

# Chłoniaki

Przemysław Nowacki

## WSTĘP

Na chłoniaki w ośrodkowym układzie nerwowym zwrócono uwagę na przełomie XIX i XX w., choć przez wiele lat różnie je nazywano. Dziś chłoniaki OUN dzieli się na rozrosty o charakterze pierwotnym lub wtórnym (przerzuty do OUN chłoniaków o lokalizacji poza układem nerwowym). Granica pomiędzy pierwotnymi i wtórnymi chłoniakami OUN pozostaje płynna. Określenie „pierwotny” nie oznacza jednostki nozologicznej, tylko topograficzną i jest aktualne, dopóki nie znajdzie się dowodu na lokalizację poza układem nerwowym. Najważniejszą cechą wspólną pierwotnych i wtórnych chłoniaków OUN jest ich radio- i chemiowrażliwość, dlatego mogą być rozpatrywane razem, choć różnią się istotnie patogenezą i obrazem klinicznym.

## KLASYFIKACJE

### OGÓLNY PODZIAŁ CHŁONIAKÓW

Chłoniaki to duża niejednorodna grupa chorób limfoproliferacyjnych, w której wyróżnia się chłoniaki:

- ziarnicze
  - postać klasyczna chłoniaka Hodgkina
  - chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów
- niezziarnicze
  - z limfocytów B
  - z limfocytów T i NK (T lymphocytes, natural killers).

W grupie chłoniaków niezziarniczych B-komórkowych, która jest heterogenna pod względem morfologicznym, molekularnym i immunofenotypowym, wyodrębniono chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma). Jego podtypem jest chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B (intravascular large B-cell lymphoma, angiotropic lymphoma). Do chłoniaków rozlanych z dużych komórek B zalicza się też podgrupę chłoniaków o niejasnych i niejednoznacznie określonych kryteriach (NOS DLBCL - not otherwise specified).

### CHŁONIAKI OUN

W OUN chłoniaki rozwijają się:

- pierwotnie (PCOUN - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego)
- wtórnie w stosunku do pierwotnej lokalizacji węzłowej lub pozawęzłowej.

Klasyfikacja nowotworów mielo- i limfoproliferacyjnych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues) z 2008 r. wyróżnia te nowotwory, które najczęściej występują pierwotnie w OUN, a więc spełniające kryterium lokalizacyjne. Pierwotny chłoniak OUN nie jest z punktu widzenia histogenezy osobną jednostką nozologiczną.

## PIERWOTNE CHŁONIAKI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Jako pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCOUN) występuje przede wszystkim chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), znacznie rzadziej chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B i inne chłoniaki linii B, zwykle o niskim stopniu złośliwości. Wyjątkowo rzadko jako pierwotne chłoniaki OUN rozwijają się: chłoniak Burkitta, szpiczak mnogi, chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa, lymphomatoid granulomatosis) oraz chłoniaki z komórek linii T.

## Chłoniaki pierwotnie zlokalizowane w OUN

### DEFINICJA

Pierwotny chłoniak OUN to agresywny rozrost komórek układu limfoidalnego, ograniczony do mózgowia, rdzenia kręgowego i opon miękkich. Jego wariantem jest pierwotny chłoniak oka (PIOL - primary intraocular lymphoma), zajmujący siatkówkę, błonę naczyniową, ciało szkliste i nerw wzrokowy. Pierwotny chłoniak oka poprzedza, współwystępuje lub rozwija się po rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka OUN. U większości chorych z pierwotnym chłoniakiem oka dochodzi ostatecznie do rozwoju komórek nowotworowych w mózgowiu i odwrotnie, 10-20% osób z pierwotnym chłoniakiem OUN ma jednocześnie PIOL. Uzasadnieniem do uznania PIOL za wariant pierwotnego chłoniaka OUN jest jego rozwój w siatkówce, a zwłaszcza w nerwie II.

### EPIDEMIOLOGIA

Odsetek chłoniaków wśród pierwotnych nowotworów śródczaszkowych szacowany jest na 2-3%. Pierwotne chłoniaki OUN występują z częstością od ok. 3 (badania europejskie) do ok. 5 (badania w USA) przypadków na milion mieszkańców rocznie.

Pierwotny chłoniak OUN to w zdecydowanej większości przypadków (ok. 90%) chłoniak rozlany z dużych komórek B. Inne chłoniaki występują znacznie rzadziej:

- chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B ok. 1%
- chłoniaki linii B o niskim stopniu złośliwości 3-4%
- chłoniaki T-komórkowe 2-5%.

Choć pierwotne chłoniaki OUN mogą występować u osób immunokompetentnych, ich rozwój należy rozpatrywać głównie w świetle wrodzonych (u dzieci) i nabytych (u dorosłych) defektów odpowiedzi immunologicznej na tle immunosupresji lub infekcji HIV. Ryzyko zachorowania na pierwotne chłoniaki OUN wśród osób HIV-pozytywnych jest kilkaset, a nawet 1000-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Pierwotny chłoniak OUN stanowi u tych chorych ok. 20% chłoniaków niezziarniczych w porównaniu z niespełna 1% u osób niezakażonych HIV. W świetle tych

danych można przyjąć z dużym prawdopodobieństwem, że mężczyzna z pierwotnym chłoniakiem OUN jest zakażony HIV. Ryzyko pierwotnego chłoniaka OUN znacznie zmalało po wprowadzeniu w drugiej połowie lat 90. XX w. bardzo aktywnych i skutecznych schematów leczenia antyretrowirusowego i utrzymuje się na niskim poziomie. Niemniej pierwotny chłoniak OUN pozostaje najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN u osób z AIDS, wyprzedzając postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. W coraz liczniejszej grupie chorych po przeszczepieniach narządowych trzeba się liczyć z ryzykiem rozwoju pierwotnych chłoniaków OUN.

Szczyt zachorowań zależy od tła pierwotnego chłoniaka OUN. U osób bez zaburzeń odporności szczyt przypada na 50-60 r.ż. U osób z zespołem nabytego niedoboru odporności na tle infekcji HIV lub poddawanych immunosupresji po przeszczepieniach narządowych szczyt zachorowań przypada wcześniej, na 30-40 r.ż. PCOUN nieco częściej rozwija się u mężczyzn.

## BIOLOGIA PIERWOTNYCH CHŁONIAKÓW OUN

Rozwój pierwotnych chłoniaków OUN zależy m.in. od:

- immunokompetencji organizmu
- koinfekcji, np. wirusem Epsteina-Barr
- cech komórek chłoniaka.

### KOINFEKCJE

U 80-100% osób immunoniekompetyentnych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) jako pierwotnym chłoniakiem OUN stwierdza się koinfekcję wirusem Epsteina-Barr (EBV). Wiadomo, że wirus ten odgrywa istotną rolę w patogenezie postaci endemicznej chłoniaka Burkitta, w większości przypadków wykrywany jest jego genom, zwłaszcza u osób obciążonych postacią holoendemiczną malarii. EBV, malaria i arbowirusy odgrywają w rozwoju chłoniaka Burkitta rolę kofaktora, nie udowodniono bowiem związku nasilenia infekcji z ogniskami endemicznymi tego chłoniaka. W postaci sporadycznej chłoniaka Burkitta stwierdza się koinfekcję EBV u ok. 30% chorych, zwłaszcza o niskim statusie socjoekonomicznym lub z AIDS. Potwierdza się ją u większości zakażonych HIV z chłoniakiem Burkitta jako formą pierwotnego chłoniaka OUN. U wielu z nich chłoniak rozwinął się jeszcze przed wyraźnym spadkiem miana limfocytów T-CD4+.

Nie udowodniono udziału EBV w rozwoju rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) jako pierwotnego chłoniaka OUN u osób bez zaburzeń odporności. Współwystępowanie infekcji HIV i EBV odgrywa więc bardzo istotną, choć nie do końca wyjaśnioną rolę w patogenezie pierwotnego chłoniaka OUN.

### CECHY KOMÓREK CHŁONIAKA

Innymi czynnikami wpływającymi na pierwotny rozwój chłoniaków w OUN są zmiany w samych komórkach chłoniaka. W przypadku DLBCL u podłoża wybiórczej lokalizacji nowotworu w OUN mogą leżeć zaburzenia ekspresji chemokiny lub receptorów cytokin. Dogodne warunki dla rozwoju DLBCL w OUN stwarza np. interakcja pomiędzy komórkami nowotworu i śródbłonką naczyń mózgowych za pośrednictwem interleukiny 4. Interleukina 4 jest wytwarzana przez limfocyty Th2, mastocyty i bazofile. Ma silne działanie prozapalne; nieznany jest patomechanizm powstawania chłoniaka śródnaczyniowego, powierzchnia komórek nowotworowych cechuje się właściwościami ułatwiającymi jej przyleganie do powierzchni naczyń OUN.

