

Pierwotne chłoniaki centralnego układu nerwowego (PCNSL). PCNSL to najczęściej chłoniak z komórek B, o agresywnym przebiegu. Najczęściej opisywany jest u chorych z niedoborem odporności, zdarza się jednak także u chorych immunokompetentnych. Występuje głównie po 60. roku życia. O ile częstość występowania PCNSL w przebiegu zakażenia HIV zmalała w związku ze stosowaniem szerokiej terapii antywirusowej, zachorowalność na PCNSL u ludzi z prawidłowym układem odpornościowym stale rośnie.

Nie ma ustalonego standardu leczenia. Większość ośrodków proponuje duże dawki MTX – (1–8 g/m²). W takich dawkach MTX osiąga stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stosowany jest również w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Kontrowersyjne pozostaje napromienianie czaszki, do niedawna konwencjonalna metoda w leczeniu PCNSL. Niektóre doniesienia dowodzą jednak, że radioterapia nie ma przewagi nad leczeniem ogólnoustrojowym MTX, związana jest natomiast, zwłaszcza u ludzi starszych, z dużą neurotoksycznością. Sugeruje się więc odroczenie napromieniania do chwili nawrotu.

Wtórne chłoniaki centralnego układu nerwowego (SCNSL). Nacieki CSN występują najczęściej w chłoniakach o wyższej złośliwości – przede wszystkim w chłoniaku Burkitta, chłoniakach limfoblastycznych, ale także w DLBCL. Ryzyko nacieku CSN związane jest z typem histologicznym chłoniaka, zajęciem szpiku kostnego. Wykazano większą częstość SCNSL u chorych z naciekami jąder i zatok przynosowych. Od dawna ustalona jest wartość profilaktyki SCNSL w chłoniakach Burkitta i limfoblastycznych – leczenie ogólnoustrojowe, dokanałowe i napromienianie czaszki jest standardem postępowania. W chłoniakach grudkowych i limfocytowych SCNSL pojawia się rzadko (ok. 1 proc.), nie ma więc wskazań do leczenia profilaktycznego. Zdecydowanie częściej

Pierwotne i wtórne chłoniaki centralnego układu nerwowego

Primary and secondary central nervous system lymphoma

Elżbieta Kisiel¹, Anna Wosztyl²

¹Institut Kształcenia Medycznego, Akademia Świętokrzyska w Kielcach;

²Dział Onkohematologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Przebieg kliniczny chłoniaków niezziarnicznych (NHL) zależy od lokalizacji narządowej, ogólnej masy komórek chłoniakowych, charakterystyki histopatologicznej nacieku, a także współistniejących zaburzeń immunologicznych. Lokalizacja pozawęzłowa NHL dotyczy najczęściej śledziony i wątroby, rzadziej przewodu pokarmowego – pierścienia gardłowego Waldeyera, żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego. Inne narządy, w których mogą wystąpić nacieki chłoniakowe to skóra (głównie chłoniaki T-komórkowe), układ oddechowy, ślinianki, tarczyca, nerki i nadnercza, oko, okolica oczodołowa oraz narządy rozrodcze [14].

Nacieki chłoniaka w ośrodkowym układzie nerwowym mogą mieć charakter pierwotny bądź wtórny, najczęściej w przebiegu systemowego chłoniaka o wyższej złośliwości.

PIERWOTNE CHŁONIAKI CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego (PCNSL – *primary central nervous system lymphoma*) jest rzadkim nowotworem o wyjątkowej złośliwości i złym rokowaniu. Może wystąpić w każdym wieku, ale dotyczy przede wszystkim populacji powyżej 60. roku życia, z niewielką przewagą mężczyzn. 5 do 15 proc. pacjentów w przeszłości chorowało na inny nowotwór [3]. Stanowi ok. 1 proc. wszystkich guzów mózgu.

