

# Aktuální pohled na diagnostiku a léčbu primárních lymfomů centrálního nervového systému

**Andrea Jirkuvová, Vít Procházka, Aleš Obr**

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Primární lymfom centrálního nervového systému je jedním z extranodálních lymfomů s obvykle agresivním klinickým chováním, který postihuje mozek, míchu, měkké mozkové pleny a oko. Standardem léčby je indukční chemoterapeutický režim obsahující vysoce dávkovaný metotrexát a následná konsolidace autologní transplantací periferních kmenových buněk nebo celomozkové ozáření. Vzhledem k vyššímu výskytu lymfomu u pacientů starších 60 let je nutný individualizovaný přístup s ohledem na rizika toxicity léčby, včetně rozvoje kognitivního deficitu. Nové poznatky v patofyziologii tohoto lymfomu na molekulární úrovni přinášejí nové možnosti cílené léčby.

**Klíčová slova:** primární lymfom centrálního nervového systému, metotrexát, celomozkové ozáření, autologní transplantace.

## Current perspective on diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphomas

Primary central nervous system lymphoma is one of extranodal lymphomas with primary aggressive clinical behaviour. It affects brain, spinal cord, leptomeninges and eye. Standard of treatment is induction with chemotherapy including high-dose methotrexate and subsequent consolidation with autologous stem cell transplant or whole-brain radiotherapy. Due to increased incidence in patients older than 60 years with regard to toxicity risks, including cognitive deficit, individualized therapy is necessary. New findings in pathophysiology at molecular level of this lymphoma subtype bring new options with targeted treatment.

**Key words:** primary central nervous system lymphoma, methotrexate, whole-brain radiotherapy, autologous stem cell transplant.

## Úvod

Primární lymfom centrálního nervového systému (PCNSL) je extranodální B-nehodgkinský lymfom, který tvoří 3–4 % všech intrakraniálních tumorů a pouze 1–2 % všech nehodgkinských lymfomů. Jedná se o vzácný typ nádoru s roční incidencí 5–7 případů na 1 000 000 obyvatel v České republice, incidence dlouhodobě stoupá. Medián věku v době diagnózy přesahuje 60 let, kromě skupiny HIV pozitivních, kdy je medián věku 35 let. Zvýšená incidence je pozorována u imunokompromitovaných pacientů. Především ve skupině HIV pozitivních a pacientů po transplantaci

solidních orgánů, u nichž je zvýšený výskyt nehodgkinských lymfomů všeobecně. Tato vyšší incidence je spojována s častější pozitivitou viru Epstein-Barrové (EBV) (1).

O PCNSL mluvíme pouze v případě izolovaného poškození mozku, míchy, měkkých mozkových plen, očního nervu, sítnice nebo sklivce. Při poškození dura mater a v případě oka očnice se o PCNSL nejedná (2).

Ve většině případů (90–95 %) se histologicky jedná o difúzní B velkobuněčný lymfom, non-GC subtyp, CD20+. Vzácněji se mohou v CNS vyskytovat histologicky T-lymfomy, Burkittův lymfom a jiné indolentní lymfomy (3).

Na molekulární úrovni bývají rekurentně popisované mutace v genech MYD 88, CD79B a CARD 11, které ovlivňují dráhu B buněčného receptoru přes NFκB (3, 4). Právě tento poznatek umožnil testování nových cílených léků v léčbě PCNSL.

## Klinické projevy

Pacienti se nejčastěji dostávají k lékaři s ložiskovými neurologickými projevy. Mohou trpět kvalitativní a kvantitativní změnou vědomí, prodělat status epilepticus, mít poruchy vizu. Objektivně špatně hodnotitelnými nespecifickými příznaky bývají bolesti hlavy a změny

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Andrea Jirkuvová, andrea.jirkuvova@fnol.cz

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(3): 110–113

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2020

**Tab. 1.** Zavedená prognostická skóre u PCNSL

Prognostické skóre	Počet RF	OS (v letech)
IELSG	0–1	7,9
Věk, performance status (ECOG), hladina laktát dehydrogenázy v séru, množství proteinu v likvoru, postižení hlubokých mozkových struktur	2–3	2,9
	4–5	1,0
MSKCC	věk < 50 let	8,5
	věk > 50 let, KS > 70	3,5
	věk > 50 let, KS < 70	1,1

IELSG – International Extranodal Lymphoma Study Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; RF – rizikové faktory; OS – celkové přežití; KS – Karnofski skóre (performance status)

osobnosti, na které často upozorní okolí pacienta a mohou být jediným projevem nemoci. Na druhou stranu není výjimkou, že se do nemocnice dostávají pacienti ve velmi těžkém stavu s hodnotou Glasgow Coma Scale (GCS) 8 a méně, tedy s těžkou poruchou vědomí. B symptomů (zvýšené teploty nad 38 °C, profúzní noční pocení, ztráta na váze více než 10 % za posledních 6 měsíců) bývají až u 90 % pacientů negativní.