Nie wiadomo jednak dokładnie, jak do tego dochodzi. Ponadto komórki większości pierwotnych DLBCL w OUN pozbawione są aktywności białek układu MHC (major histocompatibility complex) klasy I i II, przez co nie są rozpoznawane przez mechanizmy odpornościowe, dla których dodatkowo OUN jest miejscem trudno dostępnym. Na powierzchni komórek nowotworowych chłoniaka śródnaczyniowego z dużych komórek B wykazano defekt lub brak cząstek adhezyjnych CD29 (integryny  $\beta 1$ ) i CD54 (ICAM-1). W nowotworze tym dochodzi także do klonalnej rearanżacji genów dla immunoglobulin.

### INNE CZYNNIKI

Należy uwzględnić wiele innych mechanizmów wpływających na rozwój chłoniaka w OUN, wynikających z infekcji HIV:

- deregulację cytokin (w chłoniakach HIV-zależnych z obecnością EBV typowy jest wyraźny wzrost stężenia IL-6 i IL-10)
- zaburzenia genetyczne, zwłaszcza w obrębie genów supresorowych (zaburzenia genetyczne - mutacja genów supresorowych - nie powodują zakażenia HIV, tylko ułatwiają zakażenie HIV; poprzez zmniejszenie odporności organizmu powodują immunosupresję i wtórnie rozwój chłoniaka).

Brany jest pod uwagę wpływ czynników środowiskowych na geny *MYC* i *BCL6*.

## CHARAKTERYSTYKA MORFOLOGICZNA CZĘSTYCH CHŁONIAKÓW O PIERWOTNEJ LOKALIZACJI W OUN

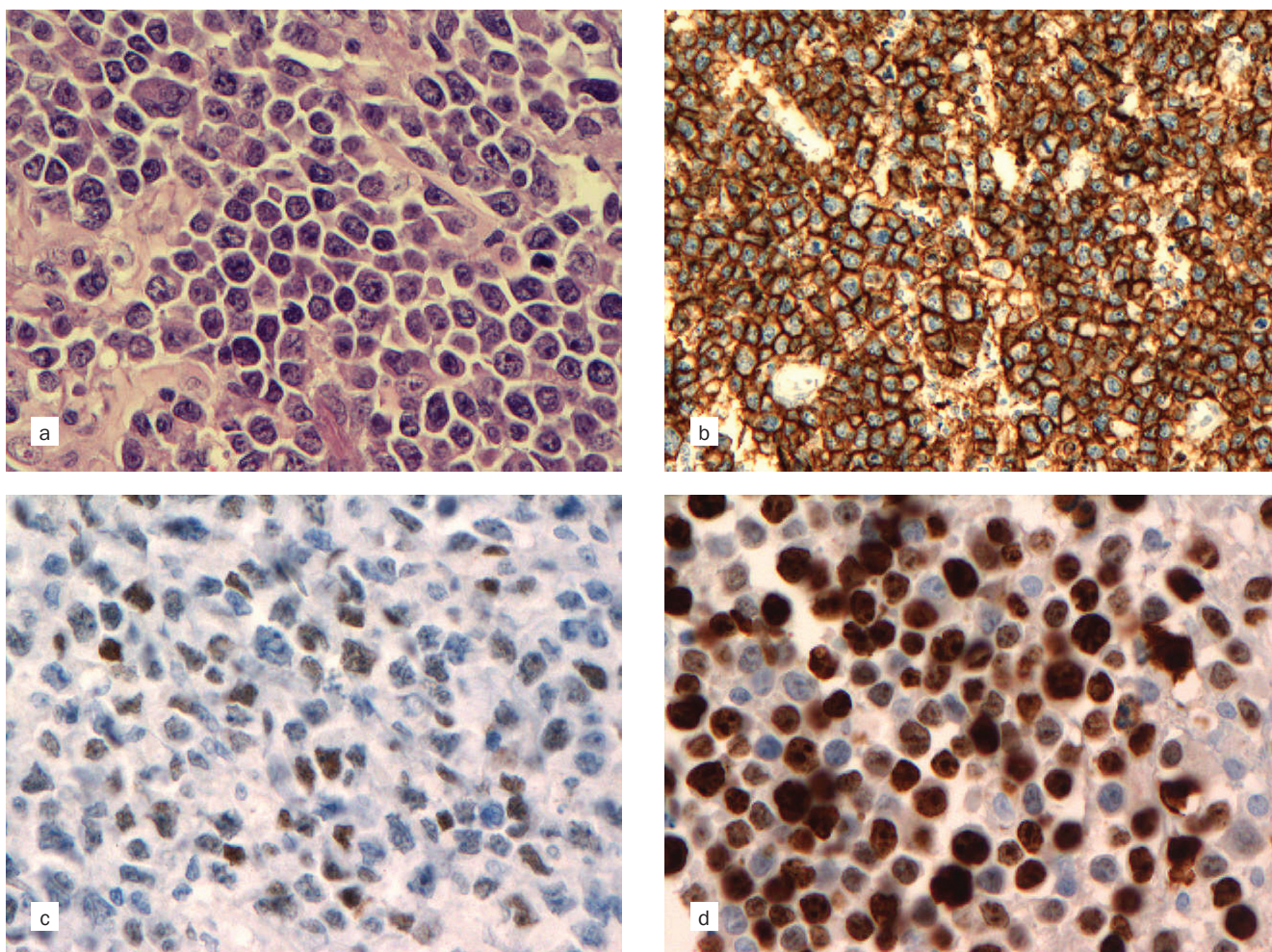
### CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL - DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA)

#### • Obraz makroskopowy i lokalizacja

DLBCL zajmuje zwykle struktury głębokie mózgowia, rozrastając się okołokomorowo, naciekając istotę białą, jądra podstawy i międzymózgowie. Zwykle jest słabo odgraniczony od otoczenia, szarawy lub brunatny, z ogniskami martwicy i krwawień, podobny do glejaka wielopostaciowego. Często nowotwór ma rozlany charakter, przekraczając spoidło wielkie lub występuje w formie mnogiej, może przypominać przerzut. Innym miejscem typowej lokalizacji pierwotnego chłoniaka OUN są płaty czołowe. Ponad 60% przypadków pierwotnego DLBCL zlokalizowanych jest nadnamiotowo. W mózdku nowotwór zajmuje istotę białą jako zmiana pojedyncza lub współwystępująca z naciekami nadnamiotowymi. W rdzeniu kręgowym występuje sporadycznie, jeszcze rzadziej ograniczony jest do opon mózgowo-rdzeniowych, nacieka nerwy czaszkowe, korzenie rdzeniowe lub szerzy się do kąta mostowo-mózdkowego.

#### • Obraz mikroskopowy

W mózgowiu nowotwór występuje zwykle w sposób rozlany, śródmiąższowo, najgęściej w przestrzeniach okołonaczyniowych, co najlepiej widać w materiale z brzeżnych partii nacieku. Dominują duże komórki immunoblastyczne z obfitą cytoplazmą, nieregularnym jądrem, zawierającym jedno jąderko (ryc. 1a). W innych częściach nacieku nowotworowy składa się z mniejszych komórek centroblastycznych o ubogiej cytoplazmie i licznych jąderkach. Komórki nowotworowe mogą przeplatać się z reaktywnymi limfocytami, makrofagami oraz reaktywnymi komórkami mikro- i astrogleju. Reaktywny glej widoczny jest szczególnie na obwodzie nacieku nowotworowego. Przewaga w pobranym materiale tego typu komórek lub reaktyw-



Rycina 1. Obraz rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL): a) w barwieniu rutynowym (hematoksylina i eozyna) (powiększenie 400 x); b) immunoreaktywność komórek nowotworowych CD20 (powiększenie 200 x); c) BCL-6 (powiększenie 400 x); d) bardzo wysoka aktywność proliferacyjna nowotworu (Ki67/MIB-1) (powiększenie 400 x). Źródło: Zakład Patomorfologii WL PUM, kierownik prof. dr hab. E. Uraśńska

nych limfocytów T występujących okołonaczyniowo bywa przyczyną pomyłek diagnostycznych. W nacieku występują pola martwicy i skupiska komórek piankowatych, zwłaszcza u osób leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów.

