

Лечение лимфом центральной нервной системы — обзор литературы и собственные данные

С.В. Миненко¹, Ю.В. Ларина¹, В.В. Птушкин¹, Н.К. Хуажева², В.В. Луни², Т.Н. Пересторонина¹,
Э.Р. Биячуев¹, А.В. Пшонкин¹, С.В. Семочкин¹, Ж.В. Шейх², В.Н. Яковлев², В.Г. Алексеев²

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России, Москва;

²ГУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

Контакты: Светлана Владимировна Миненко svetlanaminenko@yandex.ru

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при распространенных неходжкинских лимфомах (НХЛ) встречается с частотой 5–29 %. Первичные лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) выявляются существенно реже и составляют 1–2 % лимфом и 5 % всех опухолевых поражений ЦНС. Исторически при ПЛЦНС применялась радиотерапия, однако она была не способна индуцировать длительную ремиссию у большинства пациентов. Комбинированное лечение — химиотерапия + облучение — было разработано с целью повысить эффективность радиотерапии. Результаты исследований, по мнению ряда авторов, позволили разработать основу современных лечебных подходов, которая включает комбинацию высокодозного метотрексата и цитарабина с лучевой консолидацией ремиссии. Новые препараты — темозоломид, топотекан и ритуксимаб интенсивно исследуются в комбинации с базовыми препаратами. Мы проанализировали результаты лечения 11 больных с первичными (8) или вторичными (3) лимфомами ЦНС, получавших лечение в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина. Иммуногистохимически у 9 пациентов из 11 (у всех с первичным поражением) был поставлен диагноз диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Все первичные больные получили метотрексат в дозе 3,5–5 г/м² и дополнительно (кроме 2 больных) цитарабин 2 г/м² — 2–4 дозы и 3 пациента помимо метотрексата и цитарабина получали ифосфамид, винкристин и этопозид в рамках детского протокола BFM-90. В последующем всем больным проводилась лучевая терапия на область головного мозга в дозе 46 Гр. Непосредственная эффективность — достижение полной или частичной ремиссии — составила 75 %. Один больной погиб от инфекционных осложнений после 2-го курса химиотерапии. Раннее прогрессирование выявлено у 2 больных. Пять пациентов живы в сроки наблюдения от 6 мес до 3,5 лет и 4 из них находятся в ремиссии. Применение комбинации метотрексата и цитарабина сопровождалось нейтропенией III–IV степени практически у всех пациентов, однако длительность ее была не велика. Полученные данные находятся в соответствии с результатами современных протоколов лечения ПЛЦНС.

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

Treatment of central nervous system lymphoma — literature review and own experiences

S.V. Minenko¹, Yu.V. Larina¹, V.V. Ptushkin¹, N.K. Khuazheva², V.V. Lunin², T.N. Perestoronina¹,
E.R. Biychuev¹, A.V. Pshonkin¹, S.V. Semochkin¹, Zh.V. Sheikh², V.N. Yakovlev², V.G. Alekseev²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow

Central nervous system (CNS) involvement in advanced non-Hodgkin's lymphoma (NHL) occurs in 5–29 % of cases. Primary CNS lymphoma (PLCNS) significantly less revealed: 1–2 % of lymphoma cases and 5 % of all malignant CNS diseases. Historically, PLCNS treated with radiotherapy, but the majority of patients had no long-term remission. Combined treatment (chemotherapy + radiation therapy) has been developed to improve radiotherapy efficacy. The research results, according to several authors, allowed to develop the basis of modern medical approaches, which includes a combination of high-doses methotrexate and cytarabine with radiation therapy for remission consolidation. New drugs — temozolomide, topotecan and rituximab — in combination with conventional preparates have been studied. Treatment results of 11 patients with primary (8) or secondary (3) CNS lymphomas treated in Botkin Municipal Clinical Hospital was analyzed. In 9 from 11 (all with primary lesion) diffuse B-large cell lymphoma was diagnosed (by immunohistochemistry). All primary patients received 3.5–5 g/m² methotrexate and 2–4 doses 2 g/m² cytarabine (except 2 patients); 3 patients in addition received ifosfamide, vincristine and etoposide under a pediatric protocol BFM-90. Subsequently, all patients received 46 Gy cranial irradiation. 75 % of patients achieved complete or partial remission. One patient died from infectious complication after 2nd chemotherapy course. 2 patients have early progression. Five patients are alive with follow-up from 6 months to 3.5 years and 4 of them remains in remission. Therapy with methotrexate + cytarabine was accompanied by III–IV grade neutropenia in the majority of patients, but its duration was not great. The data obtained are consistent with results of modern treatment protocols PLCNS.

