

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© Д.В. БУБЛИЕВСКИЙ, Г.Ю. ЕВЗИКОВ, 2012

**ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ****Д.В. Бублиевский, Г.Ю. Евзиков**

Клиника нервных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

В связи с ростом числа выявляемости первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЛ ЦНС) у людей среднего и пожилого возраста в настоящее время достаточно остро стоит проблема своевременной диагностики и адекватного лечения данного заболевания. Настоящая статья представляет собой сжатый обзор проблемы диагностики и сравнительной оценки эффективности методов лечения ПЛЦНС. Представлены основные гистологические формы лимфомы, локализация опухолевого поражения и нейровизуализационные характеристики, особенности применения хирургии, лучевой и химиотерапии.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома, ВААРТ, солитарный, множественный, биопсия, метотрексат, темозоломид, полихимиотерапия, гематоэнцефалический барьер.

Nowadays the problem of on-time diagnosis and adequate treatment of primary central nervous system lymphoma is one of the top medical questions due to constantly increasing cases of this disease among people of middle and elderly age. This article presents the brief review of diagnosis problems and comparative estimation of efficacy of current methods for PL CNS treatment. The main histological types of lymphoma, tumor localizations, neurovisualization features as well as aspects of surgical, radiation and chemotherapy treatment modalities are enlightened in this written work.

Keywords: B cell lymphoma, HAART, solitary, multiple, biopsy, methotrexate, temozolomide, polychemotherapy, blood-brain barrier.

Неходжкинская лимфома (НХЛ) — это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, различающихся по биологическим свойствам, морфологии, клиническим проявлениям и прогнозу лечения. Заболевание начинается с появления одиночного опухолевого узла с возможным распространением путем лимфогенного и гематогенного метастазирования. В зависимости от локализации первичного патологического очага выделяют нодальное (первично поражены лимфатические узлы) и экстранодальное (в других органах) расположение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛ ЦНС) — одна из форм НХЛ, относящаяся к числу первичных экстранодальных лимфом. Она представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся в пределах ЦНС, без метастазирования в другие органы, которая не проявляется системной лимфопролиферативной патологией. Механизм лимфопролиферативного поражения ЦНС до настоящего времени не ясен [39]. Помимо поражения первичной лимфомой возможны варианты метастатического поражения ЦНС при генерализации нодальных лимфом и экстранодальных лимфом других органов. Впервые морфологическое описание ПЛ ЦНС было сделано Р. Bailey [6] в 1929 г., но до 1970 г. в литературе эта опухоль описывалась под названиями «периваскулярная саркома», «ретикулосаркома», «микроглиома».

ПЛ ЦНС составляют от 1 до 5% всех первичных новообразований ЦНС и 1–2% всех НХЛ [38]. Большинство ПЛ ЦНС (свыше 95%) поражают головной мозг, от 1 до 5% образований обнаруживаются в спинном мозге. При поражении головного мозга 85% опухолей располагаются супратенториально. В большинстве наблюдений (60%) образования располагаются в белом веществе мозга перивентрикулярно, в 5–18% — в мозолистом теле [8, 12, 23, 32]. От 25 до 50% опухолей имеют множественную локализацию [23, 56]. Множественное поражение более характерно для ВИЧ-позитивных больных в противоположность иммунокомпетентным пациентам, у которых 70% ПЛЦНС являются солитарными опухолями [8].

Прорастание в оболочки мозга наблюдается в 30–40% случаев первичных лимфом ЦНС.

При нормальном иммунитете частота возникновения ПЛ ЦНС составляет 3 новых случая на 1 000 000 населения в год, при СПИДе — 4,7 на 1000 больных в год. Пик заболеваемости приходится на начало 90-х годов прошлого века, что нельзя объяснить только распространением синдрома приобретенного иммунодефицита [17], поскольку возросла также частота возникновения ПЛ у иммунокомпетентных больных. Тем не менее наметившуюся тенденцию к спаду заболеваемости связывают с началом применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [16].

ПЛ ЦНС, подобно другим НХЛ, у иммунокомпетентных больных обнаруживаются, главным образом, у пожилых пациентов (средний возраст заболевших — 60 лет). Частота встречаемости увеличивается с возрастом в 4 раза интенсивнее, чем НХЛ в целом [40]. Заболевание чаще встречается у мужчин [14].

У молодых пациентов ПЛ ЦНС (средний возраст варьирует от 31 до 36 лет), как и другие НХЛ, достоверно чаще развиваются при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунодепрессией [25, 53]: 1) первичных иммунодефицитных синдромах и иммунных заболеваниях (атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта—Олдрича, тяжелый комбинированный иммунодефицит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром); 2) ВИЧ-инфекции; 3) после трансплантации аллогенных солидных органов или костного мозга, и тогда ПЛ ЦНС является одной из разновидностей PTLD (post-transplantation lymphoproliferative disorder — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание) [48] вследствие подавления Т-клеточного звена иммунного ответа и бурной пролиферации В-лимфоцитов; 4) при иммуносупрессивной терапии аутоиммунных или воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и саркоидоз [24].

