stężenie NAA (co odzwierciedla uszkodzenie neuronów) i wysoki stosunek choliny do NAA. Również to badanie ma pewną wartość prognostyczną, ponieważ stwierdzono, że obecność lipidów i mleczanów w momencie rozpoznania była związana z krótszym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby i krótszym przeżyciem [23].

Rola badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w diagnostyce chłoniaków pierwotnych OUN stanowi przedmiot analiz. Yamaguchi i wsp. [24] przeanalizowali grupę 19 chorych z PCNSL, u których wykonano badanie PET przed rozpoczęciem leczenia. W analizie uwzględniono skumulowaną dawkę kortykosteroidów. Wychwytywanie znakowanej izotopem glukozy — fluorodeoksyglukozą (FDG, *fluorodeoxyglucose*) przez guza nowotworowego — oceniano na podstawie maksymalnej standaryzowanej wartości wychwytu (SUV_{max}) i stosunku aktywności metabolicznej guza do normalnej aktywności kory mózgowej kontralateralnej (stosunek T/N). Średni współczynnik SUV_{max} dla FDG i stosunek T/N dla PCNSL wynosiły odpowiednio 22,6 i 2,79, a wartości te były znacznie wyższe niż dla innych złośliwych guzów mózgu. Autorzy analizy wysunęli wniosek, że ocena aktywności metabolicznej guza przy użyciu stosunku T/N miała większą wartość diagnostyczną niż SUV_{max} . Oceniając grupę chorych z PCNSL, u których nie stosowano steroidów przed badaniem FDG-PET, obliczono, że czułość stosunku T/N wyniosła 94,7%, a swoistość — 87,3%. Stwierdzono również ujemną korelację między stosunkiem T/N a skumulowaną dawką kortykosteroidu przed badaniem PET ($p = 0,032$) [24]. Z kolei w 2017 roku Zou i wsp. [25] przedstawili metaanalizę ośmiu badań,

obejmujących łącznie 129 immunokompetentnych chorych z PCNSL. Łączna czułość badania PET-CT wyniosła 88%, łączna swoistość — 86%, co w opinii autorów metaanalizy pozwala uznać PET-CT za wartościową metodę diagnostyczną dla chorych na PCNSL [25].

Metody obrazowania OUN umożliwiają badanie w kierunku chłoniaka OUN, natomiast podstawą rozpoznania tego chłoniaka jest badanie histopatologiczne nacieku nowotworowego. Metodą z wyboru pozyskiwania wycinka z guza do niedawna była biopsja stereotaktyczna. Śmiertelność biopsji jest mała, możliwa jest również ocena śródoperacyjna. Wadą jest uzyskiwanie małej ilości materiału do badania mikroskopowego i badań immunohistochemicznych, co może powodować pomyłki diagnostyczne. Alternatywą jest usunięcie całości guza (metoda z wyboru przy podejrzeniu glejaka lub przerzutów guzów litych), choć wiąże się ono z wyższym ryzykiem deficytów neurologicznych oraz z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (które jest możliwe dopiero po wygojeniu się rany pooperacyjnej).

Ostatnio pojawiły się doniesienia, że resekcja guza chłoniakowego może przynieść pewną korzyść diagnostyczną i terapeutyczną. Cloney i wsp. [26] przeanalizowali grupę chorych na PCNSL leczonych w *Columbia University Medical Center* w latach 2000–2015. Część badanych poddano resekcji guza, u pozostałych chorych wykonano tylko biopsję. Całkowity odsetek powikłań wynosił 17,2% dla osób poddanych resekcji guza i aż 28,2% dla pacjentów, u których wykonano biopsję. Czynniki predykcyjnymi wystąpienia powikłań były choroby układu sercowo-naczyniowego, wpływające na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, oraz liczba chorób współistniejących. Do zabiegu resekcji guza kwalifikowano pacjentów w lepszym stanie ogólnym, młodszych, z pojedynczym guzem zlokalizowanym w strukturach powierzchniowych mózgu, co prawdopodobnie wpłynęło na relatywnie małą liczbę powikłań pooperacyjnych. Autorzy postulują, że resekcja guza chłoniakowego mózgu mogłaby być rozważana w pewnej grupie pacjentów jako opcja przynosząca kliniczną korzyść [26]. Analiza *German PCNSL Study Group-1*, dużego randomizowanego badania III fazy obejmującego 526 pacjentów z PCNSL, również dostarcza argumentów przemawiających za neurochirurgicznym leczeniem PCNSL. Przeżycie bez progresji choroby i całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) były istotnie krótsze u pacjentów poddanych biopsji w porównaniu z pacjentami poddanymi częściowej lub całkowitej resekcji guza (dla PFS współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] wyniósł 1,39, $p = 0,005$; dla OS — 1,33; $p = 0,024$). Na tę różnicę w wynikach nie wpływał wiek ani status sprawności Karnofsky'ego (KPS, *Karnofsky performance status*). Gdy kontrolowano liczbę zmian, współczynnik ryzyka dla biopsji w porównaniu z resekcją pozostawał niezmienny dla PFS (HR 1,37; $p = 0,009$), ale był mniejszy dla OS (HR 1,27; $p = 0,085$) [27].

Ze względu na szybko postępujące pogorszenie stanu neurologicznego wielu chorych rozpoczyna objawowe leczenie glikokortykosteroidami przed ustaleniem rozpoznania. Steroidy powodują szybką poprawę kliniczną i radiologiczną u co najmniej 40% pacjentów, natomiast zwiększają ryzyko niediagnostycznej biopsji guza [28] i mogą opóźnić właściwe rozpoznanie o kilka miesięcy, a nawet lat. W przypadkach analizowanych przez Pirotte'a i wsp. [29] czas remisji po steroidach wynosił 6–60 miesięcy. Zasadne jest więc odstawienie steroidów na kilka dni przed planowaną biopsją. Nie dotyczy to pacjentów, u których stwierdzono brak poprawy w badaniach neuroobrazowych w trakcie leczenia steroidami [2].

Uzupełniającą metodą w diagnostyce pierwotnych chłoniaków OUN może być badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*). Czułość badania cytologicznego CSF jest niska i wynosi 2–32%, ale wzrasta do około 80% przy skojarzeniu oceny cytologicznej z cytometrią przepływową. Czułość badania cytologicznego CSF można również zwiększyć przez oznaczenie w CSF aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — izozymu 5, stężenia beta₂-mikroglobuliny czy rearanżacji łańcuchów ciężkich immunoglobulin; wynosi ona wówczas 58–85%, natomiast swoistość tej metody jest umiarkowana (85%). Swoistość analizy CSF można z kolei zwiększyć, dołączając analizę mikroRNA lub białek wchodzących w skład CSF [30]. Typowe dla obecności komórek chłoniaka w CSF jest niskie stężenie glukozy. W analizie 120 próbek CSF od 58 chorych wykazano stężenie glukozy poniżej 50 mg/dl w 54% próbek, a poniżej 15 mg/dl — w 19% [31]. Czułość obniżonego stężenia glukozy w CSF ocenia się na 27%.

2.12.3. Ocena zaawansowania

U pacjenta z nowo rozpoznanym PCNSL należy wykonać ocenę zaawansowania choroby. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2017 roku u wszystkich chorych należy wykonać MRI mózgu, CT (z podaniem kontrastu) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, nakłucie lędźwiowe z badaniem CSF (o ile jest to procedura bezpieczna dla chorego), ocenę dna oka w lampie szczelinowej oraz ocenę szpiku w badaniu trepanobiopsyjnym. W przypadku mężczyzn powyżej 60. roku życia należy dodatkowo wykonać ocenę jąder w badaniu ultrasonograficznym. Natomiast w przypadku gdy objawy sugerują zajęcie rdzenia kręgowego lub na podstawie badania CSF stwierdza się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy dodatkowo wykonać MRI rdzenia kręgowego [32]. Uzupełnieniem diagnostyki jest ocenienie: statusu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), parametrów morfologii krwi obwodowej, podstawowych parametrów biochemicznych (w tym parametrów wydolności wątroby i nerek oraz aktywności LDH). Ocena w kierunku systemowej prezentacji chłoniaka, pierwotnie rozpoznanego jako PCNSL, jest istotna, ponieważ według badań retrospektywnych u 4–12% występują lokalizacje chłoniaka poza układem nerwowym [33].

Chłoniaki pierwotne OUN są, z definicji, w stadium zaawansowania I według klasyfikacji z Ann Arbor. Klasyczny Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPI, *International Prognostic Index*), obejmujący wiek powyżej 60. roku życia, podwyższoną aktywność LDH, stadium III–IV, stan ogólny według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i lokalizacje pozawęzłowe powyżej 1, nie umożliwia ścisłego różnicowania grup ryzyka w populacji chorych na PCNSL. Dlatego Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych (IELSG, *International Extranodal Lymphoma Study Group*) opracowała wskaźnik progностyczny przeznaczony dla chorych na PCNSL. Wskaźnik *IELSG prognostic score* również obejmuje 5 czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i przeżycia: wiek, stan ogólny, aktywność LDH, stężenie białka w CSF, zajęcie struktur głębokich mózgu. Zależnie od kombinacji tych 5 czynników wyróżnia się grupę niskiego ryzyka (0–1, czynnik niekorzystny rokowniczo), pośredniego (2–3) i wysokiego (4–5) (tab. 2.12.1) [1]. Dwuletnie przeżycie wynosi 80% w grupie niskiego ryzyka, 48% w grupie pośredniego ryzyka i tylko 15% w grupie wysokiego ryzyka [34].

