

Неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки

Первичные неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки (НХЛ ТМО) головного и спинного мозга редки, и традиционные представления о них во многом ошибочны. Во-первых, лимфомы ТМО обычно относят к первичным лимфомам центральной нервной системы (ПЛЦНС). Однако это справедливо только в отношении локализации, поскольку клеточное происхождение, биологические особенности, клиническое поведение и прогноз первичных лимфом ТМО и ПЛЦНС совершенно различны. Кроме того, лимфомы ТМО не могут быть отнесены к лимфомам «особых локализаций» (привилегированных в иммунном отношении - мозговая ткань, яички), т. к. ТМО находится за пределами гематоэнцефалического барьера. Во-вторых, лимфомы ТМО головного и спинного мозга, как правило, рассматриваются совместно. Считается, что наиболее распространенным нозологическим вариантом опухоли является лимфома маргинальной зоны MALT-типа. В то же время литературный анализ показывает, что MALT-лимфома является наиболее распространенной опухолью только в краниальной ТМО, в то время как не менее половины лимфом ТМО спинальной локализации представлены диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

НХЛ ТМО краниальной локализации – это крайне редкая нозологическая единица. В отечественной и зарубежной литературе описано не более 100 случаев. F.M. Iwamoto с соавторами в наиболее крупном обзоре литературы озвучивают частоту - 2,4% среди 335 пациентов с первичными лимфомами центральной нервной системы.

Первичная MALT-лимфома ТМО чаще встречается у женщин, в отличие от классических вариантов ПЛЦНС, при которых преобладают пациенты мужского пола. Патогенез НХЛ ТМО до конца не ясен, поскольку ТМО лишена какой-либо лимфоидной ткани. Одно из предположений заключается в том, что основой их развития могут служить воспалительные заболевания ТМО.

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Наиболее распространенные клинические проявления неспецифичны: головные боли, судороги, нарушения координации, спутанность сознания, тошнота, рвота, атаксия. Реже заболевание манифестирует прогрессирующей дисфункцией черепных нервов, нарушением зрения и потерей слуха.

Первичные НХЛ спинальной ТМО представляют собой еще более редкую патологию, в литературе описано не более 50 случаев. В 2013 г. опубликован обзор основных публикаций с 1992 по 2013 гг.: лишь у 38 (22%) больных отмечалось изолированное поражение оболочек спинного мозга (IE стадия). Средний возраст пациентов составил 55,8 лет, без гендерных различий. Наиболее распространенной локализацией являлся грудной отдел спинного мозга (24 случая), на втором месте – поясничный отдел (9 случаев). Клинически лимфомы с поражением оболочек спинного мозга проявляли себя корешковым болевым синдромом. В половине случаев опухоль была представлена ДВКЛ – 19 больных (50%). Второе по частоте место заняла фолликулярная лимфома. Авторы высказывают предположение о связи этих двух вариантов посредством процесса трансформации. Такая характеристика отражает гетерогенность лимфом в зависимости от анатомического участка

поражения. Кроме того, отсутствуют сообщения об одновременном вовлечении оболочек головного и спинного мозга.

Диагностика

Критерии постановки диагноза

Основным методом визуализации при НХЛ твердой мозговой оболочки является МРТ головного и спинного мозга (при противопоказаниях – компьютерная томография). Обязательным является исследование спинномозговой жидкости (частота лептоменингеальных поражений в одном из исследований составила 63%).

Факторы прогноза

Прогноз при MALT-лимфоме ТМО лучше, чем при первичных и вторичных НХЛ с поражением паренхимы головного мозга, и сопоставим с таковым при первичных MALT-лимфомах с поражением желудочно-кишечного тракта: 5-летняя общая выживаемость по отечественным данным составляет 84%, по данным европейских исследований – 86%. Медиана выживаемости без признаков заболевания при спинальных локализациях НХЛ ТМО составляет 25 (от 1 до 84) месяцев и сопоставима с таковой при церебральной локализации.

Лечение

Стандартных лечебных подходов при MALT-лимфоме ТМО не существует из-за редкости патологии. Полная резекция может быть затруднена из-за множественных очагов либо инфильтративного роста. В большинстве случаев после хирургического воздействия проводится адъювантное лечение. Лучевая терапия (ЛТ) является предпочтительным подходом, так как MALT-лимфома обладает высокой радиочувствительностью и требует относительно низких суммарных очаговых доз, что сводит к минимуму риск радиоиндуцированной нейротоксичности.

