



VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

VUL Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos, transfuzologijos centras

Snieguolė Bičkutė, VI kursas, 7 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

CNS limfoma sergančių pacientų, kuriems atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, išėitys

Outcomes of Patients with CNS Lymphoma Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Darbo vadovas

Skirmantė Černauskienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Laimonas Griškevičius

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas snieguole.bickute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA	5
SUMMARY	6
1. ĮVADAS.....	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
2.1. Literatūros apžvalgos metodologija	10
2.2. Pirminė CNS limfoma: epidemiologija ir patogenezė	10
2.3. CNS limfomos gydymo strategijos	12
2.3.1. HD-MTX pagrindu grindžiama chemoterapija	13
2.3.2. Konsolidacinės strategijos	14
2.3.3. Individualizuotas ir molekulinis požiūris į gydymą	15
2.3.4. Komplikacijos ir gydymo toleravimas	16
2.4. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT).....	17
2.5. Amžiaus įtaka transplantacijos toleravimui ir išeitims	19
2.6. Ankstesni klinikiniai tyrimai ir jų rezultatai	20
2.7. Komplikacijos ir gydymo rizika	21
2.8. Tyrimo pagrindimas ir spraga literatūroje	22
3. TYRIMO METODIKA.....	24
3.1. Tyrimo dizainas.....	24
3.2. Tyrimo vieta ir laikotarpis	24
3.3. Tiriamųjų atranka	24
3.4. Tiriamųjų charakteristikos	25
3.5. Gydymo schema	25
3.6. Vertinamos išeitys	26
3.7. Duomenų rinkimas	27
3.8. Statistinės analizės metodai.....	27
4. REZULTATAI	28

4.1. Bendros charakteristikos	28
4.2. Gydomo rezultatai	29
4.3. Išgyvenamumas.....	29
4.4. Mirties priežastys	31
DISKUSIJA.....	32
IŠVADOS	35
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	36

SANTRUMPOS

CNS – centrinė nervų sistema

AUTOKKLT – autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

DLBCL – difuzinė didelių B ląstelių limfoma

PCNSL – pirminė centrinės nervų sistemos limfoma

WBRT – visos galvos smegenų spindulinė terapija

BTK – Bruton tirozinkinazė

SANTRAUKA

Ivadas. Centrinės nervų sistemos limfomos priskiriamos retoms, tačiau ypač agresyvioms ne Hodžkino limfomos formoms. Jos pasižymi sudėtinga diagnostika, ribotomis gydymo galimybėmis ir dažnai nepalankiomis klinikinėmis baigtimis. Dėl hematoencefalinio barjero savybių ir specifinės centrinės nervų sistemos struktūros, veiksmingas šių ligų gydymas išlieka dideliu klinikiu iššūkiu. Kadangi skiriant vien tik imunochemoterapinį gydymą, net ir pasiekus ligos kontrolę, didelė dalis pacientų recidyvuoja, ieškoma būdų kaip pasiekti gilesnius ir ilgiau truncančius atsakus. Viena iš galimybių – konsolidacinis gydymas taikant didelių dozių chemoterapiją ir autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją. Tačiau didelės apimties analizių, vertinančių šių būdų efektyvumą ar saugumą stinga. Šiuo tyrimu siekiame retrospektyviai įvertinti transplantacijos klinikinės išeitis CNS limfoma sergantiems pacientams.

Metodai. Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, kurio metu analizuoti CNS limfoma sergančių pacientų, gydytų taikant autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją, klinikiniai duomenys. Vertinti pacientų demografiniai rodikliai, gydymo efektyvumo ir saugumo rodikliai. Duomenų analizė atlikta taikant aprašomosios atsakų vertinimo ir išgyvenamumo analizės statistikos metodus.

Rezultatai. Tyrimo rezultatai parodė, kad konsolidacinis gydymas autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija pacientams sergantiems pirmine CNS limfoma yra efektyvus ir saugus.

Išvados. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra viena iš svarbiausių CNS limfomos gydymo strategijų. Siekiant optimizuoti gydymo rezultatus, būtina individualizuota pacientų atranka ir tolesni didesnės apimties prospektyviniai tyrimai.

Raktažodžiai. CNS limfoma, autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, išgyvenamumas, konsolidacinis gydymas.

SUMMARY

Introduction. Central nervous system (CNS) lymphomas are rare but highly aggressive forms of non-Hodgkin lymphoma. They are characterized by complex diagnostics, limited treatment options, and often unfavorable clinical outcomes. Due to the properties of the blood–brain barrier and the specific structure of the CNS, effective treatment remains a significant clinical challenge. Despite achieving disease control with immunochemotherapy, a substantial proportion of patients experience relapse. Therefore, strategies aiming to achieve deeper and more durable responses are being explored. One such approach is consolidation therapy with high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). However, there is still a lack of large-scale analyses evaluating the effectiveness and safety of this treatment modality. The aim of this study was to retrospectively assess clinical outcomes of transplantation in patients with CNS lymphoma.

Methods. A retrospective cohort study was conducted, analyzing clinical data of patients with CNS lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. Demographic characteristics, as well as treatment efficacy and safety outcomes, were evaluated. Data analysis was performed using descriptive statistics and survival analysis methods.

Results. The study demonstrated that consolidation therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is an effective and safe treatment strategy for patients with primary CNS lymphoma.

Conclusions. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is one of the most important treatment strategies for central nervous system lymphoma. To optimize treatment outcomes, individualized patient selection and further large-scale prospective studies are necessary.

Keywords. CNS lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, survival, consolidation therapy.

1. ĮVADAS

CNS limfomos aktualumas

Centrinės nervų sistemos limfomos yra retos, tačiau itin agresyvios ne Hodžkino limfomos formos, dažniausiai kilusios iš B limfocitų. Jos sudaro mažiau nei 1 % visų ne Hodžkino limfomų ir apie 2 % visų pirminių smegenų navikų, todėl tai yra ne tik reta, bet ir kliniškai sudėtinga liga. Ši patologija gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai diagnozuojama 60–70 metų pacientams, vyrams kiek dažniau nei moterims. Dauguma pacientų (50–80 %) pirmiausia kreipiasi dėl lokalizuotų neurologinių sutrikimų, kurie priklauso nuo pažeistos smegenų ar nervų srities. Radiologiniai tyrimai, ypač magnetinio rezonanso tomografija (MRT), dažnai leidžia identifikuoti simetriškus pažeidimus giliojoje smegenų baltosios medžiagos srityje šalia skilvelių, kurie kartais plečiasi į smegenų skilvelių dangalą ir smegenų pusrutulių jungtį.

Ši liga pasižymi ypač agresyvia eiga ir nepalankia prognoze – vidutinis išgyvenamumas siekia vos apie 9 mėnesius [1]. Dėl CNS anatominių ir fiziologinių ypatumų, ypač hematoencefalinio barjero, sisteminių gydymo metodų efektyvumas dažnai yra ribotas, o tai lemia prastesnę pacientų ilgalaikę prognozę, palyginti su kitomis limfomų formomis. Nepaisant pastaraisiais dešimtmečiais pasiektos pažangos hematologijoje ir onkologijoje, CNS limfoma sergančių pacientų išgyvenamumo rodikliai išlieka nepakankami, todėl būtina nuolat vertinti ir tobulinti taikomas gydymo strategijas.

Tai patologija, kuri kelia ne tik didelį iššūkį diagnostikai dėl specifinių klinikinių ir radiologinių požymių, bet ir reikalauja individualizuoto gydymo plano, siekiant pagerinti jo rezultatus ir ilgalaikę pacientų prognozę. Todėl CNS limfomos tyrimai ir naujų gydymo strategijų pritaikymas klinikinėje hematologijos ir onkologijos praktikoje išlieka ypač svarbūs.

Autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos reikšmė gydyme

Radioterapija, ypač visų smegenų spindulinė terapija, ilgą laiką buvo svarbi pirminės centrinės nervų sistemos limfomos konsolidacinio gydymo dalis. Tačiau šis metodas dažnai sukelia reikšmingus vėlyvuosius neurokognityvinius sutrikimus, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Dėl šios priežasties pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama intensyvia chemoterapija pagrįstoms alternatyvoms, tarp jų – autologinei kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijai. Šis būdas leidžia saugiai taikyti aukštos dozės chemoterapiją, išlaikant ligos kontrolę ir sumažinant neurotoksiškumo riziką, būdingą radioterapijai.

Naujausi tyrimai rodo, kad pacientams, kuriems liga gerai reagavo į pradines gydymo schemas, aukštos dozės chemoterapija kartu su autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija gali pagerinti progresijos laisvą išgyvenamumą bei bendrą išgyvenamumą. Be to, pacientai po transplantacijos dažnai nepatiria kognityvinių sutrikimų ir išlaiko gebėjimą savarankiškai atlikti kasdienes užduotis.

Todėl autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija šiandien vertinama ne tik kaip alternatyva radioterapijai, bet ir kaip saugi bei efektyvi konsolidacinio gydymo strategija tikslingai atrinktiems pacientams. Šis būdas leidžia sumažinti ligos atsinaujinimo riziką po remisijos ir optimizuoti ilgalaikius gydymo rezultatus.

Amžiaus, bendros būklės, inkstų funkcijos ir gretutinių ligų įtaka gydymo išėjimams

Pacientų amžius, bendra funkcinė būklė, inkstų funkcija bei gretutinės ligos sudaro kompleksinį tarpusavyje susijusių veiksnių rinkinį, kuris iš esmės lemia pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydymo taktiką, toleravimą ir ilgalaikes išėjimas [1,8]. Nors chronologinis amžius laikomas vienu svarbiausių prognostinių veiksnių, vis daugiau dėmesio skiriama biologiniam paciento amžiui, atspindinčiam funkcinį rezervą, organų veiklą ir bendrą organizmo atsparumą gydymui [9,10].

Vyresnio amžiaus pacientams dažniau nustatomas sumažėjęs kaulų čiulpų rezervas, sutrikusi kepenų funkcija ir suprastėjusi inkstų veikla. Tai reikšmingai didina toksinių komplikacijų riziką taikant didelių dozių metotreksatu (HD-MTX) pagrįstą gydymą, kuris išlieka PCNSL terapijos pagrindu [3].

Kadangi metotreksatas daugiausia šalinamas per inkstus, net ir nedidelis glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimas gali lemti uždelstą vaisto eliminaciją [3]. Dėl to didėja nefrotoksiškumo, mukozito (gleivinės uždegimo ir pažeidimo), mielosupresijos bei neurotoksiškumo rizika [3,11]. Tokiais atvejais būtina atidžiai koreguoti vaisto dozes, užtikrinti adekvačią hidrataciją ir taikyti nuoseklią vaisto eliminacijos stebėseną.

