

# ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЦНС: ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИКЕ



И.А. Крячок, Е.С. Филоненко,  
Е.В. Кушевой, И.Б. Тигоренко,  
Т.В. Кадникова, Е.М. Алексик,  
А.В. Мартынчик

Адрес:  
Филоненко Екатерина Сергеевна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
Тел.: (050) 816-67-60  
ksfilonenko@yahoo.com

**Ключевые слова:** первичная лимфома ЦНС, экстракранодальная лимфома, метотрексат, химиотерапия, облучение головного мозга, выживаемость пациентов.

Хотя первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является относительно редкой формой неходжкинских лимфом, отмечается постоянный рост заболеваемости этим видом лимфом. Отсутствие четких алгоритмов лечения и невысокие показатели выживаемости при удовлетворительной чувствительности ПЛЦНС к терапии вызывает большой интерес у исследователей из разных стран. Данная статья посвящена обзору исторических аспектов и современных исследований в области изучения ПЛЦНС.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является редкой формой неходжкинских лимфом (НХЛ), возникающая в ЦНС и не распространяющаяся за ее пределы. Среди экстракранодальных локализаций ПЛЦНС занимают 2-е место после лимфом желудка. Исследование этой опухоли идет на протяжении 80 лет, однако настоящий интерес к ней возник в последние годы. ПЛЦНС была впервые описана Bailey в 1929 г. как периваскулярная саркома. Последующие классификации включали ее как саркому из ретикулярных клеток и микроглиому [1]. Усовершенствованные диагностические методики окончательно установили лимфоидную природу ПЛЦНС. Множество онкологических и гематологических центров по всему миру изучают проблему ПЛЦНС, однако из-за редкости ПЛЦНС в популяции до сих пор нет ни одного рандомизированного исследования.

Пропорционально увеличению лечебно-диагностических возможностей современной медицины растет научно-практический врачебный интерес к этой экстракранодальной лимфоме. Если ранее ПЛЦНС представляли собой в основном научный интерес, то теперь, с введением специфической полихимиотерапии (ПХТ), появилась возможность получать длительные полные ремиссии (ПР) у более 50% больных [2].

Диагностика и лечение ПЛЦНС — не легкая организационная задача, связанная с травматичными внутримозговыми манипуляциями (резекция, стереотаксическая биопсия опухоли головного мозга). Необходимо тесное сотрудничество, осторожность и высокая квалификация врачей многих специальностей: неврологов, врачей лучевой диагностики, нейрохирургов, морфологов, химиотерапевтов и радиологов. Помехи на любом этапе этой цепочки могут ухудшить результаты или вообще не позволить достичь успеха в лечении [3].

ПЛЦНС особенно интересна по нескольким причинам. Во-первых, за последние десятилетия увеличилось число

заболевших данной формой лимфомы. Следовательно, важно при проведении дифференциальной диагностики внутричерепных объемных образований учитывать возможность наличия ПЛЦНС. Во-вторых, в отличие от многих первичных опухолей головного мозга, ПЛЦНС чувствительна к проводимому лечению.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПЛЦНС составляет приблизительно 1–3% от всех первичных опухолей головного мозга, по данным больших аутопсийных исследований, и 12% от всех экстракранодальных лимфом, занимая, таким образом, 2-е место после лимфомы желудка. Согласно современным данным, заболеваемость в США составляет 5 случаев на 1 млн населения. Известные в других странах данные по заболеваемости существенно не отличаются от вышеуказанных (5–7,5 случаев на 1 млн населения). Большинство последних работ подтверждают факт роста частоты возникновения ПЛЦНС среди больных без иммунодефицита [4]. По данным Национального института надзора за раковыми заболеваниями (SEER), база данных по случаям возникновения ПЛЦНС увеличилась втрое за период с 1973–1975 по 1982–1984 годы. Дальнейший анализ показал десятикратное или ещё большее увеличение числа ПЛЦНС между 1973 и 1992 годами [5]. Соотношение заболеваемости у иммунокомпетентных мужчин и женщин составляет 1,2–2 : 1. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов 95% — мужчины (7,38 : 1 соответственно) [6].

