

Primární lymfom centrální nervové soustavy

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D. Hematologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Souhrn: Primární CNS lymfom představuje zřídkaivé maligní onemocnění se špatnou prognózou zejména u starších pacientů s vysokým podílem relapsů. U mladších pacientů zlepšila intenzivnější kombinovaná chemoterapie na základě vysokých dávek metotrexátu v indukci s následnou autologní transplantací v konsolidaci přežití bez relapsu a celkové přežití. Radioterapie mozku ustupuje do pozadí vzhledem k její neurotoxicitě. U starších a relabovaných pacientů se zkouší kombinace chemoterapie s ibrutinibem a v opakovaném relapsu tisagenlecleucel.

Klíčová slova: primární lymfom centrální nervové soustavy, chemoterapie, metotrexát, radioterapie

Primární lymfom centrální nervové soustavy (PCNSL) je agresivní onemocnění, které představuje 4 % primárních nádorů mozku a 4–6 % z nehodgkinských lymfomů. Incidence je 0,5 případu na 100 000 obyvatel ročně. Postihuje mozek, míchu, mozkomíšni mok, oči, hlavové a spinální nervy. WHO klasifikace lymfoidních nádorů definovala samostatnou entitu: primární difuzní velkobuněčný B lymfom centrální nervové soustavy (CNS) a představuje absolutní většinu pacientů s PCNSL [1, 2].

Podle analýzy z registru NIHIL Kooperativní lymfomové skupiny byl PCNSL diagnostikován u 381 pacientů z celkového počtu 21 542 evidovaných lymfomů (1,77 %). Difuzní velkobuněčný B lymfom byl u PCNSL diagnostikován u 83,9 % z nich. PCNSL vycházející z T lymfocytů se vyskytl pouze ve 2 případech z 1 040 pacientů s periferním T-buněčným lymfomem [3].

PCNSL je nejčastěji diagnostikován u pacientů ve věku kolem 60 let. Podle registru NIHIL je podíl mužů a žen s PCNSL vyrovnaný.

Diagnostika

Lymfomová ložiska se nacházejí v mozkových hemisférách, bazálních gangliích, corpus callosum a v periventriculární oblasti. Ložiska v mozku se diagnostikují pomocí magnetické rezonance (MR).

Mezinárodní skupina pro PCNSL (International PCNSL Collaborative Group, IPCG) vypracovala doporučení pro vyšetření a hodnocení MR a PET při PCNSL postižení [4]. V současnosti se zkoumá možnost využití [⁶⁸Ga]Ga-Pentixafor místo fluorodeoxyglukózy na vizualizaci malignit s pozitivním C-X-C chemokinovým receptorem 4 (CXCR4), který by se mohl využít na vizualizaci a hodnocení léčebné odpovědi u CNS lymfomů [5].

Postižení mozkomíšního moku se vyskytuje u 16 % pacientů a standardně se diagnostikuje vyšetřením cytologie a imunofenotypizace mozkomíšního moku. Vyšetření mutačního stavu MYD88 a hladiny interleukinu (IL) 10 v mozkomíšním moku je doporučeno u pacientů nevhodných k biopsii mozku. Tato kombinace je schopna odlišit PCNSL od jiného CNS postižení a má senzitivitu 94 % a specifitu 98 % [6].

Komplexní oční vyšetření je nutné k vyloučení očního postižení, a to zejména při poruše zraku (výpady zorného pole, neostře vidění a zhoršené vidění). Oční postižení se vyskytuje u 10–20 %

pacientů s PCNSL. K monitoraci kognitivního deficitu je doporučeno neuropsychologické vyšetření při diagnóze PCNSL a po ukončení první linie léčby. K vyloučení systémového lymfomu se sekundárním CNS postižením při diagnóze (vyskytuje se u 4–12 % pacientů) se používá pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT), aspirace a biopsie kostní dřevě a sonografické vyšetření testes.

Léčba

Léčba se skládá z indukce a konsolidace. Metaanalýza 31 studií prokázala 41% podíl kompletních remisí u režimů na bázi vysokých dávek metotrexátu (HD MTX) v indukci [7].

Kombinace HD MTX s 2 nebo 3 cytostatiky zvýšila podíl kompletních remisí oproti monoterapii HD MTX. Kombinace HD MTX s procarbazine, vinkristinem a rituximabem (R MPV) prokázala 63% podíl kompletních remisí. Konsolidace pomocí autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby (ASCT) vedla k 5letému přežití bez relapsu/progrese (PFS) 63 % a k celkovému přežití (OS) 77 %.

Konsolidace pomocí ozáření mozku (whole brain radiotherapy, WBRT) dosáhla 5letého PFS 41 % a OS 55 % [7]. Při rozhodování o léčbě je nutno zohlednit věk pacienta, jeho celkový performance status (PS), orgánové funkce (zejména ledvinové a jaterní), komorbidity a riziko neurotoxicity. Rozhodujícím parametrem k odlišení mladých fit pacientů od starších křehkých pacientů je jejich vhodnost pro absolvování vysokých dávek chemoterapie s ASCT. U mladých fit pacientů se v indukci podávají 4 cykly režimu MATRix (metotrexát, cytarabin, thiotepa, rituximab) se sběrem periferních kmenových buněk po druhém cyklu [8]. Pacienti, kteří odpoví na indukci, pokračují v konsolidaci vysokými dávkami chemoterapie (karmustin a thiotepa) a ASCT [8].

WBRT je alternativou k ASCT pro pacienty, u kterých se nepovedlo sesbírat kmenové buňky krvetvorby nebo v případě komplikací v průběhu indukce. Pacienti, kteří absolvovali MATRix a konsolidaci, dosáhli 7letého OS 70 % [9, 10].

