

Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и методах лечения первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы

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

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Михаил Сергеевич Фоминых m.s.fominyh@gmail.com

В настоящей статье представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, методах диагностики и принципах лечения первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ДВККЛ ЦНС). На основании результатов обзора литературы и собственного опыта нами предложен алгоритм диагностики ДВККЛ ЦНС. Основными методами диагностики являются магнитно-резонансная томография и стереотаксическая биопсия очага поражения с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Наиболее частой первой линией терапии этих больных в настоящее время является химиотерапия (ХТ) высокодозным метотрексатом. Вместе с тем, прогноз длительной выживаемости остается неудовлетворительным. Неблагоприятными факторами являются: возраст старше 60 лет, многоочаговость поражения, неврологическая симптоматика и наличие предшествующей терапии (глюкокортикостероиды или хирургическая резекция). У значительной части больных проведение курса высокодозной ХТ сопряжено с риском серьезных осложнений. Отсутствие нейротоксичности при интратекальном применении моноклональных антител (ритуксимаб) и их использование в комбинации с метотрексатом в редуцированных дозах делает этот метод лечения альтернативой у пожилых больных ДВККЛ ЦНС. Улучшение результатов в будущем может быть достигнуто при стратификации больных и применении риск-адаптированной стратегии лечения.

Ключевые слова: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, риск-адаптированная терапия, ритуксимаб, метотрексат, интратекальное введение

Contemporary conceptions of etiology, pathogenesis, management and treatment of primary diffuse large B-cell central nervous system lymphoma

S.V. Voloshin¹, Yu.A. Krivolapov², A.V. Shmidt¹, V.A. Shuvaev¹, M.S. Fominykh¹, K.M. Abdulkadyrov¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

In this article we present the most up-to-date information about etiology, pathogenesis, diagnostic and treatment principles of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. We propose algorithm of diagnosis and treatment based on literature review and own experience.

The main methods for diagnosis verification are magneto-resonance tomography and stereotactic biopsy of mass with subsequent histological examination including immune staining. The common first-line therapy regimen is high-dose methotrexate therapy. However long-term prognosis still remains poor. Adverse prognostic factors for therapy response are age > 60 years, multifocal lesions, neurologic symptoms, previous treated disease. Considerable part of patient have contraindications or high-risk of adverse events for high-dose chemotherapy treatment. Anti-CD20 monoclonal antibody has no neurological toxicity with intravenous and intrathecal administrations. Combination therapy with reduced dose methotrexate and monoclonal antibody can be a reasonable treatment alternative for old and disable persons. The further survival improvement would be achieved by patient stratification and using of risk-adapted treatment algorithm.

Key words: primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma, risk-adapted treatment, rituximab, methotrexate, intrathecal administration

Введение

Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (ДВККЛ ЦНС) — одна из экстранодалльных форм агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ), изолированно поражающих головной и спинной мозг, мозговые оболочки или заднюю камеру глаза и прояв-

ляющаяся быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой. Первичные лимфомы ЦНС впервые были выделены в отдельную нозологическую форму в 1974 г. [1]. До недавнего времени ДВККЛ ЦНС имели крайне плохой прогноз, результаты терапии были неудовлетворительными. Однако с внедрением в программы лечения ДВККЛ ЦНС высокодозной химио-

терапии (ХТ) и иммуноХТ появилась возможность добиваться длительных ремиссий более чем у половины больных.

Эпидемиология

ДВККЛ ЦНС является самостоятельной нозологической формой НХЛ и составляет около 5 % новообразований ЦНС и 1–2 % – НХЛ [2, 3]. Среди экстранодалльных форм НХЛ ДВККЛ ЦНС стоят на 2-м месте по частоте встречаемости после лимфоидных опухолей желудочно-кишечного тракта. В последние два десятилетия отмечается отчетливое увеличение заболеваемости ДВККЛ ЦНС как у больных с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц [4, 5]. Заболевание чаще встречается у лиц старше 60 лет, и его частота увеличивается с возрастом в 4 раза интенсивнее, чем НХЛ в целом [6]. Случаи ДВККЛ ЦНС описаны во всех возрастных категориях. Соотношение мужчины:женщины составляет 3:2. Имеются данные об увеличении частоты возникновения НХЛ после трансплантации органов (почки, сердце) и иммуносупрессивной терапии [7, 8].

Этиология и патогенез

Этиология заболевания и механизм развития поражения ЦНС при лимфомах в настоящее время до конца не изучены. ДВККЛ ЦНС достоверно чаще развивается при различных иммунодефицитных состояниях: атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта–Олдрича, синдром дефицита IgA, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка), после проведенной трансплантации органов и иммуносупрессивной терапии. Роль вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) в патогенезе лимфом ЦНС до конца не установлена. У 85 % больных с ВИЧ-ассоциированной ДВККЛ ЦНС удается определить ЭБВ [9]. У иммунокомпетентных больных ЭБВ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаруживается крайне редко [10].

Механизм появления патологического клона лимфоцитов в ЦНС также до конца не ясен. Существуют 2 радикально отличающихся гипотетических мнения о возникновении опухоли в ЦНС. Первый вариант предполагает возникновение клона вне ЦНС и дальнейшее его проникновение в структуры головного или спинного мозга. Другой возможный механизм заключается в том, что под воздействием определенных факторов (инфекция, сопутствующий иммунодефицит, генные мутации) лимфоциты проникают в структуры ЦНС и уже там происходит их патологическая трансформация и пролиферация. Вполне вероятно, что патогенез лимфом у больных с иммунодефицитом отличается от такового у иммунокомпетентных больных.

Подавляющее большинство лимфом ЦНС, развивающихся у иммунокомпетентных больных, имеют морфологические характеристики неходжкинских ДВККЛ. ДВККЛ могут развиваться как из клеток гер-

миногенного центра, так и из активированных В-клеток. Первый вариант – это опухоли, возникающие из В-клеток, подобных клеткам герминогенного центра, при котором происходит патологическая активация протоонкогена *C-myc*. Второй – постгерминогенный, из лимфоцитов, подобных активированным В-клеткам. Для разделения вариантов развития событий предложены различные алгоритмы иммуногистохимической (ИГХ) стратификации, надежность которых точно не установлена.

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

Диагностика

Проявления болезни при поражении головного мозга не носят специфического характера; основные симптомы обусловлены локализацией опухолевых масс в ЦНС и их размерами. У 50 % больных опухоль локализуется в лобных долях, у 40 % выявляется поражение глубоких структур головного мозга, очень часто поражение бывает многоочаговым – 35 %. Значительно реже встречается лептоменингеальный вариант и поражение спинного мозга (7–10 %). Характерными жалобами больных могут быть головные боли, сонливость (вплоть до летаргии), нарушения психического статуса. У 10 % пациентов наблюдаются эпилептические припадки.

Первичное поражение спинного мозга сопровождается снижением двигательных функций и мышеч-



Рис. 1. Предполагаемый гистогенез первичной ДВККЛ ЦНС [11]

ной слабостью при полном отсутствии болей. Боли и нарушения чувствительности появляются позднее, ЦСЖ может оставаться неизменной. Прогноз при этой форме поражения ДВККЛ ЦНС крайне неблагоприятный, продолжительность жизни таких больных составляет всего несколько месяцев.

Лептоменингеальная форма характеризуется кра-ниальной нейропатией, прогрессирующим люмбосакральным корешковым синдромом и признаками повышения давления в позвоночном канале в сочетании с повышением цитоза в ликворе. Часто выявляются гидроцефалия, дизурия, слабость в нижних конечностях. Эта форма также является прогностически неблагоприятной [12]. Отсутствие специфических неврологических симптомов поражения ЦНС лимфомой значительно затрудняет диагностику на ранних этапах заболевания. В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, ночные профузные поты), которые нередко сопровождают другие формы НХЛ, для лимфом ЦНС не характерны.

