

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Eva Koubská**

Lymfom centrálního nervového systému v obraze magnetické  
rezonance

Magnetic resonance imaging of central nervous system lymphoma

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Hana Malíková, Ph.D.

Praha, 2019

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 29. 8. 2019

MUDr. Eva Koubská

Identifikační záznam:

KOUBSKÁ, Eva. Lymfom centrálního nervového systému v obraze magnetická rezonance.

[Magnetic resonance imaging of central nervous system lymphoma]. Praha, 2019. 63 s., 2 příl.

Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta. Školitel Malíková, Hana.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce doc. Haně Malíkové, která mě trpělivě provázela mými prvními krůčky ve světě radiologie a ukazovala mi jeho krásy. Později se stala mojí školitelkou a odborně mě vedla celým studiem a zároveň mi byla oporou i v mém osobním životě.

Dále bych chtěla poděkovat také ostatním svým učitelům, kteří mě inspirovali a pomohli mě nasměrovat tam, kde jsem nyní.

Velký dík patří mé rodině. Bez jejich podpory by mé studium bylo nesrovnatelně obtížnější.

## **OBSAH**

Seznam zkratk.....	6
Úvod.....	7
Cíle a hypotézy.....	17
Soubor a metody.....	19
1. Výběr pacientů.....	19
2. MR metody.....	21
3. Statistika.....	28
Výsledky.....	30
1. Soubor pacientů.....	30
2. Grafický obraz PCNSL na vstupním vyšetření.....	32
3. Vývoj MR nálezu u PCNSL na dalších MR vyšetřeních před potvrzením diagnózy.....	34
4. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a SCNSL.....	35
5. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a GBM.....	35
6. Kasuistiky.....	42
7. Odpovědi na stanovené hypotézy.....	49
Diskuse.....	50
Závěr.....	61
Abstrakt.....	62
Summary.....	63
Seznam literatury.....	64
Přílohy.....	74
1. Seznam publikací	
2. Jednotlivé publikace vzniklé v souvislosti s touto prací	

## **SEZNAM ZKRATEK**

ADC – apparent diffusion coefficient

AIDS – syndrom získaného selhání imunity

CBV – celkové množství krve v mozku

CNS – centrální nervový systém

CNSL – lymfom centrálního nervového systému

CT – computerized tomography, výpočetní tomografie

DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom

DWI – difuzně vážený obraz

EBV – virus Epstein-Baarové

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

FSE – fast spin echo

GBM – glioblastom

HEB – hematoencefalická bariéra

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

HL – Hodgkinův lymfom

KL – kontrastní látka

MR – magnetická rezonance

NAA – N-acetylaspartát

PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému

PET – pozitronová emisní tomografie

SCNSL – sekundární lymfom centrálního nervového systému

SD – směrodatná odchylka

SE – spin echo

SWI – susceptibilně vážený obraz

T1 WI – T1 vážený obraz

T2 WI – T2 vážený obraz

WHO – světová zdravotnická organizace

## ÚVOD

Lymfom centrálního nervového systému (CNSL) je agresivní, vzácně se vyskytující neoplazma. Postižení centrálního nervového systému (CNS) lymfomem může být buď primární, nebo sekundární v rámci systémového lymfomu. Dříve se v literatuře pro sekundární mozkový lymfom rovněž používal výraz metastatický lymfom.

Primární lymfom CNS (PCNSL) postihuje výhradně mozek, mozkové obaly, míchu a oko a v současné době představuje přibližně 2-5 % primárních maligních mozkových tumorů a až 1 % non-Hodgkinových lymfomů (Haldorsen I. et al., 2011; Villano J. et al., 2011; Sierra del Rio M. et al., 2009; van der Sanden G. et al., 2002). U imunokompetentních pacientů postihuje častěji starší osoby (medián mezi 57 a 67 let), v současné době téměř se stejným podílem mužů a žen (Shiels M. et al., 2016; Partovi S. et al., 2014). Imunokompromitovaní pacienti (typicky pacienti s AIDS či po orgánových transplantacích) mají výrazně vyšší riziko PCNSL v porovnání s imunokompetentními pacienty a většinou se u nich onemocnění projeví v mladším věku (Shiels M. et al., 2016). Ve skupině imunokompromitovaných pacientů došlo k výraznému nárůstu incidence PCNSL od 70. do 90. let minulého století v souvislosti s epidemií AIDS, ale díky vysoce účinné antiretrovirové terapii (Highly Active Antiretroviral Therapy) incidence opět klesla (Shiels M. et al., 2016; Schabet M., 1999). Oproti tomu u imunokompetentních pacientů ve věkové skupině nad 65 let incidence již desetiletí plynule narůstá, zřejmě v souvislosti s vyšším dožíváním a lepšími diagnostickými možnostmi (Eloranta S. et al., 2018; Shiels M. et al., 2016; Haldorsen I. et al., 2007).

PCNSL se sice vzhledem k lokalizaci a možnostem léčby řadí mezi tumory mozku (Louis D. et al., 2016), jedná se ale o hematologický tumor, který CNS pouze infiltruje. Histologicky se v naprosté většině případů PCNSL jedná o difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), vzácně může jít i o Burkittův lymfom, T-lymfom, indolentní lymfomy,

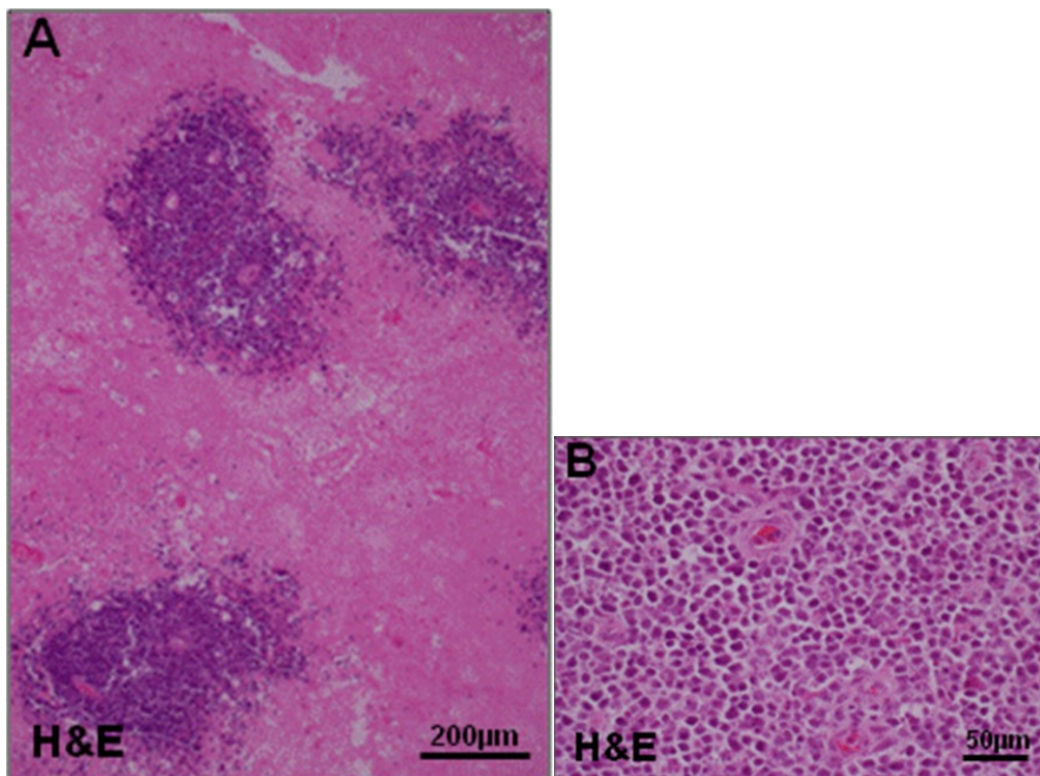
anaplastický velkobuněčný lymfom či Hodgkinův lymfom (HL) (Bhagavathi S. a Wilson J., 2008; Da Silva A. et al., 2006).

Přesná patogeneze PCNSL není dosud známá. Vzhledem k nepřítomnosti lymfatické tkáně v CNS (kromě meningeálních lymfatických cév) je nepravděpodobný vznik primárního lymfomu přímo v mozkové tkáni. Existuje několik teorií vysvětlujících vznik PCNSL. Podle jedné z teorií dochází k maligní transformaci mimo CNS a až následně dojde k vycestování tumorózních buněk do CNS, kde se ukryjí v relativně imunoprivilegovaném prostředí a mohou se zde nerušeně množit (DeAngelis L., 1999). Pro tuto teorii by mohly svědčit zcela raritní případy systémového relapsu PCNSL s nálezem klonální příbuznosti s původním tumorem CNS (Fischer L. et al., 2010). Také identický způsob šíření PCNSL a sekundárního CNSL (SCNSL) mozkiem naznačuje původ PCNSL mimo CNS (Aho R. et al., 1993). Na rozdíl od imunokompetentních pacientů se prakticky u všech HIV pozitivních pacientů a také u části jinak imunokompromitovaných pacientů v patogenezi PCNSL uplatňuje virus Epstein-Barrové (EBV) (Bibas M. a Antinori A., 2009; Bhagavathi S. a Wilson J., 2008).

PCNSL vykazuje několik typických vlastností. Mikroskopicky se typicky šíří angiocentricky a infiltruje perivaskulární prostory (**Obr. 1**), odkud se šíří většinou difúzně dále do mozkové tkáně (Bhagavathi S. a Wilson J., 2008). PCNSL je onemocnění celého CNS, mikroskopicky lze infiltraci prokázat daleko za makroskopicky patrnou hranicí tumoru (Lai R. et al., 2002). U PCNSL zpravidla nedochází k neoangiogenezi (Hartmann M. et al., 2003). Hematoencefalická bariéra (HEB) je u PCNSL narušená na podkladě změněné struktury endotelu kapilár, endoteliální buňky jsou zde často ztenčené a fenestrovány, případně mohou až chybět (Molnár P. et al., 1999). Díky zvýšené permeabilitě HEB může po intravenózním podání kontrastní látky (KL) docházet k výraznému sycení tumoru při zobrazení výpočetní tomografií (CT) či magnetickou rezonancí (MR). PCNSL se může



projevit mizejícími či migrujícími lézemi. V klinické praxi je známé, že lymfomové léze většinou regredují po podání glukokortikoidů, ovšem v literatuře byly popsány i případy spontánní regrese lymfomových mozkových ložisek (Yamamoto J. et al., 2014; Partap S. a Spencer A., 2006; Al-Yamany M. et al., 1999; Alderson L. et al., 1996). Glukokortikoidy způsobují apoptózu lymfomových buněk a zároveň redukují permeabilitu HEB (Ostergaard L. et al., 1999; Weller M., 1999). Regrese po podání glukokortikoidů ovšem není specifická pouze pro PCNSL, vyskytuje se i u jiných patologií CNS, například u roztroušené sklerózy, akutní diseminované encefalomyelitidy, neurosarkoidózy a dalších onemocněních (Kelly C. et al., 2015).



**Obr. 1: Histologický obraz primárního CNS lymfomu, barvení hematoxylin - eosin.**

*Na Obr. A je patrné typické perivaskulární šíření, na Obr. B v detailu perivaskulární infiltrace lymfomovými buňkami v okolí cévy (zdroj: Grommes Ch. a DeAngelis L., 2017)*

Klinické symptomy závisí na lokalizaci tumoru, nejčastěji se PCNSL projevuje fokálním neurologickým deficitem, neuropsychiatrickými příznaky a bolestí hlavy, případně zvracením, při zvýšeném intrakraniálním tlaku. Někdy se může projevit také očními příznaky při intrabulbárním postižení (Bhagavathi S. a Wilson J., 2008). Epileptickými záchvaty se lymfomové onemocnění mozku projevuje jen zřídka, vysvětlení pro tento jev není zcela jednoznačné, jedno z možných vysvětlení je, že PCNSL většinou postihuje hlouběji uložené mozkové struktury (Han C. a Batchelor T., 2017).

Management PCNSL se liší od jiných tumorů mozku. Lymfom mikroskopicky infiltruje mozkové struktury daleko za makroskopicky patrnou hranicí tumoru (Lai R. et al., 2002), často jsou přítomné vícečetné či difuzní infiltrace, a především jde o hematoonkologické onemocnění, proto se v jeho léčbě neuplatňuje neurochirurgická resekce tumoru a léčba mozkového lymfomu se opírá především o chemoterapii, v některých případech v kombinaci s radioterapií (Grommes Ch. a DeAngelis L., 2017; Qian L. et al., 2017). K histologickému ověření, které je nutné před zahájením léčby, se zpravidla využívá stereotaktická biopsie, méně často otevřená mozková biopsie (Hoang-Xuan K. et al., 2015).

Stereotaktická biopsie (**Obr. 2**) je málo invazivní a poměrně bezpečná metoda vhodná k získání vzorku mozkového tumoru (Kreth F. et al., 2001), i když u pacientů se SCNSL může být provázena větším rizikem krvácivých komplikací (Malíková H. et al., 2014). Před biopsií je v případě podezření na PCNSL vhodné vyhnout se podání glukokortikoidů, protože regrese ložisek může vést k falešně negativnímu výsledku biopsie a následnému oddálení adekvátní léčby (Malíková H. et al., 2014). Zobrazovací metody hrají zásadní roli v iniciální diagnostice mozkového lymfomu, jelikož jsou to právě ony, které musí vyslovit podezření na mozkový lymfom a správně pacienta nasměrovat k histologickému ověření stereotaktickou

biopsií. Je tedy nutné odlišit PCNSL od jiných patologických procesů CNS, jako je glioblastom (GBM) a mozková metastáza/metastázy.

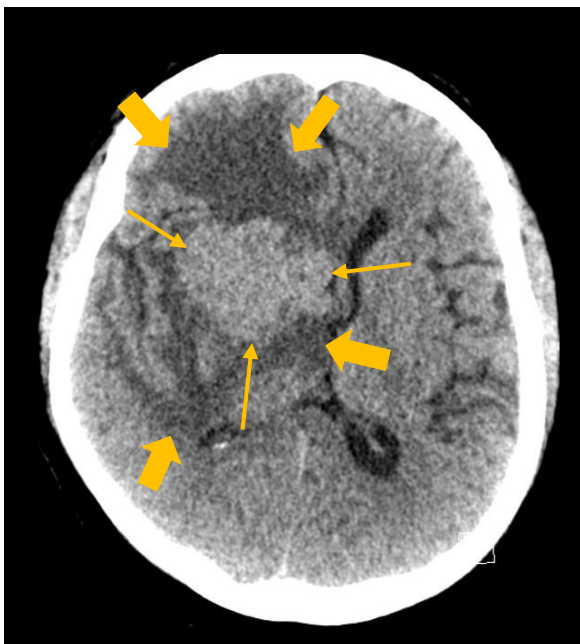


***Obr. 2: Schéma stereotaktické biopsie (Leksell Stereotactic System).***

GBM je nejzávažnějším a také nejčastějším typem gliomu, představuje přibližně 50 % difuzních gliomů. Dle nové WHO klasifikace mozkových tumorů se GBM dělí na primární typ (90 %) a sekundární typ (10 %), který vzniká malignizací (up-gradingem) předchozího low-grade gliomu (Louis D. et al., 2016). Pro GBM je typický rychlý růst a podobně jako u PCNSL také infiltrace za hranici sytící se složky (Ricard D. et al., 2012; Stupp R. et al., 2005). V případě GBM je metodou terapeutické volby chirurgická resekce a následná komplexní onkologická léčba (Aoki T. et al., 2007). I přes veškerou léčbu je ale prognóza GBM velice nepříznivá, medián přežití je pouze 14-16 měsíců (Nørøxo D. et al., 2016).

Mozkové metastázy se vyskytují u 10-20 % dospělých onkologických pacientů a jsou desetkrát častější než primární tumory mozku (Lin X. a DeAngelis L., 2015). V případě metastáz se opět u solitárních metastáz nejčastěji přistupuje k chirurgické resekci, ale není vyloučena ani radioterapie. U mnohočetných metastáz lze v terapii přistoupit ke stereotaktické radioterapii Leksellovým gama nožem nebo k celkovému ozáření mozku, záleží na počtu a velikosti metastáz (Lin X. a DeAngelis L., 2015). V některých případech lze největší metastázu resekovat a ostatní drobné ozářit (Lin X. a DeAngelis L., 2015).

Stěžejní zobrazovací vyšetření, dnes již zcela standardní, je MR vyšetření s intravenózním podáním gadoliniové KL (Han C. a Batchelor T., 2017). Pokud pacient přichází s akutním nástupem klinických obtíží nebo akcelerací chronických potíží, bývá často zaslán k akutnímu CT vyšetření. V CT obraze (**Obr. 3**) může být lymfomové postižení mozku nativně vyšší denzity, po aplikaci jodové KL se zpravidla sytí, na CT rovněž může být



**Obr. 3:** CNS lymfom v obraze CT.

Na nativním CT vyšetření se zobrazuje denzní ložisko (tenké šipky) s velkým perifokálním edémem (široké šipky).

zachycen mozkový edém (Haldorsen I. et al., 2011). Metodou zobrazovací volby u mozkového lymfomu, jak už bylo zmíněno výše, je však vyšetření MR, proto se níže budeme věnovat převážně jemu. Standardní diagnostický protokol zobrazení mozku se obvykle opírá o zobrazení mozku v T2 vážených obrazech (T2 WI) včetně FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), T2 star či SWI (susceptibility weighted imaging) zobrazení; v T1 vážení (T1 WI) včetně aplikace gadoliniové KL a DWI (diffusion weighted imaging). Některá pracoviště již do standardního protokolu zařazují i vyšetření mozkové perfuze po aplikaci gadoliniové kontrastní látky (Hartmann M. et al., 2003), popřípadě i spektroskopii, která umožňuje stanovit jednotlivé metabolity v mozku.

V literatuře se obvykle uvádějí následující klasické zobrazovací charakteristiky PCNSL u imunokompetentních pacientů: zpravidla solitární, dobře ohraničená léze supratentoriálně, často v blízkosti mozkových komor (Haldorsen I. et al., 2011). U přibližně 20-40 % pacientů jsou popisovány vícečetné léze (Haldorsen I. et al., 2011). Byly popsány i případy difuzní infiltrace mozku - lymphomatosis cerebri (Yu H. et al., 2017). Léze by typicky měly dosahovat na meningeální či ependymální povrch mozku (Haldorsen I. et al., 2011). Na nativním MR vyšetření jsou léze většinou popisovány jako hypo- až isosignální na T1 WI, na T2 WI mohou být díky velké buněčnosti až hyposignální v porovnání s šedou hmotou (Haldorsen I. et al., 2011). Díky porušené HEB se léze po podání KL zpravidla výrazně sytí, nesyťící se léze jsou vzácné, ale také byly popsány (Küker W. et al., 2005). U imunokompetentních pacientů se sycení popisuje většinou jako homogenní (Haldorsen I. et al., 2011). U imunokompromitovaných pacientů (především u HIV pozitivních) by se častěji měly vyskytovat vícečetné centrálně nekrotické léze, které by se měly sytit nehomogenně, nebo prstenčité (Haldorsen I. et al., 2011). Krvácení či kalcifikace v lézích jsou popisovány vzácně (Haldorsen I. et al., 2009). Na difuzně vážených obrazech (DWI), které zobrazují změny signálu na základě stupně volnosti difuze vody v tkáních, je díky velké buněčnosti

PCNSL a velkému poměru jader k cytoplazmě často patrná restrikce difuze (Senocak E. et al., 2010; Calli C. et al., 2006). Vzhledem k absenci neovaskularizace, ale propustné HEB a tedy následnému úniku kontrastní látky do intersticia bývá při perfuzním MR vyšetření popisován snížený objem protékající krve, tumor by tedy neměl jevit známky hyperperfuze (cerebral blood volume – CBV) (Hartmann M. et al., 2003). Při MR spektroskopii, která umožňuje neinvazivní hodnocení metabolitů vyšetřované tkáně a poskytuje tak informace o složení lézí, bývá u PCNSL popisována snížená koncentrace N-acetylaspartátu (NAA) a zvýšená koncentrace cholinu, lipidů a typická je přítomnost laktátu v solidní složce tumoru (Küker W. et al., 2005; Harting I. et al., 2003). I přes výše uvedené typické zobrazovací charakteristiky je obraz PCNSL velmi variabilní a v některých případech bývá velmi obtížné jeho odlišení od jiných lézí, především GBM, vzácněji i jiných primárních intrakraniálních tumorů, dále metastáz, ložisek demyelinizace a případně ischemií.