Одной из отличительных черт, характерных для ПЛ ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов, а также у больных, перенесших трансплантацию органа, является то, что опухоль почти всегда содержит вирус Эпштейна—Барр, в противоположность спорадической лимфоме ЦНС [10, 20, 51].

Генетика

В клетках ПЛ ЦНС находят нарушения структуры 1, 6, 5 и 14 хромосом, которые характерны для НХЛ [31]. В анализ маркеров клеточной поверхности включаются NCAM (neural cell adhesion molecule — молекулы клеточной адгезии нейронов и глии) [58] и интегрины, которые также характерны для неходжкинской лимфомы. Т. Kumanishi и соавт. [37] обнаружили p15 и p16 делеции у 4 из 5 больных ПЛ ЦНС.

Патоморфология

В клинической практике для характеристики гистологических вариантов НХЛ используют классификацию ВОЗ 2001 г. Морфологические варианты ПЛ ЦНС включают (по классификации REAL — revised European-American classification of lymphoid neoplasms [43]): В-клеточную и Т-клеточную формы. Несмотря на отсутствие в норме В-лимфоцитов в мозговой ткани, В-клеточная лимфома и ее различные подтипы (диффузная крупноклеточная лимфома — ДККЛ, иммунобластная и лимфобластная) составляют подавляющее большинство ПЛ ЦНС (до 95%) [3, 5]. Наиболее частой формой ПЛ ЦНС является

ДККЛ. На долю лимфобластных В-клеточных, беркиттоподобных лимфом, лимфом Беркитта и Т-клеточных лимфом приходится около 10% случаев.

Подавляющее большинство ПЛ ЦНС относят к опухолям высокой степени злокачественности. Описания лимфом низкой степени злокачественности носят единичный характер: в литературе насчитывают всего около 40 подобных наблюдений [33].

Микроскопическая картина В-клеточной лимфомы представляет собой диффузную инфильтрацию ткани мозга пролиферирующими В-клетками, среди которых встречаются нормальные Т-лимфоциты и астроциты с ангиоцентрическим характером роста [54]. Макроскопически такой очаг серого цвета имеет мягкоэластическую консистенцию, без четко очерченных границ с окружающей мозговой тканью.

Первично лептоменингеальную форму без паренхиматозного поражения наблюдают у 7% пациентов [12]. Стоит отметить высокую частоту вовлечения мозговых оболочек в случаях вторичного (метастатического) поражения головного мозга лимфомой [55].

Клинические формы

Широкая вариабельность клинической картины поражения ЦНС находится в закономерной зависимости от локализации опухоли. Время от начала клинических проявлений до постановки диагноза составляет в среднем 3 мес. у больных с интактным иммунитетом и 2 мес. — у пациентов с ВИЧ [34]. Постановка диагноза может быть отсрочена на фоне назначения кортикостероидов [60].

При манифестации новообразования головного мозга очаговую симптоматику наблюдают у 70% больных, нейропсихиатрические симптомы (апатия, депрессия, интеллектуально-мнестические расстройства) — у 43% при инфильтрации опухолью проводящих путей паравентрикулярной зоны или мозолистого тела, внутричерепную гипертензию — у 33%, эпилептические припадки — у 10–14%, клинику поражения зрительного тракта — у 4% пациентов [8, 40].

У ВИЧ-инфицированных больных частота когнитивных и психических расстройств в 1,5 раза, а судорожных припадков — более чем в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных [25].

Мультифокальный характер поражения головного мозга (выявляют 2–4 очага, обычно они бывают крупными — более 2 см в диаметре) сопряжен с клиническими проявлениями, характерными для метастазов или демиелинизации.

Несмотря на довольно частое вовлечение в процесс мозговых оболочек (около 40%), подтвержденное цитологическим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), клинически оно проявляется реже (менее трети случаев) и характеризуется прогрессирующей слабостью в нижних конечностях, дизурией, повышением

внутричерепного давления, а также нарушениями сознания [7, 8].

Поражение глаз (стекловидного тела, сетчатки, глазного нерва) манифестирует различными нарушениями зрения: характерны жалобы на «затуманивание» зрения, «расплывчатость предметов». Этот феномен встречается у 10–20% больных с ПЛ ЦНС и в ряде случаев может быть единственным проявлением заболевания [48]. Глазная форма лимфомы ЦНС может протекать субклинически (до 20%) [11].

Поражение спинного мозга ПЛ ЦНС встречается редко, представляет собой единичные или множественные интрамедуллярные очаги и имеет неблагоприятный прогноз [35]. Клинической манифестацией интрамедуллярной лимфомы могут явиться парестезии, нарушения чувствительности и парезы в конечностях, онемение в промежности и расстройства функции тазовых органов.

Другие клинические формы ПЛ ЦНС (лимфома атипичной локализации), такие как лимфома гипофиза, эпифиза, первичная дуральная лимфома, лимфоматозная инфильтрация краниальных нервов, ствола мозга, кавернозного синуса — наблюдаются крайне редко и в большинстве встречаются у пациентов со СПИД.