Tabela 2.12.1. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) prognostic score dla chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (na podstawie [1])

Czynnik rokowniczy	Wartość pozytywna (0 pkt.)	Wartość negatywna (1 pkt)
Wiek	< 60	≥ 60
Stan ogólny wg ECOG	0–1	> 1
Aktywność LDH w surowicy	W normie	Podwyższona
Stężenie białka w CSF	W normie	Podwyższone
Zajęcie struktur głębokich OUN (jądra podstawy, ciało modzelowate, pień mózgu, mózdzek)	Nie	Tak
Interpretacja wyniku: 0–1 — niskie ryzyko; 2–3 — pośrednie ryzyko; 4–5 — wysokie ryzyko		

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; CSF (cerebrospinal fluid) — płyn mózgowo-rdzeniowy; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Inny model prognostyczny zaproponowali Abrey i wsp. [35]. Na podstawie analizy 338 kolejnych pacjentów z nowo zdiagnozowanym PCNSL leczonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC, Nowy Jork) w latach 1983–2003 doszli oni do wniosku, że tylko wiek i stan ogólny chorego (oceniany w skali Karnofsky'ego) mają znaczenie prognostyczne. Wyodrębniono trzy grupy ryzyka: klasa 1 (chorzy rokujący najlepiej) obejmowała pacjentów w wieku poniżej 50 lat; klasa 2 (umiarkowane ryzyko) — chorych w wieku 50 lat i starszych, w dobrym stanie ogólnym (KPS ≥ 70); klasa 3 (najwyższego ryzyka) — chorych starszych (≥ 50. rż.) i w gorszym stanie ogólnym (KPS < 70) [35]. Średnie przeżycie wyniosło 8,5 roku dla klasy 1, 3,2 roku dla klasy 2 i 1,1 roku dla klasy 3.

2.12.4. Leczenie

2.12.4.1. Chemioterapia

W przeszłości główną metodą radykalnego leczenia PCNSL była radioterapia. Odsetek odpowiedzi w przypadku użycia tej metody wynosił 60–97%. Dochodziło jednak do szybkiego nawrotu po uzyskaniu remisji. Średnie przeżycie po zastosowaniu radioterapii mózgu wynosiło 14 miesięcy, 5-letnie przeżycie zaś — tylko 3–26% [36]. Dodatkowo leczenie to wiązało się z ryzykiem neurotoksyczności, ponieważ dawki stosowane do napromieniania mózgowia wynosiły 40 Gy (30–50 Gy), ponadto w niektórych protokołach stosowano dodatkową dawkę na guz (20 Gy).

Próbowano zwiększyć skuteczność radioterapii przez skojarzenie jej z chemioterapią. W 2000 roku opisano doświadczenia z leczenia grupy 53 chorych z PCNSL [37]. Część pacjentów leczono tylko radioterapią (40 Gy na całe mózgowie + dodatkowo 14 Gy na guz i margines otaczającej tkanki), część badanych zaś otrzymała radioterapię skojarzoną ze standardową chemioterapią CHOP-21 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; 6 cykli). Efekty leczenia były złe — 43 chorych (> 80%) zmarło. To badanie pokazało, że standardowe leczenie stosowane w przypadku chłoniaków agresywnych jest nieskuteczne w agresywnych chłoniakach z pierwotną lokalizacją w OUN.

Kolejnym etapem poszukiwań optymalnych schematów w leczeniu PCNSL było łączenie schematów stosowanych w leczeniu systemowych postaci chłoniaków agresywnych z zastosowaniem MTX. Jednym z takich połączeń był schemat MCHOD (cyklofosfamid 750 mg/m^2 1. dnia, doksorubicyna 50 mg/m^2 1. dnia, winkrystyna $1,4 \text{ mg/m}^2$ 1. dnia, deksametazon 10 mg/m^2 w dniach 1.–5., MTX $3,5 \text{ g/m}^2$ 8. dnia), opisany przez Glassa i wsp. [38]. Grupie 18 chorych podano minimum 3 cykle MCHOD, po chemioterapii stosowano radioterapię całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*). U 11 badanych uzyskano całkowitą remisję (CR), u kolejnych 3 — remisję częściową (PR, *partial remission*). U 4 pacjentów doszło do progresji chłoniaka jeszcze w trakcie leczenia. Analizując całą badaną populację, można stwierdzić, że czas do progresji wyniósł 19,5 miesiąca, średnie przeżycie było równe 25,5 miesiąca. W podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię MCHOD, u 50% z nich nie stwierdzono progresji po 38 miesiącach obserwacji. Mielotoksyczność w stopniu 3.–4. wystąpiła w 19 na 50 podanych cyklach (38%).

Współcześnie podstawą leczenia pierwszej linii są duże dawki MTX stosowane co 2–3 tygodnie w liczbie 4–6 cykli (tab. 2.12.2). Leki stosowane w leczeniu chłoniaków OUN muszą być zdolne penetrować barierę krew–mózg. Można to osiągnąć, stosując leki, które — podawane w większych dawkach — osiągają terapeutyczne stężenia w OUN (MTX, cytarabina) bądź leki penetrujące do OUN przy podaży standardowych dawek (steroidy i niektóre leki alkilujące, jak tiotepa, ifosfamid i temozolomid) [4]. Dawki MTX mniejsze niż 3 g/m^2 nie pozwalają osiągnąć cytotoksycznych stężeń w CSF (minimalne stężenie w CSF powinno wynosić $1 \text{ } \mu\text{mol/l}$; ponieważ stosunek stężenia MTX w surowicy do stężenia MTX w CSF wynosi około 30:1 przy infuzji dożylniej, należy dążyć do utrzymania stężenia MTX w surowicy w granicach $10\text{--}100 \text{ } \mu\text{mol/l}$) [39]. W literaturze opisuje się stosowanie dawek MTX $1\text{--}8 \text{ g/m}^2$ [3]. Badanie II fazy z zastosowaniem dożylnego MTX w dawce 1 g/m^2 i 6 dokałowych dawek MTX (12 mg/dawkę) pozwoliło uzyskać odsetek odpowiedzi na poziomie 64% [40]. W innym badaniu II fazy podawano MTX w dawce 8 g/m^2 co 14 dni [41]. Odsetek odpowiedzi wyniósł 74% (52% CR; 22% PR), czas do progresji był równy 12,8 miesiąca. Ważny jest też czas trwania infuzji MTX. Wykazano, że 3-godzinny wlew MTX w dawce 3 g/m^2 pozwala uzyskać wyższe stężenia tego leku w CSF niż większe dawki MTX, ale stosowane w powolnym (np. 24-godz.) wlewie [42].

Badane są również połączenia MTX z innymi lekami. W jednym z badań porównywano skuteczność MTX podawanego w monoterapii ($3,5 \text{ g/m}^2$) co 3 tygodnie ze schematem łączącym MTX ($3,5 \text{ g/m}^2$) z cytarabiną (4 dawki cytarabiny, każda po 2 g/m^2) i następnie konsolidowanym radioterapią mózgowia [43]. Odsetek całkowitych odpowiedzi w grupie poddanej monoterapii wynosił jedynie 18%, a w grupie poddanej radiochemioterapii był znacznie wyższy — 46%. Skojarzone leczenie wydłużyło również OS (dla schematu skojarzonego wynosiło 46%, dla monoterapii — 32%). Być może gorsze efekty MTX w monoterapii były spowodowane zbyt rzadkimi infuzjami leku (stosowanymi co 3 tygodnie; są natomiast opisywane badania z użyciem wlewów MTX co 2 tygodnie).

