

С.В. Волошин¹, Ю.А. Криволапов², В.А. Шуваев¹, А.В. Шмидт¹, М.С. Фоминых¹,
Н.А. Потихонова¹, Н.К. Губарина¹, К.М. Абдулкадыров¹

¹ ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

² ГУЗ «Ленинградское областное патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

ПЕРВИЧНАЯ ДИФFUЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРИНЦИПАХ ЛЕЧЕНИЯ

S.V. Voloshin¹, Y.A. Krivolapov², V.A. Shuvaev¹, A.V. Shmidt¹, M.S. Fominykh¹,
N.A. Potihonova¹, N.K. Gubarina¹, K.M. Abdulkadyrov¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

² Regional Bureau of Pathology, St-Petersburg, Russian Federation

PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA: CONTEMPORARY PRESENTATION ABOUT PATHOGENESIS, MANAGEMENT AND TREATMENT

Резюме. Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС – отдельная группа экстранодальных опухолей лимфатической системы. На сегодняшний день первой линией терапии, у этих больных является высокодозная химиотерапия метотрексатом с последующим краниальным облучением. Прогноз для больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС до настоящего времени остается неудовлетворительным. Отрицательными факторами являются: возраст старше 60 лет, мультифокальность поражения, неврологическая симптоматика и наличие предшествующей терапии (глюкокортикостероиды или хирургическая резекция). В таких случаях проведение курса высокодозной химиотерапии не всегда представляется возможным. Отсутствие нейротоксичности при интратекальном применении моноклональных антител (ритуксимаб) и их использование в комбинации с малыми дозами метотрексата делает этот метод лечения альтернативой у пожилых больных ДВКЛ ЦНС. В настоящее время ни один из методов терапии не имеет значительного преимущества над другими, улучшение результатов в будущем будет достигнуто при стратификации больных и применении рискадапированной стратегии лечения.

Ключевые слова: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, ритуксимаб, метотрексат.

Введение

Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (ДВКЛ ЦНС) – одна из экстранодальных форм агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ), изолированно поражающих головной и спинной мозг, мозговые оболочки или заднюю камеру глаза и проявляющихся быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой. Первичные лимфомы ЦНС впервые были выделены в отдельную нозологическую форму в 1974 [1]. До недавнего времени ДВКЛ ЦНС имели крайне плохой прогноз, результаты терапии были неутешительны. Однако, с внедрением в программы лечения ДВКЛ ЦНС полихимиотерапии (ПХТ) и иммунохимиотерапии (ИХТ) появилась возможность добиваться длительных ремиссий более чем у половины больных.

Abstract. Primary diffuse large B-cell central nervous system lymphoma is an independent group of extranodal neoplasms of a lymphoid system. High-dose methotrexate with a further whole-brain radiotherapy is used for the first line therapy for such patients nowadays. Prognosis for patients with a diffuse large B-cell central nervous system lymphoma still remains unsatisfactory. Negative factors are: age over 60 years, multifocal involvements, neurological symptoms and previous therapy (glucocorticoids or surgeon resection). In that case a course of a high-dose chemotherapy is not always possible. Absence of neurotoxicity with an intrathecal application of monoclonal antibody (rituximab) used in combination with low-dose methotrexate performs an alternative for elderly patients with the diffuse large B-cell central nervous system lymphoma. Currently neither of any therapy method possesses significant advantage over the other methods, in future result improvement will be achieved with a stratification of patients and use of risk-adapted treatment strategy.

Key words: primary (diffuse large B-cell) central nervous system lymphoma, rituximab, methotrexat.

Эпидемиология

ДВКЛ ЦНС являются самостоятельной нозологической формой НХЛ и составляют около 5% новообразований ЦНС и 1–2% – НХЛ [2, 3]. Среди экстранодальных форм НХЛ ДВКЛ ЦНС стоят на втором месте по частоте встречаемости после лимфоидных опухолей желудочно-кишечного тракта. В последние два десятилетия отмечается отчетливое увеличение заболеваемости ДВКЛ ЦНС, как у больных с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц [4, 5]. Заболевание чаще встречается у лиц старше 60 лет, и его частота увеличивается с возрастом в четыре раза интенсивнее, чем НХЛ в целом [6]. Однако случаи ДВКЛ ЦНС описаны во всех возрастных категориях. Соотношение мужчины:женщины составляет 3:2 (при ВИЧ-инфекции 90% составляют муж-

чины). Имеются данные об увеличении частоты риска возникновения НХЛ после трансплантации органов (почки, сердце) и иммуносупрессивной терапии [7, 8].

Этиология и патогенез

Этиология заболевания и механизм развития поражения ЦНС при лимфомах в настоящее время неясны. ДВКЛ ЦНС достоверно чаще развиваются при различных иммунодефицитных состояниях: атаксия–телеангиэктазия, синдром Вискотта–Олдрича, синдром дефицита IgA, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка), после проведенной трансплантации органов и иммуносупрессивной терапии. Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфом ЦНС до конца не установлена. В 85% случаев вирус Эпштейна–Барр удается определить в сочетании с ВИЧ-инфекцией [9]. У иммунокомпетентных больных вирус Эпштейна–Барр в цереброспинальной жидкости обнаруживается крайне редко [10]. Исходя из этого, в трудных диагностических случаях определение вируса Эпштейна–Барр в цереброспинальной жидкости с высокой долей вероятности может указывать на ДВКЛ ЦНС.

Механизм появления патологического клона лимфоцитов в ЦНС также до конца не изучен. Существует два радикально отличающихся гипотетических мнения о возникновении опухоли в ЦНС. Первый вариант развития событий предполагает возникновение клона вне ЦНС и дальнейшее его проникновение в структуры головного или спинного мозга. Другой возможный механизм заключается в том, что под воздействием определенных факторов (инфекция, сопутствующий иммунодефицит, генные мутации) лимфоциты проникают в структуры ЦНС и уже там происходит их патологическая трансформация и пролиферация. Вполне вероятно, что патогенез лимфом у больных с иммунодефицитом отличается от такового у иммунокомпетентных больных.

Подавляющее большинство лимфом центральной нервной системы, развивающихся у иммунокомпетентных больных, имеют морфологические характеристики неходжкинских диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, и имеют более плохой прогноз в сравнении с другими формами ДВКЛ. Известно, что ДВКЛ могут развиваться, как из клеток герминогенного центра, так и из клеток постгерминогенного центра. Первый вариант – это возникновение опухоли из В-клеток, подобных клеткам герминогенного центра, при котором происходит патологическая активация протоонкогена *c-myc*. Второй – постгерминогенный, из лимфоцитов, подобных активированным В-

клеткам. Для разделения вариантов развития событий предложены алгоритмы иммуногистохимической стратификации с использованием следующих маркеров: CD10, BCL-6, MUM1 и CD138.

В 2006 г. группой ученых из Франции во главе с *Sophie Camilleri-Broet* была выдвинута гипотеза о развитии патологического клона лимфоцитов, характерных именно для лимфом ЦНС. Проводился ретроспективный анализ 83 случаев ДВКЛ ЦНС, иммуногистохимически оценивали экспрессию перечисленных выше маркеров. Частота встречаемости BCL-6 и BCL-2 составила 55,6%, MUM1 определялся в 96% процентов случаев, а CD138 не был определен ни у одного больного. Было доказано, что 90% опухолей имеют фенотип подобных активированным В-клеткам и в большинстве случаев развиваются из поздних клеток герминогенного центра и ранних активированных В-лимфоцитов (рис. 1), что характеризуется более плохим прогнозом, и значительно худшим ответом на стандартные схемы химиотерапии [11].