Диагностика

Клиническая картина ПЛ ЦНС не отличается от клиники патологических объемных образований головного и спинного мозга иной природы (первичные или метастатические опухоли или абсцессы). Поэтому провести дифференциальную диагностику лишь на основании клинических проявлений невозможно. Современная диагностика должна основываться на оценке комбинации клинических данных, результатов нейровизуализационного обследования (КТ, МРТ) и данных онкологического поиска возможного первичного очага. При подозрении на ПЛ ЦНС наряду с неврологическим осмотром и нейровизуализацией необходимы тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов, печени и селезенки, а также КТ-исследование грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек для уточнения происхождения очага в ЦНС: не является ли он вторичным по отношению к системной лимфоме, что наблюдается в 5–29% случаев [25].

С этой же целью выполняют биопсию костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) с последующей миелограммой. Для исключения поражения глаз всем больным рекомендовано проводить офтальмоскопию с исследованием глазного дна [1].

Ряд исследователей считает, что исследование ЦСЖ (полученной путем поясничной пункции при отсутствии повышения внутричерепного давления) на предмет наличия опухолевых клеток необходимо проводить всем пациентам с подозрением на НХЛ ЦНС. В большинстве случаев при этом выявляется увеличение коли-

чества белка, иногда свыше 1,5 г/л. Плеоцитоз обнаруживают у 50% больных, он представлен опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами [7]. При поражении оболочек мозга в ЦСЖ может быть обнаружено увеличение уровня опухолевых маркеров (Я2-микроглобулин, ЛДГ) [1]. Исследование поясничной ЦСЖ встречает возражения со стороны других авторов, которые мотивируют отсутствие необходимости проведения данного диагностического мероприятия слишком малым числом случаев цитологических находок либо неспецифичностью полученных данных [49].

Основным методом диагностики ПЛ ЦНС является нейровизуализация. Трудность постановки правильного диагноза при ПЛ ЦНС связана с отсутствием четких дифференциальных критериев между лимфомой и опухолями иной природы при нейровизуализации. При КТ опухоль выглядит обычно как изо- или (чаще) гиперденсивное (70%) внутримозговое объемное образование, относительно гомогенное после внутривенного контрастирования, которое может достигать межполушарной щели или даже переходить на противоположное полушарие. При МРТ в типичных случаях в глубине перивентрикулярной паренхимы мозга, часто с вовлечением мозолистого тела и базальных ганглиев, определяются солитарный или множественные очаги с четкими (реже наоборот) контурами, гипоинтенсивные в T1-режиме и гипер- или изоинтенсивные в T2-режиме, гомогенные, с умеренно выраженным перифокальным вазогенным отеком и хорошим контрастным усилением (74%) после внутривенного введения парамагнетика [12, 23, 32]. Накопление контрастного препарата, а также интенсивность и гетерогенность этого накопления коррелируют с фактом применения кортикостероидной терапии [50] — назначение кортикостероидов сопровождается снижением интенсивности и гомогенности контрастирования либо полным его отсутствием. У ВИЧ-инфицированных пациентов часто встречаемая мультифокальность поражения дополняется наличием кистозного и/или некротического компонента (64% случаев) и, как следствие, гетерогенным типом контрастного усиления [36]. Для пациентов с иммуносупрессией также характерен периферический (кольцевидный) тип накопления парамагнетика [22, 23]. Присутствие очагов кровоизлияний редко отмечается у пациентов со СПИДом [32]. Кальцификацию обнаруживают у больных, прошедших курс радио- и/или химиотерапии. Перивентрикулярные очаги часто вырастают в желудочки мозга и инфильтрируют эпендиму (38% случаев). Важным критерием с диагностической точки зрения представляется факт уменьшения размеров лимфомы в ответ на кортикостероидную терапию, традиционно назначаемую для купирования перифокального отека. Причиной вероятного уменьшения размеров опухоли (в ряде случаев — до невозможности обнаружения при нейровизуализации) является усиление апоптоза клеток лимфомы под действием глюкокортикоидов [34]. Продолжительность

периода нормализации нейровизуализационной картины может составлять несколько месяцев. Регресс изменений при нейровизуализации, как правило, совпадает с клиническим улучшением.

Верификацию ПЛ ЦНС (в частности, головного мозга) проводят посредством стереотаксической биопсии новообразования с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием (иммунофенотипированием), целью которого является определение В- или Т-клеточного происхождения опухоли, а также уровня нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Данный метод исследования рассматривают как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики НХЛ. При этом обычно выявляют В-клеточные маркеры (CD19, CD20, CD22), тяжелые или легкие цепи иммуноглобулинов; Т-клеточные маркеры (CD2, CD3, CD5, CD7, CD3⁺, CD45RO⁺) встречаются значительно реже. Экспрессия протеина BCL-6 встречается у 50–60% ВИЧ-положительных больных с ПЛ ЦНС и практически во всех случаях, не связанных с ВИЧ-инфекцией [39].

В дифференциальной диагностике ПЛЦНС первое место (особенно у ВИЧ-позитивных пациентов) занимает церебральный токсоплазмоз [27]. В подобных случаях возможно исследование на антитела к токсоплазме; можно назначить антипаразитарные препараты *ex juvantibus* и тогда косвенным подтверждением диагноза ПЛ ЦНС является неэффективность проводимой терапии [1, 22].

