

Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах

Г. С. Тумян

Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma

G. S. Tumyan

SUMMARY

Secondary central nervous system (CNS) involvement of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is associated with poor prognosis. Frequency and time to CNS relapse depend on the histology of the lymphoma. CNS involvement is a rare and unexpected complication of indolent NHL, the incidence of CNS relapse in aggressive lymphomas ranges from 2% to 20%. There is no clear consensus as to which patient benefit from CNS prophylaxis and what kind of prophylaxis is more effective.

Keywords

central nervous system, non-Hodgkin's lymphoma.

N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: gaytum@mail.ru

Принято в печать: 26 февраля 2010 г.

РЕФЕРАТ

Метастатическое или вторичное вовлечение ЦНС при неходжкинских лимфомах (НХЛ) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Частота и сроки поражения ЦНС зависят в первую очередь от морфоиммунологического варианта опухоли. При индолентных лимфомах поражение ЦНС диагностируется крайне редко, при агрессивных лимфомах встречается у 2–20 % больных. До настоящего времени открытыми остаются вопросы, какая категория больных НХЛ нуждается в профилактике поражения ЦНС и каковы наиболее эффективные методы ее проведения.

Ключевые слова

центральная нервная система, неходжкинские лимфомы.

Поражение ЦНС при неходжкинских лимфомах (НХЛ) впервые было описано при аутопсии в 1870 г. С. Michison [1] как «лимфаденома», расположенная в большом затылочном отверстии, инфильтрирующая твердую мозговую оболочку и имеющая множественные отдаленные метастазы в лимфоузлы, печень, легкие и сердце. В середине прошлого столетия появляется большое число публикаций относительно «лимфоматозного» поражения ЦНС. Повышение интереса к данной проблеме связано, по-видимому, с тем, что в арсенале онкологов уже имеются эффективные химиолучевые методы воздействия, которые значительно улучшают выживаемость определенной категории больных. Так, при лимфобластной лейкемии удается достичь длительных ремиссий у значительного числа больных, но при этом частота рецидивов с изолированным развитием лептобазального менингита составляет более 50 %. В 1970 г. в журнале «Blood» [2] была опубликована большая обзорная статья, посвященная поражению ЦНС при лимфоме Беркитта. Были представлены результаты обследования и лечения 77 пациентов с лимфомой из Уганды и 91 — из Кении. Частота поражения ЦНС составила от 34

до 45 %, у большинства больных определялись опухолевые клетки в ликворе. Основными симптомами болезни были нарушение сознания, параплегия и паралич лицевых нервов. Медиана выживаемости этих больных не превышала 2 мес. Основным механизмом развития этих грозных осложнений, по мнению автора работы J. Ziegler [2], служил продолженный рост опухоли через кости лицевого скелета или позвоночника, а нижняя параплегия, кроме того, объяснялась к тому же ишемией спинного мозга вследствие сдавления крупных сосудов ретроперитонеальной опухолью. Автор приходит к очень важному заключению о том, что связь между общемозговой симптоматикой и опухолевым плеоцитозом надо искать в существовании так называемой подпитывающей системы («feeder-reservoir system»), которая обеспечивает постоянную миграцию клеток из опухоли вне ЦНС через твердую мозговую оболочку в субарахноидальное пространство и обратно. Таким образом, спинномозговая жидкость по сути является постоянным резервуаром, источником опухолевых клеток, защищенных от противоопухолевого действия гематоэнцефалическим барьером. Основной вывод работы — целесообразность

сочетания системного воздействия на опухоль и интратекального введения химиопрепаратов для контроля ликвора. Использование этих двух методов уже давно стало обязательным компонентом всех лечебных программ при лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта, а проводимая профилактика значительно снизила частоту вовлечения ЦНС при данных вариантах заболеваний.

Примерно в это же время ученые высказывают мнение, что поражение костного мозга, которое очень часто определяется при лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта, является основным предопределяющим фактором поражения ЦНС. Однако эта закономерность не распространяется на индолентные лимфомы, поскольку вовлечение костного мозга при этих вариантах заболеваний встречается более чем у 85 % больных, тем не менее метастазирование в ЦНС в этих случаях, скорее, можно назвать казуистикой.

