



Colegiul Medicilor din România

Ghid de diagnostic și tratament în limfomul malign non-Hodgkin primitiv cerebral

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic	6
III. Tratament	8
IV. Referințe	10

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Limfomul difuz cu celula mare B primitiv cerebral (PCNSL) este un limfom agresiv recunoscut ca o entitate distinctă în 2017 de OMS.

PCNSL poate apărea atât la persoane imunocompetente, cât și la cei cu imunosupresie (pacienți cu HIV sau pacienți care primesc terapii imunosupresive după transplant de organ).

PCNSL reprezintă aproximativ 2% din neoplasmele primare SNC și 4–6% din limfoamele extranodale, cu o incidență de 0,47/100 000 de persoane/an.

În general, cazurile noi sunt diagnosticate în deceniul al cincilea sau al șaselea al vieții, cu o preponderență la sexul masculin.

Cu excepția stării de imunosupresie, nu se cunosc alți factori de risc pentru apariția PCNSL.

Ghidurile EHA și ESMO au inclus recomandări pentru managementul pacienților imunocompetenți cu PCNSL.

II. Diagnostic

Prezentarea clinică

Prezentarea clinică în PCNSL este heterogenă și depinde de structurile SNC implicate, care ar putea include creierul, leptomeningele, ochii, nervii cranieni și măduva spinării.

Semnele clinice sunt în principal deficite focale neurologice, dar și simptome neuropsihiatrice corespunzând localizării și extinderii tumorii. Semnele sistemice (febră, transpirații nocturne, scădere în greutate) sunt foarte rare.

Cele mai comune localizări sunt la nivelul corpului calos, ganglionilor bazali și ariilor periventriculare. Până la 40–50% dintre pacienți au determinări multifocale la examen RMN.

Evaluare radiologică

- RMN cerebral, RMN spinal (numai la pacienții simptomatici cu LCR pozitiv).
- Examen CT doar la pacienții care au contraindicație pentru examen RMN.
- Examen PET-CT pozitiv – poate indica o determinare secundară la nivelul SNC.

Biopsia stereotaxică (rar operație deschisă pe creier) cu examen HP, IHC, analize moleculare, citogenetice. Corticoterapia trebuie evitată înainte de biopsia stereotaxică.

Vitrectomie și/sau aspirat cu examen HP/IHC în cazurile suspecte de afectare oculară.

Examenul LCR include:

- examen citologic
- examen biochimic – arată o concentrație normală de glucoză, o creștere a leucocitelor și creștere a concentrației de proteine
- examen flow-citometrie – permite detectarea de celule B monoclonale
- examen imunofenotipic – evaluare moleculară MYD88, status mutațional și nivel de IL-10 pentru a evalua diseminarea în leptomeninge.

Stadializare este necesară atât pentru a determina compartimentele implicate în cadrul SNC, cât și prezența concomitentă de determinări sistemice.

Se recomandă:

- Evaluare completă neurologică și hematologică înainte de decizia terapeutică.
- Examen RMN – este examenul cel mai relevant pentru a defini extensia bolii la nivelul creierului și a măduvei spinării. Examenul RMN trebuie repetat după biopsie și ideal cu 14 zile înainte de începerea tratamentului (acest lucru este susținut de activitatea proliferativă extrem de înaltă; > 90% din celulele tumorale exprimă Ag Ki-67).

- Examen LCR – util pentru diseminarea meningeală.
- Examen oftalmologic.
- Evaluări pentru determinări extra-SNC:
 - Examen PET/CT, ecografie testiculară, PBO examen HP/IHC.

Evaluare generală

Hemogramă, teste hepatice, renale serologie pentru HIV, HCV, HBV; evaluare cardiacă, pulmonară, PS.

III. Tratament

Pacienți nou diagnosticați

Criterii care condiționează alegerea tratamentului:

- vârstă
- PS
- comorbidități

Cum îi tratăm pe pacienți tineri, *fit*

Tratamentul modern în PCNSL include două faze: **inducție** și **consolidare**.

Studiu IELSG32 – regim MATRIX a devenit SOC.

Inducția polichimioterapie cu 4 cicluri regim MATRix (metotrexat, citarabină, thiotepa, rituximab) urmate de HDC/ASCT. HSC sunt recoltate după al doilea ciclu.

Pacienții care au răspuns la tratament conform criteriilor Grupului internațional PCNSL sunt **consolidați** cu ASCT folosind regim de condiționare cu carmustin și thiotepa.

Pentru pacienții cu PCNSL care au răspuns inițial la tratamentul de inducție, dar care nu sunt candidați la consolidare cu ASCT, se poate face tratament de menținere cu HD-MTX 3–8 g/m², în perfuzie de 3 ore. Doza poate fi ajustată în funcție de factori ce țin de pacient sau disfuncție renală, efecte adverse și tolerabilitate.

