

# Relabující primární lymfom centrální nervové soustavy léčený checkpoint inhibítorem

## *Relapsed primary central nervous system lymphoma treated with checkpoint inhibitor*

MUDr. Samuel Hricko; doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.  
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

### SOUHRN

Primární CNS lymfom (PCNSL) je vzácnou formou B-non-hodgkinského lymfomu s výskytem v řádu jednotek procent nově diagnostikovaných lymfomů i nádorů CNS. Onemocnění je klinicky agresivní, s mediánem přežití bez zahájení léčby 3–7 měsíců, v případě efektivní a relativně intenzivní chemoimunoterapie lze ale vyléčit polovinu pacientů. Naopak relabující PCNSL představuje velký problém s velmi špatnou prognózou s mediánem přežití v řádu několika měsíců prakticky bez ohledu na podanou léčbu. Zde prezentujeme kazuistiku pacienta se dvěma časnými relapsy PCNSL, u kterého byla úspěšně použita v konsolidační léčbě anti-PD-L1 monoklonální protilátka nivolumab.

**Klíčová slova:** primární CNS lymfom, nivolumab, konsolidace

*Hricko S, Janíková A. Relabující primární lymfom centrální nervové soustavy léčený checkpoint inhibítorem. Onkol Revue 2023;10(Suppl 1):38–41.*

### SUMMARY

Primary CNS lymphoma (PCNSL) is a rare form of B-cell non-Hodgkin lymphoma accounting for a small percentage of newly diagnosed lymphomas and CNS tumors. The disease is clinically aggressive, with a median survival of 3-7 months without treatment; however, with effective and relatively intensive chemoimmunotherapy, about half of the patients can be cured. On the other hand, relapsed PCNSL represents a significant problem with a very poor prognosis, with a median survival of a few months, practically regardless of the treatment administered. Here we present a case report of a patient with two early relapses of PCNSL, successfully treated with the anti-PD-L1 monoclonal antibody nivolumab in consolidation therapy.

**Key words:** primary CNS lymphoma, nivolumab, consolidation

*Hricko S, Janikova A. Relapsed primary central nervous system lymphoma treated with checkpoint inhibitor. Onkol Revue 2023;10(Suppl 1):38–41.*

### ÚVOD

Primární lymfom centrálního nervového systému (CNS) je podle klasifikace Světové zdravotnické organizace definován jako difuzní velkobuněčný B-lymfom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) postihující mozek, míchu, leptomenin-

gy nebo oko, bez průkazu systémového poškození. Tento zvláštní podtyp DLBCL je notoricky obtížné diagnostikovat, a to ze dvou důvodů. Klinická symptomatologie je velmi pestrá (ložiskové neurologické nálezy, poruchy zraku, příp. jiných smyslů, změny chování, poruchy kogni-

ce, kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí, příznaky vyplývající z intrakraniální hypertenze) a často též velmi nespecifická, což vede k prodlevě mezi rozvojem symptomů a nálezem objektivního korelátu zobrazovacími metodami. Navíc je biopsie z CNS technicky náročná

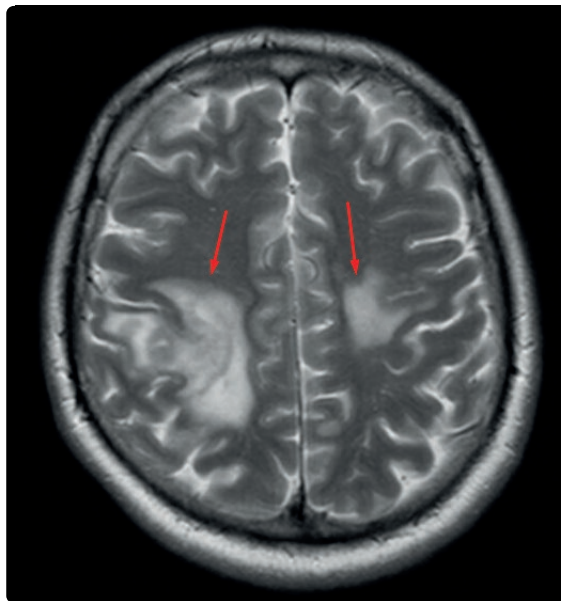
a ohrožuje pacienta trvalými následky, při postižení oka se z tohoto důvodu často ani neprovádí.

I při terapii tohoto onemocnění musí být zohledněna jeho unikátní anatomická lokalizace – tedy musí být použita léčiva schopná průniku přes hematoencefalickou bariéru. Tato podmínka platí jak pro cytostatika, tak pro nová cílená léčiva. Přestože monoklonální protilátky jako makromolekuly jen obtížně penetrují intaktní hematoencefalickou bariéru, patologická vaskularizace a v některých případech i přímá infiltrace leptomeningů mohou průnik těchto léčiv do CNS facilitovat.