Основным методом диагностики ДВККЛ ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием. При помощи этого метода исследования удастся определить локализацию опухоли, ее размер, структуру, отек окружающих тканей, смещение срединных отделов головного мозга. В ряде случаев возможно предположить лимфоидное происхождение опухоли по таким признакам, как мультифокальность поражения, выраженный отек, накопление контрастного вещества в виде кольцевидных структур [13–18]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не имеет самостоятельного значения при первичной диагностике и применяется только для оценки результатов лечения.

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

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

ДВККЛ является наиболее частым морфологическим вариантом злокачественных НХЛ (70–90 %), реже встречаются лимфоцитарные (15–20 %) и лимфоплазмочитарные (4–6 %) лимфомы, Т-клеточные опухоли определяются в 5–6 % случаев [21–23]. Для определения тактики терапии и верификации диагноза используют иммунофенотипирование опухолевых клеток. При ИГХ-исследовании обычно выявляются В-клеточные маркеры: CD19, CD20, CD22 с возможной коэкспрессией Т-клеточных маркеров (CD5). На-

личие антигена CD45 позволяет дифференцировать ДВККЛ ЦНС от глиомы и метастазов карциномы. Обычный иммунофенотип при ДВККЛ ЦНС характеризуется как: CD10⁺, CD20⁺, CD79a⁺, PAX-5⁺, BCL-2⁺, BCL-6⁺, MUM1/IRF4⁺, а маркер клеточной пролиферации Ki-67 составляет 90 %. Наличие экспрессии гена *BCL-6* ассоциировано с увеличением общей выживаемости (ОВ) и, возможно, является важным прогностическим маркером [24].

Важной особенностью первичных лимфом ЦНС является неспособность метастазировать за пределы пораженных структур. Нодальные и экстра nodальные НХЛ редко поражают головной и спинной мозг, наиболее часто в ЦНС метастазируют ДВККЛ с первичной локализацией в яичке, причины этого до конца не известны [25]. Именно поэтому для уточнения диагноза ДВККЛ ЦНС необходимо проведение комплексного обследования больного: компьютерная томография всех лимфоидных областей, выполнение стерильной пункции и трепанобиопсии костного мозга с цитологическим, гистологическим, цитогенетическим и иммунофенотипическим исследованиями, ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек у мужчин.

Алгоритм диагностики ДВККЛ ЦНС представлен на рис. 2 и в табл. 1 [26–28].

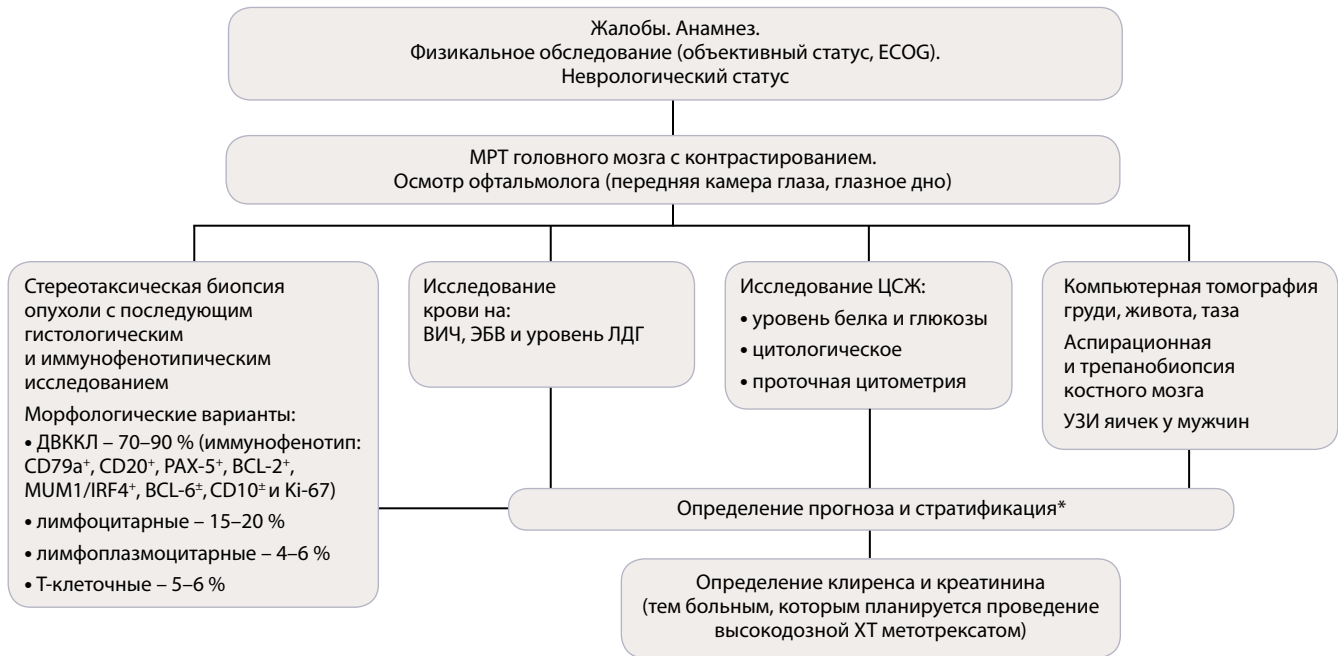
Таблица 1. Определение групп риска ДВККЛ ЦНС [28]

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

Стадирование и прогноз

Прогноз у больных ДВККЛ ЦНС заметно различается [28, 29]. Медиана выживаемости больных, которым не может быть проведена ХТ, составляет всего 6 нед [29]. У пациентов, получавших только лучевую терапию (ЛТ), медиана выживаемости достигает 12 мес, а при применении наиболее успешных схем ХТ до 60 мес (рис. 3) [30, 31]. Международный прогностический индекс (IPI – International Prognostic Index), используемый для прогноза и течения заболевания у больных НХЛ (прежде всего ДВККЛ), в случае с ДВККЛ ЦНС не может быть применен, так как опухоль изначально локализована экстра nodально.

Е.М. Bessell et al. в 2004 г. предложили систему Nottingham/Barcelona, включающую 4 группы риска от 0 до 3 и основанную на таких параметрах, как: возраст старше 60 лет, состояние по шкале ECOG > 2, мультифокальный характер поражения. Эта прогностическая система была ретроспективно применена для 77 больных ДВККЛ ЦНС, получавших лечение



* — факторы риска: возраст старше 60 лет; статус по шкале ECOG > 1; повышенный уровень ЛДГ; повышение уровня белка в ЦСЖ; вовлечение в процесс глубоких структур головного мозга. При неблагоприятном значении каждому из этих параметров присваивается 1 балл.

