

Первичные лимфопротиферативные заболевания центральной нервной системы

А. В. Губкин [1], Е. Е. Звонков [1], А. М. Кременецкая [1], Ю. А. Криволапов [2],
Т. Н. Пересторонина [1], И. Б. Капланская [1], В. А. Лошаков [3],
А. В. Голанов [3], Г. Л. Кобяков [3], С. К. Кравченко [1]

Primary central nervous system lymphomas

A. Gubkin [1], E. Zvonkov [1], A. Kremenetskaya [1],
U. Krivolapov [2], T. Perestoronina [1], I. Kaplanckaya [1],
V. Loshakov [3], A. Golanov [3], G. Kobakov [3],
S. Kravchenko [1]

SUMMARY

Primary CNS lymphoma is characterized by inferior prognosis among all aggressive extranodal B-cell lymphomas due to lower CR rates and high incidence of early and late relapses. The aim of our review is analyzing the treatment of 78 patients in Hematology Scientific Center (Russia).

Keywords:

primary central nervous system lymphomas, blood-brain barrier, temodal.

[1] Hematology Research Center, Moscow

[2] Regional bureau of pathology, St.-Petersburg

[3] Neurosurgery Scientific Institute, Moscow

Контакты: gubkin@blood.ru

Принято в печать: 19 ноября 2008 г.

РЕФЕРАТ

Первичные лимфомы ЦНС характеризуются крайне плохим прогнозом среди агрессивных экстранодальных лимфом из-за небольшого количества полных ремиссий и частых рецидивов. В данной работе проанализированы данные 78 больных первичной лимфомой ЦНС, наблюдавшихся в ГНЦ РАМН.

Ключевые слова

лимфома центральной нервной системы, гематоэнцефалический барьер, темодал.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные лимфопротиферативные заболевания центральной нервной системы (ПЛЦНС) — гетерогенная группа лимфатических опухолей, изолированно поражающих головной мозг, спинной мозг, заднюю часть глаза и мозговые оболочки и проявляющихся прогрессирующей общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой и длительное время (а возможно, и вообще) не способные к метастазированию. ПЛЦНС являются самостоятельной нозологической формой среди лимфопротиферативных заболеваний. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости ПЛЦНС как среди больных с дефицитом иммунитета, так и среди иммунокомпетентных пациентов.

Первое сообщение о ПЛЦНС приписывается Р. Ваiley, который в 1929 г. описал два случая «перителлиальной» саркомы головного мозга. Однако выделение ПЛЦНС как опухоли неглиального происхождения затянулось на многие годы. Тем временем ПЛЦНС получала разнообразные названия: первичная саркома, адвентициальная саркома, злокачественный ретикулоэндотелиоз, саркома из клеток ретикулярной ткани.¹ Эта нозологическая путаница следовала из неспособ-

ности определить происхождение клетки опухоли, которая могла происходить как из нормальной гемопоэтической ткани, так и из мезенхимы, микроглии. К середине 1960-х годов почти все исследователи согласились, что разногласия в значительной степени были терминологическими. В 1972 г. появился компромиссный термин «микроглиомасаркома из клеток ретикулярной ткани». Этот термин был поддержан на съезде онкологов в Вене в 1974 г., он поощрял сотрудничество невропатологов и гематологов. Там же была поставлена цель — уточнить происхождение клеток, из которых состоят опухоли головного мозга, с помощью иммунологических методов исследования.¹

В 1975 г. К. Lennert на основании иммунологического исследования опухолей ЦНС ввел понятие первичной лимфомы ЦНС. В дальнейшем выяснилось, что морфологически идентичные опухоли, которые до тех пор интерпретировались как ретикулезы или гистиоцитозы, фактически являлись В-клеточными лимфомами.¹

Интерес к первичным лимфатическим опухолям ЦНС значительно увеличился в последнее десятилетие в связи с улучшением прогноза при этой нозологии. Если ранее ПЛЦНС представляли собой, в основном, научный

[1] ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

[2] Ленинградское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург

[3] ГУ НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

интерес, то теперь, с введением специфической полихимиотерапии (ПХТ) появилась возможность получать полные длительные ремиссии более чем у 50 % больных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди экстранодальных лимфом лимфомы ПЛЦНС занимают 2-е место по частоте встречаемости после лимфатических опухолей желудка. Множество онкологических и гематологических центров по всему миру изучают проблему ПЛЦНС, однако из-за редкости ПЛЦНС в популяции до сих пор нет ни одного рандомизированного исследования.² ПЛЦНС составляют 3 % всех опухолей ЦНС и 12 % всех экстранодальных лимфатических опухолей.³ Около 30 % всех лимфом возникают экстранодально и не связаны с первичным вовлечением лимфатических узлов, селезенки, тимуса, кольца Пирогова—Вальдейера (рис. 1 и 2).

За последние десятилетия частота возникновения ПЛЦНС удвоилась и составляет 5–7,5 случая на 1 000 000 населения. Причина такого роста может заключаться в возрастающем числе иммунологически скомпрометированных лиц со склонностью к возникновению лимфатических опухолей. Это больные после аллогенной трансплантации органов, больные СПИДом, больные с врожденными иммунными дефектами. Однако рост ПЛЦНС нельзя полностью объяснить только увеличением количества больных с иммуносупрессией, что показано в эпидемиологических исследованиях. Количество ПЛЦНС между 1973 и 1985 г. возросло с 2,7 до 7,5 случая на 1 000 000 населения США в год, этот прирост предшествовал эпидемии СПИДа, не зависел от количества трансплантаций органов и от успехов в диагностике ПЛЦНС. Эти результаты определенно указывают на объективное увеличение частоты возникновения ПЛЦНС как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных больных.⁴

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ПЛЦНС неизвестна. Нередко у больных ПЛЦНС, как и при многих других лимфатических опухолях, обнаруживается вирус Эпштейна—Барр или вирус герпеса 6-го типа. При этом необходимо заметить, что данные вирусы удается достоверно выявить только у больных ПЛЦНС в сочетании со СПИДом.⁵

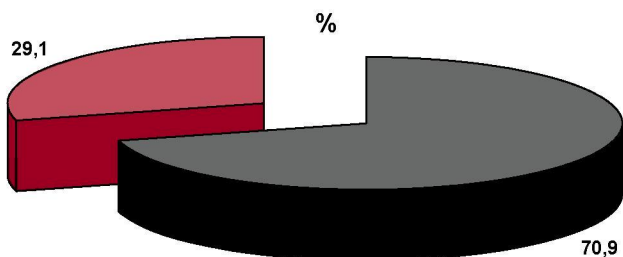


Рис. 1. Соотношение нодальных (70,1%) и экстранодальных (29,1%) первичных лимфом

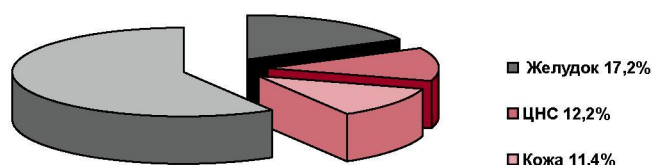


Рис. 2. Наиболее частые экстранодальные локализации

Вирус Эпштейна—Барр (ЭБВ) нередко выявляют при лимфатических опухолях у иммунокомпрометированных больных, однако его роль в патогенезе этих болезней не доказана.⁶ Следы вируса ЭБВ были найдены в ДНК клеток ПЛЦНС у больных СПИДом и у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями после трансплантации органов.⁷ У иммунокомпетентных больных ПЛЦНС ЭБВ обнаруживается редко.⁸ Таким образом, в трудных диагностических случаях выявление ЭБВ в цереброспинальной жидкости больных СПИДом может с высокой долей вероятности указывать на ПЛЦНС.⁹

Механизмы появления патологического лимфоидного клона у больных ПЛЦНС неизвестны. Чтобы объяснить возникновение этих опухолей в ЦНС, где нет собственной лимфоидной ткани, можно рассмотреть два возможных пути, которые предложили D. Hochberg и F. Miller в 1988 г.¹⁰ Первый состоит в том, что лимфоциты под воздействием какого-то стимула (возможно, церебральной вирусной инфекции) привлекаются в ЦНС. Эти лимфоциты могут быть родоначальниками патологического лимфоидного клона. Другой способ заключается в том, что патологический лимфоидный клон возникает в отдаленном от ЦНС участке организма и затем попадает в ЦНС под влиянием каких-то неизвестных факторов. Этот механизм объяснил бы высокую частоту мультифокальности ПЛЦНС. Главное различие в этих двух сценариях — локализация первичного патологического клона (в ЦНС либо вне нее).