### POPIS PŘÍPADU

Pacient narozený v roce 1963, mimo chronické idiopatické proktokolitidy bez dalších interních komorbidit, pozoroval od poloviny června 2013 pozvolný rozvoj poruchy paměti (například zcela zapomněl němčinu, kterou předtím plyně mluvil), neobratnost levé ruky a povšechná únava. V červenci 2013 byla tedy provedena magnetická rezonance (MR) mozku, kde byl zjištěn víceložiskový proces supratentoriálně s infiltrátem v mesencephalu vpravo, v hypothalamu vlevo a oboustranně frontoparietálně (**obr. 1**). V mezičase se horšil pacientův neurologický stav, došlo k rozvoji levostranné hemiparézy. Z jednoho z patologických ložisek byla ihned provedena stereotaktická biopsie. Histopatologický nálezn byl uzavřen jako difuzní velkobuněčný B-lymfom s proliferčním indexem Ki-67 90–100 %. Vyšetření mozkomíšního likvoru ukázalo hraniční počet mononukleárních buněk (12/μl), celkovou bílkovinu 0,57 g/l, vyšetření průtokovým cytometrem nebylo provedeno. Periferní krev byla laboratorně bez záchytu patologických buněk. Stagingové vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography, CT) neprokázalo systémové postižení, rovněž cytologické, flowcytometrické a molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně bylo bez známek infiltrace.

Pacientovi bylo v době diagnózy 49 let, podle International Extranodal Lymphoma Study Group dosáhl skóre 3 (vysoká koncentrace bílkovin v likvoru, postižení hlubokých mozkových struktur a vyšší aktivita laktátdehydrogenázy – 4,12 μkat/l), byla tedy zahájena standardní léčba podle inovovaného protokolu DeAngelisové<sup>1</sup>. Pacient byl léčen od července do prosince 2013 sedmi cykly chemoterapie v režimu MPV (vysokodávkovaný methotrexát



**Obr. 1** Vstupní vyšetření mozku MR (7/2013) s prokázanou bilaterální infiltrací hemisfér

Zdroj: archiv autora

3 500 mg/m<sup>2</sup> den 1, vincristin 2 mg den 1, procarbazin 100 mg/m<sup>2</sup> den 1–7, cyklus 1, 3, 5 a 7) včetně intrathekálního podání methotrexátu. Podle restagingové MR mozku po pěti cyklech MPV došlo v oblasti hypothalamu k úplné regresi (bez patologického syčení), v hemisférách frontoparietálně byla pozorována pouze parciální regrese. Odpověď byla hodnocena jako parciální, po dvou dalších cyklech MPV byla popsána další regrese patologických ložisek, bylo dosaženo nejisté kompletní remise a podána byla konsolidace dvěma cykly vysokodávkovaného cytosinarabinosidu (3 000 mg/m<sup>2</sup> rozděleno do dvou dní). Pacient léčbu zvládl bez významné toxicity, během léčby došlo k ústupu téměř všech vstupních klinických symptomů, přetrvávala pouze reziduální parestezie levé horní končetiny. Od konsolidační radioterapie (radioterapie celého mozku, 45 Gy) upuštěno pro obavu z rizika ireverzibilní neurotoxicity.

Pacient byl nadále sledován, zdál se být v remisi. Nicméně již od dubna 2014 se objevovaly přechodné drobné výpadky zorného pole střídavě v levém i pravém oku, vzhledem k rychlé regresi po lokální terapii nesteroidními antiflogistiky a opakovaně negativnímu nálezu na MR mozku ale nebyla indikována diagnostická vitrektomie. K rapidnímu zhoršení zraku s kompletním výpadkem vizu levého oka došlo koncem roku 2017. Vyšetření magnetickou rezonancí v lednu 2018 bylo opět negativní, poněvadž se oční relaps lymfomu nabízel jako vysoce pravděpodobný, byl v dubnu 2018 proveden pokus o histologickou verifikaci relapsu oboustrannou parciální vitrektomií s následnou intraokulární aplikací methotrexátu.