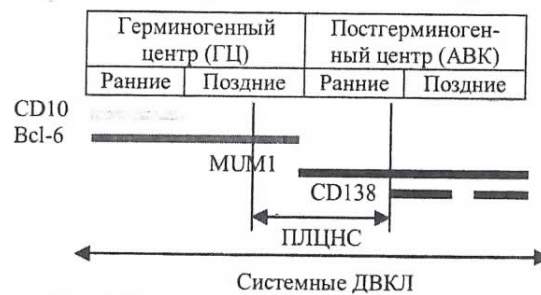


Рис. 1. Предполагаемый гистогенез первичных ДВКЛ центральной нервной системы

Диагностика

Проявлениями болезни при поражении головного мозга являются симптомы, обусловленные локализацией опухолевых масс в ЦНС и их размерами. В 50% случаев опухоль локализуется в лобных долях, часто поражение бывает многоочаговым – 35%, у 40% больных выявляется поражение глубоких структур головного мозга. Значительно реже встречается лептоменингеальный вариант и поражение спинного мозга (7–10%). Жалобами больных могут быть головные боли, сонливость (вплоть до летаргии), нарушения психического статуса. У 10% больных наблюдаются эпилептические припадки. Первичное поражение спинного мозга сопровождается снижением двигательных функций и мышечной слабостью при полном отсутствии болей. Боли и нарушения чувствительности появляются позднее, цереброспинальная жидкость может оставаться неизменной. Прогноз при этой форме поражения ДВКЛ ЦНС крайне неблагоприятный, продолжительность жизни у этих больных составляет всего несколько месяцев. Лептоменингеальная форма характеризуется кра-

ниальной нейропатией, прогрессирующим люмбосакральным корешковым синдромом и признаками повышения давления в спинномозговом канале в сочетании с повышением цитоза в ликворе. Часто выявляется гидроцефалия, дизурия, слабость в нижних конечностях. Эта форма также является прогностически неблагоприятной [12]. Специфические неврологические симптомы лимфоматозного поражения ЦНС отсутствуют, что значительно затрудняет диагностику на ранних этапах заболевания. В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, ночные профузные поты), которые нередко сопровождают многие формы НХЛ, для лимфом ЦНС не характерны.

Основным методом диагностики ДВКЛ ЦНС является магнитно-резонансная или компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Специфичных КТ- и МРТ-признаков для лимфом ЦНС не существует, однако при помощи этих исследований удается определить локализацию опухоли, ее размер, структуру, окружающий отек тканей, смещение срединных отделов головного мозга. В ряде случаев возможно достоверно предположить лимфоидное происхождение опухоли по таким признакам, как мультифокальность поражения, выраженный отек, накопление контрастного вещества в виде кольцевидных структур [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Позитронно-эмиссионная томография не имеет самостоятельного значения при первичной диагностике и применяется только для оценки результатов лечения и определения признаков минимальной остаточной болезни.

Исследование цереброспинальной жидкости необходимо проводить у всех больных ДВКЛ ЦНС, при этом часто выявляется увеличение количества белка, у 50% пациентов обнаруживается плеоцитоз, представленный опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами.

Морфологическое исследование является единственным методом верификации опухолевого поражения структур ЦНС и установления диагноза ДВКЛ ЦНС. Наиболее безопасным методом является стереотаксическая биопсия, так как хирургическая резекция опухоли увеличивает риск диссеминации опухолевых клеток и не увеличивает продолжительность жизни [1, 19, 20].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является наиболее частым морфологическим вариантом (70–90%), реже встречаются лимфоцитарные (15–20%) и лимфоплазмоцитарные (4–6%) лимфомы, Т-клеточные опухоли определяются в 5–6% [21, 22, 23]. При иммуногистохимическом исследовании обычно выявляются В-клеточные маркеры: CD19, CD20, CD22; Т-клеточные маркеры встречаются значительно реже (например, CD5). Для определения тактики терапии и основ-

ным диагностическим методом является иммунофенотипирование опухолевых клеток. Наличие антигена CD45 позволяет дифференцировать ДВКЛ ЦНС от глиомы и метастазов карциномы. Обычный иммунофенотип при ДВКЛ ЦНС характеризуется как: CD79a+, CD20+, PAX-5+, BCL-2+, MUM1/IRF4+, BCL-6±, CD10± и Ki67 (около 90%). Наличие экспрессии гена BCL6 ассоциировано с увеличением выживаемости и возможно является важным прогностическим маркером [24].

Важной особенностью первичных лимфом ЦНС является неспособность метастазировать за пределы пораженных структур. Нодальные и экстранодальные НХЛ редко поражают головной и спинной мозг, наиболее часто в ЦНС метастазируют ДВККЛ с первичной локализацией в яичке, причины это неизвестны [25]. Именно поэтому для подтверждения диагноза ДВКЛ ЦНС необходимо проведение комплексного обследования больного: компьютерная томография всех лимфоидных областей, выполнение стеральной пункции и трепанобиопсии костного мозга с цитологическим, гистологическим, цитогенетическим и иммунофенотипическим исследованиями.

Алгоритм диагностики у больных ДВКЛ ЦНС [26, 27, 31]:



*Параметры: возраст старше 60 лет; статус по шкале ECOG >1; повышенный уровень ЛДГ; повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости; вовлечение в процесс глубоких структур головного мозга.

При неблагоприятном значении каждому из этих параметров присваивается один балл.

Число неблагоприятных факторов	Группа риска	Двухлетняя общая выживаемость
0 или 1	Низкая	80%
2 или 3	Средняя	48%
4 или 5	Высокая	15%

Стадирование и прогноз

Единой системы стадирования ДВКЛ ЦНС в настоящее время не существует.

Прогноз у больных ДВКЛ ЦНС заметно различается во всех сообщениях. Медиана выживаемости у больных, которым не может быть проведена ХТ составляет всего 6 недель [28]. У пациентов получавших только лучевую терапию, медиана выживаемости достигает 12 месяцев, а при применении наиболее успешных схем ХТ до 60 месяцев (рис. 2) [29]. Международный прогностический индекс (PI), используемый для прогнозирования у больных НХЛ, в случае с ДВКЛ ЦНС не может быть применим, так как опухоль изначально локализована экстранодально. *E.M. Bessell et al.* в 2004 г. предложили систему *Nottingham/Barcelona*, включающую три группы риска от 0 до 3 и основанную на таких параметрах, как: возраст старше 60 лет, состояние по шкале ECOG >2, характер поражения (локальный или мультифокальный). Эта прогностическая система была ретроспективно применена для 77 больных ДВКЛ ЦНС получавших лечение по схеме BVAM (кармустин, винкристин, цитарабин и метотрексат) или CHOD (циклофосфан, доксорубицин, винкристин, дексаметазон)/BVAM и тотальное облучение головного моз-

га. Медиана выживаемости в группах 0, 1, 2, 3 составила 55, 41, 32 и 1 месяцев, соответственно [30]. Группой ученых (*IELSGE*) во главе с *A.J. Ferreri* в 2003 г. была предложена альтернативная система прогнозирования, основанная на таких параметрах, как: возраст старше 60 лет, статус по шкале ECOG >1, повышенный уровень ЛДГ, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости, вовлечение в процесс глубоких структур головного мозга. Система была апробирована на 378 больных ДВКЛ ЦНС без иммунодефицита в 23 центрах. Было выделено три группы риска: высокая (4–5 параметров), средняя (2–3) и низкая (0–1). Двухлетняя общая выживаемость составила 15%, 48% и 80%, соответственно [31]. *L.E. Abrey et al.* предложили в 2006 г. для прогнозирования выживаемости разделить больных на три группы, принимая во внимание только возраст и статус по шкале Карновского: больные моложе 50 лет; старше 50 лет и статус по шкале Карновского больше 70; старше 50 лет и статус ниже 70 баллов [32].