Aby uzyskać jeszcze większą skuteczność leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, do schematów opartych na MTX próbuje się dodawać inne leki, takie jak BCNU (karmustyna), prokarbazyna, alkaloidy Vinca, temozolomid i tiotepa. Ferreri i wsp. [44] w 2016 roku opublikowali wyniki leczenia chorych z PCNSL według schematu MATRix (badanie IELSG-32, II faza). Chorych objęto randomizacją do 3 grup: w grupie A

Tabela 2.12.2. Schematy wielolekowe stosowane w leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) (źródło [4])

Schematy wielolekowe stosowane w leczeniu PCNSL		
R-MPV	Rytuksymab 375 mg/m ² dzień 1.	Minimum 4 cykle co 28 dni
	MTX 3,5 g/m ² dni 1., 15.	
	Winkrystyna 1,4 mg/m ² dni 1., 15.	
	Prokarbazyna 100 mg/m ² dni 1., 7.	
	Cytarabina 3 g/m ² dni 1., 2.	
		1 cykl 14 dni po ostatniej dawce MTX
R-MTX–Ara-C (IELSG)	Rytuksymab 375 mg/m ² dzień 1.	4–6 cykli co 14–21 dni
	MTX 3,5 g/m ² dzień 1.	
	Cytarabina 2 × 2 g/m ² dni 2., 3.	
R-MTX–Ara-C– –tiotepa (MATRix, IELSG)	Rytuksymab 375 mg/m ² dni –5., 0.	4 cykle co 21 dni
	MTX 3,5 g/m ² dzień 1.	
	Cytarabina 2 × 2 g/m ² dni 2., 3.	
	Tiotepa 30 mg/m ² dzień 4.	
R-MBVP	Rytuksymab 375 mg/m ² dzień 1.	2 cykle (cykl 1. i 2.)
	MTX 3 g/m ² dni 1., 15.	
	Etopozyd 100 mg/m ² dzień 2.	
	Karmustyna 100 mg/m ² dzień 3.	
	Prednizon 60 mg/m ² dni 1.–5.	
	Rytuksymab 375 mg/m ² dzień 1.	
	Cytarabina 3 g/m ² dni 1., 2.	Kolejne 2 cykle (cykl 3. i 4.)

MTX — metotreksat; IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) — Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych

pacjentów poddano leczeniu skojarzonemu MTX (3,5 g/m², 1. dzień) i cytarabiną (3,5 g/m², 4 dawki w dniach 2. i 3.). W grupie B badani otrzymywali dodatkowo rytuksymab (375 mg/m² w dniach –5. i 0.). W grupie C zaś chorzy byli leczeni według schematu czterolekowego, w którym 4. dnia do MTX, cytarabiny i rytuksymabu dodawano tiotepę w dawce 30 mg/m². Cykle powtarzano co 3 tygodnie, łącznie chorzy otrzymywali 4 cykle. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1. Ci, którzy uzyskali minimum stabilizację choroby, byli następnie leczeni WBRT lub przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zgodnie z oczekiwaniami najwyższy odsetek CR stwierdzono w grupie chorych leczonych najintensywniej — w grupie A wyniósł 49%, w grupie B — 30%, w grupie C zaś — 23%. Neutropenia 4. stopnia była najczęstsza w grupie C, ale nie przeżyło

się to na wyższy odsetek powikłań infekcyjnych. Śmiertelność związana z terapią w całej badanej populacji wynosiła 6%.

De Angelis i wsp. [45] badali skuteczność chemioterapii w połączeniu z radioterapią w ramach badania grupy RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). Objęto nim 102 chorych z rozpoznaniem PCNSL [45]. Pacjenci otrzymali 5 cykli skojarzonej chemioterapii systemowej i dokanałowej (MTX 2,5 g/m² dożylnie, winkrystyna, prokarbazyna, MTX 12 mg dokanałowo), po której zlecano WBRT w dawce 45 Gy, następnie podano 1 cykl dużych dawek Ara-C (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*). Odsetek uzyskanych odpowiedzi był wysoki (58% CR, 36% PR), przeżycie wolne od choroby wynosiło średnio 24 miesiące, OS — 36,9 miesiąca. Intensywność leczenia była związana ze znaczną toksycznością: powikłania hematologiczne i niehematologiczne w stopniu 3.–4. stanowiły 53%, ciężka późna toksyczność neurologiczna zaś dotyczyła aż 15% chorych. Z tego powodu zmarło 8% całej badanej populacji.

Wieloletnie obserwacje 41 chorych leczonych chemioterapią (3 cykle) według schematu MATILDE (tiotepa, HD-MTX, HD-Ara-C, idarubicyna) skojarzoną z WBRT przedstawił w 2014 roku Ferreri i wsp. [46]. Okres obserwacji chorych wynosił średnio 12 lat. Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) po samej chemioterapii wynosił 76%, po radioterapii odsetek wszystkich odpowiedzi wzrósł do 83%. Choroba progresywna wystąpiła u 3 chorych, nawrót choroby dotyczył 24 chorych (w tym 2 chorych po 100 i 101 miesiącach). Śmiertelność związana z terapią wyniosła 9,5% (4 chorych), 5-letnie przeżycie zaś — 41% [46].

Utrudnieniem w penetracji leków podawanych systemowo do OUN jest bariera krew–mózg, zbudowana z komórek śródbłonka, wypustek astrocytów i macierzy pozakomórkowej. Bariera ta występuje w postaci bariery zarówno fizycznej, jak i fizjologicznej, w warunkach fizjologicznych chroni OUN przed działaniem szkodliwych czynników. Jest także efektywna w obniżaniu penetracji do OUN takich leków, jak cytostatyki i antybiotyki. Dlatego rodzi się pytanie, jakie jest znaczenie chemioterapii i/lub immunoterapii podawanej dokanałowo, czyli takiego, które fizycznie omija barierę krew–mózg.

Rubenstein i wsp. [47] opisali doświadczenia z badania I fazy nad dokanałowym podawaniem rytuksymabu. Podstawą teoretyczną do przeprowadzenia tego badania były następujące fakty: po pierwsze, wykazano, że po podaniu dożylnym rytuksymabu stężenie tego leku w CSF wynosi tylko 0,1% stężenia leku w surowicy; po drugie, o względnej nieskuteczności rytuksymabu podanego systemowo z zakresie tkanki OUN świadczą przypadki nawrotów chłoniaka w OUN u chorych leczonych systemowo immunochemioterapią. Do badania włączono 10 chorych, rytuksymab podano w 3 dawkach (10 mg — 3 chorych, 25 mg — 3 chorych, 50 mg miało otrzymać 4 chorych, ale po wstępnej analizie bezpieczeństwa lek w tej dawce podano tylko 2 chorym, 2 pozostałym deeskalowano dawkę do 25 mg). Rytuksymab podawano dokomorowo do zbiornika Ommaya, łącznie 9 podań (1 w 1. tygodniu i po 2 w dniach 1. i 4. w kolejnych 4 tygodniach). Toksyczność dawki 50 mg była nieakceptowalna — występowało nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Dawki 10 mg i 25 mg były dobrze tolerowane (pojedyncze przypadki przejściowych parestezji bezpośrednio po infuzji). U 6 chorych uzyskano poprawę cytologiczną w zakresie parametrów CSF (najdłuższy czas trwania remisji — 9 miesięcy). U 2 pacjentów z wewnątrzgałkowym naciekiem chłoniaka stwierdzono remisję nacieku w gałce ocznej

w badaniu okulistycznym (u 1 chorego remisja utrzymywała się 6 miesięcy). U 1 badanego stwierdzano remisję w zakresie nacieku śródmózgowego. Autorzy postulują kontynuację badań nad dokanałowym podawaniem chemioterapii u chorych z chłoniakami OUN — sugerują dalsze badania nad podawaniem dokanałowo rytuksymabu i MTX.

Z kolei Pels i wsp. [48] podważają zasadność kojarzenia systemowej chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX i Ara-C oraz chemioterapii dokanałowej, a właściwie dokomorowej. W badaniu II fazy poddali oni leczeniu chemioterapią stosowaną dożylnie i dokomorowo grupę 65 chorych [48]. Pacjenci otrzymali łącznie 6 cykli chemioterapii według zmodyfikowanego protokołu Bonn (bloki A, B i C podawane naprzemiennie). Duże dawki MTX (5 g/m² 1. dnia u chorych < 64. rż., 3 g/m² 1. dnia u starszych osób) podawano w cyklach 1., 2. oraz 5. i 6. (bloki A i B), duże dawki cytarabiny (3 g/m² w dniach 1.–2.) stosowano w cyklach 3. i 6. (blok C); leki te były ordynowane w schematach wielolekowych zawierających ponadto deksametazon, alkaloidy Vinca (winkrystyna i windezyna), ifosfamid, cyklofosfamid. W każdym cyklu podawano również dokomorowo (przez zbiornik Ommaya) łącznie 10 mg prednizolonu, 12 mg MTX i 30 mg cytarabiny. Osiągnięto CR u 61% chorych, PR u kolejnych 10%. U 19% badanych doszło do progresji choroby. Średnie OS uzyskano na poziomie 50 miesięcy (krótsze u chorych > 60. rż. — 34 miesiące). Śmiertelność związana z leczeniem sięgała 9%, u 19% pacjentów doszło do zakażenia zbiornika Ommaya, u 3% rozwinęły się istotne dysfunkcje poznawcze. Według autorów publikacji odsetek powikłań związanych z infuzjami dokomorowymi cytostatyków nie uzasadnia ich stosowania razem z dożylną chemioterapią.

Również obserwacje Sierra i wsp. [49] nie wykazują wyższości leczenia skojarzonego chemioterapią podawaną dożylnie i dokanałowo lub dokomorowo. W badaniu porównano grupę 39 chorych leczonych systemowo chemioterapią zawierającą MTX, lomustynę, prokarbazynę i metylprednizolon, u których stosowano dodatkowo dokanałowo lub dokomorowo MTX, Ara-C i hydrokortyzon, z grupą 30 pacjentów poddanych tylko dożylniej chemioterapii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR, PFS i OS.