Key words: primary CNS lymphoma, diffuse B-large cells lymphoma, methotrexate, cytarabine

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при лимфопролиферативных заболеваниях не редкость. По различным данным, при распространенных неходжкинских лимфомах (НХЛ) они встречаются с частотой 5–29 % [1]. Существенно реже отмечаются первичные лимфомы ЦНС (ПЛЦНС). Их частота составляет 1–2 % лимфом и 5 % всех опухолевых поражений ЦНС [2]. Единственной доказанной предпосылкой развития первичных поражений ЦНС при НХЛ является врожденное или приобретенное снижение иммунного ответа, хотя у большинства заболевших признаков иммунодефицита не наблюдается [3]. Характер иммунного дефекта, возможно, также имеет значение. Так, при тяжелом сочетанном иммунодефиците и при синдроме Вискотта–Олдрича наблюдается повышенная частота первичного лимфопролиферативного поражения ЦНС [4], в то время как при атаксии-телеангиоэктазии при общем более высоком риске возникновения лимфом учащения первичного поражения ЦНС выявлено не было [5]. Существенный вклад в повышение риска ПЛЦНС может вносить и лекарственная иммуносупрессивная терапия. Респиенты донорской почки имеют повышение частоты развития лимфомы в 350 раз в сравнении с иммунокомпетентной популяцией, и почти половина поражений протекает с вовлечением ЦНС [6]. Наибольшая группа больных, имеющая поражение иммунной системы и повышенный риск ПЛЦНС, это ВИЧ-инфицированные пациенты. Описанная частота данного патологического состояния у пациентов со СПИДом составляет 2–6 % [7]. Рост числа ВИЧ-инфицированных за последние 20 лет сопровождался эпидемическим увеличением частоты ПЛЦНС. Следует отметить, что и в общей, иммунокомпетентной, популяции отмечено увеличение частоты данного варианта развития лимфопролиферации. При сравнении 2 временных интервалов 1973–1975 гг. и 1982–1984 гг. выявлено увеличение частоты ПЛЦНС с 2,5 до 7,5 на 10 млн жителей, что многократно превышает общий прирост заболеваемости лимфомами [8]. В 1990-е годы подобного роста не наблюдалось и отмечена стабилизация числа больных с вновь выявленным первичным поражением ЦНС [9]. Наибольшее представительство среди ПЛЦНС имеет диффузная В-крупноклеточная лимфома (до 90 %). Могут также выявляться индолентные лимфомы, лимфомы Беркитта и Т-клеточные лимфомы [10, 11].

Механизм развития ПЛЦНС у иммунокомпетентных больных объясняется как трансформацией лимфоцитов находящихся в пределах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так и приобретением лимфоцитами, подвергшимися трансформированию в других регионах организма, особого тропизма к тканям ЦНС. В пользу последней гипотезы говорят антигенные отличия опухоли протекающей с/без поражения головного мозга. При этом утеря таких постоянных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы как B5,

Blast 2, BV1 наблюдается и при первичных, и при вторичных лимфопролиферативных поражениях ЦНС, что говорит в пользу 2-й гипотезы [12].

В отличие от лимфом у пациентов с сохранным иммунитетом, лимфомы ЦНС при иммунодефиците, как правило, агрессивны, поликлональны, и в них обнаруживается вирус Эпштейна–Барр [13]. Роль этого вируса в генезе возникновения лимфом при иммунодепрессии, по-видимому, чрезвычайно высока. Вирус Эпштейна–Барр самостоятельно способен вызвать лимфопролиферацию *in vitro*, но *in vivo* инфицированные клоны успешно элиминируются Т-клетками. При ВИЧ-инфекции или лекарственной иммуносупрессии этот защитный механизм страдает. Риск возникновения лимфом в этом случае тем выше, чем длительнее иммуносупрессивная терапия и ниже содержание CD4-клеток [14]. Восстановление иммунитета дает обратный эффект, так, лимфопролиферативные поражения ЦНС после аллогенной трансплантации костного мозга с Т-деплецией успешно лечатся трансфузиями необлученных донорских лимфоцитов.