В настоящий момент активно ведется поиск возможных тканевых биомаркеров для прогнозирования при ДВКЛ ЦНС. Экспрессия протоонкогена *VCL-6* определяется в большинстве случаев ДВКЛ ЦНС (22–100%) и ассоциирована с увеличением выживаемости. Достоверно доказано увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных с ДВКЛ ЦНС при наличии экспрессии *VCL-6* [24].

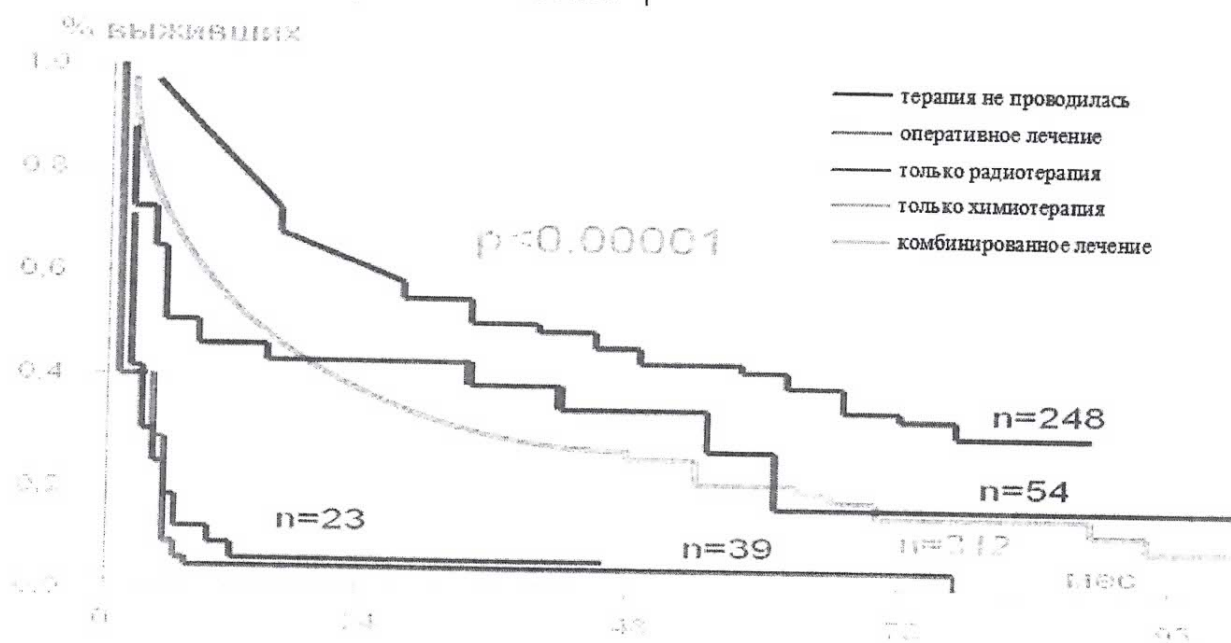


Рис. 2. Общая выживаемость больных первичной ДВКЛ ЦНС при различных вариантах терапии [63]

Лечение

В современной практике методами терапии ДВКЛ ЦНС являются все способы, применяющиеся для лечения системных форм НХЛ: кортикосте-

роиды, химио- и лучевая терапия (табл. 1). Оптимального метода лечения в зависимости от клинико-морфологического варианта опухоли на данный момент не существует.

Таблица 1

Методы лечения первичной ДВКЛ ЦНС (ответ на терапию, выживаемость без прогрессии и общая выживаемость)

Исследование	Кол-во больных	Режим лечения	Ответ на терапию, % (ЧО и ПО)	ВВП, мес.	ОВ, мес.
Лучевая терапия Nelson et al 1992 ³⁶	41	40 Гр КО + 20Гр	50	ДО	12.2
Shibamoto et al 2005 ³⁷	132	50 Гр (8-74Гр)	ДО	ДО	18
Лучевая терапия + ПХТ Schultz et al. 1996 ⁵⁷	52	CHOD + 41.4 Гр КО +18 Гр	ДО	ДО	16.1
Abrey et al. 2000 ²¹	52	MPV (MTX 3.5 г/м ²) цитарабин (3 г/м ²) IT MTX ± 45 Гр КО	94	ДО	60
Ferreri et al. 2001 ⁵⁸	13	MPV (MTX 3 г/м ²) + 36-45 Гр КО	92	ДО	25
DeAngelis et al. 2002 ⁴⁸	102	MPV (MTX 2.5 г/м ²) + IT MTX + 36-45 Гр КО	94	24	36.9
Poortmans et al. 2003 ⁴⁹	52	MTX (3 г/м ²) /тенипозид/кармустин + IT MTX + IT цитарабин + 40 Гр КО	81	ДО	46
Moreton et al. 2004 ⁵⁹	8	IDARAM (MTX 2 г/м ²) + IT MTX + IT цитарабин + 40 Гр КО	90	ДО	ДО
Omuro et al. 2005 ⁶⁰	17	MTX (1 г/м ²) /тенипозид/прокарбазин + IT MTX + 41.4 Гр КО	88	18	32
Shah et al. 2007 ⁵⁰	30	MTX (3.5 г/м ²)/ритуксимаб/прокарбазин/ винкрстин/цитарабин + 23 Гр (ПО); 45 (ЧО)	77	40	2х-лет, 67%
Ferreri et al. 2009 ⁶¹	40+39	MTX (3.5 г/м ²) ± Ara-C + ЛТ	MTX, 41; + Ara-C, 69	3х-лет: MTX, 32%; + Ara-C, 46%	3х-лет: MTX, 21%; + Ara-C, 38%
ПХТ Abrey et al. 2000 ²¹ †	22	MPV (MTX 3.5 г/м ²) + цитарабин (3 г/м ²) + IT MTX	ДО	ДО	33
Pels et al. 2003 ⁴⁷	65	MTX (5 г/м ²) + цитарабин (3 г/м ²) + ифосфамид/ винка-алкалоид/циклофосфамид + IT MTX + IT цитарабин	71	21	50
Hoang-Xuan et al. 2003 ⁴⁶ †	50	MTX (1 г/м ²) + ломустин/прокарбазин + IT MTX + IT цитарабин	48	40	14.3
HD-MTX Batchelor et al. 2003 ⁴³	25	MTX (8 г/м ²)	74	12.8	22.8
Herrlinger et al. 2002 ⁴⁴ , 2005 ⁴⁵	37	MTX (8 г/м ²)	35.1	10	25
MTX интраартериально Angelov et al. 2009 ⁵²	149	MTX интраартериально	82	1.8 лет; 5-лет, 31%	3.1 лет; 8.5-лет, 25%
ВДХТ + АутоТПСК Colombat et al. 2006 ⁵⁴	25	ВДХТ + АутоТПСК	84	4-лет, 46% 17	4-лет, 64% 20
Montemurro et al. 2006 ⁶²	23	ВДХТ + АутоТПСК	83		

Примечания: ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ; ВВП – выживаемость без прогрессии; ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия; КО – краниальное облучение; ДО – данные отсутствуют; MPV – метотрексат, прокарбазин, винкрстин; MTX – метотрексат; IT – интратекально; IDARAM (идарубин, дексаметазон, цитарабин, метотрексат); † – больные старше 60 лет.