Численность заболевших лимфомой глаза также увеличилась в 1,5 раза за период с 70-х по 90-е гг. Наблюдается параллельный рост числа всех видов экстракранодальных лимфом, но непропорционально высокий лимфом головного мозга и глаз. Такое повышение частоты ПЛЦНС нельзя объяснить достижениями нейровизуализации и опухолевой диагностики. Так, одним из объяснений поражения ПЛЦНС для людей в возрасте 60 лет и старше может быть общее старение населения; однако данные указывают на увеличение числа заболевших во всех возрастных группах.

ПЛЦНС диагностируется в 1,6–10% случаев у больных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфицированных) и является второй по частоте причиной внутримозговых образований у этих больных. До начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) число случаев возникновения ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц постоянно росло. Однако данная схема лечения, влияя на количество CD4-клеток, может снижать частоту возникновения ПЛЦНС, поскольку вероятность ее возникновения обратно пропорциональна числу CD4-клеток.

К сожалению, в Украине пациентам данный диагноз практически не устанавливается, соответственно не существует эпидемиологических данных.

### МОРФОЛОГИЯ

Анатомически опухоль может проявляться разными типами поражений: одиночное или множественное очаговое поражение ткани мозга, лимфома глаза с или без других очагов, лептоменингеальное поражение или поражение спинного мозга. Солитарное поражение головного мозга наблюдается у иммунокомпетентных пациентов в 70% случаев, а у пациентов с иммунодепрессией — в 50% случаев. В 85% случаев анатомически поражение располагается супратенториально, в 15% — инфратенториально. В 60% поражения локализируются в паравентрикулярной зоне (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело). Лобные доли вовлечены в 20% случаев, височные — 18%, теменные — 15% и затылочные — 4% случаев [7].

Размер опухоли при первичном выявлении может быть весьма разнообразен, однако в преимущественном большинстве это хорошо видимые опухоли более 2 см в диаметре. Без контрастирования это образование может быть гипо-, изо-, гиперденсным по отношению к окружающим тканям. Проведение компьютерной томографии с помощью йодированного контраста или магнитно-резонансной томографии (МРТ) с помощью гадолиния улучшает визуализацию опухоли. Как правило, она выглядит как плотное, гомогенное образование у иммунокомпетентных больных и, возможно, неопределенное, гетерогенное — при СПИД-ассоциированной ПЛЦНС. Перитуморозный отек, локальный масс-эффект (смещение срединных структур) наблюдаются реже, чем при внутричерепных поражениях другой этиологии. Кальцификаты, кровоизлияния и кольцевидные образования редки [8].

Первичные симптомы возникают при накоплении локального объема опухолевой ткани за счет повышения внутричерепного давления, поражения глаза, сдавления окружающей ткани головного мозга или проводниковых путей.

Гистологически, в более чем 90% ПЛЦНС представляет собой В-клеточную лимфому (CD20<sup>+</sup>), в основном диффузную В-крупноклеточную (ДВККЛ). Этот подтип ПЛЦНС, как правило, морфо-

логически состоит из иммунобластов или центральных. Типичны скопления лимфоидных элементов вокруг небольших церебральных сосудов и реактивные Т-клеточные инфильтраты, иногда возможно поражение сосудистой стенки. Часто в процесс вовлекаются астроциты [9].

Иммуногистохимическая окраска чрезвычайно важна для отличия ПЛЦНС от глиомы высокой степени злокачественности и метастаза карциномы. Общий лейкоцитарный антиген (CD45), легко определяемый как на поверхности клеток опухоли, так и на лейкоцитах, редко не выявляется при ПЛЦНС. Опухоль уже вторично инфильтрируется нормальными Т-лимфоцитами, хотя описаны и первичные Т-клеточные лимфомы (CD3<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>) [10].

### РЕДКИЕ ТИПЫ ПЛЦНС

К редким типам ПЛЦНС принадлежат Т-клеточная, анапластическая, индолентная лимфома и лимфома глаза.

Доля *Т-клеточной лимфомы* в западных странах составляет около 2% всех случаев ПЛЦНС. Исследование наибольшего числа пациентов с Т-клеточными ПЛЦНС (45 больных из 7 стран) проведено The International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. В этом исследовании представлены в основном супратенториальные поражения, морфологически наиболее часто (28%) встречались ангиоцентрические опухоли. В 50% клетки описаны как мелкие или средние, а в остальных случаях как плеоморфные или крупные [11, 12].