Медиана возраста заболевших ПЛЦНС составляет 55 лет для общей популяции и 31 год — для пациентов с поражением иммунитета, хотя заболевание может затрагивать практически все возрастные категории [15]. Соотношение женщин и мужчин при данном заболевании составляет приблизительно 3:2 в обычной популяции, в то время как среди ВИЧ-инфицированных в соотношении 9:1 преобладают мужчины. Симптоматика определяется объемом и локализацией интракраниального поражения, однако существуют некоторые особенности, отличающие проявления данного заболевания от внутричерепных опухолей иного генеза. В отличие от глиом, менингиом и вторичных поражений ЦНС другими опухолями, относительно редко встречается судорожный синдром. Напротив, очаговая симптоматика, изменения личности, головные боли и сонливость наблюдаются более чем у половины больных [16]. Возможно, это определяется преимущественным поражением лобных долей мозга. При ВИЧ-обусловленных лимфомах чаще наблюдаются тяжелые энцефалопатии с изменениями личности. При радиологическом исследовании лишь у 25% больных сохранен иммунный ответ, но более половины ВИЧ-инфицированных имеют многофокусное поражение [17]. У пятой части больных опухоль распространяется на органы зрения, что сопровождается появлением затуманенной, плывущей картинке и болезненным покраснением глаз. В случае развития соответствующей клинической симптоматики, сопровождающейся радиологической картиной, характерной для ПЛЦНС, необходимо немедленное морфологическое исследование. До его проведения следует воздержаться от назначения кортикостероидов, если нет угрозы вклинения. Эта рекомендация основана на высокой чувствительности клеток лимфомы к глюкокортикоидным гормонам (до полных

регрессий опухоли у части больных), что затрудняет гистологический диагноз. На первом этапе морфологический материал можно попытаться получить при люмбальной пункции, если нет противопоказаний к ее применению. Опухолевый плеоцитоз, по данным ряда авторов, имеет место у трети пациентов с ПЛЦНС [18]. Отличить опухолевый цитоз спинальной жидкости от реактивного помогает анализ клональности лимфоцитов. Существенная часть больных, тем не менее, требует нейрохирургической интервенции для получения морфологического материала. В этом случае методом выбора является стереотаксическая биопсия. При гистологическом подтверждении диагноза лимфомы ЦНС проводится лечение, включающее химиотерапию (ХТ) и радиотерапию (РТ). Хирургическое удаление опухоли в процессе «тотальной биопсии» не имеет преимуществ перед стереоскопической биопсией, а среднее время жизни после операции, как единственной лечебной опции, составляет 1–4 мес [19]. Это объясняется частым наличием микрометастазов лимфомы в вещество головного мозга и глубоким распространением основной опухоли, делающими ее радикальное удаление технически крайне трудным, если вообще возможным.

Исторически РТ у больных с лимфомами ЦНС проводилась на всю область головного мозга с учетом риска многофокусного поражения. Облучение в дозе 36–50 Гр приводит к выраженной регрессии опухоли у 90 % пациентов. В одном из ранних исследований использование данной методики в монотерапии сопровождалось достижением медианы общей выживаемости (ОВ) 11,6 мес [20]. Рецидивы в 61 % случаев развивались в облученной зоне, что свидетельствует о том, что только лучевая терапия не способна индуцировать длительную ремиссию у большинства пациентов. Тем не менее, она остается возможным вариантом терапии у пожилых и ослабленных больных, а также в случае индолентных лимфом.

Комбинированное лечение — ХТ + облучение — было разработано с целью повысить эффективность РТ. Ранние исследования, использовавшие курсы ХТ типа СНОР показали скромные результаты [21] в связи с плохой проницаемостью применявшихся препаратов через ГЭБ после регрессии опухоли. Первым эффективным препаратом для лечения ПЛЦНС благодаря способности проникать в ткань мозга показал себя метотрексат. В то же время данный антиметаболит имеет высокую степень ионизации при физиологических значениях pH, что препятствует его проникновению в ЦНС в высоких концентрациях. В экспериментальных исследованиях было показано, что соотношение концентрации метотрексата в спинномозговой жидкости и плазме составляет 0,13 [22]. Это делает необходимым назначение данного препарата в высокой дозе для надежного достижения опухолецидной концентрации в ткани опухоли. В ретроспективном исследовании было показано, что показатели выживаемости прямо пропорциональны