При этом лимфатические опухоли, возникающие у больных с иммунодефицитом, вероятно, имеют иной патогенез, нежели у больных без иммунодефицита. Иммунодефицит в сочетании с ЭБВ-зависимой антигенной стимуляцией В-клеток теоретически может привести к появлению клональной клеточной популяции. При этом генетические изменения, ведущие к неконтролируемой В-клеточной пролиферации, неясны.¹¹

В настоящее время нет единой классификации ПЛЦНС. Зависит ли прогноз заболевания от локализации опухолевых очагов, от морфологии опухоли, есть ли специфическая генетическая аномалия для ПЛЦНС, предстоит выяснить дальнейшими исследованиями.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ПЛЦНС складывается из нескольких этапов: выявление очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, выявления опухолевого очага в пределах ЦНС с помощью КТ и МРТ, цитологическая, гистологическая и иммуногистохимическая верификация варианта лимфоидной опухоли и, наконец, доказательство отсутствия лимфатической опухоли другой локализации. Начальные проявления заболевания — это общемозговые и очаговые неврологические симптомы центрального происхождения, зависящие от локализации процесса. Неврологическая симптоматика помогает только заподозрить патологию в ЦНС, т. к. клиника ПЛЦНС имеет весь спектр неврологических симптомов — от незначительных изменений в характере больного до развития комы. Специфические неврологические симптомы ПЛЦНС отсутствуют. Средний возраст больных ПЛЦНС составляет 53–57 лет, мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой. Группа высокого риска — 60 лет и старше, здесь частота встречаемости ПЛЦНС увеличивается. У пациентов с ПЛЦНС чаще возникает неврологическая симптоматика, а не системные В-признаки типа лихорадки, снижения массы тела и ночного пота.¹²

При изучении клиники ПЛЦНС авторы независимых многоцентровых исследований под руководством А. Фер-

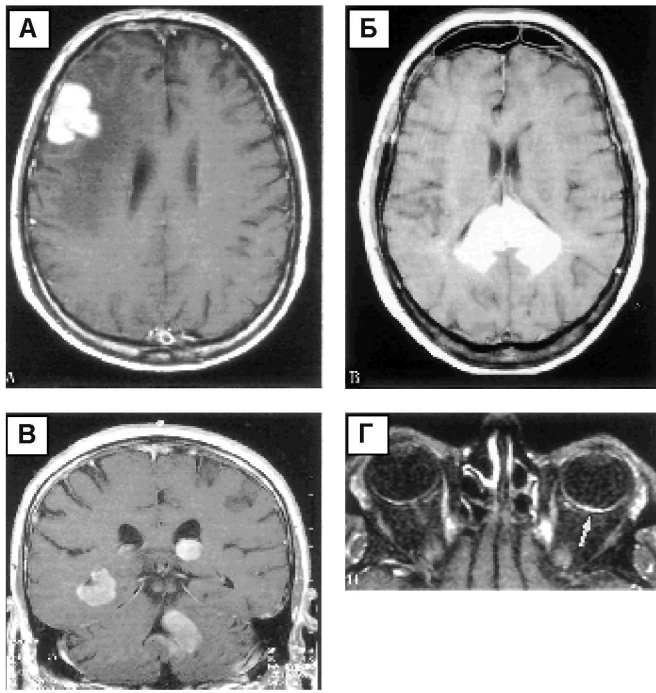


Рис. 3. (А) Первичная солитарная лимфома заднелобной области справа. (Б) Метастатическая лимфома головного мозга при лимфоме селезенки. (В) Первичная множественная лимфома головного мозга. (Г) Первичная лимфома сетчатки глаза (указано стрелкой)

geri¹³ в Европе и В. Bataille¹² в США сообщили, что у 70% пациентов выявлялась центральная неврологическая симптоматика, у 43% — психоневрологические симптомы, у 33% — клиника повышенного внутричерепного давления, у 14% — эпизиндром и 4% пациентов — нарушение зрения.

При МРТ- или КТ-исследовании головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием выявляется солитарное или (чаще) многоочаговое поражение в виде инфильтратов, чаще всего в глубоких областях мозга и субэпенди-

марно. Кроме того, ПЛЦНС в 10–20% случаев поражает сетчатку глаза.^{14,15} Наиболее достоверным и точным методом исследования является КТ или МРТ с внутривенным введением контрастного вещества (магневист, омнискан). Строго специфичных КТ- и МРТ-признаков для ПЛЦНС не существует. Однако такое исследование позволяет не только уточнить размер опухоли, ее локализацию, структуру, окружающий отек тканей, смещение срединных структур, но и в ряде случаев достоверно предположить лимфоидную природу опухоли по мультифокальности поражения, расположению в глубинных отделах мозга, выраженному перифокальному отеку, значительному накоплению контрастного вещества¹⁶ (рис. 3).

Ценность такого метода, как протонно-эмиссионная томография, при ПЛЦНС еще изучается и не определена.

В 50% случаев доказанных ПЛЦНС в цереброспинальной жидкости можно обнаружить увеличенное количество зрелых лимфоидных клеток (лимфоидный цитоз) и/или патологические лимфоидные клетки. Таким образом, иногда предварительный диагноз можно поставить после исследования цереброспинальной жидкости.¹⁷

Современным методом, позволяющим получить гистологический материал из ткани опухоли в ЦНС, является стереотаксическая биопсия (СТБ), которая проводится с помощью виртуального моделирования доступа к опухоли посредством компьютерной программы на основе КТ специальной иглой в условиях нейрохирургической операционной¹⁸ (рис 4).

Во всех случаях биопсий необходимо получать отпечатки и мазки из биопсийного материала, т. к. в цитологическом препарате можно дифференцировать степень зрелости опухолевых клеток и предположить природу опухоли и ее вариант.¹⁹ Цитологическое исследование следует проводить в каждом случае.

Цитологическая картина в подавляющем большинстве случаев ПЛЦНС представлена скоплениями крупных патологических лимфоидных клеток со светлым омоложен-