Ciekawą alternatywą dla chemioterapii podawanej dokanałowo/dokomorowo, która pozwala ominąć barierę krew–mózg, jest stosowanie MTX dokanałowo po przeprowadzeniu procedur modyfikujących przepuszczalność bariery krew–mózg (BBBD, *blood–brain barrier disruption*). W 2009 roku Angelov i wsp. [50] opublikowali rezultaty leczenia tą metodą grupy 149 chorych, którym dotętniczo (do tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej z dostępu przez tętnicę udową) podawano najpierw 25-procentowy mannitol (w celu osmotycznego oddziaływania na barierę krew–mózg i zmniejszenia jej szczelności), a następnie MTX. Leczenie dotętnicze podawano razem z cytostatykami stosowanymi dożylnie — etopozydem lub cyklofosfamidem (ewentualnie również z doustną prokarbazyną). Metotreksat podawano łącznie 16 razy (8 cykli podawanych co miesiąc). Uzyskano wysoki odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie — ORR wynosił 81,9% (CR uzyskało 86 chorych, PR — 36); u niewielkiej liczby pacjentów stwierdzono stabilizację choroby (SD, *stable disease*) (8,1%) i progresję choroby (3,4%). Średnie PFS wyniosło 1,8 roku (5-letni PFS — 31%), średnie OS było równe 3,1 roku (5-letni OS — 41%). Najczęstszymi powikłaniami okołoinfuzyjnymi były drgawki (33,6% chorych), przejściowe deficyty neurologiczne (18,1%) i udar mózgu (11%). Autorzy porównali skuteczność MTX podawanego dożylnie na podstawie dostępnych danych literaturowych z otrzymanymi przez siebie wynikami, co

pozwoili stwierdzić, że leczenie dotętnicze jest co najmniej równie skuteczne jak leczenie dożylnie, a profil toksyczności pozostaje akceptowalny. Ograniczeniem tej metody leczenia jest konieczność obecności w zespole wykwalifikowanych chirurgów naczyniowych (lub radiologów interwencyjnych), którzy zapewniają uzyskanie dostępu naczyniowego, jak również zaplecza anestezjologicznego, ponieważ podawanie leku dotętniczo odbywa się w znieczuleniu ogólnym.

2.12.4.2. Radioterapia

Radioterapia jako jedyna metoda leczenia pierwszej linii u chorych z PCNSL ma współcześnie niewielkie znaczenie. Chłoniaki pierwotne OUN często objawiają się wieloogniskowo, więc zwykle preferowaną metodą radioterapii pozostaje WBRT; rzadziej możliwa jest radioterapia pojedynczego ogniska chłoniaka. Zastosowanie radioterapii na całe mózgowie w standardowych dawkach (40–50 Gy) wiąże się z dużym ryzykiem późnej przewlekłej neurotoksyczności. Dotyczy to zwłaszcza starszych chorych, powyżej 60. roku życia. Metoda ta jest obecnie zarezerwowana jako leczenie kontrolujące aktywność choroby u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia chemioterapią.

Jedno z pierwszych badań prospektywnych (badanie RTOG83-15) poświęconych radioterapii chłoniaków OUN objęło 41 chorych, których poddano radioterapii na całe mózgowie w dawce 40 Gy i dodatkowej dawce (*boost*) na obszary mózgu zajęte przez chłoniaka [51]. W ocenie bezpośrednio po zakończeniu radioterapii u 39% chorych stwierdzono CR, u kolejnych 12% uzyskano CR niepotwierdzoną (*CRu*, *CR unconfirmed*). Niestety, mimo obiecujących pierwszych wyników średnie przeżycie wyniosło tylko 11,6 miesiąca, przeżycie roczne — 45%, przeżycie 2-letnie zaś — jedynie 25%. W badaniu tym wykazano, że radioterapia jest skuteczną metodą leczenia chłoniaków OUN, ale uzyskiwane odpowiedzi są krótkie, podobnie jak OS.

W innym badaniu prospektywnym obserwowano skojarzenie WBRT z dużymi dawkami steroidów u starszych chorych (włączano pacjentów w wieku ≥ 70 lat, średni wiek chorych — 76 lat). Wyniki porównano z wynikami uzyskanymi z historycznej grupie poddanej leczeniu skojarzonemu chemioterapią CHOP z WBRT [52]. Badaniem objęto 19 chorych (badanie zakończono przedwcześnie ze względu na złe wyniki analizy etapowej). Pacjenci otrzymali WBRT w dawce 41,1 Gy plus dodatkową dawkę na obszary nacieczone przez chłoniaka — 9 Gy. Jednogramowe dawki metylprednizolonu podawano przez 5 dni, 30 dni po radioterapii, a następnie 1 g metylprednizolonu co 28 dni — do stwierdzenia progresji. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 42%, 6-miesięczny OS — tylko 33%, co stało się podstawą przedwczesnego przerwania badania. Zauważono natomiast, że w grupie chorych otrzymujących duże dawki metylprednizolonu (*HDMP*, *high-dose methylprednisolone*), w porównaniu z chorymi leczonymi CHOP-WBRT, OS i przeżycie wolne od zdarzeń (*EFS*, *event-free survival*) były nieco dłuższe (OS, odpowiednio: 12,1 v. 7,0 miesiąca; *EFS*, odpowiednio: 11,7 v. 4 miesiące).

Znacznie ważniejszą rolę odgrywa radioterapia jako element leczenia skojarzonego z chemioterapią opartą na MTX (tab. 2.12.3). Ponieważ wiadomo, że ryzyko neurotoksyczności zwiększa się wraz z dawką radioterapii, są prowadzone badania w celu ustalenia optymalnej dawki napromieniania OUN. Jedno z takich badań zaprezentowali Ferreri i wsp. [53] w 2011 roku. Badaniem objęto 33 chorych, którzy uzyskali CR po chemioterapii

Tabela 2.12.3. Radioterapia w leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (źródło [4])

Rekomendacje w zakresie radioterapii według różnych grup badawczych
A. Dla chorych w całkowitej remisji po chemioterapii
26–30 Gy WBRT (frakcje po 1,8–2,0 Gy/d.) (wg <i>French Network for Oculocerebral Lymphoma</i> [LOC] 2014–2015)
36 Gy WBRT (<i>IELSG32 protocol</i>)
23,4 Gy WBRT (NCCN 2017; w rekomendacjach z 2014 r. — 24–36 Gy)
B. Dla chorych w częściowej remisji po chemioterapii
40 Gy WBRT (frakcje po 1,8–2,0 Gy/d.) (LOC 2014–2015)
36–40 Gy + <i>boost</i> 9 Gy na obszary zajęte przez chłoniaka (<i>IELSG32 protocol</i>)
30–36 Gy WBRT + obszary zajęte przez chłoniaka < 45 Gy (NCCN 2017; w rekomendacjach z 2014 r. — 24–36 Gy WBRT)

WBRT (*whole brain radiotherapy*) — radioterapia mózgowia; IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) — Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych; NCCN — *National Comprehensive Cancer Network*

z zastosowaniem MTX. Porównano pacjentów, którzy otrzymali WBRT w dawce minimum 40 Gy, z grupą osób leczonych dawkami 30–36 Gy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia (odsetek nawrotów, odpowiednio 46% v. 30%, 5-letni czas wolny od niepowodzenia — 51% v. 50%). Jeśli chodzi o całkowitą dawkę radioterapii podaną na guz (WBRT + *boost* na guz), to porównano chorych poddanych radioterapii w dawce 45–54 Gy z grupą pacjentów napromieniowanych dawką 36–44 Gy. W tym przypadku również nie wykazano różnic w skuteczności leczenia (5-letni okres wolny od niepowodzenia wynosił odpowiednio: 35% v. 44%; $p = 0,43$). Pięcioletnie przeżycie w całej badanej populacji było równe 54%. Wszystkich badanych oceniono w skali MMSE (*Mini Mental Status Examination*); zauważono, że chorzy leczeni WBRT w dawce nie mniejszej niż 40 Gy osiągnęli istotnie gorsze wyniki w MMSE.

Podobnie zachęcające wyniki dotyczące zmniejszenia dawki radioterapii mózgowia, stosowanej jako konsolidacja leczenia cytostaticznego, przedstawili Morris i wsp. [54]. Badanie wieloośrodkowe II fazy objęło 52 chorych w wieku średnio 60 lat, w dość dobrym stanie ogólnym (średnio 70 w KPS). Badanym podano 5–7 cykli chemioterapii wielolekowej według schematu R-MPV (rytuksymab, MTX, prokarbazyna i winkrystyna). Chorych, którzy uzyskali CR, poddawano następnie radioterapii (WBRT) w standardowej dawce 45 Gy lub w zmniejszonej dawce 23,4 Gy (rdWBRT, *reduced-dose WBRT*). Po zakończeniu radioterapii pacjenci otrzymywali leczenie konsolidujące cytarabiną. Po uzyskaniu CR 60% chorych (31 pacjentów) zostało poddanych rdWBRT. W tej grupie badanych średnie PFS wyniosło 7,7 roku (2-letnie PFS — 77%), a średniego OS nie osiągnięto w obserwacji trwającej średnio około 6 lat (3-letnie OS — 87%). Oprócz obiektywnej oceny skuteczności leczenia badano również wpływ terapii na funkcje kognitywne (pamięć werbalną i funkcje wykonawcze). Procesy poznawcze poprawiły się po podaniu chemioterapii i pozostały na stabilnym poziomie w ocenie po zakończonym leczeniu skojarzonym i w okresie obserwacji.