В литературе сообщено всего о 20 случаях *анапластической крупноклеточной лимфомы*, все они не связаны с иммунодефицитом. Большинство случаев встречается у пациентов младше 22 лет. Морфологически опухоль представлена крупными клетками с плеоморфными ядрами и множественными ядрышками. Большинство этих лимфом имеет положительные Т-клеточные маркеры, экспрессия CD45, CD30 и эпителиального мембранного антигена различна [13].

*Индолентные лимфомы* — чрезвычайно редкие заболевания, составляют всего 3% ПЛЦНС. Супратенториальные локализации наиболее частые. The International Primary CNS Lymphoma Study Group были опубликованы результаты исследования 40 пациентов, среди которых у 32 (80%) ПЛЦНС были В-клеточными и у 8 (20%) были Т-клеточными [61].

*Первичная лимфома глаза* поражает сетчатку, стекловидное тело и зрительный нерв. Большинство случаев представлены билатеральным поражением, и в дальнейшем при прогрессии заболевания отмечают распространение с поражением головного мозга [14].

*Первичная лептоменингеальная лимфома* обычно проявляется повышением внутричерепного давления, множественным поражением черепных нервов или вовлечением спинномозговых корешков на различном уровне.

При обсуждении этиологии ПЛЦНС, как и при остальных лимфатических опухолях, есть указания на вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса 6-го типа. Эти вирусы удается достоверно выявить только у больных ПЛЦНС в сочетании со СПИДом [15, 16]. Кроме того, доказано, что ПЛЦНС клональны и имеют мутационную природу.

Патогенез ПЛЦНС у иммунокомпетентных больных неизвестен. В норме Т-лимфоциты, в отличие от В-лимфоцитов, легко преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в обоих направлениях. Было предложено несколько гипотез, объясняющих данный феномен (D. Hochberg, F. Miller, 1988). Но подтвердить или отвергнуть какую-либо из них невозможно.

ПЛЦНС может возникать при генерализации НХЛ, вовлекающей в том числе и головной мозг. Иммунная система организма, вероятно, обнаруживает и устраняет опухолевые клетки в других органах, но головной мозг как место, недоступное для ее воздействия, защищает опухолевые клетки от уничтожения, позволяя опухоли прогрессировать. Впрочем, поражения других органов, имеющих гистогематический барьер, не было обнаружено, что свидетельствует против этой гипотезы.

Согласно другой теории лимфоциты после воспалительного процесса не успевают покинуть ЦНС и в дальнейшем подвергаются злокачественной трансформации. Однако при воспалительных заболеваниях участвуют почти всегда только одни Т-лимфоциты, а ПЛЦНС обычно имеет В-клеточную природу. К тому же, не обнаружено повышения частоты ПЛЦНС у больных с воспалительными заболеваниями ЦНС [7].

Таким образом, ни одна из этих гипотез не является достоверной и не занимает должного места в определении этиологии и патогенеза ПЛЦНС.

### ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЛЦНС

Во время проведения всего процесса диагностического поиска необходимо избегать применения кортикостероидов. При установлении диагноза ПЛЦНС необходимо проведение обследования в следующем объеме: опрос пациента, анамнез заболевания, анамнез жизни, определение индекса по шкале Карновского (табл. 1), проведение физикального обследования, направленного на выявление увеличенных лимфоидных органов. Лабораторное обследование должно включать развернутый общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови с определением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), β<sub>2</sub>-микроглобулина, клиренса креатинина, общеклинический, цитологический и микробиологический анализ спинномозговой жидкости (СМЖ). Обязательными обследованиями являются серологическое определение ВИЧ-инфекции и биопсия костного мозга.

**Таблица 1** Оценка общего статуса по шкале Карновского

Индекс Карновского	Активность, %
Высокоактивный, способен переносить все процедуры без ограничений	100
Способен выполнять обычную деятельность. Незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная деятельность, но с усилиями	80
Способен к самообслуживанию, но не способен к активной работе	70
Нуждается в периодической помощи, но способен удовлетворять большинство личных потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Недеспособен, требует специальной помощи и обслуживания	40
Серьезно недеспособен, показана реабилитация	30
Тяжелобольной. Необходима госпитализация и активный поддерживающий уход	20
Терминальная фаза. Умиравший	10

Стандартное обследование также включает детальное неврологическое обследование с описанием неврологического статуса, офтальмологическое обследование с осмотром в щелевой лампе.