Znacznie częściej zdarza się u chorych z zaburzeniami odporności – w przebiegu zakażenia HIV, chorobach z autoagresji – tu średnia wieku chorych wynosi ok. 30 lat. Ocenia się, że PCNSL występuje u 1,6–9 proc. pacjentów zakażonych HIV [16]. Stosowanie szerokiej terapii antywirusowej sprawiło, że liczba HIV (+) chorych z PCNSL maleje. Coraz częściej rozpoznawane są natomiast pierwotne nacieki chłoniaka CSN u chorych immunokompetentnych. Przyczyna tego zjawiska pozostaje niewyjaśniona.

W większości przypadków PCNSL to dobrze ograniczony nacieki mózgu. Najczęstsza lokalizacja to ciało modzelowate i zwoje podstawne. W ok. 30 proc. przypadków obserwuje się jednocześnie z zajęciem struktur mózgu nacieki opon mózgowo-rdzeniowych [3].

Wg różnych źródeł od 5 do 20 proc. chorych ma również obustronny nacieki oczodołów [4]. Patogeneza PCNSL nie jest ustalona. Kazyistyczne doniesienia o roli EBV nie znalazły potwierdzenia w badaniach dużych populacji immunokompetentnych chorych z PCNSL. Nikt nie kwestionuje natomiast znaczenia EBV w etiopatogenezie nacieków chłoniakowych CSN u chorych zakażonych HIV [21].

Nie stwierdzono różnic immunofenotypowych między PCNSL a inny-

nacieki CNS występują w chłoniakach o dużej złośliwości, szczególnie w DLBCL są zawsze związane ze złym rokowaniem. Ważne jest więc wytypowanie chorych ze zwiększonym ryzykiem zajęcia CSN i włączenie leczenia profilaktycznego. Ustalono następujące czynniki ryzyka: wiek <60 lat, podwyższone stężenie LDH, obniżone stężenie albumin, zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych, lokalizację poza-węzłową chłoniaka. Przyjmuje się, że profilaktyka nacieków CSN jest niezbędna, jeśli u chorego występują 4 z 5 wymienionych czynników ryzyka. Nie ma ustalonego modelu leczenia. Powszechnie stosowane są duże dawki MTX ogólnoustrojowo i dokanałowo.

Słowa kluczowe: pierwotny chłoniak centralnego systemu nerwowego (PCNSL), wtórny chłoniak centralnego systemu nerwowego (SCNSL), chłoniaki nieziarnicze o wyższej złośliwości (HNHL), czynniki ryzyka.

mi chłoniakami nieziarniczymi. W zdecydowanej większości przypadków są to rozlane chłoniaki B-komórkowe (CD 20+). Niewielki odsetek stanowią chłoniaki z kom. T (1-2 proc.). U chorych z PCNSL nie wykazano zwiększonej ekspresji BCL2, BCL-X, BAX. Najczęściej spotykane zaburzenia cytogenetyczne to aberracje chromosomu 1, 6, 7, 14 [9].

Pierwotna proliferacja komórek chłoniakowych z reguły ograniczona jest do tkanki nerwowej CSN, podobnie jak wznowa choroby. Niektórzy próbują wytłumaczyć to zjawisko szczególną interakcją cząsteczek adhezyjnych komórek PCNSL ze śródbłonkiem naczyń mózgowych. Istnieje hipoteza, wg której specjalny *homing receptor* na błonie komórkowej tychże komórek determinuje ich lokalizację. Kolejna teoria zakłada, że PCNSL jest wynikiem transformacji nowotworowej nacieku limfocytowego po przebytej infekcji. Wątpliwości budzi fakt, że w chorobach zapalnych obserwuje się wzrost przede wszystkim limfocytów T, podczas gdy komórki chłoniaka to w 90 proc. limfocyty B. Nie wykazano także zwiększonej częstości występowania PCNSL u chorych po przebytych infekcjach CSN [1].

Objawy PCNSL są niecharakterystyczne – wynikają z uszkodzenia systemu nerwowego. Obok zaburzeń czucia, niedowładów, uporczywego bólu głowy, pojawiają się objawy, będące konsekwencją wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego – nudności, wymioty, zaburzenia równowagi. Objawem prodromalnym może być także nagła charakteropatia lub zapalenie naczyńówki, wyprzedzające pełnoobjawową chorobę nawet o kilka miesięcy.