## Diagnostika a stážování

Vzhledem k různým klinickým příznakům bývá diagnostický algoritmus bohatý a vyžaduje mezioborovou spolupráci. Mezi první vyšetření patří neurologické vyšetření a počítačová tomografie (CT) mozku, které odhalí ložiskový expanzivní proces. S tímto nálezem je pacient často přeložen na neurologickou/neurochirurgickou jednotku. Zde bývá doplněno vyšetření magnetickou rezonancí (MR) s kontrastní gadoliniovou látkou. Na tomto vyšetření může být popsán nález s typickým obrazem pro lymfom (obrázek 1), diferenciálně diagnosticky v některých případech odlišitelný od glioblastomu (5). Je doplněna stereotaktická biopsie, pokud je lokalita k biopsii přístupná a pacient nemá významnou

intrakraniální (IC) hypertenzi. Resekce celého ložiska nevede ke zlepšení prognózy pacientů s PCNSL a všeobecně se nedoporučuje. U pacientů s IC hypertenzí bývají již před dokončením diagnostiky podány kortikosteroidy, někdy až s obrazem „mizejícího tumoru“ na opakovaných zobrazovacích vyšetřeních, což může činit problém při následné diagnostice.

U některých pacientů může být PCNSL diagnostikováno pomocí lumbální punkce, která ale bývá diagnosticky výtěžná pouze v 15–20 % případů, při postižení oka eventuálně vitreální punkcí, kdy je záchyt lymfomových buněk ještě menší (2).

Lumbální punkce, vyšetření oka šterbinovou lampou a Mini Mental State (MMS) test by měly být součástí vstupních vyšetření u pacientů s PCNSL k určení vstupního stavu a rozsahu CNS postižení.

U většiny pacientů s potvrzenou diagnózou PCNSL následně doplňujeme celotělové vyšetření pomocí 18-fluorodeoxyglukóza pozitronové emisní tomografie/počítačové tomografie (18F-FDG – PET/CT), event. CT hrudníku + břicha + pánve. Dále ultrazvukové vyšetření varlat, dle výsledků krevního obrazu rovněž aspiraci kostní dřeně + trepanobiopsii k vyloučení systémového šíření. Postižení jiné lokality při

stážovacích vyšetřeních je nalezeno až u pětiny pacientů a ti jsou následně překlasičkováni na sekundární postižení CNS. U PCNSL se stadium dle Ann Arbor klasifikace neuvádí.

## Prognostická skóre

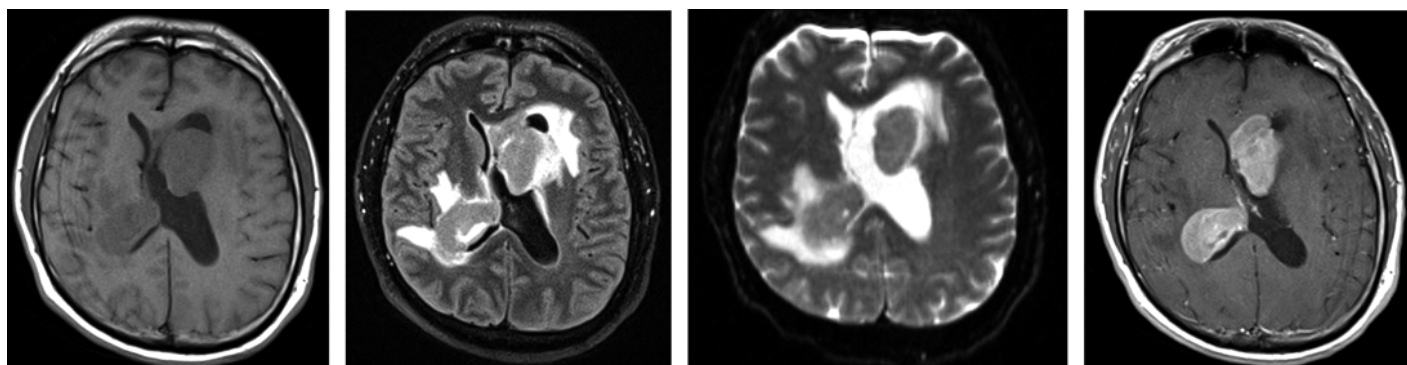
Pro PCNSL existují dvě v běžné praxi používaná prognostická skóre, které přehledně ukazuje tabulka 1.