Postižení oka je poměrně časté, při cíleném vyšetření šterbinovou lampou se dá zjistit až u 25 % pacientů s PCNSL (Gündüz K. et al., 2006). Vzhledem k častému postižení oka je vhodné provést v případě dostupnosti oční vyšetření. Při prokázání postižení oka lze nahradit biopsii mozkové léze vitrektomií s následným histologickým ověřením (Eichler A. a Batchelor T., 2006).

K upřesnění rozsahu postižení CNS se doporučuje doplnit u všech pacientů vyšetření mozkomíšního moku a MR vyšetření míchy s intravenózním podáním KL (Han C. a Batchelor T., 2017). V době diagnózy CNSL má 2-8 % pacientů s původně zamýšleným PCNSL přítomné extrakraniální lymfomové postižení a jedná se tedy u nich o sekundární lymfom (Suh C. et al., 2019; Abrey L. et al., 2005). K vyloučení sekundárního postižení se doporučuje doplnit u všech pacientů PET/CT (pozitronová emisní tomografie) či CT hrudníku, břicha a pánve, v případě klinického podezření i CT nebo ultrazvukové vyšetření

krku, biopsii kostní dřeně a u mužů ultrazvukové vyšetření varlat (Han C. a Batchelor T., 2017), i když recentní studie Suh et al. přínos tohoto rutinního vyšetřování zpochybňuje (Suh C. et al., 2019).

Prognóza PCNSL je výrazně horší než u systémového DLBCL, účinná léčba je limitovaná především sníženou prostupností léčiv přes HEB (Qian L. et al., 2017). V současné době dlouhodobě přežívá kolem 40-50 % pacientů (Qian L. et al., 2017). Výrazně horší prognózu mají pacienti starší 50 let s pokročilým onemocněním a s komorbiditami (Grommes Ch. a DeAngelis L., 2017).

Léčba se v posledních desetiletích neustále vyvíjí, ale i vzhledem k vzácnosti PCNSL v současné době stále nepanuje shoda na optimální léčbě (Grommes Ch. a DeAngelis L., 2017). Základem léčby je vzhledem k dobré prostupnosti HEB metotrexát podávaný ve velkých dávkách. Metotrexát se nejčastěji používá jako součást kombinované chemoterapie, případně ještě v kombinaci s radioterapií (Qian L. et al., 2017). Radioterapie je v kombinaci s chemoterapií v léčbě PCNSL poměrně účinná, avšak především u starších pacientů může způsobovat poradiační poškození mozku, které se projevuje zhoršením kognitivních funkcí až rozvojem demence (DeAngelis L. et al., 2002). Z tohoto důvodu se v posledních letech od radioterapie v léčbě PCNSL ustupuje (Qian L. et al., 2017). Vzhledem k vlastnostem PCNSL se neurochirurgická resekce v léčbě PCNSL neuplatňuje, některé studie ale naznačují, že minimálně někteří pacienti se solitární, povrchově uloženou a dobře resekabilní lézí by z resekce tumoru mohli profitovat (Qian L. et al., 2017; Weller M. et al., 2012).

Při SCNSL dochází k infiltraci mozku, míchy, oka či mozkových obalů v rámci systémového lymfomu. Jedná se o komplikaci systémového lymfomu s vysokou mortalitou (Herr M. et al., 2014). K infiltraci CNS dochází u méně než 1 % indolentních systémových lymfomů a u méně než 5 % agresivních systémových lymfomů při podání CNS profylaxe

(Jahnke K. et al., 2006; Haioun C. et al., 2000). V případě Burkittova a lymfoblastového lymfomu či lymfomů HIV pozitivních pacientů dochází bez CNS profylaxe k sekundárnímu postižení CNS až v 50 % případů (Villa D. et al., 2010; Bernstein S. et al., 2009).

Histologicky se stejně jako u PCNSL jedná v naprosté většině případů o DLBCL, méně často může jít o Burkittův lymfom nebo T-lymfom, zcela vzácně i Hodgkinův lymfom (Grimm S. a Chamberlain M., 2011; Bierman P. a Giglio P., 2005).

V literatuře bývá typicky uváděno, že SCNSL na rozdíl od PCNSL u dvou třetin pacientů postihuje leptomeningy a pouze u jedné třetiny pacientů dochází k postižení samotného mozku (Haldorsen I. et al., 2011).



## CÍLE A HYPOTÉZY

Tato práce se zabývá hodnocením morfologického obrazu CNSL při vstupním MR vyšetření (v době první klinické manifestace onemocnění). Ačkoliv jsou v literatuře obecné charakteristiky lymfomového postižení mozku v morfologickém obraze MR obecně popsány (jak bylo uvedeno v „Úvodu“), z naší klinické zkušenosti se nám tyto charakteristiky nejevily dostatečně přesné a odpovídající, proto základním cílem práce je detailně rozpracovat morfologické MR charakteristiky u PCNSL a SCNSL a tyto morfologické charakteristiky navzájem porovnat. Dále u pacientů s PCNSL, u kterých jsou dostupná další MR vyšetření před definitivním histologickým ověřením diagnózy, sledovat vývoj grafického MR nálezu v čase.

Jak již bylo napsáno v „Úvodu“, v literatuře bývá typicky uváděno, že SCNSL na rozdíl od PCNSL u dvou třetin pacientů postihuje leptomeningy a pouze u jedné třetiny pacientů dochází k postižení samotného mozku (Haldorsen I. et al., 2011). Tento dlouhodobě přijímaný názor se nám z histologické podstaty onemocnění (ať PCNSL či SCNSL, stále jde o lymfom) nejevil pravděpodobný, a proto jsme se rozhodli otestovat naši odlišnou hypotézu:

### **Hypotéza č. 1:**

**PCNSL a SCNSL by z důvodu stejné histologické podstaty onemocnění měl mít rovněž stejné morfologické charakteristiky, tedy neměl by se v morfologickém obraze MR statisticky významně lišit.**

Obraz CNSL může být variabilní a někdy může imitovat jiné patologie, domníváme se ovšem, že na základě běžného morfologického MR vyšetření lze ve většině případů určit

správnou diagnózu a nasměrovat tak pacienta k ověření stereotaktickou biopsií. V literatuře nacházíme řadu studií, které se zabývají diferenciální diagnostikou PCNSL a GBM v obrazu MR při použití pokročilých technik jako je DWI, spektroskopie nebo mozková perfuze (Neska-Matuszewska M. et al., 2018; Vallée A. et al., 2018; Lin X. et al., 2016; Kicikngereeder P. et al., 2014; Lee S. et al., 2012; Harting I. et al., 2003). Ve světové peer-review literatuře jsme však nenalezli žádnou studii, která by srovnávala morfologické znaky PCNSL a GBM ve standardním morfologickém MR obraze, a která by byla široce využitelná v denní praxi. Domnívali jsme se, že oba mozkové tumory jsou morfologicky odlišitelné i bez použití pokročilých MR technik, a že lze stanovit morfologické znaky, které lze efektivně využít v běžné diagnostické praxi.

#### **Hypotéza č. 2:**

**PCNSL a GBM jsou při standardním morfologickém MR zobrazení do značné míry odlišitelné i bez použití pokročilých MR technik.**

## **SOUBOR A METODY**

### **1. Výběr pacientů**

Do studií byli konsektivně zařazováni pacienti, kterým byl mezi lety 2007-2015 diagnostikován a histologicky ověřen maligní lymfom CNS, a pacienti, kterým byl diagnostikován a histologicky ověřen GBM v letech 2012-2013. Sběr dat byl proveden převážně v Nemocnici Na Homolce, minoritně pak ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady. U všech pacientů byla zhodnocena veškerá obrazová dokumentace a byli zařazeni pouze ti pacienti, kteří měli dostupné kompletní vstupní MR vyšetření z doby první manifestace onemocnění. Pacienti, u nichž bylo dostupné pouze CT vyšetření v době první manifestace CNS postižení, byli vyloučeni ze studií. U všech pacientů byla rovněž zhodnocena veškerá dostupná klinická dokumentace. Dle běžných standardů všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s MR vyšetřením a s publikací anonymizovaných dat. Všichni pacienti rovněž podepsali všechny potřebné informované souhlasy s hospitalizací a s provedením potřebných chirurgických zákroků. Studie byly schváleny etickými komisemi Nemocnice Na Homolce a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

#### Skupina A - PCNSL

Zařazeno bylo 64 pacientů s histologicky ověřeným PCNSL. Histologické ověření bylo u 49 (76,6 %) pacientů provedeno stereotaktickou biopsií, u 7 (10,9 %) subjektů byl histologický vzorek získán při otevřené biopsii a u 8 (12,5 %) pacientů při neurochirurgické operaci/resekcii. Stereotaktická biopsie musela být opakovaná u 7 (10,9 %) pacientů (u 6 pacientů byla opakovaná jednou, u jednoho pacienta byla opakovaná dvakrát). Systémový lymfom byl u všech pacientů vyloučen biopsií kostní dřeně a celotělovým CT vyšetřením a/nebo PET/CT vyšetřením. Na základě zhodnocení všech dostupných lékařských záznamů

byli pacienti dále rozděleni do 2 skupin: imunokompetentní pacienti (54 pacientů bez imunodeficitu) a imunokompromitovaní pacienti (10 pacientů s diagnózou způsobující poruchu imunitního systému či vyžadující imunosupresivní léčbu). Třinácti (24 %) imunokompetentním pacientům byly podány glukokortikoidy před prvním MR vyšetřením. U imunokompromitovaných pacientů byl imunitní systém narušen z následujících důvodů: jeden pacient trpěl syndromem získaného imunodeficitu (AIDS), 2 pacienti byly léčeni pro roztroušenou sklerózu, 4 pacienti byli v minulosti léčeni pro onkologické onemocnění, 2 pacienti byli léčeni pro systémové autoimunní onemocnění a jeden pacient byl na parenterální výživě pro chronický malabsorbční syndrom. Sedm (70 %) pacientů užívalo glukokortikoidy před prvním MR vyšetřením.

#### Skupina B – SCNSL

Zařazeno bylo 21 pacientů se SCNSL. Byli vyloučeni pacienti s extrakraniálním lymfomem prorůstajícím per continuitatem intrakraniálně. U deseti (47,6 %) pacientů byla diagnóza ověřena pomocí stereotaktické biopsie, u 6 (28,6 %) pitvou, u 3 (14,3 %) otevřenou operací a u 2 (9,5 %) průtokovou cytometrií mozkomíšního moku. Devatenáct pacientů mělo v anamnéze systémový lymfom, u 2 pacientů bylo postižení mozku prvním příznakem systémového lymfomu. U 19 pacientů byl diagnostikován B non-Hodgkinův lymfom (B-NHL), z nich u 13 DLBCL. U 2 pacientů byl potvrzen T-lymfom. Dvanáct (57,1 %) pacientů užívalo glukokortikoidy v době vstupního MR vyšetření.

#### Skupina C – GBM

Do této skupiny jsme zařadili 54 pacientů s histologicky potvrzeným GBM (grade IV dle WHO). Pacienti se sekundárním GBM (tedy malignizací původního známého low-grade

gliomu) byli ze studie vyloučeni. Diagnóza byla u všech pacientů ověřena histologicky, vzorek na histologické ověření byl u všech pacientů kromě jednoho získán při neurochirurgické operaci, u jednoho pacienta byl získán stereotaktickou biopsií.

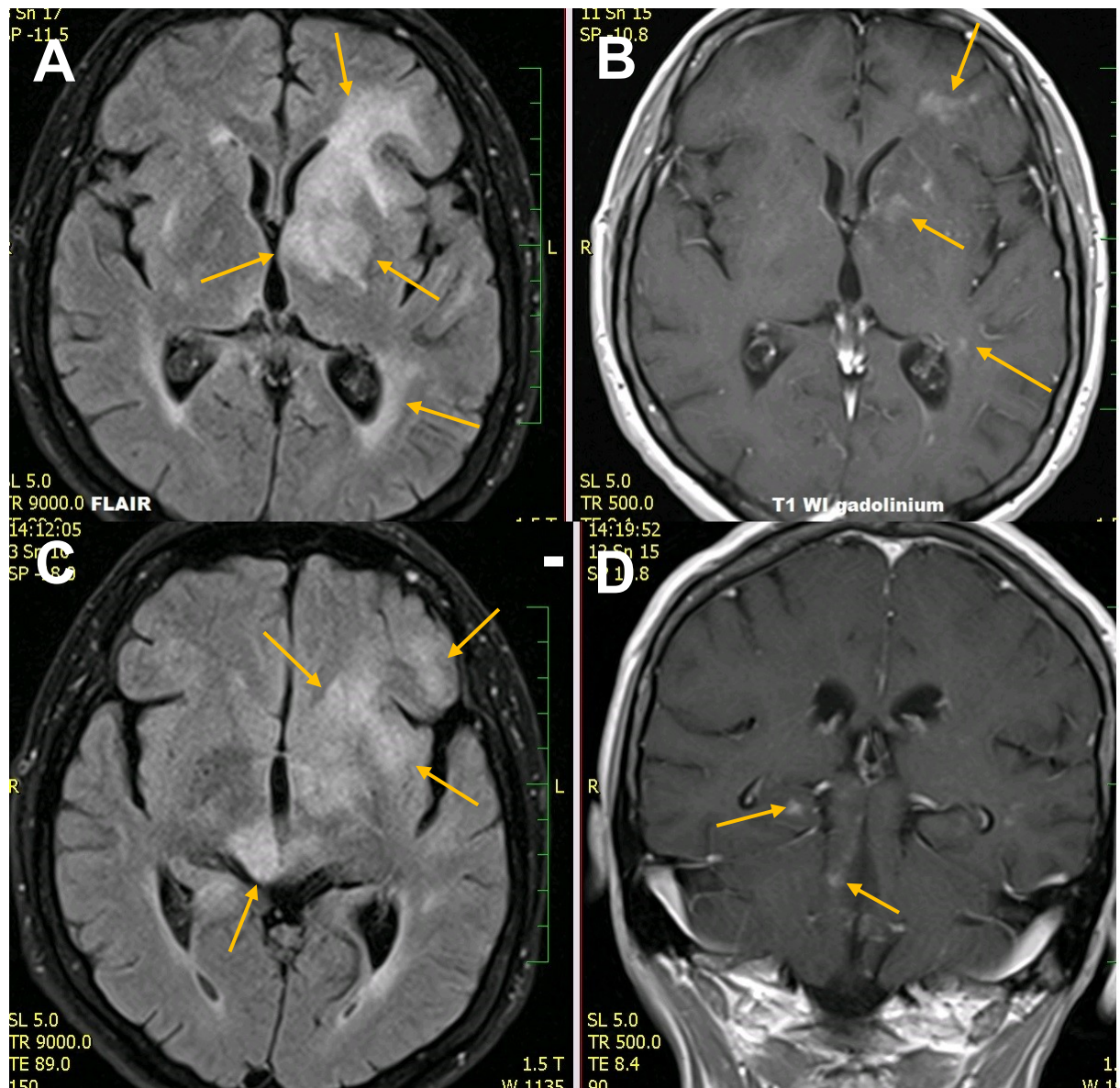
## 2. MR metody

Všichni pacienti podstoupili MR vyšetření na různých MR přístrojích o síle magnetického pole 1,5 T a 3 T. MR protokol u všech pacientů obsahoval následující sekvence: T2 WI fast spin echo (FSE), FLAIR, T1 WI spin echo (SE) nativně i po intravenózním podání gadoliniové KL (pouze u jednoho pacienta se SCNSL bylo vyšetření provedeno pouze nativně). DWI (b-value 1000) byly provedeny u 35 pacientů s PCNSL, u 18 pacientů se SCNSL a u 51 pacientů s GBM. U části pacientů byly provedeny také SWI či T2star. Všechna vyšetření byla nezávisle zhodnocena 2 radiology.

U všech pacientů jsme hodnotili vstupní MR vyšetření provedené v době klinické manifestace onemocnění, sledovali jsme zde následující znaky:

1. Lokalizace léze/lézí (supratentoriální, infratentoriální, supratentoriální i infratentoriální).
2. Počet lézí (solitární léze, vícečetné léze, difuzně infiltrativní postižení) a jejich vlastnosti (ohraničené či infiltrativní léze). Pokud měl pacient jednu lézi kdekoliv v mozku, nebo fokální postižení ependymu, mozkových obalů, či kraniálního nervu, hodnotili jsme nález jako solitární lézi. Pokud měl pacient 2 či více těchto lézí, hodnotili jsme nález jako vícečetné léze. Jako infiltrativní jsme hodnotili lézi, která měla alespoň jednu z těchto vlastností: a) nejasně ohraničené hranice sytící se léze, b) nesyťící se složku, c) infiltraci ependymu, mozkových obalů či hlavových nervů. Jako difuzně infiltrativní typ postižení jsme definovali rozsáhlou kontinuální tumorózní infiltraci šedé i bílé hmoty, sytící se či nesyťící se, která se

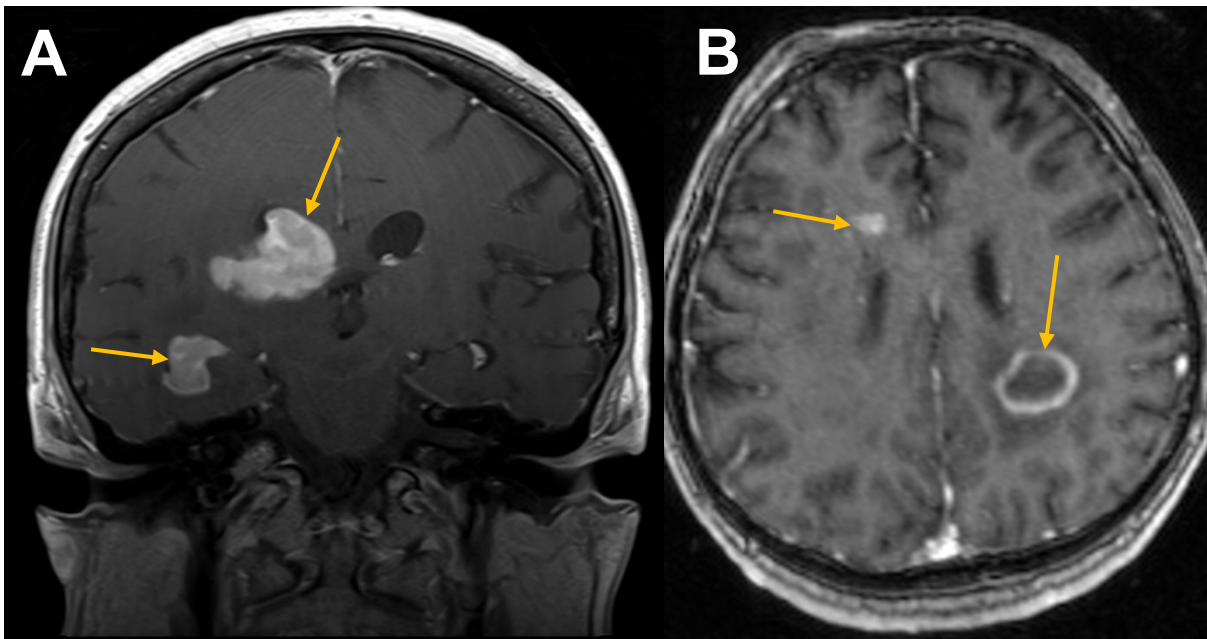
šířila podél velkých traktů bílé hmoty a kontinuálně postihovala nejméně 2/3 jedné mozkové hemisféry nebo supratentoriální i infratentoriální oblast v různém rozsahu nebo v různém rozsahu obě mozkové hemisféry (viz **Obr. 4**).



