

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) – это одна из самых агрессивных экстракраниальных лимфом, которая может поражать все структуры центральной нервной системы (ЦНС), в том числе заднюю стенку глаза. ПЛЦНС составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС 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.

ПЛЦНС в большинстве случаев (более 70%) манифестируют очаговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики (43%), повышение внутричерепного давления (33%), судорожные припадки (14%).

Диагностика

1. Критерии постановки диагноза

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Вариантами получения гистологического материала для верификации диагноза могут быть стереотаксическая биопсия образования головного мозга, трепанация черепа и биопсия или удаление образования головного мозга, ламинэктомия и биопсия или удаление образования спинного мозга.

У больных, получающих симптоматическую терапию стероидами, желательно прекращение приема стероидов за 7-10 дней до проведения биопсии.

Морфологически до 90% ПЛЦНС представлено диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Редко встречаются Т-клеточные лимфомы, лимфобластная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома Ходжкина.

Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование или проточная цитометрия спинномозговой жидкости при ПЛЦНС малоинформативны и редко бывают диагностически значимы.

2. Обследование, стадирование

На сегодняшний день нет однозначного мнения относительно стадирования ПЛЦНС. Наличие одного или нескольких очагов в ЦНС, а также поражение разных структур ЦНС не ухудшает прогноз больных и не влияет на выбор лечения. Основной целью обследования больных является исключение лимфомного поражения за пределами ЦНС (экстраневральное поражение выявляется у 4-12% больных с подозрением на ПЛЦНС), а также оценка исходного объема поражения для дальнейшего определения эффективности лечения.

Пациенты с верифицированной лимфомой ЦНС должны быть полностью обследованы в соответствии с рекомендациями по обследованию больных лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом. Выявление аналогичного гистологического варианта лимфомы вне ЦНС исключает диагноз ПЛЦНС, данные больные должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по лечению данного варианта лимфомы, с учетом вовлечения ЦНС. Особое внимание при обследовании больных мужского пола должно уделяться исследованию яичек, так как при их поражении наиболее часто наблюдается вторичное вовлечение ЦНС.

Для возможности дальнейшей оценки эффективности и осложнений лечения в план обследования больного обязательно должна быть включена консультация невролога с оценкой неврологических симптомов и когнитивных нарушений.

Больным ПЛЦНС необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается, но нежелательно выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования в случае аллергических реакций на контрастное вещество.

3. Факторы прогноза

Международный прогностический индекс, разработанный для нодальных лимфом, не может применяться при ПЛЦНС, так как два учитываемых им параметра (количество зон экстранодального поражения и стадия заболевания) при ПЛЦНС не изменяются. На сегодняшний день чаще всего применяется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS, однако его практическое применение требует дополнительных исследований.

Прогностический индекс для ПЛЦНС IELGS:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • Возраст старше 60 лет | 0-1 фактор – низкий риск (2-лет. ОВ 80%) |
| • ECOG \geq 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 | |

Лечение

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.

Различные применяемые сегодня режимы химиотерапии и лучевой терапии позволяют достичь эффекта у 30-80% больных, при 5-летней общей выживаемости 30-50%. Однако было показано, что увеличение эффективности режима как правило приводит к увеличению нейротоксичности, особенно у пожилых больных, в связи с чем выбор тактики лечения каждого

отдельного больного должен проводиться индивидуально, исходя из его общего состояния, прогноза и цели лечения (лечебная с высокой токсичностью или паллиативная с низкой токсичностью).

Хирургическое лечение больных ПЛЦНС на сегодняшний день не применяется. В отдельных случаях возможно проведение хирургической резекции опухоли для уменьшения неврологической симптоматики, например, ламинэктомия и частичное или полное удаление опухоли при сдавлении спинного мозга).

1. Стероиды

Назначение кортикостероидов вызывает быстрое улучшение неврологической симптоматики практически у всех пациентов. Однако в связи с наличием цитолитического действия у этих препаратов, они могут значительно изменять размер и гистологическую структуру опухоли. Поэтому у больных с подозрением на ПЛЦНС при возможности (отсутствие выраженной мозговой симптоматики, обусловленной большими объемами опухоли) рекомендуется воздерживаться или применять умеренные дозы кортикостероидов до получения биопсийного материала.

2. Системная терапия

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом в лечении ПЛЦНС является метотрексат. Он применяется в дозе 1-10 г/м² на фоне адекватной гидратации, защелачивания мочи и профилактического введения фолината кальция. Высокодозный метотрексат может вводиться как в монорежиме, так и в комбинациях с винкристином, прокарбазином, цитарабином, ритуксимабом, ифосфамидом и др. [II, V].

