

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta**

**Lymfom centrálního nervového systému v obraze magnetické
rezonance**

MUDr. Eva Koubská

2019

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

Seznam zkratk.....	4
Abstrakt.....	5
Summary.....	6
Úvod.....	7
Cíle a hypotézy.....	9
Soubor a metody.....	10
Výsledky.....	12
Diskuse.....	17
Závěr.....	21
Seznam literatury.....	22
Seznam publikací.....	25

SEZNAM ZKRATEK

AIDS – syndrom získaného selhání imunity
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
KL – kontrastní látka
MR – magnetická rezonance
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

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 difúzně 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 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 nesyťící se 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 nasměrovat 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. Restricted 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

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.

Primární lymfom CNS (PCNSL) postihuje výhradně mozek, mozkové obaly, míchu a oko a v současné době představuje přibližně 2-5 % primárních maligních mozkových tumorů (Haldorsen I. et al., 2011; Villano J. et al., 2011). 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).

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 difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), vzácně může jít i jiné typy lymfomů (Bhagavathi S. a Wilson J., 2008; Da Silva A. et al., 2006). 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, 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 fenestrované, 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 redukuje 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 (Kelly C. et al., 2015).

Management PCNSL se liší od jiných tumorů mozku. V jeho léčbě se 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). 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 iniciační 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.

Stěžejní zobrazovací vyšetření, dnes již zcela standardní, je MR vyšetření s intravenózním podáním gadoliniové KL (Han C. a Batchelor T., 2017). 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 sytění 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 prstenčitě (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). I přes výše uvedené typické zobrazovací charakteristiky je obraz PSNCL 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.

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; Kicikngreder 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 konsekutivně 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. 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. 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). Třináct (24 %) imunokompetentních a sedm (70 %) imunokompromitovaných 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 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.

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 (ohraňované či infiltrativní léze).
3. Charakter postkontrastního syčení (homogenní, nehomogenní, difuzně infiltrativní a nesyťící se léze).
4. Přítomnost restrikce difuze na DWI v syťících se lézích i v nesyťících se částech tumoru.
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 syčení nervu). Jako postižení hlavových nervů jsme hodnotili i infiltraci chiasma opticum a přilehlé části zrakové dráhy.

7. Infiltrace mozkových obalů či endyumu.
8. Postižení bazálních ganglií, corpus callosum a motýlovitý charakter infiltrace.
9. Známky krvácení.

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).
4. Povšechná regrese nálezu.
5. Změna charakteru postkontrastního syčení.

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 nálezu 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**. U pacientů s GBM byla statisticky významně kratší ($p=0,002$) doba od MR vyšetření do odebrání histologického vzorku a histologického stanovení diagnózy než u pacientů s PCNSL. U pacientů se SCNSL byla statisticky významně kratší ($p=0,002$) doba od klinické manifestace do MR vyšetření v porovnání se skupinou imunokompetentních pacientů s PCNSL.

Tabulka č. 1: Základní charakteristiky souborů

	Imunokompetentní PCNSL	Imunokompromitovaní PCNSL	SCNSL	GBM
Počet pacientů	54	10	21	54
Pohlaví	26 žen, 28 mužů	3 ženy, 7 mužů	10 žen, 11 mužů	21 žen, 33 mužů
Věk	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)
Počet dní od první klinické manifestace do prvního MR vyšetření	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
Počet dní od prvního MR vyšetření do odebrání histologického vzorku	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

2. Grafický obraz PCNSL na vstupním MR vyšetření

Výsledky vstupního MR vyšetření všech pacientů s PCNSL jsou shrnuty v **Tabulce č. 2**. DWI byly dostupné pouze u 35 imunokompetentních a u 6 imunokompromitovaných pacientů s PCNSL. 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. 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.

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.

Tabulka č. 2: Nález na vstupním MR vyšetření u pacientů s PCNSL

Morfologické MR charakteristiky		PCNSL imunokompetentní	PCNSL imunokompromitová ní	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 %
	Difúzně infiltrativní postižení	24,1 %	20 %	23,4 %
Charakter sycení	Homogenní sycení	64,8 %	40%	60,9 %
	Nehomogenní sycení	14,8 %	50 %	20,3 %
	Difúzně infiltrativní	20,4 %	10 %	18,6 %
	Nesyťící se léze	0 %	0 %	0 %
*DWI	Volná difúze	1,9 %	0 %	1,6 %
	Omezená difúze pouze v syťící se části léze	48,6 %	16,7 %	43,9 %
	Omezená difúze také v nesyťící se části léze	48,6 %	83,3 %	53,7 %
	Omezená difúze 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 plen		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 – difúzně vážené obrazy, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému

*DWI byly dostupné u 35 pacientů s PCNSL

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 ($p=0,0012$).

4. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a SCNSL

Morfologické znaky obou skupin jsou přehledně uvedeny v **Tabulce č. 3**. Tučně jsou zvýrazněné statisticky významné rozdíly.

Tabulka č. 3: Porovnání nálezů na vstupním MR vyšetření u imunokompetentních pacientů s PCNSL a SCNSL

Morfologické MR charakteristiky		PCNSL	SCNSL	<i>p</i> - 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 syčení	Homogenní syčení	64,8 %	64,7 %	0,322
	Nehomogenní syčení	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	1,9 %	22,2 %	0,023
	Omezená difuze	97 %	77,8 %	0,023
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 endymu		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 syčení byl tedy hodnocen pouze u 17 pacientů se SCNSL.

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

5. Porovnání morfologických MR znaků mezi skupinami PCNSL a GBM

Tabulka č. 4: 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 Typ postižení	Solitární ohraničená léze	3,7 %	13 %	0,046
	Solitární infiltrativní léze	20,4 %	51,9 %	0,121
	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 endyumu	53,7 %	37 %	0,054
Postižení optických nervů, chiasma opticum či optických		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

Morfologické MR znaky jsou přehledně uvedeny v **Tabulce č. 4**. Tučně jsou zvýrazněné statisticky významné rozdíly.

V **Tabulce č. 5** jsou uvedené kombinace několika znaků na MR vyšetření a jejich četnost u obou skupin.

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

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

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 udávána 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 nesyťící 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., 2004). V našem souboru pacientů jsme postkontrastní sycení 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 nesyťící 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 sytící 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. 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). 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.

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. 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 prstenčitě (Lee, H. et al., 2013; Kleinschmidt-DeMasters B. et al., 2008;). Bohužel naši pacienti nebyli na EBV testováni, 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 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).

V části práce byli srovnáváni pacienti s PCNSL a SCNSL. 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 infiltrací 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 difúzí užívali glukokortikoidy, domníváme se, že příčinou by mohly být právě ony, i když přesný mechanismus nám není zcela jasný. Podrobnou analýzou uvedené literatury, jsme rozklíčovali zdroj často uváděné informace, že SCNSL u dvou třetin pacientů infiltruje mozkové obaly a pouze u jedné třetiny pacientů jsou patrné parenchymové léze. Většina těchto 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 a u 2 pacientů se SCNSL průtokovou cytometrií likvoru. 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).

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.

PCNSL i GBM jsou maligní mozkové tumory, které vykazují některé společné vlastnosti. Rostou difúzně 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. 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 difúzně infiltrativním postižením mozku, GBM se zpravidla prezentoval jako supratentoriálně lokalizovaný solitární infiltrativní tumor, v naprosté většině případů se sytil nehomogenně, se známkami nekrózy. 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.

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.

SEZNAM LITERATURE

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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, Bładowska 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.

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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.