Diagnostyka PCNSL nie jest łatwa. Opiera się głównie na badaniach obrazowych. Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, czy tomografia pozytronowa pozwala wprawdzie w większości przypadków na identyfikację i lokalizację nacieku, niemniej identyczny obraz mogą dawać prze-

rzuty, glejaki, sarkoidoza i toksoplazmoza. Aby postawić ostateczne rozpoznanie konieczna jest biopsja nacieku [21]. W każdym przypadku obowiązuje wykluczenie zakażenia HIV. Mimo jednorodnej charakterystyki histopatologicznej i immunologicznej PCNSL i NHL, lokalizacja nacieku w CSN oraz agresywny przebieg kliniczny wymagają odrębnego postępowania terapeutycznego. Nie ustalono dotychczas standardu leczenia PCNSL.

Kortykosteroidy są z reguły podawane empirycznie z powodu obrzęku mózgu, spowodowanego masą guza. W krótkim czasie powodują poprawę stanu klinicznego pacjenta i regresję nacieku – postawienie właściwego rozpoznania może być wówczas problematyczne. Poza przypadkami, w których jest to konieczne, postuluje się więc odroczenie kortykosteroidoterapii do momentu wykonania biopsji guza [1]. Większość ośrodków rekomenduje leczenie skojarzone – **chemioterapię oraz radioterapię** (RT), jako leczenie konsolidujące. PCNSL jest guzem promienioczułym i przez wiele lat radioterapia całego mózgu (*whole brain RT* – WBRT) była standardem leczenia. Najczęściej stosowane dawki to 40-50 Gy. Wyniki licznych badań klinicznych ograniczyły jednak znaczenie radioterapii, sugerując jej ewentualne stosowanie w leczeniu konsolidacyjnym. Naświetlanie kanału kręgowego nie przedłuża czasu przeżycia chorych, znacznie zwiększając odsetek powikłań neurologicznych [1]. Chemioterapia klasycznie stosowana w chłoniakach nieziarniczych (CHOP, MACOP) nie znajduje uzasadnienia w leczeniu PCNSL – leki te nie mają zdolności przenikania bariery krew-mózg.

Powszechnie stosowane są natomiast jako leczenie pierwszoliniowe wysokie dawki metotreksatu (HD-MTX). Standardowo stosowane dawki MTX nie przenikają bariery krew-mózg, dopiero dawki większe niż 3,5 g/m² dają stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wiele ośrodków stosuje MTX nawet

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an aggressive B-cell lymphoma that occurs in immunocompetent and immunosuppressed patients. Primary ocular lymphoma represents an important variant of this disease. The incidence of PCNSL is increasing in immunocompetent patients over the age of 60 for unexplained reasons. However, the incidence of AIDS-related PCNSL, which is related to Epstein-Barr virus infections, has fallen due to the institution of highly active antiretroviral therapy. High-dose methotrexate (MTX) is the single most active agent in the treatment of PCNSL. While standard-dose MTX does not cross the blood-brain barrier, doses ≥ 3.5 g/m² yield tumoricidal levels in the CSF. Therefore, most treatment regimens now incorporate high-dose MTX (1 to 8 g/m²) alone or in combination with other chemotherapeutic agents. Craniospinal RT does not confer any additional survival benefit and is associated with significant neurotoxicity, limiting the administration of subsequent chemotherapy. Given the increased risk of treatment-related neurotoxicity, especially among elderly patients, several authorities recommend deferring radiotherapy until relapse in this population.*

Secondary central nervous system lymphoma (SCNSL). *There is a close correlation between histological subtype of lymphoma and probability of the occurrence of SCNSL. The same correlation was also drawn between SCNSL and involvement of bone marrow, the testis or paranasal sinuses.*

Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma both have a high incidence of SCNSL, therefore patients now receive both intrathecal chemotherapy and high doses of MTX or cranial irradiation. Follicular lymphoma and the other lymphocytic lymphomas have been shown to have a probability of CNS infiltration

w dawkach 8 mg/m², często w połączeniu z innymi cytostatykami czy radioterapią [16].