Дифференциальный диагноз проводят между солитарной ПЛ ЦНС и абсцессом, опухолью глиального ряда, метастазами солидных опухолей в головной мозг, герпетическим энцефалитом, демиелинизирующим процессом [19]. Определенное сходство с ПЛ ЦНС по нейровизуализационным характеристикам имеется также у интракраниальных менингиом (оба типа опухолей могут иметь округлую форму и гомогенно накапливать контрастный препарат).

Лечение

Симптоматическое лечение. Первичное симптоматическое лечение, как при прочих интракраниальных объемных поражениях, особенно в случае неясного диагноза, должно включать использование дексаметазона (32–48 мг/сут в 4–6 приемов). Глюкокортикоиды снижают отек мозга, а также специфически воздействуют на ткань опухоли, вызывая значительное уменьшение лимфомы ЦНС в размерах у 40% больных. После разрешения клинической симптоматики и нормализации нейровизуализационных изменений в результате назначения кортикостероидов часто наступают ремиссии длительностью до 4–6 мес, и дозы стероидов могут быть постепенно снижены. Возможны и спонтанные ремиссии без лечения кортикостероидами. В случае обычного

клинического течения без направленного применения химиотерапии через 4–6 мес возникает рецидив, при этом больные уже не реагируют на кортикостероиды [30].

В случае ятрогенной иммунодепрессии первичное лечение включает отмену или, по крайней мере, снижение дозы иммуносупрессантов [49].

Хирургическое лечение. Подавляющее большинство авторов указывают на неэффективность хирургического лечения и четко определяют границы его применения: хирургическое вмешательство при ПЛ ЦНС показано исключительно с диагностической целью, так как удаление опухоли не ведет к повышению медианы выживаемости больных и может привести к усугублению неврологического дефицита [54]. Биопсия дает возможность точной гистологической диагностики опухоли с предоставлением важных морфологических характеристик для последующего подбора схемы химиотерапии или лучевой терапии.

В ряде случаев опухоль, затрудняющая отток ЦСЖ, может вызвать быстро прогрессирующую окклюзионную гидроцефалию. В этих ситуациях неотложное вентрикулярное дренирование может помочь спасти жизнь больного. Проведение шунтирующей операции (вентрикулоатрио- или вентрикулоперитонеостомии) не показано вследствие гипотетической возможности обсеменения других органов и систем опухолевыми клетками, циркулирующими в ЦСЖ. Шунтирующие операции на вентрикулярной системе мозга в ряде случаев применяют как паллиатив при развитии викарной гидроцефалии у пожилых, перенесших радиотерапию по поводу ПЛ ЦНС [4, 57].

Лучевая терапия. Долгое время метод тотального облучения головного и/или спинного мозга был единственным в лечении ПЛ ЦНС независимо от ВИЧ-статуса [14]. Облучение головного мозга у взрослых, не имеющих ВИЧ-инфекции, в дозе 40–45 Гр (фракционно по 1,8 Гр) обеспечивает медиану выживаемости до 12–18 мес., показатель 5-летней выживаемости — менее 5%. Дальнейшее увеличение суммарной дозы облучения не ведет к улучшению результатов [21]. У ВИЧ-инфицированных больных до появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) лучевая терапия позволяла продлить жизнь не более чем на 1–3 мес. [25].

В настоящее время изолированная лучевая терапия имеет минимальное значение. Успехи полихимиотерапии позволили значительно ограничить ее использование. В современных лечебных протоколах ее применяют только при не-В-клеточных лимфомах для облучения головного мозга и при лечении рецидивов. Отказ от лучевой терапии у больных с ПЛ ЦНС обусловлен высокой отсроченной нейротоксичностью. Связанная с облучением лейкоэнцефалопатия и викарная гидроцефалия (особенно у пожилых пациентов старше 60 лет) достигает 90%. Клинически она проявляется триадой Хакима–Адамса. Для снижения риска лейкоэнцефалопатии предлагают использовать гиперфракционирование лучевой нагрузки [5, 19].

Химиотерапия и комбинированная терапия. Стандартные режимы химиотерапии НХЛ (СНОР, МАСОР-В) демонстрируют высокую эффективность в достижении полной ремиссии у больных, страдающих системной лимфомой [46]. Однако эти схемы не дают результатов при попытках их использования в лечении ПЛ ЦНС. Даже в сочетании с лучевой терапией они не приводят к увеличению выживаемости по сравнению с изолированной лучевой терапией [57].

Результаты лечения были лучше после введения в практику цитостатиков, проникающих через гематоэнцефалический (или гематоофтальмический — при глазной форме лимфомы) барьер. В настоящее время основой химиотерапии ПЛ ЦНС является внутривенная инфузия высоких доз метотрексата, который в дозе 1 г/м² проникает через гематоэнцефалический барьер, а в дозе 3,5 г/м² обеспечивает поддержание терапевтической (цитотоксической по отношению к опухоли) концентрации в ЦСЖ более 24 часов. При изолированном использовании цитостатика медиана выживаемости — 25–55 мес., а медиана проживания без признаков прогрессивного опухолевого роста — 10–13 мес. [5, 20, 28].