Описаны единичные случаи лейкозного поражения оболочек мозга при хроническом лимфолейкозе [3, 4], фолликулярной лимфоме [5] и лимфоме маргинальной зоны MALT-типа [6]. G. Spretre и соавт. [7] представили результаты ретроспективного анализа всех больных с В-клеточными индолентными лимфомами, которые наблюдались в университетской клинике Израиля в течение 10 лет. Поражение ЦНС (< 1 %) было выявлено у 3 больных хроническим лимфолейкозом и 4 пациентов с фолликулярной лимфомой в сроки от 5 мес. до 9 лет. Во всех случаях неврологическая симптоматика была связана с прогрессированием заболевания, противоопухолевая терапия была эффективна в 5 случаях (медиана выживаемости 2 года). Авторы обращают внимание на то, что у 4 из 7 больных была морфологически доказана трансформация в крупноклеточную лимфому. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями [8, 9]. Необходимо отметить, что в большинстве представленных в литературе обзоров, особенно ранних, анализ частоты поражения ЦНС при мелкоклеточных лимфомах включал в себя также больных с лимфомой зоны мантии (ЛЗМ). В последние годы стало очевидно, что этот вариант заболевания имеет агрессивное течение и требует самостоятельного анализа вне группы индолентных лимфом.

В отличие от индолентных лимфом при ЛЗМ нет четкой связи между трансформацией опухоли в бластоидный вариант и частотой вовлечения ЦНС. Механизмы развития этого осложнения до конца неясны. Хорошо известно, что молекулы клеточной адгезии (САМ) вовлечены в процессы диссеминации при различных вариантах лимфом. ЛЗМ характеризуется низкой экспрессией или отсутствием экспрессии L-selectin, CD11c, CD11a/CD18 (Leukocyte function antigen (LFA)-1) и высоким уровнем экспрессии CD44, VLA-5, CD54 (Intracellular adhesion molecule-1). В ряде исследовательских работ показано, что низкая экспрессия LFA-1 связана с агрессивным течением и быстрым метастазированием опухоли, а повышенная экспрессия VLA-5 коррелирует с частотой экстракраниальных вовлечений [10–13].

Экстракраниальные поражения (костный мозг, ЖКТ, кольцо Вальдейера) при ЛЗМ диагностируются довольно часто. Поражение ЦНС при этом варианте впервые было описано J. Vedotto [14] и D. Elisson [15], а позднее подтверждено другими авторами; оно встречается в среднем у 4–22 % больных [16, 17]. A. Ferrer и соавт. [18] представили результаты ретроспективного анализа данных 82 больных ЛЗМ. Только у одного больного вовлечение ЦНС без клинических проявлений было выявлено на этапе диагностики болезни, у остальных 10 (13 %) больных неврологическая симптоматика развилась на разных, в основном поздних, сроках течения ЛЗМ — от 5 до 130 мес. (медиана 25 мес.). Повидимому, в ряде работ невысокий процент вовлечения ЦНС

при ЛЗМ можно объяснить небольшой медианой наблюдения за больными. К неблагоприятным факторам риска, влияющим на частоту вовлечения ЦНС, относятся бластоидный вариант заболевания, высокий пролиферативный индекс, определяемый гистохимическими методами по уровню экспрессии Ki-67, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и высокий риск раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу (PI).

Спорным является вопрос о необходимости профилактики поражений ЦНС у всех больных ЛЗМ [19]. Во-первых, поражение ЦНС при этом варианте развивается на поздних, обычно конечных, сроках течения болезни (по данным разных авторов, медиана колеблется от 12 до 51 мес.). Во-вторых, частота вовлечения ЦНС не различается в зависимости от вида первой программы противоопухолевой терапии (с включением высоких доз метотрексата или без метотрексата). И наконец, во всех случаях причиной смерти больных является прогрессирование заболевания с вовлечением и других органов и систем. Что на самом деле важно, так это поиски новых, более эффективных программ лечения больных ЛЗМ и оценка возможностей поддерживающей терапии для предотвращения развития рецидивов, в том числе и с вовлечением ЦНС.