Vyresni pacientai dažniau serga ir gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, cukrinis diabetas ar lėtinė inkstų liga. Šios būklės gali ne tik apsunkinti gydymo toleravimą, bet ir riboti tam tikrų vaistų ar gydymo strategijų taikymą [8,20]. Pavyzdžiui, esant širdies patologijai gali būti ribojamas kai kurių chemoterapinių preparatų skyrimas, o cukrinis diabetas didina infekcinių komplikacijų riziką gydymo metu.

Svarbus veiksnys yra ir paciento funkcinė būklė, vertinama pagal ECOG ar Karnofsky skales. Nustatyta, kad blogesnė funkcinė būklė yra nepriklausomas neigiamas prognostinis veiksnys, susijęs su mažesniu atsako į gydymą dažniu, didesniu ankstyvu mirtingumu ir trumpesniu bendru išgyvenamumu [7,2,18]. Tai ypač aktualu sprendžiant dėl intensyvaus gydymo taikymo, nes pacientai su prastesne funkcinė būkle dažnai netoleruoja pilnų gydymo dozių ar režimų.

Tyrimo problema. Darbo problema formuojama klausimu: kokios yra autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos klinikinės išeitys ir saugumas CNS limfoma sergantiems pacientams?

Tyrimo objektas. CNS limfoma sergančių pacientų klinikinės išeitys po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos.

Tyrimo tikslas. Įvertinti autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos klinikinės išeitis CNS limfoma sergantiems pacientams.

Tyrimo uždaviniai:

1. Apžvelgti CNS limfomos sampratą, epidemiologiją ir gydymo ypatumus.
2. Išanalizuoti autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos taikymo principus CNS limfomos gydyme.
3. Įvertinti autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos poveikį pacientų išgyvenamumo rodikliams.
4. Palyginti klinikinės išeitis skirtingų amžiaus grupių pacientams.
5. Aptarti pagrindinius šio gydymo metodo privalumus, trūkumus ir taikymo ribotumus.

Tyrimo hipotezė. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra efektyvi ir saugi gydymo strategija CNS limfoma sergantiems pacientams.

Tyrimo metodai. Darbo metodai apima teorinius ir empirinius tyrimo metodus. Teorinėje dalyje taikyta mokslinės literatūros analizė, sisteminimas ir apibendrinimas. Empirinėje dalyje atlikta retrospektyvinė CNS limfoma sergančių pacientų klinikinių duomenų analizė, vertinant gydymo rezultatus ir išgyvenamumo rodiklius.

Darbo struktūra. Darbas sudarytas iš keturių pagrindinių dalių: literatūros apžvalgos, metodikos, rezultatų ir diskusijos. Darbas baigiamas išvadomis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Literatūros apžvalgos metodologija

Šiame darbe atlikta sisteminė literatūros apžvalga, kurios tikslas – išanalizuoti pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) biologiją, diagnostiką, gydymo principus bei autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (AKKLT) taikymą ir klinikines išėitis. Literatūros analizės metu buvo vertinami šiuolaikiniai moksliniai duomenys apie gydymo efektyvumą, saugumą ir veiksnius, galinčius turėti įtakos gydymo rezultatams.

Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant PubMed ir Scopus duomenų bases. Paieškai naudoti šie pagrindiniai raktažodžiai ir jų deriniai: „primary CNS lymphoma“, „PCNSL“, „autologous stem cell transplantation“, „high-dose chemotherapy“, „methotrexate“, „treatment outcomes“, „survival“, „toxicity“, „prognostic factors“. Paieška daugiausiai apribota publikacijomis anglų kalba, paskelbtomis 2010–2025 m., tačiau įtraukti ir ankstesni fundamentiniai tyrimai, reikšmingi PCNSL diagnostikos ir gydymo raidai.

Į literatūros apžvalgą įtraukti moksliniai straipsniai, nagrinėjantys PCNSL epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką, gydymo strategijas bei AKKLT taikymą klinikinėje praktikoje. Taip pat įtraukti tyrimai, vertinantys gydymo efektyvumą, išgyvenamumo rodiklius (bendrą išgyvenamumą ir išgyvenamumą be progresijos) bei su gydymu susijusias komplikacijas.

Neįtraukti straipsniai, kuriuose nebuvo pateikta pakankamai metodologinės informacijos, analizuotas tik medikamentinis gydymas be transplantacijos vertinimo arba publikacijos buvo ne anglų kalba. Taip pat neįtraukti pavieniai klinikiniai atvejai ar mažos imties tyrimai, kurių rezultatai negali būti plačiau apibendrinami.

Atrinkti straipsniai buvo sisteminami ir analizuojami pagal jų nagrinėjamas temas, išskiriant pagrindines sritis: ligos kilmę, diagnostiką, gydymo metodus ir klinikines išėitis. Gauti duomenys apibendrinti siekiant pateikti nuoseklią ir kritiškai įvertintą literatūros analizę.

2.2. Pirminė CNS limfoma: epidemiologija ir patogenezė

Centrinės nervų sistemos limfoma (CNS limfoma) yra reta ir agresyvi ekstranodalinė ne Hodžkino limfomos forma, išsivystanti centrinėje nervų sistemoje – galvos, nugaros smegenyse, leptomeningėse arba intraokuliniuose audiniuose [1,8]. Pagal kilmę CNS limfomos skirstomos į pirmines (PCNSL), kai liga apsiriboja CNS ir diagnozės metu nenustatoma sisteminės limfomos

požymių, ir antrines, kurios išsivysto progresuojant sisteminei limfomai ir dažniausiai pasižymi agresyvesne eiga bei blogesne prognoze [1,2].

Epidemiologiniai duomenys rodo, kad PCNSL sudaro apie 90–95 % visų CNS limfomos atvejų ir dažniausiai histologiškai atitinka difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DLBCL) [1,9]. Dauguma šių navikų priskiriami aktyvuotų B ląstelių (ABC) fenotipui, kuris siejamas su prastesnėmis klinikinėmis išėjimais [9,10].

Molekuliniu lygmeniu PCNSL pasižymi specifiniais genetiniais ir epigenetiniais pokyčiais, kurie iš dalies skiriasi nuo sisteminių DLBCL formų. Dažniausiai nustatomos MYD88 ir CD79B genų mutacijos, kurios lemia nuolatinę B ląstelių receptoriaus (BCR) ir Toll tipo receptorių signalinių kelių aktyvaciją [9,10]. Šie pokyčiai skatina NF- κ B signalinio kelio aktyvumą, kuris yra vienas pagrindinių navikinių ląstelių proliferaciją ir atsparumą apoptozei palaikančių mechanizmų [10]. Be to, ligos patogenezėje dalyvauja ir JAK/STAT signalizacijos kelias bei citokinų tinklas, įskaitant IL-4, IL-10 ir CXCL13 [9,10].

Svarbų vaidmenį PCNSL patogenezėje atlieka ir specifinė CNS mikroaplinka. Kraujo - smegenų barjeras riboja tiek vaistų patekimą, tiek imuninių ląstelių migraciją, todėl CNS laikoma imunologiškai privilegijuota sritimi [1,3]. Navikinės ląstelės geba išnaudoti šią aplinką, mažindamos antigenų patekimą ir didindamos imuninės kontrolės taškų (pvz., PD-1/PD-L1) ekspresiją [9].

Klinikiniu požiūriu CNS limfomos pasireiškia heterogeniškai, o simptomai priklauso nuo pažeidimo lokalizacijos. Dažniausiai nustatomi židininiai neurologiniai simptomai, kognityviniai ir elgesio pokyčiai bei padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymiai [8]. Dėl nespecifinių simptomų liga neretai diagnozuojama pavėluotai [8].

Diagnostikos pagrindą sudaro magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kuri dažniausiai atskleidžia kontrastą kaupiantį židinį su aplinkine edema [1,2]. Vis dėlto galutinė diagnozė patvirtinama tik histologiškai, dažniausiai atliekant stereotaksinę smegenų biopsiją [1,2]. Papildomi metodai, tokie kaip smegenų skysčio analizė ar oftalmologinis ištyrimas, padeda įvertinti ligos išplitimą, nors jų jautrumas yra ribotas [2].

Apibendrinant galima teigti, kad pirminės ir antrinės CNS limfomos skiriasi savo kilme, molekuline struktūra, klinicine eiga ir atsaku į gydymą, todėl jų diferencijavimas yra būtinas tiksliai diagnostikai ir individualizuotam gydymo planavimui [1,2,9].

2.3. CNS limfomos gydymo strategijos

PCNSL yra reta, tačiau itin agresyvi ne Hodžkino limfomos forma, kuriai būdingas naviko lokalizavimasis tik centrinėje nervų sistemoje ir specifiniai diagnostiniai bei terapiniai iššūkiai [1,8]. Pagrindiniai gydymo tikslai yra pasiekti pilną remisiją, užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę ir kartu sumažinti gydymo sukeltą neurotoksiškumą, galintį reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę [3,5]. Šiuolaikinės gydymo strategijos remiasi etapiniu požiūriu, apimančiu indukcinę, konsolidacinę ir tam tikrais atvejais palaikomąją terapiją, vis dažniau akcentuojant individualizuotą gydymo parinkimą pagal paciento klininkines ir biologines charakteristikas [2,9]

Didelių dozių metotreksatu (HD-MTX) pagrįsta chemoterapija išlieka gydymo pagrindu, nes šis vaistas geba efektyviai prasiskverbti pro hematoencefalinį barjerą ir pasiekti terapines koncentracijas CNS audiniuose [3]. Nors ankstesniuose tyrimuose HD-MTX buvo taikomas kaip monoterapija, šiuo metu pirmenybė teikiama kombinuotoms chemoimunoterapijos schemoms, į kurias įtraukiami tokie vaistai kaip citarabinas, prokarbazinas, vinkristinas bei monokloninis antikūnas rituksimabas [6,34]. Nors rituksimabo prasiskverbimas į CNS yra ribotas, jo įtraukimas siejamas su geresniu atsako dažniu ir ilgesniu išgyvenamumu [6,31,32].

Nepaisant didelio pirminio atsako dažnio, iki 50 % pacientų patiria ligos atkrytį per pirmuosius dvejus metus po gydymo, todėl itin svarbi tampa konsolidacinė terapija [5,7,12]. Šiuo metu taikomos dvi pagrindinės konsolidacijos strategijos: didelių dozių chemoterapija su autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (AKKLT) arba visos galvos smegenų spindulinė terapija (WBRT) [5,7]. Nors WBRT efektyviai mažina atkryčio riziką, jos taikymą riboja reikšmingas vėlyvas neurotoksiškumas, ypač vyresniems pacientams, todėl vis dažniau pirmenybė teikiama AKKLT kaip efektyvesnei ir saugesnei ilgalaikės ligos kontrolės strategijai tinkamai atrinktiems pacientams [5,7,12]. Naujesni tyrimai taip pat nagrinėja mažesnio intensyvumo ar modifikuotas kondicionavimo schemas, siekiant sumažinti gydymo toksiškumą neprarandant efektyvumo [18,41]

Pastaraisiais metais vis didesnę vaidmenį įgyja molekuliniais mechanizmais pagrįstos terapijos. Atsižvelgiant į dažnas MYD88 ir CD79B mutacijas bei B ląstelių receptoriaus signalinio kelio aktyvaciją, tiriami Brutono tirozinkinazės inhibitoriai (pvz., ibrutinibas), imunomoduliuojantys vaistai (lenalidomidas) bei imuninės kontrolės taškų inhibitoriai [9,10,36]. Šios terapijos ypač aktualios atkryčio ar refrakterinės ligos atvejais, kai standartinės gydymo galimybės yra ribotos [22]. Be to, aktyviai vystomos naujos strategijos, tokios kaip CAR-T ląstelių terapija ar

kombinuotos tikslinių vaistų schemos, kurios gali reikšmingai pakeisti PCNSL gydymo algoritmus ateityje [43,45].