#### ● Immunohistochemia

Komórki nowotworowe wykazują ekspresję markerów linii B: CD20 (ryc. 1b), CD22, CD79a. Ekspresja BCL-6 (ryc. 1c) i MUM1/IRF4 sięga 80-90% (jest wyższa niż w DLBCL układowym), a komórek CD10 - 10-20%. Wskaźnik proliferacyjny Ki-67/MIB-1 jest bardzo wysoki (ryc. 1d).

#### **CHŁONIAK ŚRÓDNACZYNIOWY Z DUŻYCH KOMÓREK B (INTRAVASCULAR LARGE B-CELL LYMPHOMA, ANGIOTROPIC LYMPHOMA)**

Chłoniak ten jest rzadko spotykanym podtypem DLBCL, którego cechą jest masywny rozrost w świetle naczyń krwionośnych, szczególnie włosowatych. U ok. 15% chorych poza OUN współwystępują inne rodzaje chłoniaków.

#### ● Obraz makroskopowy

W ocenie makroskopowej zwracają uwagę liczne, zwykle niewielkie ogniska martwiczne, położone obwodowo, na pograniczu korowo-podkorowym, wynikające z niedrożności małych naczyń, wypełnionych nowotworem. W zaawansowanych przypadkach nowotwór przekracza ścianę naczyń, penetrując do otoczenia.



Rycina 2. Chłoniak angiocentryczny. Barwienie hematoksylina i eozyną, powiększenie 40 x

#### ● Obraz mikroskopowy

Komórki nowotworu są podobne jak w DLBCL OUN, w przypadkach klasycznych ograniczone do światła średnich i małych naczyń, zwłaszcza włosowatych (ryc. 2). W tym stadium musi być różnicowany z wysiewem blastycznym chłoniaków układowych, prowadzącym do leukostazy. W przypadkach, które trwają dłużej, nowotwór może przekraczać ścianę naczyń, zajmując przestrzeń okołonaczyniową i tkankę nerwową. Przypomina wówczas obrzeże klasycznego DLBCL. Wyjątkowo rzadko chłoniak śródnaczyniowy utworzony jest z limfocytów linii T.

### ● Immunohistochemia

Komórki chłoniaka śródnaczyniowego są immunododatnie względem CD79a, CD20, PAX5, wykazują także reaktywność BCL-2, MUM1/IRF4 i BCL-6.

### PIERWOTNY CHŁONIAK T-KOMÓRKOWY OUN

#### ● Obraz makroskopowy

Naciek nowotworowy ma wygląd podobny do pierwotnego DLBCL. Występuje przede wszystkim w oponach miękkich, ma tendencję do zajmowania struktur podnamiotowych.

#### ● Obraz mikroskopowy

Cechą chłoniaka T-komórkowego OUN jest zróżnicowanie utkania, od zdecydowanie nowotworowego z komórek T do ziarniny zapalnej T-komórkowej z niewielką domieszką komórek nowotworowych. Ponadto w utkaniu nowotworu mogą pojawić się reaktywne limfocyty B. Komponentem nowotworowym tego chłoniaka są przede wszystkim drobne komórki limfoidalne o skąpej cytoplazmie i wyraźnym, jakby rozłupanym, nieregularnym jądrze. Opisano także sporadyczne przypadki nowotworu z dużych anaplastycznych komórek linii T lub NK, przypominającego DLBCL. Decydujące znaczenie ma ocena immunohistochemiczna, a jeśli to konieczne, również badania genetyczne.

### ● Immunohistochemia

Markerami rozrostu T-komórkowego są antygeny CD3, CD4, CD8, CD45RO.

### CHŁONIAKI LINII B O NISKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI (LOW-GRADE B-CELL PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMAS)

#### ● Obraz makroskopowy

Chłoniaki tej grupy charakteryzują się naciekaniem opony twardej i opon miękkich mózgowia, niekiedy przypominając wyglądem krwaki nad- i podtwardówkowe. Najczęściej opisywany jest chłoniak limfoplazmocytowy (lymphoplasmacytic lymphoma).

#### ● Obraz mikroskopowy

Chłoniaki linii B o niskim stopniu złośliwości przypominają histologicznie i immunofenotypowo pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT (MALT lymphoma - extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue). Składają się z komórek podobnych do centrycytów, komórek monocytoidalnych i komórek różnicowania plazmocytarne.

### ● Immunohistochemia

Komórki nowotworowe mają immunofenotyp CD20+, CD43+/-, IgM+.

### OBRAZ KLINICZNY PIERWOTNYCH CHŁONIAKÓW OUN

Biorąc pod uwagę topografię rozwoju pierwotnych chłoniaków OUN, należy liczyć się z różnorodnością objawów neurologicznych, a tym samym brakiem takich objawów lub ich konfiguracji, które byłyby patognomoniczne dla choroby. Większość chorych (ponad 80%) zdradza zmiany w zachowaniu. U ok. 33% obserwuje się cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Neurologiczne objawy ogniskowe występują u ponad 70% chorych, u ok. 15% napady padaczkowe, a u mniej niż 5% objawy oczne.

Objawy oczne dominują natomiast w PIOL. Często polegają na obustronnych ubytkach pola widzenia, którym towarzyszy bolesność gałek ocznych.

Ze względu na dużą złośliwość nowotworu ubytki neurologiczne pojawiają się zazwyczaj wcześniej i szybko narastają, choć niekiedy rozwój choroby jest podstępny, stopniowy. Zdecydowana większość pierwotnych chłoniaków OUN ujawnia się we wczesnych stadiach rozwoju. Dotyczy to zarówno rozlanych i wieloogniskowych postaci DLBCL, jego wariantu śródnaczyniowego, jak i chłoniaków T-komórkowych. Przez krótki czas, zanim dojdzie do zajęcia tkanki nerwowej, wariant śródnaczyniowy miewa formę encefalopatii, rzadziej mielopatii z przemijającymi zaburzeniami sugerującymi epizody naczyniowe.

Chłoniaki B-komórkowe o niskim stopniu złośliwości mają mniej dynamiczny obraz kliniczny niż inne chłoniaki OUN. W chłoniakach o predylekcji do rozrostu w oponach wkrótce dołączają się objawy zajęcia głębszych struktur mózgowia.

### ODMIENNOŚCI W INFEKCYI HIV

U osób zakażonych HIV objawy pierwotnego chłoniaka OUN zwykle nakładają się na ubytki neurologiczne i zmiany psychiczne spowodowane uszkodzeniem OUN na innym tle. U osób młodych wyjątkowo pierwsze oznaki zajęcia układu nerwowego mogą być związane z pierwotnym chłoniakiem OUN, bowiem inne skutki infekcji HIV nie zdążyły się jeszcze rozwinąć. Mimo dość radykalnych schematów leczenia antyretrowirusowego w chwili ujawnienia się pierwotnego chłoniaka OUN chorzy z HIV są w cięższym stanie niż chorzy bez tej infekcji.