Рис. 2. Алгоритм диагностики ДВККЛ ЦНС

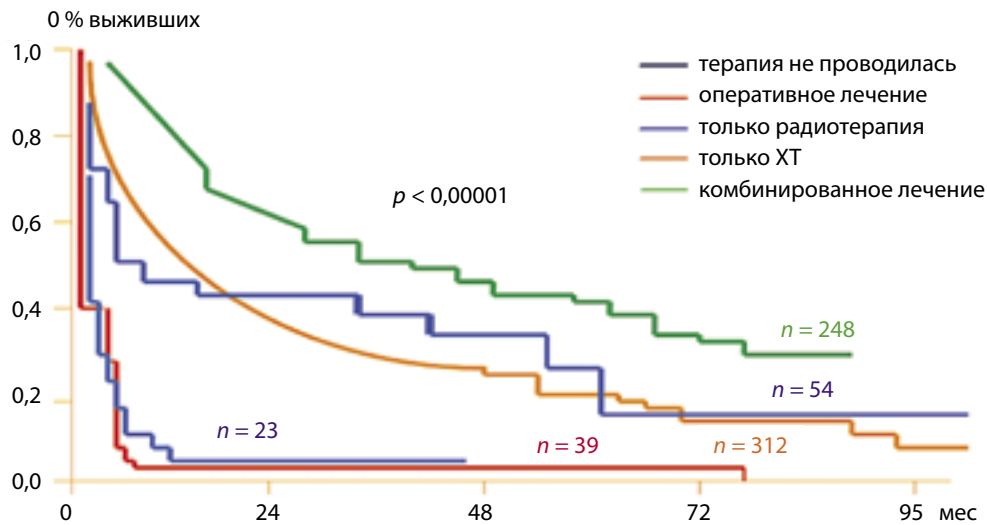


Рис. 3. ОВ больных первичной ДВККЛ ЦНС при различных вариантах терапии [31]

по схеме BVAM (кармустин, винкристин, цитарабин и метотрексат) или CHOD (циклофосфан, доксорубицин, винкристин, дексаметазон)/BVAM и тотальное облучение головного мозга. Медиана выживаемости в группах 0, 1, 2, 3 составила 55, 41, 32 и 1 мес соответственно [32]. Группой ученых (IELSGE) во главе с A.J. Ferreri в 2003 г. была предложена альтернативная система прогнозирования, основанная на таких параметрах, как: возраст старше 60 лет, статус по шкале ECOG > 1, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение уровня белка в ЦСЖ, вовлечение в процесс глубоких структур головного мозга. Система

была апробирована в 23 центрах на 378 больных ДВККЛ ЦНС без иммунодефицита. Было выделено 3 группы риска: высокая (4–5 параметров), средняя (2–3) и низкая (0–1). Двухлетняя ОВ составила 15 %, 48 % и 80 % соответственно [28]. L.E. Abrey et al. в 2006 г. предложили для прогноза ОВ разделить больных на 3 группы, принимая во внимание только возраст и статус по шкале Карновского: больные моложе 50 лет; старше 50 лет и статус по шкале Карновского больше 70; старше 50 лет и статус ниже 70 баллов [33].

В настоящий момент активно ведется поиск возможных тканевых биомаркеров для прогноза течения

ДВККЛ ЦНС. Экспрессия протоонкогена *BCL-6* определяется в большинстве случаев ДВККЛ ЦНС (22–100 %) и ассоциирована с увеличением выживаемости. Достоверно доказано увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ больных ДВККЛ ЦНС при наличии экспрессии *BCL-6* [24].

Лечение

В терапии ДВККЛ ЦНС используют все способы, применяющиеся для лечения системных форм НХЛ: кортикостероиды, ХТ и ЛТ (табл. 2). Оптимального метода лечения в зависимости от клинико-морфологического варианта опухоли на данный момент не существует.

Таблица 2. Методы лечения первичной ДВККЛ ЦНС (ответ на терапию, ВБП и ОВ)

Исследование	Число больных	Режим лечения	Ответ на терапию % (ЧО и ПО)	ВБП (мес)	ОВ (мес)
ЛТ Nelson et al., 1992 [34] Shibamoto et al., 2005 [35]	41 132	40 Гр КО + 20 Гр 50 (8–74) Гр	50 ДО	ДО ДО	12,2 18
ЛТ + ПХТ Schultz et al., 1996 [36]	52	CHOD + 41,4 Гр КО + 18 Гр	ДО	ДО	16,1
Abrey et al., 2000 [21]	52	MPV (MTX 3,5 г/м ²) цитарабин (3 г/м ²) IT MTX ± 45 Гр КО	94	ДО	60
Ferreri et al., 2001 [37]	13	MPV (MTX 3 г/м ²) + 36–45 Гр КО	92	ДО	25
DeAngelis et al., 2002 [38]	102	MPV (MTX 2,5 г/м ²) + IT MTX + 36–45 Гр КО	94	24	36,9
Poortmans et al., 2003 [39]	52	MTX (3 г/м ²)/тенипозид/кармустин + IT MTX + IT цитарабин + 40 Гр КО	81	ДО	46
Moreton et al., 2004 [40]	8	IDARAM (MTX 2 г/м ²) + IT MTX + IT цитарабин + 40 Гр КО	90	ДО	ДО
Omuro et al., 2005 [41]	17	MTX (1 г/м ²)/тенипозид/прокарбазин + IT MTX + 41,4 Гр КО	88	18	32
Shah et al., 2007 [42]	30	MTX (3,5 г/м ²)/ритуксимаб/прокарбазин/винкристин/цитарабин + 23 Гр (ПО); 45 (ЧО)	77	40	2-летняя, 67%
Ferreri et al., 2009 [43]	40 + 39	MTX (3,5 г/м ²) ± Ara-C + ЛТ	MTX, 41; + Ara-C, 69 %	3-летняя: MTX, 32 %; + Ara-C, 46 %	3-летняя: MTX, 21 %; + Ara-C, 38 %
ПХТ Abrey et al., 2000 [21] [†]	22	MPV (MTX 3,5 г/м ²) + цитарабин (3 г/м ²) + IT MTX	ДО	ДО	33
Pels et al., 2003 [44]	65	MTX (5 г/м ²) + цитарабин (3 г/м ²) + ифосфамид/винкалкарлоид/циклофосфамид + IT MTX + IT цитарабин	71	21	50
Hoang-Xuan et al., 2003 [45] [†]	50	MTX (1 г/м ²) + ломустин/прокарбазин + IT MTX + IT цитарабин	48	40	14,3
Высокодозный MTX Batchelor et al., 2003 [46]	25	MTX (8 г/м ²)	74	12,8	22,8
Herrlinger et al., 2002 [47], 2005 [48]	37	MTX (8 г/м ²)	35,1	10	25
MTX интраартериально Angelov et al., 2009 [49]	149	MTX интраартериально	82	1,8 года; 5-летняя, 31 %	3,1 года; 8,5 года, 25 %
Высокодозная ХТ + аутоТПСК Colombat et al., 2006 [50]	25	Высокодозная ХТ + аутоТПСК	84	4-летняя, 46 %	4-летняя, 64 %
Montemurro et al., 2006 [51]	23	Высокодозная ХТ + аутоТПСК	83	17	20

Примечание. КО — краниальное облучение; ЧО — частичный ответ; ПО — полный ответ; ДО — данные отсутствуют; MPV — метотрексат, прокарбазин, винкристин; MTX — метотрексат; Ara-C — цитозин-арабинозид; IT — интратекально; IDARAM (идарубицин, дексаметазон, цитарабин, метотрексат); аутоТПСК — аутооттрансплантация периферических стволовых клеток; [†] — больные старше 60 лет.

Международная группа по изучению первичных лимфом ЦНС (International PCNSL Collaborative Group) для возможности определения оптимального метода терапии предложила рекомендации по критериям оценки ответа на лечение, которые представлены в табл. 3 [52].