Apibendrinant galima teigti, kad PCNSL gydymo strategijos evoliucionuoja nuo vien chemoterapija pagrįstų schemų link kompleksinių ir individualizuotų gydymo modelių, integruojančių chemoimunoterapiją, pažangias konsolidacijos strategijas ir molekulinis taikinius [2,3]. Toks požiūris leidžia geriau subalansuoti gydymo efektyvumą ir saugumą, kartu mažinant ilgalaikes neurologines komplikacijas ir gerinant pacientų prognozę [5,12].

2.3.1. HD-MTX pagrindu grindžiama chemoterapija

Didelių dozių metotreksatas (HD-MTX) išlieka pagrindiniu pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydymo komponentu, nes tai vienas iš nedaugelio citotoksinių vaistų, gebančių efektyviai prasiskverbti pro hematoencefalinį barjerą ir pasiekti terapines koncentracijas CNS audiniuose [3]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai taikomos 3,5–8 g/m² dozės intraveninės infuzijos būdu, kartojamos kas 2–3 savaites, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją ir bendrą būklę [2].

Nors HD-MTX monoterapija gali užtikrinti reikšmingą atsako dažnį, kuris svyruoja apie 40–70 %, ilgalaikė ligos kontrolė dažnai išlieka nepakankama dėl didelės atkryčio rizikos [2,5]. Dėl šios priežasties šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje pirmenybė teikiama kombinuotoms chemoimunoterapijos schemoms, siekiant sustiprinti citotoksinių poveikį ir pagerinti gydymo rezultatus [6].

Vienas dažniausiai taikomų derinių yra HD-MTX su citarabinu, kuris veikia skirtinguose DNR sintezės etapuose ir sukuria sinerginį antiproliferacinį efektą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad ši kombinacija gali padidinti pilnos remisijos dažnį iki 60–75 % ir pagerinti išgyvenamumo rodiklius, ypač jaunesnių pacientų grupėje [6,34]. Vis dėlto intensyvesnis gydymas siejamas su didesniu hematologiniu toksiškumu, todėl būtina kruopšti pacientų atranka ir palaikomoji terapija.

Rituksimabo, anti-CD20 monokloninio antikūno, įtraukimas į gydymo schemas išlieka diskusinis. Nors jo prasiskverbimas į CNS yra ribotas, vis daugiau duomenų rodo, kad didesnės dozės ar alternatyvūs skyrimo būdai, pavyzdžiui, intratekalinis vartojimas, gali padidinti gydymo efektyvumą, ypač pacientams, sergantiems leptomeningealine ligos forma [2,31,32].

Temozolomidas taip pat naudojamas gydymo schemose, ypač pacientams, kurie netoleruoja intensyvios chemoterapijos. Dėl savo gebėjimo prasiskverbti į CNS jis gali būti skiriamas tiek

monoterapijoje, tiek deriniuose su HD-MTX. Nors vieno vaisto efektyvumas yra ribotas, kombinacinės schemos gali prailginti progresavimo laiką ir pagerinti ligos kontrolę [22].

Apibendrinant galima teigti, kad HD-MTX pagrindu sudarytos schemos išlieka PCNSL gydymo „auksiniu standartu“. Jų efektyvumas didinamas derinant su kitais citotoksinais ir imunologiniais agentais, o gydymo pasirinkimas vis dažniau individualizuojamas atsižvelgiant į paciento klinikines ir biologines charakteristikas [3,5]

2.3.2. Konsolidacinės strategijos

Siekiant pagerinti ilgalaikį išgyvenamumą ir sumažinti atkryčio riziką, po sėkmingos indukcinės didelių dozių metotreksato (HD-MTX) pagrindu taikomos chemoterapijos dažnai taikomos įvairios konsolidacinės strategijos. Nors indukcinė terapija leidžia pasiekti aukštus pradinio atsako rodiklius, vien jos dažnai nepakanka ilgalaikiai ligos kontrolei užtikrinti, todėl konsolidacija laikoma esminiu gydymo etapu [5,7,12].

Vienas efektyviausių konsolidacijos būdų yra autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT), leidžianti taikyti itin intensyvią mieloabliacinę chemoterapiją, dažniausiai pagrįstą alkilinančių agentų deriniais, pavyzdžiui, tiotepa pagrindu sudarytais režimais. Po tokio gydymo hematopoezė atkurama naudojant iš anksto surinktas paciento kamienines ląsteles. Klinikiniai duomenys rodo, kad ši strategija gali užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę ir padidinti 2–5 metų bendrą išgyvenamumą iki maždaug 70–80 %, ypač pacientams, pasiekusiems pilną remisiją po indukcinės terapijos [5,12,18]. Be to, auto-HSCT dažnai laikoma pranašesne už viso smegenų radioterapiją dėl mažesnės ilgalaikio neurotoksiškumo rizikos, todėl ji vis dažniau pasirenkama jaunesniems ir geros funkcinės būklės pacientams [7,12]. Vis dėlto šis metodas yra susijęs su reikšmingu ūminiu toksiškumu, įskaitant infekcijas, mielosupresiją ir organų funkcijos sutrikimus, todėl reikalauja kruopščios pacientų atrankos.

Pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai dėl amžiaus, gretutinių ligų ar sumažėjusios funkcinės būklės, dažnai taikoma konsolidacinė chemoterapija. Šiuo atveju naudojamos įvairios kombinacijos, įskaitant HD-MTX derinius su citarabinu, temozolomidu ar liposominiu citarabinu. Nors šios schemos paprastai yra geriau toleruojamos nei auto-HSCT, jų ilgalaikis efektyvumas dažniausiai yra mažesnis [5,7]. Vis dėlto kai kurie tyrimai rodo, kad tinkamai parinktos daugiaagentės schemos gali užtikrinti pakankamą ligos kontrolę ir būti racionali alternatyva pacientams, kuriems intensyvus gydymas nėra galimas [18].

Dar viena konsolidacinė strategija yra sumažintos dozės viso smegenų radioterapija (WBRT), kuri pastaraisiais metais vertinama kaip kompromisinis sprendimas tarp efektyvumo ir saugumo. Tyrimai rodo, kad mažesnės nei tradicinės WBRT dozės gali išlaikyti adekvačią CNS ligos kontrolę, tuo pačiu sumažinant neurokognityvinių sutrikimų riziką [7,12]. Tačiau ilgalaikiai duomenys apie šios strategijos efektyvumą išlieka riboti, o tam tikrais atvejais net ir sumažintos dozės gali turėti neigiamą poveikį pažintinėms funkcijoms, ypač vyresnio amžiaus pacientams.

Apibendrinant galima teigti, kad konsolidacinės terapijos pasirinkimas PCNSL gydyme turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į paciento amžių, bendrą būklę, pasiektą atsaką į indukcinę terapiją ir galimą gydymo toksiškumą. Auto-HSCT šiuo metu laikoma viena efektyviausių strategijų tinkamai atrinktiems pacientams, tuo tarpu konsolidacinė chemoterapija ir sumažintos dozės WBRT išlieka svarbios alternatyvos tam tikrose klinikinėse situacijose [5,7,12]. Nepaisant reikšmingos pažangos, išlieka poreikis tolimesniems tyrimams, siekiant optimizuoti konsolidacijos metodus ir sumažinti ilgalaikes gydymo komplikacijas.

2.3.3. Individualizuotas ir molekulinis požiūris į gydymą

Pastaraisiais metais pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydymas vis labiau krypsta link individualizuotos medicinos principų, didelį dėmesį skiriant naviko molekuliniam profiliui ir genetiniams pokyčiams. Nustatyta, kad dažniausios genetinės alteracijos, tokios kaip MYD88, CD79B ir BCL6 genų mutacijos, yra susijusios ne tik su ligos patogenezė, bet ir su jos klinicine eiga bei atsaku į gydymą [9,10,36]. Pavyzdžiui, MYD88 L265P mutacija aktyvina NF- κ B signalinį kelią ir skatina navikinių B ląstelių išgyvenamumą, o CD79B mutacijos sustiprina B ląstelių receptoriaus signalizaciją [9,10]. Šių molekulinį mechanizmų supratimas leidžia geriau paaiškinti atsparumo standartinei HD-MTX chemoterapijai vystymąsi ir atveria galimybes taikyti tikslines terapijas.

Vienas svarbiausių pastarųjų metų pasiekimų yra Bruton tirozinkinazės (BTK) inhibitorių, tokių kaip ibrutinibas, įtraukimas į gydymo strategijas. Šie vaistai veikia B ląstelių receptoriaus signalinį kelią ir gali būti ypač veiksmingi pacientams, turintiems MYD88 ir CD79B mutacijas [10,36]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad ibrutinibas gali sukelti atsaką net ir atkryčio ar refrakterinės ligos atvejais, tačiau ilgalaikis efektyvumas dažnai ribojamas atsparumo išsivystymo [13,22]. Dėl to vis dažniau tiriamos kombinuotos schemos, kuriose BTK inhibitoriai derinami su chemoterapija ar kitais tiksliniais agentais, siekiant sustiprinti ir prailginti gydymo atsaką.

Be tikslinės terapijos, sparčiai vystosi ir imunoterapijos kryptys. Viena iš perspektyviausių strategijų yra CAR-T ląstelių terapija, kurios metu paciento T limfocitai genetiškai modifikuojami

taip, kad atpažintų ir sunaikintų CD19 antigeną ekspresuojančias navikines ląsteles [43,45]. Nors duomenų apie šios terapijos taikymą PCNSL dar nėra daug, pirmieji rezultatai rodo potencialų efektyvumą net ir sunkiai gydomais atvejais. Taip pat tiriami imuninės kontrolės taškų inhibitoriai, kurie gali padėti įveikti naviko sukeltą imunosupresinę mikroaplinką CNS [36].