Aktuálně bylo navrženo nové skóre Taipei, které by mělo lépe stratifikovat pacienty pro přežití bez progresu (6).

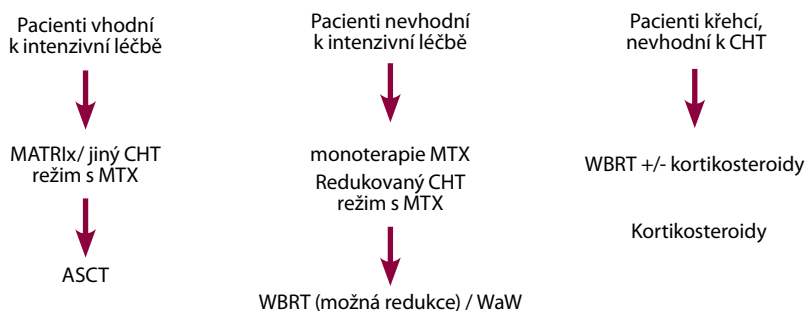
## Léčba

Obecné schéma léčby první linie pacientů s PCNSL zahrnuje indukci a konsolidaci. Role monoklonální protilátky anti-CD20 rituximabu byla dlouhodobě sporná u PCNSL, dle posledních literárních údajů rituximab sice neprodlužuje celkové přežití (overall survival – OS), ale v kombinaci s methotrexátovým (MTX) režimem prodlužuje délku přežití bez progresu (progression free survival – PFS), bez zvýšeného výskytu toxicity stupně 3,4 (7). Zlepšení PFS po přidání rituximabu v léčbě PCNSL bylo potvrzeno i analýzou české Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) z dat registru pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy (NiHIL) (8). U mladších fit pacientů, kteří jsou schopni absolvovat intenzivní chemoterapeutický režim s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT) se jedná o potenciálně kurabilní onemocnění, kdy parciální nebo kompletní remise dosáhne až 94 % pacientů s 2letým OS 86 %/2letým PFS 70 % a 5letým OS 70 %/5letým PFS 54 %. Problémem zůstává, že celkové riziko relapsu v pěti letech je 24 % (9).

**Obr. 1.** Vstupní magnetická rezonance zobrazující primární CNS lymfom (3 solidní ložiska (46 × 28 × 52 mm, 38 × 24 × 40 mm, 11 × 7 mm). Zleva doprava sekvence: T1, T2, FLAIR, T1 po podání kontrastní látky



**Obr. 2.** Schematické shrnutí léčby 1. linie



MTX – methotrexát; ACST – autologní transplantace periferních kmenových buněk; WBRT – celomozkové ožáření; WaW – observace

**Tab. 2.** Studie testující typ konsolidační léčby

Název studie	Počet pacientů	Indukční léčba	Počet pacientů	Konsolidace	2leté PFS
IELSG-32	227	HD-MTX + AraC / HD-MTX + AraC + R/ MATRix	118	ASCT / WBRT	69 %/80 %
PRECIS	140	R + HD-MTX + etoposid + carmusin + prednisolon	116	ASCT / WBRT	87 %/63 %

Srovnání studie International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)-32 a studie Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II (PRECIS) Study; HD – vysocedávkovaný; MTX – metotrexát; AraC – cytosinarabinosid; R – rituximab; ACST – autologní transplantace periferních kmenových buněk; WBRT – celomozkové ožáření; PFS – přežití bez progresu

## Indukční léčba

Indukční léčba je individualizovaná, dle celkového stavu a aktuálních orgánových funkcí (jater, ledvin). Základním cytostatikem, které tvoří součást chemoterapeutických indukčních režimů pro mladší fit nemocné je vysocedávkovaný metotrexát (HD-MTX), obvykle v dávce 3–3,5g/m<sup>2</sup>. Do CNS ale metotrexát proniká a je účinný již od dávky 1g/m<sup>2</sup>. Jako nejúčinnější se ukázaly kombinace HD-MTX s vysocedávkovaným cytosin-arabinosidem (HD-AraC) a thiotepou (režim MATRIX), případně v kombinaci s vinkristinem a prokarbazinem (režim R-MPV, dle DeAngelis). Dalším kombinačním režimem využitým např. ve studii PRECIS je kombinace HD-MTX + etoposid, karmustin a prednisolon (MBVP). Součástí všech těchto indukčních režimů je rituximab (10).