достижению достаточной площади под кривой концентрации метотрексата, которая должна составлять более 1,100 мкмоль/час/л [23]. Используя эти данные были разработаны рекомендации введения метотрексата в дозах 3–3,5 г/м² или выше в течение 4–6 ч каждые 3–4 нед. Вторым препаратом, способным эффективно преодолевать ГЭБ, это цитарабин [24]. Многоцентровое исследование эффективности режима на основе высокодозного метотрексата и РТ с последующим 2-кратным введением цитарабина в высокой дозе показало возможность индукции ремиссии в 96 % случаев [25]. Большинство ремиссий (57 %) были полными. Медиана ОВ составила около 3 лет. Роль комбинации цитарабина и метотрексата при лечении ПЛЦНС была оценена в одном из немногих сравнительных контролируемых исследований. В этом исследовании 79 пациентов — в большинстве случаев достаточно пожилые (медиана возраста более 60 лет) — были рандомизированно разделены на получение 4 курсов метотрексата в дозе 3,5 г/м² или метотрексата 3,5 г/м² с цитарабином 2 г/м² по 4 введения с интервалом 12 ч [26]. При отсутствии прогрессирования больные получали лучевую терапию в качестве консолидации. Общий ответ был достигнут у 40 % больных в группе метотрексата (18 % полных ремиссий) и у 69 % — в группе пациентов, получающих комбинацию метотрексата и цитарабина (40 % полных ремиссий). Несмотря на меньшую в сравнении с предыдущим исследованием непосредственную эффективность медиана ОВ в группе комбинации метотрексата и цитарабина оказалась сопоставимой (около 3 лет) при существенно меньшей продолжительности лечения. Результаты этих исследований, по мнению ряда авторов, позволили разработать основу лечебных подходов, которая включает комбинацию метотрексата и цитарабина с лучевой консолидацией ремиссии. Интратекальное введение цитостатиков при подобной терапии в ряде исследований не улучшало прогноза, и его роль в настоящее время не определена. Существенным недостатком данного подхода является нейротоксичность с элементами деменции, развивающейся у значительной доли пациентов (до 20–30 %) в течение нескольких лет после облучения [27]. У пожилых больных эта цифра может достигать 50 % с высокой летальностью.

Поздние неврологические осложнения послужили основанием для поиска более интенсивных комбинированных химиотерапевтических режимов, которые позволят отказаться от облучения головного мозга, по крайней мере, на начальном этапе лечения. В качестве перспективных компонентов подобных комбинаций рассматриваются темозоломид, топотекан и ритуксимаб. Темозоломид и топотекан обладают высокой самостоятельной активностью при ПЛЦНС. Темозоломид в монотерапии способен индуцировать 47 % полных ремиссий у пожилых больных с медианой ОВ 21 мес [28]. К недостаткам применения этих препаратов относят краткость полученных ремиссий и достаточно высокую миелотоксичность и нейротоксичность

[29]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по применению различных комбинаций с включением новых препаратов, призванные повысить эффективность лечения и снизить его токсичность. Что касается ритуксимаба, то большие размеры молекулы данного моноклонального антитела, эффективно используемого при В-клеточных лимфомах, долгое время вызывали сомнения в возможности его проникновения через ГЭБ. В то же время препарат оказался действенным в монотерапии при лечении рецидивов ПЛЧНС [30] и показал хороший эффект в комбинации с высокодозным метотрексатом [31]. Подобные наблюдения открывают перед ритуксимабом перспективы стать важным компонентом комбинаций терапии первой линии в связи с низкой гематологической токсичностью и эффектом, оказываемым на резистентные лимфомы. Недавно опубликованы результаты применения интенсивного химиотерапевтического режима с ритуксимабом без лучевой консолидации. Начальная терапия включала назначение высокодозного метотрексата, темозоломида и ритуксимаба. Больные достигшие полной ремиссии получали в качестве консолидации высокие дозы цитарабина с этопозидом. Полная ремиссия была достигнута в 65% случаев. При этом медиана выживаемости без прогрессии составила 2,3 года, а расчетная 3-летняя выживаемость — 67%. Авторы не отмечают острой или отсроченной нейротоксичности [32]. Более подробно результаты исследований представлены в таблице.

В последние годы применение получили методики введения цитостатиков на фоне препаратов повышающих проницаемость ГЭБ. Обычно применяют интраартериальное назначение маннитола, вызывающего гиперосмотическое повреждение ГЭБ, с последующим также интраартериальным введением мето-

трексатсодержащих комбинаций химиопрепаратов. Результативность такого лечения сопоставима с традиционным (50% выживаемость без прогрессирования на 2 года) [33] и возникают вопросы технической выполнимости, связанной с необходимостью ежемесячных на протяжении года внутриаартериальных инфузий, проводимых в состоянии общего наркоза. Недавно были опубликованы результаты применения подобной схемы лечения с включением ритуксимаба [34]. Эффективность новой схемы оказалась, по мнению авторов, существенно выше традиционной (2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 73%) и возможно данный метод позволит повысить эффективность лечения лимфом ЦНС.