Evaluarea bolii

- Examen RMN după Ciclu 2 și Ciclu 4 MATRix și la 2–3 luni după ASCT.
- Examen oftalmologic și examen LCR numai dacă au fost determinări oculare și/sau meningeale la diagnostic sau în caz de suspiciune clinică.
- În caz de persistență a bolii în compartimentul vitreo-retinal, la sfârșitul tratamentului sistemic, se recomandă tratament intravitreal cu Rituximab 1 mg/0,1 ml.
- Recăderea leptomeningeală este un eveniment neobișnuit la pacienții cu PCNSL tratați cu protocolul modern. CT intratecală nu se mai folosește în prima linie de tratament.
- **WBRT** este o alternativă la ASCT în caz de eșec în recoltarea HSC sau a complicațiilor în timpul inducției.

Alte regimuri de tratament

Combinații de HD-MTX cu alți agenți citostatice care trec bariera hemato-encefalică:

- R-MBVP (Rituximab + HD-MTX-carmustin-teniposid-prednison).
- R-MPV (Rituximab, HD-MTX, procarbazine, vincristină).
- R-MT (Rituximab – HD-MTX plus temozolomidă).

Cum îi tratăm pe pacienții vârstnici sau *frail*

Pacienții peste 70 ani neeligibili pentru ASCT: se recomandă tratament cu HD-MTX combinat cu un agent alchilant (procarbazină, temozolomidă) și rituximab. La cei care răspund se recomandă consolidare cu *low-dose* WBRT (23,4 Gy) sau tratament de menținere cu un agent alchilant.

Pacienții peste 70 ani cu PS bun pot fi candidați pentru HDC/ASCT. Pentru acești pacienți se administrează ca inducție MATRix cu reducere cu 25% a dozelor înainte de condiționare carmustin-thiotepa pentru ASCT.

Radioterapia WBRT primară este o opțiune pentru pacienții *unfit* neeligibili pentru HD-MTX, cu PFS la 2 ani de 30%.

Cum îi tratăm pe pacienții recăzuți/refractari

Nu există un standard de îngrijire pentru r/r PCNSL.

Recomandări:

- trialuri clinice;
- în caz de **recăderi tardive** (> 24 luni) cu răspuns anterior la regimuri bazate pe HD-MTX se recomandă *re-challenge* cu HD-MTX;
- în caz de **recăderi precoce** se recomandă regimuri ce conțin HD ifosfamid, R-IE (rituximab/ifosfamid/etoposide) sau HD-ARAC cu 38% ORR și SV la 2 ani după recădere de 25%.

Atât în recăderile tardive, cât și în cele precoce se recomandă consolidare sau tratament de menținere, alegerea depinde de tratamentele anterioare, disponibilitate și ASCT, comorbidități.

Medicamente noi

- mTOR inhibitor Temsirolimus cu 54% ORR la pacienți tratați anterior.
- Ibrutinib 560 mg în monoterapie sau în combinație cu CT cu ORR 50%. Ibrutinib atinge o concentrație adecvată în LCR. AE aspergiloză invazivă la 39% pacienți.
- Tratament imunomodulator (lenalidomidă și pomalidomidă) a fost investigat la pacienți cu r/r PCNSL sau limfom primitiv vitreal-retinal.
- Lenalidomidă în monoterapie în doză de 5–10 mg ca tratament de menținere și în combinație cu Rituximab.
- Anti-CD 19 chimeric antigen receptor (CAR T) aprobați în r/r DLBCL.

IV. Referințe

1. Deckert M.B.T., Ferry J.A. *et al.*, „Primary diffuse large B cell lymphoma of the CNS, World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System 2021”, *WHO Classification of Tumours Series* (ed. 5), Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2021, pp 351–355
2. Diamond C., Taylor T.H., Im T. *et al.*, „Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma”, *Curr HIV Res.*, 2006, 4, pp. 375–378, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16842088/>
3. Ammassari A., Scoppettuolo G., Murri R. *et al.*, „Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS”, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, 18, pp. 365–371, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704942/>
4. O'Neill B.P., Decker P.A., Tieu C. *et al.*, „The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma”, *Am J Hematol.*, 2013, 88, pp. 997–1000, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4020348/>
5. van der Meulen M., Dinmohamed A.G., Visser O. *et al.*, „Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989–2015”, *Leukemia*, 2017, 31, pp. 1822–1825, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28450731/>
6. Ferreri A.J.M., Calimeri T., Lopedote P. *et al.*, „MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study”, *Br J Haematol*, 2021, 193, pp. 497–505
7. Ferreri A.J.M., Cwynarski K., Pulczynski E. *et al.*, „Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial”, *Leukemia*, 2022, 36, pp. 1870-1878