ЛТ должна проводиться на современных ускорителях электронов тормозным излучением 6 МэВ с применением 3D-планирования и использованием методик конформной ЛТ. Согласно рекомендациям Международной лимфомной группы радиационных онкологов (ILROG) и Международного Комитета по радиационным единицам и измерениям (ICRU 83), в зону облучения (PTV – planning target volume) включается пораженный очаг (согласно данным клинико-лучевого обследования), вокруг которого делается отступ 15 мм (ISRT – involved site radiation therapy). Если ЛТ – единственный метод лечения, то очаг (GTV – gross tumor volume) определяется после диагностической биопсии; если ЛТ следует за системной химиотерапией или оперативным лечением, то GTV оценивается дважды: до первого этапа терапии и до ЛТ, то есть GTV остаточного образования. Суммарная очаговая доза должна составлять 30-36 Гр.

Если при лимфоме ТМО имеется более одного очага, ЛТ надо начинать с облучения всего головного мозга до суммарной дозы 24 Гр и затем добавить на очаги поражения дополнительно 12 Гр.

Высокодозный метотрексат при поражении ТМО не применим. Стандартные схемы ХТ, используемые для системных НХЛ, также не показали преимуществ перед ЛТ и хирургическим методом лечения.

В связи с редкостью патологии для спинальных НХЛ ТМО единого терапевтического подхода также не существует. Применяются комбинации местного и системного воздействия: хирургические вмешательства с декомпрессионной целью сочетаются с иммунохимиотерапией (как правило режимом R-CHOP), интратекальным введением метотрексата и адъювантной ЛТ.

ТМО не защищена гематоэнцефалическим барьером, что объясняет повышенный риск развития системных рецидивов, которые могут возникать и через несколько лет после окончания лечения. Выбор терапии в таких случаях зависит от варианта лимфомы, распространенности и локализации поражения. К наиболее предпочтительным схемам лечения рецидивов лимфом ТМО относятся схемы иммунохимиотерапии RB, R-BAC, R-FC

Лечение проводится в сочетании с обязательным, в случае нейролейкемии, интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона каждые 3 дня до санации ликвора с дополнительными 4 консолидирующими введениями. Пациентам без признаков нейролейкемии целесообразно проведение 4 профилактических интратекальных введений на первых 4 курсах химиотерапии.

Библиография

1. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Том 1, №4, октябрь-декабрь 2008.
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А. Малихова О.А., Сотникова О.П., Суанова З.А. Клинические аспекты MALT-лимфом. Информационный бюллетень «Вестник», №10 (561), октябрь 2009.
3. Abdel Aziz KM, van Loveren HR. Primary lymphoma of Meckel's cave mimicking trigeminal schwannoma: case report. Neurosurgery. 1999;44:859–862
4. Abdullah S, Morgensztern D, Rosado MF, et al. Primary lymphoblastic B-cell lymphoma of the cranial dura mater: a case report and review of the literature. Leuk Lymphoma. 2005;46:1651–1657
5. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:5034–5043
6. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol. 2000;18:3144–3150