Среди радиологических методов обследования обязательными являются: МРТ головного мозга с контрастированием гадолинием, компьютерная томография органов грудной полости, органов брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной полости, МРТ спинного мозга с контрастированием гадолинием при наличии клиники спинального поражения или положительном цитологическом исследовании СМЖ. У пожилых мужчин необходимо проведение ультразвукового исследования яичек. Для установления точного объема опухолевой массы и активности опухолевой ткани проводится позитронно-эмиссионная томография [7].

Единственным точным способом установления диагноза ПЛЦНС является биопсия опухоли с проведением гистологического и иммуногистохимического исследования.

Для ВИЧ-положительных и других иммунокомпроментированных пациентов также необходимо проведение серологического исследования с определением антител к *Toxoplasma gondii*, сифилиса и антигенов криптококка [17]. При необходимости проводится ЭКГ, ЭхоКГ, гастроскопия, оценка функции внешнего дыхания для определения резервных возможностей организма. У женщин детородного возраста перед началом лечения проводится тест на беременность.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛЦНС

Обычно возраст иммунокомпетентных больных ПЛЦНС колеблется между 55 и 70 годами: у большинства пациентов симптомы появляются только за несколько недель до начала медицинского поиска [18].

У 73% пациентов доминируют фокальные симптомы; когнитивные и личностные изменения (43%) — самые частые начальные симптомы ПЛЦНС, отражающие излюбленное поражение опухолью лобных долей, мозолистого тела и глубоко расположенных перивентрикулярных структур; симптомы, обусловленные сдавлением окружающих тканей (головная боль, тошнота, рвота), проявляются в 33% случаев; судорожный синдром встречается в 10–14% (что реже, чем при глиомах и при метастазах в головной мозг); нарушения зрения характерны в 4% случаев ПЛЦНС [19].

При СПИД-ассоциированной ПЛЦНС больные обычно моложе (30–40 лет), а частота возникновения эпилептических приступов у них выше (25%). В среднем ПЛЦНС выявляется уже через 5 лет после диагностики ВИЧ-инфекции. ПЛЦНС манифестирует прижизненно у около 10% пациентов со СПИДом, по данным массивных исследований аутопсий, это число еще выше. В последние годы заболеваемость ПЛЦНС у этих пациентов заметно снизилась по сравнению с системными лимфомами. Почти в 100% случаев ПЛЦНС связаны с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна — Барр (Camilleri-Vroet, 1997). К моменту установления диагноза у этих больных число лимфоцитов CD4 почти всегда < 50/мкл [20].

У ВИЧ-положительных пациентов энцефалопатия проявляется гораздо чаще, что при использовании визуализирующих методов обследования чаще соответствует мультифокальному, диффузному распространению процесса. Кроме того, у таких пациентов наличие выраженных прогрессирующих клинических симптомов может не иметь радиологического подтверждения [17].

Более 40% больных имеют подтвержденную лептоменингеальную диссеминацию лимфомы, но другие сопутствующие клинические находки редки [21].

Около 15% больных ПЛЦНС имеют поражение глаз, тогда как от 50 до 80% больных с изолированной лимфомой глаза в дальнейшем заболевают лимфомой головного мозга. Симптомы поражения органа зрения включают смазанное и нечеткое изображение, снижение остроты зрения, хотя более чем у половины больных симптомов нарушения зрения нет. Часто установление правильного диагноза откладывается у больных с изолированной лимфомой глаза из-за ошибочной диагностики витрита или увеита [14].

### УЧЕТ ФАКТОРОВ РИСКА

Как и при других опухолях, выбор терапии и прогноз течения заболевания проводится согласно шкалам учета факторов риска (табл. 2, 3).

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Рентгенологически ПЛЦНС не имеет особенностей, позволяющих четко отличить ее от других поражений ЦНС. Диф-

ференциальный диагноз необходимо проводить с глиобластомой и вторичным поражением ЦНС метастазами других опухолей (рак простаты, аденокарцинома легкого). Также необходимо отличить ее от инфаркта ткани мозга, проявлений демиелинизирующих заболеваний, а также заболеваний инфекционной и паразитарной этиологии (абсцесс, церебральный токсоплазмоз). Для исключения этих заболеваний необходимо гистологическое и иммуногистохимическое исследование [22].