Svarbu pažymėti, kad PCNSL nėra vienaalytė liga – egzistuoja skirtingi histologiniai ir molekuliniai potipiai, kurie gali turėti skirtingą prognozę ir atsaką į gydymą. Nors dauguma atvejų yra difuzinė didelių B ląstelių limfoma, aprašyti ir retesni variantai, įskaitant T ląstelių kilmės CNS limfomas, pasižyminčias skirtingais biologiniais bruožais ir dažnai agresyvesne eiga [9,10]. Molekuliniai ir epigenetiniai pokyčiai bei naviko mikroaplinkos ypatumai taip pat gali turėti įtakos gydymo efektyvumui ir tapti potencialiais terapiniais taikiniais ateityje.

Šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje gydymo sprendimai vis dažniau grindžiami ne tik tradiciniais klinikiniais veiksniais, tokiais kaip paciento amžius ar funkcinė būklė, bet ir molekuline naviko charakteristika. Individualizuotas požiūris leidžia geriau subalansuoti gydymo efektyvumą ir toksiškumą, parenkant tinkamiausias terapines strategijas konkrečiam pacientui [2,3]. Tai ypač svarbu siekiant sumažinti ilgalaikį neurotoksinį poveikį ir išlaikyti gyvenimo kokybę. Nors tikslinės terapijos ir imunoterapijos dar nėra visiškai integruotos į standartines gydymo gaires, jų reikšmė nuolat auga ir tikėtina, kad ateityje jos taps neatsiejamą PCNSL gydymo dalimi.

2.3.4. Komplikacijos ir gydymo toleravimas

Pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydymas yra kompleksinis ir dažnai susijęs su reikšmingu toksiniu poveikiu, kuris gali riboti gydymo intensyvumą bei turėti įtakos paciento prognozei ir gyvenimo kokybei [3,5]. Didelių dozių metotreksatas (HD-MTX), kaip pagrindinis gydymo komponentas, pasižymi siauru terapiniu indeksu, todėl jo skyrimas reikalauja nuolatinės laboratorinės kontrolės ir profilaktinių priemonių. Viena svarbiausių komplikacijų yra nefrotoksinis poveikis, susijęs su metotreksato kaupimusi inkstų kanalėliuose, ypač esant nepakankamai hidratacijai ar sulėtėjusiai eliminacijai [3]. Taip pat dažnai stebimas hepatotoksiškumas, mielosupresija bei mukozitas (gleivinės pažeidimas), kuris gali apsunkinti mitybą ir didinti infekcijų riziką. Siekiant sumažinti šias komplikacijas, klinikinėje praktikoje taikoma intensyvi intraveninė hidratacija, šlapimo alkalinizacija bei leucovorino „rescue“ terapija [3].

Svarbu pažymėti, kad neurotoksiškumas gali būti susijęs tiek su chemoterapija, tiek su radioterapija. HD-MTX gali sukelti ūminius ar subakutinius neurologinius simptomus, tokius kaip encefalopatija, sąmonės sutrikimai ar traukuliai [3]. Ilgalaikėje perspektyvoje, ypač derinant chemoterapiją su viso

smegenų radioterapija (WBRT), gali išsivystyti leukoencefalopatija, pasireiškianti progresuojančiu pažintinių funkcijų blogėjimu [7,12]. Radioterapijos sukeltas neurotoksiškumas išlieka viena reikšmingiausių vėlyvųjų komplikacijų, ypač vyresnio amžiaus pacientams, kuriems dažniau nustatomi atminties, dėmesio ir vykdomųjų funkcijų sutrikimai [7].

Intensyvios gydymo schemas taip pat susijusios su reikšminga infekcinių komplikacijų rizika. Mielosupresija lemia neutropeniją, didinančią bakterinių infekcijų tikimybę, o imunosupresija sudaro sąlygas oportunistinėms infekcijoms, įskaitant grybelines ir virusines infekcijas [5,18]. Tam tikrais atvejais gali būti reikalinga profilaktinė terapija, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos profilaktika. Taip pat galimi metaboliniai sutrikimai, tokie kaip elektrolitų disbalansas ar naviko lizės sindromas, nors jie PCNSL atveju nustatomi rečiau nei sisteminių limfomų metu.

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT), nors ir leidžia pasiekti geresnę ilgalaikę ligos kontrolę, yra susijusi su ryškiu ūminiu toksiškumu. Dažniausiai pasireiškia febrilinė neutropenija, sunki trombocitopenija, anemija bei oportunistinės infekcijos [5,12,18]. Taip pat galimi organų pažeidimai, susiję su didelėmis chemoterapijos dozėmis. Nors gydymo sukulto mirtingumo rodikliai šiuolaikinėje praktikoje yra palyginti nedideli (apie 2–5 %), ši rizika išlieka kliniškai reikšminga ir turi būti įvertinta prieš parenkant gydymo taktiką [12].

Be ūminių komplikacijų, svarbios ir ilgalaikės pasekmės, įskaitant lėtinius neurokognityvinius sutrikimus, nuovargio sindromą bei retesniais atvejais antrinius piktybinius navikus [7,12]. Taip pat pastebima padidėjusi tromboembolinių įvykių rizika, susijusi tiek su onkologine liga, tiek su gydymu ir sumažėjusiu paciento mobilumu.

Gydymo toleravimą reikšmingai lemia paciento amžius ir bendroji funkcinė būklė. Vyresnio amžiaus pacientai dažniau patiria sunkesnes nepageidaujamas reakcijas ir blogiau toleruoja intensyvias terapines schemas, todėl jiems dažnai taikomi modifikuoti, mažesnio intensyvumo gydymo režimai [18,41]. Šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje vis daugiau dėmesio skiriama ne tik išgyvenamumui, bet ir gyvenimo kokybei, siekiant optimalaus balanso tarp gydymo efektyvumo ir toksinio poveikio. Individualizuotas požiūris į gydymą tampa esminiu veiksnium, leidžiančiu sumažinti komplikacijų riziką ir pagerinti bendrus gydymo rezultatus.

2.4. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT)

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT) yra viena intensyviausių gydymo strategijų, taikomų pacientams, sergantiems pirminėmis centrinės nervų sistemos limfomomis (PCNSL), ypač esant aukštos rizikos, recidyvuojančiai ar refrakterinei ligai

[5,12]. Šis metodas grindžiamas galimybe skirti mieloabliacinę, didelių dozių chemoterapiją, kurios tikslas – maksimaliai eliminuoti rezidualines navikines ląsteles, įskaitant tas, kurios gali būti atsparios standartiniam gydymui [12,18].

Procedūra paprastai apima kelis etapus: pirmiausia atliekama periferinio kraujo kamieninių ląstelių mobilizacija ir surinkimas, dažniausiai taikant augimo faktorius su arba be chemoterapijos. Vėliau skiriama intensyvi kondicionavimo schema, dažniausiai paremta alkilinančių agentų deriniais (pvz., tiotepa pagrindu sudarytais režimais), pasižyminčiais gebėjimu prasiskverbti pro hematoencefalinį barjerą [12,18]. Galiausiai pacientui reinfuzuojamos anksčiau surinktos kamieninės ląstelės, atkuriant hematopoezę ir leidžiant saugiai atsigauti po intensyvios terapijos.

Vienas pagrindinių auto-HSCT privalumų yra galimybė įveikti standartinės chemoterapijos dozės ribojimus, susijusius su kaulų čiulpų toksiškumu. Tai leidžia pasiekti gilesnę remisiją ir efektyviau kontroliuoti ligą, ypač pacientams, kurie jau pasiekė atsaką į indukcinę terapiją [5,12]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad auto-HSCT, taikoma kaip konsolidacinė strategija, gali reikšmingai pagerinti progresijos laiką ir bendrą išgyvenamumą, o kai kuriose pacientų grupėse ilgalaikę ligos kontrolę pasiekama daugiau nei pusei gydytų pacientų [5,12,18]. Be to, lyginant su viso smegenų radioterapija, ši strategija dažnai siejama su mažesne ilgalaikio neurokognityvinio pažeidimo rizika, todėl vis dažniau laikoma prioritetine jaunesniems ir geros funkcinės būklės pacientams [7,12].

Nepaisant reikšmingo terapinio potencialo, auto-HSCT išlieka sudėtinga ir su dideliu toksiškumu susijusia procedūra. Ankstyvuoju laikotarpiu dažniausiai pasireiškia sunki mielosupresija, febrilinė neutropenija, trombocitopenija bei oportunistinės infekcijos [5,18]. Taip pat galimi įvairių organų pažeidimai, susiję su didelėmis chemoterapijos dozėmis. Nors gydymo sukkelto mirtingumo rodikliai šiuolaikinėje praktikoje yra palyginti nedideli (apie 2–5 %), ši rizika išlieka kliniškai reikšminga ir turi būti įvertinta prieš parenkant gydymo taktiką [12].

Svarbu pažymėti, kad auto-HSCT efektyvumas labai priklauso nuo ligos jautrumo indukciniai terapijai. Geriausi rezultatai pasiekiami pacientams, kurie prieš transplantaciją pasiekia pilną arba dalinę remisiją, tuo tarpu refrakterinės ligos atveju gydymo nauda yra mažesnė [5,12]. Dėl šios priežasties vis daugiau dėmesio skiriama optimalios indukcinės terapijos parinkimui bei naujų gydymo derinių paieškai, siekiant padidinti pacientų, tinkamų transplantacijai, skaičių.

Apibendrinant galima teigti, kad auto-HSCT užima svarbią vietą PCNSL gydymo algoritme kaip efektyvi konsolidacinė arba gelbėjamoji terapija. Nors šis metodas reikalauja didelių resursų ir yra susijęs su reikšmingu toksiškumu, tinkamai atrinktiems pacientams jis suteikia realią galimybę pasiekti ilgalaikę remisiją ir pagerinti išgyvenamumą [5,12,18]. Tikėtina, kad ateityje šios

strategijos efektyvumas dar labiau didės, ją derinant su tikslinėmis terapijomis ir imunoterapiniais metodais.

2.5. Amžiaus įtaka transplantacijos toleravimui ir išeitimams

Pacientų amžius laikomas vienu svarbiausių veiksnių, turinčių įtakos pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydymo eigai ir rezultatams. Dažniausiai ši liga diagnozuojama vyresniems nei 60 metų pacientams, o didesnis amžius siejamas su didesne komplikacijų rizika ir prastesniais išgyvenamumo rodikliais [5,12].

Vyresnio amžiaus pacientai dažniau turi gretutinių ligų, jų funkcinė būklė būna prastesnė, o organizmo rezervai – mažesni, todėl intensyvus gydymas, įskaitant autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją (auto-HSCT), jiems taikomas rečiau [18,41]. Praktikoje ši procedūra dažniausiai pasirenkama jaunesniems nei 65–70 metų pacientams, nes vyresniame amžiuje didėja toksinio poveikio ir su gydymu susijusio mirtingumo rizika [5,12].