Оперативное лечение

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

Лучевая терапия

Вплоть до начала 90-х годов прошлого века ЛТ являлась стандартом в лечении ДВККЛ ЦНС. Учитывая мультифокальность поражения, оптимальный режим ЛТ включал в себя краниальное облучение (КО) в дозе не менее 40 Гр и локальное облучение опухоли в дозе 20 Гр. В многоцентровом исследовании применение ЛТ в виде КО (36–40 Гр) позволило добиться 90 % ответа на терапию (50 % полных ответов), однако рецидив возник у 61 % больных, а медиана выживаемости составила всего 11,6 мес [34]. В обзоре японских исследователей сообщается о 132 пациентах, у которых применялось КО, медиана ОВ составила 18 мес, а 2-летняя выживаемость зарегистрирована у 39 % больных [35].

Основным недостатком ЛТ остается ее выраженная нейротоксичность, чаще всего проявляющаяся деменцией, атаксией, недержанием мочи и лейкоэнцефалопатией [30, 53, 54].

В случае очагового поражения лимфомой головного мозга возможно применение такого метода ЛТ,

как стереотаксическая радиохирургия. Стереотаксическая радиохирургия представляет собой подведение значительной дозы ионизирующего излучения к относительно небольшому объему патологической ткани за 1 сеанс без трепанации черепа с применением стереотаксической фиксации (рама или маска) и трехмерного планирования. «Золотым стандартом» стереотаксической радиохирургии в настоящее время является применение установки «Гамма-нож», при которой ионизирующая энергия гамма-квантов выделяется при распаде ^{60}Co . Этот метод является более эффективным и достаточно безопасным для лечения ДВККЛ ЦНС в сравнении с традиционными методами ЛТ. Он позволяет сохранять на высоком уровне качество жизни больных и уменьшать вероятность развития различных неврологических нарушений после лечения.

Учитывая краткосрочную эффективность и высокую вероятность развития нейротоксичности ЛТ, она не получила широкого применения в качестве метода первой линии терапии у больных ДВККЛ ЦНС, за исключением случаев паллиативной терапии, терапии спасения или дополнения к ХТ.

Кортикостероиды

Как и многие лимфопролиферативные заболевания, ДВККЛ ЦНС в большинстве случаев чувствительны к терапии глюкокортикостероидами, иногда до полного исчезновения очага опухоли [55]. Эффективность терапии можно наблюдать уже через 48 ч от начала лечения. Однако ремиссии после терапии кортикостероидами не длительны, а рецидивы возникают в короткие сроки, медиана ОВ колеблется в пределах 12–18 мес, а 5-летняя выживаемость составляет 18–35 % [56]. При этом терапия глюкокортикостероидами до верификации диагноза зачастую вызывает трудности в его постановке. Для предотвращения ложноотрицательных результатов био-

Таблица 3. Критерии оценки ответа на проводимое лечение (для клинических исследований) [52]

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

псию опухоли необходимо проводить до начала терапии глюкокортикостероидами.

Химиотерапия

Применение ХТ для лечения ДВККЛ ЦНС затруднено наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и необходимостью обеспечить проникновение цитостатических препаратов в ткань и оболочки головного и спинного мозга. На данный момент доказана высокая эффективность использования высоких доз метотрексата, которая обусловлена его трехфазным плазменным клиренсом с хорошим проникновением через ГЭБ. Оптимальная доза метотрексата должна составлять более 1 г/м² (максимальная дозировка составляет 8 г/м²) и вводиться путем длительных внутривенных инфузий (3 ч и более) с поддержкой лейковорином и повторением введений каждые 2–3 нед (вводимая доза метотрексата должна определяться индивидуально и зависит от уровня клиренса креатинина и индекса коморбидности пациента) [57–59]. МоноХТ высокими дозами метотрексата обсуждается как стандарт лечения ДВККЛ ЦНС. В исследование New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) были включены 25 пациентов с ДВККЛ ЦНС, которые в качестве терапии получали моноХТ метотрексатом (8 г/м²). Частота общего ответа на терапию составила 74 %, медиана ОВ — 22,8 мес, а ВБП — 12,8 мес [46]. Аналогичное исследование в Германии показало худшие результаты. Исследование было закрыто еще до завершения, так как только 30 % из 37 больных достигли полного ответа, медиана ВБП составила 10 мес, а ОВ — 25 мес [47, 48]. Эффективность высоких доз метотрексата может быть улучшена комбинированием с другими цитостатическими препаратами, проникающими через ГЭБ. В исследовании L.E. Abrey et al. в 2000 г. 22 больных получили режим МРV (метотрексат, прокарбазин, винкристин) + цитарабин + интратекальное введение метотрексата и 12 больных получили такой же режим в комбинации с КО в дозе 45 Гр. Медиана ОВ в обеих группах оказалась одинаковой (33 и 32 мес соответственно), но пациенты, получавшие дополнительно КО, погибали преимущественно от последствий нейротоксичности, а 2-я группа — от прогрессирования лимфомы. Частота развития деменции в группе, получившей ХТ + КО, составила 83 % против 5 % в группе больных, получавших только ХТ [21].

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) сообщила о применении ХТ у 50 больных ДВККЛ ЦНС старше 60 лет. Протокол лечения включал высокие дозы метотрексата (1 г/м²), ломустин, прокарбазин, метилпреднизолон и интратекальные введения метотрексата и цитарабина. У 42 % больных получен полный ответ и у 6 % частичный ответ. Медиана ОВ составила 14 мес. Отсроченная нейротоксичность III–IV степени возникла в 12 % случаев [45].

H. Pels et al. в 2003 г. доложили о результатах II фазы пилотного исследования применения режима по-

лихимиотерапии (ПХТ), включающего высокие дозы метотрексата (5 г/м²), цитарабин, ифосфамид, винка-алкалоид, циклофосфамид и интратекальные инфузии метотрексата и цитарабина. В исследование были включены 65 пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ ЦНС, 35 из которых были в возрасте старше 60 лет. У 61 % больных был достигнут полный ответ и у 10 % — частичный. ОВ составила 50 мес, но у больных старше 60 лет она была значительно короче по сравнению с более молодыми (5-летняя выживаемость 19 % против 75 %) [44].

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

Химиолучевая терапия

Результаты лечения ДВККЛ ЦНС ХТ и ЛТ инициировали ряд клинических испытаний их комбинированного применения. По данным L.E. Abrey et al., у больных ДВККЛ ЦНС в результате применения режима МРV (метотрексат 3,5 г/м²) + цитарабин (3 г/м²) с интратекальным введением метотрексата и последующим КО в дозе 45 Гр было зарегистрировано 94 % полных и частичных ответов и медиана ОВ 60 мес [21].

По результатам многоцентрового исследования RTOG 93–10, в которое были включены 102 пациента с впервые диагностированной ДВККЛ ЦНС, получавших режим МРV (метотрексат 2,5 г/м²) с интратекальным введением метотрексата и последующим КО (36–45 Гр), 58 % больных достигли полного ответа и 36 % — частичного. ВБП составила 24 мес, а ОВ — 37 мес [38].

P.M. Poortmans et al. предложили применение режима метотрексат (3 г/м²) / тенипозид/кармустин с интратекальными инфузиями метотрексата и цитарабина с предшествующим КО (40 Гр). Частота общего ответа на лечение у 52 больных составила 81 %, а медиана ОВ — 46 мес. Однако эти хорошие результаты были сопряжены с высокой острой токсичностью ХТ и летальностью на уровне 10 %. И кроме того, пациенты старше 65 лет, у которых, как известно, изначально был плохой прогноз, были исключены из исследования [39].

G.D. Shah et al. проанализировали эффективность режима метотрексат (3,5 г/м²) / ритуксимаб/прокарбазин/винкристин/цитарабин с последующим КО в суммарной дозе 23 Гр. В случае достижения полного ответа консолидацию проводили ХТ, а при достижении частичного ответа проводили КО (45 Гр). Частота общего ответа на проводимую терапию составила 93 %, а медиана общей ВБП была на уровне 57 %. При медиане наблюдения 37 мес не было зафиксировано ни одного случая нейротоксичности [42].