Ferreri i wsp. [3], lecząc 370 chorych, porównali skuteczność kilku strategii terapeutycznych. Zastosowano w poszczególnych grupach – HD-MTX + RT, HD-MTX + RT + dokanałowo MTX, HD-MTX + wysokie dawki ARA-C, wyłącznie RT, wyłącznie HD-MTX. Porównywano odsetek remisji i czas przeżycia chorych. Konkluzje były następujące: skuteczność leczenia skojarzonego (HD-MTX+RT) była większa niż RT, dłuższy okres przeżycia osiągnęto dodając do metotreksatu duże dawki cytarabiny, natomiast włączenie leczenia dokanałowego nie zmieniało wyników terapii. Stwierdzono, że radioterapia nie jest niezbędna, jeśli uzyskano całkowitą remisję w wyniku chemioterapii.

Podobny pogląd na temat radioterapii prezentują inni autorzy [22, 19], podkreślając jednocześnie znaczenie dużej dawki metotreksatu (>3 g/m²) oraz lepsze wyniki w przypadku zastosowania dodatkowo ARA-C. W kilku badaniach wykazano wydłużenie całkowitego okresu przeżycia do 30 mies. po leczeniu skojarzonym (HD MTX) z następową radioterapią całego mózgu (WBRT). Leczenie takie wiąże się jednak z wystąpieniem opóźnionej neurotoksyczności, która stwierdzana jest u 4–36 proc. wszystkich pacjentów i do 90 proc. pacjentów po 60. roku życia [16, 21]. Aby zmniejszyć te powikłania, zaproponowano samą chemioterapię z odroczonej naświetleniem aż do nawrotu choroby. Pierwsze wyniki takiego leczenia były podobne do tych, które uzyskano w leczeniu skojarzonym [21].

Nie widzą wskazań do zastosowania leczenia dokanałowego w PCNSL autorzy amerykańscy, podkreślając brak jakichkolwiek korzyści, przy dużym ryzyku neurotoksyczności [13].

Odrębnej uwagi wymaga pierwotny chłoniak wewnątrzgałkowy (PIOL). Jest to guz naciekający siatkówkę, ciało szkliste lub nerw wzrokowy,

bez cech nacieku ogólnoustrojowego. Optymalne leczenie PIOL nadal jest dyskutowane. Stosowano radioterapię 30 Gy na obie gałki oczne z dobrym skutkiem, ale następowały nawroty [4]. Wyniki leczenia systemowego wysokimi dawkami metotreksatu korespondują z wynikami uzyskanymi w PCNSL i popierają hipotezę, że PIOL jest kliniczną odmianą PCNSL [21].

Na uwagę zasługują zachęcające wyniki **wysokodawkowanej chemioterapii, wspomaganej przeszczepem komórek macierzystych (PBSCT)** – stosowanej jako leczenie konsolidacyjne po uzyskaniu całkowitej remisji lub jako leczenie indukcyjne w PIOL, nawrotowych lub opornych PCNSL. W wyniku takiej strategii w grupie 22 leczonych chorych uzyskano 72-proc. remisję całkowitą oraz 64 proc. 3-letnich przeżyć [20]. Podkreślić jednak należy zdecydowanie większą neurotoksyczność takiej metody leczenia. Choć standardowa dla HNHL chemioterapia w PCNSL nie jest rekomendowana, istnieją pojedyncze doniesienia o dobrych efektach takiego leczenia w skojarzeniu z **rituksimabem**. W dwóch przypadkach po 8 kursach R-CHOP uzyskano całkowitą remisję [10].