**Obr. 4:** Difuzně infiltrativní typ postižení u CNS lymfomu.

Rozsáhlá infiltrace patrná v obou mozkových hemisférách na FLAIR sekvenci (A, C), po intravenózní aplikaci gadoliniové KL na T1 WI jsou patrné pouze malé nepravidelné okrsky sycení (B, D)

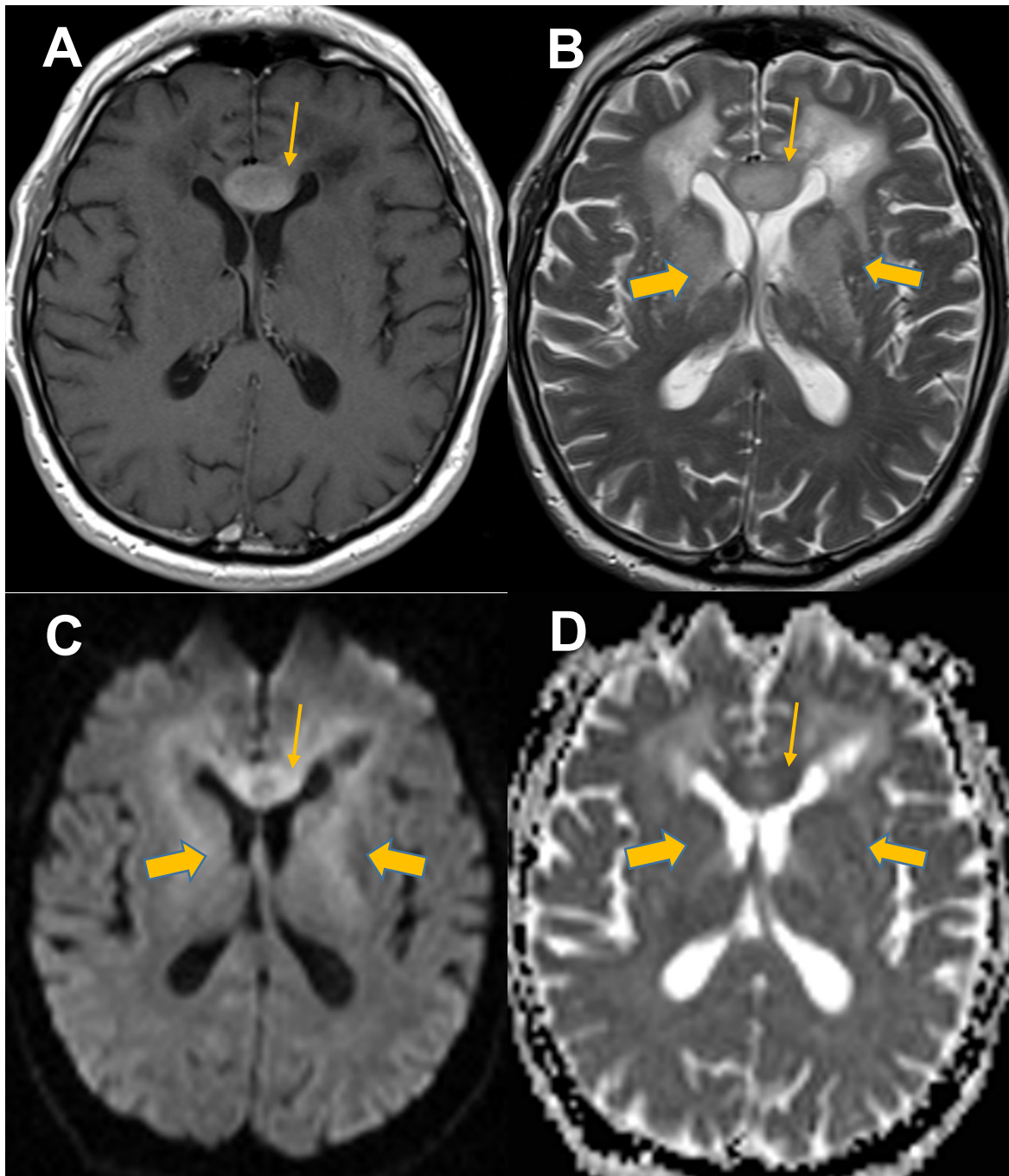
3. Charakter postkontrastního sycení (homogenní, nehomogenní, difuzně infiltrativní a nesyťící se léze). V případě vícečetných lézí byl nález hodnocen jako nehomogenní sycení i v případě, že se nehomogenně sytí pouze jedna léze a ostatní se sytily homogenně (viz **Obr. 5**). Difuzně infiltrativní typ sycení byl v případě rozsáhlých infiltrací, u kterých bylo patrné sycení "nepravidelné, pruhovité či mlhavé" (viz. **Obr. 4**).



**Obr. 5:** *Typy postkontrastního sycení u CNS lymfomu.*

*Na Obr. A je přítomné homogenní sycení (vícečetní léze). Na Obr. B jsou patrné rovněž vícečetné léze: menší léze vpravo frontálně se sytí homogenně, větší léze vlevo frontoparietálně se sytí nehomogenně, prstencitě (T1 WI postkontrastně).*

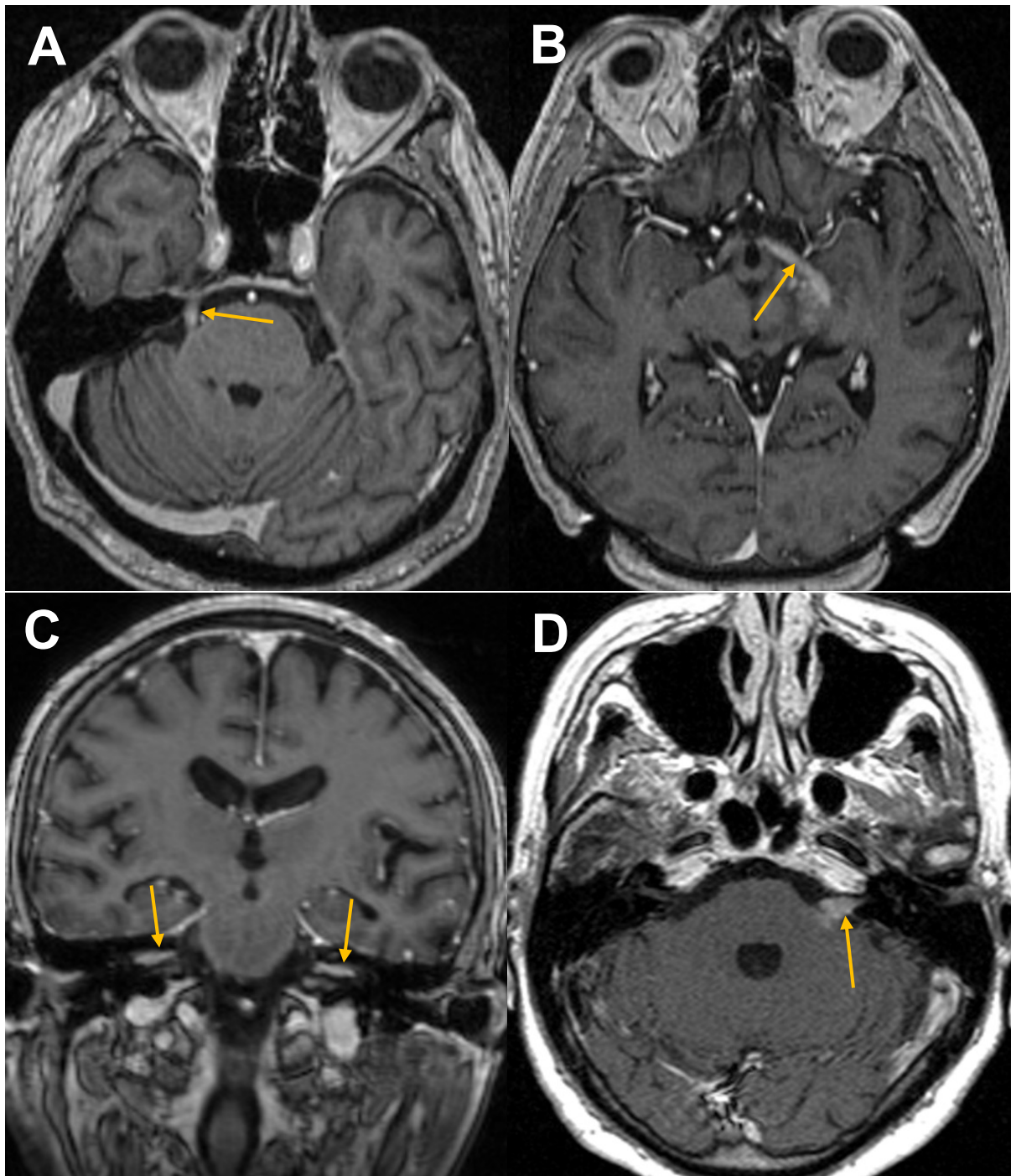
4. Přítomnost restrikce difuze na DWI v syťících se lézích i v nesyťících se částech tumoru (viz **Obr. 6**).
5. Dosahování lézí na povrch mozku (meningeálního, ependymálního či obou).
6. Postižení hlavových nervů (zesílení nervu, jeho zvýšený signál na T2 WI či patrné postkontrastní sycení nervu). Jako postižení hlavových nervů jsme hodnotili i infiltraci chiasma opticum a přilehlé části zrakové dráhy (viz **Obr. 7**).



**Obr. 6: CNS lymfom s různými složkami postižení.**

*Sytící se ložisko v oblasti genu corporis callosi (tenké šipky) je dobře patrné na T1 WI po intravenózní aplikaci gadoliniové KL (A), rozsáhlá nesytlící se infiltrace zasahující bilaterálně do bílé hmoty frontálních laloků a do bazálních ganglií (široké šipky) je dobře patrná na T2 WI (B) i na DWI  $b=1000$  (C) a ADC mapě (D).*

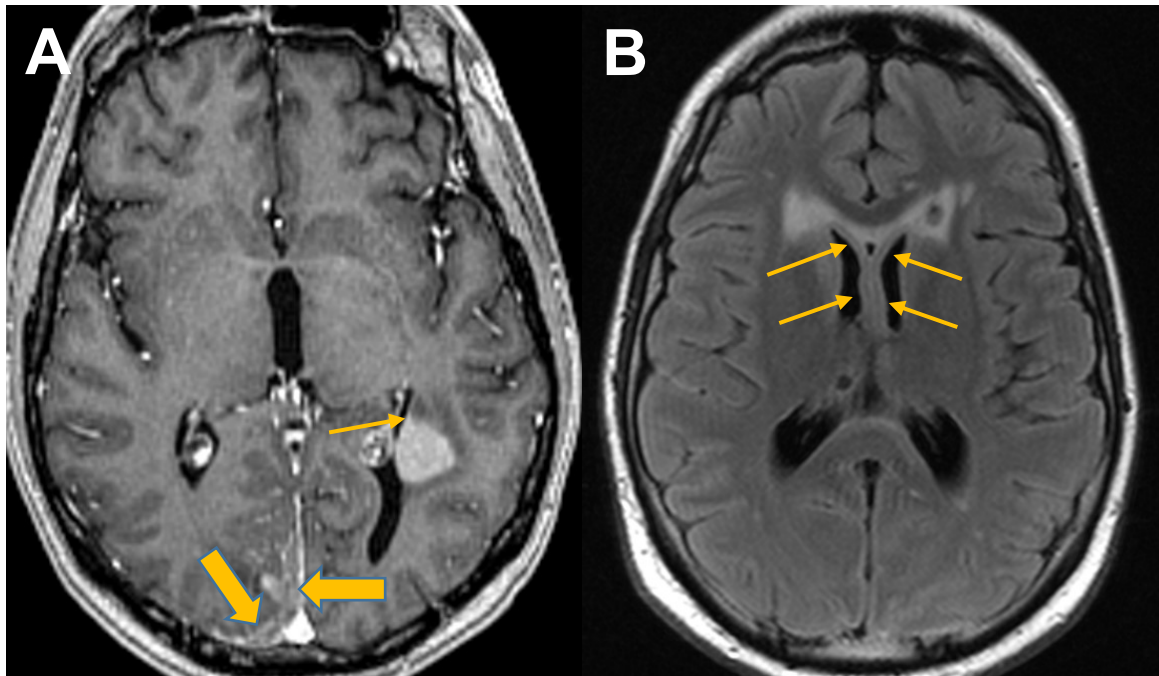




**Obr. 7: Infiltrace hlavových nervů CNS lymfomem.**

*Infiltrace n. trigeminus vpravo (A), infiltrace zrakové zrakové dráhy a chiasma opticum vlevo (B), bilaterální infiltrace n. vestibulocochlearis (C), infiltrace n. vestibulocochlearis vlevo (D). (Všechny obrázky T1 WI po intravenózní aplikaci gadoliniové KL.)*

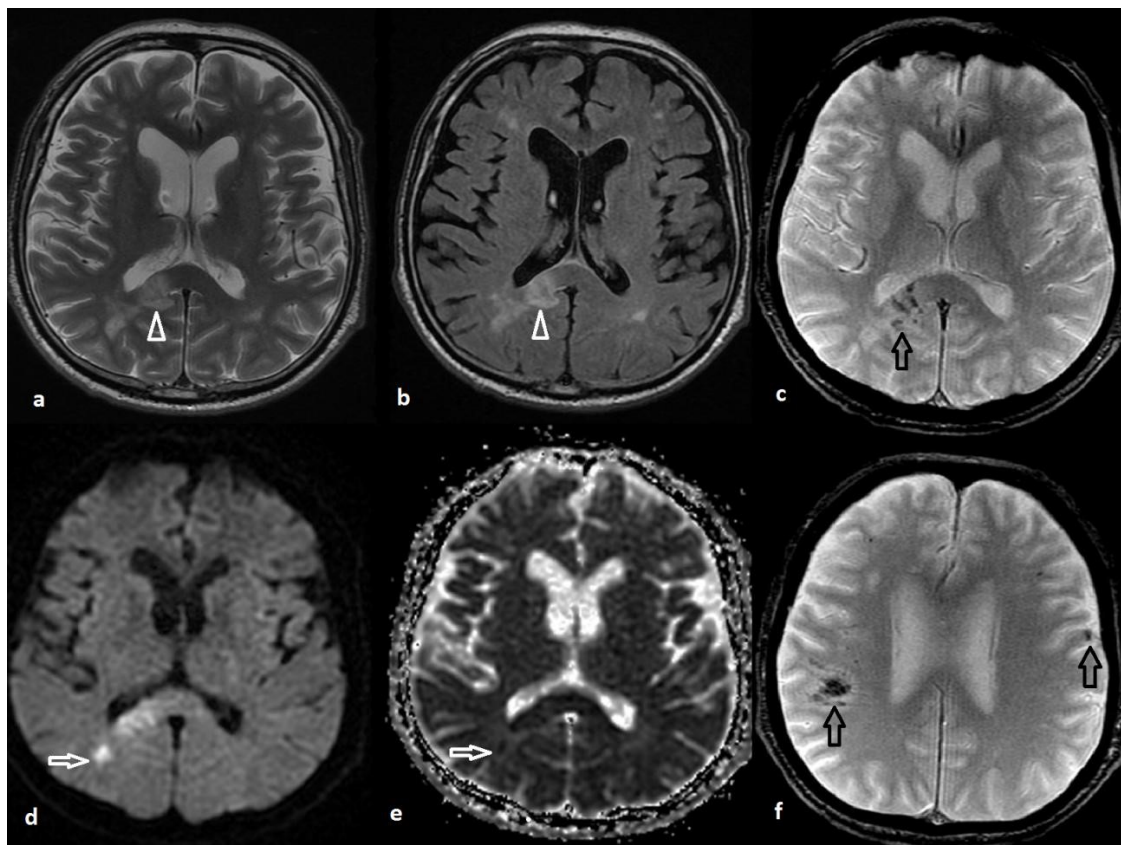
7. Infiltrace mozkových obalů či ependymu (nestačilo, když léze dosahovala na povrch mozku, musela být patrná evidentní infiltrace mozkových obalů či ependymu s jejich ztluštěním, případně sycením - viz **Obr. 8**).



**Obr. 8:** *Infiltrace ependymu a mozkových obalů CNS lymfomem.*

*Na Obr. A (T1 WI postkontrastní) je vpravo okcipitálně přítomná meningeální infiltrace (široké šipky) a dále infiltrace ependymu levé postranní komory (tenká šipka). Na Obr. B (FLAIR) je patrné zesílení ependymu ve frontálních rozích postranních komor.*

8. Postižení bazálních ganglií, corpus callosum a motýlovitý charakter infiltrace (infiltrace šířící se z jedné mozkové hemisféry do druhé, viz **Obr. 6**).
9. Známky krvácení (viz **Obr. 9**).



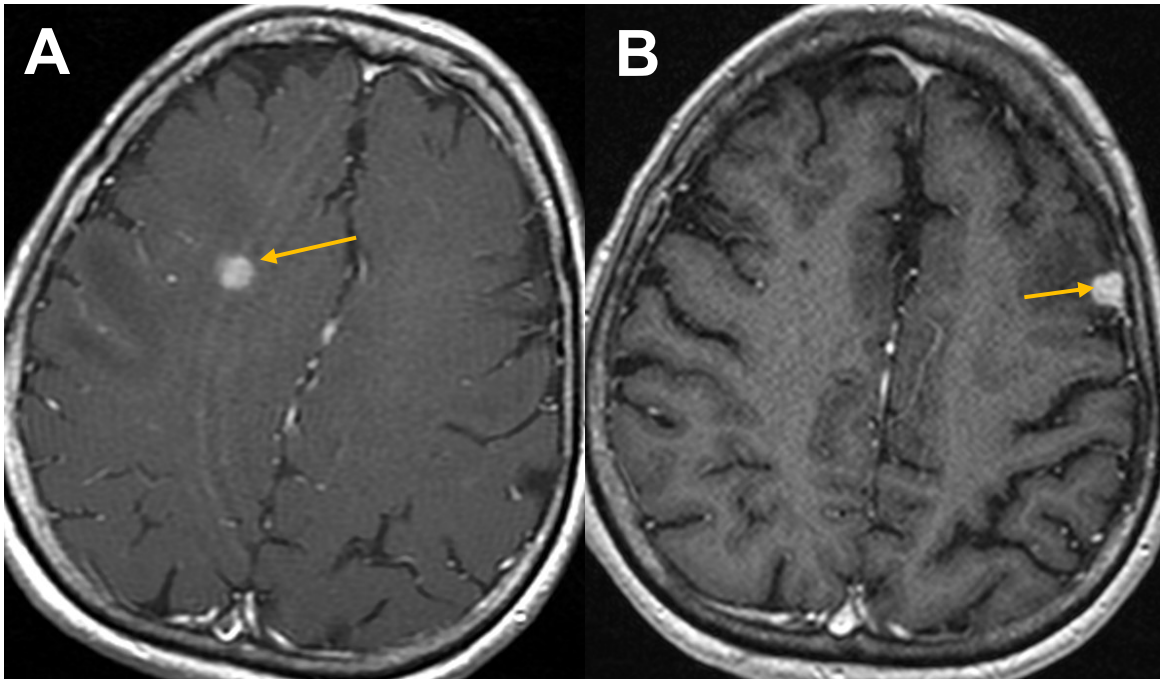
**Obr. 9: Atypický obraz CNS lymfomu s mnohočetnými prokrváčenými ložisky imponujícími jako ischemie.**

Na T2 WI (a) a FLAIR (b) jsou patrné vícečetné hypersignální léze. Na DWI (d) jsou léze hypersignální, na ADC mapě (e) hyposignální – vykazují tedy restrikci difuze. Na SWI (c, f) jsou prakticky ve všech lézích patrné známky krvácení. Na základě MR vyšetření byl nález mylně hodnocen jako vícečetné ischemické léze.

U pacientů s PCNSL, u kterých bylo dostupné i další jedno či více MR vyšetření, provedené před histologickým potvrzením diagnózy, jsme dále hodnotili i všechna tato další vyšetření a sledovali vývoj grafického obrazu, případně jeho změny související s podáním glukokortikoidů. Hodnotili jsme následující změny:

1. Progrese počtu a velikosti lézí.
2. Regrese některých lézí a progrese jiných lézí.

3. Migrující léze (tedy kompletní vymizení původní léze/lézí a výskyt nových lézí).  
(viz **Obr. 10**)
4. Povšechná regrese nálezu.
5. Změna charakteru postkontrastního sycení.



**Obr. 10: Migrující ložiska mozkového lymfomu.**

Na Obr. A je zobrazeno původní ložisko v bílé hmotě pravého frontálního laloku, na Obr. B (kontrolní vyšetření po 2,5 měsících) toto ložisko vymizelo, nově se objevuje ložisko vlevo na povrchu frontálního laloku. (Oba obrázky T1 WI postkontrastně)

### 3. Statistika

Demografická data pacientů byla vyjádřena pomocí průměru, SD a mediánu. Statisticky jsme hodnotili rozdíly ve výše uvedených znacích mezi skupinami pacientů s PCNSL a SCNSL, dále mezi skupinami imunokompetentních a imunokompromitovaných pacientů s PCNSL a mezi skupinami pacientů s PCNSL a GBM. U pacientů s PCNSL, u kterých bylo dostupné i další jedno či více MR vyšetření provedené před histologickým potvrzením

diagnózy, jsme porovnávali vývoj nálezů na těchto vyšetřeních u pacientů, kterým byly podány glukokortikoidy, a u pacientů, kteří nebyli léčeni glukokortikoidy. K testování statistické významnosti jsme používali nepárový T-test, chí-kvadrát test a Z-test. Rozdíly byly považovány za signifikantní, pokud  $p$ -hodnota byla pod 0,05. K analyzování dat jsme používali software STATISTICA, verze 12 (Tibco Software Inc, USA).