По результатам II фазы рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение применения высокодозного метотрексата ($3,5 \text{ г/м}^2$) и комбинации высоких доз метотрексата ($3,5 \text{ г/м}^2$ в день 1) с цитарабином (2 г/м^2 дважды в сутки во 2-й и 3-й дни), в 1-й группе (39 больных) частота общих ответов составила 40 %, а во 2-й группе (40 больных) — 69 % (после 3 курсов ХТ все больные получили КО). Однако в группе получавших комбинированную ХТ (метотрексат + цитарабин) частота гематологической токсичности III–IV степени была на уровне 92 %, тогда как в группе получавших метотрексат в монорежиме частота токсичности составила всего 15 %. Летальность из-за побочных эффектов ХТ в группе больных, получивших комбинированную ХТ, составила 10 %. Трехлетняя ОВ в 1-й группе — 21 %, во 2-й группе — 38 %, ВБП — 32 % и 46 % соответственно [43].

Аутологичная трансплантация гемопозитических стволовых клеток

В 2003 г. L.E. Abrey et al. сообщили о 28 случаях применения режима индукции высокими дозами метотрексата и цитарабина и последующей программой BEAM с поддержкой гемопозитическими стволовыми клетками. Медиана ВБП составила 9,3 мес [60]. Ph. Colombat et al. применяли режим MVBP с последующим кондиционированием BEAM и аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток у больных, ответивших на терапию. Семнадцать из 25 больных ответили на терапию, при медиане наблюдения 34 мес 4-летняя ОВ и ВБП составили 46 % и 64 % соответственно [50].

Интраартериальное введение цитостатиков

Альтернативной стратегией введения цитостатических препаратов, минуя ГЭБ, для достижения высоких концентраций в тканях головного мозга и опухоли является обратимое фармакологическое разрушение ГЭБ. Транзиторное разрушение ГЭБ проводится под общей анестезией и достигается путем интраартериального введения гипертонического раствора маннитола. N.D. Doolittle et al. в 2000 г. оценили эффективность и безопасность комбинированного режима интраартериального введения маннитола и ХТ. У 75 % из 53 больных ДВККЛ ЦНС был достигнут полный ответ на терапию, выживаемость в этом исследовании не оценивалась [61]. L. Angelov et al. в 2009 г. представили результаты многоцентрового исследования интраартериального введения метотрексата у больных ДВККЛ ЦНС. Из 149 пациентов полного ответа удалось добиться у 58 % больных, а медиана ОВ составила более 3 лет [49]. Манипуляция нарушения проницаемости ГЭБ остается технически трудновыполнимой, имеет ряд противопоказаний и большое количество побочных эффектов из-за необходимости ее выполнения под общей анестезией, поэтому этот метод лечения пока не получил широкого распространения.

Инtrateкальное введение химиопрепаратов

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

Первые клинические испытания у больных ДВККЛ ЦНС были представлены Н. Schulz et al. в 2004 г. Ритуксимаб вводился инtrateкально в дозировке 10, 25 и 50 мг. Каких-либо значимых побочных эффектов не отмечалось, 4 пациента из 6 достигли полного ответа, 1 — частичного, и у 1 пациента отмечалось прогрессирование [62]. В 2007 г. появилось сообщение о внутрижелудочковом введении ритуксимаба у больных ДВККЛ ЦНС при помощи резервуара Оммая. Максимально переносимая доза ритуксимаба составила 25 мг, у 6 из 10 пациентов был достигнут цитологический ответ (ответ оценивали по отсутствию клеток опухолевого клона в ЦСЖ по данным проточной цитометрии), у 4 больных отмечен полный ответ [63].

Описание клинических случаев

Представляем собственный опыт лечения больных ДВККЛ ЦНС с применением комбинированной высокодозной ХТ (метотрексат + ритуксимаб) и инtrateкального введения ритуксимаба.

Больная К., 73 лет, поступила в ноябре 2009 г. в состоянии средней тяжести, сознание ясное, ориентация затруднена, выраженные мнестические нарушения (ECOG — 3). В течение осени 2009 г. появились затруднения в управлении правой рукой, затем слабость в правой руке и ноге, мнестические нарушения. На компьютерной томографии (КТ) и МРТ головного мозга в сентябре 2009 г.: обнаружены множественные объемные образования головного мозга. На МРТ головного мозга в октябре 2009 г.: МР-картина объемного патологического образования в области мозолистого тела с распространением суправентрикулярно. МР-картина внеканальной невриномы VIII пары слева. Осмотр офтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз. Пресбиопия. Гистологическое исследование биопсии опу-

холи мозга от 20.10.2009: гистологическое строение опухоли головного мозга и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют ДВККЛ. Антитела к ВИЧ — 1, 2: отрицательно. Уровень ЛДГ — 3,39 мккат/л (норма до 3 мккат/л). КТ органов грудной и брюшной полости в сентябре 2009 г.: лимфаденопатия не определяется. Миелограмма: данных за поражение костного мозга опухолевыми клетками не получено. На основании указанных данных установлен диагноз: первичная ДВККЛ ЦНС с поражением мозолистого тела. Высокая группа риска — IV (IELSGE). Проведено 4 курса высокодозной ХТ метотрексатом (4 г/м^2) с поддержкой лейковорином и ритуксимабом (дозировка при первой инфузии 375 мг/м^2 , все последующие инфузии — 500 мг/м^2) с интратекальным введением метотрексата (15 мг), цитозара (50 мг), дексаметазона (4 мг) и ритуксимаба (25 мг). В январе 2010 г. констатируется полная ремиссия, однако у больной сохранялись выраженные признаки энцефалопатии III степени с низким общесоматическим статусом, приведшим к инфекционным осложнениям в виде пролежней и смерти больной в мае 2010 г.

Больная М., 73 лет, поступила в декабре 2009 г. в тяжелом состоянии, сознание ясное, затрудненная ориентация, мнестические нарушения и мнестическая афазия (ECOG — 3). В течение лета 2009 г. отметила снижение веса на 20 кг, в октябре 2009 г. нарушение ориентации, амнезия. В середине ноября 2009 г. картина острого нарушения мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне. На МРТ головного мозга: сагиттально в проекции задних отделов мозолистого тела определяется объемное образование солидной структуры, неоднородного МР-сигнала, выраженно увеличивающее в размерах пораженные отделы мозолистого тела, с признаками парасагиттального распространения в обе теменные доли, с явлениями выраженного периферического отека, размеры образования $6,3 \times 3,6 \times 2,8 \text{ см}$. При гистологическом и ИГХ-исследовании: гистологическое строение опухоли головного мозга соответствует ДВККЛ. CD20, CD79a (+++), CD3⁻, Ki-67⁻, 85 %. Антитела к ВИЧ — 1, 2: отрицательно. На КТ органов грудной и брюшной полости, таза: лимфаденопатии не выявлено. Миелограмма: данных за поражение костного мозга лимфомой не получено. На основании проведенного обследования верифицирован диагноз: первичная ДВККЛ ЦНС с поражением мозолистого тела. Средняя группа риска — III (IELSGE). Начат курс высокодозной ХТ метотрексатом (4 г/м^2) с поддержкой лейковорином и ритуксимабом (дозировка при первой инфузии 375 мг/м^2 , все последующие инфузии — 500 мг/м^2) с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитозар, дексаметазон) и ритуксимаба (25 мг). На фоне проводимой ХТ развился геморрагический инсульт, приведший к летальному исходу на 13-й день госпитализации (29 декабря 2009 г.).