Международная группа по изучению первичных лимфом ЦНС (*International PCNSL Collaborative Group*) для возможности определения опти-

мального метода терапии предложила рекомендации по критериям оценки ответа на лечение, которые представлены в табл. 2 [33].

Таблица 2

Критерии оценки ответа на проводимое лечение (для клинических исследований)

Ответ	МРТ картина	Доза кортикостероидов	Исследование органа зрения	Цитологическое исследование ЦСЖ
Полный ответ (ПО)	Отсутствие признаков опухоли	Нисколько	Норма	Норма
Полный ответ неподтвержденный (нПО)	Отсутствие признаков опухоли Минимальные остаточные явления	Любая	Норма	Норма
		Любая	Минимальные изменения пигментного эпителия сетчатки (ПЭС)	Норма
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение на 50%	–	Минимальные изменения ПЭС или норма	Норма
	Отсутствие признаков опухоли	–	Инфильтрация сетчатки	Персистирующее количество
Прогрессирование	Увеличение более чем на 25% Появление новых очагов	–	Рецидив или новые поражения	Рецидив или обнаружение опухолевых клеток
Стабилизация	Все варианты не перечисленные выше			

Оперативное лечение

Учитывая мультифокальность поражения, вовлечение в опухолевый процесс глубоких структур головного мозга хирургическая резекция ДВКЛ ЦНС лишь увеличивает риск продолженного роста и способствует диссеминации опухолевых клеток. Медиана выживаемости при применении только хирургических методов лечения колеблется в пределах 1–4 месяцев [1, 19, 20].

Лучевая терапия

Вплоть на начала 90-х годов прошлого века лучевая терапия являлась стандартом в лечении ДВКЛ ЦНС. Учитывая мультифокальность поражения, оптимальный режим лучевой терапии включал в себя краниальное облучение в дозе не менее 40 Гр и локальным облучением опухоли в дозе 20 Гр. В многоцентровом исследовании применение лучевой терапии в виде краниального облучения (36–40 Гр) позволило добиться 90% ответа на терапию (50% полных ответов (ПО)), однако рецидив возник в 61% случаев, а медиана выживаемости составила всего 11,6 месяцев [36]. В обзоре японских исследователей сообщается о 132 случаях применения краниального облучения у больных ДВКЛ ЦНС, медиана ОВ – 18 месяцев, а 2-летняя выживаемость на уровне 39% [37].

Основным недостатком лучевой терапии остается ее выраженная нейротоксичность, чаще всего проявляющаяся деменцией, атаксией, недержанием мочи и лейкоэнцефалопатией [29, 38, 39].

В случае очагового поражения лимфомой головного мозга возможно применение такого метода лучевой терапии, как стереотаксическая радио-

хирургия. Стереотаксическая радиохирургия представляет собой подведение значительной дозы ионизирующего излучения к относительно небольшому объему патологической ткани за один сеанс без трепанации черепа с применением стереотаксической фиксации (рама или маска) и трехмерного планирования. «Золотым стандартом» стереотаксической радиохирургии в настоящее время является применение установки «Гамма-нож», при которой ионизирующая энергия гамма-квантов выделяется при делении естественных источников ⁶⁰Со. Этот метод является более эффективным и достаточно безопасным методом лечения ДВКЛ ЦНС в сравнении с традиционными методами лучевой терапии, позволяющим сохранять на высоком уровне качество жизни больных и уменьшать вероятность развития различных неврологических нарушений после лечения.

Учитывая краткосрочную эффективность и высокую вероятность развития нейротоксичности лучевой терапии, она не может быть применима как терапия первой линии у больных ДВКЛ ЦНС, за исключением случаев паллиативной терапии и терапии спасения.

Кортикостероиды

Как и многие лимфопролиферативные заболевания, ДВКЛ ЦНС в большинстве случаев чувствительны к терапии глюкокортикостероидами, иногда до полного исчезновения очага опухоли [34]. Эффективность терапии можно наблюдать уже через 48 ч от начала лечения. Однако ремиссии после инфузий кортикостероидами не длительны, а рецидивы возникают в короткие сроки, медиана ОВ в пределах 12–18 месяцев, а 5-летняя

выживаемость составляет 18–35% [35]. При этом предшествующая терапия глюкокортикостероидами зачастую вызывает трудности в постановке диагноза. Для предотвращения ложноотрицательных результатов биопсию опухоли необходимо проводить только после прекращения терапии глюкокортикостероидами.

Химиотерапия

Применение химиотерапии для лечения ДВКЛ ЦНС затруднено необходимостью проникновения цитостатических препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). На данный момент доказана высокая эффективность использования высоких доз метотрексата (МТХ), которая обусловлена его трехфазным плазменным клиренсом с хорошим проникновением через ГЭБ. Необходимая доза МТХ должна составлять более 1 г/м^2 и вводиться путем длительных внутривенных инфузий (3 ч и более) с поддержкой лейковорином и повторением введений каждые 2–3 недели [40, 41, 42]. Монохимиотерапия высокими дозами МТХ сегодня обсуждается как стандарт лечения ДВКЛ ЦНС. В исследование *New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT)* были включены 25 пациентов с ДВКЛ ЦНС, которые в качестве терапии получали монохимиотерапию МТХ (8 г/м^2). Частота общего ответа на терапию составила 74%, медиана ОВ – 22,8 месяцев, а ВВП – 12,8 месяцев [43]. Аналогичное исследование в Германии показало менее благоприятные результаты. Исследование было закрыто еще до завершения, так как только 30% из 37 больных достигли ПО, медиана ВВП составила 10 месяцев, а ОВ – 25 месяцев [44, 45]. Эффективность высоких доз МТХ может быть улучшена комбинированием с другими цитостатическими препаратами, проникающими через ГЭБ. В исследовании *L.E. Abrey et al.* в 2000 г. 22 больных получили режим МРV (метотрексат, прокарбазин, винкристин) + цитарабин + интратекальное введение МТХ и 12 больных получили такой же режим в комбинации с краниальным облучением в дозе 45 Гр. Медиана ОВ в обеих группах оказалась одинаковой (33 и 32 месяца, соответственно), но пациенты получавшие дополнительно краниальное облучение погибали преимущественно от последствий нейротоксичности, а вторая группа от прогрессирования лимфомы. Частота развития деменции в группе получившей ХТ + краниальное облучение составила 83% против 5% получавших только ХТ [21].

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) сообщила о применении ХТ у 50 больных ДВКЛ ЦНС старше 60 лет. Протокол лечения включал высокие дозы МТХ (1 г/м^2), ломустин, прокарбазин, метилпреднизолон и интра-

текальное введение МТХ и цитарабина. У 42% больных получен ПО и у 6% частичный ответ. Медиана ОВ составила 14 месяцев. Отсроченная нейротоксичность 3–4 степени возникла в 12% случаев [46].

H. Pels с коллегами в 2003 г. сообщили о результатах II фазы пилотного исследования применения режима ПХТ, включающего высокие дозы МТХ (5 г/м^2), цитарабин, ифосфамид, винка-алкалоид, циклофосфамид и интратекальные инфузии МТХ и цитарабина. В исследование были включены 65 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ ЦНС, 35 из которых были в возрасте старше 60 лет. У 61% больных был достигнут полный ответ и у 10% частичный. Общая выживаемость составила 50 месяцев, но у больных старше 60 лет она была значительно короче по сравнению с более молодыми (5-летняя выживаемость 19% против 75%) [47].