## VÝSLEDKY

### 1. Soubor pacientů

Demografická data a základní údaje o době manifestace a diagnostiky jsou přehledně shrnuty v **Tabulce č. 1**. Z této tabulky vyplývá, že mezi jednotlivými skupinami nejsou statisticky významné rozdíly ve věku a pohlaví pacientů. U pacientů s GBM byla statisticky významně kratší ( $p=0,002$ ) doba od MR vyšetření do odebrání histologického vzorku a histologického stanovení diagnózy ( $9\pm 7$  dní, medián 8 dní) než u pacientů s PCNSL (u

**Tabulka č. 1: Základní charakteristiky souborů**

	<b>Imunokompetentní PCNSL</b>	<b>Imunokompromitovaní PCNSL</b>	<b>SCNSL</b>	<b>GBM</b>
<b>Počet pacientů</b>	54	10	21	54
<b>Pohlaví</b>	26 žen, 28 mužů	3 ženy, 7 mužů	10 žen, 11 mužů	21 žen, 33 mužů
<b>Věk</b>	62,6±11,5 let (medián 65 let)	55,4±17,2 let (medián 64 let)	62,3±16,2 let (medián 69 let)	59±14let (medián 62 let)
<b>Počet dní od první klinické manifestace do prvního MR vyšetření</b>	46±89 dní (medián 30 dní) min. 0 den max. 180 dní	19±12 dní (medián 21 dní) min. 4 den max. 35 dní	12±15 dní (medián 4 dny) min. 1 den max. 60 dní	49±63 dní (medián 25 dní) min. 0 den max. 270 dní
<b>Počet dní od prvního MR vyšetření do odebrání histologického vzorku</b>	59±118 dní (medián 30 dní) min. 1 den max. 660 dní	45±52 dní (medián 18 dní) min. 1 den max. 131 dní	X	9±7 dní (medián 8 dní) min. 1 den max. 30 dní

Max. – maximum, min. – minimum, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému, SCNSL – sekundární lymfom centrálního nervového systému, GBM – glioblastom

imunokompetentních pacientů 59±118 dní, medián 30 dní). U pacientů se SCNSL byla statisticky významně kratší ( $p=0,002$ ) doba od klinické manifestace do MR vyšetření (12±15 dní, medián 4 dny) v porovnání se skupinou imunokompetentních pacientů s PCNSL (46±89 dní, medián 30 dní). Jiné statisticky významné rozdíly jsme nezaznamenali.

U skupiny pacientů se SCNSL jsme nehodnotili počet dní od prvního MR vyšetření k histologickému ověření diagnózy, protože u většiny z nich byla diagnóza systémového lymfomu známá a v případě neurologických příznaků bylo hned pomýšleno na sekundární postižení CNS.

**Tabulka č. 2: Klinické příznaky (u jednoho pacienta se mohlo projevit více příznaků)**

Klinické symptomy	Imunokompetentní	Imunokompromitovaní	SCNSL	GBM
	PCNSL	PCNSL		
Organický psychosyndrom	40,7 %	50 %	47,6 %	22,2 %
Známy intrakraniální hypertenze	29,6 %	50 %	47,6 %	42,6 %
Porucha hybnosti	29,6 %	50 %	23,8 %	35,2 %
Vertigo	22,2 %	50 %	14,3 %	24,1 %
Fatická porucha	20,4 %	20 %	33,3 %	25,9 %
Porucha zraku	13,0 %	0 %	9,5 %	5,6 %
Dysfunkce hlavového nervu (kromě poruchy zraku)	9,3 %	10 %	9,5 %	0 %
Únava	7,4 %	0 %	4,8 %	13,0 %
Porucha čítí	7,4 %	0 %	23,8 %	1,9 %
Epileptický záchvat	1,9 %	10 %	9,5 %	16,7 %
Bez příznaků	3,7 %	0 %	0 %	0 %

PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému, SCNSL – sekundární lymfom centrálního nervového systému, GBM – glioblastom

Klinické projevy první manifestace onemocnění jsou shrnuty v **Tabulce č. 2**. U dvou pacientů s PCNSL (u obou DLBCL) se onemocnění nijak neprojevovalo a bylo zjištěno náhodně při vyšetřování z jiných důvodů (kontrolní vyšetření po ischemické cévní mozkové příhodě, CT mozku po autonehodě). Z tabulky klinických manifestací je zjevné, že organickým psychosyndromem se častěji projevoval CNSL než GBM ( $p=0,010$ ), naopak epileptickým záchvatem se častěji projevoval GBM než CNSL ( $p=0,018$ ). Neuropatie hlavových nervů byla signifikantně častější u CNSL než GBM ( $p=0,018$ ).

Mezi skupinami imunokompetentních pacientů s PCNSL, imunokompromitovaných pacientů s PCNSL a pacientů se SCNSL jsme nenašli statisticky významné rozdíly v klinických projevech onemocnění.

## **2. Grafický obraz PCNSL na vstupním MR vyšetření**

Výsledky vstupního MR vyšetření všech pacientů s PCNSL jsou shrnuty v **Tabulce č. 3**. DWI byly dostupné pouze u 35 imunokompetentních a u 6 imunokompromitovaných pacientů s PCNSL. Kromě jednoho pacienta byla u všech patrná restrikce difuze (celkově u 97,6 %). Z hlavových nervů byly nejčastěji postiženy n. opticus a přilehlé části zrakových drah (u 31 pacientů), nn. vestibulocochlearii byly postiženy u 3 pacientů a n. facialis a n. trigeminus byl postižen každý u 1 pacienta. U jednoho pacienta se onemocnění iniciálně prezentovalo výhradně unilaterálním postižením n. vestibulocochlearis. U jednoho imunokompetentního pacienta byl postižen pouze hypothalamus. Postižení hypofýzy jsme nezaznamenali.

Jediný statisticky významný rozdíl ( $p=0,0139$ ) mezi imunokompetentními a imunokompromitovanými pacienty jsme našli v charakteru sycení. Nehomogenní charakter sycení se vyskytoval u 50 % imunokompromitovaných pacientů (všichni byli před vstupním MR vyšetřením léčeni glukokortikoidy), ale pouze u 14,8 % imunokompetentních pacientů.



**Tabulka č. 3: Nález na vstupním MR vyšetření u pacientů s PCNSL**

Morfologické MR charakteristiky		PCNSL imunokompetentní	PCNSL imunokompromitovaní	PCNSL celkově
Lokalizace	Pouze supratentoriálně	66,7 %	40 %	62,5 %
	Pouze infratentoriálně	5,6 %	0 %	4,7 %
	Supratentoriálně a infratentoriálně	27,7 %	60 %	32,8 %
Typ postižení	Solitární ohraničená léze	3,7 %	10 %	4,7 %
	Solitární infiltrativní léze	20,4 %	10 %	18,8 %
	Vícečetné léze	51,9 %	60 %	53,1 %
	Difuzně infiltrativní postižení	24,1 %	20 %	23,4 %
Charakter syčení	Homogenní syčení	<b>64,8 %</b>	<b>40%</b>	<b>60,9 %</b>
	Nehomogenní syčení	<b>14,8 %</b>	<b>50 %</b>	<b>20,3 %</b>
	Difuzně infiltrativní	20,4 %	10 %	18,6 %
	Nesyťící se léze	0 %	0 %	0 %
*DWI	Volná difuze	1,9 %	0 %	1,6 %
	Omezená difuze pouze v syťící se části léze	48,6 %	16,7 %	43,9 %
	Omezená difuze také v nesyťící se části léze	48,6 %	83,3 %	53,7 %
	Omezená difuze celkově	97 %	100 %	97,6 %
Postižení povrchu mozku	Nedosahuje na povrch mozku	12,9 %	10 %	12,5 %
	Dosahuje na povrch mozku	87 %	90 %	87,5 %
	- pouze na meningeální povrch	22,2 %	40 %	25 %
	- pouze na ependymální povrch	22,2 %	10 %	20,3 %
	- na meningeální i ependymální povrch	42,9 %	40 %	42,2 %
Infiltrace hlavového nervu	Postižení výhradně hlavového nervu	1,9 %	0 %	1,6 %
	Postižení také hlavového nervu	48,1 %	40 %	46,9 %
Infiltrace mozkových pln		35,2 %	60 %	39,1 %
Infiltrace ependymu		53,7 %	70 %	56,3 %
Infiltrace bazálních ganglií		55,6 %	40 %	53,1 %
Infiltrace corpus callosum		42,6 %	30 %	40,1 %
Motýlovitý charakter postižení		24,1 %	30 %	25 %
Známky krvácení		5,6 %	0 %	4,7 %

DWI – difuzně vážené obrazy, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému

\*DWI byly dostupné u 35 pacientů s PCNSL

### 3. Vývoj MR nálezu u PCNSL na dalších MR vyšetřeních před potvrzením diagnózy

Čtyřicet tři pacientů podstoupilo před histologickým potvrzením diagnózy opakované MR vyšetření, na kterém byla patrná změna nálezu. Počet MR vyšetření u těchto pacientů byl 2-10 (průměrně 2,9), doba od prvního do posledního MR vyšetření se pohybovala od 1 do 80 týdnů (průměrně 10 týdnů). Třiceti jednomu pacientovi byly nasazeny glukokortikoidy.

Vývoj nálezu na opakovaných MR vyšetřeních je shrnut v **Tabulce č. 4**. Mezi skupinami pacientů užívajících glukokortikoidy a pacientů bez kortikoterapie jsme našli několik statisticky významných rozdílů. Celková regrese se vyskytovala u 52 % pacientů užívajících glukokortikoidy, ale jen u 8 % pacientů bez kortikoterapie ( $p=0,0093$ ). Změna charakteru sycení se vyskytovala u 32 % pacientů užívajících glukokortikoidy, ale u žádného z pacientů bez kortikoterapie ( $p=0,024$ ). K celkové progresi došlo u 67 % pacientů bez kortikoterapie, ale pouze u 16 % pacientů léčených glukokortikoidy ( $p=0,0012$ ).

**Tabulka č. 4: Vývoj nálezu PCNSL na dalších MR vyšetřeních v závislosti na užívání glukokortikoidů**

	Pacienti užívající glukokortikoidy		Pacienti bez kortikoterapie
<b>Celková progresie</b>	16,1 %		66,7 %
<b>Regrese některých lézí a progresie jiných lézí</b>	12,9 %		16,7 %
<b>Migrující léze</b>	19,3 %		8,3 %
<b>Celková regrese</b>	51,6 %		8,3 %
<b>Změna charakteru sycení</b>	32,3 %	16,1 % změna z homogenního sycení k nehomogennímu	0 %
		9,7 % parciální regrese sycení	
		6,4 % vymizení sycení	

#### 4. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a SCNSL

Z celkového počtu 21 pacientů se SCNSL podstoupilo 17 pacientů celý diagnostický protokol, u jednoho pacienta bylo vyšetření provedeno pouze nativně, u 3 pacientů nebyly provedeny DWI. 85,7 % pacientů se SCNSL mělo léze v mozkové tkáni. Morfologické znaky obou skupin jsou přehledně uvedeny v **Tabulce č. 5**. Jediný statisticky významný rozdíl mezi PCNSL a SCNSL jsme našli u DWI. Zatímco u SCNSL byla restrikce difuze patrná pouze u 77,8 % pacientů, u PCNSL byla u 97 % pacientů ( $p=0,023$ ).

Dvanáct pacientů se SCNSL bylo před vstupním MR vyšetřením léčeno glukokortikoidy, 9 pacientů bylo bez kortikoterapie. Mezi těmito dvěma skupinami jsme našli statisticky významný rozdíl v postižení hlavových nervů s výjimkou optických nervů a přilehlých úseků zrakových drah. U pacientů léčených glukokortikoidy byla infiltrace hlavových nervů patrná u 5 (41,7 %) pacientů, u pacientů bez kortikoterapie jsme infiltraci hlavových nervů nezaznamenali ( $p=0,045$ ). Jiné statisticky významné rozdíly jsme mezi těmito dvěma skupinami nezaznamenali.

#### 5. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a GBM

Většina morfologických MR znaků je přehledně uvedena v **Tabulce č. 6**.

Kromě znaků uvedených v tabulce jsme dále u obou skupin hodnotili postižení šedé a bílé hmoty. U většiny pacientů PCNSL postihoval bílou i šedou hmotu, bazální ganglia byla postižena u 55,6 % pacientů a mozková kůra u 51,9 % pacientů. Mozková kůra byla postižena sytící se i nesyťící se složkou u 37,1 % pacientů, pouze sytící se složkou byla postižena v 3,7 %, pouze nesyťící se složkou v 11,1 % případů. Postižení výhradně bílé hmoty jsme zaznamenali pouze u 7,4 % pacientů. U 3,8 % pacientů byla postižena pouze bazální ganglia.

**Tabulka č. 5: Porovnání nálezu na vstupním MR vyšetření u imunokompetentních pacientů s PCNSL a SCNSL**

Morfologické MR charakteristiky		PCNSL	SCNSL	p-hodnota
Lokalizace	Pouze supratentoriálně	66,7 %	57,1 %	0,4413
	Pouze infratentoriálně	5,6 %	4,8 %	0,88866
	Supratentoriálně a infratentoriálně	27,7 %	38,1 %	0,3843
Typ postižení	Solitární ohraničená léze	3,7 %	0 %	0,373
	Solitární infiltrativní léze	20,4 %	28,6 %	0,447
	Vícečetné léze	51,9 %	52,4 %	0,968
	Difuzně infiltrativní postižení	24,1 %	19 %	0,638
*Charakter sycení	Homogenní sycení	64,8 %	64,7 %	0,322
	Nehomogenní sycení	14,8 %	17,6 %	0,952
	Difuzně infiltrativní	20,4 %	11,8 %	0,424
	Nesyťící se léze	0 %	5,8 %	0,107
**DWI	Volná difuze	<b>1,9 %</b>	<b>22,2 %</b>	<b>0,023</b>
	Omezená difuze	<b>97 %</b>	<b>77,8 %</b>	<b>0,023</b>
Infiltrace hlavového nervu	Postižení optických nervů a traktů	48,1 %	28,6 %	0,124
	Postižení jiných hlavových nervů	9,2%	23,8 %	0,096
	Postižení hlavových nervů celkem	50 %	38,1 %	0,352
Infiltrace mozkových plen		35,2 %	57,1 %	0,084
Infiltrace ependymu		53,7 %	38,1 %	0,227
Infiltrace bazálních ganglií		55,6 %	38,1 %	0,174
Infiltrace corpus callosum		42,6 %	38,1 %	0,719
Známky krvácení		5,6 %	4,8 %	0,888

**DWI – difuzně vážené obrazy, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému (imunokompetentní pacienti), SCNSL – sekundární lymfom centrálního nervového systému.**

\* léze v mozkové tkáni mělo 18 pacientů se SCNSL, u jednoho pacienta se SCNSL bylo vyšetření provedeno pouze nativně, charakter sycení byl tedy hodnocen pouze u 17 pacientů se SCNSL.

\*\* DWI byly dostupné u 35 pacientů s PCNSL a u 18 pacientů se SCNSL.

GBM postihoval především bílou hmotu, ale u většiny pacientů (83,3 %) byla postižena také šedá hmota. V případě postižení mozkové kůry (83,3 %) byla u 63 % pacientů kůra infiltrována sytící se i nesyťící se složkou tumoru, u 20,3 % pacientů byla kůra infiltrována pouze nesyťící se složkou tumoru. Bazální ganglia byla postižena v 18,5 % případů, většinou pouze okrajově.

GBM často dosahoval na povrch mozku (88,9 %), u 46,3 % byla patrná infiltrace mozkových plen a u 37 % byl infiltrován ependym. Vasogenní edém byl přítomný u 83,3 %. Difuze byla omezená u 89,6 % případů, vždy pouze v solidní části tumoru, nikoliv v místě nekrózy. Znamky krvácení byly patrné ve 44,4 % případů. Optické nervy, chiasma opticum či přilehlé úseky zrakové dráhy byly u pacientů s GBM postiženy pouze v 5,6 % případů. Infiltraci jiných hlavových nervů jsme nezaznamenali. Pouze 2 případy byly atypické. V jednom případě se nehomogenně syťící se léze nacházela infratentoriálně. V druhém případě se léze nacházející se supratentoriálně po podání kontrastní látky nesyťila, původně tedy byla brána jako nízkostupňový gliom, histologie však potvrdila GBM (WHO Grade IV).

Mezi oběma těmito infiltrativními tumory jsme našli několik statisticky významných odlišností (viz **Tabulka č. 6**). Zatímco žádný z GBM se nesyťil homogenně, u PCNSL se léze syťily homogenně u 64,8 % pacientů ( $p < 0,001$ ). GBM se v 98,1 % případů syťily nehomogenně (u jednoho pacienta nedocházelo k syťení), nekróza byla přítomná u 88,9 % pacientů. Naopak u PCNSL byla nekróza patrná pouze u 5,6 % pacientů a nehomogenní syťení se vyskytovalo pouze u 14,9 % pacientů (v obou případech  $p < 0,001$ ). Difuzně infiltrativní typ postižení jsme pozorovali pouze u PCNSL, a to u 24,1 % případů ( $p < 0,001$ ). Postižení optických nervů a přilehlých úseků zrakové dráhy se častěji vyskytovalo u PCNSL (u 42,6 %) než u GBM (5,6 %) ( $p < 0,001$ ), postižení ostatních hlavových nervů se vyskytovalo pouze u PCNSL (9,3 %), u GBM jsme ho nezaznamenali ( $p = 0,022$ ). Zatímco u

**Tabulka č. 6: Porovnání nálezu na vstupním MR u imunokompetentních pacientů s PCNSL a pacientů s GBM**

Morfologické MR charakteristiky		PCNSL	GBM	p-hodnota
Lokalizace	Pouze supratentoriální	66,7 %	98,1 %	<0,001
	Pouze infratentoriální	5,6 %	1,9 %	0,308
	Supra- a infratentoriální	27,7 %	0 %	<0,001
Počet a vlastnosti lézí	Solitární ohraničená léze	3,7 %	13 %	0,046
	Solitární infiltrativní léze	20,4 %	51,9 %	0,121
Typ postižení	Vícečetné infiltrativní léze	51,9 %	35,2 %	0,081
	Difuzně infiltrativní léze	24,1 %	0 %	<0,001
Typ syčení	Homogenní	64,8 %	0 %	<0,001
	Nehomogenní	14,8 %	98,1 %	<0,001
	Difuzně infiltrativní léze	20,4 %	0 %	<0,001
	Známky nekrózy	5,6 %	88,9 %	<0,001
Postižení povrchu mozku	Léze nedosahující na povrch mozku	12,9 %	11,1 %	0,567
	Léze dosahující na povrch mozku	87 %	88,9 %	0,846
	Infiltrace mozkových obalů	35,2 %	46,3 %	0,240
	Infiltrace ependymu	53,7 %	37 %	0,054
Postižení optických nervů, chiasma opticum či optických traktů		48,1 %	5,6 %	<0,001
Postižení hlavových nervů (kromě optických nervů)		9,3 %	0 %	0,022
Infiltrace corpus callosum		42,6 %	44,4 %	0,846
Motýlovitý charakter infiltrace		24,1 %	14,8 %	0,224
Infiltrace bazálních ganglií		55,6 %	18,5 %	<0,001
Infiltrace mozkové kůry		51,9 %	83,3 %	<0,001
*DWI	Volná difuze	1,9 %	10,4 %	0,189
	Omezená difuze	97 %	89,6 %	0,189
Známky krvácení		5,6 %	44,4 %	<0,001
Přítomnost vasogenního edému v okolí tumoru		92,6 %	83,3 %	0,139

DWI – difuzně vážené obrazy, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému (imunokompetentní pacienti), GBM – glioblastom.