Еще одной перспективной методикой лечения ПЛЧНС является высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Данный метод позволяет использовать препараты хорошо проникающие через ГЭБ — Т иоТЭФ, бусульфан, BCNU — но обладающие крайне высокой миелотоксичностью. Исторически метод применялся у пациентов с рецидивами и резистентным течением ПЛЧНС с хорошим эффектом: частота полных ремиссий около 60% при 45% 2-летней ОВ [35]. Недостатками высокодозной ХТ являлись высокая смертность, связанная с лечением (16%), и тяжелая нейротоксичность (12%). Несколько исследований, в которых метод применялся в первой линии лечения, дали переменные результаты. В наиболее крупных из них 4-летняя ОВ составила 64–69% при трансплантационной летальности 3–4% и долговременной нейротоксичности 8–17%. В настоящее время метод чаще применяется во 2-й линии лечения и проводятся контролируемые исследования с целью выявить возможность его использования для консолидации ремиссии вместо РТ.

Результаты исследований

Число больных	Режим	Препарат	Интра-текально	Общий ответ	Полная ремиссия	Медиана наблюдения, мес	2-летняя ОВ	5-летняя ОВ	Нейротоксичность
37	ХТ	М 8 г/м ² 14 дней	—	36 %	30 %	56	51 %	25 %	20 %
46	ХТ	М 8 г/м ² 14 дней + ритуксимаб + темозоломид цитарабин VP-16	—	НР	63 %	40	71 %	НР	0 %
25	ХТ + РТ	М 3,5 г/м ² 21 день	—	92 %	88 %	60	58 %	38 %	8 %
46	ХТ + РТ	М 1 г/м ² 7 дней	Ара-С	95 %	82 %	36	62 %	37 %	22 %
79	ХТ + РТ	М 3,5 г/м ² 21 день	—	40 %	30 %	30	39 %	26 %	20 %
	ХТ + РТ	М 3,5 г/м ² 21 день + Ара-С 2 г/м ² × 4	—	74 %	64 %		56 %	46 %	6 %
551	ХТ — РТ	М 4 г/м ² × 14 дней	—	50 %	32 %				
	ХТ + РТ	М 3 г/м ² × 14 дней	—	65 %	42 %				

Пациенты и методы

Мы проанализировали результаты лечения 11 пациентов с первичными (8) или вторичными (3) лимфомами ЦНС, наблюдавшихся в гематологических отделениях Городской клинической больницы им. С.П.Боткина за последние 3 года. Все эти пациенты не имели анамнестических указаний на иммунодепрессию, не получали иммуносупрессивных препаратов и были ВИЧ-негативны. Большинство

из них (7 из 11) были мужчины, медиана возраста наблюдавшихся составила 43 (18–62) года. Иммуногистохимически у 9 пациентов был поставлен диагноз диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, в 1 случае — фолликулярной лимфомы 3-го цитологического типа и в 1 случае — лимфомы маргинальной зоны. Все больные с ПЛЦНС имели диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Множественное поражение мозга наблюдалось у половины

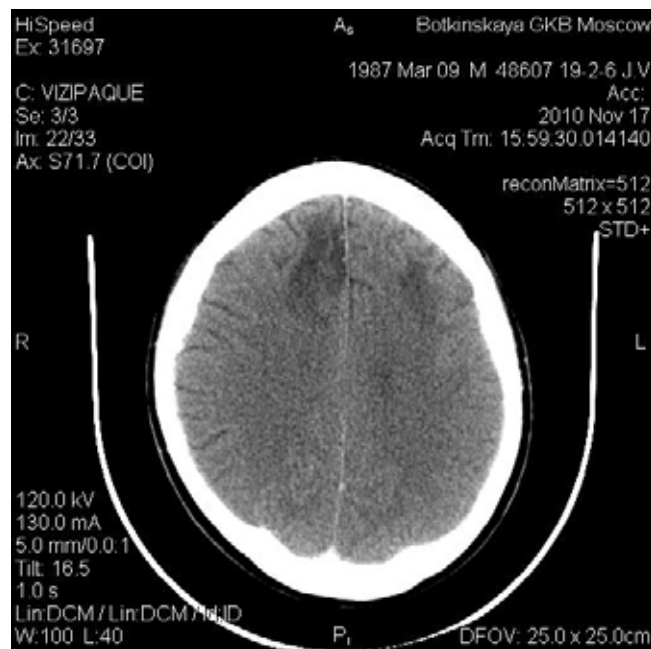
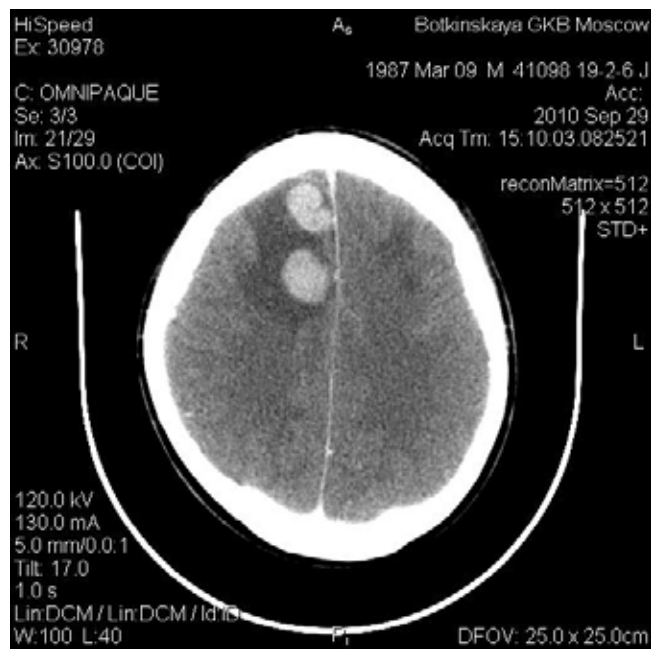