Хотя режим HD-МТХ повсеместно применяется, как терапия первой линии, возможно, что гораздо лучшие результаты могут быть достигнуты при использовании режимов, включающих другие цитостатические препараты, способные проникать через ГЭБ, а оптимальную комбинацию противоопухолевых агентов еще предстоит определить.

Химиолучевая терапия

Результаты высокой эффективности лечения ДВКЛ ЦНС химио- и лучевой терапией инициировали ряд клинических испытаний их комбинированного применения. По данным *L.E. Abrey* и соавторов, у больных с ДВКЛ ЦНС в результате применения режима МРV (МТХ 3.5 г/м^2) + цитарабин (3 г/м^2) с интратекальным введением МТХ и последующим КО в дозе 45 Гр, было зарегистрировано 94% (ПО и ЧО) и медианой ОВ – 60 месяцев [21].

По результатам *многоцентрового исследования RTOG 93-10*, в которое были включены 102 пациента с впервые диагностированной ДВКЛ ЦНС, получавших режим МРV (МТХ 2.5 г/м^2) с интратекальным введением МТХ и последующим краниальным облучением (36–45 Гр) 58% больных достигли ПО и 36% ЧО. Выживаемость без прогрессии составила 24 месяца, а общая выживаемость 37 месяцев [48].

P.M. Poortmans и коллеги сообщили о применении режима МТХ (3 г/м^2)/тенипозид/кармустин с интратекальными инфузиями МТХ и цитарабина с предшествующим КО (40 Гр). Частота общего ответа на лечение у 52 больных составила 81%, а медиана ОВ 46 месяцев. Однако эти хорошие результаты были сопряжены с высокой острой токсичностью от химиотерапии и смертностью на уровне 10%. И кроме того, пациенты старше 65

лет, у которых, как известно изначально был плохой прогноз, были исключены из исследования [49].

G.D. Shah и соавторы проанализировали эффективность режима МТХ ($3,5 \text{ г/м}^2$)/ритуксимаб/прокарбазин/винкристин/цитарабин с последующим краниальным облучением в суммарной дозе 23 Гр. В случае достижения ПО консолидацию проводили ХТ, а при достижении ЧО проводили краниальное облучение (45 Гр). Частота общего ответа на проводимую терапию составила 93%, а медиана ВВП на уровне 57%. При медиане наблюдения 37 месяцев не было зафиксировано случаев нейротоксичности на проводимое лечение, однако большинство пациентов нуждались в поддержке КСФ [50].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Высокодозная миелоаблативная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ + АутоТГСК) в настоящий момент является эффективным методом лечения у больных с рефрактерными формами НХЛ. В 2003 г. L.E. Abrey et al. сообщили о 28 случаях применения режима индукции высокими дозами МТХ и цитарабина и последующей программой ВЕАМ с поддержкой ГСК. Медиана ВВП составила 9,3 месяца [53]. Ph. Colombat с группой сообщили о применении режима МVBP с последующим кондиционированием ВЕАМ и АутоТГСК у больных ответивших на терапию. 17 из 25 больных ответили на терапию, при медиане наблюдения 34 месяца 4-летняя ОВ и ВВП составили 46 и 64%, соответственно [54].

В настоящее время АутоТГСК – это экспериментальный метод лечения и не является методом выбора лечения у больных ДВКЛ ЦНС.

Интраартериальное введение цитостатиков

Альтернативной стратегией введения цитостатических препаратов, минуя ГЭБ, для достижения высоких концентраций в тканях головного мозга и опухоли, является обратимое фармакологическое разрушение ГЭБ. Транзиторное разрушение ГЭБ проводится под общей анестезией и достигается путем интраартериального введения гипертонического раствора маннитола. N.D. Doolittle и соавторы в 2000 г. оценили эффективность и безопасность комбинированного режима интраартериального введения маннитола и ХТ. У 75% из 53 больных ДВКЛ ЦНС был достигнут полный ответ на терапию, выживаемость в этом исследовании не оценивалась [51]. L. Angelov et al. в 2009 г. сообщили о результатах многоцентрового исследования интраартериального введения МТХ у больных

ДВКЛ ЦНС. Из 149 пациентов полного ответа удалось добиться в 58% случаев, а медиана общей выживаемости составила более трех лет [52]. Однако манипуляция нарушения проницаемости ГЭБ остается технически трудновыполнимой, имеет ряд противопоказаний и большое количество побочных эффектов из-за необходимости выполнения под общей анестезией, поэтому этот метод лечения пока не получил широкого распространения.

Инtrateкальное введение химиопрепаратов

Инtrateкальное или внутривентрикулярное введение химиопрепаратов является еще одним альтернативным способом увеличения проникновения цитостатиков через ГЭБ (стандартно для лечения и профилактики нейрорлейкемии инtrateкально вводится: метотрексат $12,5 \text{ мг/м}^2$ (max 15 мг), цитозар 20 мг/м^2 , дексаметазон 4 мг, общий объем вводимой жидкости должен составлять 10–12 мл). Учитывая, что подавляющее большинство лимфом ЦНС являются В-клеточными и экспрессируют CD20 антиген, вполне оправдано применение моноклональных антител – ритуксимаба. При внутривенном введении в обычных дозировках концентрация ритуксимаба в ликворе слишком мала для оказания лечебного эффекта, поэтому при лечении ДВКЛ ЦНС необходимо увеличивать дозу вводимого препарата, а также применять его инtrateкальное введение. Первые доклинические испытания проводились на обезьянах в 2003 г., и в этом эксперименте было показано отсутствие нейротоксичности при инtrateкальном введении и достижение высоких концентраций в ликворе.

Первые клинические испытания у больных ДВКЛ ЦНС были представлены H. Schulz с соавторами в 2004 г. Ритуксимаб вводился инtrateкально в дозировке 10, 25 и 50 мг. Каких-либо значимых побочных эффектов не отмечалось, 4 пациента из 6 достигли полного ответа, 1 – частичного, и у 1 пациента отмечалось прогрессирование [55]. В 2007 г. появилось сообщение о внутривентрикулярном введении ритуксимаба у больных ДВКЛ ЦНС при помощи резервуара Оммая. Максимально переносимая доза ритуксимаба составила 25 мг, у 6 из 10 пациентов был достигнут цитологический ответ (ответ оценивали по отсутствию клеток опухолевого клона в цереброспинальной жидкости по данным иммунофенотипирования), у 4 достигнут полный ответ [56].

Представляем собственный опыт инtrateкального применения ритуксимаба у больных ДВКЛ ЦНС в виде трех клинических наблюдений:

Больная К., 73 лет, поступила в ноябре 2009 г. в состоянии средней тяжести, сознание ясное, ориентация затруднена, выраженные мнестические

нарушения (ECOG – 3). В течение осени 2009 г. появились затруднения в управлении правой рукой, затем слабость в правой руке и ноге, мнестические нарушения. На КТ и МРТ головного мозга в сентябре 2009 г.: обнаружены множественные объемные образования головного мозга. На МРТ головного мозга в октябре 2009 г.: МР-картина объемного патологического образования в области мозолистого тела с распространением суправентрикулярно. МР-картина внеканальной невриномы VIII пары слева. Осмотр офтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз. Галосклероз. Пресбиопия. Гистологическое исследование биопсии опухоли мозга: гистологическое строение опухоли головного мозга и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Антитела к ВИЧ – 1, 2: отрицательно. Уровень ЛДГ – 3,39 мкат/л. КТ груди, живота в сентябре 2009 г.: лимфоаденопатия не определяется. Миелограмма: данных за поражение костного мозга лимфомой не получено. На основании этих данных установлен диагноз: Первичная (диффузная В-клеточная крупноклеточная) лимфома ЦНС с поражением мозолистого тела. Высокая группа риска – IV (IELSGE). Проведено 4 курса высокодозной химиотерапии метотрексатом (4 г/м^2) и ритуксимабом (500 мг/м^2) с интратекальным введением метотрексата (15 мг), цитозара (50 мг), дексаметазона (4 мг) и ритуксимаба (25 мг), с поддержкой лейковорином. В январе 2010 года констатирована полная ремиссия, однако у больной сохранялись выраженные признаки энцефалопатии III ст. с низким общесоматическим статусом, приведшим к инфекционным осложнениям в виде пролежней и смерти больной в мае 2010 г.

