

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является редким заболеванием. Она определяется как поражение паренхимы головного или спинного мозга, оболочек мозга, глаза, без признаков системного заболевания.

Частота встречаемости ПЛЦНС за последние два десятилетия возросла в 7-10 раз, как у людей с иммунодефицитом, так и без него. На ПЛЦНС приходится около 4-7% от всех первичных опухолей головного мозга, 2-3% от всех неходжкинских лимфом и 4-6% от всех экстракраниальных лимфом. Медиана возраста больных – 60-65 лет.

Наиболее часто ПЛЦНС поражают больных с ослабленным иммунитетом: так, ПЛЦНС составляют 20% от всех ВИЧ-ассоциированных лимфом. До начала применения антиретровирусной терапии (АРТ), число случаев возникновения ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц постоянно росло. Однако, влияя на количество CD4+ клеток, АРТ может снижать частоту возникновения ПЛЦНС.

Чаще первичные лимфомы головного мозга представлены одиночными или множественными внутримозговыми узлами, которые локализуются в лобной доле (приблизительно в 50% случаев), в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (приблизительно в 40% случаев). В 35% случаев отмечается мультифокальный рост объемного образования. Значительно реже встречаются лептоменингеальный вариант (16%) и поражение спинного мозга (<1%).

Исследования иммунофенотипа показали, что в большинстве случаев (>90%) ПЛЦНС представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ); индолентные В-клеточные лимфомы, лимфобластные лимфомы, Т-клеточные лимфомы и лимфома Ходжкина встречаются крайне редко. Характерной морфологической особенностью ДВКЛ ЦНС является преимущественное расположение опухоли вдоль мозговых сосудов. Зачастую отмечается «пропитывание» лимфоидными клетками стенок сосудов, что обуславливает картину васкулита и возможно поэтому границы опухоли нечеткие, а опухолевые клетки микроскопически определяются в отдалении от макроскопически определяемых очагов поражения.

В настоящее время в структуре лимфом ЦНС отмечается рост доли Т-клеточных лимфом, однако она все равно не превышает 2-5%, что намного меньше, чем у больных с нодальными лимфопролиферативными заболеваниями.

Обследование, стадирование

- Морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение лимфопролиферативного заболевания.

- Консультация невролога, окулиста (детальное неврологическое обследование с описанием неврологического статуса, офтальмологическое обследование с осмотром в щелевой лампе).
- МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования в случае аллергических реакций на контрастное вещество.
- МРТ спинного мозга с контрастированием гадолинием при наличии клиники спинального поражения или положительном цитологическом исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) (дополнительная опция).
- Системное обследование (поиск других очагов, первичной опухоли).
- Общеклинические анализы крови, маркеры гепатитов, ВИЧ.
- Исследование ликвора (при морфологически верифицированном диагнозе не является обязательным исследованием).
- ПЭТ (дополнительная опция).
- Трепанобиопсия (односторонняя) костного мозга.
- У мужчин необходимо проведение ультразвукового исследования яичек для исключения первичной лимфомы яичка.

Для ВИЧ-положительных и других иммунокомпрометированных пациентов также необходимо проведение серологического исследования с определением антител к *Toxoplasma gondii*.

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Золотым стандартом получения гистологического материала является стереотаксическая биопсия образования головного мозга. Методами выбора являются: трепанация черепа с биопсией, удаление образования головного мозга, ламинэктомия с биопсией или удаление образования спинного мозга с последующей биопсией. Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование или проточная цитометрия спинномозговой жидкости малоинформативны и крайне редко могут быть диагностически значимы.

Факторы прогноза

Прогноз для больных ПЛЦНС в целом неблагоприятный. Продолжительность жизни без лечения не превышает 2-3 мес. На сегодняшний день чаще всего используется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS (таб. 1), однако его практическое применение требует дополнительных исследований.

Таблица 1

Прогностический индекс для ПЛЦНС IELGS

Факторы прогноза	Группа риска
Возраст старше 60 лет	0-1 фактор – низкий риск (2-лет. ОВ 80%)
ECOG ≥ 2	2-3 фактора – промежуточный риск (2-лет. ОВ 48%)
Повышение ЛДГ	4-5 факторов – высокий риск (2-лет. ОВ 15%)
Повышение белка в ликворе	
Поражение глубоких структур мозга	

Также могут быть использованы прогностические классы MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), более простые и доступные в применении:

- класс 1: пациенты <50 лет;
- класс 2: пациенты ≥ 50 лет, индекс Карновского ≥ 70 ;
- класс 3: пациенты ≥ 50 лет, индекс Карновского <70.

Статистически значимой зависимости прогноза ПЛЦНС от ее морфологического варианта по данным литературы не отмечено.