Злокачественная глиома имеет более высокую степень клеточного и ядерного плеоморфизма, инфильтративные края, сосудистую пролиферацию и некрозы. Клетки анапластической карциномы тесно прилегают друг к другу. Богатое макрофагами поражение характерно для инфаркта и демиелинизирующих заболеваний.

**Таблица 2** Факторы риска для учета прогностического индекса IELSG (Международной группы исследования экстрадуральных лимфом)

Балл	Параметр	Комментарии
1	Возраст > 60 лет	
1	Статус 2–4	ECOG
1	Повышение уровня ЛДГ	Более нормы
1	Повышение количества белка в СМЖ	Более нормы
1	Вовлечение глубоких структур	Базальные ганглии, мозолистое тело, ствол головного мозга, мозжечок
5	Максимальный балл	Не применим для ВИЧ-положительных пациентов

**Таблица 3** Группы риска согласно прогностическому индексу IELSG Index

Количество факторов риска	Группа риска
0–1	Низкого
2–3	Промежуточного
4–5	Высокого

### ЛЕЧЕНИЕ

В первую очередь следует отметить, что в данный момент не заявлено ни одного крупномасштабного исследования по лечению ПЛЦНС. Большинство исследований представляют собой исследования II фазы, включающие не более 200 пациентов. Не разработано достоверно обоснованных тактик ведения таких пациентов. До сегодняшнего дня остро дискутируется вопрос возможности и необходимости проведения лучевой терапии (ЛТ) в качестве первой линии лечения пациентов с ПЛЦНС. Британские исследователи инициировали единственное исследование III фазы, которое, однако, было закрыто через 7 лет из-за недостаточного количества пациентов [23].

Поэтому практически во всех существующих на данный момент рекомендациях по лечению ПЛЦНС оптимальной терапией является участие пациента в клинических исследованиях. Лечение

иногда требует назначения дополнительных препаратов для коррекции неврологических нарушений. Однако здесь нужно быть весьма осторожными. Например, следует избегать профилактического использования антиэпилептических препаратов в связи с их способностью усиливать токсические эффекты химиотерапии. За неделю до начала лечения метотрексатом (МТХ) следует избегать назначения салицилатов, сульфаниламидов и других нефротоксичных препаратов.

Принципиальная схема определения тактики терапии выглядит следующим образом. При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40 баллов) и клиренсе креатинина менее 50 мл/мин больным показана краниальная ЛТ. При выявлении клеток лимфомы в СМЖ проводится интратекальное введение МТХ (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов спинного мозга, по данным МРТ (с контрастным усилением), рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения. При статусе по шкале Карновского более 40 баллов и клиренсе креатинина более 50 мл/мин больным проводится химиотерапия. При эффективности режимов химиотерапии последующая ЛТ больным может не проводиться [24].

**Хирургическое лечение**

Хирургические методы применимы в целях гистологической диагностики. Радикальная резекция не увеличивает продолжительность жизни, но может приводить к неврологическим нарушениям. Используется стереотаксическая биопсия [9]. Иногда открытая биопсия более предпочтительна, чем стереотаксическая процедура, особенно при локализации опухоли в труднодоступных местах (ствол головного мозга). Хирургическое лечение также используется для декомпрессии, когда тяжесть состояния пациента обусловлена симптомами сдавления головного мозга [62].

**Кортикостероиды**

В-лимфоциты имеют рецепторы к глюкокортикоидам, что обуславливает быстрый антинеопластический эффект данной группы препаратов и может помешать правильной диагностике ПЛЦНС. В связи с тем, что ГЭБ легко проникаем для этих гормонов, они быстро уменьшают вазогенный отек вокруг опухоли и связанные с этим симптомы. Кроме того, назначение глюкокортикоидов уменьшает проницаемость ГЭБ для химиопрепаратов.

При ПЛЦНС кортикостероиды также оказывают онколитическое действие, вызывая разрушение опухолевых клеток и уменьшение размера опухоли у 40% больных, по результатам радиографических исследований. Кортикостероиды начинают оказывать эффект в кратчайшие сроки, приводя к исчезновению или заметной регрессии симптомов и величины опухоли в течение 24–48 ч. Это может осложнить проведение гистологической диагностики.

Поэтому следует избегать применения кортикостероидов до установления диагноза ПЛЦНС и во время химиотерапии, пока необходим контроль за симптомами [26].