\*DWI byly dostupné u 35 pacientů s PCNSL a 51 pacientů s GBM

GBM se známky krvácení vyskytovaly často (u 44,4 %), u PCNSL byly vzácné ( $p < 0,001$ ). Současné postižení supratentoriálně i infratentoriálně jsme pozorovali pouze u PCNSL a to v 27,7 % případů ( $p < 0,001$ ). Postižení bazálních ganglií bylo častější u PCNSL (55,6 %) než u GBM (18,5 %) ( $p < 0,001$ ). Kortex byl signifikantně častěji ( $p < 0,001$ ) postižen GBM (83,3 %) než PCNSL (51,9 %), většinou sytící se i nesyťící se složkou.

V **Tabulce č. 7** jsou uvedené kombinace několika znaků na MR vyšetření a jejich četnost u obou skupin. Podle těchto nálezů jsme sestrojili **Stromové diagramy** pro diferenciální diagnostiku obou tumorů na základě MR vyšetření. Na podkladě **Tabulek č. 6 a č. 7** jsme jako hlavní kritéria v rozhodovacím procesu mezi PCNSL a GBM použili typ sycení a přítomnost či absenci nekrózy. Jako doplňující kritéria bychom zvažovali postižení bazálních ganglií, optických nervů a drah, známky krvácení, postižení supratentoriálně i infratentoriálně a difuzně infiltrativní typ postižení.

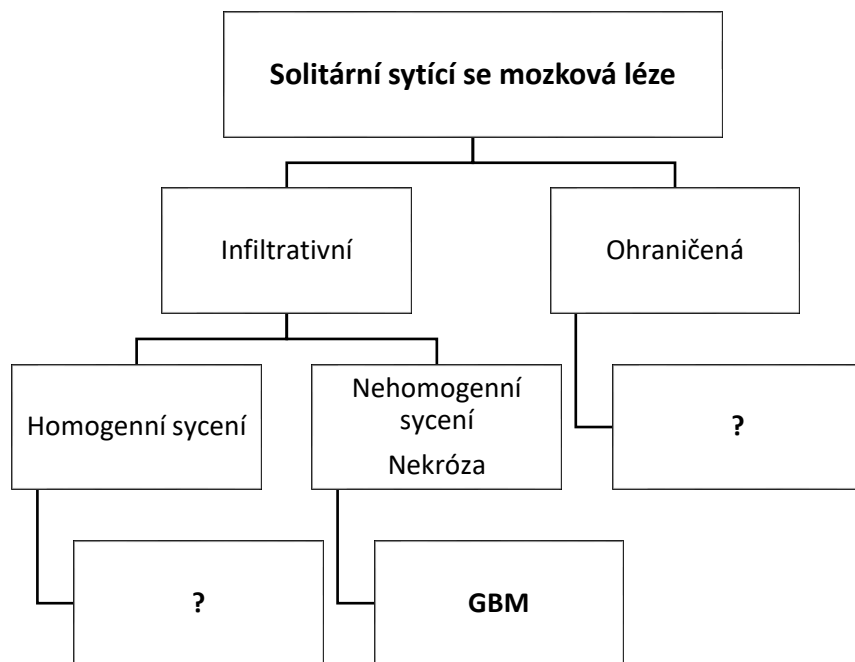
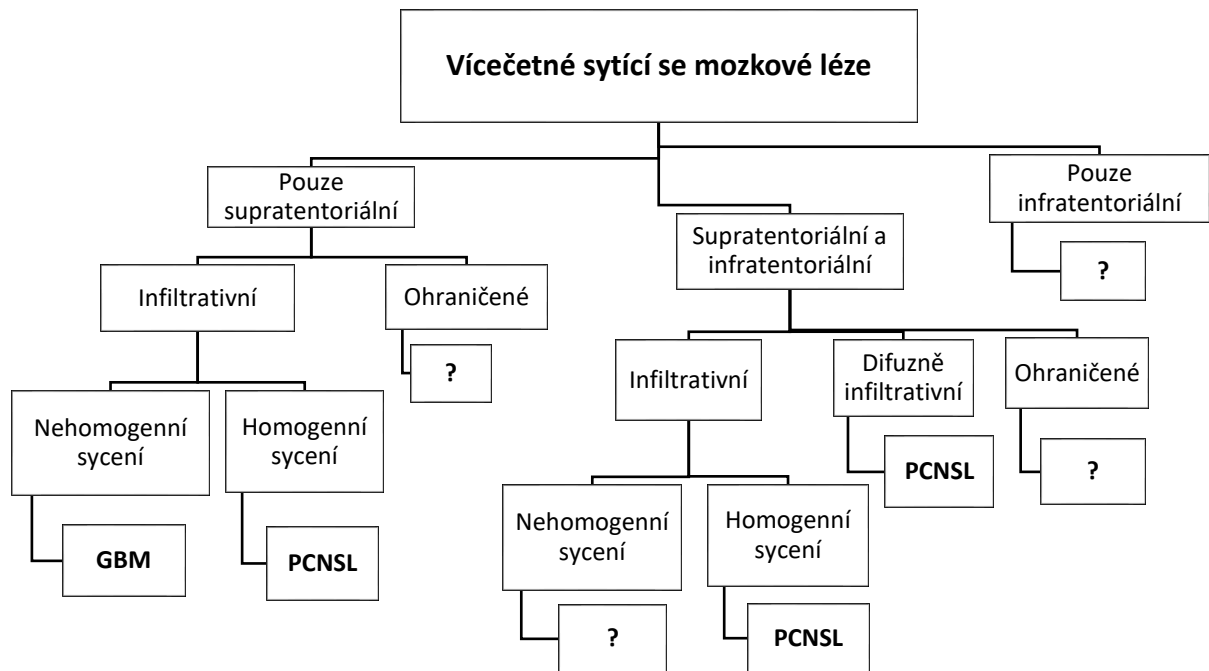
**Tabulka 7: Kombinace několika nálezů na MR vyšetření u PCNSL a GBM a jejich přítomnost na vstupním vyšetření**

Kombinace nálezů	PCNSL	GBM	p-hodnota
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supratentoriální</li> <li>• Solitární infiltrativní léze</li> <li>• Nehomogenní sycení</li> <li>• Znamky nekrózy</li> </ul>	3 (23,1 %) z 13 případů se solitární lézí (5,6 % všech PCNSL)	<b>28 (77,8 %) z 36 případů se solitární lézí (51,9 % všech GBM)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supratentoriální</li> <li>• Solitární infiltrativní léze</li> <li>• Nehomogenní sycení</li> </ul>	4 (30,8 %) z 13 případů se solitární lézí (7,4 % ze všech PCNSL)	<b>34 (94,4 %) z 36 případů se solitární lézí (63 % ze všech GBM)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vícečetné infiltrativní léze</li> <li>• Homogenní sycení</li> </ul>	<b>27 (96,4 %) z 28 případů s vícečetnými lézemi (50 % ze všech PCNSL)</b>	0 (0 %) z 18 případů s vícečetnými lézemi (0 % ze všech GBM)	<b>&lt;0,001</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuzně infiltrativní typ</li> <li>• Bez nekrózy</li> </ul>	<b>13 případů (24,1 % ze všech PCNSL)</b>	0 (0 %) ze všech GBM	<b>&lt;0,001</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vícečetné infiltrativní léze</li> <li>• Nehomogenní sycení</li> </ul>	1 (3,6 %) z 28 případů s vícečetnými lézemi (1,9 % ze všech PCNSL)	<b>18 (100 %) z 18 případů s vícečetnými lézemi (33,3 % ze všech GBM)</b>	<b>&lt;0,001</b>

PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému (imunokompetentní pacienti), GBM – glioblastom.



**Stromové diagramy pro diferenciální diagnostiku PCNSL a GBM na základě nálezů na MR vyšetření:**

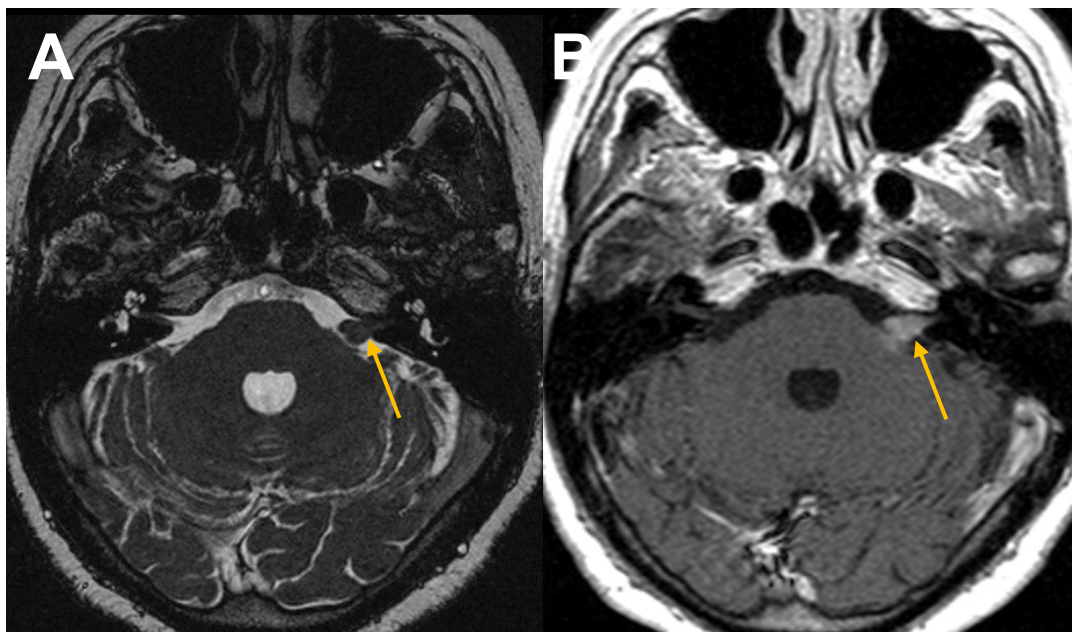


## 6. Kasuistiky

I přes veškerou snahu kvalifikovaně stanovit typické znaky CNSL jsme zaznamenali několik zcela výjimečných případů, které se zcela vymykaly typickým znakům, a u kterých byla diagnostika obtížná a došlo tedy k oddálení správné diagnózy či diagnóza byla překvapivá. Několik těchto případů zde podrobněji uvedu. Další dva jsou detailněji zpracovány v příložené odborné publikaci, která vznikla v souvislosti s touto dizertační prací (Malikova H. et al., 2018).

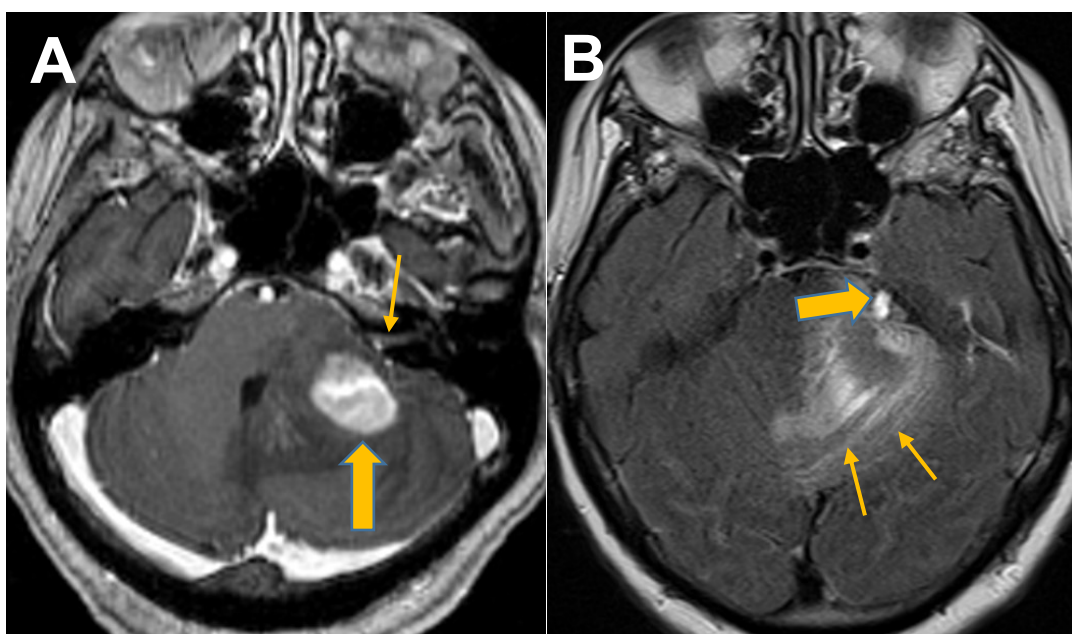
### Kasuistika 1

Osmdesátijednaletá žena bez významnějších komorbidit byla vyšetřovaná pro progredující poruchu sluchu vlevo a intermitentním vertigem. Na MR vyšetření se zobrazil se tumor n. vestibulochochlearis vlevo, který měl typický vzhled vestibulárního schwannomu, jiná patologická ložiska nebyla na vyšetření patrná (viz **Obr. 11**). Vzhledem k nálezu bylo pacientce doporučeno stereotaktické ozáření tumoru. K tomuto zákroku se pacientka dostavila o 4 měsíce později. K překvapení všech ale zaměřovací MR vyšetření před ozářením Lekselovým gamanožem zobrazilo kompletní regresi tumoru, a naopak nové ložisko v levé mozečkové hemisféře s infiltrací n. trigeminus sin (**Obr. 12**). Vzhledem k výrazné změně původního nálezu bylo vysloveno podezření na CNSL, od ozáření bylo upuštěno a byla provedena stereotaktická biopsie, která potvrdila PCNSL (DLBCL).



**Obr. 11: Kazuistika 1: Vstupní MR vyšetření imitující vestibulární schwannom.**

Na Obr. A (3D CISS) se zobrazuje menší tumor n. vestibulocochlearis vlevo, propagující se oblasti levého mosto-mozečkového koutu. Na Obr. B (T1 WI postkontrastně) je patrné postkontrastní sycení tumoru.

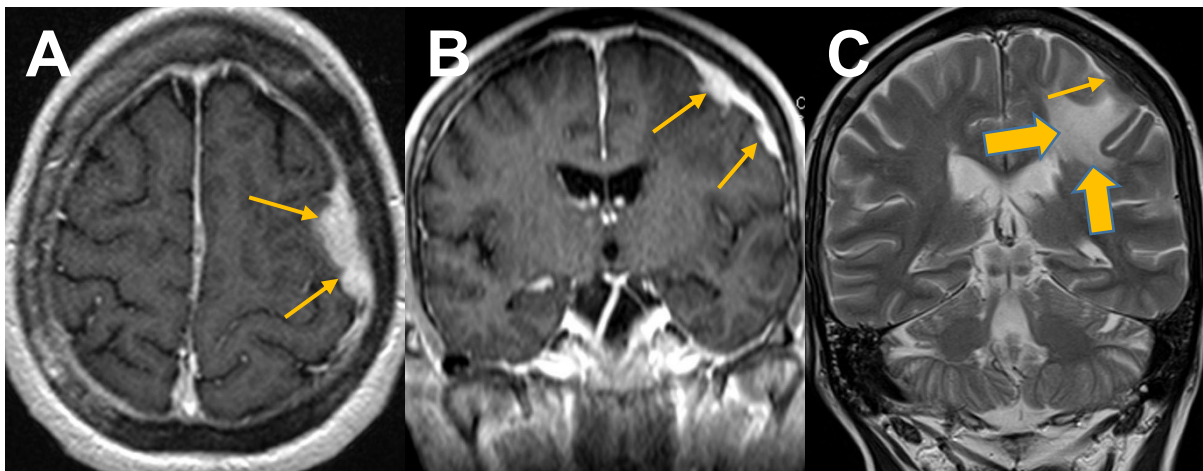


**Obr. 12: Kazuistika 1: Nález na zaměřovacím MR vyšetření před původně zamýšleným stereotaktickým ozářením Lekselovým gama nožem.**

Na Obr. A (T1 WI postkontrastně) je patrné kompletní vymizení původního tumoru n. vestibulocochlearis vlevo (tenká šipka) a nově je patrná sytící se infiltrace levé mozečkové hemisféry (široká šipka). Na Obr. B (FLAIR postkontrastně) je patrná leptomeningeální infiltrace (tenké šipky) a také infiltrace n. trigeminus vlevo (široká šipka).

## Kasuistika 2

Šedesátipětiletá žena dosud bez významnějších komorbidit byla poprvé vyšetřovaná pro bolesti hlavy. V rámci vyšetřování bylo provedeno také MR vyšetření, které zobrazilo meningeální infiltraci vlevo v centrální krajině s infiltrací přilehlé mozkové tkáně levé mozkové hemisféry a perifokálním edémem. Rovněž bylo patrné několik ložisek v podkoží nad kalvou. Byla provedena biopsie jednoho z podkožních ložisek, ale při histologickém vyšetření byly zachyceny pouze zánětlivé změny. Dále bylo provedeno CT hrudníku a břicha, které nezobrazilo významnější patologie. Pacientce byly nasazeny glukokortikoidy, po kterých došlo ke zlepšení klinického stavu. Další vyšetřování bylo odloženo kvůli nesouvisejícím zdravotním obtížím (pacientka podstoupila plánovanou ortopedickou operaci, která byla komplikovaná plicní embolií).

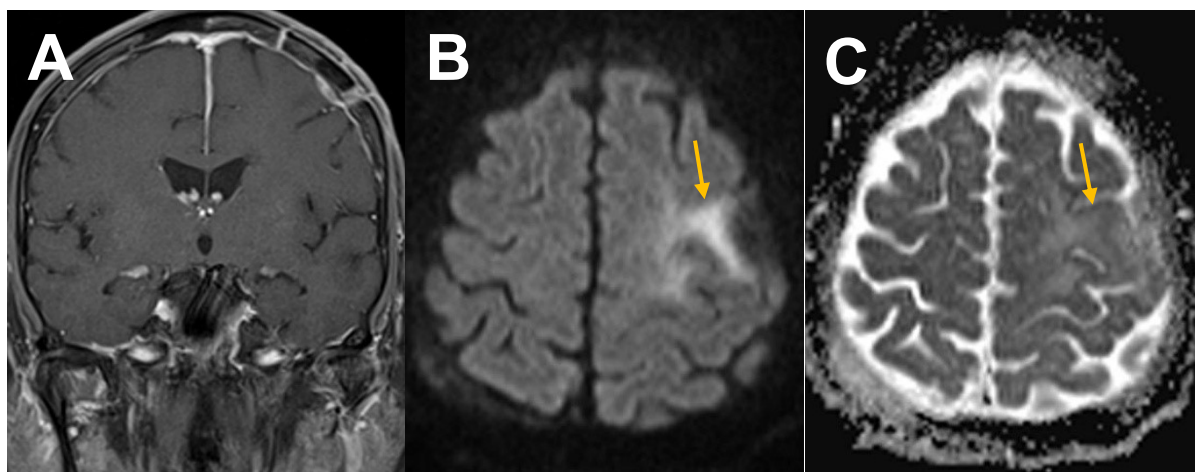


**Obr. 13: Kasuistika 2: MR vyšetření před neurochirurgickou operací.**

Na Obr. A a B (T1 WI postkontrastně) se zobrazuje sytící se infiltrace tvrdé pleny. Na Obr. C (T2 WI) je patrná hyposignální infiltrace tvrdé pleny (tenká šipka) a perifokální edém (široké šipky).

Po roce se u pacientky opět objevila bolest hlavy, tentokrát již kombinovaná s lehkou pravostrannou hemiparézou a expresivní afázií, pacientka také prodělala jeden tonicko-klonický záchvat. MR vyšetření (viz **Obr. 13**) zobrazilo obdobný nález jako před rokem –

meningeální infiltraci vlevo v centrální krajině s infiltrací přilehlé mozkové tkáně a perifokálním edémem a rovněž několik podkožních ložisek. Vzhledem k nálezu a klinickému stavu byla pacientce nasazena antiedematózní léčba včetně glukokortikoidů, po které došlo ke zlepšení symptomů. Provedená lumbální punkce byla bez známek zánětu. Pacientka podstoupila neurochirurgickou subtotální resekci meningeální léze, histologie byla ovšem opět nevýtěžná, bez známek tumorózní infiltrace, pouze s chronickými reaktivními fibroproduktivními zánětlivými změnami. Kontrolní MR vyšetření po 4 měsících (**Obr. 14**) zobrazilo téměř kompletní regresi nálezu, pouze na DWI se v místě původně patrné mozkové infiltrace zobrazil drobný okrsek restrikce difuze (při předchozích MR vyšetřeních nebyly DWI provedeny).