Лечение

Стратегия лечения

Без лечения медиана выживаемости больных первичной лимфомой ЦНС ограничена несколькими месяцами.

В связи с редкостью ПЛЦНС, до сих пор существует лишь небольшое количество рандомизированных исследований III фазы по лечению данных больных. В связи с этим оптимальные режимы лечения пациентов с ПЛЦНС до сих пор не разработаны.

Оперативное лечение не рекомендуется, так как попытка тотального удаления лимфомы часто сопровождается повреждением глубинных структур мозга из-за трудности определения границ опухоли во время операции, что приводит к глубокому неврологическому дефициту и инвалидизации пациента.

Стероиды

Большинство пациентов с ПЛЦНС имеют неврологические и психоневрологические симптомы. Признаки повышенного внутричерепного давления и эпилептиформные приступы

встречаются существенно реже. Примерно у 20% больных на момент постановки диагноза ПЛЦНС наблюдается поражение глаз.

Глюкокортикоиды высоко эффективны (около 40%), однако, следует избегать их применения до проведения биопсии, в связи с невозможностью дальнейшей гистологической идентификации опухолей.

Назначение глюкокортикоидов при проведении лечения необходимо для снятия локального отека головного мозга (в зоне опухолевого поражения), что приводит к быстрому улучшению неврологической симптоматики практически у всех пациентов. Обычно применяется дексаметазон.

Лучевая терапия

Облучение всего головного мозга в суммарной дозе 40-50 Гр считается стандартом лечения. К сожалению, несмотря на высокую частоту ответа на лечение (80%), рецидивы возникают практически у всех пациентов, медиана выживаемости составляет 12-18 месяцев. Увеличение доз облучения на ложе опухоли (до 60 Гр) не влияет на частоту возникновения рецидивов и продолжительность жизни больных. Краниоспинальное облучение не увеличило выживаемость, но ассоциировалось со значительной токсичностью, ограничивая возможности применения последующего лекарственного лечения.

Системная терапия

Высокие дозы метотрексата (MTX $\geq 3,5$ г/м²) считаются одним из наиболее эффективных подходов к лечению ПЛЦНС, позволяющим достичь частоту ответов до 40% и продление медианы общей выживаемости.

Получены данные о более высокой эффективности лечения комбинацией MTX с другими препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер: темозоломидом, прокарбазином, этопозидом, ритуксимабом, цитарабином, а также с последующей лучевой терапией (ЛТ). Применение данного подхода привело к существенному увеличению частоты полных ремиссий, а медиана длительности ответа возросла до 2 лет и более.

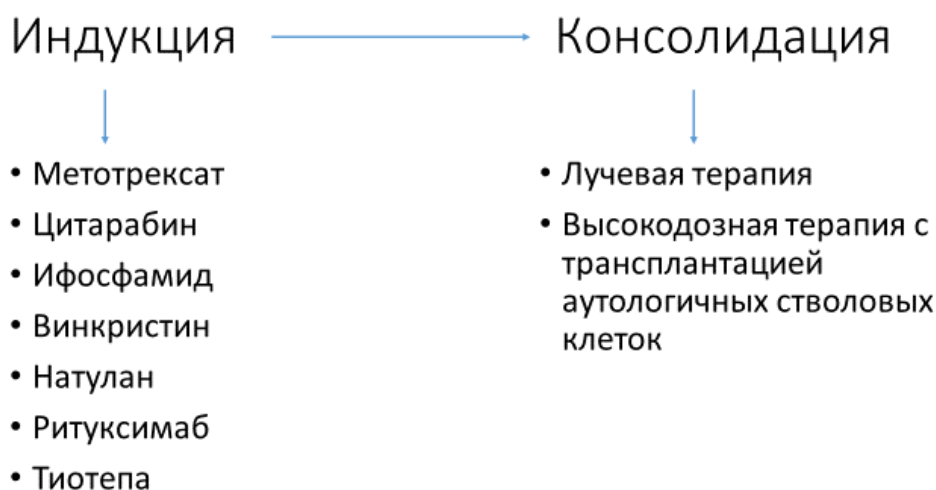
Влияние высоких доз цитарабина (HD-AraC) было определено в исследовании IELSG20. Пациентам назначали четыре курса MTX (3,5 г/м²) отдельно или в сочетании с HD-AraC (2 г/м²) два раза в день в дни 2-3. Добавление HD-AraC привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 18% и 46% ($p = 0,006$), а 3-летняя выживаемость 32% и 46% ($p = 0,07$), соответственно.

Таким образом, добавление HD-AraC к MTX значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС.