**Лучевая терапия**

ПЛЦНС является радиочувствительной опухолью, и тотальное облучение головы являлось стандартом лечения в течение многих лет. Однако в данное время мнения о необходимости проведения ЛТ весьма разноречивы — от полного отрицания до рекомендаций проведения только ЛТ [27].

Тотальное облучение головы необходимо при диффузно-инфильтративном росте опухоли. Медиана выживаемости после лечения колеблется от 10 до 18 мес. Краниоспинальное облучение не увеличивает выживаемость, но ассоциируется со значительной смертностью больных, ограничивая возможности применения последующей химиотерапии. При локальном облучении опухоли (например, с использованием линейного ускорителя) необходимо облучение окружающих опухоль тканей в пределах 2 см.

Вопрос об оптимальной дозе тотального облучения головы остается спорным, но, по данным некоторых исследований, границы ее располагаются между 40–50 Гр. Дополнительное усиление дозы не влияет на течение опухолевого процесса и выживаемость больных. У больных с доказанной лимфомой глаза задние 2/3 окружности глазного яблока должны быть облучены дозой в 36–40 Гр. При наличии одновременного поражения головного мозга и глаза проводят облучение, избегая наложения областей облучения друг на друга и сводя к минимуму токсическое воздействие на зрительный нерв и сетчатку [28].

Согласно рекомендаций NCCN при достижении полной ремиссии ЛТ проводится в объеме 24–36 Гр разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр, а при других уровнях ответа (частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания) — до 45 Гр.

Результаты завершенных недавно исследований все чаще свидетельствуют либо о необходимости проведения только химиотерапии, либо сообщают о ЛТ как закрепляющем этапе ПХТ [29]. Пациентам старше 60 лет рекомендуют максимально избегать тотального облучения головного мозга из-за выраженных неврологических нарушений, развивающихся в результате лечения.

**Химиотерапия**

Применение химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ПЛЦНС. Выбор лекарственных препаратов для лечения ПЛЦНС обусловлен их активностью при НХЛ и способностью проникать через ГЭБ. Стандартные протоколы (СНОР, МАСОР-В), применяемые при лечении других форм НХЛ, не эффективны для ПЛЦНС, поскольку входящие в них лекарственные средства не могут проникать через ГЭБ. К препаратам, проникающим через ГЭБ, относят МТХ, цитарабин, прокарбазин, винкристин, кармустин, ломустин, тиотепа, топотекан, циклофосфамид и кортикостероиды [30].

МТХ в высоких дозах является одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ПЛЦНС. Доза МТХ  $\geq 1$  г/м<sup>2</sup> уже обеспечивает необходимую лечебную концентрацию в головном мозгу, а доза  $\geq 3,5$  г/м<sup>2</sup> — в ликворе. На основании полученных данных наиболее эффективными режимами лечения признаны монотерапия высокими дозами МТХ (от 1 до 8 г/м<sup>2</sup>) и комбинация его с другими химиотерапевтическими агентами с последующим тотальным облучением головы. Применение этого комбинированного метода приводит к 100% ответу на лечение и увеличению выживаемости до 30–60 мес [31] (табл. 4).

Продолжает расти интерес к проведению **монокимиотерапии** МТХ с использованием дополнительных средств доставки этого агента к опухоли. Одна из методик заключается в использовании гиперосмолярных агентов для повышения проницаемости ГЭБ с последующим внутриартериальным введением МТХ. Ответ на терапию и продолжительность жизни больных при использовании данной методики схожи с результатами, полученными при комбинированном лечении, однако токсичность метода более выражена и включает эпилептички, ишемию и отек головного мозга, повреждение артерии на ее протяжении. В дальнейшем у пациентов, получавших такое лечение, повышен риск развития поздних нейротоксических осложнений [32].

МТХ в дозе 8 г/м<sup>2</sup> внутривенной инфузией вводится на протяжении 4 ч каждые 14 дней в течение 4–8 циклов. Курсы продолжают до достижения пациентом полной радиографической ремиссии с проведением 2 дополнительных циклов

**Таблица 4** Сравнение эффективности терапии МТХ в монорежиме разной дозировки

Режим введения	N	Медиана возраста, годы	МТХ доза, г/м <sup>2</sup>	ОО, %	Медиана ОВ, мес	Медиана на БСВ, мес	Авторы
МТХ	31	63	8	100	30	16,6	Guha-Thakurta et al., 1999
МТХ	37	60	8	35	25	10	The Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society II фаза Herrlinger et al., 2005
МТХ	25	60	8	74	55	12,8	Batchelor et al., 2003
МТХ	16	52	8	57	50	Не достигнута	Yang et al., 2009
МТХ	31	74	3,5–8	97	37	7,1	Zhu et al., 2009

N — количество пациентов, ОО — общий ответ, БСВ — бессобытийная выживаемость, ОВ — общая выживаемость, МТХ — метотрексат.