### DIAGNOSTYKA

#### STRATEGIA DIAGNOSTYCZNA

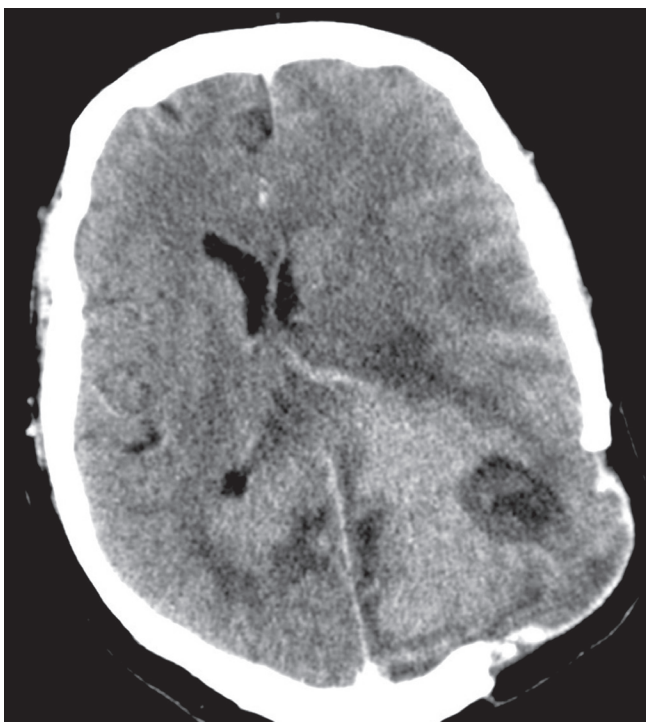
Z chwilą podejrzenia chłoniaka OUN należy przede wszystkim ustalić, czy chory jest nosicielem HIV lub zagrożony jest niedoborem odporności (np. po przeszczepieniu narządu, po licznych przetoczeniach krwi). Pozytywna odpowiedź na to pytanie bardzo istotnie przybliży rozpoznanie, ale negatywna go nie wyklucza. Decydujące znaczenie ma ustalenie rozpoznania na podstawie badań cyto- lub histopatologicznych, z precyzyjnym określeniem typu chłoniaka, a więc wspartych oznaczeniem immunofenotypu, a w razie potrzeby – badaniami genetycznymi. Postępowanie diagnostyczne zależy w dużej mierze od lokalizacji nowotworu. W pierwszej kolejności należy wykonać badania neuroobrazowe, żeby ustalić, czy mamy do czynienia z procesem rozrostowym, ocenić wielkość zmian i ich położenie, a przede wszystkim sprawdzić, jak duże jest zagrożenie uciskiem i ciasnotą śródczaszkową.

#### BADANIE TK

W badaniu TK masa nowotworu u osób immunokompetentnych jest izo- lub hiperdensyjna względem mózgowia, jednolita, wykazuje wyraźne jednorodne wzmocnienie kontrastowe. Zwykle naciek otoczony jest strefą obrzęku i widoczny jest efekt masy. U osób z zaburzeniami odporności wzmocnienie kontrastowe jest niejednorodne ze względu na często występujące w utkaniu chłoniaka ogniska martwicy i krwawień.

#### BADANIE MR

W obrazach T1-zależnych pierwotny chłoniak OUN jest hipo- lub izointensywny, w obrazach T2-zależnych izo- lub hiperintensywny względem istoty szarej. Podobnie jak w badaniu TK, u chorych immunokompetentnych naciek nowotworowy ulega intensywnemu jednorodnemu wzmocnieniu (ryc. 3). U chorych HIV(+) obraz wzmocnienia nie jest tak jednorodny ze względu na pola martwicy, zwykle centralnej. Wzmocnienie ma charakter obrączkowy.



Rycina 3. Badanie TK. Rozległy naciek nowotworowy w lewym płacie potylicznym, przechodzący na stronę przeciwną, ulegający wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Wznowa po resekcji rozlanego chłoniaka z dużych komórek B

Badanie MR ma większą czułość w przypadku małych nacieków chłoniakowych.

Ze względu na zwykle głęboką lokalizację nacieku, przekraczającą linię środkową przez ciało modzelowate, u chorych z HIV trudno na podstawie obrazu odróżnić chłoniaka od glejaka wielopostaciowego. Diagnostykę utrudnia też toksoplazmoza, bo daje podobne zmiany w obrazie MR jak chłoniak. W przypadkach wątpliwych należy wykonać badanie SPECT lub PET.

#### BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

U chorych z wątpliwym lub negatywnym wynikiem badania neuroobrazowego należy wykonać punkcję lędźwiową, jeśli nie jest przeciwwskazana. Ocena powinna opierać się na badaniu cytologicznym, cytometrii przepływową, oznaczeniu stężenia białka i cukru oraz na badaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – polymerase chain reaction) w celu określenia klonalności komórek. Badanie cytologiczne ujawnia komórki tylko w 15-30% przypadków i wymaga często kilku nakłuć, poza tym daje tylko informację, czy są to komórki limfoidalne. Zwykle trudno je odróżnić od jednojądrzastych komórek odczynowych. Sporadyczne mitozy stwierdza się w komórkach nowotworowych i odczynowych. Znaczenie diagnostyczne ma określenie immunofenotypu komórek charakterystycznego dla któregoś z pierwotnych chłoniaków OUN i wykazanie ich klonalności.

U chorych z defektem odporności (zakażenie HIV, po przeszczepach) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego ma na celu także wykrycie patogenów rozwijających się w OUN.

#### BADANIE BIOPSYJNE

W zasadzie w każdym przypadku pierwotnego chłoniaka OUN i gałki ocznej, jeśli nie ma przeciwwskazań, należy wykonać biopsję materiału nowotworowego w celu ostatecznego rozpoznania. W pierwotnym chłoniaku OUN badanie powinno być wykonane za pomocą neuroobrazowego systemu wspomagającego (biopsja neuronawigacyjna). Cho-

rzy przed planowanym zabiegiem nie powinni otrzymywać glikokortykosteroidów. Prawidłowo pobrany materiał (znaczenie ma jego ilość i jakość) pozwala na ocenę immunoreaktywności, a jeśli trzeba – także klonalności komórek precyzyjniej niż w badaniu cytologicznym.

#### RÓŻNICOWANIE

Diagnostyka różnicowa przebiega na dwóch poziomach: klinicznym i cytohistopatologicznym. Ocena cytohistopatologiczna ma istotniejszy wpływ na strategię terapeutyczną.

##### • Cechy kliniczne

Celem różnicowania klinicznego jest określenie:

- czy chodzi o nowotwór OUN
- czy ma on znamiona rozrostu pierwotnego
- jakie są przesłanki o jego złośliwości.

U chorych immunokompetentnych za pierwotnym chłoniakiem OUN przemawia szybko narastające otępienie, bardzo aktywny przebieg choroby, brak cech choroby nowotworowej poza OUN, wyniki badania neuroobrazowego. W różnicowaniu należy uwzględnić przede wszystkim:

- glejaka wielopostaciowego lub inny złośliwy nowotwór struktur głębokich
- neuroinfekcję (rzadziej)
- nietypowy przebieg stwardnienia rozsianego.

U chorych z AIDS ryzyko neuroinfekcji jest większe niż u osób bez zaburzeń odporności. Obraz kliniczny i neuro-radiologiczny może nasuwać podejrzenie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii. U tych chorych trzeba też brać pod uwagę gruźlicę, toksoplazmozę, infekcję cytomegalowirusem.

Choroby limfoproliferacyjne znacznie częściej zajmują OUN wtórnie niż pierwotny chłoniak OUN, dlatego w każdym przypadku nasuwającym podejrzenie o chłoniaka pierwotnego należy przeanalizować dane kliniczne pod kątem pierwotnej lokalizacji chłoniaka poza układem nerwowym.

#### POTWIERDZENIE PIERWOTNEGO CHARAKTERU CHŁONIAKA W OUN LUB GAŁKI OCZNEJ

Pozytywny wynik badań w kierunku chłoniaka wymaga ostatecznego potwierdzenia, czy mamy do czynienia z pierwotnym chłoniakiem OUN lub gałki ocznej. Wymagane jest:

- badanie hematologiczne, w tym szpiku kostnego (rzadka lokalizacja chłoniaka, ale jej wykluczenie przybliży rozpoznanie formy pierwotnej w OUN)
- oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej
- TK lub TMR klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej
- USG jąder u starszych mężczyzn
- badanie przedniej komory oka, ciała szklanego i dna oka.

##### • Cechy cytopatologiczne i histopatologiczne

Ocena morfologiczna pozwala na lepsze różnicowanie nacieku nowotworowego z naciekiem zapalnym lub zmianą demielinizacyjną, pod warunkiem że odpowiednia jest ilość i jakość materiału. Ponieważ w diagnostyce pierwotnego chłoniaka OUN posługujemy się zwykle materiałem z biopsji, problem ograniczeń wynikających z małej ilości materiału jest istotny.

W rozpoznaniu różnicowym na poziomie diagnostyki cyto- i histopatologicznej należy uwzględnić w pierwszej kolejności glejaka wielopostaciowego, zwłaszcza w materiale obfitującym w zmiany martwicze. Problemów następczą bogatokomórkowe nowotwory zarodkowe: rdzeniak, nadnamiotowy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny (PNET

– primitive neuroectodermal tumor) lub z komórek rozrodczych, zwłaszcza rozrodczak (guzy przerzutowe).

Spośród nowotworów przerzutowych należy wziąć pod uwagę przede wszystkim raka anaplastycznego drobnokomórkowego płuc.