Vis dėlto amžius savaime nėra absoliuti kontraindikacija. Naujesni duomenys rodo, kad kruopščiai atrinkti vyresni pacientai, kurių funkcinė būklė gera, gali toleruoti mažesnio intensyvumo kondicionavimo schemas ir pasiekti pakankamai gerus gydymo rezultatus [18,41]. Dėl to vis dažniau kalbama ne tik apie chronologinį, bet ir apie biologinį amžių, kuris geriau atspindi paciento gebėjimą toleruoti gydymą.

Svarbu tai, kad amžius dažnai veikia kartu su kitais prognostiniais veiksniais. Vienas iš jų – bendroji funkcinė būklė, vertinama pagal ECOG ar Karnofsky skales. Blogesnė funkcinė būklė siejama su trumpesniu išgyvenamumu ir didesne komplikacijų rizika, nepriklausomai nuo pasirinkto gydymo [18]. Taip pat reikšmingą įtaką turi gretutinės ligos, kurios gali riboti gydymo intensyvumą ir apsunkinti jo toleravimą.

Ne mažiau svarbus veiksnys yra atsakas į indukcinę terapiją prieš transplantaciją. Nustatyta, kad pacientai, kurie prieš auto-HSCT pasiekia pilną remisiją, turi gerokai mažesnę atkryčio riziką ir geresnius ilgalaikius išgyvenamumo rodiklius [5,12]. Tuo tarpu esant aktyviai ligai transplantacijos efektyvumas yra mažesnis, todėl šis aspektas ypač svarbus sprendžiant dėl gydymo taktikos vyresniems pacientams.

Apibendrinant galima teigti, kad nors amžius yra svarbus prognostinis veiksnys, jis neturėtų būti vertinamas atskirai. Klinikinėje praktikoje vis svarbesnis tampa bendras paciento įvertinimas – atsižvelgiant į funkcinę būklę, gretutines ligas ir atsaką į gydymą. Toks požiūris leidžia geriau

parinkti pacientus, kuriems auto-HSCT gali būti taikoma saugiai ir efektyviai, kartu sumažinant gydymo komplikacijų riziką [5,18].

2.6. Ankstesni klinikiniai tyrimai ir jų rezultatai

Autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (auto-HSCT) vaidmuo pirminės centrinės nervų sistemos limfomos (PCNSL) gydyme buvo plačiai analizuotas tiek prospektyviniuose, tiek retrospektyviniuose tyrimuose. Sukaupti duomenys rodo, kad ši strategija yra viena efektyviausių konsolidacijos metodų tinkamai atrinktiems pacientams [5,12].

Klinikiniai rezultatai rodo, kad auto-HSCT po sėkmingos indukcinės chemoterapijos siejama su aukštais remisijos ir išgyvenamumo rodikliais. Bendras remisijos dažnis gali siekti apie 80 %, o dvejų ir penkerių metų bendras išgyvenamumas (OS) atitinkamai išlieka apie 80 % ir 65–70 % [5,12]. Panašios tendencijos stebimos ir vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo (PFS), kuris dvejų metų laikotarpiu siekia apie 70–75 %, o penkerių metų – apie 60–65 % [12].

Svarbi įžvalga iš klinikinių tyrimų yra ta, kad geriausi rezultatai pasiekiami pacientams, kuriems transplantacija atliekama pirmos pilnos remisijos (CR1) metu. Tokiu atveju atkryčio rizika yra mažesnė, o ilgalaikė ligos kontrolė – geresnė [5,12]. Retrospektyvinės analizės rodo, kad ankstyvas auto-HSCT taikymas leidžia išlaikyti aukštus išgyvenamumo rodiklius net ir nenaudojant viso smegenų radioterapijos (WBRT), taip sumažinant ilgalaikio neurotoksiškumo riziką [7,12].

Auto-HSCT taip pat taikoma kaip gelbėjamoji (salvaginė) terapija pacientams, kuriems liga atsinaujina arba yra refrakterinė. Tokiais atvejais bendras atsako dažnis (pilna arba dalinė remisija) gali siekti 80–85 %, o išgyvenamumo rodikliai reikšmingai pagerėja lyginant su kitomis gydymo galimybėmis [12,18]. Vis dėlto ilgalaikiai rezultatai dažniausiai yra prastesni nei konsolidacijos atveju ir labai priklauso nuo ligos jautrumo ankstesniam gydymui bei paciento bendros būklės.

Pastaraisiais metais vis daugiau tyrimų nagrinėja auto-HSCT derinimą su naujomis terapinėmis strategijomis. Nors tikslinė terapija ir imunoterapija dar nėra pilnai integruotos į standartinius PCNSL gydymo algoritmus, pirmieji duomenys rodo, kad jų derinimas su transplantacija gali dar labiau pagerinti gydymo rezultatus, ypač refrakterinės ligos atvejais [36,43].

Apibendrinant galima teigti, kad ankstesni klinikiniai tyrimai nuosekliai patvirtina auto-HSCT efektyvumą tiek kaip konsolidacinę, tiek kaip gelbėjamąją terapiją. Didžiausia nauda pasiekama pacientams, kuriems transplantacija atliekama ankstyvoje ligos stadijoje, pasiekus pilną remisiją.

Nepaisant to, išlieka poreikis tolesniems tyrimams, siekiant optimizuoti pacientų atranką ir gydymo strategijas [5,12].

2.7. Komplikacijos ir gydymo rizika

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT), nors ir laikoma viena efektyviausių intensyvaus gydymo strategijų, yra susijusi su reikšminga toksine našta, galinčia turėti įtakos tiek ankstyvosioms, tiek ilgalaikėms gydymo išeitims [5,12]. Didžiausia komplikacijų rizika pasireiškia ankstyvuoju laikotarpiu po kondicionavimo chemoterapijos, kai išsivysto gili mielosupresija. Šiuo metu dažniausiai stebima neutropenija ir trombocitopenija, kurios didina infekcijų ir kraujavimo riziką bei reikalauja intensyvios palaikomosios terapijos [18].

Viena dažniausių ir kliniškai reikšmingiausių komplikacijų yra febrilinė neutropenija, pasireiškianti maždaug 30–40 % pacientų. Infekcinės komplikacijos apima bakterines ir grybelines infekcijas, kurios sunkesniais atvejais gali progresuoti iki sepsio ar organų funkcijos nepakankamumo [5,18]. Be to, imunosupresijos fone galimos ir virusinės infekcijos ar jų reaktyvacija, dar labiau apsunkinančios gydymo eigą.

Tarp nehematologinių komplikacijų dažniausiai nustatomas mukozitas, kuris gali būti sunkios (3–4 laipsnio) formos. Gleivinės pažeidimas dažnai sukelia stiprų skausmą, rijimo sutrikimus ir mitybos problemas, taip pat didina infekcijų riziką dėl sutrikusios barjerinės funkcijos [3,5]. Taip pat dažni virškinimo trakto simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar viduriavimas, kurie gali bloginti bendrą paciento būklę ir gydymo toleravimą.

Svarbus gydymo saugumo rodiklis yra su gydymu susijęs mirtingumas (treatment-related mortality, TRM), kuris, priklausomai nuo pacientų atrankos ir taikomos kondicionavimo schemos, svyruoja apie 3–10 % [12,18]. Nors šiuolaikinėje praktikoje šie rodikliai mažėja dėl geresnės infekcijų kontrolės ir palaikomosios terapijos, ši rizika išlieka kliniškai reikšminga.

Rečiau pasitaikančios, tačiau svarbios komplikacijos apima kepenų pažeidimą (įskaitant sinusoidinės obstrukcijos sindromą), plaučių funkcijos sutrikimus ar kardiotoksiškumą, susijusius su intensyvia chemoterapija. Ilgalaikėje perspektyvoje gali pasireikšti ir antriniai piktybiniai navikai ar lėtinė imuninės sistemos disfunkcija, nors šios komplikacijos nustatomos rečiau [5,12].

Svarbu tai, kad komplikacijų rizika nėra vienoda visiems pacientams. Ji didėja vyresnio amžiaus asmenims, pacientams su gretutinėmis ligomis bei tiems, kurių funkcinė būklė yra prastesnė [18,41]. Dėl šios priežasties prieš taikant auto-HSCT būtina išsami paciento būklės analizė,

įvertinant galimą gydymo naudą ir riziką. Tinkama pacientų atranka, optimalus paruošimas transplantacijai ir intensyvi palaikomoji terapija yra esminiai veiksniai, leidžiantys sumažinti komplikacijų dažnį ir pagerinti gydymo rezultatus.

2.8. Tyrimo pagrindimas ir spraga literatūroje

Nepaisant reikšmingos pažangos gydant pirminę centrinės nervų sistemos limfomą (PCNSL) ir plačiai nagrinėto autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (auto-HSCT) vaidmens, literatūroje vis dar išlieka svarbių spragų, ribojančių aiškų šios terapijos efektyvumo vertinimą [5,12]. Dauguma publikuotų tyrimų yra atlikti atrinktose pacientų grupėse arba apima santykinai nedideles imtis, todėl jų rezultatai ne visada atspindi realią klinikinę praktiką.

Nors auto-HSCT efektyvumas kaip konsolidacinės ar gelbėjamosios terapijos yra pakankamai gerai dokumentuotas, duomenų apie ilgalaikės išeitis skirtingose pacientų pogrupiuose vis dar trūksta [12,18]. Ypač riboti yra tyrimai, sistemingai vertinantys amžiaus įtaką gydymo rezultatams. Tradiciškai ši terapija taikyta jaunesniems pacientams, tačiau naujesni duomenys rodo, kad tinkamai atrinkti vyresni pacientai taip pat gali gauti naudos iš šio gydymo, nors rezultatai išlieka nevienareikšmiai [18,41].

Be to, literatūroje nėra vieningos nuomonės dėl to, kurie veiksniai yra svarbiausi prognozuojant gydymo rezultatus. Kai kurie tyrimai rodo, kad amžius nėra vienintelis ar nepriklausomas prognostinis veiksnys, o didesnę reikšmę gali turėti paciento funkcinė būklė ar atsakas į indukcinę terapiją [18]. Tačiau šie aspektai skirtinguose tyrimuose analizuojami nevienodai, todėl jų tarpusavio reikšmė išlieka ne iki galo aiški.

Kita svarbi problema susijusi su realios klinikinės praktikos duomenimis. Klinikiniai tyrimai ir metaanalizės dažniausiai pateikia optimistinius išgyvenamumo rodiklius, tačiau jie dažnai remiasi atrinktomis pacientų grupėmis, kurioms būdinga geresnė bendroji būklė ir mažesnis gretutinių ligų kiekis [5,12]. Tuo tarpu kasdienėje klinikinėje praktikoje pacientų populiacija yra gerokai heterogeniškesnė, o gydymo toleravimas ir rezultatai gali skirtis.

Taip pat išlieka neaiškumų dėl optimalios gydymo sekos parinkimo. Nors kai kurie tyrimai rodo, kad auto-HSCT taikymas pirmos remisijos metu siejamas su geresniais rezultatais, šis klausimas vis dar nėra galutinai išspręstas, ypač vertinant skirtingas pacientų grupes ir gydymo strategijas [5,12].