Больная М. 73 лет поступила в декабре 2009 г. в тяжелом состоянии, сознание ясное, затрудненная ориентация, мнестические нарушения и мнестическая афазия (ECOG – 3). В течение лета 2009 г. отметила снижение веса на 20 кг, в октябре 2009 г. – нарушение ориентации, амнезия, в середине ноября 2009 г. – картина острого нарушения мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне. На МРТ головного мозга: сагиттально в проекции задних отделов мозолистого тела определяется объемное образование солидной структуры, неоднородного МР-сигнала, выражено увеличивающееся в размерах пораженные отделы мозолистого тела, с признаками парасагиттального распространения в обе теменные доли, с явлениями выраженного периферического отека, размеры образования $6,3 \times 3,6 \times 2,8$ см. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании: гистологическое строение опухоли головного мозга соответствует ДВКЛ. CD20, CD79a (+++), CD3–,

Ki-67 85%. Антитела к ВИЧ – 1, 2: отрицательно. На КТ груди, живота, таза: лимфаденопатии не выявлено. Миелограмма: данных за поражение костного мозга лимфомой не получено. На основании проведенного обследования верифицирован диагноз: Первичная (диффузная В-клеточная крупноклеточная) лимфома ЦНС с поражением мозолистого тела. Средняя группа риска – III (IELSGE). Начат курс высокодозной химиотерапии метотрексатом (4 г/м^2) и ритуксимабом (500 мг/м^2) с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитозар, дексаметазон) и ритуксимаба (25 мг), с поддержкой лейковорином. На фоне проводимой химиотерапии развился геморрагический инсульт, приведший к летальному исходу на 13-й день госпитализации (29 декабря 2009 г.).

Больной П., 63 лет, в начале января 2006 г. стал отмечать эпизоды дезориентации, затруднения в управлении машиной. На МРТ от 22.01.2006 г.: определяется опухоль в правой лобной доле с нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами $57 \times 42 \times 33$ мм (рис. 3, А). 23.11.2006 г. по неотложным показаниям в связи с гипертоническо-дислокационным синдромом выполнена операция удаления опухоли. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли: LCA+, CD20+, CD79a+, CD3–, TdT–, Ki67+ (около 50% опухолевых клеток). Диффузная крупноклеточная лимфома. В-клеточный фенотип. Цитологическое исследование ликвора 07.12.2006 – 11.01.2007 г.: белок 0,165–0,495 г/л, цитоз 7–17/3. КТ груди, живота от 06.12.2006 г.: лимфоаденопатии не выявлена. Данных за патологические изменения органов брюшной полости не получено. На основании данных исследования установлен диагноз: Первичная (диффузная В-клеточная крупноклеточная) лимфома ЦНС с поражением правой лобной доли. Проведено 6 курсов химиотерапии метотрексатом в дозировке $3,5 \text{ г/м}^2$ с поддержкой лейковорином. 16.03.2007 г. констатирована полная ремиссия. При контрольных обследованиях в августе, декабре 2007 г., марте, июне 2008 г. данных за рецидив не получено. Однако при иммунофенотипировании ликвора выявлялась минимальная остаточная болезнь.

В течение первой половины октября 2008 г. начала беспокоить неустойчивость походки. На МРТ от 17.10.2008 г.: определяется объемное образование правой затылочной доли $37 \times 66 \times 45$ мм (рис. 3, В). Констатирован первый поздний рецидив с поражением правой затылочной доли. Проведено два курса иммунохимиотерапии: метотрексат (8 г/м^2) и ритуксимаб (500 мг/м^2), с поддержкой лейковорином; терапия нейролейкоза: метотрексат 15 мг, цитозар 50 мг, дексаметазон 4 мг, ритуксимаб 25 мг (все препараты интратекально). В результате

лечения достигнута полная ремиссия. По данным иммунофенотипирования ликвора определялась минимальная остаточная болезнь. Далее проводилась консолидация ремиссии: цитозар 3 г/м²/сут., тиотепа 40 мг/м²/сут., ритуксимаб 500 мг/м², и профилактика рецидива нейролейкоза с интратекальным введением ритуксимаба (25 мг). С января 2009 г. проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозировке 500 мг/м² и профилактика нейролейкоза. В феврале 2009 г. произведена заготовка аутологичных периферических кровяных стволовых клеток. От проведения высокодоз-

ной химиотерапии с поддержкой Ауто-ТПСКК больной решил воздержаться. Продолжена поддерживающая терапия: ритуксимаб 500 мг/м² внутривенно с интратекальными введениями ритуксимаба в дозе 25 мг на введение. Суммарно проведено 5 курсов. При контрольных обследованиях (последнее – в апреле 2010 г.) сохранялась полная ремиссия заболевания. В июне 2010 г. больной перенес три последовательных ишемических инсульта без признаков рецидива лимфомы, которые привели к летальному исходу.

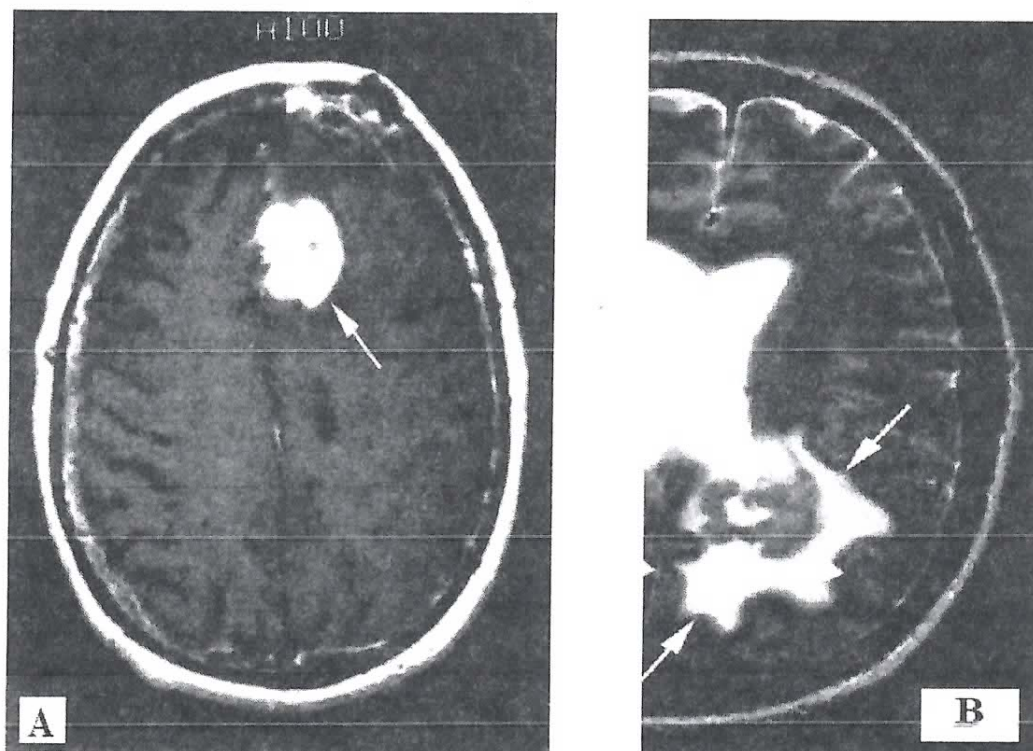


Рис. 3. А – МРТ от 21.06.2006 (дебют заболевания); В – МРТ от 17.10.2008 (рецидив)

Обсуждение

В большинстве случаев НХЛ дебютируют поражением висцеральных или периферических лимфатических узлов, однако в последнее время отмечается значительное увеличение количества больных экстрадуральными НХЛ, в большей степени НХЛ желудочно-кишечного тракта и лимфом ЦНС.