MATRix a ASCT nevedly k vyšší mortalitě způsobené jinou příčinou než relapsem ani k vyššímu výskytu sekundárních nádorů [9]. I když je účinnost konsolidace WBRT srovnatelná s ASCT, je spojena s poruchou pozornosti a neschopností vykonávat naučené

úkony. Naproti tomu pacienti léčení ASCT vykazovali zlepšení výše uvedených funkcí, zlepšení paměti a kvality života [9, 10].

Další možností je použití nemyeloablativní chemoterapie v konsolidaci, např. kombinace cytostatik pemetrexed s cytarabinem nebo etoposid s cytarabinem. Obě kombinace se podávaly první rok každé 2 měsíce a ve druhém roce každých 6 měsíců [11]. Z 95 pacientů léčených uvedenou nemyeloablativní chemoterapií v konsolidaci byl medián PFS 28 měsíců a 4leté OS 78,7 % [11].

U pacientů ve věku 60–75 let se léčba individualizuje na základě komorbidit a neurologického stavu. První linie léčby u pacientů ve věku nad 70 let se řídí podle toho, zda jsou schopni absolvovat léčbu vysokými dávkami MTX, případně v kombinaci s prokarbazinem nebo temozolomidem a rituximabem [12]. Pacienti s normální funkcí ledvin, jater a srdce a s dostatečnou rezervou kostní dřeně mohou podstoupit tuto léčbu. U vybrané skupiny pacientů nad 70 let s dobrým celkovým PS a bez poškození uvedených orgánů se může zvážit léčba MATRix v redukci o 25 % [13].

Většina pacientů nad 70 let je nevhodná k ASCT a v rámci konsolidace je doporučena udržovací léčba temozolomidem [14]. U pacientů nevhodných k vysokým dávkám MTX je metodou léčby WBRT s 2letým přežitím bez relapsu 30 %. Paliativní péče je indikována u pacientů nevhodných k chemoterapii ani k radioterapii.

Standard léčby u pacientů s relabovaným nebo refrakterním PCNSL není stanoven. Podle studie IELSG32 byla účinná opakovaná léčba na základě vysokých dávek MTX pouze v případě pozdního relapsu nad 24 měsíců u těch, kteří již předtím odpověděli na tuto léčbu [8–10]. U časných relapsů nebo v případě primárně refrakterních PCNSL byla záchranná léčba neúčinná.

U časných relapsů je možné zkoušet režim R-IE (rituximab, ifosfamid, etoposid), který vede k celkové odpovědi u 38 % pacientů a 2letému OS po relapsu 25 %. V případě relapsu je doporučeno dle klinického stavu a komorbidit pacienta pokračovat v léčbě buď konsolidací pomocí ASCT, nebo udržovací léčbou.

Ibrutinib je perorální inhibitor Brutonovy kinázy, který proniká hemoencefalickou bariérou a je detekovatelný v mozkomíšním moku [15]. Ibrutinib vedl k odpovědi u 70 % z celkově 44 hodnotitelných pacientů s PCNSL včetně primárního intravitreálního lymfomu [15]. Tato odpověď ale byla krátkodobá s mediánem PFS 4,8 měsíce. Vzhledem ke krátkodobé odpovědi na samotný ibrutinib byla zkoušena jeho kombinace s rituximabem a s vysokými dávkami MTX (3,5 g/m²) [16]. Celková odpověď byla 80 % a medián PFS 9,2 měsíce.

U relabovaných nebo refrakterních PCNSL včetně intravitreálního lymfomu se zkoušely i imunomodulační látky, jako jsou lenalidomid nebo pomalidomid, ale jejich účinek byl pouze krátkodobý [17, 18].

Tisagenlecleucel je přípravek obsahující autologní T lymfocyty geneticky modifikované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru, který nese genetický kód anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (CAR). Použil se u difuzního velkobuněčného B lymfomu se sekundárním CNS postižením se slibnými výsledky [19]. Perspektivně bude nutné určit jeho postavení v léčbě relabovaného nebo refrakterního PCNSL.

Závěr

Kombinovaná chemoterapie na základě vysokých dávek metotrexátu s následnou autologní transplantací kmenových buněk krvetvorby zlepšila prognózu mladších pacientů, nadále zůstává nedořešený problém léčby starších pacientů nevhodných k intenzivnější léčbě a léčba relapsu. Při limitacích chemoterapie zejména u relapsů je důležité se orientovat na nové léky a jejich kombinace, které umožní zlepšit nepříznivou prognózu primárního CNS lymfomu.

Práce byla podpořena grantem AZVNU21-03-00411 a programem Cooperatio Univerzity Karlovy.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Heidi Móciková, Ph.D. | Hematologická klinika FNKV a 3. LF UK | Šrobárova 50, 100 34 Praha 10 | e-mail: heidi.mocikova@fnkv.cz

Sekce pro foniatrii a audiologii České společnosti ORL CHHK ČLS JEP pořádá

19. česko-slovenský foniatrický kongres XXXII. celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové

13.–15. 10. 2022, Hotel Tři Věžičky – Strážec u Jihlavy

Odborná témata kongresu:

Diferenciální diagnostika ve foniatrii a vyšetřovací metody

- Dif. dg a vyšetřovací metody opožděného vývoje řeči*
- Dif. dg a vyšetřovací metody funkčních hlasových poruch*
- Dif. dg a vyšetřovací metody senzorineurálních vad sluchu*

Prevence ve foniatrii a audiologii

Nestandardní indikace kochleární implantace

Volná sdělení