W innym badaniu oceniano wpływ konsolidacji z zastosowaniem radioterapii na PFS i OS. Do wieloośrodkowego badania III fazy (G-PCNSL-SG-1, *German Primary CNS Lymphoma Study Group 1*) w okresie od maja 2000 do sierpnia 2006 roku włączono łącznie 551 chorych, spośród których leczenie zgodne z protokołem otrzymało 318 chorych [55]. Wszystkich pacjentów poddano chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX; najpierw zastosowano 6 cykli co 14 dni HD-MTX w dawce 4 g/m² 1. dnia, następnie 6 cykli 14-dniowych HD-MTX w skojarzeniu z ifosfamidem (1,5 g/m² w dniach 3.–5.). Po zakończeniu chemioterapii część chorych otrzymała WBRT w dawce łącznej 45 Gy (30 frakcji po 1,5 Gy). U badanych w grupie niepoddanej WBRT, u których nie uzyskano CR, jako kolejny etap leczenia stosowano duże dawki cytarabiny. Średnie PFS w grupie leczonej chemioterapią i WBRT wyniosło 18,3 miesiąca i było istotnie dłuższe niż w grupie leczonej tylko chemioterapią (PFS równe 11,9 miesiąca; p = 0,14). Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w zakresie średniego OS (odpowiednio: 32,4 miesiąca v. 37,1 miesiąca). Neurotoksyczność leczenia skojarzonego chemioterapią i radioterapią była istotnie wyższa w porównaniu z grupą leczoną tylko chemioterapią — w pierwszej grupie wyniosła 49% w ocenie klinicznej i 71% w ocenie neuroobrazowej, w drugiej zaś sięgała 26% w ocenie klinicznej i 46% w badaniach neuroobrazowych. Wyniki tego badania stawiają pod znakiem zapytania zasadność konsolidacji chemioterapii opartej na HD-MTX w przypadku stosowania WBRT.

Podsumowując, wydaje się, że radioterapia jako metoda konsolidująca po chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX jest warta rozważenia u chorych, zwłaszcza poniżej 60. roku życia, u których neurotoksyczność leczenia skojarzonego jest względnie niska. Dalszych badań wymaga ustalenie optymalnej dawki radioterapii. Natomiast prawdopodobnie nie powinno się stosować tej metody jako konsolidacji u starszych pacjentów, którzy uzyskali CR po zastosowaniu chemioterapii.

2.12.4.3. Rola transplantacji szpiku

By zwiększyć skuteczność leczenia cytostatycznego, podejmuje się próby konsolidacji chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX z chemioterapią wysokodawkową wspomaganą auto-HSCT (tab. 2.12.4 [56]). W leczeniu kondycjonującym wykorzystuje się leki dobrze penetrujące do OUN: karmustynę, tiotepę, busulfan, cyklofosfamid, duże dawki cytarabiny, etopozyd. W jednej z prac [57] opisano efekty leczenia grupy 32 chorych w średnim wieku 57 lat i w dobrym stanie ogólnym (średnio KPS = 80). Pacjenci otrzymali 5–7 cykli chemioterapii według schematu R-MPV (MTX w dawce 3,5 g/m² w skojarzeniu z rytuksymabem, prokarbazyną i winkrystyną). Chorych, którzy uzyskali CR lub PR, poddano następnie auto-HSCT (w kondycjonowaniu stosowano tiotepę, cyklofosfamid i busulfan). Odsetek wszystkich odpowiedzi wyniósł 97%, natomiast odsetek chorych poddanych auto-HSCT — 81%. Dwuletni PFS stanowił 79%, 2-letnie OS było równe 81% (w podgrupie chorych poddanych auto-HSCT 2-letnie PFS i 2-letnie OS wyniosły po 81%). Śmiertelność związana z leczeniem dotyczyła 9% badanych. Pacjenci byli także poddawani ocenie neuropsychologicznej — nie stwierdzono u nich istotnego pogorszenia funkcji poznawczych po zakończonym leczeniu. Wydaje się więc, że leczenie cytostatyczne konsolidowane auto-HSCT jest skuteczną i relatywnie bezpieczną metodą terapii chorych młodszych i w dość dobrym stanie ogólnym.

Tabela 2.12.4. Schematy kondycjonujące stosowane w leczeniu chorych na chłoniaka pierwotnego ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) (źródło [56])

Schematy kondycjonujące stosowane u chorych z nowo zdiagnozowanym PCNSL	
BuCyE	Busulfan 3,2 mg/kg mc., dni od -7. do -5.
	Cyklofosfamid 50 mg/kg mc., dni od -3. do -2.
	Etopozyd 200 mg/m ² , dni od -5. do -4.
LEED	Cyklofosfamid 60 mg/kg mc., dni od -4. do -3.
	Etopozyd 250 mg/m ² co 12 h, dni od -4. do -2.
	Melfalan 130 mg/m ² , dzień -1.
	Deksametazon 48 mg, dni od -4. do -1.
Busulfan-tiotepa	Busulfan 4 mg/kg mc., dni od -8. do -5.
	Tiotepa 5 mg/kg mc., dni od -4. do -3.
BCNU-tiotepa	BCNU 400 mg/m ² , dzień -6.
	Tiotepa 5 mg/kg mc., dni od -5. do -4.
BCNU-tiotepa 10	BCNU 400 mg/m ² , dzień -6.
	Tiotepa 2 × 5 mg/kg mc., dni od -5. do -4.

BCNU — karmustyna

Illerhaus i wsp. [58] opisali grupę 30 chorych poniżej 65. roku życia leczonych z intencją wyleczenia chemioterapią opartą na HD-MTX i HD-Ara-C, następnie wysokodawkową chemioterapią wspomaganą auto-HSCT; leczenie konsolidowano WBRT. W indukcji podawano 3 cykle HD-MTX (8 g/m²) plus HD-Ara-C (2 × 3 g/m²) plus tiotepa (40 mg/m²). Jako leczenie kondycjonujące stosowano karmustynę (400 mg/m²) i tiotepę (2 × 5 mg/kg mc.). Dawka WBRT wynosiła 45 Gy. Po leczeniu indukującym CR uzyskało 6 chorych, PR — 15, a SD — 7. Procedurę auto-HSCT wykonano u 23 pacjentów. Po tej procedurze u 15 chorych stwierdzono CR, u pozostałych 8 — PR. Po zastosowaniu WBRT liczba osób z CR wzrosła do 21. Pięcioletnie OS w całej badanej grupie wyniosło 69%, a w grupie poddanej auto-HSCT — aż 87%. Leczenie było względnie dobrze tolerowane, główna toksyczność wiązała się z mielosupresją.

Soussain i wsp. [59] zaprezentowali wyniki leczenia ratunkowego, wspomaganego auto-HSCT, u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na MTX (lek podawano w skojarzeniach z innymi cytostatykami: lomustyną, prokarbazyną, antracyklinami, cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem); część z nich w leczeniu pierwszej linii poddano radioterapii OUN (18 chorych), u części — oprócz chemioterapii systemowej — zastosowano chemioterapię dokanałową. W grupie 79 badanych z progresją lub nawrotem PCNSL (68 osób) lub z chłoniakiem wewnątrzgałkowym (11 osób) 72 pacjentów poddano chemioterapii ratunkowej (schematy zawierające różne kombinacje leków: HD-Ara-C, etopozydu, cisplatyny, MTX, ifosfamid, rytuksymabu). Po podaniu chemioterapii ratunkowej 32 chorych uzyskało CR, 26 — PR, 2 utrzymało SD, u 19 doszło zaś do dalszej progre-

sji chłoniaka. W leczeniu kondycjonującym zastosowano schemat zawierający tiotepę (250 mg/m² przez 3 dni), busulfan (10 mg/kg mc. doustnie lub 8 mg/kg mc. dożylnie przez 3 dni; dawkę zmniejszano o 40% u osób po 60. rż.) oraz cyklofosfamid (60 mg/kg mc. przez 2 dni). Pięcioletnie OS wyniosło 51% (analizowane u chorych z zachowaną chemiowrażliwością po chemioterapii ratunkowej — 62%). Pięcioletnie EFS w całej populacji wyniosło 37,8%, natomiast w podgrupie chorych chemiowrażliwych — 43,7%. Śmiertelność związana z procedurą auto-HSCT dotyczyła 6 osób, a kolejnych 7 chorych zmarło w okresie obserwacji z powodu ciężkiej neurotoksyczności. W okresie obserwacji 21 pacjentów zmarło z powodu wznowy chłoniaka w OUN, 2 — z powodu systemowej wznowy chłoniaka. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 56 miesięcy żyło 35 chorych. Wydaje się, że jest to dobry wynik wśród pacjentów ze szczególnie złym rokowniem, jakimi są osoby po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii.