Рис. 1–2. Больной К., 25 лет, первичная лимфома ЦНС с поражением вещества головного мозга. Гистологически: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, состояние после ХТ с использованием высоких доз метотрексата и цитарабина. Полная регрессия очагов лимфоидной инфильтрации в правой лобной доле

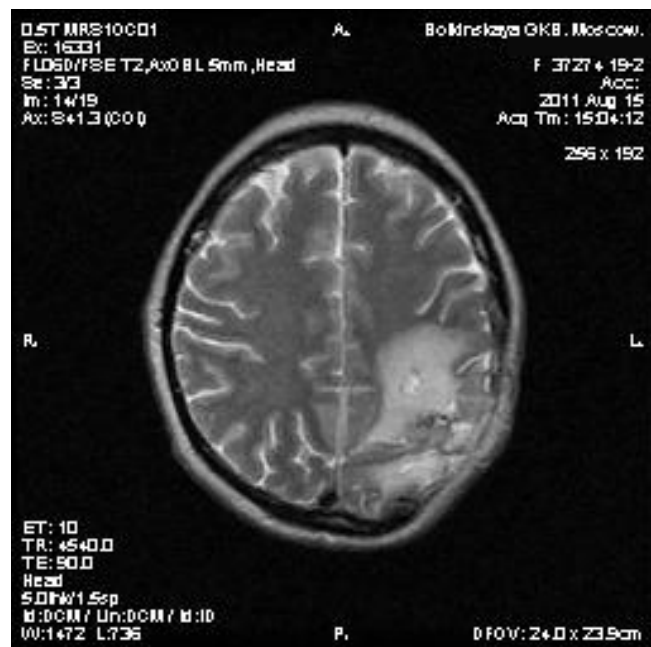
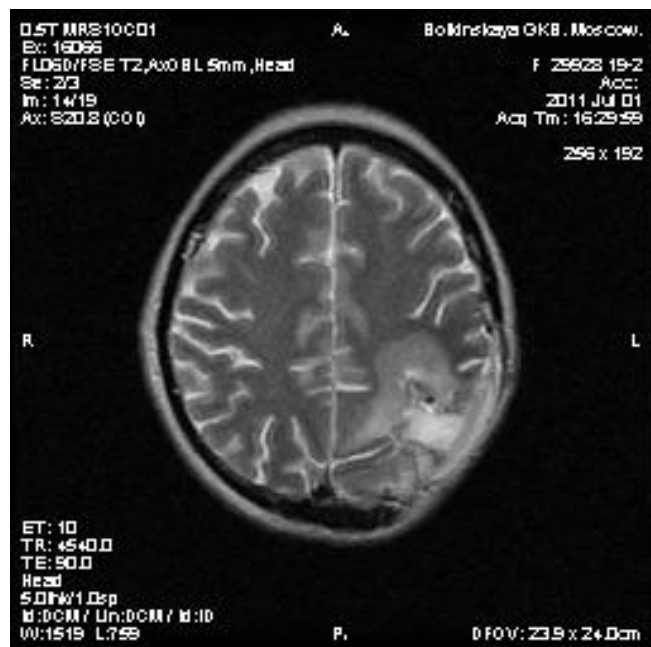


Рис. 3–4. Больная С., 43 лет, первичная лимфома ЦНС с поражением вещества головного мозга. Гистологически: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, состояние после ХТ с использованием высоких доз метотрексата и цитарабина. Частичная регрессия очагов лимфоидной инфильтрации в левой задне-теменной области

первичных больных. В 2 случаях отмечалось поражение оболочек головного мозга.