Ryzyko wznowy w PCNSL wynosi ok. 50 proc. Większość nawrotów obserwuje się w ciągu 2 lat od leczenia indukcyjnego, zdarzają się jednak nawet po 5 latach. Wznowa występuje najczęściej w tym samym miejscu, co nacieki pierwotny, notowane są jednak przypadki nawrotów o lokalizacji oponowej, oczodołowej, a w 10 proc. ma ona charakter układowy. Nawrót zawsze wiąże się ze złym rokowaniem. Mimo stosowania wysokich dawek metotreksatu, cytarabiny, vinkrystyny, prokarbazyny rzadko uzyskuje się remisję. W przypadku uogólnionej postaci PCNSL proponowana jest wysokodawkowana chemioterapia, wspomagana PBSCT [16]. Na przestrzeni ostatnich 10–15 lat kilka badań wykazało wzrost występowania PCNSL. Według danych *National Cancer Institu-*

below 1%, thus there can be no justification for prophylaxis. The incidence of secondary central nervous system occurrences in other types of HNHL is not sufficiently high to warrant the use of CNS prophylaxis in all patients, however, it is connected with very poor prognosis. Further analysis confirmed 5 factors to have an independent impact on CNS involvement: age, LDH, albumin, retroperitoneal nodes, and number of extranodal sites. Patients with HNHL should receive adequate CNS prophylaxis if at least four of the five risk factors identified are present. If it is difficult to select the appropriate group to receive CNS prophylaxis, it is equally difficult to determine what constitutes the best prophylaxis. Some of the data reported above suggest that intrathecal therapy and systemic MTX may reduce the risk of SCNSL.

Key words: primary central nervous system lymphoma (PCNSL), secondary central nervous system lymphoma (SCNSL), high-grade non-Hodgkin's lymphoma (HNHL), risk factors.

te częstość występowania PCNSL wzrosła z 2,7 do 7,5/10 mln osób od roku 1973 do 1983. Ponowna weryfikacja, wykluczająca pacjentów z HIV, wykazała wzrost częstości występowania PCNSL z 2,5 przypadków/10 mln ludzi w 1973 r. do 10/10 mln ludzi w 1992 r., niezależnie od wieku i płci [21].

Rokowanie w PCNSL nie jest najlepsze. Według najbardziej optymistycznych danych 5-letnie przeżycie osiąga 20 proc. chorych.

WTÓRNE CHŁONIAKI CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Naciek chłoniaka w CSN po raz pierwszy zauważył w XIX w. Murchison, opisując guz otaczający *foramen ovale*. Wraz z rozwojem diagnostyki, technik histopatologicznych oraz postępowaniem leczenia, a tym samym wydłużenia życia chorych, coraz częściej zaczęto rozpoznawać wtórne chłoniaki centralnego systemu nerwowego (*secondary central nervous system lymphoma* – SCNSL). Już w latach 60. oceniano odsetek nacieków CSN w przebiegu chłoniaków o wyższej złośliwości na 4–29 proc. [16]. Wykazano wówczas dużą zależność między wystąpieniem SCNSL, naciekiem szpiku kostnego i typem histologicznym chłoniaka. Znamienna jest również koincydencja nacieku CSN, jąder i zatok przyśrodkowych [16]. Nacieki CSN występują najczęściej w chłoniakach o wyższej złośliwości – przede wszystkim w chłoniakach limfoblastycznych, chłoniaku Burkitta, ale także w chłoniakach rozlanych z kom. B (DLBCL).

Częstość występowania ww. nacieków w chwili rozpoznania ALL wynosi ok. 6 proc. Białaczki T-ALL i B-ALL wiążą się z wyższym ryzykiem zajęcia CSN niż białaczki pre-pre B-ALL, c-ALL i pre-B-ALL. W dalszym przebiegu choroby, bez profilaktyki nacieków w CSN, odsetek SCNSL wzrasta do 30 proc. Zajęcie CSN w chwili rozpoznania ALL nie jest złym czynnikiem progno-

stycznym, natomiast pojawienie się nacieków w dalszym przebiegu choroby wiąże się ze znacznym skróceniem życia chorego [17].

