

IZOLIRANI RELAPS DIFUZNOG B-LIMFOMA VELIKIH STANICA U CNS U ERI IMUNOKEMOTERAPIJE

DUBRAVKA ŽUPANIĆ KRMEK, NIVES LJUBIĆ¹ i LUKA VRBANIĆ

*Odjel za hematologiju i koagulaciju, Klinika za unutarnje bolesti i
¹Zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Difuzni B- limfom velikih stanica (DLBCL) je najčešći histološki tip nonHodgkinovog limfoma. Standardna kemoterapija se provodi primjenom protokola CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Dodavanje rituksimaba standardnoj kemoterapiji značajno je povećalo uspjeh liječenja i ukupno preživljavanje tih bolesnika. Incidencija izoliranog relapsa limfoma u centralni živčani sustav (CNS) javlja se u 1,2-10,4% bolesnika, a ishod je gotovo uvijek fatalan. U radu je prikazan klinički tijek u bolesnice s proširenim B-velikostaničnim limfomom koja je liječena imunokemoterapijom i ubrzo nakon postizanja potpune remisije razvila izolirani relaps limfoma u CNS-u. Stav o profilaksi relapsa limfoma u CNS-u u bolesnika s DLBCL nije usuglašen, te ostaje otvoreno pitanje kod kojih bolesnika i kako provesti profilaksu takvih limfoma. Rizik od relapsa limfoma u CNS-u je u mlađih bolesnika vrlo malen s malim rizikom smrtnog ishoda koji se klasificira kao stupanj 0 i 1 prema Međunarodnom prognostičkom indeksu (MPI), dok je rizik povećan u bolesnika sa stupnjem rizika 2 do 5 prema istoj klasifikaciji. Rizik od relapsa limfoma u CNS-u je povećan, ako su bolešću zahvaćani organi kao glava, vrat, koštana srž ili testis. Prema rezultatima pojedinih studija čini se da davanje rituksimaba standardnoj kemoterapiji ne smanjuje rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Isto tako ni intratekalna CNS profilaksa metotreksatom ili profilaksa zračenjem glave ne smanjuju rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Pojedine studije upućuju da visoke doze metotreksata primijenjene intravenski možda snizuju rizik od relapsa u CNS u visoko rizičnih bolesnika, ali je to potrebno potvrditi budućim istraživanjima.

Ključne riječi: difuzni B- limfom velikih stanica, CNS relaps, profilaksa

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dubravka Županić Krmek, dr. med.
Odjel za hematologiju i koagulaciju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 3712 028

Difuzni B- limfom velikih stanica (DLBCL) je najčešći histološki tip nonHodgkinovog limfoma (30% do 40% od svih B limfoma) (1). Agresivnog je kliničkog toka i preživljenje bez terapije je kratko. Ovaj oblik limfoma se dijagnosticira na temelju histološke analize limfnog čvora ili rjeđe drugog organa zahvaćenog bolešću. Bolest se dijagnosticira morfološkim analizama i imunofenotipizacijom stanica limfnog čvora. Prema genskoj ekspresiji razlikuju se tri podskupine limfoma velikih stanica B-staničnog podrijetla što za sada nema kliničko značenje. Prema Međunarodnom prognostičkom indeksu (MPI) utvrđuje se rizik za smrtni ishod prema proširenosti bolesti i prisutnim lošim prognostičkim čimbenicima. Prema zbroju bodova u navedenoj prognostičkoj ljestvici bolesnici se svrstavaju u jednu od

četiri prognostičke skupine (2, 3). Standardni kemoterapijski protokol liječenja je CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon). Dodavanje imunoterapije - rituksimaba (kimerično anti CD 20 monoklonalno antitijelo) standardnoj kemoterapiji značajno je povećalo broj kompletnih remisija od 71% na 81% i ukupno preživljenje od 18% na 43% (4, 5).