Больной П., 63 лет, в начале января 2006 г. стал отмечать эпизоды дезориентации, затруднения в управлении машиной. На МРТ от 22.01.2006: определяется опу-

холь в правой лобной доле с нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами $57 \times 42 \times 33 \text{ мм}$ (рис. 4а). 23.11.2006 по неотложным показаниям в связи с гипертензионно-дислокационным синдромом выполнена операция удаления опухоли. Гистологическое и ИГХ-исследование опухоли: CD20⁺, CD79a⁺, CD3⁻, TdT⁻, LCA⁺, Ki-67⁺ (около 50 % опухолевых клеток). Диффузная крупноклеточная лимфома. В-клеточный фенотип. Антитела к ВИЧ — 1, 2: отрицательно. КТ органов грудной и брюшной полости от 06.12.2006: лимфаденопатия не выявлена. Данных за патологические изменения органов брюшной полости не получено. Цитологическое исследование ликвора 07.12.2006 — 11.01.2007: белок 0,165–0,495 г/л, цитоз 7–17/3. На основании данных исследования установлен диагноз: первичная ДВККЛ ЦНС с поражением правой лобной доли. Проведено 6 курсов ХТ метотрексатом в дозировке $3,5 \text{ г/м}^2$ с поддержкой лейковорином. 16.03.2007 констатируется полная ремиссия. При контрольных обследованиях в августе, декабре 2007 г., марте, июне 2008 г. данных за рецидив не получено. Однако при иммунофенотипировании ликвора методом проточной цитометрии выявлялась минимальная остаточная болезнь.

В течение первой половины октября 2008 г. начала беспокоить неустойчивость походки. На МРТ от 17.10.2008: определяется объемное образование правой затылочной доли $37 \times 66 \times 45 \text{ мм}$ (рис. 4б). Констатируется первый поздний рецидив с поражением правой затылочной доли. Проведено 2 курса иммуноХТ: метотрексат (8 г/м^2) с поддержкой лейковорином и ритуксимабом (500 мг/м^2); терапия нейролейкоза: метотрексат 15 мг, цитозар 50 мг, дексаметазон 4 мг, ритуксимаб 25 мг (все препараты интратекально). В результате лечения достигнута полная ремиссия. По данным иммунофенотипирования ликвора определялась минимальная остаточная болезнь. Далее проводилась консолидация ремиссии: цитозар $3 \text{ г/м}^2/\text{сут}$, тиотепа $40 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, ритуксимаб 500 мг/м^2 и профилактика рецидива нейролейкоза с ин-

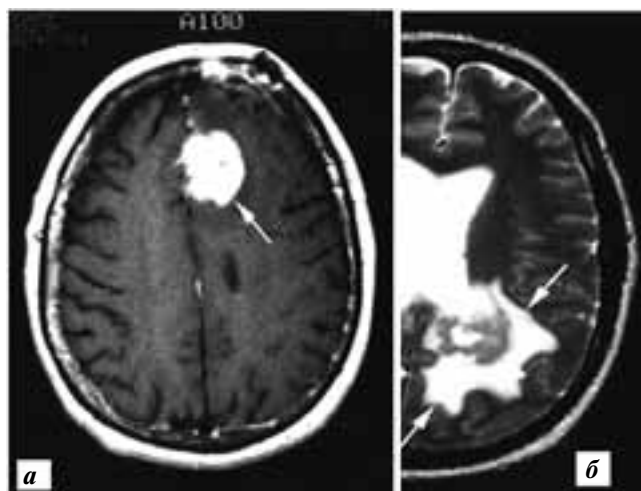


Рис. 4. а — МРТ от 21.06.2006 (дебют заболевания); б — МРТ от 17.10.2008 (рецидив)

тратекальным введением ритуксимаба (25 мг). С января 2009 г. проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозировке 500 мг/м² и профилактика нейролейкоза. В феврале 2009 г. произведена заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСК). От проведения высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией ГСК больной отказался. Продолжена поддерживающая терапия: ритуксимаб 500 мг/м² внутривенно с интратекальным введением ритуксимаба в дозе 25 мг на введение (периодичность 1 раз в 3 мес). Суммарно проведено 5 курсов. При контрольных обследованиях (последнее в апреле 2010 г.) сохранялась полная ремиссия заболевания. В июне 2010 г. больной перенес 3 последовательных ишемических инсульта без признаков рецидива лимфомы, которые привели к летальному исходу.

Больная С., 55 лет, поступила в начале февраля 2012 г. в относительно удовлетворительном состоянии, с жалобами на эпизодическую головную боль. Из анамнеза известно, что 3 ноября на фоне полного благополучия возникла слабость в левых верхней и нижней конечностях. При МРТ-исследовании головного мозга от 21.11.2011: в правой теменной доле парасагитально определяется объемное образование, прилежащее к серпу мозга, неоднородной структуры, размеры образования 44 × 31,6 × 33,2 мм, с выраженным перифокальным отеком. 28.12.2011 было выполнено оперативное вмешательство: костно-пластическая трепанация черепа в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной доли. МРТ головного мозга от 29.12.2011: 2 объемных образования правой височной доли. Гистологическое исследование опухоли головного мозга: при ИГХ-исследовании все опухолевые клетки обнаруживают сильную мембранную экспрессию пан-В-клеточного антигена CD20, интенсивную цитоплазматическую — BCL-2 протеина и слабую ядерную — Mib1. Не экспрессированы атипичными клетками Т-линейный антиген CD5, CALLA CD10. Антиген пролиферативной активности Ki-67 экспрессирован в ядрах примерно 40 % атипичных клеток. Гистологическое строение опухоли головного мозга и иммунофенотип опухолевых клеток соответствует ДВККЛ. При поступлении проведено дообследование: МРТ головного мозга от 10.02.2012 — определяются множественные образования в ткани головного мозга, расположение и размеры: в правой височной доле 58 × 32 × 29 мм (косопередне-задний), в правой затылочной доле 8 × 7 × 8 мм, в конвексимальных отделах правой теменной доли парасагитально 13 × 12 × 21 мм (на уровне трепанационного дефекта), вдоль надкраевой извилины левого полушария 9 × 9 × 9 мм, в левом полушарии мозжечка 27 × 11 × 11 мм. Антитела к ВИЧ — 1, 2: отрицательно. Уровень ЛДГ от 09.02.2012 — 3,54 мккат/л. ПЦР-исследование: цитомегаловирус, вирус герпеса 1, 2, 6-го типа, ЭБВ от 15.02.2012 — отрицательно. КТ органов грудной и брюшной полостей, таза от 10.02.2012: данных за патологические изменения органов груди, живота и таза не получено. Данные за лимфаденопатию не получено. Гис-

тологическое исследование костного мозга от 13.02.2012: данных за поражение костного мозга лимфомой нет. Иммунофенотипирование ликвора от 13.02.2012: нет данных за В-клеточное хроническое лимфопролиферативное заболевание в ликворе. Цитологическое исследование ликвора от 13.02.2012: количество 2,3 мл, цвет — бесцветная, прозрачная, белок 1 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л, цитоз 2 × 10⁶/л, лимфоидные клетки 9,0, с — 1,0, макрофаги — 2,0, л — 8,0. На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: первичная ДВККЛ ЦНС с поражением правой теменной, височной, затылочной долей и левого полушария мозжечка. Костно-пластическая трепанация черепа в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной доли. Средняя группа риска — III (IELSGE). С 14.02.2012 начата терапия: высокодозная ХТ метотрексатом (4 г/м²) с поддержкой лейковорином и ритуксимабом (дозировка при первой инфузии 375 мг/м², все последующие инфузии — 500 мг/м²) с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитозар, дексаметазон) и ритуксимаба (50 мг). По данным проведенного обследования после 4 курсов высокодозной ХТ констатирован полный ответ от 10.04.2012. Далее больной планировалось проведение праймирования и сбора ГСК для последующей аутологичной трансплантации, однако при очередной госпитализации 21.04.2012 развилась транзиторная ишемическая атака в бассейне правой средней мозговой артерии. С мая 2012 г. больная находилась под наблюдением гематолога по месту жительства. Катамнестически известно, что в апреле 2013 г. развился рецидив заболевания.