Nikt nie kwestionuje konieczności profilaktyki SCNSL w chłoniakach limfoblastycznych i chłoniaku Burkitta. Standardowo stosowane są duże dawki metotreksatu w leczeniu systemowym. Dokanałowo podawany jest najczęściej metotreksat, Ara-C i hydrocortison. Napromienianie czaszki pozostaje nadal kontrowersyjne, szczególnie u ludzi starszych. Holtzer i wsp., stosując radioterapię łącznie z leczeniem systemowym i dokanałowym, uzyskali spadek odsetka nawrotów w zakresie CSN do 5 proc. [6]. Jednakże podobne wyniki (4 proc.) osiągnął Kantarjian i wsp., stosując wyłącznie leczenie systemowe i dokanałowe [11].

W chłoniakach grudkowych i limfocytowych nacieki CSN obserwowane są rzadko, nie ma więc wskazań do leczenia profilaktycznego. Duże ryzyko SCNSL istnieje natomiast w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakach płaszczka (MCL). Opisywane są przypadki wtórnych nacieków CSN w chłoniakach z obwodowych limfocytów T i chłoniakach z prekursorów limfocytów T. Szczególnej uwagi wymagają nacieki w kanale kręgowym i nerwach obwodowych. I choć guzy chłoniakowe kanału kręgowego występują u zaledwie 0,2 proc. chorych z HNHL w chwili rozpoznania, w dalszym przebiegu choroby częstość ich wzrasta do kilku procent. Zdecydowanie częściej nacieki kanału kręgowego opisywane są u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (30–40 proc. chorych), podobnie jak zajęcie nerwów czaszkowych. Najczęściej uszkodzeniu ulegają nerwy okoruchowe, twarzowy i podjęzykowy [17].

Nacieki w obwodowym układzie nerwowym zdarzają się rzadko, przede wszystkim w chłoniakach o wysokiej złośliwości. Zajmują splot barkowy lub krzyżowy, wyjątkowo pnie nerwów obwodowych, np. łokciowego czy kulszowego. Nacieki

w nerwach czaszkowych, kanale kręgowym i w obrębie nerwów obwodowych mogą rozwinąć się w każdym okresie choroby podstawowej [17].

Nie ma ustalonej opinii dotyczącej konieczności profilaktyki nacieków CSN oraz ewentualnego modelu leczenia.

W ostatnich latach dokonano istotnego postępu w poznaniu molekularnych mechanizmów etiopatogenetycznych NHL. Ocena czynników rokowniczych u chorych z HNHL na początku choroby pozwala na określenie prawdopodobieństwa ciężkości przebiegu klinicznego. Wznowa w centralnym układzie nerwowym prawie zawsze łączy się ze złym rokowaniem [23]. Liang RH i wsp. analizowali retrospektywnie grupę 58 pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o wyższej złośliwości (HNHL) i naciekiem CSN. Częstość wtórnego zajęcia CSN w HNHL określali na 9,4 proc. Większość chorych miała uogólnioną postać choroby w IV CS (91,4 proc.), w 50 proc. z zajęciem szpiku, dużą masę guza pozaotrzewnową – 11,8 proc. Według autorów tylko 29 proc. chorych z pierwotnym i 14 proc. z wtórnym naciekiem CSN przeżywa rok [15].

Chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) stanowią od 5 do 6 proc. NHL. W literaturze znajduje się kilka doniesień na temat wtórnego zajęcia CSN u pacjentów z MCL. Zwykle towarzyszy temu progresja choroby i brak odpowiedzi na leczenie. Przeżycie od momentu stwierdzenia SCNSL wahało się od 18 do 55 dni [18].

Zajęcie CSN w pierwotnych chłoniakach skórnych jest rzadkie. Bekkenk, analizując 160 przypadków pierwotnych chłoniaków skóry z kom. B [2], wykazał częstość SCNSL na ok. 2 proc. Średni czas przeżycia od momentu rozpoznania wynosił 7 mies. Opisano w literaturze 31 przypadków SCNSL w przebiegu chłoniaków skórnych z limfocytów T [7]. Duża częstość występowania nacieków CSN w przebiegu HNHL

oraz w konsekwencji fatalne rokowanie skłoniły wielu klinicystów do licznych badań w celu określenia optymalnego sposobu leczenia tej grupy chorych.