W badaniu niemieckim [60], którego wyniki opublikowano w 2017 roku, również potwierdzono zasadność stosowania auto-HSCT u chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (opartego na HD-MTX). Badaniem objęto 39 chorych leczonych w kilku ośrodkach. W leczeniu indukującym drugiej linii podawano 2 cykle złożone z rytuksymabu (375 mg/m²), HD-Ara-C (2 × 3 g/m²) i tiotepy (40 mg/m²). Po leczeniu indukującym podawano wysokodawkową chemioterapię (rytuksymab 375 mg/m² + karmustyna 400 mg/m² + tiotepa 4 × 5 mg/kg mc.), a następnie autologiczne krwiotwórcze komórki macierzyste. Remisję całkowitą po auto-HSCT uzyskało 22 chorych (56,4%). Pacjenci, u których nie obserwowano CR, otrzymywali WBRT. Dwuletnie PFS wyniosło 46%, 2-letnie OS — 56,4%. Czterech chorych zmarło w wyniku toksyczności leczenia.

Alternatywą dla konsolidacji z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT, możliwej do zastosowania tylko u chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym, jest podawanie konsolidacji w postaci chemioterapii, która nie wymaga wspomagania auto-HSCT. W badaniu CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) [61] leczeniu poddano 44 chorych, którym w indukcji podawano chemioterapię MT-R (MTX, temozolomid i rytuksymab), a w konsolidacji (zastosowanej u pacjentów, którzy osiągnęli CR) — chemioterapię EA (etopozyd i cytarabinę). Po leczeniu indukującym CR uzyskało 66% chorych. Dwuletni PFS wyniósł 57%. W obserwacji 4–9-letniej nie osiągnięto średniego OS. Starsi chorzy (> 60. rż.) uzyskali równie dobre wyniki jak młodszy pacjenci. Wśród czynników istotnie wpływających na rokowanie najważniejsze znaczenie miało opóźnienie terapii. Wykazano też, że wysoka ekspresja BCL6 wiąże się z krótszym przeżyciem chorych. Trwają badania kliniczne [4] służące porównaniu HDT (*high-dose therapy*)-auto-HSCT z chemioterapią konsolidującą o mniejszej intensywności (w badaniu IESLG43 NCT02531841 zestawiono konsolidację wysokodawkową chemioterapią BCNU/tiotepa w połączeniu z auto-HSCT z konwencjonalną chemioterapią opartą na ifosfamidzie; w badaniu II fazy NCT01511562 porównano BCNU/tiotepę + auto-HSCT z niemieloablacyjną chemioterapią zawierającą etopozyd i HD-Ara-C).

W celu oceny skuteczności leczenia konsolidującego wysokodawkową chemioterapią konsolidowaną auto-HSCT i wykazania jej przewagi nad standardową chemioterapią stosowaną w konsolidacji zaprojektowano badanie III fazy prowadzone przez grupę niemiecką [62]. Badanie to trwa. Planuje się włączenie 250 chorych. Wszyscy badani otrzymają leczenie indukujące remisję w postaci 4 cykli podawanych co 21 dni, składających się

z rytuksymabu (374 mg/m², dni 0. i 5.), HD-MTX (3,5 g/m², 1. dzień), Ara-C (2 × 2 g/m², dni 2.–3.) i tiotepy (30 mg/m², 4. dzień). Chorzy, którzy w wyniku leczenia indukującego, uzyskają CR lub PR, zostaną następnie poddani randomizacji do grupy A (leczenie konsolidujące w postaci chemioterapii R-DeVIC: rytuksymab 375 mg/m², dzień 0., dek-sametazon 40 mg, dni 1.–3., etopozyd 100 mg/m², dni 1.–3., ifosfamid 1500 mg/m², dni 1.–3., karboplatyna 300 mg/m², 1. dzień) lub do grupy B (HDT-auto-HSCT: wysoko-dawkowa chemioterapia złożona z BCNU lub busulfanu w połączeniu z tiotepą, konsolido-wana auto-HSCT). Pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS (założenie teoretycz-ne polega na wykazaniu wyższości HDT-auto-HSCT nad R-DeVIC); punkty drugorzędowe to OS, odpowiedź na leczenie i śmiertelność związana z terapią.

Rola przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) w leczeniu opornych nawro-towych postaci PCNSL jest stosunkowo mało zbadana, choć istnieje sporo doniesień dotyczących stosowania tej opcji leczenia u chorych z opornymi i nawrotowymi posta-ciami chłoniaków systemowych. Wartością allo-HSCT jest reakcja przeszczep przeciw chłoniakowi — jedna z manifestacji choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). W literaturze są dostępne opisy przypadków, w których zastosowano tę metodę leczenia u młodych chorych z nawrotowym/opornym PCNSL (r/r PCNSL, *relapsed/refractory PCNSL*). Efekty leczenia są obiecujące [63], ale należy też wziąć pod uwagę toksyczność terapii związaną z obecnością ostrego i przewlekłego GvHD oraz koniecznością leczenia immunosupresyjnego [64].

2.12.4.4. Leczenie chirurgiczne

Do niedawna uważano, że chirurgiczne usunięcie chłoniaka zajmującego mózgowie nie ma żadnego znaczenia terapeutycznego, zalecano więc tylko chirurgiczną biopsję guza mózgu w celu ustalenia rozpoznania [65]. Pojawiające się w ostatnich latach do-niesienia w literaturze sugerują jednak pewne znaczenie terapeutyczne chirurgicznej re-dukacji masy guza. Bierman [66] przedstawił analizę badania G-PCNSL-SG 1, w której wykazywał, że chorzy, u których dokonano resekcji guza, uzyskiwali dłuższe przeżycie. Oczywiście ta metoda ma zastosowanie w przypadku pojedynczego ogniska chłoniaka w OUN oraz takiej lokalizacji guza, w której resekcja fragmentu mózgu nie jest związana z wysoką śmiertelnością.

W innej publikacji przedstawiono wyniki leczenia 79 chorych z PCNSL z lat 2003–2014 (analiza bazy danych uniwersytetu w Oslo) [67]. U 63 chorych doszło do zajęcia głąb-okich struktur mózgu. Chemioterapią było leczonych 57 chorych (część z nich otrzy-mywała immunochemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu). U 32 badanych wyko-nano resekcję guza mózgu, pozostałych poddano tylko biopsji mózgu. U 44 pacjentów uzyskano CR, średnie przeżycie w tej grupie wyniosło 46,3 miesiąca. W analizie całej populacji badanych stwierdzono, że średnie przeżycie było dłuższe u osób poddanych resekcji guza (OS 28,6 miesiąca) niż u tych, u których wykonano tylko biopsję mózgu (średnie OS 11,7 miesiąca). Ponieważ uzyskana różnica nie była istotna statystycznie, autorzy konkludują, że na podstawie tych danych nie można rekomendować resekcji guza mózgu jako obowiązującego obecnie standardu.

2.12.4.5. Leczenie postaci opornych i nawrotowych chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego

Do nawrotu chłoniaka dochodzi zwykle w pierwszych latach po ustaleniu rozpoznania. Późne nawroty zdarzają się rzadko (4% nawrotów stwierdza się > 5 lat od pierwszej diagnozy) [4]. Nie ma jasnych zaleceń co do terapii chłoniaków OUN nawrotowych i opornych na leczenie pierwszej linii. W przypadku nawrotu po upływie 12 miesięcy można próbować powtórzyć leczenie oparte na MTX/Ara-C. Chorzy, u których doszło do progresji w trakcie terapii pierwszej linii lub w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia terapii, mogą być poddani WBRT (o ile nie otrzymali radioterapii w leczeniu I linii) lub chemioterapii ratunkowej, ewentualnie wysokodawkowej chemioterapii konsolidowanej auto-HSCT. Schematy ratunkowe zawierają połączenia cytarabiny z etopozydem i/lub ifosfamidem. U chorych niekwalifikujących się do intensywnego leczenia jako formę leczenia paliatywnego można rozważyć stosowanie deksametazonu.

Radioterapia mózgowia pozostaje aktywną metodą leczenia chorych z opornym/nawrotowym PCNSL, którzy nie byli poddani radioterapii w pierwszej linii. W retrospektywnej analizie 48 pacjentów leczonych WBRT z powodu nawrotu chłoniaka OUN stwierdzono, że odsetek wszystkich odpowiedzi wyniósł 79% (58% CR, 21% PR), natomiast tylko u 15% doszło do progresji chłoniaka. Średnie przeżycie było równe 16 miesięcy, roczny OS wynosił 54%. U 31% uzyskano trwałą odpowiedź na zastosowaną radioterapię. Średni czas do progresji był równy 10 miesięcy [68].

Wysokodawkowa chemioterapia i auto-HSCT są również skuteczne w leczeniu nawrotowych postaci chłoniaków OUN, ale tylko u chorych z zachowaną chemiowrażliwością na leczenie ratunkowe. Kondycjonowanie z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), powszechnie stosowanego w agresywnych chłoniakach systemowych, jest mało efektywne w chłoniakach OUN — pozwala uzyskać średnie przeżycie wolne od zdarzeń na poziomie 9,3 miesiąca [69]. Preferowane są schematy zawierające tiotepę (w skojarzeniu z busulfanem i cyklofosfamidem), ale ich zastosowanie ogranicza znaczna toksyczność (śmiertelność wtórna do terapii sięga 13%) [70].