Osobną grupę wymagającą uwzględnienia w różnicowaniu tworzą jednojądrzaste nacieki zapalne, np. w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, gruźlicy, zapaleniach wirusowych mózgu i opon, a nawet w stwardnieniu rozsianym.

## LECZENIE PIERWOTNEGO CHŁONIAKA OUN

W leczeniu pierwotnych chłoniaków OUN stosuje się glikokortykosteroidy, radioterapię i chemioterapię.

### GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPIA

Pierwotne chłoniaki OUN są nowotworami wysoce wrażliwymi na glikokortykosteroidy. U 25-30% chorych w ciągu 48 godzin guz zmniejsza się wyraźnie pod wpływem leczenia (jakby się topił). Glikokortykosteroidy doprowadzają nowotworowe komórki limfoidalne do apoptozy. Odpowiedź na leczenie jest zazwyczaj krótkotrwała, odrost następuje szybko po zaprzestaniu terapii, aczkolwiek w pewnej grupie chorych remisja trwa dłużej. Po pewnym czasie efekt nie jest już tak spektakularny, a poza tym rozwijają się objawy niepożądane.

### RADIOTERAPIA

Radioterapia jest podstawową formą leczenia pierwotnych chłoniaków OUN, ale powinna być stosowana po wstępnej chemioterapii. Ze względu na to, że nowotwór ma zwykle charakter wieloogniskowy, a przynajmniej nie można tego wykluczyć, w pierwszej kolejności stosuje się napromienianie całego mózgowia (WBRT – whole brain radiotherapy) w dawkach frakcjonowanych po 1,8 Gy, do łącznej dawki ok. 40 Gy. Po zakończeniu WBRT kolejne dawki skierowane są na okolicę guza i otaczającego obrzęku sprzed chemioterapii z marginesem 0,5 cm tkanki niezmięnionej. Pozytywny efekt radioterapia daje u ponad 90% chorych, w tym u około połowy jest to remisja całkowita lub prawie całkowita. W wyniku WBRT może rozwinąć się późna encefalopatia popromienna w postaci ośpienia, dyskoordynacji ruchowej, nietrzymania moczu.

U chorych z komórkami nowotworowymi w płynie mózgowo-rdzeniowym należy rozważyć również napromienianie kanału kręgowego.

### CHEMIOTERAPIA

Leczenie cytostatyczne jest standardem terapeutycznym w pierwotnych chłoniakach OUN. Wykazano skuteczność wysokich dawek metotreksatu (HD-MTX). Ze względu na występowanie w mózgowiu małych ognisk nowotworu, nieuszkodzających bariery krew-mózg, i częstą lokalizację w oponach wymagana jest duża dawka dożylna MTX, zdolna do przełamania bariery (ponad 3,0 g/m<sup>2</sup> w 3-5 cyklach z przerwą 2-3-tygodniową). Można zwiększyć skuteczność HD-MTX, dołączając arabinozyd cytozyny, ale postępowanie to wymaga dużej ostrożności. Chemioterapia nie wywołuje na ogół powikłań neurologicznych, należy się jednak liczyć z leukopenią i mielosupresją.

Dokanałowe podawanie MTX jest postępowaniem uzupełniającym do chemioterapii ogólnej u chorych z pierwotnym chłoniakiem OUN i zajęciem płynu mózgowo-rdzeniowego.

W chłoniaku śródnaczyniowym zalecane jest podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (schemat R-CHOP).

Chorych zakażonych HIV powinno się leczyć w podobny sposób jak pacjentów immunokompetentnych, po wcześniejszym zastosowaniu wysoce aktywnych schematów leczenia antyretrowirusowego.

### ● Chemioterapia pierwotnego chłoniaka oka

Ze względu na specyficzną lokalizację nowotworu podejmowano różne próby ustalenia terapii w miarę skutecznej, a zarazem oszczędzającej wzrok. Dziś u chorych z PIOL współwystępującym z PCOUN i w postaci izolowanego PIOL zalecane jest dożylnie podawanie HD-MTX w dawkach jak w pierwotnym chłoniaku OUN, a następnie radioterapia obu gałek ocznych, a u chorych przed 60 r.ż. także mózgowia. Podawanie MTX dogątkowo powinno się rozważyć u chorych z izolowanym nawrotem PIOL. Powikłaniami leczenia MTX w postaci systemowej i dogątkowej są zaćma, zapalenie spojówki i rogówki, hipotonia wewnątrzgałkowa i obrzęk płamki.

### LECZENIE CHIRURGICZNE

Rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B nie leczy się chirurgicznie. Z dobrym skutkiem podejmowano próby chirurgicznego usunięcia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości, występujących w formie masywnych nacieków twardówkowych.

## ROKOWANIE

Generalnie rokowanie u chorych z pierwotnym chłoniakiem OUN lub gałki ocznej jest niepomyślne, mimo dobrej lub bardzo dobrej w większości przypadków odpowiedzi na chemo- i radioterapię oraz na glikokortykosteroidy. Część pacjentów jest opornych na chemioterapię. Pełną lub prawie pełną remisję uzyskuje się u połowy chorych, ale w ciągu kilku miesięcy dochodzi do nawrotu. Mediana przeżycia waha się od kilku do 60 miesięcy, zależnie od wielu czynników, z których negatywne znaczenie rokownicze mają m.in. wiek ponad 60 lat, rozsiany lub głęboko położony chłoniak, zła odpowiedź na radio- i chemioterapię, radiowrażliwość tkanki nerwowej. Pacjenci z powikłaniami po radioterapii giną w ciągu roku od ich ujawnienia, mimo utrzymującej się remisji nowotworu.

## Chłoniaki przerzutowe

Ośrodkowy układ nerwowy może zostać zajęty wtórnie przez chłoniaka o pierwotnie innej lokalizacji. Przerzuty do OUN występują głównie w chłoniakach niezziarniczych o wysokiej złośliwości.

## DEFINICJE

Faktycznym przerzutem chłoniaka są nacieki z komórek nowotworowych w OUN.

Objawy ze strony OUN mogą dawać także takie następstwa chłoniaka jak:

- zaburzenia krzepnięcia
- spadek odporności
- zespół paranowotworowy
- działania niepożądane leków.

W praktyce klinicznej trzeba uwzględniać wszystkie te warianty, ponieważ wzajemnie się przeplatają, zwłaszcza dwa pierwsze. Powikłania neurologiczne często decydują o czasie

przeżycia. Dotyczy to zwłaszcza krwawień do OUN, które w krótkim czasie prowadzą do zgonu. Ta część rozdziału poświęcona jest przede wszystkim przerzutom chłoniaków do OUN.

## EPIDEMIOLOGIA

Ryzyko zajęcia OUN pojawia się przede wszystkim u chorych z:

- chłoniakiem limfoblastycznym
- chłoniakiem Burkitta
- rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), zwłaszcza pierwotnym DLBCL śródpiersia.

Do zajęcia OUN dochodzi u 5-10% chorych z DLBCL i chłoniakiem limfoblastycznym. Rozpatrując jednak problem neurologicznych powikłań chłoniaków całościowo, należy mieć na uwadze, że DLBCL stanowi istotną część chłoniaków nieziarnicznych (20-25%), dlatego duże jest prawdopodobieństwo spotkania chorego z tym podtypem chłoniaka i zajęciem OUN. W podobnym odsetku w obu typach chłoniaków dochodzi do wznowy choroby w OUN.

Objawy neurologiczne związane z naciekami w OUN występują znacznie rzadziej niż odpowiadające im zmiany neuropatologiczne. W chłoniakach nieziarnicznych o wysokiej złośliwości objawy kliniczne będące następstwem nacieków w OUN występują u ok. 70% chorych, podczas gdy komórki chłoniakowe wykrywa się w cytometrii przepływowej płynu mózgowo-rdzeniowego lub w morfologicznym badaniu pośmiertnym u ok. 50% pacjentów.

## BIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

Wydłużenie czasu przeżycia dorosłych chorych z chłoniakami nieziarnicznymi o wysokiej złośliwości, a tym samym dłuższa ekspozycja układu nerwowego na nowotwór zwiększa ryzyko rozwoju powikłań neurologicznych. OUN staje się rezerwuarem dla komórek nowotworowych, a następnie źródłem nawrotu po okresie klinicznej remisji choroby. Najczęstszą lokalizację przerzutów do układu nerwowego przedstawia tabela 1.