или до 8 суммарно. Пациенты, достигшие ПР, ежемесячно на протяжении 11 мес получают МТХ в той же дозе при условии, что состояние ПР подтверждено с помощью МРТ (ежемесячно в течение лечения и 1 раз в 3 мес во время поддерживающей терапии) [33].

Инфузия высокодозового МТХ должна сопровождаться адекватной гидратацией, защелачиванием мочи и введением кальция фолината, что связано с основным путем выведения этого препарата из организма с мочой. Пребывание пациента в стационаре необходимо до полного выведения МТХ из организма, так как это сопряжено с развитием токсичности, в основном почечной, гематологической, мукозита, повышением трансаминаз, интерстициальным пневмонитом, сыпью, фоточувствительностью, острой или подострой нейротоксичностью. Острая миелотоксичность имеет следующие проявления: анемия, возникающая как правило на 6–13 день, лейкопения — на 4–7 день, тромбоцитопения — на 5–12 день. Часто также встречаются расстройства функций печени [34].

Для элиминации МТХ из кровяного русла используют кальция фолинат. Назначение его минимизирует миелотоксичность и проявления мукозита, однако, не влияет на почечную токсичность. В Европе и США для немедленной элиминации используют глюкарпидазу, рекомбинантную карбоксилептидазу G2-энзима (Voraxaze, Protherics UK Ltd.). Одна инфузия препарата немедленно элиминирует МТХ из кровяного русла путем гидролиза его до неактивного метаболита глутамата 4-дезоксид-4-амино-N10-метилптероидной кислоты. Также этот препарат снижает длительность госпитализации, а ускоренное выведение МТХ из организма приводит к снижению риска возникновения осложнений. Кроме того, не получено данных о снижении эффективности лечения МТХ при использовании глюкарпидазы [35].

Оптимальной дозой МТХ в монорежиме без ЛТ некоторые исследователи считают 8 г/м<sup>2</sup> с редукцией дозы в зависимости от клиренса креатинина (исследования II фазы The Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society). Одно из исследований, включавшее 39 пациентов, было закрыто, так как получен низкий уровень положительных ответов (30%), а медиана безрецидивной выживаемости составила 10 мес, медиана общей выживаемости — 25 мес. Другое исследование (New Approaches to Brain Tumor Therapy trial) среди 25 пациентов продемонстрировало уровень ответов — 74%, медиана общей выживаемости — 55 мес [36].

В качестве salvage-терапии в обоих исследованиях при неудаче монотерапии МТХ использовали облучение головного мозга. Ретроспективно выявлено, что такой подход увеличивает выживаемость и обеспечивает более низкий уровень нейротоксичности в сравнении с ЛТ в первой

линии лечения пациентов с ПЛЦНС [28]. Одно суммарное исследование the German Cancer Society trial свидетельствует, что у 58% пациентов, подвергшихся ЛТ, развивается энцефалопатия, а у многих из них в последствии — деменция. Поэтому эта группа исследователей не рекомендует такой подход, а предлагает использовать высокодозный МТХ в комбинации с другими химиопрепаратами [37].

В более ранних исследованиях сообщалось об использовании МТХ в монорежиме в дозах 1–3,5 г/м<sup>2</sup> в комбинации с ЛТ. Достигнута общая выживаемость от 20 до 41 мес. Отмечено возрастание эффективности лечения при комбинации таких доз МТХ с другими химиотерапевтическими агентами, ведь именно такие дозы МТХ могут быть безопасными в комбинации, в отличие от МТХ в дозе 8 г/м<sup>2</sup>. Кроме того, полученные результаты исследований, сравнивавших МТХ в комбинации с другими агентами, показали, что курсы с использованием последней дозы менее эффективны, чем дозы 1–5 г/м<sup>2</sup> [38].