Дополнительное интратекальное введение метотрексата позволяет получить еще более высокую концентрацию препарата в ЦСЖ и повышает медиану выживаемости до 60 мес. [5]. Помимо эндолумбальной инфузии или введения цитостатика в желудочковую систему через интравентрикулярный катетер, некоторые исследователи практикуют подведение препарата непосредственно к ткани опухоли или к пограничной ткани мозга путем предварительной имплантации резервуара Оммайя [19, 36].

Практикуют также внутриартериальное введение метотрексата, циклофосфида и прокарбазина с применением гиперосмолярных агентов (так называемый «осмотический прорыв гематоэнцефалического барьера») посредством катетеризации внутренней сонной или позвоночной артерий (через бедренную по методике Сельдингера). Несмотря на возможность существенно повысить концентрацию препарата и высокую эффективность, в связи с побочными действиями (травмы артерий, повышение внутричерепного давления, провокация эпилептических припадков) этот способ используется редко [33, 42, 56].

Наряду с метотрексатом используют и другие цитостатики. Наибольшее распространение получил прокарбазин, также хорошо проникающий через ГЭБ [6]. Цитарабин также находит применение, в том числе в проведении дополнительного пострадикационного курса химиотерапии [26].

Многие авторы считают, что комбинация высокодозного метотрексата с другими цитостатиками по клиническому эффекту имеет преимущество в сравнении с изолированной терапией метотрексатом. Протокол, включающий применение внутривенной инфузии метотрексата (3,5 г/м²), прокарбазина (100 мг/м²/сут) и винкристина (1,4 мг/м²), позволяет достигать общей медианы выживаемости в 50–60 мес. [5, 9, 29, 45, 47].

Необходимо отметить, что сравнение групп пациентов, которым проводили изолированную химиотерапию, с группами, получившими комбинированное лечение, привело к выводам об отсутствии существенных различий в сроках выживаемости больных и замедления прогрессивного роста опухоли [19].

До настоящего времени целесообразность сочетания химиотерапии и лучевой терапии остается предметом дискуссии. Комбинация метотрексата в низких дозах (1–3,5 г/м²) с тотальным облучением мозга сопровождается медианой выживаемости в 20–41 мес. [9, 28, 29]. Комбинация высоких доз метотрексата с лучевой терапией в режиме облучения всей головы ведет к значительному увеличению медианы выживаемости больных: показатель 2-летней выживаемости составляет 50–70%, 5-летней — 30–40% соответственно [19, 21, 44, 50]. Однако у больных старше 60 лет такая схема лечения, как и в случае изолированной лучевой терапии, часто сопровождается развитием отсроченной нейротоксичности (до 80%), проявляющейся триадой Хакима — Адамса [2, 5, 19, 42]. Таким образом, создается ситуация, при которой высокая вероятность достижения клинического эффекта при комбинированном лечении (химиотерапия в сочетании с лучевой терапией) ПЛ ЦНС у лиц пожилого возраста сопровождается высоким риском развития вышеуказанных неврологических симптомов. По мнению L.M. DeAngelis и соавт. [18], деменция является неизбежным последствием успешного лечения ПЛ ЦНС у лиц старше 60 лет.

Учитывая высокий риск развития деменции после комбинированного лечения, постоянно ведется поиск режимов химиотерапии, позволяющих добиться эффекта сходного с комбинированным лечением, но без высокого риска деменции. Известно, что лучевая терапия может усиливать проницаемость гематоэнцефалического барьера для метотрексата, поэтому повышение дозы цитостатиков позволяет компенсировать более низкую проницаемость гематоэнцефалического барьера в отсутствие облучения [5, 27]. С учетом вышеизложенного, многие авторы [9, 29] делают вывод, что использование высоких доз метотрексата в сочетании с другими цитостатиками, хорошо проникающими через гематоэнцефалический барьер, позволяет отказаться от лучевой терапии без уменьшения продолжительности жизни больных. При этом у пожилых больных снижается частота развития отсроченной нейротоксичности в виде когнитивных нарушений, обусловленных лейкоэнцефалопатией [5, 9, 29, 45, 47].

Необходимость, с одной стороны, достижения эффективных терапевтических доз химиопрепаратов в точке мишени, а с другой — предотвращения нейротоксичности и возникновения когнитивных нарушений побуждает к поиску менее агрессивных (но не менее эффективных в отношении основного заболевания) протоколов **химиотерапии** [19, 51]. Так, имеются сообщения об использовании темозоломида [41, 44], который

применяли в суточной дозе 150 мг/м², курсами по 5 дней каждые 28 дней. Полная ремиссия у отдельных пациентов, которые предварительно были пролечены высокодозным метотрексатом, достигала 36 мес [52]. Помимо основного эффекта, отмечены улучшение когнитивных функций и нормализация общего состояния (по шкале Karnofsky) [41]. Различные режимы применения темозоломида, например, в комбинации с моноклональными антителами («Ритуксимаб») в дозе, превышающей 150 мг/м² в сутки в течение первых 5 дней четырех 28-дневных циклов, дают полный нейровизуализационный ответ у 70% пациентов [52].