Редкие случаи ДВКЛ ЦНС и труднодоступность материала для молекулярных исследований ограничивают возможности понимания биологии опухоли и разработку методов направленной терапии.

Клиническая симптоматика ДВКЛ ЦНС неспецифична и напоминает течение опухолей ЦНС другой природы. Отсутствие специфических неврологических симптомов и В-симптомов (характерных для всех форм НХЛ) значительно затрудняет диагностику на ранних этапах заболевания.

Единой одобренной программы лечения и четких рекомендаций по ведению больных с ДВКЛ ЦНС к настоящему времени не существует. Однако с полной уверенностью можно заключить, что хирургическое лечение и предшествующая терапия глюкокортикостероидами несущественно влияют на выживаемость больных, а лучевая терапия в монорежиме не является терапией выбора, за исключением случаев паллиативной терапии.

Учитывая, что ДВКЛ ЦНС статистически чаще развиваются у людей пожилого возраста (60–70 лет), у этих больных, как правило, на момент начала заболевания имеется значительное количество сопутствующей патологии. Проведение высокодозной терапии метотрексатом таким больным часто сопряжено с риском выраженных осложнений, что требует поисков более «мягких» режимов полихимиотерапии или модификации способов доставки лекарственных средств в очаг поражения.

Принимая во внимание иммунофенотип лимфом ЦНС (CD20+ ДВКЛ и в 70–90% случаев), применение моноклональных антител выглядит вполне оправдано. Внутривенные инфузии ритуксимаба в обычных дозировках (375 мг/м²) не позволяют добиться необходимой концентрации препарата в спинномозговой жидкости, что требует увеличения дозы вводимого препарата до 500 мг/м² и его интратекального введения (безопасная доза составляет 25 мг на одно введение). Путем интратекального введения достигается значительно более выраженный и целенаправленный эффект. Литературные сообщения и собственный опыт интратекального применения ритуксимаба позволяет исключить какие-либо значимые побочные эффекты, связанные с введением ритуксимаба в интратекальное пространство, и его нейротоксичность. Комбинирование общепринятых схем полихимиотерапии с интратекальным введением мабтеры позволяет добиться хороших результатов в виде ответа на терапию у подавляющего большинства больных.

Изучая опыт лечения ДВКЛ ЦНС последних десятилетий, можно с уверенностью отметить существенный прогресс в лечении ранее фатального заболевания. Частота ответов на терапию первой линии увеличилась с 50 до 84–94%. Вместе с тем, продолжительность выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, несмотря на достигнутые успехи (увеличении с 12–16 месяцев при хирургическом и лучевом лечении до 2,5–5 лет при высокодозной и полихимиотерапии с интратекальным введением цитостатиков и антител) остаются крайне низкими.

Анализ различных клинических исследований часто позволяет отметить значительные различия полученных результатов при схожем плане исследования и методах лечения. По данным литературы наиболее вероятной причиной данных несоответствий является значительная неоднородность больных рассматриваемой нозологией, пожилой возраст и выраженная сопутствующая патология, что может приводить к более ранней смерти от энцефалопатии и обострения сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых на фоне полной ремиссии лимфомы. Наиболее высокие результаты опухолевого ответа получены при применении высокоагрессивной стратегии лечения с включением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток. При проведении таргетной терапии моноклональными антителами с интратекальным способом введения, соответствующим локализации опухоли, достигаются значительно меньшие риски смерти от осложнений и

ухудшения течения сопутствующей патологии при высокой частоте ответа.

Возможным способом преодоления данной проблемы может быть стратификация больных в зависимости от возраста и присутствующей коморбидности на группы в зависимости от целей терапии.

В первую группу, целью лечения которых следует ставить длительную безрецидивную выживаемость и возможное излечение от ДВКЛ ЦНС, необходимо относить больных моложе 60–65 лет, с удовлетворительным (2 балла и менее) общесоматическим статусом, невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Тактика терапии этой группы должна быть максимально агрессивной с комбинацией методов лечения: высокодозной химиотерапии, в том числе с интраартериальным и интратекальным введением цитостатиков и ритуксимаба, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеточек, использованием лучевой терапии при необходимости.

Вторая группа, состоящая из пожилых больных с низким общесоматическим статусом и значимой коморбидностью должна получать терапию с целью улучшения качества жизни: уменьшения выраженности проявлений заболевания с минимальной токсичностью. Ведущая роль в лечении данной группы больных должно отводиться направленной (таргетной) терапии моноклональными антителами против компонентов опухоли (ритуксимаб и другие антитела) в высоких разовых и курсовых дозах, с улучшением способов доставки с помощью интратекального и внутрижелудочкового способов введения.

Заключение

Первичные ДВКЛ ЦНС – отдельная группа экстракраниальных опухолей лимфатической системы. Первой линией терапии у этих больных является высокодозная химиотерапия метотрексатом с последующим краниальным облучением. Прогноз для больных ДВКЛ ЦНС до настоящего времени остается неудовлетворительным. Отрицательными факторами являются: возраст старше 60 лет (в большинстве случаев ДВКЛ ЦНС), мультифокальность поражения, неврологическая симптоматика и наличие предшествующей терапии (глюкокортикостероиды или хирургическая резекция). В таких случаях проведение курса высокодозной ХТ не всегда представляется возможным. Учитывая отсутствие нейротоксичности при интратекальном применении моноклональных антител и достижение ремиссии при комбинировании с более малыми дозами метотрексата, возможно, что этот метод лечения станет альтернативой у пожилых больных ДВКЛ ЦНС. В настоящее время