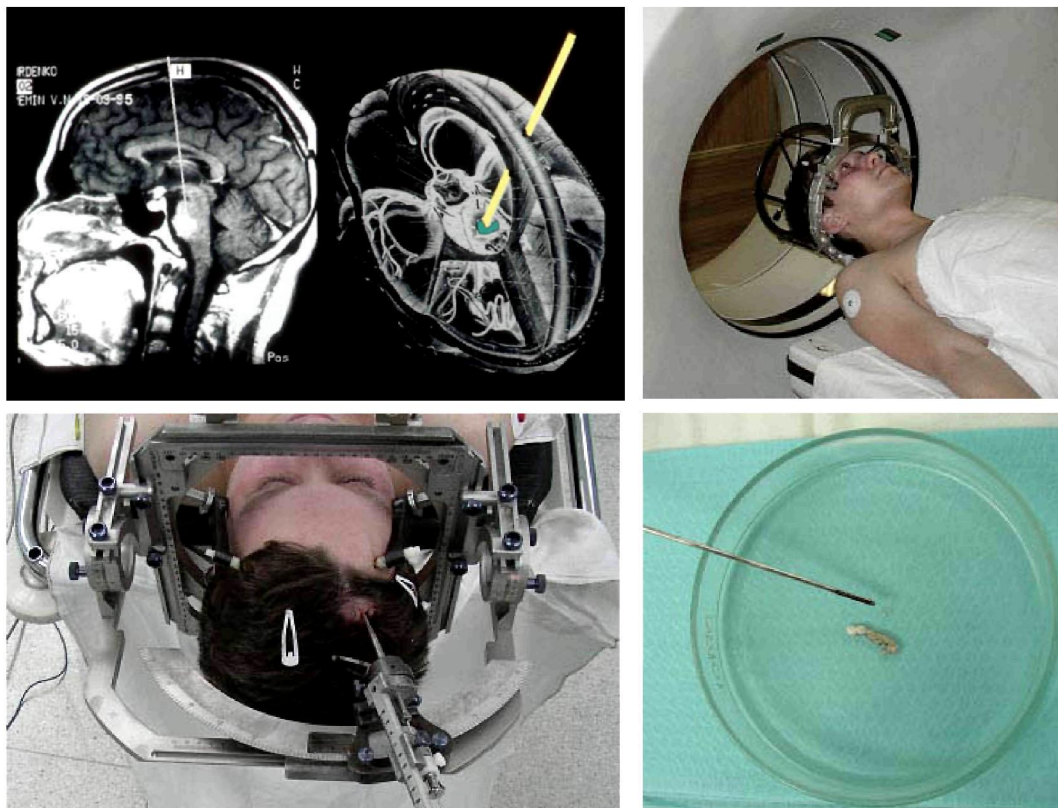


Рис. 4. Стереотаксическая биопсия

ным ядром в окружении зрелых лимфоцитов. Гораздо реже встречается зрелоклеточная лимфоидная картина, что нередко трактуется морфологами как неопухольевый лейкоэнцефалит.²⁰

Характерная особенность гистологической картины ПЛЦНС — преимущественное расположение опухоли вдоль мозговых сосудов.^{20,21} В центре опухолевого очага клетки расположены более плотно, чем по периферии. Часто видно «пропитывание» лимфоидными клетками стенок сосудов, что может имитировать картину васкулита. Вероятно, поэтому микроскопически границы опухоли всегда намного шире, чем макроскопические. Таким образом, опухоль, визуализируемая с помощью КТ и МРТ, в действительности имеет большую протяженность, чем изображение на снимках.^{22,23}

Наиболее часто (70–90%) ПЛЦНС — это диффузная В-крупноклеточная лимфома, реже встречаются опухоли из морфологически зрелых лимфоидных клеток (15–20%), плазмцитомы (4–6%), Т-клеточные опухоли (5–6%).^{10,24}

Имунофенотипическая характеристика опухоли является главенствующей в диагностике, определении прогноза и выборе терапии.¹ Спектр антител, используемых в иммуногистохимической диагностике ПЛЦНС, направлен на определение В- или Т-клеточной природы опухоли, обнаружение клональности опухоли, определение пролиферативной активности опухолевых клеток, исключение подобной лимфоме Беркитта, фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмцитомы.²⁵

Исследование иммунофенотипа ПЛЦНС показало, что в большинстве случаев это В-лимфатические опухоли. В настоящее время увеличивается частота Т-клеточных ПЛЦНС, но все равно их доля не превышает 5%, что намного ниже, чем у больных с периферическими лимфопролиферативными заболеваниями.^{26,27}

Характерной чертой лимфом ЦНС является перестройка гена *BCL6* у пациентов без иммунодефицита и включение ЭВВ в геном опухолевых клеток при первичной лимфоме ЦНС, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.^{5-8,11,28}

При цитогенетическом исследовании биоптатов опухоли больных ПЛЦНС были найдены патологические изменения в хромосомах 1, 6, 7, и 14, идентичные таковым при других лимфатических опухолях.^{27,29}

В 10% случаев ПЛЦНС возникают как вторичная опухоль. В таких случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз между метастазом предшествующей опухоли и ПЛЦНС.³⁰

В связи с ПЛЦНС следует отметить характерный для лимфоидных клеток «инстинкт дома», который заключается в способности циркулирующих в крови лимфоцитов возвращаться в свой орган лимфопоза.³¹

Наиболее яркая особенность ПЛЦНС — неспособность метастазировать за пределы ЦНС, в то время как лимфатические опухоли, первично возникшие вне ЦНС, нередко метастазируют в ткани мозга. Зачастую у больных с предполагаемой ПЛЦНС выявляются внемозговые очаги, что заставляет отвергнуть диагноз ПЛЦНС. Частота таких случаев около 10%.³²

ПРОГНОЗ

Прогноз для больных ПЛЦНС остается неудовлетворительным. Продолжительность жизни без лечения составляет 1,5–3,3 мес. Больные, перенесшие только резекцию опухоли, живут 3,5–5 мес.³³

Отрицательными прогностическими факторами для больных ПЛЦНС являются: возраст старше 60 лет, боль-

шой объем поражения, тяжелая неврологическая симптоматика перед началом лечения, предлеченность (в т. ч. глюкокортикоидами). В то же время, по данным литературы, достоверная зависимость прогноза ПЛЦНС от гистологического варианта и степени зрелости опухолевых клеток отсутствует.^{34,35}

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическая резекция ПЛЦНС увеличивает риск продолженного роста опухоли и диссеминации опухолевых клеток.²¹ Таким образом, хирургии отводится роль только в диагностике ПЛЦНС. Наиболее безопасной и информативной диагностической операцией является СТБ, которая с успехом заменяет открытую биопсию и резекцию опухоли.³²

Улучшение прогноза для больных ПЛЦНС связано с успехами в диагностике и проведении специфической ПХТ. В большинстве медицинских центров используют программы ПХТ, построенные по единому принципу — преодоление цитостатическими препаратами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Результаты различных программ терапии сходны, преимущества одной перед другой только предстоит выяснить.³⁶

До начала 90-х годов прошлого столетия лучевая терапия (ЛТ) и кортикостероидные гормоны являлись стандартом в лечении ПЛЦНС. Оптимальная ЛТ включала в себя облучение всего головного мозга в суммарной дозе не менее 40 Гр в сочетании с облучением спинного мозга до 50 Гр.^{35,37}

Как и другие лимфатические опухоли, ПЛЦНС часто отвечают на терапию кортикостероидами, иногда до полного исчезновения опухолевого очага (очагов). Этот феномен в ряде случаев можно считать диагностическим критерием. Поэтому после терапии кортикостероидами могут возникнуть серьезные трудности с постановкой диагноза.³⁸ Необходимо отметить, что ремиссии после применения глюкокортикоидных гормонов не бывают длительными, а результаты терапии после этого значительно хуже.

Несмотря на то что при стандартной ЛТ нередко удается получить полную ремиссию, это временное достижение. 5-летняя безрецидивная выживаемость при таком лечении составляет лишь 3–4%.³⁹

В настоящее время химиотерапия (ХТ) показала себя как основа терапии первой линии. Высокие дозы метотрексата в качестве монохимиотерапии в сочетании с ЛТ позволяют получить 80–90% ответов на терапию, в т. ч. 45–55% полных ремиссий при 60–65% 2-летней выживаемости.⁴⁰⁻⁴⁴

В некоторых исследованиях пытались улучшить выживаемость, добавляя к метотрексату другие химиопрепараты.⁴⁵⁻⁵¹ Однако до настоящего времени терапия высокими дозами метотрексата остается стандартом лечения ПЛЦНС.⁵² Исключение из схем ПХТ высоких доз метотрексата приводило к уменьшению количества ремиссий.⁵³ Наиболее эффективные цитостатики, используемые в первой линии ПХТ лимфопролиферативных заболеваний (антрациклины и циклофосфан), оказались неэффективными при ретроспективной оценке терапии ПЛЦНС, вероятно, из-за их неспособности преодолеть ГЭБ. Добавление к ЛТ курса СНОР не улучшило результаты лечения ни при проведении его до ЛТ⁵⁴, ни после.⁵⁵ Добавление курса СНОР к терапии высокими дозами метотрексата дало результат, сравнимый с таковым монохимиотерапии высокими дозами метотрексата, но при этом повышалась гематологическая токсичность. На сегодняшний день доказана эффективность ХТ с применением метотрексата, но нет достаточных доказательств улучшения результатов лечения при добавлении к терапии других химиопрепаратов.⁵⁵