На сегодняшний день общая рекомендация при ЛЗМ — обязательная диагностическая пункция при бластоидном варианте и у больных с неврологической симптоматикой. Ряд авторов [17, 18] предлагают включить в программу лечения больных с неблагоприятными факторами риска профилактики поражения ЦНС (2 введения высоких доз метотрексата и 4 интратекальные пункции).

И наконец, широко обсуждается проблема поражения ЦНС при агрессивных лимфомах. Сегодня уже очевидно, что при ряде первичных экстракраниальных локализаций лимфомы (яички, параназальные синусы, эпидуральное пространство) профилактика поражений ЦНС обязательна. Во всех остальных случаях необходимость и тип профилактики вовлечения ЦНС являются предметом дискуссий и требуют изучения. К факторам, связанным с повышенным риском поражения ЦНС, относятся IV стадия заболевания, поражение костного мозга, плохой соматический статус согласно критериям ECOG, наличие симптомов интоксикации, молодой возраст больных, высокая группа риска по IPI, снижение альбумина, ретроперитонеальное поражение [20–24]. Необходимо отметить, что в ряде работ подчеркивается значение одних факторов и нивелируется прогностическая ценность других, но, по крайней мере, мнения авторов сходятся в одном: вовлечение более одной экстракраниальной зоны и повышение активности ЛДГ — независимые признаки, влияющие на частоту метастазирования в ЦНС. Наличие этих факторов у больного увеличивает риск поражения ЦНС с 2–5 до 20 % [22].

Остается открытым вопрос: какая профилактика наиболее эффективна при агрессивных лимфомах? В 2009 г. была опубликована большая статья H. Bernstein [25] — результаты 20-летнего наблюдения за 899 больными с агрессивными лимфомами, которые получали лечение по 4 разным программам. Схемы СНОР и MACOP-B не включают в себя профилактику поражения ЦНС, больные с поражением костного мозга лечились по схеме ProMACE-Cyta-VOM с дополнительным краниальным облучением, а во время терапии по схеме m-BACOD выполняли 6 интратекальных введений метотрексата. 10-летняя бессобытийная (25, 31, 27 и 26 % соответственно) и общая выживаемость (34, 35, 37 и 32 % соответственно) не различались в зависимости от проводимой терапии. Более того, одинаковой оказалась и частота рецидивов в ЦНС в различных по терапии

группах и составила 2,8 % (25 из 899 больных): у 21 больного развился лептобазальный менингит, из них у 14 не было вовлечения головного мозга, трое имели только поражение вещества головного мозга при нормальном составе ликвора, у одного пациента определялась интрадуральная опухоль. Все больные с рецидивами в ЦНС погибли в течение 2 лет (медиана выживаемости после рецидива составила 2,2 мес.). Обобщая полученные результаты, авторы заключают, что поражение ЦНС — это редкое, но обычно фатальное проявление агрессивных лимфом. Профилактика вовлечения ЦНС (краниальное облучение, интратекальное введение химиопрепаратов, использование метотрексата в дозе менее 1 г/м^2) требует изменения и совершенствования, т. к. частота рецидивов в ЦНС с и без профилактики оказалась одинаковой. И наконец, у всех больных поражение ЦНС определялось в течение первого года после окончания лечения, а у 13 из 25 пациентов — даже в процессе химиотерапии, что может свидетельствовать о субклиническом вовлечении ЦНС уже на начальных этапах течения болезни. Эта гипотеза подтверждается и другими авторами, которые предлагают более чувствительные методы детекции опухолевых клеток в спинномозговой жидкости больных с агрессивными лимфомами. Так, U. Hegde и соавт. [26] проводили цитологическое и иммунологическое (проточная цитометрия) исследования спинномозговой жидкости у пациентов с высоким риском поражения ЦНС без какой-либо неврологической симптоматики. Оказалось, что частота метастазирования в ЦНС у больных, у которых в отсутствие цитологических признаков методом цитометрии определялись опухолевые клетки в ликворе, составила 45 %. Авторы делают вывод, что проточная цитометрия — более чувствительный метод ранней диагностики поражения ЦНС и может быть рекомендована больным высокой группы риска для коррекции последующей терапии. По-видимому, эти пациенты должны лечиться по протоколам, разработанным для терапии лимфом ЦНС.