Incidencija izoliranog relapsa limfoma u centralni živčani sustav (CNS) kreće se od 1,2% do 10,4%, a ishod je često fatalan. Srednje preživljenje od postavljanja dijagnoze relapsa limfoma u CNS je prema studiji Villa i sur. 5,6 mjeseci (raspon od 1,2 mjeseci do 4,6 godina), a prema Tai i sur. 3,2 mjeseca (4, 5). Čini se da dodatak rituksimaba konvencionalnoj kemoterapiji nije pro-

mijenio incidenciju pojave relapsa DLBCL limfoma u CNS (R-CHOP 6% vs CHOP 5,1%) (4-10).

Podaci objavljenih studija upućuju da je potrebno pažljivo procijeniti primjenu CNS profilakse u svakog pojedinog bolesnika s DLBCL, posebno prema MPI indeksu, ali i drugim dijagnostičkim i kliničkim pokazateljima (11-13).

Prikaz kliničkog tijeka bolesti bolesnice s DLBCL liječene imunokemoterapijom u koje se kratko nakon potpune remisije pojavio izolirani relaps limfoma u CNS analizira stavove i pitanja o CNS profilaksi u današnjim objavljenim studijama.

PRIKAZ BOLESNIKA

U 7. mjesecu 2010. godine bolesnica u dobi od 67 godina, po zanimanju inženjer radiologije, dolazi na pregled zbog gubitka na težini od 8 kilograma u dva mjeseca, povremenih bolova u trbuhu i mučnine. Prije 10 godina na sistematskom pregledu joj je dijagnosticirana kromosomska promjena u limfocitima. Zbog povremenih ekstrasistolija uzimala je pola tablete profafenona od 150 mg. U fizikalnom statusu nije bilo odstupanja od normale.

Inicijalno je učinjena gastroduodenoskopija na kojoj je nađena zadebljala i neravna sluznica angularnog i središnjeg dijela želuca. Klinički je postavljena sumnja na limfom. Nalazom MSCT (engl. *MultiSlice Computed Tomography*) i MR (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, magnetska rezonancija) abdomena nađena je zadebljala stijenka velike krivine želuca, ali bez značajnije kontrastne opacifikacije. Uočena su i dva limfna čvora u visini gušterače opisana kao reaktivna. U laboratorijskim nalazima bila je tek naznačena normocitna anemija s Hb 111 g/L, te tumorski biljeg CA-125 povišen 10-tak puta od normale, dok je tumorski biljeg CEA bio na gornjoj granici normale. Histološka analiza sluznice želuca uzete pri gastroskopiji ukazivala je na kronični aktivni gastritis uzrokovan *H. pylori* (HP). Nakon eradikacije HP i provedene terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP) nalaz kontrolne gastroskopije bio je klinički bolji, a ponovljena patohistološka analiza sluznice želuca ukazivala je na reaktivni proces. Bolesnica je tijekom iduća dva mjeseca bila povremeno febrilna po tipu septičnih temperatura uz daljnji gubitak na tjelesnoj težini i opće slabljenje te je upućena na ponovnu bolničku obradu. Klinički i mikrobiološki nije dokazana infekcija, ali je postala afebrilna na empirijski primijenjen antibiotik. Tijekom bolničke obrade učinjeni su mijelogram, kolonoskopija, MSCT abdomena i MR dojki. Stupanj anemije se i dalje povećavao dok je nalaz mijelograma bio uredan. U na-