Atsižvelgiant į šias aplinkybes, išlieka poreikis didesnio masto retrospektyviniams tyrimams, kurie analizuotų realios klinikinės praktikos duomenis ir leistų objektyviau įvertinti gydymo rezultatus.

Ypač svarbu įvertinti amžiaus, funkcinės būklės ir kitų prognostinių veiksnių įtaką ilgalaikiam išgyvenamumui [18,41].

Ši literatūroje egzistuojanti spraga sudaro pagrindą tyrimui, kurio tikslas – įvertinti auto-HSCT klinikines išėitis bei nustatyti amžiaus įtaką pacientų gydymo rezultatams realios klinikinės praktikos sąlygomis.

3. TYRIMO METODIKA

3.1. Tyrimo dizainas

Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, kuriame analizuojamos pacientų, sergančių pirminėmis centrinės nervų sistemos limfomomis, išeitys po autologinės kamieninių kraujodaros transplantacijos. Tyrimas pagrįstas anksčiau sukauptų medicininių duomenų analize. Vertinti demografiniai ir klinikiniai rodikliai, gydymo eiga bei jų ryšys su klinikinėmis išeitimis. Pagrindiniai vertinimo kriterijai buvo bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresijos, atsakas į gydymą ir su transplantacija susijusios komplikacijos. Toks tyrimo dizainas leidžia įvertinti gydymo rezultatus realios klinikinės praktikos sąlygomis.

3.2. Tyrimo vieta ir laikotarpis

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuzinės medicinos centre (HOTC), kuriame diagnozuojamos ir gydomos pirminės centrinės nervų sistemos limfomos bei atliekamos autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos. Į analizę įtraukti pacientai, gydyti laikotarpiu nuo 2009 iki 2021 metų. Duomenys surinkti retrospektyviai iš medicininės dokumentacijos ir ligoninės informacinių sistemų.

3.3. Tiriamųjų atranka

Tyrimui retrospektyviai buvo atrinkti pacientai, kuriems diagnozuota pirminė centrinės nervų sistemos limfoma ir atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre 2009–2021 metų laikotarpiu. Tiriamųjų atranka atlikta remiantis ligoninės informacinės sistemos duomenimis ir medicinine dokumentacija. Į analizę įtraukti tik tie pacientai, kurių klinikiniai duomenys buvo pakankami gydymo eigai, komplikacijoms ir gydymo išeitimams įvertinti.

Įtraukimo kriterijai:

- histologiškai patvirtinta pirminės centrinės nervų sistemos limfomos diagnozė;
- atlikta autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija;
- gydymas taikytas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre;

- prieinama pakankama klinikinė informacija apie taikytą gydymą ir gydymo išėtis.

Neįtraukimo kriterijai:

- nustatyta antrinė centrinės nervų sistemos limfoma;
- anksčiau diagnozuota sisteminė limfoma;
- medicininė dokumentacija buvo nepakankama gydymo eigai ar gydymo išėtims įvertinti;
- nebuvo gautas leidimas naudoti anonimizuotus klinikius duomenis mokslinio tyrimo tikslais, jei toks leidimas buvo reikalingas pagal galiojančius bioetikos reikalavimus.

Iš viso į galutinę analizę įtraukti 57 pacientai, atitikę nustatytus atrankos kriterijus.

3.4. Tiriamųjų charakteristikos

Šiame tyrime buvo analizuojami pacientų demografiniai ir klinikiniai rodikliai, įskaitant amžių, lytį, funkcinę būklę bei atsaką į indukcinį gydymą.

Pacientų funkcinė būklė buvo vertinama pagal ECOG skalę, o atsakas į gydymą – pagal Tarptautinės pirminės CNS limfomos bendradarbiavimo grupės (IPCG) kriterijus.

Išsamūs tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami rezultatų skyriuje.

3.5. Gydymo schema

Atliekant šį tyrimą, daugiausia dėmesio skiriama autologinei kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijai (AKKLT) kaip pagrindiniam konsolidacinio gydymo etapui. Prieš transplantaciją pacientams buvo taikytas indukcinis gydymas didelių dozių metotreksato (HD-MTX) pagrindu kartu su rituksimabu, siekiant pasiekti ligos kontrolę. Dozės buvo individualiai koreguojamos, atsižvelgiant į pacientų amžių, bendrą būklę bei inkstų funkciją.

Pasiekus atsaką į gydymą, visiems pacientams buvo atlikta periferinio kraujo kamieninių kraujodaros ląstelių mobilizacija. Daugumai pacientų taikytas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF), o kamieninės ląstelės surinktos aferezės būdu. Visais atvejais mobilizacija buvo sėkminga – pavyko surinkti pakankamą CD34+ ląstelių kiekį autologinei transplantacijai atlikti.

Prieš AKKLT pacientams buvo skirtas kondicionavimo režimas, pagrįstas tiotepos ir karmustino (TT-BCNU) deriniu. Šio etapo tikslas - maksimaliai sumažinti rezidualinę ligą prieš kamieninių ląstelių reinfuziją.

Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija buvo atlikta reinfuzuojant anksčiau surinktas periferinio kraujo kamienines ląsteles. Po transplantacijos pacientai buvo stebimi, vertintas gydymo toleravimas, galimos komplikacijos ir atsakas į gydymą.

Taikyta gydymo schema pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Taikyta gydymo schema PCNSL pacientams

Gydymo etapas	Taikytas gydymas
Indukcija	Didelių dozių metotreksatas (HD-MTX) + rituksimabas
Tarpinis vertinimas	Atsako į gydymą įvertinimas
Konsolidacija (I)	Didelių dozių citarabinas (Ara-C) + tiotepa
Kamieninių ląstelių surinkimas	CD34+ ląstelių aferezė
Konsolidacija (II)	Ara-C + tiotepa (pagal schemą)
Kondicionavimas	Tiotepa + karmustinas (TT-BCNU)
Transplantacija	Autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija
Po transplantacijos	Stebėjimas, komplikacijų ir atsako vertinimas

3.6. Vertinamos išeitys

Tyrime buvo vertinamos pagrindinės gydymo išeitys, siekiant įvertinti autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos efektyvumą ir saugumą pacientams, sergantiems pirminės centrinės nervų sistemos limfoma.

Bendras išgyvenamumas (OS) buvo apibrėžtas kaip laikotarpis nuo autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos iki mirties nuo bet kurios priežasties arba paskutinio stebėjimo datos.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) buvo apibrėžtas kaip laikotarpis nuo transplantacijos iki ligos progresavimo, atkryčio arba mirties nuo bet kurios priežasties. Stebėjimo laikotarpis buvo skaičiuojamas nuo transplantacijos datos iki paskutinio kontakto su pacientu arba mirties.

Atsakas į gydymą buvo vertinamas pagal remisijos statusą prieš transplantaciją ir stebėjimo laikotarpį, išskiriant pilną remisiją (CR), nepatvirtintą pilną remisiją (CRu), dalinę remisiją (PR) bei ligos progresavimą, remiantis Tarptautinės pirminės CNS limfomos bendradarbiavimo grupės (angl. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group, IPCG) kriterijais.

Taip pat buvo vertinamos su transplantacija susijusios komplikacijos, įskaitant ankstyvasias ir vėlyvasias nepageidaujamas reakcijas bei su gydymu susijusį mirtingumą.

3.7. Duomenų rinkimas

Duomenys buvo renkami retrospektyviai iš Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos ligoninės informacinės sistemos ir pacientų medicininės dokumentacijos. Į analizę įtraukti demografiniai duomenys (amžius, lytis), klinikiniai rodikliai, gydymo eiga, transplantacijos duomenys bei gydymo išeitys.

Surinkti duomenys buvo anonimizuoti ir sisteminami naudojant elektronines duomenų bazes. Analizei buvo naudojami tik tie atvejai, kurių klinikinė informacija buvo pakankama tyrimo tikslams įgyvendinti.

3.8. Statistinės analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant *IBM SPSS Statistics* programinę įrangą. Kiekybiniai duomenys pateikti kaip medianos ir interkvartiliniai diapazonai, o kategoriniai duomenys – kaip absoliutūs skaičiai ir procentai.

Bendras išgyvenamumas (OS) ir išgyvenamumas be progresijos (PFS) buvo vertinami taikant Kaplano–Meier metodą. Skirtumai tarp grupių vertinti naudojant log-rank testą.

Statistinė reikšmė laikyta pasiekta, kai p reikšmė buvo mažesnė nei 0,05.

4. REZULTATAI

4.1. Bendros charakteristikos

Į tyrimą įtraukti 57 pacientai, sergantys pirminės centrinės nervų sistemos limfoma, kuriems atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 62 metai (intervalas 36–75 metai).

3 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos

Rodiklis	Reikšmė
Tiriamųjų skaičius (n)	57
Amžiaus mediana (metai)	62
Amžiaus intervalas	36–75
Vyrai	32 (56,1 %)
Moterys	25 (43,9 %)
ECOG 0-1	33 (57,9 %)
ECOG ≥ 2	24 (42,1 %)
Pilna remisija (CR/ CRu) prieš transplantaciją	37 (64,9 %)
Dalinė remisija (PR) prieš transplantaciją	20 (35,1 %)

Tiriamųjų grupėje dominavo vyrai (56,1 %), palyginti su moterimis (43,9 %). Daugiau nei pusei pacientų nustatyta gera funkcinė būklė (ECOG 0–1), tuo tarpu likusiai daliai – blogesnė funkcinė būklė (ECOG ≥ 2).

Visiems pacientams buvo taikytas indukcinis gydymas didelių dozių metotreksatu kartu su citarabinu ir tiotepa (HD-MTX + Ara-C + TT).

Periferinės kraujo kamieninės kraujodaros ląstelės buvo sėkmingai surinktos visiems pacientams, taikant mobilizaciją granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-CSF). Papildomos mobilizacijos nereikėjo.

Prieš transplantaciją didžioji dalis pacientų buvo pasiekę pilną arba nepatvirtintą pilną remisiją (64,9 %), o likusiems nustatyta dalinė remisija (35,1 %). Visi pacientai prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją buvo pasiekę bent dalinę remisiją.

4.2. Gydomo rezultatai

Po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos ligos atkrytis ar progresavimas nustatytas 14 (25,0 %) pacientų, tuo tarpu 42 (75,0 %) pacientams ligos atkryčio stebėjimo laikotarpiu nenustatyta.

Vertinant gydymo atsako įtaką tolesnei ligos eigai, nustatyta, kad prieš transplantaciją pasiektas remisijos lygis turėjo reikšmės klinikiams rezultatams. Pacientai, kurie prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją buvo pasiekę pilną arba nepatvirtintą pilną remisiją, dažniau išliko be ligos progresavimo, palyginti su pacientais, kuriems buvo nustatyta dalinė remisija. Taip pat daliai pacientų, kuriems prieš transplantaciją buvo nustatyta dalinė remisija, po transplantacijos pasiektas pilnas atsakas.