Нейротоксичность, связанная с введением химиопрепаратов, проникающих через ГЭБ, — одна из основных проблем в лечении больных ПЛЦНС. Ранее проблемы нейротоксичности ПХТ были неактуальны из-за небольшого числа выживших больных. Нейротоксичность возникает у 5–10% пациентов в течение года после начала лечения и у 25–35% — в течение 5 лет.⁵⁶ Факторы риска нейротоксичности: возраст старше 60 лет, постлучевая ХТ, большая общая и разовая доза ЛТ (более 2 Гр за сеанс).^{13,37} Наличие прямой зависимости между возрастом и тяжестью нейротоксичности было доказано у больных, проживших более 5 лет. У пациентов старше 60 лет нейротоксичность возникает в 48% случаев, от 40 до 60 лет — в 25%, моложе 40 лет — в 9% случаев.⁵⁶ Отдаленная токсичность возникает в среднем через год от начала ЛТ и отражает, вероятно, предрасположенность пожилых больных к сосудистым нарушениям в области первоначальной опухоли.⁵⁷ У 50% больных с рецидивом неврологической симптоматики не удается обнаружить рецидив ПЛЦНС.⁵⁸ У больных старше 60 лет отсроченная нейротоксичность часто выражается в таких же, а иногда и более выраженных неврологических нарушениях, чем сама лимфома, вызывая деменцию в 40% случаев, а в 1/3 случаев приводит к гибели больных.⁵⁹

Введение химиопрепаратов непосредственно в желудочки головного мозга с помощью резервуара Оммайя (Ommaya) сопряжено со множеством технических трудностей и дополнительными инфекционными осложнениями, ухудшающими прогноз болезни. Исследователи из отделения неврологии Калифорнийского университета применяли наряду с системной ПХТ внутрижелудочковое введение химиопрепаратов через резервуар Оммайя у 120 больных с различными опухолями с вовлечением головного мозга. У 43% пациентов развился асептический менингит.⁶⁰ В онкологическом институте в Торонто (Канада) с помощью резервуара Оммайя проводили химиотерапию 106 больным, в основном с гематологическими заболеваниями (77 больных). При этом технические трудности возникли 11 раз, 1 больной погиб при постановке резервуара, у двух наблюдались кровоизлияния в желудочки. Наблюдалось 13 случаев бактериального менингита у 10 пациентов. Один больной погиб от стафилококкового менингита. По истечении первого года лечения резервуар Оммайя функционировал только у 15% больных.⁶¹

Люмбальные пункции у этих пациентов опасны из-за возможного «вклинения» продолговатого мозга в результате постпункционной ликвореи у больных с отеком мозга. При использовании препаратов, проникающих через ГЭБ, нет показаний для интратекального введения химиопрепаратов при терапии первой линии, поскольку концентрация химиопрепаратов в ликворе достаточна для противоопухолевого эффекта.¹⁸

Диагностическая люмбальная пункция проводится при первичном обследовании только при отсутствии риска «вклинения».

Совместное использование ЛТ и ХТ опасно и значительно увеличивает риск тяжелой нейротоксичности. Некоторые авторы, желая минимизировать это осложнение, предложили проводить одну ХТ, откладывая ЛТ у пациентов, достигших полной ремиссии, до рецидива.^{59,62} Обоснованность этой стратегии полностью не доказана, т. к. исследований по выживанию и токсичности при одной ХТ пока мало.

Монохимиотерапия высокими дозами метотрексата обсуждается в настоящее время как стандарт лечения ПЛЦНС. В Бостонском многопрофильном госпитале (шт. Массачусетс, США) 31 больной получил монохимиотерапию мето-

трексатом (8 г/м² каждые 14 дней до достижения полной ремиссии) без интратекальных введений цитостатиков. После достижения полной ремиссии больные получали три курса высоких доз метотрексата с интервалом 1 мес., затем в качестве поддерживающей терапии введения метотрексата продолжались 1 раз в 3 мес. в течение 2 лет. При этом число полных ремиссий составило 65%, а 2-летняя выживаемость — 63%. Не было ни одного подтвержденного МРТ случая вызванной метотрексатом энцефалопатии. В среднем в течение 31 мес. от начала лечения у больных сохранялись ясное сознание и память, не прогрессировала неврологическая симптоматика.⁴⁶

По сообщению из Национального института здоровья (США), сочетание высоких доз метотрексата (24-часовое вливание 8,4 г/м² с интервалом 21 день) с тиофосфамидом, винкристином, кортикостероидами и интратекальными введениями метотрексата и цитарабина позволило добиться 78% 2-летней выживаемости в группе из 14 пациентов. После 49 мес. наблюдения у 3 больных появились признаки нейротоксичности, которую связали с пожилым возрастом и с проведением ЛТ в тех случаях, когда применение ХТ было ограничено.⁵⁹

В сообщении из отделения неврологии и радиотерапии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в Нью-Йорке введено использование у 52 больных ХТ высокими дозами метотрексата, прокарбазином и винкристином до ЛТ и высокими дозами цитарабина после нее. Ответ на терапию получен в 90% случаев, средняя выживаемость — 60 мес. У 30 больных на фоне ПХТ наблюдалась тяжелая миелосупрессия, у 2 — нефропатия. У пожилых пациентов средняя выживаемость не зависела от ЛТ, однако процент нейротоксичности был больше у больных, получивших ЛТ. Отсрочка ЛТ не снижала выживаемости, но уменьшала связанную с лечением токсичность.⁶³

Учитывая, что большинство ПЛЦНС являются В-клеточными и экспрессируют антиген CD20, логичным выглядело применение анти-CD20-антитела (ритуксимаб, мабтера) в лечении этих больных. Показано, что мабтера проникает через ГЭБ (концентрация в ликворе составляет 0,1% и более от концентрации в сыворотке крови) и при ратекальном и внутрижелудочковом введении ее токсичность невелика. Однако применение мабтеры не привело к заметному сокращению размеров опухолевых очагов и не улучшило состояние больных.^{64,65}

Лечение рецидивов заболевания остается значительной проблемой: повторное применение курсов первой линии и курсов, включающих высокие дозы цитарабина и идарубин, обычно было неэффективным. В таких случаях использование стандартных доз терапевтических моноклональных антител (ритуксимаб) также неэффективно.⁶⁶

Следует отметить все большее количество сообщений об эффективности алкилирующего химиопрепарата темода (темозоломид) и ингибитора топоизомеразы 1 топотекан при рефрактерных и рецидивных ПЛЦНС.⁶³ Однако количество наблюдений не превышает 6–8 больных. Ставится вопрос о включении темода в первую линию ПХТ ПЛЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1998 по 2007 г. лечение получили 83 больных (42 женщины и 40 мужчин) с первичными лимфатическими опухолями ЦНС. Из них у 78 (95%) пациентов выявлено первичное поражение головного мозга и у 2 (2%) — спинного мозга диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), а у 3 (2%) больных — первичное солитарное поражение моз-

говых оболочек зрелоклеточной лимфомой. Возраст больных колебался от 18 до 81 года (средний возраст 50 лет), 25 больных были старше 60 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичные лимфатические опухоли головного мозга

Первичное поражение головного мозга выявлено у 78 больных. Жалобы и клиническая картина были неспецифичны и зависели от локализации опухоли. Сочетанная тяжелая общемозговая симптоматика, нарушение двигательных функций, чувствительности, психоэмоциональной сферы, функционирования черепно-мозговых нервов и тазовых функций были характерны для мультиочагового поражения полушарий и ствола мозга.

Солитарное поражение выявлено у 54 больных (лобная доля — 14, темя — 8, желудочки — 5, подкорковые структуры — 4, зрительный бугор — 4, затылок — 4, ствол — 4, висок — 3, мостомозжечковый угол — 3, хиазмально-селлярная область — 3, ретроселлярная — 1, мозолистое тело — 1), множественное — у 24 пациентов (рис. 5 и 6).