L. Brugieres в своих комментариях к статье H. Versteijn [25] пишет о том, что интратекальное введение химиопрепаратов больным с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) может быть не только бесполезным, но и подчас вредным мероприятием, которое не только не влияет на частоту рецидивов в ЦНС, но и значительно увеличивает токсичность программы, в частности число нейтропений и мукозитов. L. Brugieres и соавт. [27] сопоставили результаты двух режимов лечения 352 детей и подростков с агрессивными лимфомами по протоколам NHL-BFM-90. Больные получали метотрексат (MTX) в дозе 1 г/м^2 в сочетании с интратекальным введением MTX или MTX в дозе 3 г/м^2 . Несмотря на то что общая эффективность лечения оказалась одинаковой, у двух больных в группе с комбинированным режимом выявлены рецидивы в ЦНС и в этой же группе была достоверно выше частота нейтропений, инфекций и мукозитов. Авторы делают вывод, что адекватной профилактикой поражений ЦНС при агрессивных лимфомах может стать системное использование высоких доз метотрексата.

Интересные данные были представлены австралийскими учеными K. Herbert и соавт. [28] на конференции ASH в 2008 г. В анализ вошли результаты лечения 85 пациентов с агрессивными лимфомами, у которых был высокий риск поражения ЦНС (повышение активности ЛДГ и вовлечение более 1 экстранодальной зоны). Всем больным была выполнена диагностическая люмбальная пункция, после чего они были рандомизированы для получения одного из следующих трех типов терапии: 1) СНОР + интратекально MTX; 2) Нуррег-CVAD с включением метотрексата в дозе более 1 г/м^2 ; 3) СНОР + интратекально MTX + 2 введения высоких доз

MTX (3 г/м^2). К 30 мес. наблюдения было диагностировано 8 рецидивов в ЦНС: 6 — в первой группе, 0 — во второй и 2 — в третьей. Таким образом, риск поражения ЦНС в первой группе составил 27 % по сравнению с 4,5 % в случае использования высоких доз MTX. Эта работа показывает, что только интратекальное введение препаратов не является адекватной профилактикой поражения ЦНС для этой категории больных.

Эти данные подтверждаются французской группой GELA [29] в большом проспективном исследовании, в котором сравниваются результаты лечения больных с агрессивными лимфомами по схеме СНОР (без профилактики поражения ЦНС) и ACVBP (программа включает в себя 4 интратекальных введения и 2 введения MTX в дозе 3 г/м^2). Частота рецидивов в ЦНС оказалась достоверно ниже в группе больных, получавших более интенсивное лечение (2,8 и 8,3 % соответственно).

Необходимо отметить, что в литературе можно встретить и другую точку зрения; например, H. Arkenau и соавт. считают [30], что интратекальные введения MTX — достаточно эффективный метод профилактики поражения ЦНС у больных ДВКЛ (в ретроспективном анализе 259 больных частота рецидивов составила 1,1 %). Авторы объясняют такой низкий процент вовлечения ЦНС одинаковой по морфологической характеристике популяцией пациентов, поскольку крупные рандомизированные исследования обычно объединяют в анализе всех больных с агрессивными лимфомами (исключают лимфому Беркитта и лимфобластную лимфому). По-видимому, общая частота рецидивов в ЦНС в различных исследованиях зависит не только от гистологического варианта опухоли, но и от клинической характеристики больных.