Все больные с ПЛЦНС (8 человек) получили начальную ХТ, включающую метотрексат в дозе $3,5\text{--}5\text{ г/м}^2$, и 2 из этой группы получали препарат внутриартериально после разрушения ГЭБ в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и наблюдались в больнице им. С.П. Боткина в связи с рецидивом лимфомы. Из 6 первичных больных, получивших начальное лечение в больнице им. С.П. Боткина, 5 помимо метотрексата получили еще высокие дозы цитарабина 2 г/м^2 — 2–4 дозы и 3 помимо метотрексата и цитарабина — дополнительно ифосфамид, винкристин и этопозид в рамках детского протокола BFM-90. В последующем всем больным проводилась лучевая терапия на область головного мозга в дозе 46 Гр. Непосредственная эффективность — достижение полной или частичной ремиссии — составила 75 % (6 из 8 больных). Один больной погиб от инфекционных осложнений после 2-го курса ХТ. Раннее прогрессирование выявлено у 2 больных. Пятеро больных живы в сроки наблюдения от 6 мес до 3,5 лет и 4 из них находятся в ремиссии.

Трое больных с вторичным лимфопролиферативным поражением головного мозга получили исходно от 4 до 8 курсов R-СНОР и у всех была достигнута полная ремиссия. После возникновения рецидива с поражением ЦНС все больные получали высокие дозы метотрексата с цитарабином. Один пациент погиб от прогрессии лимфомы на фоне первого курса противорецидивной терапии, а у 2 больных терапия высокими дозами метотрексата позволила достичь лишь стабилизации, в связи с чем им был назначен темозоломид с ритуксимабом и глюкокортикоидами — без эффекта, больные погибли от прогрессии (рис. 1–4).

Обсуждение

ПЛЦНС имеет существенные отличия от других экстранодальных лимфом с точки зрения биологии, клинических проявлений и лечебных подходов. В то же время у многих гематологов опыт лечения ПЛЦНС ограничен из-за относительной редкости данной локализации. Несмотря на то, что облучение долгое время оставалось единственным эффективным методом терапии, в настоящее время показано, что применение цитостатиков позволяет существенно повысить действенность РТ. Среди химиопрепаратов, способных эффективно проникать через ГЭБ, наибольшую активность показал метотрексат, назначаемый в высокой дозе, однако его введение требует определенных

навыков. Главная сложность заключается в необходимости мониторинга концентрации препарата с решением вопроса об отмене антидота — лейковорина — только тогда, когда метотрексат практически полностью выведется из организма. Это требует наличия прибора, определяющего концентрацию метотрексата, и возможности проведения интенсивной гидратации, ощелачивания и контроля обмена жидкости. Детские гематологи, работающие по протоколам лечения лимфом Германской группы BFM, показали, что это вполне выполнимая задача, превратившаяся в рутинную процедуру. Второй вопрос, обычно беспокоящий специалистов это риск токсичности цитостатика, вводимого в высокой дозе. Следует сразу сказать, что токсичность высокодозного метотрексата прямо пропорциональна времени его введения и срокам назначения антидота — лейковорина. Применяемая при лечении лимфом ЦНС методика 4–6-часовой инфузии предполагает низкую токсичность с развитием глубокой цитопении лишь у 15–30 % больных. Таким образом, правильное с технической точки зрения назначение метотрексата определяет минимальную токсичность лечения.

Несколько иная ситуация при комбинировании метотрексата с высокодозным цитарабином. Многоцентровое сравнительное исследование метотрексата с комбинацией метотрексата и цитарабина показало, что гематологическая токсичность III–IV степени имела место лишь у 15 % больных в группе монотерапии, но у 92 % — в группе комбинации. Это сопровождалось более высокой токсической смертностью (2,5 % против 7,5 %), однако 5-летняя ОВ была существенно выше в группе комбинированного лечения (46 % против 26 %). Наш опыт подтверждает эти данные: у большинства пациентов назначение метотрексата в дозе $3,5\text{--}5\text{ г/м}^2$ не сопровождалось выраженной нейтропенией, тромбоцитопенией или инфекцией. Также не отмечалось мукозитов более II степени тяжести. Комбинация цитарабина и метотрексата сопровождалась глубокой, но достаточно кратковременной цитопенией практически у всех больных. Профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в этих случаях могло бы снизить токсичность. Небольшое количество наблюдений не позволяет проанализировать показатели выживаемости, однако применение подобной схемы лечения позволило добиться полных ремиссий, длящихся свыше 1 года, более чем у половины первичных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bleyer W., Byrne T. Leptomeningeal cancer in leukemia and solid tumors. Current Problems in Cancer 1988; 12:183–238.

