

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego: ocena metod leczenia w ewolucji od 2000 roku

Streszczenie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) jest rzadkim typem chłoniaka pozawęzłowego umiejscowionego w samym mózgowiu, oponach mózgowych lub gałce ocznej. Stanowi około 3% rozpoznań wszystkich guzów mózgu oraz 2-3% chłoniaków nie-Hodgkina. Ponad 95% chłoniaków pierwotnych mózgu stanowi chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), ale rokowanie pacjentów jest znacznie gorsze niż DLBCL w innych lokalizacjach. Nie ma ustalonego standardu postępowania dla tej nielicznej grupy chorych. Istnieje zgoda, co do celowości zastosowania wysokich dawek metotreksatu. Brak jest natomiast jednoznacznych zaleceń co do postępowania terapeutycznego.

Celem tej analizy było utworzenie bazy danych chorych na PCNSL leczonych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego w latach 2000-2013 i porównawcza ocena wyników leczenia z zastosowaniem czterech wiodących i istotnie różnych programów terapeutycznych. Analizie poddano również wartość rokowniczą wybranych zmiennych klinicznych opisywanych w literaturze i ich wpływ na przeżycie całkowite i czas wolny od progresji w badanej grupie chorych.

Analiza retrospektywna objęła 91 pacjentów z rozpoznaniem PCNSL leczonych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie w latach 2000-2013. Mediana czasu obserwacji wyniosła 366 dni (19-3251). W badanej grupie było 50 (55%) kobiet. Mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (19-79). W analizowanej grupie 43 (48%) chorych było w złym i bardzo złym stanie klinicznym ECOG 3-4. W trakcie opracowywania danych udało się wyodrębnić grupy terapeutyczne leczenia radykalnego i paliatywnego. Z grupy leczenia radykalnego wyodrębniono 3 podgrupy opierając się na:

- zastosowaniu chemioterapii wielolekowej CHOP i CHOP-podobne z HD-MTX $\geq 1,5\text{g/m}^2$ (CHOP(podobne)/HD-MTX)

- zastosowaniu HD-MTX $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ w monoterapii lub z HD-Ara-C (HD-MTX \pm HD-Ara-C)
- zastosowaniu chemioterapii wielolekowej CHOP i rytuksymabu (R-CHOP) z HD-MTX $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ (R-CHOP/HD-MTX).

Pacjenci niespełniający powyższych kryteriów radykalności leczenia włączeni zostali do grupy leczenia paliatywnego.

Opisana grupa chorych jest w pełni reprezentatywna i zbliżona cechami klinicznymi do pacjentów opisywanych w piśmiennictwie. Zastosowanie HD-MTX w dawce $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ w grupie leczenia radykalnego wiąże się ze znamiennej statystycznie poprawą parametrów przeżycia całkowitego (OS) i czasu wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do grupy leczenia paliatywnego. 3-letnie OS w grupie leczenia radykalnego 51% (95%CI:37;64), w grupie leczenia paliatywnego 3% (95%CI:0;9)(p=0,00). 3-letni PFS odpowiednio 45% (95%CI:32;57) i 3% (95%CI:0;9)(p=0,00). Wśród schematów leczenia radykalnego najbardziej skuteczny wydaje się program R-CHOP/HD-MTX. 3-letnie OS po leczeniu tym programem wyniosło 63% (95%CI:41;85)(p=0,00). Mediana OS w tej grupie pacjentów to 3,36 lat. Zastosowanie WBRT miało korzystny wpływ na poprawę parametrów przeżycia pacjentów z PCNSL. Mediana OS pacjentów po zastosowaniu WBRT i bez wyniosła odpowiednio 2,4 i 0,26 lat (p=0,00). Dostępne dane nie pozwoliły na ocenę wpływu radioterapii na funkcje poznawcze pacjentów. Wykazano korzyść terapeutyczną chirurgicznej resekcji guza w trakcie leczenia. 3-letnie przeżycie całkowite pacjentów po radykalnej resekcji guza wyniosło 65% (95%CI:44;86) w porównaniu do 13% (95%CI: 3;23) dla pacjentów po zabiegu fragmentarycznym (biopsja stereotaktyczna)(p=0,00). Wykazano korzystne znaczenie rokownicze dobrego stanu pacjentów. W grupie ECOG ≤ 1 3-letnie OS wyniosło 71% (95%CI:55;89), w grupie ECOG > 1 zaledwie 12% (95%CI:4;21)(p=0,00). Podobne znaczenie wykazano dla wieku ≤ 50 lat w porównaniu do wieku > 50 lat. 3-letnie OS wyniosło odpowiednio 55% (95%CI:29;77) i 28%(95%CI:18;39)(p=0,01). Potwierdzono znaczenie rokownicze systemu IELSG w analizowanej grupie chorych uzyskując wyniki zbliżone do opisywanych w literaturze.

Zebrana i poddana analizie grupa chorych stanowi według mojej wiedzy najliczniejszą retrospektywną bazę danych pacjentów z rozpoznaniem PCNSL opisanych w Polsce.

Obserwacja retrospektywna wiąże się z szeregiem znanych ograniczeń. W okresie obserwacji zmieniały się procedury diagnostyczne, podejście do pacjentów jak i schematy terapeutyczne. Pomimo tego udało się wykazać znaczącą poprawę w zakresie OS i PFS u pacjentów leczonych HD-MTX $\geq 1,5\text{g/m}^2$, zwłaszcza w grupie ≤ 50 roku życia, w dobrym stanie klinicznym ECOG ≤ 1 i z nielicznymi czynnikami złego rokowania IELSG < 2 . Wszystkie główne wnioski odznaczały się wysoką znamiennością statystyczną.

Słowa kluczowe: pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego, metotreksat, przeżycie całkowite, czas wolny od progresji