Другие методы лечения. При лечении терапевтически резистентных форм и в случае возникновения рецидивов, чувствительных к химиотерапии, используют трансплантацию костного мозга или периферических стволовых клеток, часто в сочетании с высокодозной полихимиотерапией (цитарабин, этопозид). Различают трансплантацию аутологичных (от самого больного) и аллогенных (от донора) клеток костного мозга или периферической крови лимфомными клетками исключает возможность использования аутологичной трансплантации.

Костный мозг или периферические стволовые клетки при аутотрансплантации получают от больного до начала интенсивной химиотерапии или облучения, а затем вновь вводят пациенту после проведенного лечения для восстановления показателей крови. Через 2–3 нед. начинают повышаться показатели лейкоцитов, а затем — тромбоцитов и эритроцитов. Трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток в настоящее время находится на стадии внедрения в клиническую практику. Имеются только единичные сообщения о высокой эффективности метода. Так, в группе молодых больных с рефрактерной к химиотерапии и рецидивирующей НХЛ ЦНС, которым была проведена трансплантация, у 73% получена полная ремиссия, 3-летняя выживаемость составила 64%. Только у 32% больных отмечены проявления нейротоксичности. В другом исследовании в группе больных с неблагоприятным исходным показателем шкалы Karnofsky получен 100% «ответ» опухоли на терапию [15]. Предварительные результаты мультицентрового исследования [45] подтверждают эффективность данной методики лечения.

Для ВИЧ-инфицированных пациентов решающий фактор во всех случаях независимо от выбранной терапии — максимально возможное восстановление иммунитета. Благодаря применению высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) — нуклеотидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — можно продлить жизнь больного на несколько лет; в ряде случаев на фоне одной только ВААРТ достигается полная ремиссия [43, 53].

С успехом применяют при PTLД [24, 59] α -интерферон как заместительную терапию, что объясняется хромосомным дефектом, связанным

с делецией участка, ответственного за выработку нативного α -интерферона.

Прогноз. В отсутствие лечебных мероприятий время жизни пациентов в среднем составляет 3 мес. Средняя продолжительность жизни после курса глюкокортикоидов и облучения у больных с нормальным иммунитетом — 12–24 мес. Прогрессирование лимфомы с распространением на другие отделы ЦНС отмечается у 50–80% пациентов [59]. Спустя 1 год у 60% больных обнаруживают обширную опухолевую диссеминацию по ЦНС, а у 7–10% — генерализованную лимфому [19].

Для прогнозирования скорости роста опухоли (равно как и любых форм НХЛ) и эффективности лечения разработан международный прогностический индекс (МПИ), который учитывает 5 клинических характеристик: возраст больного, стадию заболевания по классификации Ann Arbor (1971) [13], поражение не только лимфатических узлов, но и других органов (экстранодальное распространение), общее состояние больного по шкале Karnofsky, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Каждый показатель МПИ оценивают в 1 балл. Наличие двух и более баллов свидетельствует об отрицательном прогнозе заболевания, независимо от морфологического варианта опухоли.

К благоприятным прогностическим факторам относят: возраст менее 60 лет, стадии I–II (локализованный процесс без диссеминации, солитарный очаг), интактную иммунную систему, хорошее общее состояние (более 70 баллов по шкале Karnofsky), нормальные уровни ЛДГ.

Несмотря на улучшение результатов лечения, отмеченное в последние годы на фоне более широкого внедрения цитостатиков в виде монотерапии и различных сочетаний цитостатических препаратов, прогноз при НЛ ЦНС остается неблагоприятным. Среднее время выживаемости при анализе больших групп пациентов составляет 37 мес, среднее время отсутствия прогрессивного опухолевого роста — 2 года, 5-летняя выживаемость — 5–10% [1].

Рецидив. Неблагоприятный прогноз при ПЛ ЦНС обусловлен, прежде всего, высокой частотой рецидивов, которые могут возникать как в месте исходного роста (33%), так и в других областях. Отмечается значительная терапевтическая резистентность рецидивной опухоли. Риск возникновения рецидива для пациентов, получающих комбинированную терапию, составляет примерно 50%. Большинство рецидивов возникает в течение 2 лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможно и более позднее возникновение рецидива заболевания [19].

Увеличение выживаемости возможно за счет повторных курсов химиотерапии, так как некоторые пациенты продолжают оставаться чувствительными к химиотерапевтическому воздействию, несмотря на многочисленные рецидивы. При лечении рецидивов используют высокодозную терапию метотрексатом (даже у пациентов, лечившихся метотрексатом ранее), цитарабином, комбинацией PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин) и циклофосфамидом.