Поскольку в большинстве случаев поражения ЦНС при НХЛ речь идет о В-клеточной CD20-позитивной опухоли, правомерен вопрос об эффективности использования ритуксимаба у этих больных. Германская группа по изучению лимфом провела большой анализ по изучению рецидивов в ЦНС у пожилых больных ДВКЛ, получавших лечение по схеме СНОР-14 ($n = 609$) или R-СНОР-14 ($n = 608$) [31]. Частота рецидива в ЦНС оказалась достоверно ниже в группе пациентов, получавших иммунохимиотерапию (6,9 и 4,1 % соответственно; $p = 0,046$). В то же время французская группа GELA опубликовала результаты анализа данных 399 больных ДВКЛ, получавших лечение по схеме СНОР или R-СНОР [32]. При медиане наблюдения 24 мес. у 20 пациентов выявлены рецидивы в ЦНС (11 — в группе R-СНОР и 9 — в группе СНОР). Авторы приходят к выводу, что ритуксимаб не уменьшает риск поражения ЦНС, возможно, из-за плохого проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер. Это служит основанием для ряда авторов [33] проводить исследования по целесообразности и эффективности интратекального введения ритуксимаба. Необходимо отметить, что, несмотря на удовлетворительный токсический профиль при таком введении ритуксимаба, данная методика пока не нашла широкого применения. Возвращаясь к статье французских авторов, хотелось бы отметить, что из 20 выявленных рецидивов в ЦНС 16 развились либо непосредственно во время химиотерапии, либо у больных с частичной ремиссией. Можно предположить, что использование более эффективных режимов лечения больных ДВКЛ, особенно в группе с неблагоприятным прогнозом, позволит уменьшить число метастазов в ЦНС. Более того, 3 из 4 рецидивов у пациентов с полной ремиссией были единственным проявлением болезни, а, как известно, изолированные рецидивы в ЦНС отличаются относительно благоприятным прогнозом.

Этот факт наглядно демонстрирует N. Doolittle [34] на примере ретроспективного анализа данных 113 больных НХЛ с изолированным рецидивом в ЦНС (83 % больных ДВКЛ). Рецидивы развивались в сроки от 3 до 189 мес. (медиана 20 мес.). Медиана общей выживаемости после метастазирования в ЦНС составила 18 мес., причем 26 (23 %) больных жили 3 года и более. Молодой возраст больных на момент рецидива и использование высоких доз МТХ служат независимыми факторами, благоприятно влияющими на прогноз заболевания. Авторы отмечают также, что очень длительные сроки между первой диагностикой НХЛ и рецидивом в ЦНС, а также отсутствие молекулярных сопоставлений не исключают возможность существования в ряде случаев *de nova* возникшей лимфомы ЦНС.

В завершение хотелось бы сделать несколько обобщений по поводу вторичного поражения ЦНС при агрессивных лимфомах, в частности при ДВКЛ.