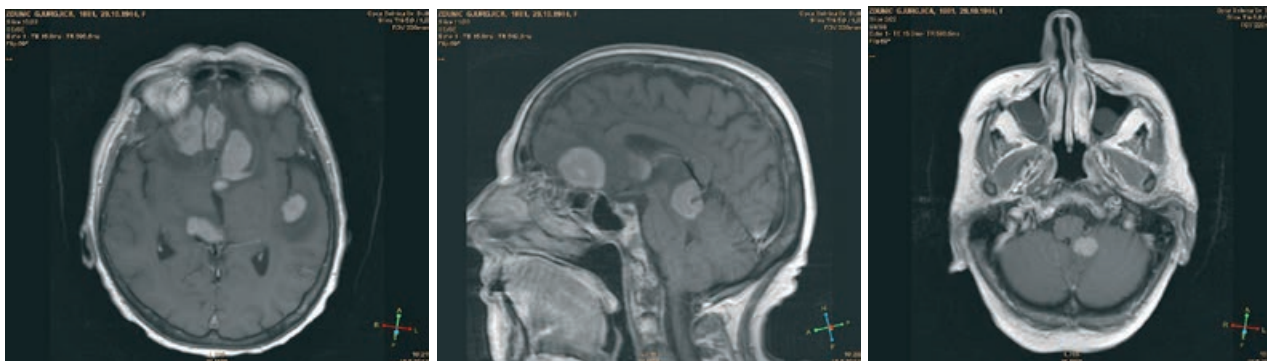
lazu morfoloških pretraga uočeni su povećani parailijakalni limfni čvorovi i MR promjene denziteta kosti opisane kao brojni sekundarizmi. Dijagnosticirana je proširena maligna bolest nepoznatog sijela i bolesnici je predložena eksplorativna laparotomija radi ekstirpacije limfnih čvorova trbuha za histološku analizu. Bolesnica nije pristala na zahvat te je na vlastiti zahtjev otpuštena kući uz simptomatsku i empirijsku terapiju (antibiotik, inhibitor protonske pumpe i analgetik) i preporuku da ambulantno učini PET/CT (engl. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*). Navedenom su pretragom otkrivena brojna patološka nakupljanja radiofarmaka u limfnim čvorovima vrata, medijastinuma, aksile, abdomena, zdjelice te patološka nakupljanja u tonzili, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi, maternici, jajniku i u svim kostima, ali bez nakupljanja u CNS-u. Nedugo nakon toga opće stanje bolesnice se jako pogoršalo uz pojavu ascitesa i ikterusa. Citološkom analizom ascitesa posumnjalo se je na Burkittov limfom. Nakon toga je došlo do porasta limfnog čvora na vratu i povećanja desne tonzile. Histološkom analizom limfnog čvora i tonzile postavljena je dijagnoza nonHodgkinovog B limfoma velikih stanica. Citogenetički je isključen Burkittov limfom. Zbog jako lošeg općeg stanja bolesnica je inicijalno primila monoterapiju rituksimabom, ali se nakon stabilizacije stanja provela potpuna terapija po shemi R-CHOP u osam doza. Rezultat terapije je bio kompletna klinička remisija bolesti. Opće stanje nakon završetka liječenja je prema ljestvici za klasifikaciju *performance* statusa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) odgovaralo ECOG 1 (6).

Mjesec dana nakon završetka imunokemoterapije ili 9 mjeseci od postavljanja dijagnoze u bolesnice se javljaju dvoslike i poremećaj svijesti do kome. Magnetskom rezonancijom mozga otkrivene su brojne parenhimne lezije mozga (sl. 1 A, B i C).

Citološkom analizom i protočnom citometrijom nisu dokazane stanice limfoma. Dijagnoza limfoma CNS-a je postavljena morfološki MR-om.

U liječenju je primijenjena sistemska kemoterapija na bazi platine i citarabina po shemi DHAP (deksametazon, cisplatin, citarabin) - ukupno 2 ciklusa. Intratekalno je liječena citarabinom, metotreksatom i hidrokortizonom inicijalno, a dalje u tjednim intervalima tijekom šest tjedana intratekalnom monoterapijom metotreksatom.

Kontrolna MR mozga je pokazala značajnu regresiju parenhimnih lezija mozga (sl. 2. A, B i C). Nakon toga je provedena radioterapija glave. Na primijenjenu terapiju bolesnica je klinički dobro i u remisiji drugu godinu od početka liječenja relapsa limfoma u CNS.



Sl. 1 A, B i C. Neuroradiološki prikaz (MR) multiplih lezija relapsa limfoma u CNS



Sl. 2 A, B i C. MR nalaz nakon provedene sistemske i IT terapije.