### CZYNNIKI RYZYKA PRZERZUTÓW DO OPON

Czynnikami ryzyka przerzutów do opon miękkich mózgowia i kanału kręgowego (meningozy) są: chłoniak limfoblastyczny, IV okres klinicznego zaawansowania choroby, objawy ogólne chłoniaka, a także czas, w jakim dochodzi do zajęcia OUN. Ryzyko zajęcia opon wzrasta z czasem trwania choroby. Gorzej rokują przerzuty późne w formie wznowy izolowanej lub układowej, pojawiające się mimo leczenia.

**Tabela 1. Lokalizacja wtórnych nacieków chłoniakowych w układzie nerwowym według częstości występowania**

Opony mózgowo-rdzeniowe (meningoza)  
Struktury kanału kręgowego i kręgosłupa  
Nerwy czaszkowe  
Sploty nerwowe i pnie nerwów obwodowych

## ZNACZENIE BIAŁACZKOWEJ TRANSFORMACJI CHŁONIAKA

Wprawdzie do zajęcia OUN może dojść w każdym okresie choroby, ale wysiew komórek chłoniaka do krwi obwodowej wyraźnie sprzyja przerzutom. W wyniku wzrostu leukocytozy chłoniakowej we krwi ponad 100 G/l dochodzi do nacieków okołonaczyniowych w przestrzeniach Virchowa-Robina i wyjątkowo rzadko w tkance nerwowej. Komórki nowotworowe znikają z mózgowia w okresie normalizacji leukocytozy, nie znajdując warunków do zagnieżdżenia się i namnażania. Różni to zasadniczo obraz chłoniaka przerzutowego od śródnaczyniowego o pierwotnej lokalizacji w OUN.

W oponach mózgowo-rdzeniowych komórki nowotworowe mogą zagnieżdżyć się w każdym stadium choroby, niezależnie od wysokości leukocytozy obwodowej, dając początek meningozie (ryc. 4). Nawet pojedyncze komórki znajdują tu dogodne warunki do proliferacji. Czynnikiem ułatwiającym rozwój meningozy jest prawdopodobnie bezpośredni kontakt komórek z oponami, które nie mają przestrzeni okołonaczyniowych, a także wspólne mezotelialne pochodzenie komórek i opon.

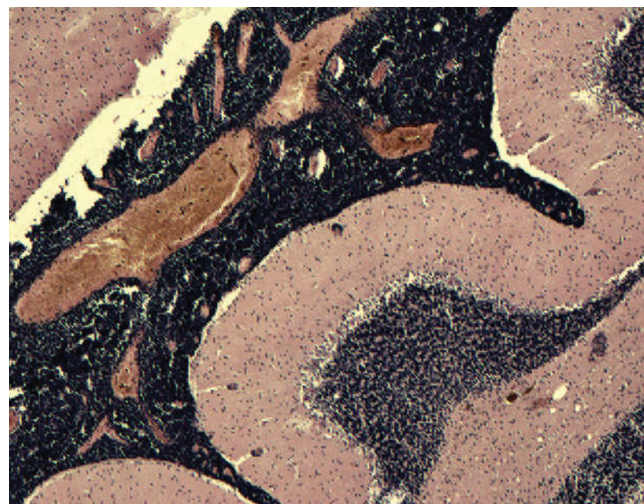
### ZABURZENIA HEMOSTAZY I KRWAWIENIA DO OUN

U części chorych występują zaburzenia hemostazy. Skaza krwotoczna może być następstwem:

- małopłytkowości
- trombocytopatii
- aktywacji śródnaczyniowego wykrzepiania
- niedoboru czynników zespołu protrombiny
- niedoboru czynnika XIII
- wytwarzania przeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia VIII, IX lub von Willebranda.

Zaburzenia hemostazy wiążą się nie tylko z chorobą nowotworową, ale także z chemioterapią. Czynnikiem sprzyjającym są również infekcje oraz zwiększona lepkość krwi. Należy dodać, że skaza krwotoczna jest zwykle u tych chorych złożona i obejmuje zaburzenia płytkowe, osoczone oraz naczyniowe. Objawy krwawienia do OUN występują w chłoniakach zdecydowanie rzadziej niż w białaczkach.

U chorych z chłoniakami nieziarnicznymi o wysokiej złośliwości jednym z najistotniejszych czynników ryzyka krwawienia do OUN jest współwystępowanie małopłytkowości poniżej  $25 \times 10^9/l$  z hiperleukocytozą ponad  $100 \times 10^9/l$  (okres krytyczny). W następstwie koincydencji tych niezależ-



Rycina 4. Meningoza chłoniakowa w mózdku. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Powiększenie 50 x

nych czynników ryzyka prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwotoku mózgowego jest kilkakrotnie wyższe niż przy występowaniu każdego z tych czynników osobno. Krwotok jest skutkiem zaburzeń w układzie krzepnięcia, a nacieki chłoniakowe wydatnie sprzyjają krwawieniom, uszkadzając ściany naczyń. Jeśli są rozległe, prowadzą do zaburzeń niedokrwiennych. Wskutek wzajemnego oddziaływania zmian krwotocznych i naciekowych w mózgowiu zostaje uruchomione niemożliwe do opanowania błędne koło. Równoległe w wielu miejscach rozwijają się stopniowo powiększające się ogniska krwotoczne. Obejmują całe płaty, a nawet większość półkuli mózgu lub mózdzku. W mózgu krwawienie rozwija się w istocie białej, często w okolicy podkorowej, w mózdzku – w formacjach szarych.

## ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE OUN

### MENINGOZA

W oponach miękkich nacieki chłoniakowe występują w postaci różnej wielkości ognisk: od pojedynczych drobnych po masywne, rozlane, przede wszystkim na podstawie mózgu oraz w utkaniu opon pokrywających ściśle przylegające do siebie płaciki mózdzku. Nacieki penetrują wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych w głąb mózgowia. W ten sposób rozwijają się śródmózgowe nacieki okołonaczyniowe. O ich odoponowym pochodzeniu świadczy stosunkowo powierzchowna lokalizacja, niedaleko zajętych opon. Meningoza rozwija się u około 50% pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi o wysokiej złośliwości.

### NACIEKI W OPONIE TWARDEJ

Nacieki w przestrzeni nadtwardówkowej, oponie twardej i przestrzeni podtwardówkowej występują zdecydowanie rzadziej niż meningoza, przede wszystkim w szpiczaku mnogim i chłoniaku Burkitta. Obejmują głównie podstawę mózgu i kąt mostowo-mózdzkowy. W szpiczaku nacieki w oponie twardej rozwijają się zwykle przez ciągłość z przyległych kości czaszki, mogą mieć charakter wielogniskowy bądź postać jednego litego guza. Nacieki często uciskają lub penetrują w utkaniu nerwów czaszkowych, zwłaszcza wzrokowych, w skrzyżowanie wzrokowe, przysadkę mózgową czy w zatoki jamiste.

Szczególnej uwagi wymagają nacieki rozwijające się w oponie twardej kanału kręgowego – przyjmują postać guzów. Stwierdza się je u 0,2% chorych przy rozpoznaniu chłoniaka. W dalszym przebiegu choroby ich częstość wzrasta. Stwierdzane są u 30-40% chorych ze szpiczakiem. Mogą wystąpić w każdym odcinku kanału kręgowego, ale na ogół umiejscowione są w odcinku piersiowym.

W kanale kręgowym pojawiają się też nacieki szpiczakowe wywodzące się z kręgów i chłoniakowe – z węzłów przykręgosłupowych. Nacieki szpiczakowe prowadzą często do zniszczenia kręgów i przemieszczenia odłamów kostnych, tak że uciskają na rdzeń bądź korzenie rdzeniowe.

### LEUKOSTAZA

Leukostaza oznacza gromadzenie się komórek chłoniakowych w świetle naczyń. Ma różne nasilenie, do praktycznie całkowitego wypełnienia wszystkich naczyń widocznych w mózgowiu i rdzeniu kręgowym. Szczególną predylekcją do leukostazy wykazują naczynia okolic okołokomorowych, wzgórze, mózdzku i opon miękkich. Istotną rolę w rozwoju leukostazy odgrywa aktywacja cząstek adhezyjnych na powierzchni blastów i komórek śródbłonka. Ze strony komórek nowotworowych do cząstek takich należy NCAM (neural cell adhesion molecule), cząstka adhezyjna CD44.