С целью морфологической верификации диагноза СТБ мозга выполнена у 42 больных, первичная резекция опухоли — у 36.

Для исключения опухолей нелимфоидного происхождения гистохимическое исследование с окраской на общий лейкоцитарный антиген проведено у всех больных. Расширенное гистохимическое исследование выполнено у 52 пациентов. Диагноз ДВККЛ установлен у всех больных. Среди ДВККЛ гистохимическое исследование с антителами к CD10, Vcl6, MUM1 проведено у 25 больных, из них у 23 выявлен постгерминальный фенотип (АВС-тип). Пролiferативная активность определена у 29 пациентов, уровень Ki67 > 50% — у 25 больных.

У всех больных установлена стадия IЕ, повышение активности ЛДГ до 540 ЕД/л отмечено у одного больного, моноклональная секреция не выявлена ни у одного пациента.

Результаты лечения и отдаленная выживаемость проанализированы у 70 больных ДВККЛ. Обращает на себя внимание большое количество протоколов лечения ДВККЛ ЦНС, применяемых в ГНЦ РАМН с 1998 по 2007 г. Дан-

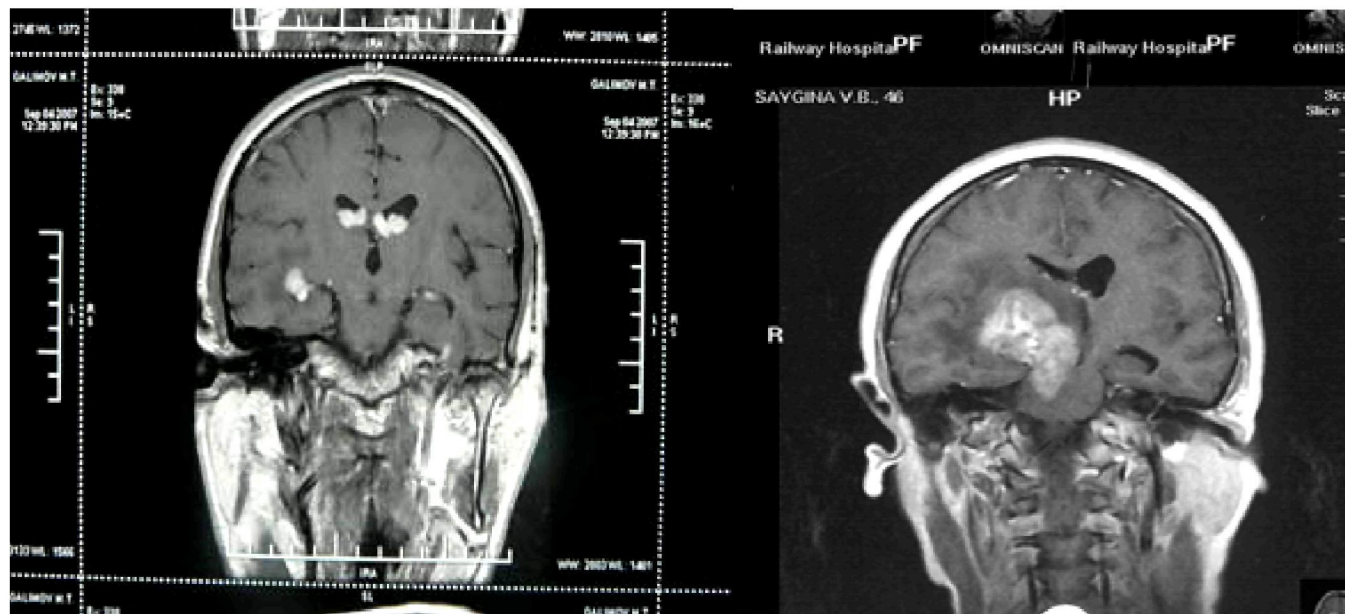


Рис. 5. Множественное и солитарное поражение ДВККЛ головного мозга

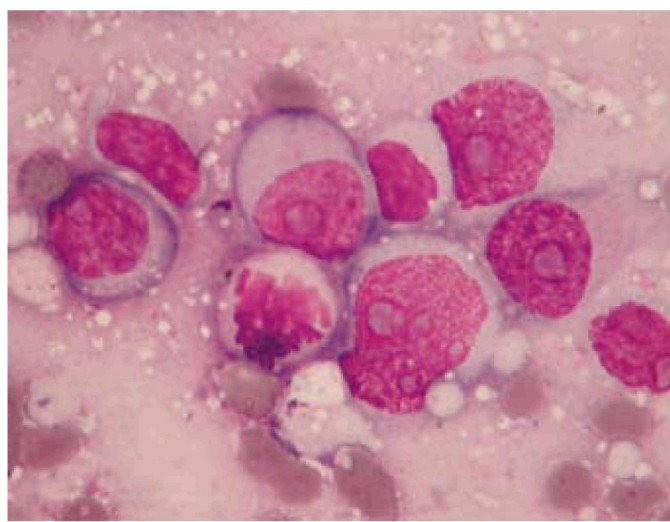
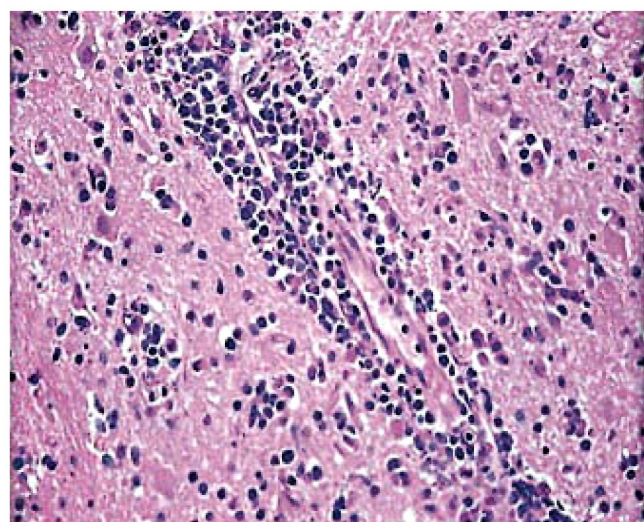


Рис. 6. Гистологическая (периваскулярная инфильтрация) и цитологическая картина ДВККЛ головного мозга

Таблица 1. Результаты терапии больных с первичными лимфатическими опухолями ЦНС

	Всего	ТЮСАТЕМЕД	MATILDE	PEPSO	Темодал	Непрограммное лечение
Число больных	70	37	3	15	2	13
Полные ремиссии	37 (53%)	24 (65%)	1	7 (47%)	1	4 (31%)
Рецидив	19 (27%)	13 (35%)	0	3 (20%)	0	3 (23%)
Прогрессирование	24 (32%)	8 (22%)	1	6 (40%)	1	8 (62%)
Смерть от заболевания	39 (56%)	17 (46%)	1	9 (60%)	1	11 (85%)
Смерть от лечения	9 (13%)	5 (14%)	1	2 (13%)	0	1 (8%)
Смерть от других причин	3 (4%) (2 Э)	3 (8%) (2 Э)	0	0	0	0
Общая 5-летняя выживаемость	19 (27%)	12 (32%)	1	4 (27%)	1	1 (8%)
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	18 (26%)	11 (30%)	1	4 (27%)	1	1 (8%)

Э — энцефалопатия.

ные о больных и полученном ими лечении представлены в табл. 1.

Оперативное лечение получили 33 пациента (из низ живы 8 больных). Данные общей выживаемости представлены на рис. 7.