Больной Н., 62 лет, впервые поступил в РосНИИГТ 12 сентября 2011 г. в относительно удовлетворительном состоянии. Анамнестически известно, что болен с октября 2010 г., когда впервые развился эпилептиформный приступ, с постепенным прогрессированием онемения левой руки, плеча, левой половины лица. При МРТ головного мозга от 15.06.2011 выявлено опухолевое образование в правой теменной доле размерами 14 × 19 × 11 мм. КТ органов грудной клетки от 27.05.2011: патологии не выявлено. 21.06.2011 выполнено оперативное вмешательство: костно-пластическая трепанация черепа в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной доли. Гистологическое исследование опухоли головного мозга: CD45⁺, CD20⁺, CD3⁺. Панцитокератины AE1/3 не экспрессируются, CD30⁻. ДВККЛ. С 27.07.2011 по 19.08.2011 по месту жительства проведено 2 курса ХТ по программе: метотрексат 100 мг — 5 дней (в первую госпитализацию) и по 100 мг 3 дня (во 2-ю госпитализацию), с поддержкой лейковорином по 200 мг в обоих случаях. Отмечен продолженный рост опухоли с появлением новых очагов (2) — 1 в левой лобной доле и 1 в левой теменной доле (МРТ от 07.09.2011).

При госпитализации в РосНИИГТ проведено дообследование: морфологическое исследование костного мозга от 13.09.2011 — данных за поражение костного мозга не выявлено. Цитологическое исследование ликвора от 21.09.2011: количество 2,0 мл, цвет — бесцветная, про-

зрачная, белок — 0, цитоз — 1×10^6 /л, лимфоидные клетки 4, моноциты/макрофаги 6, всего 10 клеток. УЗИ яичек от 21.09.2011: патологических изменений не выявлено. Антитела к ВИЧ — 1, 2: отрицательно. Уровень ЛДГ от 13.09.2011 — 3,35 мккат/л. ПЦР-исследование: цитомегаловирус, вирус герпеса 1, 2, 6-го типа, ЭБВ от 13.09.2011 — отрицательно. На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: первичная ДВККЛ ЦНС с поражением правой теменной доли. Костно-пластическая трепанация черепа в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной доли. Средняя группа риска — III (IELSGE). С 21.09.2011 начата терапия: высокодозная ХТ метотрексатом (4 г/м^2) с поддержкой лейковорином и ритуксимабом (дозировка при первой инфузии 375 мг/м^2 , все последующие инфузии — 500 мг/м^2) с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитозар, дексаметазон) и ритуксимаба (25 мг). Контрольная МРТ головного мозга от 16.12.2011: кистозно-глиозные изменения правой лобно-теменной области. По данным проведенного обследования после 2 курсов высокодозной ХТ констатирован полный ответ от 16.12.2011. Суммарно проведено 4 курса высокодозной ХТ метотрексатом. При госпитализации в апреле проведено праймирование и сбор ГСК (циклофосфан $1,5 \text{ г/м}^2$ + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) для последующей аутологичной трансплантации. 23.05.2012 выполнена аутологичная трансплантация ГСК, всего инфузирвано $2,07 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ -клеток, режим кондиционирования «R-BEAM». Постцитостатический период: нейтропения IV степени ($\text{D}+3 - \text{D}+8$) до $0,0 \times 10^9/\text{л}$ в $\text{D}+7$; тромбоцитопения IV степени ($\text{D}+5 - \text{D}+8$) до $5 \times 10^9/\text{л}$ в $\text{D}+7$; неосложненное течение (без кожного геморрагического синдрома); биохимической токсичности не отмечено. В настоящее время больной находится под наблюдением гематолога по месту жительства, по данным последнего контрольного обследования (февраль 2013 г.) сохраняется полный ответ.

Обсуждение

У большинства больных НХЛ дебютируют поражением висцеральных или периферических лимфатических узлов, однако в последнее время отмечается значительное увеличение числа больных экстра nodальными НХЛ, в большей степени НХЛ желудочно-кишечного тракта и лимфом ЦНС.

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

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

Единой одобренной программы лечения и четких рекомендаций по ведению больных ДВККЛ ЦНС

к настоящему времени не существует. С полной уверенностью можно заключить, что хирургическое лечение и предшествующая терапия глюкокортикостероидами несущественно влияют на выживаемость больных, а ЛТ в монорежиме не является терапией выбора, за исключением случаев паллиативной терапии.

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

Принимая во внимание иммунофенотип лимфом ЦНС ($\text{CD}20^+$ ДВККЛ в 70–90 % случаев), применение специфических моноклональных антител выглядит вполне оправданно. Внутривенные инфузии ритуксимаба в обычных дозировках (375 мг/м^2) не позволяют добиться необходимой концентрации препарата в спинномозговой жидкости, что требует увеличения дозы вводимого препарата до 500 мг/м^2 и его интратекального введения (безопасная доза составляет 25 мг на 1 введение). Путем интратекального введения достигается значительно более выраженный и целенаправленный эффект. Проведенные клинические испытания и собственный опыт интратекального применения ритуксимаба позволяют исключить какие-либо значимые побочные эффекты, связанные с введением ритуксимаба в интратекальное пространство и его нейротоксичность. Комбинирование общепринятых схем ПХТ с интратекальным введением ритуксимаба позволяет добиться хороших результатов в виде ответа на терапию у подавляющего большинства больных.

Изучая опыт лечения ДВККЛ ЦНС последних десятилетий, можно с уверенностью отметить существенный прогресс в лечении ранее фатального заболевания. Частота ответов на терапию первой линии увеличилась с 50 до 84–94 %. Вместе с тем продолжительность ВБП и ОВ, несмотря на достигнутые успехи (увеличение с 12–16 мес при хирургическом и лучевом лечении до 2,5–5 лет при высокодозной и ПХТ с интратекальным введением цитостатиков и антител), остается крайне низкой.

Анализ представленных клинических наблюдений позволяет отметить значительные различия полученных результатов при схожем плане исследования и методах лечения. По данным литературы, наиболее вероятной причиной данных несоответствий является значительная неоднородность больных рассматриваемой нозологии, пожилой возраст и выраженная сопутствующая патология, что может приводить к более ранней смерти от энцефалопатии и обострения сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, на фоне полной ремиссии лимфомы.

Наиболее высокие результаты опухолевого ответа получены при применении высокоагрессивной стратегии лечения с включением высокодозной ХТ и аутологичной трансплантации ГСК. При проведении таргетной терапии моноклональными антителами с интратекальным способом введения, соответствующим локализации опухоли, достигаются значительно меньшие риски смерти от осложнений и ухудшения течения сопутствующей патологии при высокой частоте ответа.

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

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

Вторая группа, состоящая из пожилых больных с низким общесоматическим статусом и значимой коморбидностью, должна получать терапию с целью улучшения качества жизни: уменьшения выраженности проявлений заболевания с минимальной токсич-

ностью. Ведущую роль в лечении данной группы больных следует отводить прицельной (таргетной) терапии моноклональными антителами против компонентов опухоли (ритуксимаб и другие антитела) в высоких разовых и курсовых дозах, с улучшением способов доставки с помощью интратекального и внутривенного способов введения.