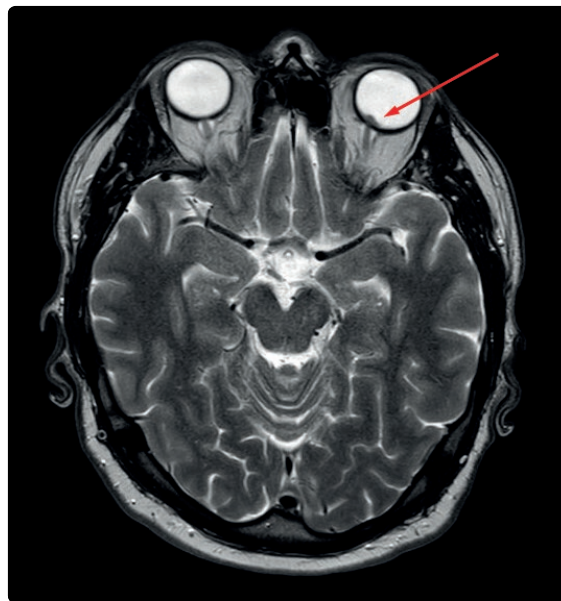
Cytologicky ani průtokovou cytometrií nebyla infiltrace lymfomem zachycena. I přes uvedenou intervenci se zrak nadále zhoršoval, na kontrolním MR v květnu 2018 už byla prokázána viditelná infiltrace jak v levé orbitě intrabulbárně v oblasti připojení optického nervu, tak v pravé hemisféře temporookcipitálně (**obr. 2**). Relaps lymfomu byl tedy evidentní, histologická verifikace pro poměrně jednoznačný nálezn na MR a infiltraci vysoce rizikových struktur po konzultaci s neurochirurgickým týmem nebyla provedena. Od června 2018 byla zahájena záchranná chemoimunoterapie R-ICE (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> den 1, ifosfamid 5 000 mg/m<sup>2</sup> den 2, carboplatina AUC 5 den 2, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> ve dnech 1–3). Druhý cyklus R-ICE byl stimulační s úspěšným sběrem periferních kmenových buněk. Po podání tří cyklů R-ICE s velmi dobrou klinickou tolerancí (bez nutnosti redukce dávek) bylo podle kontrolního MR mozku dosaženo opět parciální odpovědi. V srpnu 2018 byla podána v souladu s léčebným plánem konsolidace vysokodávkovanou léčbou s thiotepou (BCNU – carmustin, 400 mg/m<sup>2</sup>, thiotepa 20 mg/kg) s podporou autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

V lednu 2019 (čili asi pět měsíců od podání vysokodávkované léčby) se u pacienta objevila těžká bilaterální porucha motoriky, kognitivních schopností a dysartrie. Na akutním MR mozku byla patrna rozsáhlá infiltrace v obou hemisférách včetně postižení hlubokých struktur (corpus calosum, mesencephalon), přetlak středočárových struktur doprava o 12 mm a subfalcinní herniace. Klinicky byl nálezn uzavřen jako časný druhý relaps,

histologická verifikace nebyla provedena. Vzhledem ke značné předlěčenosti byla neprodleně zahájena záchranná léčba vysokodávkovým methotrexátem v kombinaci s rituximabem (R-HD-MTX; rituximab 500 mg/m<sup>2</sup>, methotrexát 3 500 mg/m<sup>2</sup>) s promptním klinickým účinkem a téměř normalizací neurologického nálezu. Po šesti cyklech bylo na MR mozku opět dosaženo objektivně parciální regrese nálezu, podány byly další tři cykly R-HD-MTX s efektem kompletní remise. Vzhledem k relativně nízkému věku pacienta by obvyklá konsolidace radioterapií pravděpodobně vedla k invalidizujícímu poškození kognitivních funkcí, navíc pacient ji sám odmítal.

Prognóza pacientů s relapsem CNS je velmi vážná, podle publikovaných prací je medián celkového přežití od relapsu 6,8 měsíců, přičemž nejlépe jsou na tom pacienti léčení vysokodávkovou léčbou s jednoletým přežitím 74 %.<sup>2</sup> Jako konsolidaci jsme dále zvažovali opětovné podání vysokodávkové léčby, nicméně za situace vysoce pravděpodobného chemorezistentního onemocnění (k progresi došlo po podání vysokodávkové léčby velmi časně) a nezanedbatelného rizika toxicity u značně předlěčeného pacienta se tato léčba nejevila jako uspokojivé řešení.

V případě druhého navíc časného relapsu je třeba uvažovat o léčích s jiným mechanismem účinku než chemoterapie, které jsou však schopny překonat hematoencefalickou bariéru. V roce 2019 bohužel nebyla dostupná léčba CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell), která se nyní zdá být dobrou a účinnou alternativou v analogických případech, i když s dosud nejasným dlouhodobým účinkem.<sup>3</sup> Další možností jsou inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, které mají doložené dosažení terapeutické hladiny v CNS. V kombinaci s rituximabem byla pozorována celková odpověď u 12 z 15 pacientů s mediánem přežití bez progresu 4,8 měsíců.<sup>4</sup> Podobných výsledků na malých skupinkách pacientů bylo dosaženo také po podání imunomodulačních léků.<sup>5</sup> V malé studii pěti pacientů s rekurentním/refrakterním lymfomem CNS bylo dosaženo po podání nivolumabu (checkpoint inhibitor) odpovědi u všech nemocných a u 4 z 5 kompletní remise, přičemž tři pacienti setrvali v remisi déle než 12 měsíců.<sup>6</sup> V jiné práci zase bylo popsáno dosažení dlouhodobé kompletní remise po dvou relapsech a třech autologních transplantacích hematopoetických kmenových buněk.<sup>7</sup> Vzhledem k tomu, že ligand programované buněčné smrti 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)