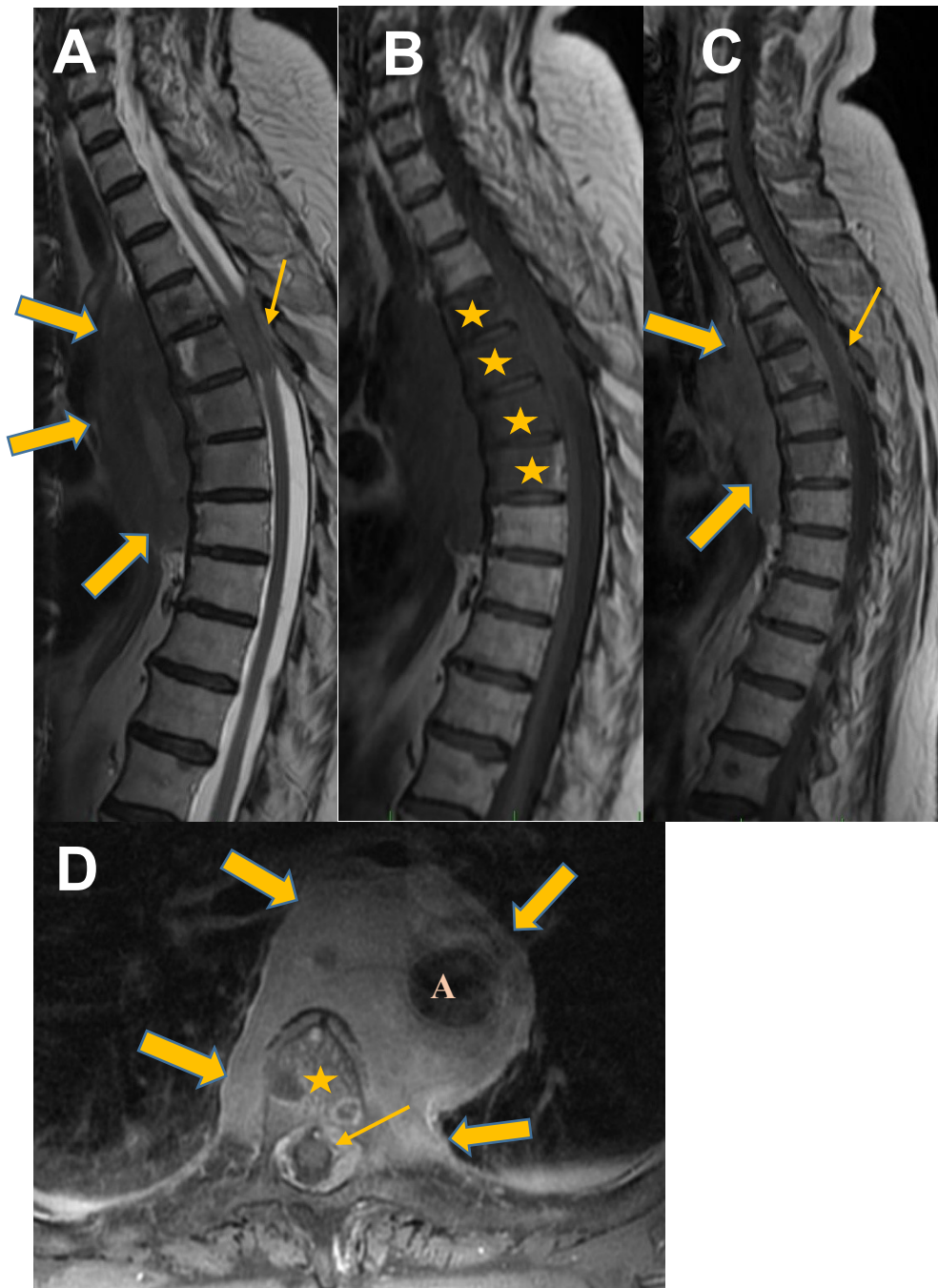


**Obr. 14: Kasuistika 2: Kontrolní vyšetření 4 měsíce po subtotální resekci patologické léze.**

Na Obr. A (T1 WI postkontrastně) je patrná prakticky kompletní regrese nálezu, přetrvává jen mírné ztluštění a syčení tvrdé pleny. Na difuzně vážených obrazech (obr. B - DWI b 1000 a C - ACD mapa) je v místě původní infiltrace mozku patrný okrsek omezené difuze.

Po dalších 3 měsících se u pacientky během několika dní rozvinula paraparéza dolních končetin, bylo tedy provedeno akutní MR vyšetření páteře (**Obr. 15**), které zobrazilo rozsáhlý tumor zadního mediastina, který infiltroval páteř (v úrovni Th4-Th7) a komprimoval míchu v úrovni pátého hrudního obratle. Tumor dále obestavoval aortu a infiltroval pleuru a 4. žebro

vlevo. V okolí se zobrazovalo několik zvětšených uzlin. Pacientce byla urgentně provedena dekomprese hrudní páteře, histologické vyšetření vzorku tumoru potvrdilo DLBCL.

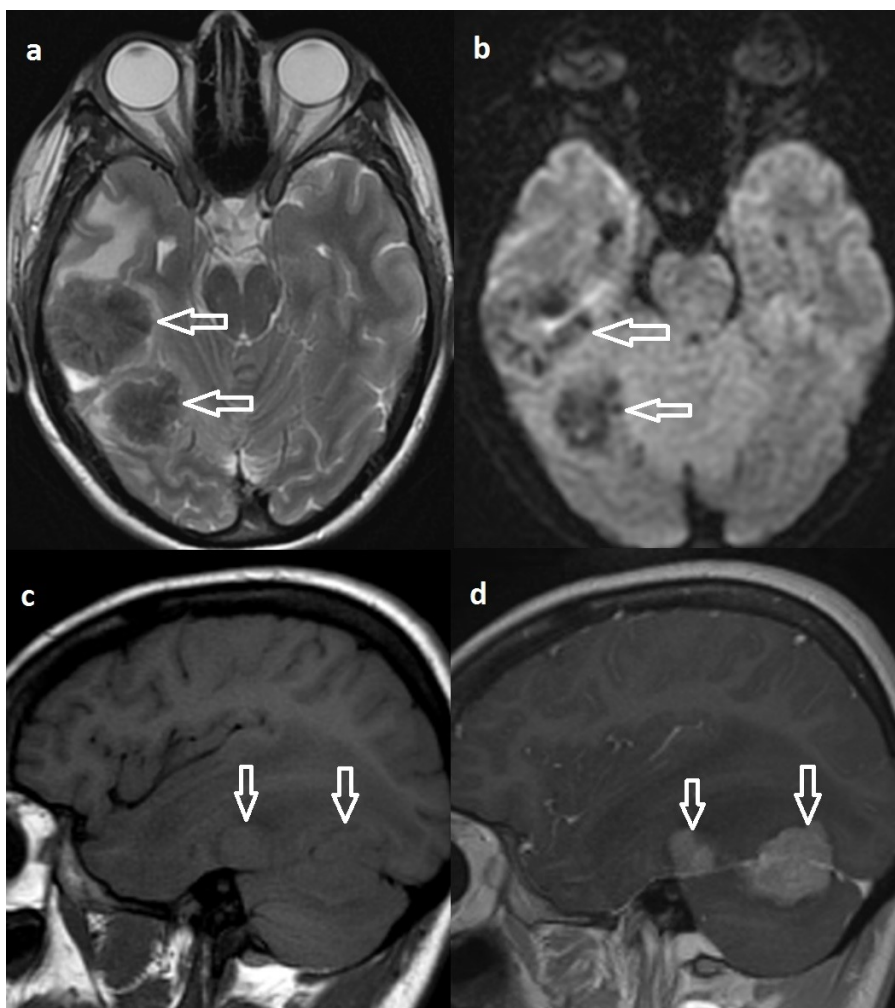


**Obr. 15: Kasuistika 2: MR páteře provedená pro paraparézu (19 měsíců od prvních obtížích).**

Zobrazen byl rozsáhlý tumor zadního mediastina (široké šipky) obestavující aortu (Ao) a infiltrující obratlová těla Th4-Th7 (hvězdičky). V úrovni Th5 se propaguje do páteřního kanálu a komprimuje míchu (tenká šipka). Obr. A: T2 W1, Obr. B: T1 W1 nativně, Obr. C a D: T1 W1 postkontrastně.

### Kasuistika 3

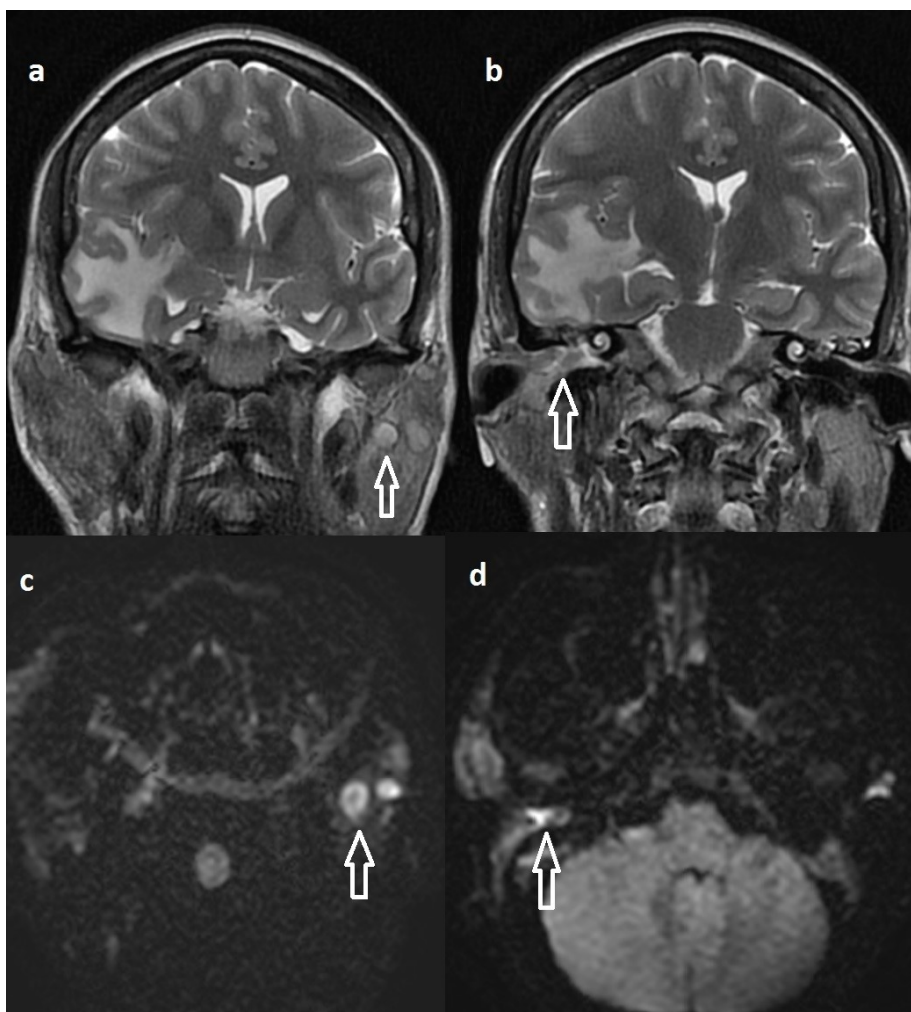
Třicetitříletá žena byla vyšetřovaná pro ztrátu sluchu vpravo, bolesti hlavy a vertigo. Při MR vyšetření se zobrazila dvě extraaxiální ložiska, obě vycházející z tvrdé pleny. Jedna léze se zobrazovala vpravo temporo-okcipitálně, druhá vycházela z tentoria a propagovala se supratentoriálně i infratentoriálně. Obě ložiska vykazovala nízký signál na T1 WI i T2 WI, po podání kontrastní látky se výrazně, relativně homogenně sytila, na DWI nebyla patrná restrikce difuze. V okolí obou lézí byl patrný vasogenní edém (**Obr. 16**). Zároveň se při MR



**Obr. 16: Kasuistika 3: Intrakraniální léze**

Šipky ukazují na 2 extraaxiální ložiska vpravo. Na obr. A (T2 WI) je patrný nízký signál obou lézí a perifokální edém, na obr. B (DWI b 1000) bez restrikce difuze. Obr. C (T1 WI nativně) a D (T1 WI po aplikaci gadoliniové KL) ukazují výrazné homogenní syčení obou lézí.

vyšetření zobrazila oboustranná infiltrace příušních slinných žláz a infiltrace v oblasti zevního zvukovodu a středoušní dutiny vpravo a také vlevo v oblasti mastoideálních sklípků (**Obr. 17**). Na základě tohoto nálezu bylo vyslovení podezření na lymfom, který byl potvrzený při biopsii příušní žlázy, k překvapení všech ovšem histologické vyšetření odhalilo HL.



**Obr. 17: Kasuistika 3: Extrakraniální léze**

Na obr. A (T2 WI) a C (DWI b 1000) je patrná infiltrace příušní žlázy vlevo. Na obr. B (T2 WI) a D (DWI b 1000) je patrná infiltrace v oblasti zevního zvukovodu vpravo.



## ODPOVĚDI NA STANOVENÉ HYPOTÉZY

Na základě výše uvedených výsledků můžeme odpovědět na stanovené hypotézy následujícím způsobem.

*Hypotéza č. 1:*

*PCNSL a SCNSL by z důvodu stejné histologické podstaty onemocnění měly mít rovněž stejné morfológické charakteristiky, tedy neměly by se v morfológickém obraze MR statisticky významně lišit.*

**Dle našich výsledků se PCNSL a SCNSL v absolutní většině morfológických MR znaků statisticky neliší. V našem souboru pacientů jsme mezi PCNSL a SCNSL našli jediný statisticky významný rozdíl a to v přítomnosti restrikce difuze na difuzně vážených obrazech.**

*Hypotéza č. 2:*

*PCNSL a GBM jsou při standardním morfológickém MR zobrazení do značné míry odlišitelné i bez použití pokročilých MR technik.*

**PCNSL i GBM mají při běžném morfológickém MR vyšetření své typické znaky na základě kterých je od sebe lze s určitou spolehlivostí odlišit i bez pokročilých MR technik a pacient tak může být správně nasměrován ke stereotaktické biopsii v případě PCNSL či neurochirurgické operaci v případě GBM.**

## DISKUSE

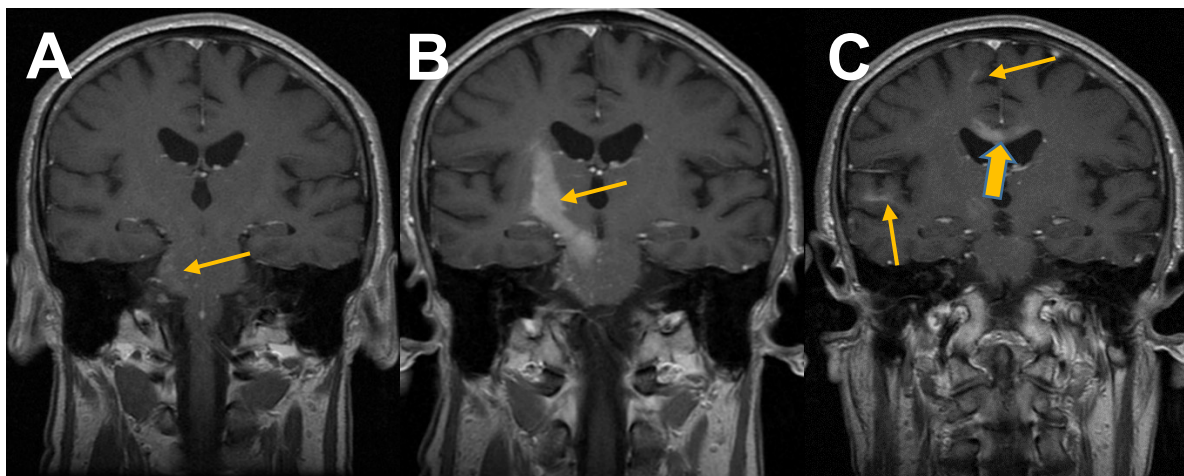
Tato práce ukazuje typické morfologické vlastnosti CNSL i jeho poměrně velkou variabilitu při MR zobrazení. PCNSL se u našich pacientů většinou vyskytoval supratentoriálně, téměř v 51 % jako vícečetné léze. Téměř u všech pacientů byla v nějaké části tumoru patrná restrikce difuze na difuzně vážených obrazech. U téměř 90 % pacientů léze dosahovaly na meningeální či ependymální povrch mozku. Přibližně u poloviny pacientů byla patrná infiltrace ependymu (u 56 %), mozkových obalů (39 %) a hlavových nervů (48 %). Tento nález je v rozporu s nálezy opublikovanými ve studiích Haldorsen et al. a Kükera et al. (Haldorsen I. et al., 2009; Küker W. et al., 2005). V těchto studiích se PCNSL většinou vyskytuje jako solitární léze, v našem souboru se ale solitární ohraničená léze vyskytovala pouze vzácně, u 3,7 % pacientů, solitární infiltrativní léze pak ve 20,4 %. K obdobným výsledkům došli rovněž autoři Senocak et al. (Senocak E. et al., 2011), kteří popisovali vícečetné postižení mozku u 58 % s přítomností restrikce difuze v 83 % případů. To, že PCNSL často dosahuje na povrch mozku, již bylo dříve mnohokrát popsáno (Eichler A. a Batchelor T., 2006; Go J. et al., 2006; Küker W. et al., 2005; Bühring U. et al., 2001), tato vlastnost je považovaná za charakteristickou pro PCNSL. Také restrikce difuze PCNSL na DWI je udávaná jako charakteristická z důvodu velké buněčnosti tumoru (Haldorsen I. et al., 2011).

CNSL se po intravenózní podání KL zpravidla výrazně sytí (Haldorsen I. et al., 2011), ale nesytící se infiltrace již byly popsány u pacientů po podání glukokortikoidů i bez kortikoterapie (Partovi S. et al., 2014; Kanai R. et al., 2008; Renard D. a Milhaud D., 2006; Küker W. et al., 2005; DeAngelis L., 1993). V našem souboru pacientů jsme postkontrastní syčení zaznamenali u všech pacientů s PCNSL a kromě jednoho pacienta také u všech se SCNSL. Kromě sytící se složky tumoru jsme ale u více než 50 % pacientů zaznamenali také

nesytící se složky tumoru (patrné na T2 WI a DWI). Při sledování vývoje nálezu na opakovaných MR vyšetřeních u 6 pacientů došlo k progresi sycení i do dříve se nesyťících částí tumoru. CNSL se po podání KL sytí na podkladě poruchy HEB (Mollnár P. et al., 1999), permeabilita HEB může být snížena glukokortikoidy, ty zároveň vedou k apoptóze lymfomových buněk (Dietrich J. et al., 2011; Mollnár P. et al., 1999). Tato fakta by mohla vysvětlit změnu charakteru sycení u více než 30 % pacientů, kterým byly podány kortikoidy.

U 23 % pacientů s PCNSL a 19 % pacientů se SCNSL jsme našli difuzně infiltrativní postižení. V literatuře bývá difuzní postižení mozku lymfomem označováno jako lymphomatosis cerebri, a je udáván jeho typický obraz při MR vyšetření: v T2 WI se zobrazují rozsáhlé hypersignální změny v bílé hmotě, často postihující obě hemisféry, případně supratentoriální i infratentoriální oblast, popisováno bývá postižení kortikospinálního traktu, corpus callosum a U-vláken (Li L. et al., 2018). Ve většině případů po podání KL nedochází k sycení, případně se nesyťí jako jasné ložisko, ale nepravidelně, pruhovitě (Li L et al., 2018). V našem souboru jsme tento charakter nepravidelného sycení (difuzně infiltrativní typ) zaznamenali u 20,4 % imunokompetentních pacientů s PCNSL, u ostatních pacientů bylo patrné jasné homogenně či nehomogenně se syťící ložisko, nesyťící se CNSL jsme zaznamenali pouze u jednoho pacienta se SCNSL. I když je v literatuře uváděno, že lymphomatosis cerebri se vyskytuje pouze vzácně (Li L et al., 2018; Izquierdo C. et al., 2016), v našem souboru jsme difuzně infiltrativní typ postižení a sycení pozorovali u podstatné části pacientů, u části pacientů bylo patrné infiltrativní šíření na dalších vyšetřeních v průběhu času (**Obr. 18**). Ve velké části jiných studií nebyl tento typ postižení zaznamenán, nejspíše ale pouze proto, že ho autoři nehodnotili jako samostatnou jednotku a brali v úvahu pouze počet lézí (Mansour A. et al., 2014; Senocak E. et al., 2011; Küker W. et al., 2005). Haldorsen et al. ve své studii uvádějí, že diseminované postižení (které podle jejich definice odpovídá difuzně infiltrativnímu typu postižení) zaznamenali u 7 % pacientů (Haldorsen I. et

al., 2009). Vzhledem k našim výsledkům a také k tomu, že lymfomová infiltrace může být při histologickém vyšetření zachycena daleko za makroskopicky patrnou hranicí tumoru a CNSL je tedy onemocněním celého CNS (Lai R. et al., 2002), se domníváme, že difuzní postižení patrné při MR vyšetření je jedním z charakteristických znaků CNSL.