RASPRAVA

Kod nonHodkinog limfoma centralni nervni sustav može biti zahvaćen primarno ili sekundarno. Najčešće je zahvaćen parenhim mozga. Zahvaćanje CNS-a je rijetko i najčešće se javlja u agresivnih NHL kao relaps bolesti (2% do 10%) i to unutar 6 do 8 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Kod Burkittovog limfoma i limfoblastičnog limfoma/leukemije incidencija sekundarnog limfoma CNS-a može biti i do 40%. Teorijski svaki tip limfoma može zahvatiti živčani sustav. Međutim, kod indolentnih limfoma rizik od zahvaćanja CNS-a je malen. Osim tipa limfoma rizični čimbenici za zahvaćanje CNS-a su lokalizacija bolesti i stupanj proširenosti bolesti. Izolirani relaps limfoma u CNS-u u bolesnika s agresivnim limfomom koji su postigli kompletni odgovor na terapiju može se očekivati obično u bolesnika koji su imali visok stupanj proširenosti bolesti (Ann Arbor III/IV) uz zahvaćanje najmanje jednog ekstrasnodalnog mjesta poput orbite, nazalnog prostora ili sinusa, dojke, testisa, kosti ili koštane srži uz visok MPI (2 do 11).

Kod Burkittovog i limfoblastičnog limfoma je terapijski pristup u profilaksi CNS limfoma definiran i usa-

glašen. Kod DLBCL stavovi o CNS profilaksi limfoma nisu usaglašeni i jasno određeni. Također, brojne studije upućuju da je intratekalna (IT) terapija u profilaksi limfoma CNS-a upitna. Terapija profilakse B limfoma velikih stanica u CNS-u (metotreksat 12 mg, IT) u nekim se centrima provodi rutinski u bolesnika s visokim rizikom i s višim stupnjem proširenosti bolesti (12,13).

Smjernice *British Columbia Cancer Agency* i *National Cancer Comprehensive Network* predviđaju rutinsku primjenu intratekalne profilakse relapsa limfoma u CNS-u kod bolesnika s višim stupnjem proširenosti bolesti, povišenim LDH i zahvaćanjem ekstrasnodalnih organa kao što su koštana srž i testis. U drugih bolesnika s DLBCL je ta odluka prepuštena procjeni liječnika ovisno o kliničkim i dijagnostičkim pokazateljima u svakog pojedinog bolesnika (4, 5, 7, 11, 13).

Prema studiji Tai i sur. bolesnici koji su primali IT profilaksu razvili su CNS relaps u 11% u odnosu na 5% koji nisu primali profilaksu (4). Isto tako vrijeme do pojave relapsa se nije razlikovalo među bolesnicima koji su primali samo kemoterapiju u odnosu na one koji su primali kemoterapiju u kombinaciji s rituksi-

mabom (4,5). Prema studiji koju su proveli Shimazu i sur. u *British Columbia* studiji, vjerojatnost relapsa limfoma u CNS je manja u R-CHOP skupini što nisu potvrdili rezultati GELA studije i Yamamoto studije (4-9,13).

Nema randomiziranih studija koje bi potvrdile koji je pristup učinkovitiji. Zapravo je sve više dokaza koji ukazuju da IT profilaksa metotreksatom ili zračenjem ne pruža dovoljnu zaštitu od pojave relapsa limfoma u CNS-u (4-13). Čini se da kombinirana profilaksa s intratekalnom terapijom i zračenjem glave u kombinaciji s dva konsolidativna ciklusa visokim dozama metotreksata može reducirati pojavu CNS relapsa limfoma na 5% (14).

Ovi rezultati upućuju da su potrebne daljnje studije i istraživanja koja će analizirati opravdanost pojedinih terapijskih pristupa kako bi se usaglasio i standardizirao terapijski postupak profilakse CNS limfoma u bolesnika s DLBCL.