Obr. 2 Kontrolní vyšetření mozku MR (5/2018) s průkazem intrabulbární infiltrace  
Zdroj: archiv autora

nemusí být konstantně exprimován u lymfomu CNS, bylo doplněno barvení na PD-L1 antigen na primárním vzorku z iniciální diagnózy. Expres byla silně pozitivní v 80 % nádorových buněk.

Na základě recentních prací jsme se tedy rozhodli zažádat o schválení konsolidace nivolumabem. Žádost byla pojišťovnou zamítnuta, pacient byl odhodlán hradit léčbu nivolumabem ze svých finančních prostředků. Podání nivolumabu se podařilo nakonec zajistit ze zásob ukončeného specifického léčebného programu. Po administrativním povolení využití těchto zásob (které by jinak musely být zlikvidovány) byla pacientovi podána v období od září do listopadu 2019 konsolidace celkem 6 cykly nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba byla tolerována velmi dobře, jedinou význam-

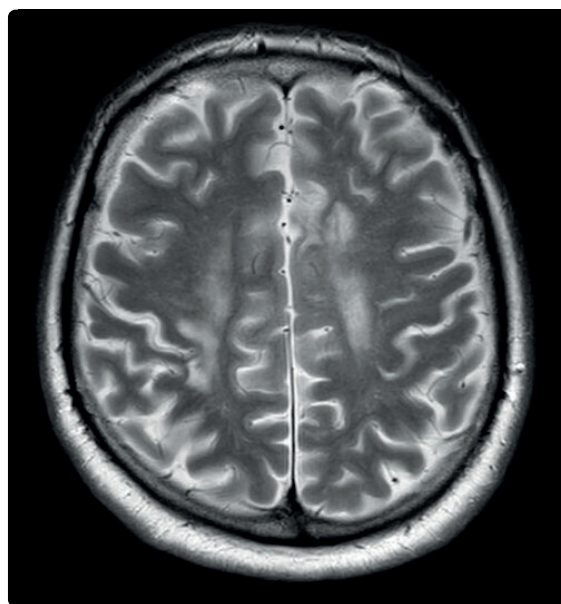
nou komplikací byl výsev herpes zoster na trupu, kterou se podařilo zvládnout běžnou ambulantní léčbou aciclovirem. Kontrolní MR vyšetření mozku bylo provedeno až v únoru 2020 s obrazem trvajícím kompletní remise.

## ZÁVĚR

U pacienta se s dopomocí konsolidace nivolumabem podařilo dosáhnout dlouhodobé remise, která t. č. trvá do poslední kontroly v dubnu 2023 (poslední MR mozku bylo provedeno v červnu 2022) (obr. 3). Pacient je mimo občasnou bolestivost v oblasti dřívějšího postižení herpes zoster naprosto bez klinických obtíží, dochází na kontrolu jednou za půl roku.

## DISKUSE

V tomto sdělení prezentujeme poměrně neobvyklý případ opakovaně časně



Obr. 3 Poslední kontrolní vyšetření mozku MR (6/2022) – trvá celková remise, přítomny jsou pouze reziduální gliózní změny  
Zdroj: archiv autora

relabujícího primárního lymfomu CNS s prvními příznaky progresu de facto za čtyři měsíce od ukončení primární terapie a v případě druhého relapsu do pěti měsíců od podání vysokodávkové léčby. Ve třetí linii byl zvolen vysokodávkový methotrexát s rituximabem, neboť

účinnost methotrexátu bývá zachována i při jeho podání v předchozích liniích léčby. Pacient na R-HD-MTX jednak excelentně zareagoval, jednak jej výborně toleroval. Konsolidace nivolumabem se retrospektivně jeví jako patrně velmi efektivní krok, neboť od poslední dávky

trvá remise 3,5 roku, i když nejsme schopni prokazatelně říci, že jde jistě o efekt podaného nivolumabu. Počet cyklů nivolumabu byl dán dostupným množstvím léku. Je třeba zmínit, že nejsou aktuálně k dispozici data ohledně délky léčby nebo konsolidace nivolumabem.

---

## LITERATURA

1. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4730–4735.
2. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology* 2020;94:e1027–e1039.
3. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv* 2023;7:32–39.
4. 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. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2019;117:121–130.
5. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2018;2:1595–1607.
6. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129:3071–3073.
7. Terziev D, Hutter B, Klink B, et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol* 2018;101:115–118.