Badania nad biologią chłoniaków B-komórkowych i opracowanie nowych leków oddziałujących w sposób celowany na zaburzone mechanizmy wewnątrzkomórkowe promujące niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych być może stanowią obiecującą opcję w leczeniu chorych na chłoniaki OUN oporne na standardowe leczenie. Jednym z takich leków jest lenalidomid — jest to lek immunomodulujący, którego aktywność antyproliferacyjna wynika między innymi z modyfikacji mikrośrodowiska guza i z aktywacji cytotoksycznych limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*), a także z hamowania szlaku wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału na poziomie NF- κ B. Houillier i wsp. [71] opisali małą grupę 6 starszych chorych leczonych z powodu nawrotu PCNSL lenalidomidem w monoterapii (25 mg przez 21 dni w cyklach 28-dniowych). U 3 pacjentów obserwowano progresję chłoniaka mimo leczenia, u pozostałych 3 uzyskano remisję (u 1 chorego PR, u 2 — CR). Tolerancja leczenia była dobra [71]. Trwa badanie II fazy chorych z nawrotowym PCNSL, którzy są leczeni rytuksymabem i lenalidomidem, a następnie przyjmują lenalidomid w leczeniu podtrzymującym (NTC01956695) [4, 72]. Pomalidomid, inny lek immunomodulujący, badany na modelach mysich, również wykazuje skuteczność w leczeniu chłoniaków OUN; toczy się badanie I fazy (prowadzone

w ośrodkach amerykańskich) z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu r/r PCNSL oraz w nowo rozpoznanych i nawrotowych postaciach chłoniaków wewnątrzgałkowych (NCT01772305) [71, 72].

Innym skutecznym w opornych chłoniakach B-komórkowych lekiem jest ibrutynib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, hamujący przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych mediowanych przez receptor limfocytów B (BCR, *B-cell receptor*). Ponieważ w chłoniakach pierwotnych OUN stwierdza się częste występowanie mutacji *MYD88*, leczenie ukierunkowane na blokowanie drogi sygnałowej zależnej od BCR wydaje się obiecujące. Trwają 3 badania kliniczne nad zastosowaniem ibrutynibu w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN: 1) badanie I i II fazy z zastosowaniem ibrutynibu początkowo w monoterapii, a w kolejnych fazach badania — w skojarzeniu z HD-MTX (faza IB) i w skojarzeniu z rytuksymabem i HD-MTX u chorych z pierwotnym i wtórnym chłoniakiem OUN (NCT02315326) [4, 72]; 2) badanie I fazy z zastosowaniem ibrutynibu w skojarzeniu z immunochemioterapią — schemat DA-TEDDI-R (dostosowana dawka [DA, *dose-adjusted*] temozolomid, etopozyd, dokсорubicyna, deksametazon, ibrutynib, rytuksymab) (NCT02203526) [4, 72]; 3) badanie II fazy z zastosowaniem ibrutynibu w monoterapii po 2 cyklach chemioterapii indukującej (NCT02542514). Jest również prowadzone badanie II fazy nad leczeniem podtrzymującym ibrutynibem (w dawce 560 mg/d.) u starszych chorych, którzy uzyskali CR/PR po leczeniu indukującym zawierającym rytuksymab i HD-MTX (NCT02623010).

Blokowanie drogi sygnałowej zależnej od BCR można również uzyskać przez inhibicję kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*). Sztandarowym lekiem z tej grupy jest idelalizyb, blokujący kinazę PI3K-delta (izoenzym delta kinazy 3-fosfatydyloinozytolu), stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków indolentnych B-komórkowych. Innym inhibitorem PI3K, blokującym wszystkie izoenzymy, jest buparlizyb (BKM120). W 2017 roku zakończyło się badanie II fazy z zastosowaniem tego leku w nawrotowych postaciach pierwotnych i wtórnych chłoniaków OUN (NCT02301364). Średnie OS wyniosło około 6,5 miesiąca, 25% chorych uzyskało PR, u 75% doszło do progresji chłoniaka [72]. Wyniki czekają jeszcze na opracowanie statystyczne, ale wydaje się, że buparlizyb nie jest lekiem skutecznym w terapii r/r PCNSL.

Inne potencjalne leki, które można wykorzystać w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN, a które pozostają obecnie w trakcie badań klinicznych [72], to: 1) PQR309 (inhibitor PI3K i inhibitor mTOR [*mammalian target of rapamycin*], stosowany doustnie w dawce 60/80 mg/d.; 2) badania II fazy: NCT02669511 i NCT03120000; 3) pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi programowanej śmierci komórki 1 [PD-1, *programmed death receptor 1*], blokujące wiązanie PD-1 z ligandem PD-1 [*programmed death-ligand 1*] i PD-L2; badanie II fazy z zastosowaniem pembrolizumabu dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie — NCT03255018; podłożem teoretycznym dla tak zaprojektowanego badania są obserwacje z nauk podstawowych wykazujące znaczenie zaburzonej ekspresji ligandów 1 i 2 dla PD-1 w patogenezie PCNSL); 4) niwolumab (przeciwciało monoklonalne przeciw PD-1; badanie II fazy NCT02857426); 5) durwalumab (inhibitor PD-L1 podawany w skojarzeniu z lenalidomidem przez 6 miesięcy i następnie w monoterapii przez kolejne 18 miesięcy; badanie II fazy NCT03212807); 6) vismodegib (lek blokujący ścieżkę sygnałową *Hedgehog*, stosowany w dawce 150 mg

Tabela 2.1.2.5. Kryteria odpowiedzi po leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (źródło [4])

Odowiedź	Badanie radiologiczne mózgu	Dawka steroidu	Badanie dna oka	Cytologia płynu mózgowo-rdzeniowego
Całkowita remisja (CR, complete remission)	Bez wzmocnienia/bez obecności nacieku w badaniu z kontrastem	Bez steroidów	W normie	Negatywna
Całkowita remisja niepotwierdzona (CRu, complete remission unconfirmed)	Bez wzmocnienia w badaniu z kontrastem	Niewielka/jakakolwiek	W normie	Negatywna
	Minimalne nieprawidłowości	Niewielka/jakakolwiek	Niewielkie nieprawidłowości w siatkówce	Negatywna
Częściowa remisja (PR, partial remission)	Zmniejszenie wymiarów guza/stopnia wzmocnienia guza o min. 50%	Bez znaczenia	W normie lub niewielkie nieprawidłowości w siatkówce	Negatywna
Stabilna choroba (SD, stable disease)	Bez wzmocnienia/bez obecności nacieku w badaniu z kontrastem	Bez znaczenia	Zmniejszenie nacieku siatkówki lub komórek chłoniaka w ciełe szklistym	Stabilna cytologia lub podejrzana
	Niespełniające kryterium CR, CRu, PR i PD			
Progresywna choroba (PD, progressive disease)	Zwiększenie wymiarów nacieku o min. 25%	Bez znaczenia	Nawrót nacieku lub nowy naciek wewnątrzgałkowy	Nawrót zajęcia CSF lub cytologia pozytywna

CSF — cerebrospinal fluid

doustnie przez 12 miesięcy; badanie II fazy NCT01944943); 6) ublituksymab (nowe przeciwciało przeciw CD20; badanie I i II fazy z zastosowaniem ublituksymabu w monoterapii u chorych z nawrotem po leczeniu zawierającym rytuksymab — NCT01647971); 7) immunoradioterapia rytuksymabem + itrem ⁹⁰Y ibritumomabem tiuksetanem (badanie II fazy NCT01973062). Jak widać, zagadnienie to budzi zainteresowanie badaczy i można się spodziewać, że w niedługim czasie zalecenia co do postępowania w r/r PCNSL mogą się zmienić.