Лучевую терапию также применяют в лечении рецидивов. Интенсивная химиотерапия с применением аутологичных периферических стволовых клеток крови является стандартной терапией для пациентов с рецидивом химиочувствительной генерализованной НХЛ. Эту же схему используют и для лечения рецидивов ПЛ ЦНС [19].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н. профессор кафедры нервных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. e-mail: mmaevzikov@mail.ru

Бублиевский Даниил Валерьевич — заведующий операционным блоком клиники нервных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач-нейрохирург. e-mail: elboff@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА:

1. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О., Аносов Н.А. Особые формы неходжкинских лимфом. Практическая онкология Т. 5, № 3. 2004. с. 216—222. Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург.
2. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma // J Clin Oncol. 1998. Vol. 16. P. 859—863.
3. Abrey L., Paulus W., Jellinger K., Morgello S., Deckert-Schluter M. Malignant lymphomas // World Health Organization Classification of Tumour Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press, 2000. P. 198—203.
4. Abrey L.E., Thiessen B., DeAngelis L.M. Treatment related neurotoxicity in primary CNS lymphoma. Society for Neuro-Oncology Annual Meeting. 1997. [abstract].
5. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step // J Clin Oncol. 2000. Vol. 18. P. 3144—3150.
6. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin // Arch Surg. 1929. Vol. 18. P. 1359—1402.
7. Balmaceda C., Gaynor J.J., Sun M., Gluck J.T., DeAngelis L.M. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications // Ann Neurol. 1995. Vol. 38. P. 202—209.
8. Bataille B., Delwail V., Menet E., Vandermarq P., Ingrand P., Wager M., et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases // J Neurosurg. 2000. Vol. 92. P. 261—266.
9. Batchelor T., Carson K., O'Neill A., Grossman S.A., Alavi J., New P. et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96—07 // J Clin Oncol. 2003. Vol. 21. P. 1044—1049.
10. Brink N.S., Sharvell Y., Howard M.R., Fox J.D., Harrison M.J., and Miller R.F. Detection of Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: DNA in CSF from persons infected with HIV who had neurological disease // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998. Vol. 65. P. 191—195.
11. Buggage R.R., Chan C.C., Nussenblatt R.B. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma // Curr Opin Oncol. 2001. Vol. 13. P. 137—142.
12. Buhning U., Herrlinger U. MRI features of primary central system lymphoma in presentation // Neurology. 2001. Vol. 57, № 3. P. 393—396.
13. Carbone P.P., Kaplan H.S., Broren V. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification // Cancer research. 1971. Vol. 31. P. 1860—1861.
14. CBTRUS: Primary Brain Tumors in the United States, 1998—2002. Statistical Report. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States, 2005.
15. Cheng T. et al. High-dose thiopeta, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma // Bone Marrow Transplant. 2003. Vol. 31. P. 679—685.
16. Chow K.U., Mitrou P.S., Geduldig K., Helm E.B., Hoelzer D., Brodt H.R. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) // Leuk Lymphoma. 2001. Vol. 41. P. 105—116.
17. Cote T.R., Manns A., Hardy C.R., Yellin F.J., Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome // J Natl Cancer Inst. 1996. Vol. 88. P. 675—679.
18. DeAngelis L.M. Primary central nervous system lymphomas // Curr Treat Options Oncol. 2001. Vol. 2. P. 309—318.
19. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C., Fisher B., Schultz C.J. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93—100 // J Clin Oncol. 2002. Vol. 20. P. 4643—4648.
20. DeAngelis L.M., Wong E., Rosenblum M., Furneaux H. EpsteinBarr virus in AIDS and nonAIDS primary central nervous system lymphoma // Cancer. 1992. Vol. 70. P. 1607.
21. DeAngelis L.M., Yahalom J., Heinemann M.H., Cirrincione C., Thaler H.T., Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy // Neurology. 1990. Vol. 40. P. 80—86.
22. Dina T.S. Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS // Radiology. 1991. Vol. 179. P. 823—828.
23. Eloraby A., Zaki I. Primary central system lymphoma: incorporating MRI in the planning of treatment strategies // J Egypt Nat Canc Inst. 2001. Vol. 13, № 3. P. 237—244.
24. Faro A., Kurland G. et al. Interferon-alpha affects the immune response in post-transplant lymphoproliferative disorder. Am J Respir Crit Care Med. 1996. Vol. 153. P. 1442—1447.
25. Fine H.A., Mayer R.J. Primary central nervous lymphoma // Ann Intern Med. 1993. Vol. 119. P. 1093—1104.
26. Frick J.C., Hansen R.M., Anderson T. et al. Successful high-dose intravenous cytarabine treatment of parenchymal brain involvement from malignant lymphoma // Arch Intern Med. 1986. Vol. 146. P. 791—792.
27. Gavrilovic I. et al. Long-term follow-up of patients with primary central nervous system lymphoma treated with a high-dose methotrexate regimen with or without whole brain radiotherapy // Neuro-oncol. 2005. Vol. 7. P. 349.
28. Glass J., Gruber M.L., Cher L. et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: Long-term outcome // J Neurosurg. 1994. Vol. 81. P. 188—195.
29. Hartge P., Devessa S.S., Faunmeni J.F.Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma // Cancer Surv. 1994. Vol. 20. P. 423.
30. Herrlinger U., Kuker W., Uhl M., Blaicher H.P., Karnath H.O., Kanz L. et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report // Ann Neurol. 2005. Vol. 57, № 38. P. 843—847.
31. Hormigo A., Abrey L., Heinemann M.H., DeAngelis L.M. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment // Br J Haematol. 2004. Vol. 126. P. 202—208.
32. Jack C.R. Jr, O'Neill B.P., Banks P.M., Reese D.F. et al. Primary central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance // Radiology. 1988. Vol. 167, № 23. P. 211—215.
33. Jahnke K. et al. Implications of the blood—brain barrier in primary central nervous system lymphoma // Neurosurg Focus. 2006. Vol. 21. № 5. E11.
34. Kadoch C., Treseler P., Rubenstein J.L. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma // Neurosurg Focus. 2006. Vol. 21. № 5. E1.
35. Kawasaki K., Wakabayashi K., Koizumi T., Tanaka R., Takahashi H. Spinal cord involvement of primary central nervous system lymphomas: histopathological examination of 14 autopsy cases // Neuropathology. 2002. Vol. 22. P. 13—18.
36. Khan R.B., Weijs S., Thaler H.T. et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS

- lymphoma? // *J Neurooncol.* 2002. Vol. 58. P. 175—178.
37. Kumanishi T., Zhang S., Ichikawa T., Endo S., Washiyama K. Primary malignant lymphoma of the brain: demonstration of frequent p16 and p15 gene deletions // *Jpn J Cancer Res.* 1996. Vol. 87. P. 691—695.
 38. Lantos P.L., VandenBerg S.R., Kleihues P. Tumours of the nervous system. Greenfield's Neuropathology, vol 2, ed 6. New York, Oxford University Press, 1997
 39. Larocca L.M., Capello D. et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells // *Blood.* 1998. Vol. 92. P. 1011—1019.
 40. Lutz J.M., Coleman M.P. Trends in primary cerebral lymphoma // *Brit J Cancer.* 1994. Vol. 716. P. 70.
 41. Makino K., Nakamura H., Kudo M., Takeshima H., Kuratsu J. Complete response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma — case report // *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2007. Vol. 47. №5. P. 229—232.
 42. McAllister L.D., Doolittle N.D., Guastadisegni P.E. et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphomas // *Neurosurgery.* 2000. Vol. 46. P. 51—61.
 43. McGowan J.P., Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART // *AIDS.* 1998. P. 952—954.
 44. Olson J.E., Janney C.A., Rao R.D., Cerhan J.R., Kurtin P.J., Schiff D. et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis // *Cancer.* 2002. Vol. 95. P. 1504—1510.
 45. O'Neill B.P., Illig J. Primary central nervous system lymphoma // *Mayo Clin. Proc.* 1989. Vol. 64. P. 1005—1020.
 46. O'Neill, B.P., Kelly, P.J., Earle, J.D., Scheithauer, B., and Banks. Computer-assisted stereotaxic biopsy for the diagnosis of primary central lymphoma // *Neurology.* 1987. Vol. 37. P. 1160—1164.
 47. Peterson K., Gordon K.B., Heinemann M.H., DeAngelis L.M. The clinical spectrum of ocular lymphoma // *Cancer.* 1993. Vol. 72. P. 843—849.
 48. Phan T.G., O'Neill B. P., Kurtin P. J. Posttransplant primary CNS lymphoma // *Neuro-Oncology.* 2000. Vol. 10. P. 229—238.
 49. Poortmans P.M., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H., Van't Veer M., Hansen M., Soubeyran P. 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. Vol. 21. P. 4483—4488.
 50. Porcu P., Caligiuri M.A. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: future directions // *Seminars in Oncology.* 2000. Vol. 27. № 4. P. 454—462.
 51. Racz L., Cabral L., Cai J.P. et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2 // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999. Vol. 15. P. 713—719.
 52. Reni M. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial // *Eur J Cancer.* 2004. Vol. 40. № 11. P. 1682—1688.
 53. Roman-Goldstein S., Goldman D., Howieson J., et al. MRI of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients // *Am J Neuroradiol.* 1992. Vol. 13. P. 1207—1213.
 54. Russell and Rubinstein's. Pathology of Tumors of the Nervous System, 6th edn. Arnold, a member of Hodder Headline Group: London; 1998. P. 198—210.
 55. Sandlund J.T., Murphy S.B., Santana V.M. et al. CNS involvement in children with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3018—3024.
 56. 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. Vol. 14. P. 556—564.
 57. Thiessen B., DeAngelis L.M. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting // *Arch Neurol.* 1998. Vol. 55. P. 705—710.
 58. Todaro L., Christiansen S., Varela M., Campodónico P., Pallotta M.G., Lastiri J., Sacerdote de Lustig E., Bal de Kier Joffé E., Puricelli L. Alteration of serum and tumoral neural cell adhesion molecule (NCAM) isoforms in patients with brain tumors // *J Neurooncol.* 2007. Vol. 83. № 2. P. 135—44.
 59. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome // *JAMA.* 1984. Vol. 252. P. 1152—1159.
 60. Zimmer C., Marzheuser S., Patt S., Rolfs A., Gottschalk J., Weigel K. et al. Stereotactic brain biopsy in AIDS // *J Neurol.* 1992. Vol. 239. P. 394—400.