ZAKLJUČAK

U ovom je radu prikazan tok bolesti i liječenja bolesnice s proširenim difuznim B limfomom velikih stanica koji je između ostalog zahvaćao glavu i vrat i koštani sustav. Nakon postizanja kompletne remisije bolesti uz primjenu terapije rituksimabom i kemoterapijom po shemi CHOP bolesnica je ubrzo razvila izolirani, sekundarni limfom u CNS. Kako profilaktička terapija relapsa DLBCL limfoma u CNS nije obavezna, na primjeru naše bolesnice je postavljeno pitanje kod kojih bolesnika s DLBCL je potrebno i na koji način provesti profilaksu relapsa limfoma u CNS-u i u tom smislu smo analizirali rezultate dosadašnjih saznanja i istraživanja. Prema rezultatima većine studija terapiju profilakse relapsa DLBCL u CNS trebalo bi provesti kod bolesnika koji imaju zbroj rizičnih čimbenika prema MPI jednak ili viši od 2 uz zahvaćanje najmanje jednog ekstranodalnog mjesta, a naročito ako su zahvaćeni koštana srž, (glava i/ili vrat) i testis. Prema dosadašnjim saznanjima čini se da terapija rituksimabom ne smanjuje rizik od pojave CNS relapsa kod viših stadija bolesti. Iako se profilaktička terapija relapsa limfoma u CNS većinom provodi intratekalnom primjenom metotreksata ili profilaktičkim zračenjem glave, rezultati više studija pokazuju da takav pristup ne smanjuje rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Pojavu relapsa limfoma kod DLBCL u CNS-u čini se da može sniziti intravenska primjena metotreksata.

LITERATURA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-99.
2. The International Non-Hodgkins Lymphoma Prognostic Factor Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M i sur. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-61.
4. Tai WM, Chung J, Tang PL, i sur. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol* 2011; 90: 809-18.
5. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica* 2011; 96: 1002-7.
6. Oken M, Creech RH, Tormey DC i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
7. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B i sur. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *Ann Oncol* 2012; 23: 1267-73.
8. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS i sur. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer* 2012; 118: 2944-51.
9. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M i sur. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and factor for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2012; 159: 39-49.
10. Villa D, Connors JM, Shenker TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1046-52.
11. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M i sur. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma-a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study. *Ann Oncol* 2007; 18: 149-157.
12. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D i sur. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma *Ann Oncol* 2007; 18: 541-5.
13. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R i sur. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2010; 85: 6-10.
14. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA i sur. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4283-90.

S U M M A R Y

ISOLATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE ERA OF IMMUNOCHEMOTHERAPY

D. ŽUPANIĆ KRMEK, N. LJUBIĆ¹ and L. VRBANIĆ

*Department of Hematology and Coagulation, Clinical Department of Medicine and
¹Institute of Pathology and Cytology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histologic subtype of non-Hodgkin's lymphoma. Standard chemotherapy is CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). Addition of rituximab to standard chemotherapy regimen significantly increased the success of treatment and overall survival in DLBCL patients. The incidence of isolated relapse of lymphoma in the central nervous system (CNS) occurs in 1.2% to 10.4% of patients, and the outcome is almost always fatal. In this paper, we report the clinical course in a patient with advanced large B-cell lymphoma, who had been treated with immunochemotherapy but developed isolated CNS relapse of lymphoma shortly after achieving complete remission. There is still no consensus regarding the administration of prophylaxis for CNS relapse of lymphoma in patients with DLBCL, hence the question when and how to conduct the prophylaxis remains unresolved. The risk of CNS relapse of lymphoma in young patients with a low risk of death is decreased and it is classified as score 0 and 1 according to the International Prognostic Index (IPI), while the risk is increased in patients with score 2 to 5 according to the same classification. The risk of CNS relapse of lymphoma is increased if the disease is found in the head, neck, bone marrow or testicle. According to the results of some studies, the addition of rituximab to standard chemotherapy as well as intrathecal methotrexate CNS prophylaxis or prophylactic head irradiation do not reduce the risk of relapse of lymphoma in the CNS. Some studies suggest that high-dose intravenous methotrexate may help reduce the risk of CNS relapse in high-risk patients, but it needs to be confirmed in future researches.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, CNS relapse, prophylaxis