Заключение

Первичные ДВККЛ ЦНС – самостоятельная группа экстракраниальных опухолей лимфатической системы. Первой линией терапии у этих больных является высокодозная ХТ метотрексатом с последующим КО. Прогноз для больных ДВККЛ ЦНС до настоящего времени остается неудовлетворительным. Неблагоприятными факторами являются: возраст старше 60 лет (в большинстве случаев ДВККЛ ЦНС), мультифокальность поражения, неврологическая симптоматика и наличие предшествующей терапии (глюкокортикостероиды или хирургическая резекция). В случаях высокого риска проведение курса высокодозной ХТ не всегда представляется возможным. Учитывая отсутствие нейротоксичности при интратекальном применении моноклональных антител и достижение ремиссии при комбинировании с метотрексатом в редуцированной дозе, возможно, что этот метод лечения станет альтернативой у пожилых больных ДВККЛ ЦНС. В настоящее время ни один из методов терапии не имеет значительного преимущества над другими, улучшение результатов в будущем возможно будет достигнуто при улучшении стратификации больных и применении риск-адаптированной стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Henry J.M., Heffner R.R.J., Drillard S.H. et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293–302.
- Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988;68:835–53.
- Fine H.A., Mayer R.J. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119:1093–104.
- Blay J.Y., Conroy T., Chevreau C. et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16(3):864–71.
- Ahsan H., Neugut A.I., Bruce J.N. Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA, 1981–1990. *Int J Epidemiol* 1995;24:1078–85.
- Lutz J.M., Coleman M.P. Trends in primary cerebral lymphoma. *Brit J Cancer* 1994;7(16):70.
- Penn I. Development of cancers as a complication of clinical transplantation. *Transplantation Proc* 1977;19:1121.
- Weintraub J., Warnke R.A. Lymphoma in cardiac allotransplant recipients: clinical and histological features and immunological phenotype. *Transplantation* 1982;33:347.
- Hansen P.B., Penkowa M., Kirk O. et al. Human immunodeficiency virus-associated malignant lymphoma in eastern Denmark diagnosed from 1990–1996: clinical features, histopathology, and association with Epstein–Barr virus and human herpes virus. *Eur J Haematol* 2000;64:68–75.
- Bignon Y.J., Clavelou P., Ramos F. et al. Detection of Epstein–Barr virus sequences in primary brain lymphoma without immunodeficiency. *Neurol* 1991;41:1152–3.
- Camilleri-Broet S., Criniere E., Broet P. et al. Auniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006;107:190–6.
- Balmaceda C., Gaynor J.J., Sun M. et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995;38:202–6.
- Brant Zawadzki M., Enzmann D.R. Computed tomographic brain scanning in patients with lymphoma. *Radiology* 1978;129:67–71.
- Herrlinger U., Weller M., Kuker W. Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestation may precede MRI detectability. *Neuroradiology* 2002;44(3):239–44.
- Pagani J.J., Libshitz H.I., Wallace S., Hayman L.A. Central nervous system leukemia and lymphoma: computed tomographic manifestations. *Am J Roentgenol* 1981;137(6):1195–201.
- Spillane J.A., Kendall B.E., Moseley I.F. Cerebral lymphoma: clinical radiological

- correlation. *J Neurosurg Psychiatry* 1982;45:199–208.
17. Whelan M.A., Kricheff I.I. Intracranial lymphoma. *Semin Roentgenol* 1984; 19:91–9.
 18. Jellinger K.A., Paulus W. Primary central nervous system lymphomas – an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;119:7–27.
 19. Murray K., Kun L., Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986;65:600–7.
 20. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H. et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:100–5.
 21. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for Primary CNS Lymphoma: The Next Step. *J Clin Oncol* 2000;12(17):3144–50.
 22. Bashir R., Chamberlain M., Ruby E. et al. T-cell infiltration of primary CNS lymphoma. *Neurology* 1996;46:440.
 23. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958–1998. *Cancer* 1998;74:1383–97.
 24. Braaten K.M., Betensky R.A., de Leval L. et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:1063–9.
 25. Ferreri A.J., Reni M., Zoldan M.C. et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996;77:827–33.
 26. Gerstner E., Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010;67(3):291–7.
 27. Marcus R., Hodson D., Coupland S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intra-ocular lymphoma (PIOL). British Committee for Standards in Haematology, 2009. Pp. 1–33.
 28. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266–72.
 29. Hodson D.J., Bowles K.M., Cooke L.J. et al. Primary central nervous system lymphoma: a single centre experience of 55 unselected cases. *Clin Oncol* 2005;17:185–91.
 30. DeAngelis L.M. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(4):309–18.
 31. Reni M., Ferreri A.J.M., Garancini M.P. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997;8:227–34.
 32. Bessell E.M., Graus F., Lopez-Guillermo A. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: longterm survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):501–8.
 33. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5711–15.
 34. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9–17.
 35. Shibamoto Y., Ogino H., Hasegawa M. et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:809–13.
 36. 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.
 37. Ferreri A.J., Reni M., Dell'Oro S. et al. Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 2001;60:134–40.
 38. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643–8.
 39. Poortmans P.M., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H. et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group phase II trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21:4483–8.
 40. Moreton P., Morgan G.J., Gilson D. et al. The development of targeted chemotherapy for CNS lymphoma – a pilot of the IDARAM regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(4):324–8.
 41. Omuro A.M., DeAngelis L.M., Yahalom J. et al. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: an intent to treat analysis with complete follow-up. *Neurology* 2005;64:69–74.
 42. Shah G.D., Yahalom J., Correa D.D. et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4730–35.
 43. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate vs high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512–20.
 44. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4489–95.
 45. Hoang-Xuan K., Taillandier L., Chinot O. et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2726–31.
 46. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96–07. *J Clin Oncol* 2003;21:1044–9.
 47. Herrlinger U., Schabet M., Brugger W. et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002;51:247–52.
 48. Herrlinger U., Kuker W., Uhl M. et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005;57:843–7.
 49. Angelov L., Doolittle N.D., Kraemer D.F. et al. Blood-brain barrier disruption and intraarterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3503–9.
 50. Colombat Ph., Lemevel A., Bertrand P. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Mar Transpl* 2006;38:417–20.
 51. Montemurro M., Kiefer T., Schuler F. et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:665–71.
 52. Abrey L.E., Batchelor T.T., Ferreri A.J. et al. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for

- primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5034–43.
53. Fitzsimmons A., Upchurch K., Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:689–703.
54. Batchelor T., Loeffler J.S. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281–8.
55. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43(3):237–9.
56. Kikuchi K., Watanabe K., Miura S. et al. Steroid-induced regression of primary malignant lymphoma of the brain. *Surg Neurol* 1996;26:291–6.
57. Hiraga S., Arita N., Ohnishi T. et al. Rapid infusion of high dose methotrexate resulting in enhanced penetration into CSF and intensified tumour response in PCNSL. *J Neurosurg* 1999;91:221–30.
58. Glass J., Gruber M.L., Cher L. et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81(2):188–95.
59. Jahnke K., Korfel A., Martus P. et al.; on the behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G–PCNSL–SG). High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:445–9.
60. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: An intent to treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;21:4151–6.
61. Doolittle N.D., Miner M.E., Hall W.A. et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000;88(3):637–47.
62. Schulz H., Pels H., Schmidt-Wolf I. et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004 Jun;89:753–4.
63. Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1350–6.