7. Altundag MK, Ozisik Y, Yalcin S, et al. Primary low grade B-cell lymphoma of the dura in an immunocompetent patient. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000;19:249–251
8. Amaker BH, Ghatak NR, Jebraili SA, et al. Primary T-cell-rich B-cell lymphoma masquerading as a meningioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1700–1703
9. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*. 2004;100:107–115
10. Assaf C, Coupland SE, Hummel M, et al. Relapse of primary extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the dura mater. *Lancet Oncol*. 2005;6:187–189
11. Benouaich A, Delord JP, Danjou M, et al. Primary dural lymphoma: a report of two cases with review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159:652–658
12. Beriwal S, Hou JS, Miyamoto C, et al. Primary dural low grade BCL-2 negative follicular lymphoma: a case report. *J Neurooncol*. 2003;61:23–25
13. Bodi I, Hussain A, Gullan RW, et al. 56-year-old female with right frontal tumor of the dura. *Brain Pathol*. 2003;13:417–418
14. Beltran BE, Kuritzky B, Castillo JJ, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the cranial dura mater: report of three cases and systematic review of the literature. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(10):2306–2309
15. Estevez M, Chu C, Pless M. Small B-cell lymphoma presenting as diffuse dural thickening with cranial neuropathies. *J Neurooncol*. 2002;59:243–247,2002
16. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:586–594
17. Freudenstein D, Bornemann A, Ernemann U, et al. Intracranial malignant B-cell lymphoma of the dura. *Clin Neuropathol*. 2000;19:34–37
18. Goetz P, Lafuente J, Revesz T, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the dura mimicking the presentation of an acute subdural hematoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2002;96:611–614
19. Hodgson D, David KM, Powell M, et al. Intracranial extracerebral follicular lymphoma mimicking a sphenoid wing meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:251–252
20. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Rev Cancer*. 2004;4:644–653
21. Iwamoto FM, DeAngelis LM, Abrey LE. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006;66:1763–1765
22. Jazy FK, Shehata WM, Tew JM, et al. Primary intracranial lymphoma of the dura. *Arch Neurol*. 1980;37:528–529
23. Johnson MD, Kinney MC, Scheithauer BW, et al. Primary intracerebral Hodgkin's disease mimicking meningioma: case report. *Neurosurgery*. 2000;47:454–456
24. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, et al. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol*. 2002;33:1211–1226
25. Kambham N, Chang Y, Matsushima AY. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in dura. *Clin Neuropathol*. 1998;17: 311–317

26. Kelley TW, Prayson RA, Barnett GH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the lateral ventricle. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1423–1427
27. Kumar S, Kumar D, Kaldjian EP, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the dura: a mucosa associated lymphoid tissue-type lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:81–87
28. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma. Report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of literature. *Neurology*. 1991;41:95–100
29. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350:239–248
30. Lehman NL, Horoupian DS, Warnke RA, et al. Dural marginal zone lymphoma with massive amyloid deposition: rare low-grade primary central nervous system B-cell lymphoma. Case report. *J Neurosurg*. 2002;96:368–372
31. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:1979–1983
32. Mesfin FB, Drazin D, Berry S, et al. Diffuse Follicle center lymphoma of the spine: A primary epidural lymphoma? *Clin Neuropathol*. 2009;28:395–9
33. Miranda RN, Glantz LK, Myint MA, et al. Stage IE Non-Hodgkin's lymphoma involving the dura. A clinicopathologic study of five cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:254–60
34. Miller M, Loffe V, Ruffin WK, Giri PG. Primary MALT lymphoma of the dura in a patient with active scleroderma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2:815–819
35. Mneimneh WS, Ashraf MA, El-Kadi O, et al. Primary dural lymphoma: A novel concept of heterogeneous disease. *Pathol Int*. 2013;63(1):68–72
36. Nguyen D, Nathwani BN. Primary meningeal small lymphocytic lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:67–70
37. Park I, Huh J, Kim JH, et al. Primary central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the Basal Ganglia mimicking low-grade glioma: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(5):305–8
38. Puri DR, Tereffe W, Yahalom J. Low-dose and limited-volume radiotherapy alone for primary dural marginal zone lymphoma: Treatment approach and review of published data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1425–35
39. Razaq W, Goel A, Amin A, et al. Primary central nervous system mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(3):E5–9
40. Riccioni L, Morigi F, Cremonini AM. Follicular lymphoma of the dura associated with meningioma: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2007;27:278–83
41. Rottnek M, Strauchen J, Moore F, Morgello S. Primary dural mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2004;68:19–23
42. Sanjeevi A, Krishnan J, Bailey PR, Catlett J. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of malt type involving the cavernous sinus. *Leuk Lymphoma*. 2001;42:1133–1137
43. Scott TF, Hogan EL, Carter TD, et al. Primary intracranial meningeal lymphoma. *Am J Med*. 1990;89:536–538
44. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1624–1630

45. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95:802–806
46. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21:4157–4164
47. Tsukada T, Ohno T, Tsuji K, et al. Primary epidural non-Hodgkin's lymphoma in clinical stage IEA presenting with paraplegia and showing complete recovery after combination therapy. *Intern Med*. 1992;31:513–5
48. Tu PH, Giannini C, Judkins AR, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5718–5727
49. Venkataraman G, Rizzo KA, Chavez JJ, et al. Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases. *Mod Pathol*. 2011;24(3):355-66
50. Yamada M, Hirahara K, Tomosugi T, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the dura: a case report. 2012 Dec;40(12):1079-85
51. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol*. 1999;17:1254–1258
52. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101:2489–2495