Наилучшие результаты из опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина. В рандомизированном исследовании было показано, что добавление цитарабина в дозе 2 г/м² (4 введения) к метотрексату в дозе 3,5 г/м² (4 введения) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на весь головной мозг статистически значимо увеличило эффективность лечения и продолжительность жизни больных ПЛЦНС по сравнению с аналогичным режимом лечения без цитарабина, без существенного увеличения частоты нежелательных явлений.

У больных, которым не могут быть назначены высокие дозы метотрексата, могут быть с паллиативной целью назначены прокарбазин (100 мг/м², 1-14 дни, чаще в комбинации с лучевой терапией), ломустин (80-100 мг/м² 1 раз в 6 недель), циклофосфамид, винкристин и их комбинаций.

В настоящее время проходят клинические исследования применения большого числа препаратов при ПЛЦНС, таких как ритуксимаб, темозоломид, топотекан и др., однако до сих пор данных недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать назначение этих препаратов в рутинной практике.

Данные об эффективности интратекального введения препаратов одновременно с системной химиотерапией неоднозначны. Однако, в связи с высоким риском осложнений и недоказанной

эффективностью этого варианта лечения на сегодняшний день применение интратекальной или интравентрикулярной химиотерапии вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Применение высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации ремиссии считается перспективным, однако исследования этого метода лечения продолжаются, и однозначных данных о его эффективности до сих пор не получено.

3. Лучевая терапия

Лимфомы ЦНС являются высоко радиочувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяется после завершения химиотерапии и проводится с целью консолидации. В связи с диффузно-инфильтративной природой ПЛЦНС и частым вовлечением в процесс орбиты, ЛТ должна проводиться на весь головной мозг, с включением глаз [II, V].

Обычно используется стандартное фракционирование РОД-2 Гр 5 раз в неделю. При достижении полной регрессии опухолевых узлов после химиотерапии СОД составляет 30-36 Гр; при частичной регрессии тактика лечения определяется индивидуально (подведение СОД на весь головной мозг 36-44 Гр при наличии мультифокального поражения; СОД 30-36 Гр на весь объём головного мозга, затем локальное облучение крупных или угрожающих жизни опухолевых узлов до 36-44 Гр). ЛТ на весь головной мозг проводится с двух боковых полей с экранированием лицевого скелета, а на отдельные очаги выполняется с нескольких направлений.

В редких случаях для больных, у которых невозможно проведение химиотерапии, возможно назначение лучевой терапии в монорежиме, СОД 40-50 Гр. В аналогичном режиме можно проводить ЛТ больным, не ответившим на химиотерапию

Поздним лучевым повреждением при ЛТ всего головного мозга является нейротоксичность. Риск её развития низкий у больных моложе 60 лет (около 8%).

4. Лечение рецидивов и резистентных форм

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ПЛЦНС до сих пор не разработано. Выбор лечения должен зависеть от возраста и общего состояния пациента, а также от эффективности предшествующего лечения и продолжительности ремиссии. У молодых больных поздними рецидивами может применяться лечение по ранее выполненной схеме. При ранних (менее 1 года) рецидивах или резистентных формах наиболее часто применяемым методом лечения рецидивных больных является ЛТ.

Оценка эффекта

Оценка эффективности лечения проводится по критериям, предложенным Международной объединенной группой по изучению ПЛЦНС (IPCG) (Табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности терапии первичных лимфом ЦНС

Ответ	Данные МРТ/КТ	Прием кортикостероидов	Исследование глаз	Цитологическое исследование ликвора
Полная ремиссия	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативное
Неуверенная полная ремиссия	Нет накопления контраста	Да	Норма	Негативное
	Минимальные нарушения	Да	Незначительные изменения сетчатки	Негативное
Частичная ремиссия	Уменьшение размеров опухоли на 50%	Не имеет значения	Незначительные изменения сетчатки или норма	Негативное
	Нет накопления контраста	Не имеет значения	Уменьшение количества клеток в стекловидном теле или инфильтрации сетчатки	Сохраняется или подозрение
Прогрессирование	Увеличение размеров опухоли на 25%	Не имеет значения	Рецидив или новое поражение глаз	Рецидив или появление поражения
	Появление любого нового очага заболевания, в ЦНС или системного			

Наблюдение

Контрольное обследование больных в полной ремиссии должно проводиться 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года после терапии, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-3 годов, далее – 1 раз в год, или при появлении жалоб.

Контрольное обследование обязательно должно включать неврологический осмотр пациента, а также МРТ головного мозга (при невозможности – КТ) с контрастированием.

Первичные лимфомы ЦНС

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