Autorzy japońscy [22] poddali analizie retrospektywnej 68 pacjentów z HNHL. Wszyscy chorzy leczeni byli systemowo i uzyskali całkowitą remisję. Grupa A (29 chorych) leczona była następnie dokanałowo metotreksatem i hydrocortisonem, podczas gdy w grupie B (39 chorych) odstąpiono od leczenia dokanałowego. Pięcioletnia obserwacja chorych przyniosła następujące wyniki:

- ▶ żaden pacjent z grupy A nie miał wznowy choroby w zakresie CSN,
- ▶ w grupie B natomiast nacieki chłoniakowe CSN stwierdzono u 15 proc. chorych.

Znamiennie dłuższe było również 5-letnie przeżycie w grupie poddanej profilaktyce dokanałowej (grupa A – 85 proc. vs grupa B – 58 proc.). Na podstawie powyższych danych, autorzy podkreślają konieczność profilaktyki nacieków CSN u chorych z HNHL [22]. Dobre efekty uzyskano, łącząc leczenie systemowe i dokanałowe z radioterapią. Kawamura T. i wsp. opublikowali wyniki leczenia 14 pacjentów z SCNSL. Wszyscy otrzymali chemioterapię systemową, 8 z nich dokanałową, 11 – pełne napromienianie mózgu, 3 – miejscowe napromienianie, 2 – pełne napromienianie kręgosłupa.

5-letnie przeżycie wynosiło 33 proc. [12]. Pojedyncze doniesienia o skuteczności rituximabu w profilaktyce SCNSL nie znalazły potwierdzenia w najnowszych obserwacjach Feugiera. Analizowano 399 pacjentów z HNHL. Wykazano, że odsetek nacieków CSN jest podobny w grupie leczonej CHOP, jak w grupie leczonej schematami CHOP-R. Wynika to, zdaniem autora, z niewielkiej zdolności rituximabu do pokonywania bariery krew-mózg, w związku z czym Feugier sugeruje podawanie rituximabu dokanałowo [5]. Nie ulega wątpliwości, że profilaktyka zmian

CSN w HNHL może być istotnym elementem leczenia, czasem decydującym o rokowaniu chorego. Czy jednak powinna być stosowana u wszystkich chorych?

Duże dawki metotreksatu, stosowane systemowo i dokanałowo, napromienianie czaszki – to postępowanie obciążone licznymi powikłaniami. Jakie więc kryteria powinny decydować o kwalifikacji pacjenta do takiego leczenia?

W celu określenia czynników ryzyka SCNSL Holender i wsp. dokonali retrospektywnej analizy grupy 2 514 chorych. W trakcie 16-letniej obserwacji stwierdzono nacieki CSN u 2,8 proc. pacjentów z chłoniakami o mniejszej złośliwości, podczas gdy odsetek ten w grupie chorych z chłoniakami o większej złośliwości wynosił 24,4 proc. [8]. W wyniku tej analizy ustalono następujące czynniki ryzyka SCNSL:

- ▶ wiek <60 lat,
- ▶ podwyższone stężenie LDH,
- ▶ obniżone stężenie albumin w surowicy,
- ▶ zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych,
- ▶ lokalizację pozawęzłową chłoniaka (w tym zajęcie szpiku kostnego).

Jeśli występują 4 z wyżej podanych czynników ryzyka, prawdopodobieństwo nacieku CSN w ciągu 5 lat wynosi 25 proc. [8]. Większość autorów wymienia także: rozlany typ chłoniaka oraz fenotyp B-komórkowy [8, 24, 25].

PODSUMOWANIE

Nie rekomenduje się profilaktyki nacieków w CSN w chłoniakach o mniejszej złośliwości. O ile konieczność takiego leczenia w chłoniakach limfoblastycznych i chłoniaku Burkitta jest niekwestionowana, w chłoniakach o wysokiej złośliwości leczenie profilaktyczne powinno być stosowane w przypadku stwierdzenia co najmniej 4 czynników ryzyka [8].