Otázkou zůstává optimalizace načasování sběru periferních kmenových buněk k následné autologní transplantaci, protože výše zmíněné indukční režimy mají vysoké riziko hematologické toxicity a např. režim MATRIX bez redukce či změny léčby dokončí pouze pětina pacientů.

U pacientů neschopných absolvovat takto intenzivní indukční léčbu je vhodnou volbou monoterapie HD-MTX, případně v nižší dávce kombinace HD-MTX + AraC.

U pacientů křehkých, u kterých není možné podání chemoterapie, zůstává v indukci mož-

nost celomozkového ožáření (whole-brain radiotherapy – WBRT) a paliativní kortikoterapie (obrázek 2).

## Konsolidační léčba

Mezi možnosti konsolidační terapie patří ASCT a WBRT. U pacientů intenzivně léčených preferujeme ASCT po přípravném režimu s busulfanem, karmustinem a thiotepou, který ukázal vyšší procento kompletních remisí, než standardně používaný lymfomový přípravný režim s karmustinem, etoposidem, AraC a melfalanem (R-BEAM) (10). Tato léčba s sebou nese riziko hematologické toxicity stupně 3 a 4 a infekčních komplikací. Vzhledem k intenzitě indukční léčby není někdy možné dalším podáním chemoterapie pokračovat a tito pacienti podstupují WBRT jako konsolidační léčbu. Standardem je celková dávka 24 Gy, pokud pacienti dosáhli kompletní remise indukční léčbou, a 36–45 Gy pokud dosáhli pouze parciální remise nebo nedosáhli léčebné odpovědi. U WBRT sledujeme časně a pozdní následky ožáření ve smyslu rozvoje kognitivního deficitu. Ve studii PRECIS byl pokles kognitivních funkcí pozorován v mediánu 29 měsíců (11). Srovnání dvou největších studií porovnávajících WBRT a ASCT v konsolidaci je uveden v tabulce 2.

U starších pacientů volíme v konsolidaci WBRT v redukované dávce (30–36 Gy) z důvodu vysokého rizika rozvoje kognitivního deficitu, zvláště u pacientů starších 70 let. Při individuálním zvážení rizika a přínosu pro konkrétního pacienta, můžeme volit strategii observace.

## Léčba relapsu

Při relapsu je WBRT jednou z léčebných možností u pacientů, kteří radioterapii dosud neabsolvovali. A to v dávce 45 Gy případně s „boost“ dávkou na postižené ložisko. Další možností léčby je podání jiného chemoterapeutického režimu, mezi používaná cytostatika patří ifosfamid, etoposid, topotecan nebo v klinických studiích používaný temozolomid. Opakování HD-MTX je výjimečné a bývá omezeno na relapsy po více než pěti letech od dokončení první linie léčby. Podobně tak ASCT by byla vhodná pro pacienty, kteří ASCT dosud neabsolvovali, ale jsou v době relapsu schopni intenzivní léčby.

Role inhibitoru Brutonovy kinázy ibrutinibu u pacientů s relapsem, případně refrakterních na indukční léčbu PCNSL byla popsána ve studii fáze II, ve které bylo testováno podání ibrutinibu v monoterapii do známek progresu, nebo neadekvátní toxicity. Po 2 cyklech léčby dosáhlo celkové léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) 59 % pacientů a při mediánu sledování 25 měsíců bylo PFS 4,8 měsíce a OS 19,2 měsíce. 15 pacientů dosáhlo kompletní remise, ve které jsou déle než rok od zahájení léčby (12).

Dalšími inovativními léky, u kterých probíhá testování v klinických studiích fáze I a II u PCNSL, jsou imunomodulační látky lenalidomid + rituximab (13), pomalidomid + dexamethason (14), mTOR inhibitory temsirolimus a buparlisib, PD-1 inhibitory nivolumab a pembrolizumab (15, 16).

Genetické analýzy odhalily častější výskyt genetických změn oblasti 9p24.1 a s nimi spojenou zvýšenou expresí ligandu programované smrti buněk 1 a 2 (PD-L1, PD-L2) u PCNSL a rovněž u primárního testikulárního lymfomu. Tyto změny vysvětlují únik imunitnímu dohledu podobně, jako je popsáno u Hodgkinova lymfomu. Díky této podobnosti se monoklonální protilátka nivolumab, namířená proti receptoru PD-1, která efektivně blokuje interakci mezi PD-1 a ligandem PD-L1 a PD-L2, jeví nadějně pro zlepšení výsledků relabovaných pacientů s PCNSL (17).