**Obr. 18: Šíření PCNSL bílou hmotou.**

*Na Obr. A je patrné nepravidelné nodulární sycení v oblasti pons Varoli vpravo. Na kontrolním vyšetření po 1 měsíci (Obr. B) je přítomná rozsáhlá sytící se infiltrace postupující pyramidovou dráhou kraniálně. Na Obr. C po dalším měsíci je patná infiltrace corpus callosum (široká šipka) a také U-vláken (tenké šipky). (T1 WI po aplikaci KL.)*

U pacientů s PCNSL jsme nezaznamenali žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami imunokompetentních a imunokompromitovaných pacientů v demografických datech, ačkoliv v literatuře bývá uváděno, že u imunokompromitovaných pacientů bývají výrazně častěji postiženi muži a onemocnění se u nich projeví v nižším věku (Schabet M., 1999). Dominance mužů v nižším věku bývá způsobena AIDS, v našem souboru měl AIDS pouze jeden pacient, u ostatních byl imunodeficit způsoben jinými onemocněními. Musíme ovšem jasně deklarovat fakt, že náš soubor imunokompromitovaných pacientů byl početně výrazně menší než počet pacientů imunokompetentních. Proto tento náš výsledek nepovažujeme za dostatečně vypovídající. Jediný statisticky významný rozdíl při MR

vyšetření mezi imunokompetentními a imunokompromitovanými pacienty jsme zaznamenali v charakteru sycení: zatímco u imunokompetentních se nehomogenní sycení vyskytovalo pouze u 14,8 %, u imunokompromitovaných to bylo v 50 %. Vzhledem k tomu, že všichni imunokompromitovaní pacienti užívali v době vstupního MR vyšetření glukokortikoidy, domníváme se, že nehomogenní sycení by mohlo být způsobeno právě jejich užíváním. Pro tuto teorii by mohla svědčit i změna charakteru sycení zaznamenaná u 32,3 % pacientů užívajících glukokortikoidy na opakovaných MR vyšetřeních. Ve skupině pacientů se SCNSL jsme ovšem rozdíl v charakteru sycení mezi pacienty užívajícími glukokortikoidy a u pacientů bez kortikoterapie nezaznamenali. Dalším vysvětlením nehomogenního sycení PCNSL u imunokompromitovaných by mohla být EBV etiologie lymfomu, ke které může docházet nejen u pacientů s AIDS, ale i s imunodeficitem z jiných příčin. Ložiska CNSL, v jejichž etiologii se uplatňuje EBV, se sytí nehomogenně, často pouze prstenčítě (Lee, H. et al., 2013; Kleinschmidt-DeMasters B. et al., 2008). Bohužel naši pacienti nebyli na EBV testování, takže tuto souvislost nemůžeme zpětně ověřit.

CNSL se může v průběhu času variabilně měnit a klinický stav pacienta i obraz na MR vyšetření může být dramaticky ovlivněn podáním glukokortikoidů. Pozorovali jsme statisticky významné změny v MR obraze mezi skupinami pacientů užívajícími glukokortikoidy a u pacientů bez kortikoterapie. U pacientů, kterým byly nasazeny, se výrazně častěji vyskytovala celková regrese nálezu a změna charakteru sycení, i když u některých pacientů jsme i přes užívání glukokortikoidů pozorovali celkovou progresi nálezu. Progrese nálezu však byla výrazně častější u pacientů bez kortikoterapie. Regrese PCNSL po podání glukokortikoidů je obecně známá, ovšem překvapivá spontánní regrese lymfomových ložisek i bez kortikoterapie však byla také několikrát popsána (Yamamoto J. et al., 2014; Hernández L. et al., 2013; Partap S. a Spence A., 2006; Alderson L. et al., 1996). V našem souboru jsme pozorovali spontánní regresi u jednoho pacienta, u dalšího pacienta jsme

zaznamenali spontánní migraci ložisek PCNSL. Informaci nejen o spontánní regresi, ale i o migraci ložisek rovněž lze dohledat v literatuře (Okita Y. et al., 2012).

Postižení hlavových nervů bývá uváděno jako časté v případě SCNSL (Haldorsen I. et al., 2011), v našem souboru se ale vyskytovalo i u poloviny pacientů s PCNSL (jako postižení hlavových nervů jsme považovali i postižení chiasma opticum a přilehlých úseků zrakové dráhy). V jednom případě se PCNSL původně projevil pouze jako infiltrace vestibulokochleárního nervu a byl zaměněn za vestibulární schwannom, jak jsem uvedla v Kasuistice 1. Solitární infiltrace vestibulokochleárního nervu je v případě PCNSL extrémně vzácná a v literatuře byly hlášeny pouze ojedinělé případy (Wang Y. et al., 2007; Angeli S. et al., 1998; Lenarz M. et al., 1998; Nishimura T. et al., 1998), které se prezentovaly náhlou ztrátou sluchu, či jeho zhoršením. Stejně jako v případě naší pacientky byly tyto případy původně diagnostikovány jako vestibulární schwannom. Na rozdíl od výše uvedených publikovaných případů naše pacientka nepodstoupila neurochirurgickou resekci tumoru, ale měla naplánované stereotaktické ozáření Leksellovým gama nožem, od kterého bylo upuštěno po změně nálezů na MR a diagnóza byla ověřena stereotaktickou biopsií.

V části práce jsme srovnávali pacienty s PCNSL a SCNSL. U pacientů se SCNSL byla významně kratší doba od klinické manifestace do prvního MR vyšetření v porovnání s pacienty s PCNSL. Pro tento nález existuje jednoduché vysvětlení: pacienti se systémovým lymfomem jsou pečlivě sledováni a v případě jakýchkoliv obtíží sami vyhledají lékaře, u některých pacientů může být postižení CNS odhaleno i u asymptomatických pacientů v rámci pravidelných kontrol. I když je v literatuře klasicky uváděno, že SCNSL se na rozdíl od PCNSL typicky projevuje pouze postižením mozkových obalů a parenchymové postižení je patrné pouze u jedné třetiny pacientů (Haldorsen I. et al., 2011), v našem souboru jsme tento rozdíl mezi PCNSL a SCNSL nezaznamenali (ve skupině SCNSL se léze v samotné mozkové

tkáni vyskytovaly u 85,7 % pacientů a samostatnou infiltraci mozkových obalů měl v našem souboru pouze jeden pacient). Potvrdili jsme tedy iniciálně vyslovenou hypotézu, která se opírala o předpoklad, že histologicky stejný nádor by měl mít stejnou grafickou MRI manifestaci. Jediný statisticky významný rozdíl jsme našli na difuzně vážených obrazech, kde zatímco u PCNSL byla restrikce difuze patrná u 97 % pacientů, u SCNSL pouze 77,8 % pacientů. Vzhledem k tomu, že všichni pacienti se SCNSL s volnou difuzí užívali glukokortikoidy, domníváme se, že příčinou by mohly být právě ony, i když přesný mechanismus nám není zcela jasný. Jak již bylo uvedeno výše, naše výsledky se liší od dříve publikovaných údajů. V literatuře se opakovaně uvádělo, že SCNSL infiltruje v 66 % případů meningy a postižení samotného mozku se vyskytuje pouze u 33 % pacientů (Haldorsen I. et al., 2011). Podrobnou analýzou uvedené literatury, jsme rozklíčovali zdroj těchto informací. Většina článků citovala review Hilla a Owena (2006). Ti provedli analýzu předchozích výsledků 14 odborných studií z let 1985 až 2004 (Hill Q. a Owen R., 2006). Většina z těchto studií, ze kterých autoři vycházeli, ovšem nezahrnovala MR vyšetření ani se neopírala o histologické ověření vzorků mozkové tkáně, diagnóza tedy nemohla být určena přesně. V některých studiích byla diagnóza určena pouze na základě analýzy mozkomíšního moku, CT vyšetření, či dokonce pouze na základě klinického stavu pacienta bez jakéhokoliv histologického ověření či radiologického vyšetření (Villa D. et al., 2010; Hollender A et al., 2002; Zinzani P et al., 1999; van Besien K et al., 1998; Keldsen N. et al., 1996). Naproti tomu v našich studiích (Malikova H. et al., 2018; Koubska E. et al., 2016; Malikova H. et al., 2016) byly prakticky všechny případy histologicky ověřené a to stereotaktickou biopsií, otevřenou operací či při pitvě. Pouze u 2 pacientů se SCNSL bylo CNS postižení lymfomem ověřeno průtokovou cytometrií likvoru. Průtoková cytometrie likvoru má vysokou pozitivní i negativní prediktivní hodnotu u pacientů s anamnézou systémového lymfomu a/nebo nálezem na radiologickém vyšetření v porovnání s otevřenou biopsií (Pittman M. et al., 2013). Naše

výsledky tedy považujeme za validní nejen z důvodu histologického ověření MR nálezů, ale i z důvodu dostatečně velkých souborů zkoumaných pacientů. Obdobné výsledky publikovali také Senocak et al. (Senocak E. et al., 2011), ovšem jejich soubor byl výrazně menší, než náš (pouze 12 pacientů s PCNSL a 6 pacientů se SCNSL).

Před vstupním MR vyšetřením užívalo glukokortikoidy téměř 60 % pacientů se SCNSL. Jediný statisticky významný rozdíl mezi pacienty se SCNSL užívajícími glukokortikoidy a pacienty bez kortikoterapie jsme našli v infiltraci hlavových nervů (jiných než n. opticus). Zatímco ve skupině užívající kortikoidy mělo 5 pacientů infiltrované hlavové nervy, mezi pacienty bez kortikoterapie neměl infiltraci hlavových nervů (jiných než n. opticus) žádný pacient. Pro tento rozdíl nemáme žádné vysvětlení. Domníváme se, že může být způsobený pouze malým vzorkem.

Stejně jako v našem souboru, u naprosté většiny pacientů s CNSL se jedná o DLBCL (Bhagavathi S. a Wilson J., 2008). Jedna pacientka se SCNSL měla histologicky potvrzený HL. Tuto pacientku jsme nezahrnuli do našeho souboru pacientů se SCNSL, protože jsme si nebyli zcela jistí, zda u ní k intrakraniálnímu postižení nedošlo prorůstáním per continuitatem přes oblast pyramidy, ale vzhledem k výjimečnosti nálezu jsme ji uvedli alespoň jako samostatnou kasuistiku. Intrakraniální postižení HL je velmi vzácné (Hirmiz K. et al., 2004), odhaduje se, že se vyskytuje u méně než 0,02 % ze všech pacientů s HL (Re D. et al., 2007). MR nález této naší pacientky byl atypický na CNSL, intrakraniálně byla postižena pouze tvrdá plena a na DWI nebyla patrná restrikce difuze.

Pokud jsme srovnávali skupinu pacientů s PCNSL a GBM došli jsme k řadě statisticky významných odlišností. Doba od prvního diagnostického zobrazení k histologickému ověření byla u GBM významně kratší než u PCNSL. Domníváme se, že k oddálení ověření diagnózy u pacientů s PCNSL dochází často kvůli nejednoznačnému nálezu na vstupním MR vyšetření,



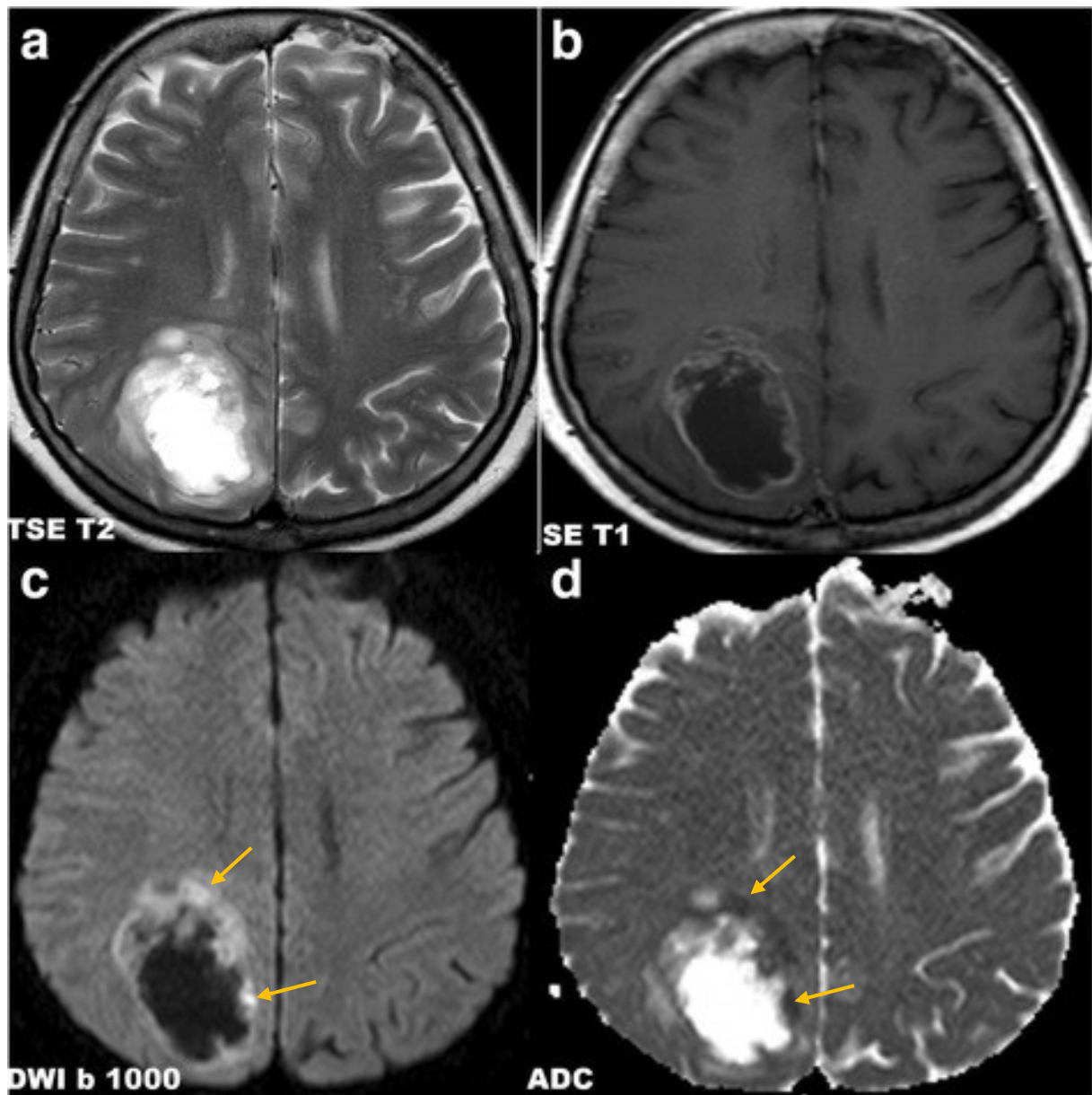
kdy mohou být zvažovány i jiné diagnózy (například demyelinizace...), pacienti jsou dále sledováni, ale k biopsii se přistoupí až na základě vývoje nálezu na kontrolním MR vyšetření. U nemalé skupiny pacientů je diagnóza oddálena také nasazením glukokortikoidů před kontrolním MR vyšetřením nebo před stereotaktickou biopsií. U některých pacientů po kortikoterapii následně dojde k odložení biopsie kvůli regresi ložisek, případně biopsie není výtěžná (v našem souboru u 10,9 % pacientů musela být biopsie z důvodu nevýtěžnosti opakována). Statisticky významné odlišnosti jsme našli i v klinických projevech obou tumorů. PCNSL se statisticky významně častěji projevovat organickým psychosyndromem a dysfunkcí hlavových nervů. Častější dysfunkce hlavových nervů u PCNSL odpovídá častějšímu postižení hlavových nervů lymfomem. Organický psychosyndrom bývá uváděn spolu s fokálním neurologickým deficitem a známkami intrakraniální hypertenze jako jeden z nejčastějších příznaků PCNSL (Bhagavahti S. a Wilson J, 2008). PCNSL se projevovat epileptickým záchvatem méně často než GBM, což je také uváděno v literatuře (Han C. a Batchelor T., 2017). V našem souboru jsme pozorovali postižení mozkové kůry u 83,3 % GBM, ale pouze u 51,9 % PCNSL, což by odpovídalo jednomu z vysvětlení méně častých epileptických záchvatů u PCNSL, protože postihuje spíše hlubší mozkové struktury.

PCNSL i GBM jsou maligní mozkové tumory, které vykazují některé společné vlastnosti. Rostou difuzně infiltrativně mozkovou tkání a šíří se podél traktů bílé hmoty, perivaskulárně a podél mozkových obalů či ependymu (Claes A. Et al., 2007; Hochberg F. et al., 2007). Oba nádory mohou mít už při vstupním vyšetření několik ložisek, v naprosté většině případů se sytí po intravenózním podání kontrastní látky a jejich odlišení jen na základě zobrazovacího vyšetření může být někdy obtížné (Neska-Matuszewska M. et al., 2018). Vzhledem k odlišnému managementu je však jejich odlišení na základě MR vyšetření zásadní. Množství studií se zabývá odlišením PCNSL a GBM pomocí využití pokročilých MR technik, jako je DWI, perfuzní zobrazení a MR spektroskopie (Neska-Matuszewska M. et

al., 2018; Valée A. et al., 2018; Lin X. et al., 2017; Yamasaki F. et al., 2015; Kickingereder P. et al., 2014; Harting I. et al., 2003). Vzhledem k velké buněčnosti PCNSL je na DWI většinou patrná restrikce difuze. V našem souboru jsme zaznamenali restrikci difuze u 97 % pacientů s PCNSL. Obdobně, Toh et al. pozorovali signifikantně nižší frakční anizotropii a ADC u PCNSL v porovnání s GBM (Toh C. et al., 2008). I když je restrikce difuze často patrná také u solidní porce GBM (v našem souboru u 89,6 %), v nekrotické či cystické porci GBM je difuze volná. Zatímco v patogenezi PCNSL se zpravidla neuplatňuje neoangiogeneze (Hartmann M. et al., 2003), pro GBM je typická (Das P. a Marsden P., 2013). Z tohoto důvodu roste zájem také o techniky ozřejmující vaskularizaci tumoru. MR perfuze vizualizuje zásobení arteriální krví do lůžka tumoru. Podle publikovaných dat by měl PCNSL vykazovat nižší hodnoty CBV než GBM, pravděpodobně díky masivnímu úniku kontrastní látky do intersticia při porušení HEB (Kickingereder P. et al., 2014). Podle studie hodnotící rozdíly mezi PCNSL a GBM při MR spektroskopii, oba tumory vykazují vysokou přítomnost cholinu, jako metabolického produktu, který vzniká při rozpadu myelinu. U PCNSL je popsována rovněž přítomnost lipid laktátu, jako metabolitu terminálního rozpadu v solidní složce tumoru, u GBM lipid laktát v solidních složkách detekován nebyl a vyskytoval se, tak jak se očekává v rozpadových/nekrotických podílech GBM (Yamasaki F. et al., 2015). Perfuzní vyšetření a MR spektroskopie byly provedeny pouze u několika pacientů v našem souboru, nemáme tedy dostatek dat k porovnání s výsledky uveřejněnými v literatuře.