2.12.5. Podsumowanie

Chłoniaki pierwotne OUN to rzadko występujące chłoniaki, ale ze względu na wyjątkową lokalizację wymagają odrębnego postępowania. Ponieważ częstość występowania PCNSL wzrasta (co wiąże się ze starzeniem się populacji i z powszechnym stosowaniem leczenia o charakterze immunosupresyjnym), opracowanie standardów dotyczących diagnostyki i leczenia tej grupy chłoniaków oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie jest niezbędne (tab. 2.12.5). Podstawą diagnostyki jest biopsja guza mózgu. Rola całkowitej resekcji guza chłoniakowego nie jest obecnie jednoznaczna; są dane przemawiające za tą metodą leczenia i przeciw niej. Podstawową metodę leczenia pierwszej linii PCNSL stanowi chemioterapia oparta na dużych dawkach MTX, często w skojarzeniach wielolekowych (z cytarabiną, tiotepą, rytuksymabem, lekami alkilującymi i temozolomidem). Leczenie pierwszej linii może być konsolidowane WBRT, wysokodawkową chemioterapią wspomaganą auto-HSCT lub standardową chemioterapią niewymagającą auto-HSCT. Ograniczeniem intensywności leczenia pierwszej linii jest neurotoksyczność związana z terapią. W leczeniu postaci opornych i nawrotowych pierwotnych chłoniaków OUN stosuje się radioterapię (o ile w leczeniu I linii nie podano maksymalnej tolerowanej dawki radioterapii) i chemioterapię ratunkową, u części chorych konsolidowaną wysokodawkową chemioterapią i HSCT. Ponieważ efekty leczenia drugiej i kolejnych linii nie są zadowalające, poszukuje się nowych leków przełamujących oporność na standardowe leczenie. Kilka nowych leków pozostaje na etapie badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Vitolo U., Seymour J.F., Martelli M. i wsp. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (supl. 5): v91–v102.
2. Ferreri A.J.M. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011; 188: 510–522.
3. Fraser E., Gruenberg K., Rubenstein J.L. New approaches in primary central nervous system lymphoma. *Chin. Clin. Oncol.* 2015; 4: 11.
4. De Wilde V., Dierickx D., Schroyens W. i wsp. BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. *Belg. J. Hematol.* 2016; 7: 69–78.
5. Rubenstein J., Ferreri A.J., Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49 (supl. 1): 43–51.
6. Kawasaki K., Wakabayashi K., Koizumi T. i wsp. Spinal cord involvement of primary central nervous system lymphomas: histopathological examination of 14 autopsy cases. *Neuropathology* 2002; 22: 13–18.
7. Kadoch C., Treseler P., Rubinstein J.L. i wsp. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg. Focus* 2006; 21: 1–5.

8. Menon M.P., Nicolae A., Meeker H. i wsp. Primary CNS T-cell lymphom. *Surg. Pathol.* 2015; 39: 1719–1729.
9. Ashby M.A., Barber P., Holmes A.E. i wsp. Primary intracranial Hodgkin's disease. A case report and discussion. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 294–299.
10. Biagi J., MacKenzie R., Lim M.S. i wsp. Primary Hodgkin's disease of the CNS in an immunocompetent patient: a case study and review of the literature. *Neuro-oncol.* 2000; 2: 239–243.
11. Johnson M.D., Kinney M.C., Scheithauer B.W. i wsp. Primary intracerebral Hodgkin's disease mimicking meningioma: case report. *Neurosurgery* 2000; 47: 454–456.
12. Nakayama H., Tokuyue K., Kagami Y. i wsp. Brain involvement in Hodgkin's disease: case reports and review of the literature. *Radiat. Med.* 2000; 18: 205–208.
13. Deckert M., Engert A., Brück W. i wsp. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011; 25: 1797–1807.
14. Poulain S., Boyle E.M., Tricot S. i wsp. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2015; 170: 285–287.
15. Bruno A., Boisselier B., Labreche K. i wsp. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* 2014; 5: 5065–5075.
16. Ferreri A.J., Dell'Oro S., Capello D. i wsp. Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potential mechanism of resistance to methotrexate in primary central nervous system lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 657–664.
17. Kurzwelly D., Glas M., Roth P. i wsp. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. *J. Neurooncol.* 2010; 97: 389–392.
18. Thomas J.A., Crawford D.H., Burke M. Clinicopathologic implications of Epstein-Barr virus related B-cell lymphoma in immunocompromised patients. *J. Clin. Pathol.* 1995; 48: 287–290.
19. Penn I. The role of immunosuppression in lymphoma formation. *Springer Semin. Immunopathol.* 1998; 20: 343–355.
20. Smith J.R., Brazier R.M., Paoletti S. i wsp. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003; 101: 815–821.
21. Rubenstein J.L., Treseler P., O'Brien J.M. Pathology and genetics of primary central nervous system and intraocular lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North* 2005; 19: 705–717.
22. Küker W., Nägele T., Korfel A. i wsp. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J. Neurooncol.* 2005; 72: 169–177.
23. da Rocha A.J., Sobreira Guedes B.V., Bueno da Silveira da Rocha T.M. i wsp. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: contributions to the diagnosis and differential diagnosis. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2016; 38: 44–54.
24. Yamaguchi S., Hirata K., Kobayashi H. i wsp. The diagnostic role of (18)F-FDG PET for primary central nervous system lymphoma. *Ann. Nucl. Med.* 2014; 28: 603–609.
25. Zou Y., Tong J., Leng H. i wsp. Diagnostic value of using 18F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 41518–41528.
26. Cloney M.B., Sonabend A.M., Yun J. i wsp. The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: a single institution retrospective analysis. *J. Neurooncol.* 2017; 132: 189–197.
27. Weller M., Martus P., Roth P. i wsp. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-oncol.* 2012; 14: 1481–1484.
28. Porter A.B., Giannini C., Kaufmann T. i wsp. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 662–667.
29. Pirotte B., Levivier M., Goldman S. i wsp. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J. Neurooncol.* 1997; 32: 63–69.
30. Scott B.J., Douglas V.C., Tihan T. i wsp. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 311–319.

31. Yoshida S., Morii K., Watanabe M. i wsp. Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg. Neurol.* 2000; 53: 163–167.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2017, August 18, 2017.
33. Ferreri A.J., Reni M., Zoldan M.C. i wsp. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996; 77: 827–833.
34. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. i wsp. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 266–272.
35. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. i wsp. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5711–5715.
36. Nelson D.F. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J. Neuro-oncol.* 1999; 43: 241–247.
37. Mead G.M., Bleeher N.M., Gregor A. i wsp. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1359–1370.
38. Glass J., Shustik C., Hochberg F.H. i wsp. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (MCHOD). *J. Neuro-oncol.* 1996; 30: 257–265.
39. Qian L., Tomuleasa C., Florian I.A. i wsp. Advances in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphomas. *Blood Res.* 2017; 52: 159–166.
40. DeAngelis L.M., Yahalom J., Thaler H.T. i wsp. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 635–643.
41. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. i wsp. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1044–1049.
42. Tetef M.L., Margolin K.A., Doroshow J.H. i wsp. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 46: 19–26.
43. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. i wsp. 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.
44. Ferreri A.J., Cwynarski K., Pulczynski E. i wsp. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: 217–227.
45. De Angelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. i wsp. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *Clin. Oncol.* 2002; 20: 4643–4648.
46. Ferreri A.J., Ciceri F., Brandes A.A. i wsp. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. *Neurology* 2014; 82: 1370–1373.
47. Rubenstein J.L., Fridryand J., Abrey L. i wsp. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1350–1356.
48. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. i wsp. 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: 4489–4495.
49. Sierra D.R.M., Ricard D., Houillier C. i wsp. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. *J. Neuro-oncol.* 2012; 106: 143–146.
50. Angelov L., Doolittle N.D., Dale F. i wsp. 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: 3503–3509.
51. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. i wsp. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 9–17.

52. Laack N.N., Ballman K.V., Brown P.B. i wsp.; North Central Cancer Treatment Group. Whole-brain radiotherapy and high-dose methylprednisolone for elderly patients with primary central nervous system lymphoma: results of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 96-73-51. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 1429–1439.
53. Ferreri A.J., Verona C., Politi L.S. i wsp. 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: 169–175.
54. Morris P.G., Correa D.D., Yahalom J. i wsp. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3971–3979.
55. Thiel E., Korfel A., Martus P. i wsp. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1036–1047.
56. Ferreri A.J.M., Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2016; 127: 1642–1649.
57. Omuro A., Correa D.D., De Angelis L.M. i wsp. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1403–1410.
58. Illerhaus G., Marks R., Ihorst G. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3865–3870.
59. Soussain C., Sylvain Choquet S., Fourme E. i wsp. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012; 97: 1751–1756.
60. Kasenda B., Ihorst G., Schroers R. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL Study Group. *Leukemia* 2017; 31: 2623–2629.
61. Rubenstein J.L., Hsi E.D., Johnson J.L. i wsp. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3061–3068.
62. Varadi G., Or R., Kapelushnik J. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 1999; 34: 185–190.
63. Schorb E., Finke J., Ferreri A.J. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma — a randomized phase III trial (MATRix). *BMC Cancer* 2016; 16: 282.
64. Atilla E., Sahin U., Atilla P.A. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed primary central nervous system lymphoma: is it feasible? *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2018; 41: 1037–1044.
65. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H. i wsp. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31: 100–105.
66. Bierman P.J. Surgery for primary central nervous system lymphoma: is it time for reevaluation? *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 632–637.
67. Jahr G., Da Broi M., Holte H. i wsp. The role of surgery in intracranial PCNSL. *Neurosurg. Rev.* 2018; 41: 1037–1044.
68. Hottinger A.F., De Angelis L.M., Yahalom J. i wsp. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69: 1178–1182.
69. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W. i wsp. 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: 4151–4156.

70. Soussain C., Hoang-Xuan K., Taillandier L. i wsp. J Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *Clin. Oncol.* 2008; 26: 2512–2518.
71. Houillier C., Choquet S., Touitou V. i wsp. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015; 84: 325–326.
72. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov>. Data dostępu: 5.06.2018 r.