

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review**

## Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów immunokompetentnych

*Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients*

**Edyta Ponikowska-Szyba\***

Klinika Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach,  
Kierownik: dr n.med. Marcin Pasiarski, Kielce, Polska

**INFORMACJE O ARTYKULE**

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.06.2014

Zaakceptowano: 02.02.2015

Dostępne online: 14.02.2015

Słowa kluczowe:

- pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego
- chłoniak rozlany z dużych komórek B
- pacjenci immunokompetentni
- leczenie dokanałowe
- bariera krew-mózg

Keywords:

- Primary central nervous system lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma
- Immunocompetent patients
- Intrathecal therapy
- Blood-brain barrier

**A B S T R A C T**

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare malignancy, exclusively arising in central nervous system (CNS) and in the intraocular compartment, accounting for 4% of all intracranial tumors. Recently, the incidence of PCNSL is progressively increasing in immunocompetent patients and in the elderly age group. CNS involvement and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) histology in 95% of cases are responsible for an aggressive clinical course of this malignancy. Particular microenvironment and blood-brain barrier (BBB) strongly affect therapeutic approach. Namely R-CHOP regimen being a standard treatment in systemic DLBCL is not sufficient in PCNSL because of its poor ability to cross the blood-brain barrier. Therefore, chemotherapy incorporating high-dose methotrexate, able to cross BBB and radiotherapy are the backbone of CNS lymphoma treatment. Although this combined modality has improved outcomes regarding radiotherapy alone, it can induce severe neurotoxicity (radiotherapy being the main cause), particularly in patients older than 60 years. Therefore, recent studies have addressed the question how to optimize chemotherapy in order to avoid up-front radiotherapy without worsening the results. High-dose chemotherapy together with autologous stem cell transplantation is another treatment option for younger patients, whereas the blood-brain barrier disruption (BBBD) followed by intra-arterial chemotherapy is regarded as an experimental modality.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, Polska. Tel.: +48 41 36 74 841; fax: +48 41 36 74 839.

Adres email: [edyta.szyba@gmail.com](mailto:edyta.szyba@gmail.com).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wstęp

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL; *primary central nervous system lymphoma*) to nowotwór rozwijający się pierwotnie wyłącznie w obrębie mózgowia, gałki ocznej, nerwów czaszkowych, opon mózgowo-rdzeniowych i wyjątkowo w obrębie rdzenia kręgowego. Jest to stosunkowo rzadki nowotwór stanowiący ok. 4% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i 4–6% wszystkich chłoniaków pozawązłowych [1]. W Stanach Zjednoczonych corocznie odnotowuje się ok. 1900 nowych zachorowań na PCNSL [2]. W populacji osób zakażonych wirusem HIV częstość występowania tego typu chłoniaka waha się 1,6–9% [3]. W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku obserwowano wzrost zachorowań w tej populacji, natomiast od czasu wprowadzenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART; *highly active antiretroviral therapy*), zapadalność na PCNSL w populacji HIV(+) spada [3], choć jest to nadal choroba wskaźnikowa AIDS [2]. Obserwuje się natomiast wzrost zachorowań u osób immunokompetentnych, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, powyżej 65. rż. [1, 2, 4, 5]. Mediana wieku w chwili rozpoznania to 60 lat. Obserwuje się nieznaczny przewagę mężczyzn [1].

## Patogeneza

Patogeneza PCNSL nie została dotychczas dokładnie poznana. Podstawową kwestią jest obecność w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) komórek wywodzących się z układu limfatycznego, który w prawidłowych warunkach nie ma tam swojej reprezentacji. Przejściowo limfocyty T i rzadziej limfocyty B mogą przekraczać barierę krew-mózg, a czynnikiem sprzyjającym tej migracji jest np. proces zapalny. Kolejnym zagadnieniem jest transformacja nowotworowa limfocytów, w tym zmiany genetyczne, które leżą u jej podłoża i okres, kiedy do niej dochodzi: przed migracją do OUN (wówczas środowisko OUN musi stwarzać preferencyjne warunki do rozwoju klonu nowotworowego tylko w jego obrębie) lub dopiero po przejściu limfocytów do OUN.