Влияние переносимости и эффективности добавления ритуксимаба (R) ± тиотепы к комбинации MTX и HD-AraC было определено в исследовании IELSG32. Пациенты были распределены на три группы: в первой группе назначали четыре курса MTX ($3,5 \text{ г/м}^2$) в сочетании с HD-AraC (2 г/м^2) два раза в день в дни 2-3, во второй группе был добавлен ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 в дни -5 и 0, в третьей группе на день 4 к ритуксимабу, цитарабин и метотрексату добавлялась тиотепа в дозе 30 мг/м^2 . Добавление ритуксимаба и тиотепы привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 23%, 30% и 49% в соответствующих группах, а частота общего ответа составила 53%, 74% и 87% соответственно. Таким образом, добавление ритуксимаба и тиотепы к комбинации цитарабина и метотрексата дополнительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС.

Рисунок 1.

Современные принципы терапии первичных лимфом ЦНС



Добавление к химиотерапии ЛТ рекомендовано для улучшения общей выживаемости пациентов с ПЛЦНС. Сочетание химиотерапии с ЛТ на весь мозг показало очень высокую частоту ответа, но связано с значительным риском нейротоксичности (30% у всех пациентов и 40-50% у пациентов старше 60 лет).

Проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) пациентам с ПЛЦНС демонстрирует обнадеживающие результаты, в основном при применении режимов кондиционирования на основе тиотепы. При медиане наблюдения 63 месяца 5-летняя выживаемость для всех пациентов составила 69%, и 87% для тех, которые завершили ВДХТ. Но со временем у 5 из 30 пациентов развилась лейкоэнцефалопатия.

Осложнения терапии ПЛЦНС

Наиболее распространенный симптом посттерапевтической нейротоксичности – лейкоэнцефалопатия, проявляющаяся когнитивными нарушениями, а также такими серьезными нарушениями, как слабоумие, нарушения походки и недержание мочи. С лейкоэнцефалопатией связана 30% смертность. Основными факторами риска для развития лейкоэнцефалопатии являются ЛТ, возраст старше 60 лет, интратекальная терапия и химиотерапия после ЛТ.

Лечение рецидивов ПЛЦНС

Риск возникновения рецидива для пациентов, получивших комбинированную терапию, составляет примерно 50%. Большинство рецидивов возникает в течение 2 лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможно и более позднее возникновение.

Прогноз при рецидивах опухоли у большинства больных неблагоприятный.

В случае позднего рецидива возможно проведение терапии по ранее выполненной схеме. Некоторые пациенты продолжают демонстрировать чувствительность к лекарственному воздействию. Сообщалось об эффективном применении высоких доз метотрексата (даже для пациентов, уже получавших лечение этим препаратом), цитарабина, комбинации PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин) и высоких доз циклофосфида.

Проведение ЛТ возможно, если ранее она не проводилась.

Нет данных рандомизированных исследований о терапии второй линии. Проведение ВДХТ с аутоТГСК, как правило, является трудноосуществимым в связи с коморбидностью и тяжелым состоянием пациентов. Перспективным является включение данных пациентов в клинические исследования.

Схемы лечения первичных лимфом ЦНС

Монотерапия метотрексатом

- Метотрексат 8000 мг/м² в/в кап. в течение 4 ч
Возобновление лечения на 15 день, всего 8 циклов

или

- Метотрексат 3500 мг/м² в/в кап.
Возобновление лечения на 22 день, всего 4 цикла, с последующей лучевой терапией

R-MPV

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 3500 мг/м² в/в кап., день 2

- Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 2
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (циклы 1, 3, 5)
Возобновление лечения на 15 день

MT-R

- Метотрексат 8000 мг/м² в/в кап. в течение 4 ч, день 1
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., день 3
- Темозоломид 150 мг/м² внутрь, дни 7-11
Возобновление лечения на 15 день

МАТ

- Метотрексат 3500 мг/м² в/в кап., день 1
- Цитарабин 1000 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-3
- Тиотепа 30 мг/м² в/в, день 4
Возобновление лечения на 22 день

Библиография

1. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(suppl.1):43-512.
2. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-8.
3. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011;118:510-522
4. Губкин Н.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., и соавт. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2009;7:85-91
5. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., и соавт. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011;3:50-57
6. Knowels DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:785-820
7. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.
8. Abrey LE, Batchelor T, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-43
9. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer*. 1996;77(5):827-833
10. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:266-272
11. 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(6):1044-9

12. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. 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
13. Ferreri AJ, 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
14. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4570-4
15. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036-47
16. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol*. 2007;85(2):207-211
17. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(7):1141-1145
18. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2010;12(7):736-44
19. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, et al. Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1146-55
20. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-11520
21. Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*. 2002;58(2):175-178
22. Ferreri A, Verona C, Politi L. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):169-75
23. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol*. 2011; 22(suppl. 4):20-23
24. Omuro A, Taillandier L, Chinot O, et al. Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred? *J Neurooncol*. 2011;104(1):323-30
25. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):666-78.
26. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1507-13