4.3. Išgyvenamumas

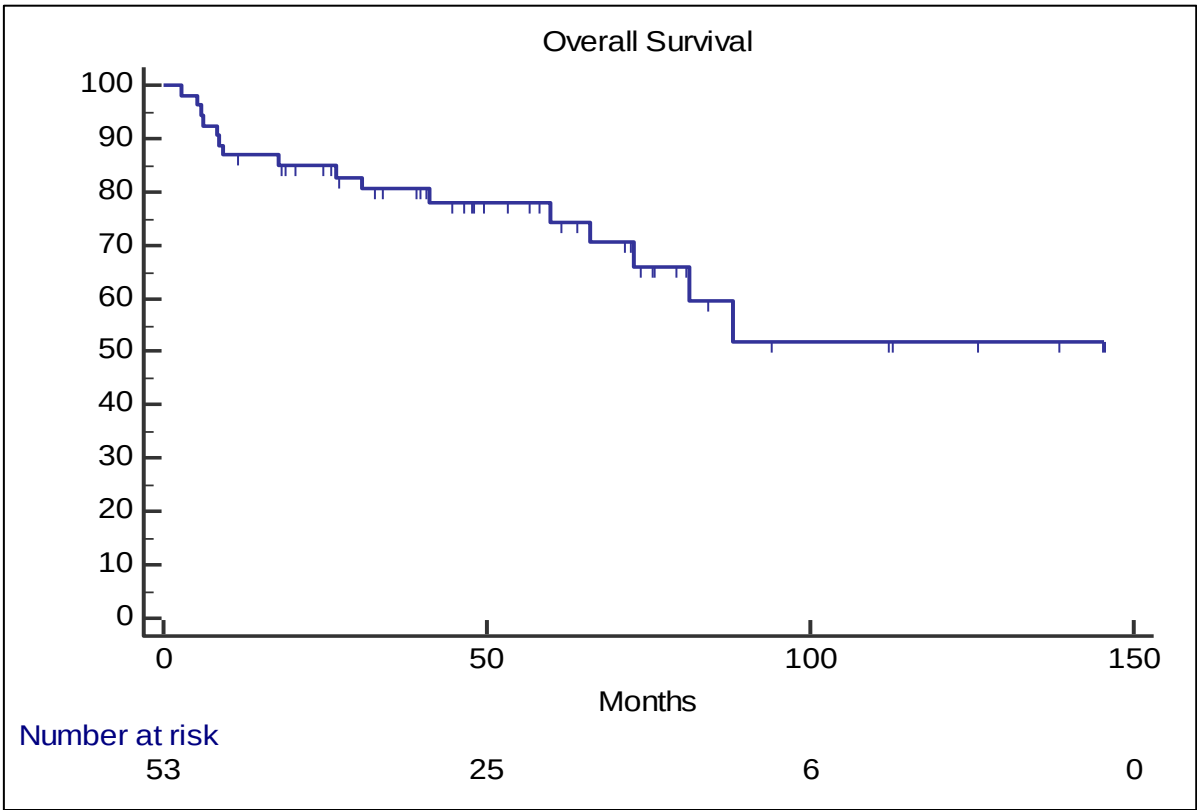
Medianinis pacientų stebėjimo laikotarpis siekė 63,7 mėnesio (95 % PI 47,8–75,7).

Dviejų metų bendras išgyvenamumas siekė 85 %, o penkerių metų – 74 %. Medianinis bendras išgyvenamumas stebėjimo laikotarpiu nebuvo pasiektas.

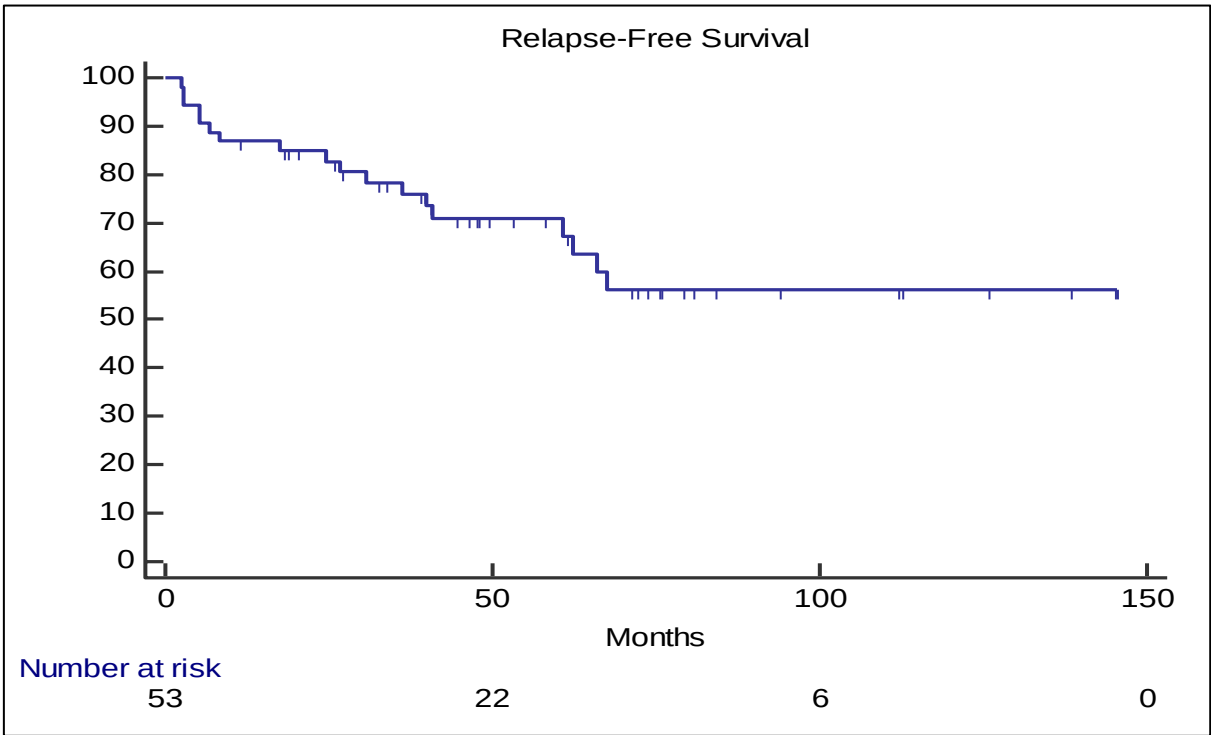
Dviejų metų išgyvenamumas be progresijos taip pat siekė 85 %, o penkerių metų – 71 %. Medianinis išgyvenamumas be ligos progresavimo nebuvo pasiektas.

Bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės pateiktos 1 ir 2 paveiksluose.

1 pav. Bendras išgyvenamumas (OS) po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos.



2 pav. Išgyvenamumas be progresijos (PFS) po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos.



2 lentelė. Išgyvenamumo rodikliai

Rodiklis	Reikšmė
2 metų bendras išgyvenamumas (OS)	85 %
5 metų bendras išgyvenamumas (OS)	74 %
Medianinis OS	Nepasiektas
2 metų išgyvenamumas be progresijos (PFS)	85 %
5 metų išgyvenamumas be progresijos (PFS)	71 %
Medianinis PFS	Nepasiektas
Medianinis stebėjimo laikotarpis	63,7 mėn.

4.4. Mirties priežastys

Stebėjimo laikotarpiu mirė 17 pacientų. Dažniausia mirties priežastis buvo ligos progresavimas, nustatytas 12 pacientų. Su autologine kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija susijusios komplikacijos lėmė vieno paciento mirtį, o vienas pacientas mirė dėl širdies nepakankamumo. Trijų pacientų mirties priežastis liko neaiški.

DISKUSIJA

Šio tyrimo rezultatai rodo, kad autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (auto-HSCT) yra efektyvi konsolidacinė gydymo strategija pacientams, sergantiems pirminės centrinės nervų sistemos limfoma (PCNSL). Nustatyti išgyvenamumo rodikliai – 85 % dvejų metų bendras išgyvenamumas (OS) ir 74 % penkerių metų OS – yra aukšti ir atitinka arba net šiek tiek viršija literatūroje pateikiamus duomenis. Ankstesniuose tyrimuose nurodoma, kad dvejų metų OS dažniausiai siekia apie 70–80 %, o penkerių metų – apie 65–70 %. Panaši tendencija stebima ir vertinant išgyvenamumą be ligos progresijos (PFS), kuris šiame tyrime taip pat išliko aukštas tiek dvejų, tiek penkerių metų laikotarpiu.

Tokie rezultatai leidžia manyti, kad taikyta gydymo strategija yra efektyvi realios klinikinės praktikos sąlygomis. Svarbu pažymėti, kad visi į tyrimą įtraukti pacientai prieš transplantaciją buvo pasiekę bent dalinę remisiją, o didžioji dalis – pilną remisiją. Tai atitinka literatūroje pateikiamus duomenis, jog atsakas į indukcinę terapiją yra vienas svarbiausių prognostinių veiksnių. Pacientai, kuriems transplantacija atliekama pasiekus pilną remisiją, pasižymi gerokai mažesne atkryčio rizika ir geresniais ilgalaikiais išgyvenamumo rodikliais. Todėl galima teigti, kad ne tik pati transplantacija, bet ir tinkamai parinkta bei efektyvi indukcinė terapija turi esminę reikšmę galutiniams gydymo rezultatams. Visgi analizės metu nustatyta, kad dalis pacientų, kurie prieš autologinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją buvo pasiekę dalinį atsaką, po transplantacijos pasiekė pilną remisiją. Tai leidžia manyti, kad autoKKLT kaip konsolidacinis gydymas gali pagilinti atsaką į gydymą ir prisidėti prie geresnių ilgalaikių išgyvenamumo be ligos progresijos ir bei bendro išgyvenamumo rezultatų.

Nors šio tyrimo metu, detali nepageidaujamų reiškinių analizė nebuvo atlikta, su transplantacija susijęs mirtingumas šiame tyrime buvo nedidelis, o pagrindinė mirties priežastis buvo ligos progresavimas, o ne gydymo komplikacijos. Tai atitinka naujesnių tyrimų duomenis, rodančius, kad dėl pažangesnės palaikomosios terapijos ir geresnės pacientų atrankos su gydymu susijęs mirtingumas pastaraisiais metais sumažėjo iki kelių procentų.

Vis dėlto komplikacijų rizika išlieka reikšminga, ypač ankstyvuoju laikotarpiu po transplantacijos, kai dėl giliai mielosupresijos pacientai tampa itin pažeidžiami infekcijų.