Jednou z hypotéz této práce bylo, že PCNSL a GBM jsou při standardním morfologickém MR vyšetření do značné míry odlišitelné i bez použití pokročilých MR technik. I když mají oba tumory některé společné vlastnosti, ve většině případů vykazují každý specifické znaky, podle kterých je možné je od sebe lze odlišit pouze na základě morfologického MR vyšetření. Oba tumory, PCNSL i GBM, většinou dosahují na povrch mozku a často infiltrují meningy či ependym. Zatímco PCNSL se prezentoval většinou

vícečetnými infiltrativními, zpravidla homogenně se sytícími lézemi, případně difuzně infiltrativním postižením mozku, GBM se zpravidla prezentoval jako supratentoriálně lokalizovaný solitární infiltrativní tumor, v naprosté většině případů se sytil nehomogenně, se



**Obr. 19: Typický obraz GBM p MR vyšetření**

Na Obr. a je patrný centrálně nekrotický tumor, na Obr. b je přítomné sycení solidní části tumoru, na DWI (Obr. c DWI  $b=1000$ , obr. D ADC mapa) je zobrazena restrikce difuze v solidní části tumoru.

známkami nekrózy (viz. **Obr. 19**). Dle našich výsledků se domníváme, že ve většině případů od sebe lze oba tumory odlišit pouze na základě morfologického MR vyšetření a že rozdíly mezi oběma tumory prezentované v této práci mohou pomoci odlišit tyto dva nádory. Výsledkem analýzy specifických rysů obou tumorů bylo sestavení stromových diagramů, které mohou být pomocníkem radiologa v denní klinické praxi (viz. sekce „Výsledky“).

Naše studie mají několik limitací. Práce je z části retrospektivní. Pacienti byli vyšetřováni na různých MR přístrojích, s různou silou magnetického pole. Některá vyšetření jsou horší kvality, případně nebyl proveden celý vyšetřovací protokol, relativně často chybělo kompletní DWI. Neměli jsme dostatek dat, abychom mohli hodnotit i pokročilé MR techniky, jako je spektroskopie a perfuze. Také skupiny pacientů, které jsme porovnávali, nebyly stejně velké, imunokompetentních pacientů s PCNSL a pacientů se SCNSL bylo méně, než imunokompetentních pacientů s PCNSL.

## ZÁVĚR

V práci byly extenzivně popsány morfologické MR znaky CNSL, na základě kterých se dá při běžném morfologickém MR vyšetření mozkový lymfom rozpoznat, přesto je nutné mít na paměti, že obraz CNSL může být velmi variabilní, v čase se může velmi výrazně měnit a může být ovlivněn kortikoterapií. Je také nutné uvědomit si, že CNSL není pouze lokálním onemocněním, ale onemocněním celého CNS (Lai R. et al., 2002). Práce došla k závěru, že PCNSL a SCNSL se graficky v MR obraze signifikantně neliší, naopak dle charakteristických MR morfologických znaků lze od sebe do jisté míry odlišit CNSL a GBM a dle výsledků MR vyšetření pacienta nasměrovat k další cílené diagnostice a adekvátní léčbě.

## **ABSTRAKT**

**Úvod:** Cílem práce bylo popsat morfologické znaky lymfomu centrálního nervového systému (CNSL) při vyšetření magnetickou rezonancí (MR), navzájem porovnat morfologické charakteristiky primárního CNSL (PCNSL) a sekundárního CNSL (SCNSL) a dále PCNSL a glioblastomu (GBM).

**Metody:** Do studie jsme zařadili 64 pacientů s PCNSL, z toho 10 imunokompromitovaných, dále 21 pacientů se SCNSL a 54 pacientů s GBM, všechny s histologicky potvrzeným tumorem. Hodnotili jsme morfologické znaky na vstupním MR vyšetření, u pacientů s PCNSL dále vývoj na dalších MR vyšetřeních před histologickým ověřením diagnózy, byla-li dostupná.

**Výsledky:** PCNSL se většinou vyskytoval supratentoriálně (u 62,5 %), jako vícečetné léze (53,1 %) či difuzně infiltrativní postižení (23,4 %). U 87,5 % pacientů dosahoval na povrch mozku, časté bylo postižení ependymu (56,3 %), mozkových obalů (39,1 %) či hlavových nervů (48,5 %). U téměř všech pacientů (97,6 %) byla v nějaké části tumoru patrná restrikce difuze na DWI. Po podání KL se PCNSL zpravidla výrazně sytil, typické bylo homogenní sycení (u 64,8 % imunokompetentních) pouze ve skupině imunokompromitovaných pacientů se signifikantně častěji vyskytovalo nehomogenní sycení (pouze u 40 %). Kromě syticích se lézí byla ale u více než poloviny patrná také nesyticí složka tumoru. V čase se lymfom může variabilně měnit, typická je regrese po podání glukokortikoidů, k regresi či migraci ložisek ale může docházet také spontánně a naopak, i přes kortikoterapii může dojít k progresi nálezu. Jediný signifikantní rozdíl mezi PCNSL a SCNSL jsme zaznamenali na DWI, kdy se ve skupině SCNSL častěji vyskytovala volná difuze (restrikce byla patrná pouze u 77,8 %). Na rozdíl od PCNSL se GBM většinou vyskytoval jako supratentoriálně lokalizovaný solitární infiltrativní tumor, v naprosté většině případů se sytil nehomogenně, se známkami nekrózy.

**Závěr:** I přes některé typické znaky může být obraz CNSL při MR vyšetření velmi variabilní, v čase se může velmi výrazně měnit a může být ovlivněn také kortikoterapií. Práce došla k závěru, že PCNSL a SCNSL se graficky v MR obraze signifikantně neliší, naopak dle charakteristických MR morfologických znaků lze od sebe do jisté míry odlišit CNSL a GBM a dle výsledků MR vyšetření pacienta nasměřovat k další cílené diagnostice a adekvátní léčbě.

**Klíčová slova:** lymfom, glioblastom, MR, CNS

## SUMMARY

**Background:** The aim of this study was to describe the morphological signs of the central nervous system lymphoma (CNSL) in magnetic resonance imaging (MRI). We compared morphological characteristics of primary CNSL (PCNSL) and secondary CNSL (SCNSL) and also of PCNSL and glioblastoma (GBM).

**Methods:** We included 64 patients with PCNSL (ten of them were immunocompromised), 21 patients with SCNSL and 54 patients with GBM. The diagnosis was confirmed histologically in all patients. We evaluated morphological signs on the first MRI examination. Additionally, in patients with PCNSL, we evaluated the development of the disease on follow-up examination before histological confirmation of the diagnosis, if available.

**Results:** In most patients with PCNSL (62.5%) the tumor was localized supratentorially and presented as multiple lesions (53.1%) or as a diffuse infiltrative lesion (23.4%). In 87.5% of the patients the lesions reached the brain surface. Infiltration of ependyma was seen in 56.3%, infiltration of meninges in 39.1% and infiltration of cranial nerves in 48.5% of patients. Restriction of diffusion in some part of the tumor was apparent in nearly all patients (97.6%) with PCNSL. After administration of contrast media, marked enhancement was usually seen. In immunocompetent patients, homogenous enhancement was typical (in 64.8%). In immunocompromised patients we found significantly less often homogenous enhancement (only in 40%). In more than a half of the patients, also a non-enhancing portion of the tumor was evident. In the course of time, CNSL can change variably, regression of the lesions is typical after administration of corticosteroids, but regression or migration of the lesion can happen spontaneously, too. Conversely, despite administration of corticosteroids, progression can be seen. The only significant difference between PCNSL and SCNSL was found on DWI; in patients with SCNSL restricted diffusion was seen in only 77.8%. Contrary to PCNSL, GBM mostly appeared as a supratentorially localized solitary infiltrative tumor, mostly non-homogeneously enhancing with signs of necrosis.

**Conclusion:** Despite some typical signs, the appearance of the CNSL can be variable on MRI, can change markedly in the course of the time and can be affected by corticosteroids. We found no significant difference between the morphological appearance of the PCNSL and SCNSL. CNSL and GBM are distinguishable by some characteristic signs on MRI, which can direct the patient to a right diagnosis and to an appropriate treatment.

**Key words:** lymphoma, glioblastoma, MRI, CNS

## SEZNAM LITERATURY

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. (2005). Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23, 5034–5043.

Aho R, Ekfors T, Haltia M, Kalimo H (1993). Pathogenesis of primary central nervous system lymphoma: invasion of malignant lymphoid cells into and within the brain parenchyme. *Acta Neuropathol* 86, 71–76.

Al-Yamany M, Lozano A, Nag S, et al. (1999). Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neurooncol* 42, 151-9.

Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. (1996). Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 102–105.

Angeli SI, Poletti BJ, Brackmann DE, et al. (1998). Primary Lymphoma of the Internal Auditory Canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107, 17–21.

Aoki T, Hashimoto N, Matsutani M (2007). Management of glioblastoma. *Expert Opin Pharmacother* 8, 3133–3146.

Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M, et al. (2009). Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 27, 114–119.

van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. (1998). Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 91, 1178–1184.

Bhagavathi S, Wilson JD (2008). Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 132, 1830-4.



Bibas M, Antinori A (2009). EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 1, e2009032.

Bierman P, Giglio P (2005). Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 19, 597–609.

Bühning U, Herrlinger U, Krings T, et al. (2001). MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 57, 393–396.

Calli C, Kitis O, Yuntun N, et al. (2006). Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 58, 394–403.

Claes A, Idema AJ, Wesseling P (2007). Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 114, 443.

Das S, Marsden PA (2013). Angiogenesis in glioblastoma. *N Engl J Med* 369, 1561–1563.

DeAngelis LM (1999). Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 43, 249–257.

DeAngelis LM (2004). Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/ magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 33, 308–311.

DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. (2002). Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 20, 4643–4648.

Dietrich J, Rao K, Pastorino S (2011). Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 4, 233–242.

Eichler AF, Batchelor TT (2006). Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus* 21, E15.

Eloranta S, Brånvall E, Celsing F, et al. (2018). Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. *Eur J Haematol* 100, 61–68.

Fischer L, Hummel M, Korfel A, et al. (2010). Systemic relapses in primary CNS lymphoma (PCNSL)-unexpected clonal diversity. *Blood Conf 52nd Annu Meet Am Soc Hematol ASH*.

Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3125?maxtoshow=&hits=60&RESULTFORMAT=&searchid=1&FIRSTINDEX=1680&displaysectionid=Poster+Session&fdate=1/1/2010&tdate=12/31/2010&resourcetype=HWCIT%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=> [Accessed September 29, 2018].

Go JL, Lee SC, Kim PE (2006). Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 21, E4.

Grimm S, Chamberlain M (2011). Hodgkin's Lymphoma: A Review of Neurologic Complications. *Adv Hematol* 2011, 1–7.

Grommes C, DeAngelis LM (2017). Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 35, 2410–2418.

Haioun C, Besson C, Lepage E, et al. (2000). Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol* 11, 685–690.

Haldorsen IS, Aarseth JH, Hollender A, et al. (2004). Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway A ten-year national survey. *Acta Oncol (Madr)* 43, 520–529.

Haldorsen IS, Espeland A, Larsson E-M (2011). Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 984–992.

Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. (2007). Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003. *Cancer* 110, 1803–1814.

Han CH, Batchelor TT (2017). Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 123, 4314–4324.

Harting I, Hartmann M, Jost G, et al. (2003). Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 342, 163–166.

Hartmann M, Heiland S, Harting I, et al. (2003). Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 338, 119–122.

Hernández Rubio L, Giner Bernabeu JC, Perez Sempere Á, et al. (2013). Primary cerebral lymphoma with spontaneous remission. *Neurol (English Ed)* 28, 123–126.

Herr MM, Barr PM, Rich DQ, et al. (2014). Clinical Features, Treatment, and Survival of Secondary Central Nervous System Lymphoma. *Blood*. 124, 5389.

Hill QA, Owen RG (2006). CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 20, 319–332.

Hirmiz K, Foyle A, Wilke D, et al. (2004). Intracranial presentation of systemic Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 45, 1667-71.

Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. (2015). Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16, e322–e332.

Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP (2007). Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 3, 24–35.

Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. (2002). Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 13, 1099–1107.

Izquierdo C, Velasco R, Vidal N, et al. (2016). Lymphomatosis cerebri: a rare form of primary central nervous system lymphoma. Analysis of 7 cases and systematic review of the literature. *Neuro Oncol* 18, 707–715.

Jahnke K, Thiel E, Martus P, et al. (2006). Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann Hematol* 85, 45–50.

Gündüz K, Pulio J, McCannel C, et al. (2006). Ocular manifestations and treatment of central nervous system lymphomas. *Neurosurg Focus* 21, e9.

Kanai R, Shibuya M, Hata T, et al. (2008). A case of 'lymphomatosis cerebri' diagnosed in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. *J Neurooncol* 86, 83–88.

Keldsen N, Michalski W, Bentzen SM, et al. (1996). Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma--a multivariate analysis. *Acta Oncol* 35, 703–708.

Kelly CM, O'Dowd S, Drake C, et al. (2015). Clinical Reasoning: Vanishing tumor: A 7-year puzzle solved. *Neurology* 85, e69-73.

Kickingeder P, Sahm F, Wiestler B, et al. (2014). Evaluation of Microvascular Permeability with Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Differentiation of Primary CNS Lymphoma and Glioblastoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Am J Neuroradiol* 35, 1503–1508.

Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM, Lillehei KO, et al. (2008). Epstein Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *J Neuropathol Exp Neurol* 67, 1103–1111.

Kreth FW, Muacevic A, Medele R, et al. (2001). The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 143, 539-45; discussion 545-6.

Küker W, Nägele T, Korfel A, et al. (2005). Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72, 169–177.

Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM (2002). Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 59, 1557–1562.

Lee HY, Kim HS, Park JW, et al. (2013). Atypical imaging features of Epstein-Barr virus-positive primary central nervous system lymphomas in patients without AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, 1562–1567.

Lenarz M, Durisin M, Becker H, et al. (2007). Primary Central Nervous System Lymphoma Presenting as Bilateral Tumors of the Internal Auditory Canal. *Skull Base* 17, 409.

Li L, Rong J-H, Feng J (2018). Neuroradiological features of lymphomatosis cerebri: A systematic review of the English literature with a new case report. *Oncol Lett* 16, 1463–1474.

Lin X, Lee M, Buck O, et al. (2017). Diagnostic Accuracy of T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced-MRI and DWI-ADC for Differentiation of Glioblastoma and Primary CNS Lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 38, 485–491.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. (2016.) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803-20.

Malikova H, Liscak R, Latnerova I, et al. (2014). Complications of MRI-guided stereotactic biopsy of brain lymphoma. *Neuro Endocrinol Lett* 35, 613–618.

Mansour A, Qandeel M, Abdel-Razeq H, et al. (2014). MR imaging features of intracranial primary CNS lymphoma in immune competent patients. *Cancer Imaging* 14, 22.

Molnár PP, O'Neill BP, Scheithauer BW, et al. (1999). The blood-brain barrier in primary CNS lymphomas: Ultrastructural evidence of endothelial cell death. *Neuro Oncol* 1, 89–100.

Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Szaśiadek M, et al. (2018). Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone- Searching for a practical approach. *PLoS One* 13, e0191341.

Nishimura T, Uchida Y, Fukuoka M, et al. (1998). Cerebellopontine angle lymphoma: a case report and review of the literature. *Surg Neurol* 50, 480-5; discussion 485-6.

Nørøxe DS, Poulsen HS, Lassen U (2016). Hallmarks of glioblastoma: a systematic review. *ESMO open* 1, e000144.

Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. (2012). Long-term follow-up of vanishing tumors in the brain: How should a lesion mimicking primary CNS lymphoma be managed? *Clin Neurol Neurosurg* 114, 1217–1221.

Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al. (1999). Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 90, 300–305.

Partap S, Spence AM (2006). Spontaneously relapsing and remitting primary CNS lymphoma in an immunocompetent 45-year-old man. *J Neurooncol* 80, 305–307.

Partovi S, Karimi S, Lyo JK, et al. (2014). Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Br J Radiol* 87, 20130684.

Pittman M, Treese S, Chen L, et al. (2013). Utility of Flow Cytometry of Cerebrospinal Fluid as a Screening Tool in the Diagnosis of Central Nervous System Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 137, 1610–1618.

Qian L, Tomuleasa C, Florian I-A, et al. (2017). Advances in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphomas. *Blood Res* 52, 159–166.

Re D, Fuchs M, Schober T, et al. (2007). CNS Involvement in Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 25, 3182.

Renard D, Milhaud D (2006). Nonenhancing secondary central nervous system lymphoma. *Acta Neurol Belg* 106, 147–148.

Ricard D, Idbah A, Ducray F, et al. (2012). Primary brain tumours in adults. *Lancet* 379, 1984–1996.

van der Sanden GAC, Schouten LJ, van Dijk JAAM, et al. (2002). Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer* 94, 1548–1556.

Schabet M (1999). Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43, 199–201.

Senocak E, Oguz KK, Ozgen B, et al. (2011). Parenchymal lymphoma of the brain on initial MR imaging: A comparative study between primary and secondary brain lymphoma. *Eur J Radiol* 79, 288–294.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. (2016). Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol* 174, 417–424.

Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. (2009). Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Oncologist* 14, 526–539.

Da Silva AN, Lopes MB, Schiff D (2006). Rare pathological variants and presentations of primary central nervous system lymphomas. *Neurosurg Focus* 21, E7.

Stupp R, Mason WP, van den Ben MJ, et al. (2005). Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987–996.

Suh CH, Kim HS, Park JE, et al. (2019). Primary Central Nervous System Lymphoma: Diagnostic yield of whole-body CT and FDG PET/CT for initial systemic imaging. *Radiology* 292, 440-446.

Toh C-H, Castillo M, Wong AM-C, et al. (2008). Primary Cerebral Lymphoma and Glioblastoma Multiforme: Differences in Diffusion Characteristics Evaluated with Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol* 29, 471–475.

Vallée A, Guillevin C, Wager M, et al. (2018). Added Value of Spectroscopy to Perfusion MRI in the Differential Diagnostic Performance of Common Malignant Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 39, 1423–1431.

Villa D, Connors JM, Shenkier TN, et al. (2010). 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* 21, 1046–1052.

Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. (2011). Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 105, 1414–1418.

Wang Y-T, Su H-H, Hou Y, et al. (2007). Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Cerebellopontine Angle in a Patient with Sudden Hearing Loss and Facial Palsy. *J Chinese Med Assoc* 70, 294–297.

Weller M (1999). Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43, 237–239.



Weller M, Martus P, Roth P, et al. (2012). Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 14, 1481–1484.

Yamamoto J, Shimajiri S, Nakano Y, et al. (2014). Primary central nervous system lymphoma with preceding spontaneous pseudotumoral demyelination in an immunocompetent adult patient: A case report and literature review. *Oncol Lett* 7, 1835–1838.

Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, et al. (2015). Magnetic resonance spectroscopy detection of high lipid levels in intraaxial tumors without central necrosis: a characteristic of malignant lymphoma. *J Neurosurg* 122, 1370–1379.

Yu H, Gao B, Liu J, et al. (2017). Lymphomatosis cerebri: a rare variant of primary central nervous system lymphoma and MR imaging features. *Cancer Imaging* 17, 26.

Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, et al. (1999). Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 32, 571–576.

## PŘÍLOHY

### 1. Seznam publikací

#### Odborné publikace vzniklé v souvislosti s dizertační prací:

Koubska E, Weichet J, Malikova H (2016). Central nervous system lymphoma: a morphological MRI study. *Neuro Endocrinol Lett* 37, 318-324.

IF 0,918; 8 citací

Malikova H, Koubska E, Weichet J, Klener J, Rulseh A, Liscak R, Vojtech Z (2016). Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer Imaging* 16, 40.

IF 2,404; 19 citací

Malikova H, Burghardtova M, Koubska E, Mandys V, Kozak T, Weichet J (2018). Secondary central nervous system lymphoma: spectrum of morphological MRI appearances.

*Neuropsychiatr Dis Treat* 14, 733-40.

IF 2, 228; 1 citace

*Koubska E, Weichet J, Malikova H. Intracranial Hodgkin Lymphoma. Submitováno recentně do Neurology India (v recenzním řízení).*

#### Další publikace autorky:

Malikova H\*, Koubska E\*, Vojtech Z, Weichet J, Syrucek M, Sroubek J, Rulseh A, Liscak R (2016). Late morphological changes after radiosurgery of brain arteriovenous malformations: an MRI study. *Acta Neurochir (Wien)* 158, 1683-90.

\*Sdílené prvoautorství

IF 1,881; 4 citace

**Publikace v domácích časopisech:**

Šedivý P, Štádler P, Samman KE, Přindišová H, Zdráhal P, Koubská E (2014). Řešení rozsáhlého postižení thorakoabdominální aorty ve více dobách kombinovaným otevřeným a endovaskulárním způsobem. *Kazuistiky v angiologii* 4, 8-14.