1. Поражение ЦНС является довольно ранним, грозным и редким (около 5 %) проявлением ДВКЛ.
2. Профилактика вовлечения ЦНС показана только больным с высоким риском раннего прогрессирования по ИР при наличии повышенной активности ЛДГ и вовлечении более одной экстранодальной зоны (группа риска рецидива в ЦНС).
3. Больным с высоким риском рецидива в ЦНС показана диагностическая люмбальная пункция до начала терапии (желательно не только цитологическое исследование, но и анализ ликвора методом проточной цитометрии).
4. Профилактика поражения ЦНС для этой категории больных должна включать высокие дозы МТХ с одновременным интратекальным введением химиопрепаратов.
5. Краниальное облучение с профилактической целью не используется ввиду высокой токсичности данного метода.
6. Использование эффективных методов системного воздействия (ритуксимаб + химиотерапия) в целом уменьшает угрозу раннего прогрессирования и рецидивов лимфомы, в том числе и с вовлечением ЦНС.
7. Больные с изолированными рецидивами в ЦНС имеют более благоприятный прогноз и должны лечиться по протоколам терапии первичных лимфом ЦНС.
8. Интратекальное применение ритуксимаба у больных ДВКЛ с поражением ЦНС может использоваться только в рамках клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murchison C. Case of 'lymphadenoma' of the lymphatic system, liver, lungs, heart and dura mater. *Trans. Pathol. Soc. Lond.* 1870; 21: 372–89.
2. Ziegler J., Bluming A., Morrow R. et al. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1970; 36(6): 718–28.
3. Miller K., Brudke H., Orazi A. Leukemic meningitis complicating early stage chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121: 524–7.
4. Brick W.G., Marjmundar M., Hendriks L.K. et al. Leukemic leptomeningeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 199–201.
5. Subramanian S., Bahceci E., Kanji A. Primary follicular lymphoma of the meninges: a case report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: Abstr. 308.
6. Goetz P., Lafuente J., Revesz T. et al. Primary grade B-cell lymphoma of MALT of the dura mimicking the presentation of an acute subdural hematoma. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg.* 2002; 96: 611–4.
7. Spectre G., Gural A., Amir G. et al. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 450–4.
8. Bollen E.L., Brouwer R.E., Hamers S. et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch. Neurol.* 1997; 54(7): 854–9.
9. Jahnke K., Thiel E., Martus P. et al. Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann. Hematol.* 2006; 85(1): 45–50.
10. Terol M.J., Lopez-Guillermo A., Bosch F. et al. Expression of beta-integrin adhesion molecules in non-Hodgkin's lymphoma: correlation with clinical and evolutive features. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(6): 1869–75.
11. Angelopoulou M.K., Kontopidou F.N., Pangalis G.A. Adhesion molecules in B-chronic lymphoproliferative disorders. *Semin. Hematol.* 1999; 36(2): 178–97.
12. Angelopoulou M.K., Siakantaris M.P., Vassilakopoulos T.P. et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2002; 68(1): 12–21.
13. Medeiros L.J., Weiss L.M., Picker L.J. et al. Expression of LFA-1 in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1989; 63(2): 255–9.
14. Bedotto J., Spier C.M., Paquin M.L. et al. Mantle zone lymphoma with central nervous system involvement. *Cancer* 1986; 58(9): 2125–9.
15. Ellison D.J., Turner R.R., Van A.R. et al. High-grade mantle zone lymphoma. *Cancer* 1987; 60(11): 2717–20.
16. Montserrat E., Bosch F., Lopez-Guillermo A. et al. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(3): 941–4.
17. Oinonen R., Franssila K., Elonen E. Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 1999; 78(3): 145–9.
18. Ferrer A., Bosch F., Villamor N. et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2008; 9(1): 135–41.
19. Bos G.M.J., van Putten W.L.J., van der Holt B. et al. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann. Oncol.* 1998; 9(2): 191–4.
20. Montoto S., Lister T.A. Secondary central nervous system lymphoma: risk factors and prophylaxis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2005; 19(4): 751–63.
21. Erbsoll J., Schultz H.B., Thomsen B.L. et al. Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: symptoms, incidence, risk factors and treatment. *Scand. J. Haematol.* 1985; 35: 487–96.
22. Hollender A., Kvaloy S., Nome O. et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1099–107.
23. van Besien K., Ha C.S., Murphy S. et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178–84.
24. Liang R., Chiu E., Loke S.L. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol. Oncol.* 1990; 8: 141–5.
25. Bernstein S., Unger J., LeBlanc M. et al. Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9.
26. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
27. Brugieres L., Le Deley M., Rosolen A. et al. Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(6): 897–903.
28. Herbert K., Wolf M., Carney D. et al. The addition of systemic HD-MTX to intrathecal chemotherapy for CNS prophylaxis substantially reduces CNS recurrence rates in patients with at-risk aggressive lymphoma. *ASH 2008, Abstract book*, p. 4036.
29. Tilly H., Lepage E., Coiffier B. et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284–9.
30. Arkenau H-T., Chong G., Cunningham D. et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 541–5.
31. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113(17): 3896–902.
32. Feugier P., Virion J.M., Tilly H. et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 129–33.
33. Rubenstein J., 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(11): 1350–6.
34. Doolittle N., Abrey L., Shenker T. et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2008; 111: 1085–93.
35. Версталяшкину: все рисунки цветные. Если есть возможность, пожалуйста, «подчистите» рисунки (надо связаться с Шириным Антоном 8-903-153-53)