Vertinant komplikacijas, svarbu pabrėžti, kad dažniausiai pasireiškia hematologinis toksiškumas ir infekcinės komplikacijos, įskaitant febrilinę neutropeniją. Literatūroje nurodoma, kad infekcijos gali pasireikšti iki 30–40 % pacientų, ir šie duomenys iš esmės sutampa su klinikinėje praktikoje stebimomis tendencijomis. Be to, dažni ir nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip

mukozitas ar virškinimo trakto simptomai, kurie gali reikšmingai pabloginti paciento būklę ir apsunkinti gydymo toleravimą. Tai dar kartą patvirtina, kad auto-HSCT turi būti taikoma tik kruopščiai atrinktiems pacientams, įvertinus galimą naudą ir riziką.

Svarbus šio tyrimo aspektas yra pacientų amžiaus įtaka gydymo rezultatams. Nors šiame darbe nebuvo atlikta išsami statistinė skirtingų amžiaus grupių analizė, literatūra nuosekliai rodo, kad vyresnis amžius yra susijęs su didesne komplikacijų rizika ir prastesniu gydymo toleravimu. Vyresni pacientai dažniau turi gretutinių ligų, jų funkcinė būklė būna prastesnė, todėl intensyvus gydymas jiems taikomas rečiau. Vis dėlto naujesni duomenys rodo, kad kruopščiai atrinkti vyresnio amžiaus pacientai gali toleruoti adaptuotas gydymo schemas ir pasiekti pakankamai gerus rezultatus. Tai leidžia daryti išvadą, kad amžius neturėtų būti vertinamas kaip vienintelis kriterijus sprendžiant dėl transplantacijos, o svarbesnis yra bendras paciento klinikinis įvertinimas.

Lyginant auto-HSCT su kitomis konsolidacinėmis strategijomis, ypač viso smegenų radioterapija (WBRT), vis daugiau duomenų rodo transplantacijos pranašumą ilgalaikių neurologinių komplikacijų požiūriu. Nors WBRT efektyviai mažina atkryčio riziką, ji dažnai sukelia reikšmingus neurokognityvinius sutrikimus, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Tuo tarpu auto-HSCT leidžia išvengti šių komplikacijų, išlaikant panašų ar net geresnį gydymo efektyvumą. Todėl šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje ši strategija vis dažniau pasirenkama kaip pagrindinis konsolidacijos metodas tinkamai atrinktiems pacientams.

Šio tyrimo stiprybė yra tai, kad jis atspindi realios klinikinės praktikos duomenis, apimančius vieno centro pacientų kohortą ir ilgą stebėjimo laikotarpį. Tokie duomenys yra ypač vertingi, nes leidžia įvertinti gydymo rezultatus ne tik griežtai atrinktose klinikinių tyrimų populiacijose, bet ir kasdienėje klinikinėje aplinkoje. Be to, pakankamai ilgas stebėjimo laikotarpis leidžia patikimiau įvertinti ilgalaikės gydymo išeitis.

Vis dėlto tyrimas turi ir tam tikrų ribotumų. Pirmiausia, tai yra retrospektyvinis tyrimas, todėl duomenų kokybė priklauso nuo medicininės dokumentacijos išsamumo. Taip pat tyrime analizuota santykinai nedidelė pacientų imtis, kas gali riboti rezultatų apibendrinimą platesnei populiacijai. Be to, nebuvo kontrolinės grupės, todėl tiesioginis skirtingų gydymo strategijų palyginimas nebuvo galimas. Galiausiai, kai kurie potencialiai svarbūs prognostiniai veiksniai, tokie kaip molekuliniai naviko ypatumai ar detalesnė funkcinė būklės analizė, nebuvo sistemingai vertinami.

Apibendrinant galima teigti, kad šio tyrimo rezultatai patvirtina auto-HSCT kaip efektyvios ir saugios konsolidacinės terapijos vaidmenį gydant PCNSL. Tyrimo rezultatai sutampa su naujausioje literatūroje aprašomomis tendencijomis ir pabrėžia individualizuoto pacientų vertinimo svarbą. Ateityje reikalingi didesnės apimties prospektyviniai tyrimai, kurie leistų tiksliau įvertinti

skirtingų prognostinių veiksnių įtaką gydymo rezultatams bei optimizuoti pacientų atranką šiai intensyviai terapijai.

IŠVADOS

1. Autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija yra efektyvi konsolidacinio gydymo strategija pacientams, sergantiems pirmine centrinės nervų sistemos limfoma, leidžianti pasiekti aukštus ilgalaikius išgyvenamumo rodiklius.
2. Tyrime nustatyti palankūs išgyvenamumo rezultatai: dviejų metų bendras išgyvenamumas siekė 85 %, penkerių metų – 74 %, o dviejų ir penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresijos – atitinkamai 85 % ir 71 %.
3. Visi pacientai prieš transplantaciją buvo pasiekę bent dalinę remisiją, kas rodo, kad atsakas į indukcinį gydymą yra svarbus prognostinis veiksnys, susijęs su geresnėmis gydymo išėjimais.
4. Su transplantacija susijęs mirtingumas buvo nedidelis, o pagrindinė mirties priežastis buvo ligos progresavimas, o ne gydymo sukeltos komplikacijos.
5. Nepaisant gero gydymo efektyvumo, daliai pacientų nustatytas ligos atkrytis, todėl išlieka poreikis tobulinti gydymo strategijas, optimizuoti pacientų atranką bei ieškoti papildomų terapinių sprendimų ilgalaikiai ligos kontrolei užtikrinti.
6. Gauti rezultatai atitinka literatūroje aprašytas tendencijas ir patvirtina autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos reikšmę gydant pirminę CNS limfomą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, et al. Report of an international workshop on primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5034-5043.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1281-1288.
3. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma. *Lancet Oncol*. 2019;21(3):296-305.
4. Chen Y, Yang X, Chen Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in primary CNS lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(13):1575-1582.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242.
6. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC Jr, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4643-4648.
7. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1797-1807.
8. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in primary CNS lymphoma. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217-e227.
9. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. EHA-ESMO clinical practice guidelines for primary CNS lymphoma. *Ann Oncol*. 2024;35(1):1-15.
10. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):e322-e332.
11. Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-1520.
12. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. MATRix regimen and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in primary CNS lymphoma: results of the IELSG32 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217-e227.
13. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011;118(3):510-522.
14. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab in relapsed or refractory primary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;133(3):191-199.
15. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2410-2418.

16. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):296-305.
17. Houillier C, Taillandier L, Lamy T, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation after high-dose methotrexate-based chemotherapy in primary CNS lymphoma: long-term results of the PRECIS study. *J Clin Oncol.* 2022;40(4):369-378.
18. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):410-421.
19. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose methotrexate combined with high-dose cytarabine and thiotepa followed by autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):593-600.
20. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e388-e397.
21. Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. Relapse of primary CNS lymphoma. *Ann Neurol.* 2006;59(4):675-682.
22. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in primary CNS lymphoma. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128079.
23. Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of central nervous system lymphoma treatment with high-dose methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):390-396.
24. Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(6):317-327.
25. Korfel A, Thiel E. Treatment of primary CNS lymphoma. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(1):1-10.
26. Li X, Wang Y, Zhang L, et al. Clinical outcomes after autologous transplantation in CNS lymphoma. *Sci Rep.* 2024;14:72897.
27. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):76-85.
28. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Combined modality therapy in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3971-3979.
29. Omuro A, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: advances in treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(4):665-684.

30. Omuro AMP, Abrey LE, DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma: update on diagnosis and treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(6):560-566.
31. Omuro AMP, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol*. 2007;85(2):207-211.
32. Pels H, Schulz H, Schlegel U, et al. Early relapse in CNS lymphoma. *Ann Neurol*. 2009;65(6):640-651.
33. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
34. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2006;107(9):3716-3723.
35. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, et al. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013;122(14):2318-2330.
36. Schorb E, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in elderly patients with primary CNS lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2880-2885.
37. Schorb E, Finke J, Illerhaus G. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma. *Blood Rev*. 2013;27(6):243-249.
38. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, et al. Primary CNS lymphoma of the brain: a retrospective study of 248 cases from the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2005;16(11):185-190.
39. Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist*. 2009;14(5):526-539.
40. Soussain C, Choquet S, Fourme E, et al. Intensive chemotherapy with autologous stem cell transplantation in CNS lymphoma. *Blood*. 2008;112(12):476-483.
41. Soussain C, Choquet S, Fourme E, et al. Intensive chemotherapy with autologous stem cell transplantation for refractory and recurrent primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2512-2518.
42. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2512-2518.
43. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):742-749.

44. Wang Y, Zhang L, Li X, et al. Autologous stem cell transplantation in CNS lymphoma: outcomes and prognostic factors. *Front Oncol.* 2021;11:799721.
45. Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):e299-e304.
46. Weller M, Roth P, Martus P, et al. Primary CNS lymphoma: treatment and prognostic factors. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):e322-e332.
47. Zhang Y, Wang Y, Li X, et al. High-dose chemotherapy and autologous transplantation outcomes in CNS lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10(5):1575-1584.
48. Ambady P, et al. Advances in the management of primary CNS lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(9):1117-1128.
49. Birzu C, et al. Treatment strategies in relapsed primary CNS lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4564.
50. Boster A, et al. Role of stem cell transplantation in CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(4):673-682.
51. Citterio G, Reni M, Ferreri AJM. Present and future treatment options for primary CNS lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(2):141-154.
52. El-Galaly TC, et al. Modern imaging in primary CNS lymphoma. *Hematol Oncol.* 2021;39(S1):45-53.
53. Fritsch K, et al. Prognostic models in primary CNS lymphoma. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2467-2478.
54. Grommes C, et al. Advances in biology and therapy of primary CNS lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(11):1571-1578.
55. Houillier C, et al. Long-term outcomes after intensive chemotherapy in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1342-1351.
56. Illerhaus G, et al. First-line therapy in primary CNS lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):568-575.
57. Kasenda B, et al. International prognostic score for primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403-1411.
58. Lionakis MS, et al. BTK inhibition in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell.* 2017;31(6):833-843.
59. Martinez-Calle N, et al. Emerging therapies for relapsed CNS lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;198(1):28-40.
60. Nayak L, et al. PD-1 blockade in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(3):865-869.
61. Phillips EH, et al. Neurotoxicity after whole-brain radiotherapy in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol Pract.* 2020;7(1):32-40.

62. Pulczynski EJ, et al. Long-term results of the IELSG32 trial. *Haematologica*. 2023;108(4):1045-1054.
63. Rubenstein JL, et al. Targeted therapies in CNS lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(6):373-386.
64. Schaff LR, Grommes C. Updates on primary CNS lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(8):995-1006.
65. Soussain C, et al. Management of refractory primary CNS lymphoma. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):418-430.
66. Tun HW, et al. Genomic landscape of primary CNS lymphoma. *Blood*. 2018;131(6):645-657.
67. Villano JL, et al. Epidemiology and survival trends in primary CNS lymphoma. *CNS Oncol*. 2020;9(2):CNS52.