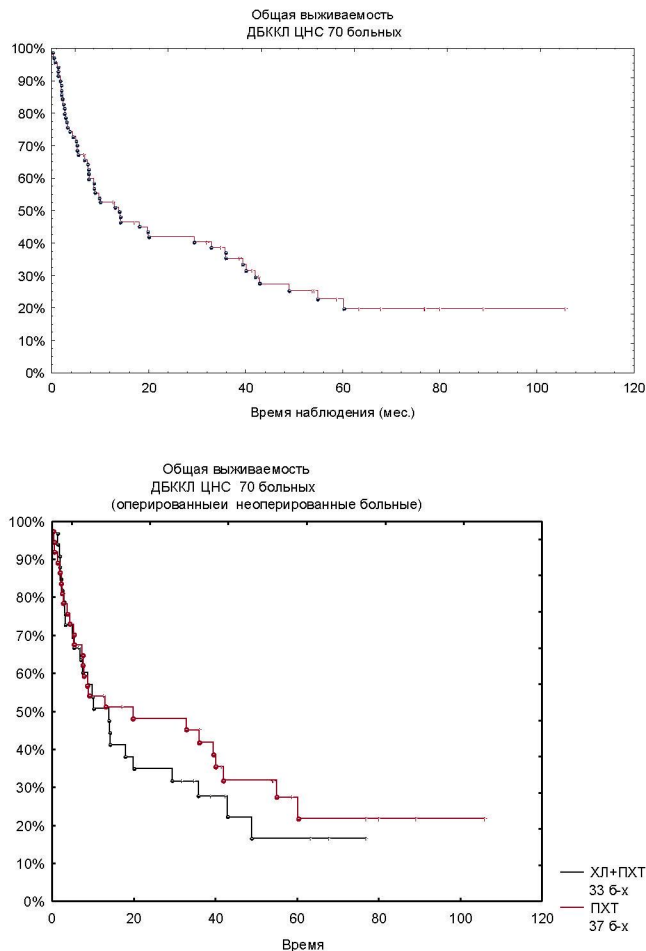


Рис. 7. Показатели общей выживаемости:
а — 70 больных ДБКЛ ЦНС; б — 70 больных ДБКЛ ЦНС
(оперированные и неоперированные)

ОБСУЖДЕНИЕ

ДБКЛ головного мозга чаще встречается у иммунокомпетентных пациентов старше 50 лет при равном соотношении мужчин и женщин. Клиническая картина неспецифична и напоминает течение нелимфоидных опухолей ЦНС. Чаще

встречается солитарное поражение полушарий, реже многоочаговое вовлечение вещества мозга, однако при современном лечении результаты терапии при солитарном и множественном поражении не различаются. Общая 5-летняя выживаемость 70 проанализированных пациентов при солитарном поражении составляет 29%, а при множественном — 27%. Это еще раз подчеркивает отсутствие необходимости резекции опухоли даже при видимом ограниченном, одиночном очаге.

ПХТ с использованием препаратов, проникающих через ГЭБ (ТЮСАТЕМЕД, MATILDE, PEPSO, монотерапия темодалом), позволяет получить до 65% полных ремиссий, но у большинства больных развивается рецидив заболевания, а 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость остаются низкой.

Проведение ПХТ по программе NHL-BFM-90 для ДБКЛ головного мозга оказалось также малоэффективным. У 2 больных, получивших лечение по этой программе, не удалось получить ремиссии. 1 пациентка скончалась из-за прогрессирования заболевания, у 1 больной перевод на терапию темодалом позволил получить продолжительную ремиссию в течение 23 мес. У больного 76 лет после терапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 сразу в сочетании с темодалом получена ремиссия, которая сохраняется в течение 20 мес., больной находится на поддерживающей терапии темодалом, 1 курс в 3 мес.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Б., 28 лет, поступила в клинику в крайне тяжелом состоянии: сознание спутанное, неадекватна, дезориентирована во времени и пространстве, речевой контакт резко затруднен (путалась в ответах на односложные вопросы). При осмотре выявлен левосторонний пирамидный синдром в виде левостороннего гемипареза, левосторонней гемиперестезии, повышения мышечного тонуса, сухожильных и периостальных рефлексов слева, девиация языка влево.

В январе 2005 г. появилась пульсирующая давящая головная боль в правой половине головы, сонливость, значительно ухудшилась память. В мае 2005 г. присоединилась асимметрия лица. На МРТ головного мозга выявлены множественные очаги затемнения в правой височной доле, подкорковых узлах справа, субэпендимарно в области желудочковых треугольников боковых желудочков с обеих сторон, в белом веществе левой лобной доли, в правой теменной доле. Диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества с двух сторон и передних отделов ствола.

В НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко 26.08.05 проведена СТБ опухоли головного мозга.

В гистологическом препарате биоптата опухоли — разрастание рыхло лежащих опухолевых клеток преимуще-

ственно крупных размеров. Много распадающихся клеток. Встречаются митозы. При иммуногистохимическом исследовании крупные опухолевые клетки экспрессируют LSA+, CD20+, CD45RA+, CD79A+, не экспрессируют CD30, ALK-, bcl2-, CD10-, CD5-, CD23-, CD3-, CD43-. Клетки Ki67+ выявляются в умеренном количестве. Рассеяны немногочисленные макрофаги CD68+.

Другой локализации опухоли, кроме головного мозга, не выявлено. В ликворе цитоз 45/3: атипичных клеток — 39, нейтрофилов — 1, бластов — 5.

На основании данных обследования установлен диагноз: первичная мультифокальная В-крупноклеточная лимфома с локализацией в правой височной доле, подкорковых узлах справа, субэпендимарно в области желудочковых треугольников боковых желудочков с обеих сторон, в белом веществе левой лобной доли, в правой теменной доле головного мозга. Диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества с двух сторон и оральных отделов ствола.

В ГУ ГНЦ РАМН проведено 3 курса полихимиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90, блоками «А», «С», «А». Выбор схемы терапии обусловлен ее высокой эффективностью при ДВККЛ и наличием препаратов, проникающих через ГЭБ (метотрексат, везпид, цитарабин). Лечение сопровождалось тяжелыми осложнениями: миелотоксический агранулоцитоз, токсический гепатит, синегнойный сепсис, септический шок, нарушение сознания. Проводилась массивная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, заместительная терапия.

При контрольной МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием очагов, накапливающих контраст, констатирована ремиссия заболевания. Учитывая тяжелые осложнения терапии, полихимиотерапия прервана.

На МРТ головного мозга, выполненной через 3 мес. после окончания лечения, выявлен новый накапливающий контраст, небольшой очаг. Констатирован первый ранний рецидив лимфомы головного мозга.

Учитывая непродолжительность ремиссии после высокодозной ПХТ, в качестве сдерживающей терапии назначен темодал. После первого курса темодала (150 мг/м² внутрь в 1–5-й день, 1500 мг на курс) на контрольной МРТ головного мозга очагов, накапливающих контраст, не выявлено. Констатирована вторая ремиссия.

Проведено в общей сложности 6 курсов монохимиотерапии темодалом (1500 мг на курс) с интервалом 1 мес. Клинически и по данным МРТ сохранялась полная ремиссия.

Больная продолжает получать темодал в поддерживающем режиме — 1 раз в 3 мес. (1500 мг на курс). В течение 22 мес. сохраняется полная ремиссия заболевания (очагов, накапливающих контрастное вещество, нет).

Состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное, ориентирована во времени и пространстве. Ведет активный образ жизни в семье.

Первичные лимфатические опухоли спинного мозга

Данная локализация опухоли ЦНС очень редка. Только в 2 случаях выявлено первичное поражение спинного мозга ДВККЛ.

Больная О., 51 год, поступила в июне 2005 г. с клиникой нижнего парапареза и нарушением функции тазовых органов после оперативного удаления интрамедуллярной опухоли спинного мозга (C₇-Th₁). При гистохимическом исследовании выявлена ДВККЛ с высокой пролиферативной активностью (Ki67 90%). Проведено 3 курса ПХТ по модифицированной программе NHL-BFM-90, однако после короткого периода улучшения неврологической симптоматики выявлены признаки прогрессирования опухоли в головном мозге, что послужило причиной гибели больной.