ни один из методов терапии не имеет значительного преимущества над другими, улучшение результатов в будущем будет достижимо при стратификации больных и применении риск-адаптированной стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henry J.M., Heffner R.R.J., Drillard S.H. et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system // *Cancer* 1974; 34: 1293–302.
2. Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma // *J. Neurosurg.* 1988; 68: 835–53.
3. Fine H.A., Mayer R.J. Primary central nervous system lymphoma // *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1093–104.
4. Blay J.Y., Conroy T., Chevreau C. et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series // *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 864–71.
5. Ahsan H., Neugut Al., Bruce J.N. Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA, 1981–1990 // *Int. J. Epidemiol.* 1995; 24: 1078–85.
6. Lutz J.M., Coleman M.P. Trends in primary cerebral lymphoma // *Brit. J. Cancer.* 1994; 7(16): 70.
7. Penn I. Development of cancers as a complication of clinical transplantation. *Transplantation Proc.* 1977; 19: 1121.
8. Weintraub J., Warnke R.A. Lymphoma in cardiac allotransplant recipients: clinical and histological features and immunological phenotype // *Transplantation.* 1982; 33: 347.
9. Hansen P. B., Penkowa M., Kirk O. et al. Human immunodeficiency virus-associated malignant lymphoma in eastern Denmark diagnosed from 1990–1996: clinical features, histopathology, and association with Epstein-Barr virus and human herpes virus. *Eur // J. Haematol.* 2000; 64: 68–75.
10. Bignon Y. J., Clavelou P., Ramos F. et al. Detection of Epstein-Barr virus sequences in primary brain lymphoma without immunodeficiency. *Neurol.* 1991; 41: 1152–3.
11. Camilleri-Broet S., Criniere E., Broet P. et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases // *Blood.* 2006; 107: 190–6.
12. Balmaceda C., Gaynor J.J., Sun M. et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications // *Ann. Neurol.* 1995; 38: 202–6.
13. Brant Zawadzki M., Enzmann D.R. Computed tomographic brain scanning in patients with lymphoma // *Radiology.* 1978; 129: 67–71.
14. Herrlinger U., Weller M., Kuker W. Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestation may precede MRI detectability // *Neuroradiology.* 2002; 44(3): 239–44.
15. Pagani J.J. et al. Central nervous system leukemia and lymphoma: Computed tomographic manifestations // *A.J.N.R.* 1981; 2: 397–403.
16. Spillane J.A., Kendall B.E., Moseley I.F. Cerebral lymphoma: Clinical radiological correlation // *J. Neurosurg. Psychiatry.* 1982; 45: 199–208.
17. Whelan M.A., Kricheff I.I. Intracranial lymphoma *Semin. Roentgenol.* 1984; 19: 91–9.
18. Jellinger K. A., Paulus W. Primary central nervous system lymphomas – an update // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1992; 119: 7–27.
19. Murray K., Kun L., Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system // *J. Neuro-surg.* 1986; 65: 600–7.
20. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H., et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) presenting as space occupying lesions: A series of 33 cases // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31: 100–5.
21. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for Primary CNS Lymphoma: The Next Step. // *J. Clin. Oncol.* 2000; 12 (17): 3144–50.
22. Bashir R., Chamberlain M., Ruby E. et al. T-cell infiltration of primary CNS lymphoma // *Neurology.* 1996; 46: 440.
23. Miller D. C., Hochberg F. H., Harris N. L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma // *The Massachusetts General Hospital experience 1958–1998.* *Cancer* 1998; 74: 1383–97.
24. Braaten K.M., Betensky R.A., de Leval L., et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma // *Clin. Cancer. Res.* 2003; 9: 1063–9.
25. Ferreri A. J., Reni M., Zoldan M. C. et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996; 77: 827–33.
26. Gerstner E., Batchelor T. Primary Central Nervous System Lymphoma // *Arch. Neurol.* 2010; 67 (3): 291–7.
27. Marcus R., Hodson D., Coupland S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intra-ocular lymphoma (PIOL) // *British Committee for Standards in Haematology.* 2009; 1–33.
28. Hodson D.J., Bowles K.M. et al. Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): A single centre experience of 55 unselected cases // *Clinical Oncology* 2005; 17: 185–91.
29. De Angelis L.M. Primary central nervous system lymphoma // *Current Treatment Options in Oncology* 2001; 2: 309–18.
30. Bessell E.M., Graus F., Lopez-Guillermo A. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long term survival and prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59(2): 501–8.
31. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 266–72.
32. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model // *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(36): 5711–15.
33. Abrey L.E., Batchelor T.T., Ferreri A.J. et al. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(22): 5034–43.
34. Weller M. Glucocorticoid Treatment of Primary CNS Lymphoma // *J. of Neuro-Oncology* 1999; 43(3): 237–9.
35. Kikuchi K., Watanabe K., Miura S. et al. Steroid-induced regression of primary malignant lymphoma of the brain // *Surg. Neurol.* 1996; 26: 291–6.
36. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int. // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 9–17.
37. Shibamoto Y., Ogino H., Hasegawa M. et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62:809–13.
38. Fitzsimmons A., Upchurch K., Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2005; 19: 689–703.
39. Batchelor T., Loeffler J.S. Primary CNS lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1281–8.
40. Hiraga S., Arita N., Ohnishi T. et al. Rapid infusion of high dose methotrexate resulting in enhanced penetration into CSF

- and intensified tumour response in PCNSL // *J. Neurosurg.* 1999; 91: 221–30.
41. *Glass J., Gruber M.L., Cher L. et al.* Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome // *J. Neurosurg.* 1994; 81(2): 188–95.
42. *Jahnke K., Korfel A., Martus P. et al.*; on the behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG). High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma // *Ann Oncol* 2005; 16: 445–9.
43. *Batchelor T., Carson K., O'Neill A. et al.* Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07 // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21:1044–9.
44. *Herrlinger U., Schabet M., Brugger W. et al.* German Cancer Society Neuro-oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma // *Ann. Neurol.* 2002; 51: 247–52.
45. *Herrlinger U., Kuker W., Uhl M. et al.* NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report // *Ann. Neurol.* 2005; 57: 843–7.
46. *Hoang-Xuan K., Taillandier L., Chinot O. et al.* Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2726–31.
47. *Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. et al.* Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4489–95.
48. *DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. et al.* Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10 // *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:4643–8.
49. *Poortmans P.M., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H. et al.* High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group phase II trial 20962 // *J. Clin. oncol.* 2003; 21: 4483–8.
50. *Shah G.D., Yahalom J., Correa D.D. et al.* Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(30):4730–35.
51. *Doolittle N.D., Miner M.E., Hall W.A. et al.* Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors // *Cancer.* 2000; 88(3): 637–47.
52. *Angelov L., Doolittle N.D., Kraemer D.F. et al.* Blood-brain barrier disruption and intraarterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(21): 3503–9.
53. *Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al.* Intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: An intent to treat analysis // *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4151–6.
54. *Colombat Ph., Lemevel A., Bertrand P. et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group // *Bone Mar. Transpl.* 2006; 38: 417–20.
55. *Schulz H., Pels H., Schmidt-Wolf I., Zeelen U., Germing U., Engert A.* Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab // *Haematologica*, 2004 Jun; 89: 753 – 754.
56. *Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. et al.* Phase I Study of Intraventricular Administration of Rituximab in Patients With Recurrent CNS and Intraocular Lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:1350–6.
57. *Schultz C., Scott C., Sherman W. et al.* Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06 // *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 556–64.
58. *Ferreri A.J., Reni M., Dell'Oro S. et al.* Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients // *Oncology.* 2001; 60: 134–40.
59. *Moreton P., Morgan G.J., Gilson D. et al.* The development of targeted chemotherapy for CNS lymphoma – a pilot of the IDARAM regimen // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53(4): 324–8.
60. *Omuro A.M., DeAngelis L.M., Yahalom J. et al.* Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: an intent to treat analysis with complete follow-up // *Neurology.* 2005; 64: 69–74.
61. *Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al.* International Extranodal Lymphoma Study Group. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate vs high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial // *Lancet*, 2009; 374 (9700): 1512–20.
62. *Montemurro M., Kiefer T., Schuler F. et al.* Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study // *Annals of Oncology* 2007; 18: 665–71.
63. *Reni M., Ferreri A.J.M., Garancini M.P.* Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature // *Annals of Oncology* 1997; 8: 227-34.