Inovativním konceptem je popis využití standardní lymfomové chemoterapie R-CHOP (rituximab + cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin, prednison), která se díky umělé vyrobenému tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) dostává přes hemato-encefalickou bariéru a tím umožňuje její působení u PCNSL (18).

## Závěr

Primární lymfom centrálního nervového systému je u mladších nemocných v dobrém klinickém stavu potenciálně kurabilní onemocnění. Léčba je velmi intenzivní a nese s sebou riziko hematologické toxicity, resp. infekčních komplikací. U celomozkového ozáření je hlavním

rizikem léčby rozvoj pozdního kognitivního deficitu. Individualizace léčby při indukci, konsolidaci i relapsu a testování nových léků v klinických studiích jsou výhledem zlepšení prognózy pacientů s PCNSL.

*Práce byla podpořena grantem  
Lékařské fakulty UP: IGA\_LF\_2020\_002.*

## LITERATURA

- Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *British Journal of Haematology* [online]. 2016; 174(3): 417–424 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1111/bjh.14073
- Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, X. vydání, (8. tištěné, doplněné a přepracované vydání), srpen 2018, Hradec Králové, HK CREDIT s.r.o. [cit. 2020–02–25]. Dostupné z: [https://www.lymphoma.cz/\\_uploads/attachments/KLS\\_guidelines\\_10\\_2018\\_3.pdf](https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_10_2018_3.pdf).
- Batchelor, Tracy T, 2019. Primary central nervous system lymphoma: A curable disease. *Hematological Oncology* [online]. 37(S1), 15–18 [cit. 2020–02–28]. doi: 10.1002/hon.2598.
- Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology* [online]. 2016; 42(3): 279–290 [cit. 2020–03–01]. doi: 10.1111/nan.12259.
- Malikova H, Koubkova E, Weichet J, Klener J, Rulseh A, Liscak R, Vojtech Z. Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer Imaging* [online]. 2016; 16(1) [cit. 2020–03–20]. doi: 10.1186/s40644-016-0098-9
- LIU CJn, Lin SY, Yang CF, et al. 2020. A new prognostic score for disease progression and mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Cancer Medicine* [online]. [cit. 2020–03–01]. doi: 10.1002/cam4.2872.
- Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma – A systematic review and meta-analysis. *Hematological Oncology* [online]. 2019; 37(5): 548–557 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1002/hon.2666.
- Mocikova H, Pytlík R, Sykora A, et al. Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry. *Leukemia & Lymphoma* [online]. 2016; 57(12): 2777–2783 [cit. 2020–03–20]. doi: 10.3109/10428194.2016.1167203.
- Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, Zukas A, Prokop L, Murad MH, Malkin M. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* [online]. 2019; 19(3): e129–e141 [cit. 2020–03–01]. doi: 10.1016/j.clml.2018.11.018.
- Seidel S, Schlegel U. Have treatment protocols for primary CNS lymphoma advanced in the past 10 years. *Expert Review of Anticancer Therapy* [online]. 2019; 19(10): 909–915 [cit. 2020–03–01]. doi: 10.1080/14737140.2019.1677157.
- Correa DD, Braun E, Kryza-Lacombe M, et al. Longitudinal cognitive assessment in patients with primary CNS lymphoma treated with induction chemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation. *Journal of Neuro-Oncology* [online]. 2019; 144(3): 553–562 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1007/s11060-019-03257-1.
- Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *European Journal of Cancer* [online]. 2019; 117: 121–130 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.024.
- Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Annals of Oncology* [online]. 2019; 30(4): 621–628 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1093/annonc/mdz032.
- Tun HW, Johnston PB, Deangelis LM, et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. *Blood* [online]. 2018; 132(21): 2240–2248 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1182/blood-2018-02-835496.
- Ferreri, Andrés JM, Holdhoff M, Nayak L, Rubenstein JL. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [online]. 2019; (39): 454–466 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1200/EDBK\_242547.
- Grommes C, Nayak L, Tun HW, Batchelor TT. Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncology* [online]. 2019; 21(3): 306–313 [cit. 2020–03–03]. doi: 10.1093/neuonc/noy193.
- Nayak L, Iwamoto FM, Lacasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* [online]. 2017; 129(23): 3071–3073 [cit. 2020–03–11]. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209.
- Ferreri, Andrés JM, Calimeri T, Conte GM, et al. R-CHOP preceded by blood-brain barrier permeabilization with engineered tumor necrosis factor- $\alpha$  in primary CNS lymphoma. *Blood* [online]. 2019; 134(3): 252–262 [cit. 2020–01–27]. doi: 10.1182/blood.2019000633.