Jak wskazują wyniki większości badań, komórki PCNSL wywodzą się z germinalnych lub postgerminalnych limfocytów B, o czym świadczą duża liczba mutacji somatycznych w genach kodujących części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (co jest wyrazem stymulacji antygenowej) oraz zmienność wewnątrzklonalna świadcząca o utrzymywaniu się mechanizmu mutacji po transformacji nowotworowej [6, 7]. Ponadto zaobserwowano częsty udział segmentu HV4-34 w rearanzacji genów immunoglobulin (50–80% przypadków), co może świadczyć o udziale konkretnego antygeny w patogenezie tego chłoniaka.

Interesujących obserwacji dostarcza praca Jahnke i wsp., w której za pomocą metody PCR badano klonalną rearanzację genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin we krwi obwodowej, szpiku oraz w materiale z guza (pobranym drogą biopsji stereotaktycznej) u pacjentów z PCNSL (bez cech uogólnienia choroby w rutynowym „stagingu”). W chwili rozpoznania u 2 spośród 24 pacjentów stwierdzono we krwi obwodowej i szpiku obecność tego samego klonu

nowotworowych limfocytów B, który występował w materiale pochodzącym z guza. U dwóch kolejnych pacjentów stwierdzono obecność tego samego klonu we krwi obwodowej i szpiku, ale nie w materiale z guza (co autorzy próbują wyjaśnić zbyt małą ilością materiału dostępnego z biopsji). Wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię w oparciu o wysokie dawki metotreksatu, a niektórzy również radioterapię. U 2 spośród 4 pacjentów z wyjściowo obecnym klonem nowotworowym poza OUN po 2 latach obserwacji nadal stwierdzano jego obecność we krwi obwodowej, pomimo że pacjenci ci pozostawali w całkowitej remisji choroby. Obserwacje te pokazują, że wykorzystując odpowiednio czułe metody, można w pewnym odsetku przypadków stwierdzić cechy uogólnienia choroby. Z drugiej jednak strony potwierdzenie obecności komórek nowotworowych poza OUN na poziomie molekularnym, bez cech uogólnienia choroby w rutynowych badaniach (obrazowych, cytologicznych i cytometrycznych) wydaje się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ u żadnego z pacjentów, u których stwierdzono obecność klonu nowotworowych limfocytów B we krwi obwodowej i szpiku, nie doszło do wznowy systemowej [8]. Podobne obserwacje poczynili McCann i wsp., wykrywając komórki nowotworowe we krwi obwodowej i/lub szpiku pacjentów z PCNSL (u 3 na 3 badanych) [9]. Choć obydwa badania, jak przyznają sami autorzy, mają swoje ograniczenia (mała ilość badanych, skąpa ilość materiału z guza, stosowanie steroidów przed pobraniem materiału), to jednak dostarczają ciekawych danych dotyczących biologii tego nowotworu. Można spekulować, że limfocyty B, które uległy transformacji nowotworowej poza OUN, po przekroczeniu bariery krew-mózg pod wpływem kolejnych czynników i wobec osłabionego nadzoru immunologicznego ulegają wzmożonej proliferacji, a część z nich pozostała na obwodzie ulega dalszym mutacjom doprowadzającym m.in. do utraty zdolności do przekraczania bariery krew-mózg. Kierunek migracji komórek nowotworowych mógłby być również odwrotny. Limfocyty B po przekroczeniu bariery krew-mózg mogłyby ulec transformacji nowotworowej już w obrębie OUN i następnie część z nich mogłaby powrócić do krążenia systemowego, ulegając dalszym mutacjom. Bez względu na kierunek tej migracji i początek procesu transformacji nowotworowej, nie ma również jasnej odpowiedzi na pytanie, dlaczego obecne w krążeniu systemowym komórki nowotworowe mają stosunkowo indolentny charakter (co pokazało pierwsze badanie). Być może sprawny układ immunologiczny jest w stanie kontrolować tak niewielką populację komórek.

Za tropizm limfocytów B do OUN mogą być odpowiedzialne chemokiny CXCL12 i CXCL13, których ekspresję potwierdzono w chłoniakach mózgu. Co więcej, podwyższone stężenie CXCL13 w płynie mózgowo-rdzeniowym związane było z gorszym rokowaniem. Ocena stężenia tej cytokiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak również IL-10 jest obecnie przedmiotem badań pod kątem ich przydatności zarówno w diagnostyce PCNSL, jak i w ocenie rokowania [2, 10].

Sprawność układu immunologicznego wydaje się mieć ogromne znaczenie w patogenezie PCNSL. Wskazuje na to zwiększona częstość występowania tego nowotworu u osób z wrodzonymi i nabytymi zespołami zaburzeń odporności,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328085>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328085>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)