Leukostazy nie należy mylić z chłoniakiem śródnaczyniowym. Nasilenie leukostazy pozostaje w ścisłej korelacji z wysokością leukocytozy we krwi obwodowej i wielkością komórek nowotworowych.

W przypadkach z leukocytozą przekraczającą  $100 \times 10^9/l$  w mózgowiu mogą wystąpić rozległe, zlewające się skupiska komórek nowotworowych wewnątrz masywnych ognisk krwotocznych. Zjawisko to jest następstwem opisanych wcześniej wzajemnych zależności między naciekami i skazą krwotoczną – zwykle małopłytkowością. Nacieki takie zachowują się klinicznie jak rozległe krwotoki mózgowie.

## OBRAZ KLINICZNY

### MENINGOZA

Meningoza jest najistotniejszym z klinicznego punktu widzenia neurologicznym powikłaniem chłoniaka układowego. Zwykle objawia się bólami głowy, nudnościami i wymiotami. Niekiedy dominują zaburzenia świadomości – senność bądź niepokój. Meningoza chłoniakowa rozwija się na ogół ostro. Uszkodzeniu ulegają nerwy czaszkowe, zwłaszcza II, III, IV i VI oraz nerw VII. Objawy meningozy mogą wystąpić w każdym okresie choroby podstawowej, u wielu pacjentów z chłoniakiem są pierwszym wykładnikiem nawrotu choroby.

Meningoza u części chorych jest dyskretna, objawia się np. tylko bólami głowy, bez objawów oponowych. Łatwo jest przeoczyć meningozę, przypisując niepełny zespół jej objawów innej przyczynie, związanej z chorobą podstawową: niedokrwistości, zaburzeniom metabolicznym, zakażeniami, chemio- czy radioterapii. Meningoza sklepiści mózgu ujawnia się klinicznie bardzo rzadko, częściej w szpiczaku mnogim ze względu na typową lokalizację ognisk szpiczakowych w kościach płaskich czaszki. Można ją podejrzewać, jeśli u chorego wystąpią zaburzenia orientacji, senność, niekiedy niedowład ograniczony do jednej kończyny lub jej części, ogniskowe napady padaczkowe.

Na ogół meningoza nie jest na tyle nasilona, by doprowadzić do ostro narastającego wodogłowia z cechami ciasnoty śródczaszkowej.

Meningoza rozwijająca się w kanale kręgowym przyjmuje postać bólów pleców, wielopoziomowej radikulopatii, niekiedy postępującej poliradikuloneuropatii.

### USZKODZENIE NERWÓW CZASZKOWYCH

W chłoniakach jest ono zwykle następstwem nacieczenia pnia nerwu przez nowotwór rozwijający się w oczodole, zatokach obocznych nosa, przestrzeni przy- i pozagardłowej szyi. Najczęściej uszkodzeniu ulegają nerwy gałkoruchowe, twarzowy i podjęzykowy. Stosunkowo częstym zjawiskiem jest zespół Hornera. U chorych ze szpiczakiem mnogim może dojść do uszkodzenia praktycznie wszystkich nerwów czaszkowych, leżą one bowiem w sąsiedztwie kości czaszki bądź przechodzą przez jej kanały i otwory.

### NACIEKI W OPONIE TWARDEJ

Tego typu nacieki zdarzają się w czaszce rzadko. Rozwijając się na podstawie, wywołują objawy ze strony sąsiednich nerwów czaszkowych. Lokalizacja na sklepiści prowadzi do napadów padaczkowych, ograniczonych niedowładów i zaburzeń afatycznych.

Szczególnej uwagi wymagają lite nacieki rozwijające się w kanale kręgowym. Objawiają się one klinicznie jako guzy zewnętrz- lub podtwardówkowe (patrz rozdział „Nowotwory kanału kręgowego”). U chorych na szpiczaka mnogiego objawy neurologiczne wynikają poza naciekami także ze zniszczenia kręgów i przemieszczenia odłamów kostnych, wywołujących



ucisk na rdzeń bądź korzenie rdzeniowe. Duża dynamika narastania objawów chłoniaka w kanale kręgowym zwykle zacie-  
ra podział symptomatologii na fazę korzeniową i rdzeniową.  
O powodzeniu terapii przesądza szybkość rozpoznania.

### KRWOTOKI DO OUN

Symptomatologia kliniczna krwotoków do OUN w chłoniakach niezaiarnicznych o wysokiej złośliwości różni się istotnie od na ogół pojedynczego, występującego zwykle w jądrach podstawy krwotoku w następstwie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Ze względu na to, że krwawienie rozwija się najczęściej równolegle w kilku miejscach, trudno uchwycić ogniskowe objawy neurologiczne. Stan chorego szybko się pogarsza, dochodzi do utraty przytomności, wymiotów, przeżeń, zaburzeń oddychania. Pierwszym objawem mogą być napady padaczkowe. Zanim chory zapadnie w głęboką śpiączkę, można zaobserwować asymetrię w ruchach obronnych kończyn bądź w szybkości ich opadania na niekorzystnej stronie porażonej. U chorych w głębokiej śpiączce pomocne w rozpoznaniu jest badanie dna oka, w którym stwierdza się wybroczyny krwotoczne.

Wyjątkowo rzadko opisywane są krwiaki przymózgowe, nad- i podtwardówkowe, które szybko prowadzą do objawów ciasnoty śródczaszkowej.

Krwawienia do kanału kręgowego opisywane są znacznie rzadziej niż śródczaszkowe. Niekiedy bywają, niestety, wynikiem nieprzemysłanego nakłucia lędźwiowego w okresie wyraźnych zaburzeń hemostazy. Prowadzą błyskawicznie do całkowitego poprzecznego porażenia rdzenia kręgowego.

### ZESPÓŁ NADMIERNEJ LEPKOŚCI

Zespół ten występuje w hiperleukocytarnych chłoniakach niezaiarnicznych o wysokiej złośliwości, zależy od liczby i objętości krwinek białych (leukokryt) oraz ich zmniejszonej odkształcalności. Objawy mogą rozwinąć się w chłoniakach, w których blasty osiągną objętość 190-250 fl. Ponieważ czynnikiem reologicznie ochronnym jest niedokrwistość, objawy kliniczne mogą się rozwinąć nagle dopiero po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych. U chorych na szpiczaka mnogiego przyczyną zespołu nadmiernej lepkości jest wysokie stężenie białka monoklonalnego.

Za zespołem nadmiernej lepkości przemawiają bóle głowy, narastające zaburzenia świadomości, rzadziej objawy ogniskowe.

### STRATEGIA DIAGNOSTYCZNA

Przystępując do ustalenia przyczyn objawów neurologicznych u chorych z rozpoznaniem chłoniakiem układowym, należy uwzględnić polietiologiczny charakter zmian leżących u podłoża zespołu neurologicznego. Oznacza to, że prawdopodobnie badaniem rozstrzygającym będzie ocena płynu mózgowo-rdzeniowego, niemniej w pierwszej kolejności trzeba wykluczyć zmiany śródmózgowe, które grożą ciasnotą śródczaszkową (krwotok śródmózgowy, krwiak przymózgowy, ropień mózgu). W tym celu należy wykonać badanie TK mózgowia, a po wyłączeniu przeciwwskazań (m.in. jawna skaza krwotoczna, zaburzenia w układzie krzepnięcia, miejscowe skórne zmiany infekcyjne) – nakłucie lędźwiowe.

### BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego należy do najważniejszych badań w diagnostyce powikłań neurologicznych w niezaiarnicznych chłoniakach o wysokiej złośliwości. Odgrywa decydującą rolę w rozpoznawaniu meningozy, a także każ-

dej innej formy nacieków w OUN ograniczonych do opon. Należy posłużyć się podobnymi badaniami jak w rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka OUN, mając też na uwadze problemy różnicowe. Dowodem zajęcia układu nerwowego jest wykrycie blastów w badaniu cytologicznym, zwłaszcza w cytometrii przepływowej. Ta ostatnia metoda jest dziś standardem diagnostycznym. Celem analizy płynu mózgowo-rdzeniowego jest też poszukiwanie choroby resztkowej, jeśli to uzasadnione – metodami molekularno-genetycznymi. Wyniki badań są wskaźnikiem remisji w układzie nerwowym albo przeciwnie – wznowy wymagającej leczenia. Pojawienie się odczynu granulocytarnego jest dobrym czynnikiem prognostycznym.