Больной С., 67 лет, обратился в апреле 2007 г. с клиникой нижнего парапареза. В анамнезе оперативное удаление опухоли спинного мозга (C₇-Th₁). Результаты гистохимического исследования подтвердили диагноз ДВККЛ с высокой пролиферативной активностью (Ki67 60%). От проведения дальнейшей ПХТ больной отказался. Быстрое прогрессирование опухоли привело к летальному исходу.

Первичные лимфатические опухоли оболочек мозга

Мы наблюдали редчайшие случаи первичного поражения лимфомой оболочек головного и спинного мозга у 3 больных.

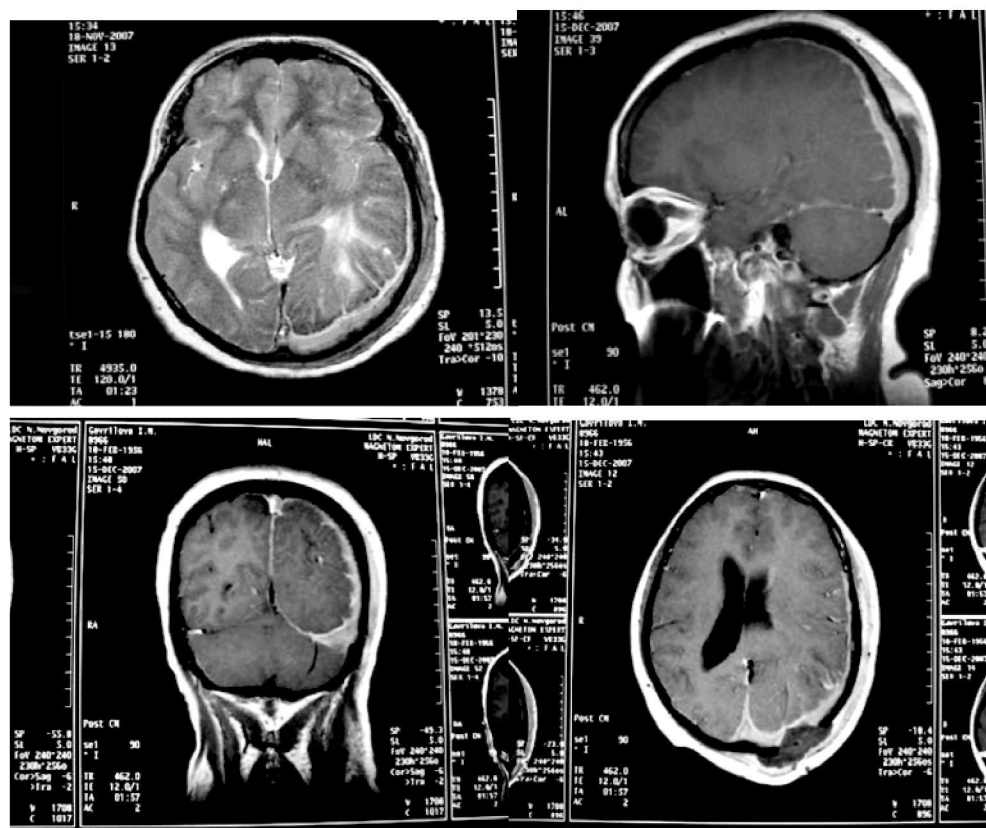


Рис. 8. Лимфома из клеток маргинальной зоны с локализацией в оболочках головного мозга на МРТ в трех проекциях. Состояние после частичной резекции лимфатической опухоли мозговой оболочки

1. Большой Д., 38 лет, обследован по поводу сильной головной боли и повышения АД в декабре 2006 г. в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. При МРТ-исследовании выявлено образование в области правой задневисочно-теменной области с вовлечением твердой мозговой оболочки. По поводу предполагаемого диагноза менингиомы выполнено хирургическое удаление опухоли. При гистологическом исследовании выявлена массивная лимфоидная инфильтрация клетками небольших размеров, резидуальные лимфоидные фолликулы, лишенные мантии, с признаками фолликулярной колонизации. Гистохимическое исследование выявило маргинальный фенотип опухолевых клеток с низкой пролиферативной активностью. После проведения 4 курсов ПХТ по схеме FMCR в течение 8 мес. сохраняется ремиссия заболевания.

2. Большой К., 50 лет, поступил в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко в марте 2006 г. с жалобами на боль в поясничной области, снижение силы в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов. При МРТ-исследовании выявлена интрадуральная экстремедуллярная опухоль оболочек спинного мозга (Th₇-Th₈). По поводу предполагаемого диагноза менингиомы выполнено хирургическое удаление опухоли, получено частичное неврологическое улучшение. Данные гистологического и гистохимического исследования опровергли диагноз менингиомы, а фенотип соответствовал лимфоме из клеток маргинальной зоны с низкой пролиферативной активностью (Ki67 < 20%). При контрольном МРТ-исследовании с контрастированием, выполненном в послеоперационный период, выявлены признаки остаточной опухоли в зоне операции. Проведение ПХТ в объеме 4 курсов FMCR привело к полному неврологическому восстановлению и отсутствию признаков опухоли по данным контрольных МРТ, которые сохраняются в течение 18 мес. после окончания ХТ.

3. Большая Г., 51 год. В начале июля 2007 г. появилась головная боль. По данным МРТ предположен диагноз гематомы затылочной области. На операции гематомы не обнаружено, но определялась опухоль, инфильтрирующая оболочку мозга. Частично опухоль резецирована (рис. 8). Послеоперационное течение спокойное, регрессировала неврологическая симптоматика. По данным контрольной МРТ выявлены признаки частичного удаления опухоли и пролабирание ткани мозга в костный дефект до 16 мм. Больной проведено 4 курса FMCR ПХТ, достигнута полная ремиссия.

Во всех трех случаях первичный диагноз был установлен неверно, что связано с редкой встречаемостью этой опухоли и напоминающим менингиому или субарахноидальное кровоизлияние течением. Хирургическое лечение дает только частичный и временный эффект. Без адекватной ПХТ получить длительную ремиссию невозможно. Выбор терапии определялся высокой эффективностью ПХТ по схеме FMC ± R при лимфоме из клеток маргинальной зоны (MALT-типа).

Не было выявлено ни одного случая интраокулярной лимфомы.