2. Freeman C., Berg J.W., Cutler S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972 Jan; 29(1):252–60.

3. Littman P., Wang C.C. Reticulum cell sarcoma of the brain. A review of the literature and a study of 19 cases. Cancer 1975;35:1412–20.

4. Brand M.M., Marinkovich V.A. Primary malignant reticulosis of the brain in Wiskott-Aldrich syndrome. Report of a case. *Arch Dis Child* 1969;44:536-42.
5. DeWeese T.L., Hazuka M.B., Hommel D.J., Kinzie J.J., Daniels W.E. AIDS-related non-Hodgkin's Lymphoma: The Outcome and Efficacy of Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:803-8.
6. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1977;9:1121-7.
7. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W., Metroka C.E., Posner J.B. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983 Oct; 14(4):403-18.
8. Eby N.L., Grufferman S., Flannelly C.M., Schold S.C. Jr, Vogel F.S., Burger P.C. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988 Dec 1; 62(11):2461-5.
9. Kadan-Lottic N.S., Skluzacek M.C., Gurney J.G. Decreasing Incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95:193-202.
10. 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(1):190-6.
11. Shenkier T.N., Blay J.Y., O'Neill B.P. et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: A descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2233-9.
12. Bashir R., Freedman A., Harris N. et al. Immunophenotypic profile of CNS lymphoma: A review of eighteen cases. *J Neurooncol* 1989;7:249-54.
13. Bashir R., McManus B., Cunningham C., Wiesenberger D. and Hochberg F. Detection of Eber-1 RNA in primary brain lymphomas in immunocompetent and immunocompromised patients *Journal of neuro-oncology* 1994; 20:47-53.
14. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992 Jul 1;80(1):8-20.
15. Fine H.A., Mayer R.J. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119:1093-1104.
16. O'Neill B.P., Illig J.J. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1005-20.
17. Gabuzda D.H., Hirsch M.S. Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Clinical features and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1987 Sep; 107(3):383-91.
18. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F. et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513-20.
19. Fitzsimmons A., Upchurch K., Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(4):689-703.
20. Batchelor T., Loeffler J.S. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 Mar 10; 24(8):1281-8.
21. 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(1):9-17.
22. Mead G.M., Bleeher N.M., Gregor A. et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: Cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89(6):1359-70.
23. Olson J.J., Blakeley J.O., Grossman S.A., Weingart J., Rashid A., Supko J. et al. Differences in the distribution of methotrexate into high grade gliomas following intravenous administration, as monitored by microdialysis, are associated with blood brain barrier integrity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(Suppl):1548.
24. Ferreri A.J.M., Guerra E., Regazzi M. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004;90:353-8.
25. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F. et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513-20.
26. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C., Fisher B., Schultz C.J.; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation therapy oncology group study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4643-8.
27. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512-20.
28. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16(3):859-63.
29. Kurzwey D., Glas M., Roth P. et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: Temozolomide therapy and MGMT status. *J Neurooncol* 2010;97(3):389-92.
30. Fischer L., Thiel E., Klasen H.A. et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(7):1141-5.
31. Batchelor T.T., Lesser G.J., Grossman S.A. Rituximab monotherapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl); abstr. 2043.
32. 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):4730-5.
33. Rubenstein J.L., Johnson J.L., Jung S.H., Cheson B.D., Kaplan L.D. Intensive chemotherapy and immunotherapy, without brain irradiation, in newly diagnosed patients with primary CNS lymphoma: Results of CALGB 50202. *Blood* 2010; abstr. 763.
34. Angelov L., Doolittle N.D., Kraemer D.F. et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: A multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3503-9.
35. Doolittle N.D., Kraemer D.F., Lacy C. et al. Enhanced Delivery of Rituximab In Combination with Methotrexate-Based Blood-Brain Barrier Disruption for Patients with Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma *Blood* 2010; abstr. 2792.
36. Soussain C., Hoang-Xuan K., Taillandier L. et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe francaise de greffe de moelle osseuse-therapie cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2512-8.