Żaden z dotychczas zidentyfikowanych parametrów prognostycznych nie może jednak samodzielnie

służyć do oceny takiego ryzyka. Ze względu na złe rokowanie pacjentów z zajęciem CSN, konieczne wydaje się ustalenie wskazań do leczenia profilaktycznego już w chwili rozpoznania choroby. Decyzja taka winna być podjęta na podstawie badań histopatologicznych, stanu ogólnego chorego i wymienionych wyżej czynników ryzyka.

PIŚMIENNICTWO

- Andres J, Ferreri AJ, Reni M, et al. *Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients*. J Hematol 2003; Supp. 3: 57-62.
- Bekkenk MW, Postma TJ, Meijer CJ, Willemze R. *Frequency of central nervous system involvement in primary cutaneous B-cell lymphoma*. Cancer 2000; 89: 913-19.
- Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. *A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma*. Neurology 2002; 58: 1513-20.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. *Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphoma*. Ann Oncol 2002; 13: 531-8.
- Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, et al. *Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab*. Ann Oncol 2004 Jan; 15 (1): 129-33.
- Gökbuğet N, Hoelzer D. *Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults*. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 114-40.
- Grevelink SA, Fuller GN, Olsen EA. *Central nervous system involvement by cutaneous T cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 542-9.
- Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. *Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkins lymphoma: a risk model*. Ann Oncol 2002; 13: 1099-107.
- Itoyama T, Sadamori N, Tsutsumi K, et al. *Primary central nervous system lymphomas*. Cancer 1994; 73: 455-63.
- Jankovic SJ, Mihaljevic B, Jancic-Nedeljkovic R, Milivojevic G. *Immunochemotherapy for primary CNS lymphoma (PCNSL)*. J Hematol 2003 Jun; Supl. 2: 106.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. *Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic Leukemia*. J Clin Oncol 2000; 18: 547-61.
- Kawamura T, Koga S, Okamoto M, Kanno T, Iwamura H. *Results of combined-modality therapy for primary and secondary malignant lymphoma of the CNS*. Radiat Med 2001; 19: 145-9.
- Khan RB, Soi Soi, Thaler HT, DeAngelis LM, et al. *Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma?* J Neurooncol 2002 Jun; 58 (2): 175-8.
- Kura Y, Sawada U, Tsuboi I, et al. *Long term remission following relapsed CNS lymphoma*. Rinsho Ketsueki 1995; 36: 227-9.
- Liang R, Chiu E, Loke SL. *Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors*. Hematol Oncol 1990 May-Jun; 8 (3): 141-5.
- Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. *Central nervous system lymphoma*. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2002; 283-96.
- Nowacki P, Zdziarska B. *Powikłania neurologiczne rozrostowych chorób krwi*. Acta Haematologica Polonica 2002; 33, Supplement 1: 27-32.
- Oinonen R, Franssila K, Elonen E. *Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma*. Ann Hematol 1999; 78: 145-9.
- Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, Blay JY, Dell Oro S. *Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Oct 1; 51 (2): 419-25.
- Soussain C, Sudan F, Hong-Xuan K, et al. *Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma*. J Clin Oncol 2001; 19: 742-9.
- Thiel E, Plasswilm L, Herrlinger U. *PCNSL and PIOL in immunocompetent and immunocompromised patients*. Ann Hematol 2002; 81: 415-23.
- Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, et al. *Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma*. Cancer 2002; 95: 576-80.
- Van Besien K, Forman A, Champlin. *Central nervous system relapse of lymphoid malignancies in adults: the role of high-dose chemotherapy*. Ann Oncol 1997; 8: 515-24.
- Van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, et al. *Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma*. Blood 1997; 91: 1178-84.
- Yoshida S, Morii K, Watanabe M, Saito T. *Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement*. Surg Neurol 2000; 53: 163-7.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elżbieta Kisiel**

Institut Kształcenia Medycznego
Akademia Świętokrzyska
ul. Żeromskiego 5
25-369 Kielce
e-mail: elzbietaki@wp.pl