ЛИТЕРАТУРА

- Russell D. S., Rubinstein L. J. Pathology of tumours of the nervous system. JAMA 1998; 13: 195–237.
- Kadan-Lottick N. S., Skluzarek M. C., Gurney J. G. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002; 95: 193–202.
- Henry J. M., Heffner R. R. J., Dillard S. H. et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Cancer 1974; 34: 1293–302.
- O'Neill B. P., Illig J. J. Primary central nervous system lymphoma. Mayo Clinic Proceedings 1989; 64: 1005–20.
- 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 herpesvirus. Eur. J. Haematol. 2000; 64: 68–75.
- Birx D. L., Redfield R. R., Tosato G. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. N. Engl. J. Med. 1996; 314: 874–97.
- Chang K. L., Flaris N., Hickey et al. Brain lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: study of the association with Epstein-Barr virus. Mod. Pathol. 1993; 6: 427–32.
- Bignon Y. J., Clavelou P., Ramos F. et al. Detection of Epstein-Barr virus sequences in primary brain lymphoma without immunodeficiency. Neurol. 1998; 41: 1152–3.
- Cleary M. L., Nalesnik M. A., Shearer W. T., Sklar J. Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of the Epstein-Barr virus. Blood 1998; 72: 349–52.
- 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.
- MacMahon E. M. E., Glass J. D., Hayward et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet 1999; 338: 969–73.
- Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: A report of 248 cases. J. Neurosurg. 2000; 92: 261–6.
- Ferreri A. J., Reni M., Villa E. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. Cancer Treat. Rev. 1995; 21: 415–46.
- Henson J. W., Batchelor T. T. Intraocular lymphoma, in Batchelor TT (ed): Lymphoma of the Nervous System. — Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2004. — P. 183–8.
- Ferreri J. M., Blay J.-Y., Reni M. F. et al. European Society for Medical Oncology Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. Ann. Oncol. 2002; 13: 531–8.
- Jellinger K. A., Paulus W. Primary central nervous system lymphomas — an update. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992; 119: 7–27.
- Hayakawa T., Takakura K., Abe H. et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan — a retrospective, cooperative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. J. Neurooncol. 1994; 19: 197–215.
- Fine H. A., Mayer R. J. Primary central nervous system lymphoma. Ann. Intern. Med. 1993; 119: 1093–104.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. В кн.: Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. Т. 1. — М.: Медицина, 1985. — С. 336–7.
- Атлас. Опухоли лимфатической системы / Под ред. А. И. Воробьева, А. М. Кременецкой. — М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. — С. 167–71.
- Гейманович А. И., Смирнова Л. И. Опухоли центральной нервной системы. — Гос. мед. издат. УССР, 1936.
- Jellinger K. A., Paulus W. Primary central nervous system lymphomas — new pathological developments. J. Neurooncol. 1995; 24: 33–6.
- Авцин А. П., Виккерт Т. М., Касумова С. Ю. Интернациональная гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы. Нейрохир. журн. 1981; 2: 45–51.
- Keller A. R., Hochholzer L., Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 1972; 29: 670–83.
- Schwechheimer K., Schwarzkopf G., Braus D. et al. Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas. Histological and immunopathological findings on stereotactic brain biopsies. Clin. Neuro-pathol. 1989; 8: 250–1.
- Matano S., Nakamura S., Ohtake S. et al. Primary T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system. Case report and review of the literature. Acta Hematologica 1994; 91: 158–63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные лимфатические опухоли ЦНС — самостоятельная группа экстрадуральных лимфатических опухолей с характерной клинической картиной, морфологией. Пока невозможно дать достаточно обоснованных рекомендаций по лечению ПЛЦНС, т. к. нет рандомизированных исследований и одобренной всеми программы лечения. С уверенностью можно сказать, что хирургическая резекция ПЛЦНС и необоснованная монотерапия кортикостероидами отрицательно влияют на результаты последующей ПХТ и на выживаемость больных. Мабтера (анти-CD20-антитела) проникает через ГЭБ, однако эффективность мабтеры у больных с рефрактерной и рецидивной ПЛЦНС не показана.

27. Bednar M. M., Salerni A., Flanagan M. E., Pendlebury W. W. Primary central nervous system T-cell lymphoma. *J. Neurosurg.* 1991; 74: 668–72.
28. 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 herpesvirus-8. *Eur. J. Haematol.* 2000; 64: 368–75.
29. Kumanishi T., Zhang S., Ichikawa T. et al. Primary malignant lymphoma of the brain: demonstration of frequent p16 and p15 gene deletions. *Jpn. J. Cancer Res.* 1996; 87: 691–5.
30. Reni M., Ferreri A. J., Zoldan M. C., Villa E. Primary brain lymphomas in patients with a prior or concomitant malignancy. *J. Neurooncol.* 1997; 32: 135–42.
31. Воробьев А. И., Кременецкая А. М., Лорие Ю. Ю. и др. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы. *Тер. арх.* 2000; 7: 9–14.
32. 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.
33. Pollack I. F., Lunsford L. D., Flickinger J. C., Dameshek H. L. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1989; 63: 939–47.
34. Ferreri A. J., Blay J. Y., Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 266–72.
35. Круглова Г. В., Абдулбаев П. А., Финогонова И. А., Тарасюк С. В. Лечение и прогноз поражения центральной нервной системы при лимфосаркоме. *Тер. арх.* 1983; 55(8): 36–40.
36. Boiardi A., Silvani A., Valentini S. et al. Chemotherapy as first treatment for primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system preliminary data. *J. Neurol.* 1993; 241: 96–100.
37. DeAngelis L. M., Yahalom J., Thaler H. T., Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 635–43.
38. Kikuchi K., Watanabe K., Miura S., Kowada M. Steroid-induced regression of primary malignant lymphoma of the brain. *Surg. Neurol.* 1996; 26: 291–6.
39. Deangelis L. M., Yahalom J., Heinemann M. H. et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80–6.
40. Shibamoto Y., Tsutsui K., Dodo Y. et al. Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine-doxorubicin-cyclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1907–12.
41. Chamberlain M. C., Levin V. A. Adjuvant chemotherapy for primary lymphoma of the central nervous system. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 1113–6.
42. Ferreri A. J., Reni M., Bolognesi A. et al. Combined therapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Eur. J. Cancer* 1995; 31A: 2008–12.
43. Glass J., Gruber M. L., Cher L., Hochberg F. H. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J. Neurosurg.* 1994; 81: 188–95.
44. Cher L., Glass J., Harsh G. R., Hochberg F. H. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results. *Neurology* 1996; 46: 1757–9.
45. O'Brien P. C., Roos D. E., Liew K. H. et al. Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *Med. J. Austr.* 1996; 165: 424–7.
46. Guha-Thakurta N., Damek D., Pollack C., Hochberg F. H. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J. Neurooncol.* 1999; 43: 259–68.
47. Blay J. Y., Bouhour D., Carrie C. et al. The C5R protocol: a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995; 86: 2922–9.
48. Bessell E. M., Punt J., Firth J., Hope T. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system: phase II study of chemotherapy (BVAM) prior to radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1991; 3: 193–8.
49. Glass J., Shustik C., Hochberg F. H. et al. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (MCHOD). *J. Neurooncol.* 1996; 30: 257–65.
50. Korjell A., Thiel E. Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system with BMPD chemotherapy followed by radiotherapy. *Leuk. Lymphoma* 1998; 30: 609–17.
51. Brada M., Hijiannakis D., Hines F. et al. Short intensive primary chemotherapy and radiotherapy in sporadic primary CNS lymphoma (PCL). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 1157–62.
52. 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: 864–71.
53. O'Neill B. P., O'Fallon J. R., Earle J. D. et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 663–73.
54. 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.
55. Bessell E. M., Graus F., Punt J. A. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with BVAM or CHOD/BVAM chemotherapy before radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 945–54.
56. Camilleri-Broet S., Martin A., Moreau A. et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Quest Est d'etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOE-LAMS). *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 110: 607–12.
57. Dorreen M. S., Ironside J. W., Bradshaw J. D. et al. Primary intracerebral lymphoma: a clinicopathological analysis of 14 patients presenting over a 10-year period in Sheffield. *Q. J. Med.* 1988; 67: 387–404.
58. Davey P., Catton C., Ngan B., Whitton A. Phase I study of hyperfractionated whole brain irradiation (HWBI) in the treatment of primary cerebral lymphoma. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1993; 5: 159–64.
59. Sandor V., Stark-Vanes V., Pearson D. et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3000–6.
60. Chamberlain M. C., Kormanik P. A., Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. Department of Neurosciences, University of California at San Diego, 92093-8421, USA. *J. Neurosurg.* 1997; 87(5): 694–9.
61. Lishner M., Perrin R. G., Feld R. et al. Department of Medicine, Ontario Cancer Institute, Toronto, Canada. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(1): 173–6.
62. Gubkin A., Stroikovski D., Pivnik A. TioThepa, BCNU, VM-26, Dexamethasone, and High-dose Methotrexate (TioCaTeMeD) As Therapy for Primary CNS Lymphoma (PCNSL). 8th International Conference on Malignant Lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13(Suppl. 2): 125.
63. Jellinger K. A., Paulus W. Primary central nervous system lymphomas — an update. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1992; 119: 7–27.
64. Rubenstein J. L., Combs D., Rosenberg J. et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003; 101(2): 466–8.
65. Pels H., Schulz H., Manzke O., Hom E. et al. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J. Neurooncol.* 2002; 59(3): 213–6.
66. Pivnik A., Gubkin A., Nikolaeva T. Mabthera in the treatment of primary CNS lymphomas (PCNSL). 8th International Conference on Malignant Lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13(Suppl. 2): 125.