Stężenie białka ulega zwykle umiarkowanemu wzrostowi. Immunoelktroforeza pozwala na rozpoznanie syntezy białka monoklonalnego w OUN u chorych ze szpiczakiem mnogim. Istotnym wykładnikiem zaburzenia funkcji bariery krew-mózg wywołanego naciekami nowotworowymi jest wyraźny wzrost stężenia albuminy i transtyretyny zależnej od bariery. Oznaczanie stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny jest przydatne w ocenie dynamiki meningozy i odczynu zapalnego po chemioterapii dokanałowej.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego ma decydujące znaczenie w różnicowaniu meningozy, krwawienia podpajęczynówkowego i zakażeń w OUN. Należy pamiętać, że powikłania te mogą ze sobą współwystępować. Krwisty płyn mózgowo-rdzeniowy nie wyklucza skąpoobjawowej meningozy. W neuroinfekcjach bakteryjnych i grzybiczych obserwuje się znacznie wyższe stężenie białka niż w meningozie. W kryptokokozie opon wynosi ono do 300 mg/dl, głównie jest to białko w klasie IgG. Typowa dla tej infekcji cytoza (do kilku tysięcy w mikrolitrze) może być znacznie niższa u chorych z zaburzeniami odporności. Aspergillozę potwierdzają posiewy i oznaczenia miana przeciwciał.

### BADANIE TK

Badanie TK umożliwia rozpoznanie śródczaszkowych ognisk krwotocznych i ropni mózgu. Jest przydatne w ocenie masywnych nacieków śródczaszkowych w oponie twardej i sąsiadujących z nią przestrzeniach. W badaniu tym nie udaje się ujawnić meningozy, także rozległej, nawet po podaniu środka kontrastowego.

### BADANIE MR

Badanie to pozwala ujawnić meningozę, choć nie we wszystkich przypadkach. Nacieki w oponach miękkich ulegają silnemu wzmocnieniu kontrastowemu, w obrazach T1-zależnych są silnie hiperintensywne w porównaniu z płynem mózgowo-rdzeniowym. MR jest badaniem z wyboru w rozpoznawaniu wewnątrzkanałowych nacieków nowotworowych, zmian kostnych w szpiczaku mnogim i powikłań krwotocznych. Jest też przydatne w diagnostyce zakażeń OUN.

### RÓŻNICOWANIE

Rozpoznanie różnicowe chłoniaków przerzutowych do OUN ma podwójny charakter. Z jednej strony dotyczy różnicowania chłoniaków z innymi chorobami, z drugiej zaś – powikłań neurologicznych związanymi z samym chłoniakiem. Różnicowanie powikłań neurologicznych u chorych z rozpoznaniem chłoniakiem jest tylko pozornie łatwe ze względu na ich różnorodność i częste współwystępowanie. Najważniejsze choroby i powikłania, jakie trzeba uwzględnić w diagnostyce różnicowej przerzutowych chłoniaków do OUN, przedstawia tabela 2.

## Tabela 2. Diagnostyka różnicowa chłoniaków przerzutowych do OUN

### Inne niż chłoniak choroby OUN (objawy neurologiczne jako pierwsza manifestacja)

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- nowotwory pierwotne i przerzutowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych
- przerzuty nowotworów litych (podstawa mózgu, kości czaszki, kręgi i kanał kręgowy)
- samoistny krwotok śródmózgowy (nietyпова lokalizacja w chłoniaku)
- udar żylny i zakrzep zatok opony twardej
- uszkodzenie nerwu twarzonego (w chłoniaku bywa obustronne)

### Powikłania neurologiczne u chorych z chłoniakiem

- meningoza chłoniakowa
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- ukrwotocznione śródmózgowe nacieki chłoniakowe
- ropień mózgu (często aspergilowy)
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
- powikłania po leczeniu
  - po chemioterapii (mikroangiopatia mineralizująca)
  - popromienne (encefalopatia, cerebelopatia popromienna, mielopatia)

## LECZENIE

### CHEMIOTERAPIA

U chorych na chłoniaki nieziarnicze o wysokiej złośliwości z zajęciem OUN stosowana jest chemioterapia systemowa i dokanałowa, a u pozostałych chorych – chemioterapia systemowa i leczenie zapobiegające rozwojowi nacieków w OUN, w tym dokanałowe.

#### ● Leczenie systemowe

W chemioterapii systemowej chłoniaków stosowane są różne cytostatyki, przede wszystkim wysokie dawki metotreksatu i arabinozyd cytozyny, a ponadto cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna w skojarzeniu z prednizonem (w schemacie CHOP). W ostatnich latach wprowadzono przeciwciała monoklonalne anty CD20 – rytuksymab.

#### ● Leczenie dokanałowe

Dokanałowo chorzy otrzymują także wysokodawkowany arabinozyd cytozyny lub jego postać liposomalną i metotreksat w połączeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem.

#### ● Profilaktyka dokanałowa

Profilaktyka dokanałowa jest problemem złożonym. Czynniki ryzyka zajęcia układu nerwowego jest wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej i przynajmniej dwumiejscowa lokalizacja pozawęzłowa chłoniaka, zwłaszcza zajęcie jądra. U chorych z tymi czynnikami ryzyka profilaktykę dokanałową należy rozpocząć równoległe z leczeniem indukującym remisję hematologiczną, bez względu na wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego. U pozostałych chorych możliwa

jest postawa wyczekująca, ponieważ jednak w żadnym typie nieziarniczego chłoniaka o wysokiej złośliwości nie można wykluczyć ryzyka nacieków chłoniakowych w OUN, uzasadnione jest rozważenie profilaktyki we wszystkich przypadkach tych chłoniaków, bez względu na obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, tym bardziej że ich wykrycie zmienia profilaktykę w terapię.

### RADIOTERAPIA

Stosuje się napromienianie całego mózgowia metodą frakcjonowaną. Powinno się je rozważyć w postępowaniu terapeutycznym, po zakończeniu indukującego leczenia chemioterapeutycznego (uwrażliwia tkankę nerwową na cytostatyki, zwiększając ryzyko jatrogennego uszkodzenia OUN). Jest postępowaniem rutynowym u chorych z naciekami litymi w celu zmniejszenia masy guza. Dotyczy to zwłaszcza guzów w kanale kręgowym, przebiegających z blokiem pasażu płynu mózgowo-rdzeniowego.

### ROKOWANIE

W rokowaniu u chorych z nieziarniczymi chłoniakami o wysokiej złośliwości praktycznie najistotniejsze znaczenie ma zajęcie układu nerwowego. Wprawdzie wysokodawkowe schematy leczenia systemowego zmniejszają ryzyko objawów neurologicznych, nadal jednak u ponad 70% chorych do zajęcia układu nerwowego dochodzi już podczas pierwszej systemowej indukcji remisji, zwykle w ciągu kilku, a najpóźniej kilkunastu miesięcy. Przebieg choroby jest niepomyślny, ryzyko zgonu wzrasta u chorych z wczesną manifestacją neurologiczną mimo leczenia układowego. Przeżycie 2-3-letnie u chorych agresywnie leczonych należy do rzadkości, średnio to kilka miesięcy.

### PODSUMOWANIE

- Pierwotny chłoniak OUN (PCOUN) jest terminem topograficznym. Wprawdzie najczęściej kryje się pod nim chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), ale PCOUN może rozwinąć się także w postaci chłoniaków nieziarniczych.
- Ryzyko PCOUN znacznie zmalało po wprowadzeniu bardzo aktywnych i skutecznych schematów leczenia antyretrowirusowego. PCOUN pozostaje jednak najczęstszą przyczyną uszkodzenia OUN u osób z AIDS. Trzeba się liczyć z narastającym problemem PCOUN w coraz większej grupie chorych po przeszczepieniach narządowych.
- Zajęcie OUN należy do najgroźniejszych następstw ostrych białaczek i chłoniaków układowych. Stanowi integralną część obrazu klinicznego tych chorób. Nierzadko powikłania neurologiczne wyprzedzają ujawnienie się choroby podstawowej.
- Pierwotne i przerzutowe chłoniaki OUN są szczególnie wrażliwe na radio- i chemioterapię. PCOUN jest szczególnie wrażliwy na glikokortykosteroidy, choć efekt ma charakter przejściowy.
- Zapobieganie i zwalczanie powikłań neurologicznych, zwykle decydujące o przeżyciu, musi stać się rutynowym postępowaniem u każdego chorego na chłoniaka OUN. ◀