Так получены данные о более высокой эффективности лечения комбинацией МТХ, теотепы, прокарбазина с последующей ЛТ. Применение данного подхода привело к достижению ПР у 76% больных и ЧР — у 12% больных в сравнении с МТХ в монорежиме перед ЛТ с последующим назначением цитарабина в качестве режима консолидации (0% ПР и 64% ЧР) [39]. Более того, ввиду одинаковой выживаемости в обеих группах было сделано предположение, что цитарабин, тиотепта и прокарбазин существенно улучшают выживаемость пациентов с ПЛЦНС (табл. 5).

Эффективность комбинации МРV-A и введения МТХ интратекально изучали в исследовании II фазы, проводимом в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center с включением 52 пациентов. Данный режим имеет следующий дизайн: МТХ в дозе 2,5–3,4 г/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1–5-й цикл, винкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1–5-й цикл, прокарбазин — 150 мг/м<sup>2</sup> р.о. в 1–5-й день в 1; 3; 5-й циклы, цитарабин — 3 г/м<sup>2</sup> — 2 введения с промежутком 24 ч после завершения основного цикла или ЛТ, лечение сопровождалось интратекальным введением МТХ. За курсами ПХТ следовало облучение головного мозга. Возможно проведение курса ПХТ по схеме R-MPV-A, в этой модификации к каждому курсу ПХТ в 1-й день добавляется ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> [40, 41].

По результатам данного исследования, медиана общей выживаемости составила 51 мес. Нейротоксичность проявлялась у 30% пациентов (у 75% больных старше 60 лет и у 26% молодых больных).

Другое исследование эффективности данной схемы проведено учеными The Radiation Therapy Oncology Group. Доза МТХ в изучаемой схеме была несколько ниже и составила 2,5 г/м<sup>2</sup>. Полученные результаты терапии оказались менее

оптимистичны: среди 98 включенных пациентов медиана бессобытийной выживаемости составила 24 мес, а общей выживаемости — 37 мес, 15% случаев сопровождалось нейротоксичностью. Отдаленные результаты не исследовались [42].

Таким образом, совмещая результаты этих двух исследований, можно резюмировать, что курсы МРV-A с последующей ЛТ увеличивают выживаемость пациентов с ПЛЦНС, однако риск нейротоксичности сохраняется у всех пациентов, подвергающихся ЛТ головного мозга. В то же время результаты терапии пожилых пациентов несколько улучшаются при исключении ЛТ, а вот у молодых эффективность химиотерапии без облучения головного мозга не оценена [42].

Проливает свет на этот вопрос другое исследование, в котором режим с аналогичной дозой МТХ (3 г/м<sup>2</sup>), но другой комбинацией химиотерапевтических агентов (прокарбазин, ломустиг) использовался у молодых пациентов. ЛТ у пациентов, достигших более 90% редукции объема опухолевой массы, не проводили. При высоком показателе общей выживаемости (медиана > 54 мес), медиана бессобытийной выживаемости оказалась низка (13 мес), что сопоставимо с результатами лечения МТХ в монорежиме в дозе 8 г/м<sup>2</sup>.

Таким образом, из результатов указанных выше исследований следует, что комбинированная химиолучевая терапия ассоциируется с более высокой выживаемостью пациентов.

Представляет интерес другой режим ПХТ, предложенный немецкими исследователями как Vonn-протокол. Он состоит из 6 блоков ПХТ (A-B-C-A-B-C), которые проводятся с интервалом в 3 нед (лечение начинают на 22 день от начала предыдущего курса).

Цикл А включает введение дексаметазона в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь во 2–5-й день; винкристина в дозе 2 мг в/в струйно в 1-й день; МТХ в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup> внутривенной 24-часовой инфузией в 1-й день (доза МТХ может быть редуцирована до 3000 мг/м<sup>2</sup> у пациентов старше 64 лет); ифосфамида в дозе 800 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 60 мин во 2–5-й день; месны в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно (до введения ифосфамида, на 4-й и 8-й час от начала введения ифосфамида); МТХ (7,5 мг), преднизолона (5 мг), цитарабина (20 мг) интратекально в 1-й и 5-й дни.

Цикл В включает введение дексаметазона в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь во 2–5-й день; винкристина в дозе 2 мг в/в струйно в 1-й день; МТХ в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовой инфузией в 1-й день (доза МТХ может быть редуцирована до 3000 мг/м<sup>2</sup> у пациентов старше 64 лет); циклофосфамида 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 60 мин во 2–5-й день; МТХ (7,5 мг), преднизолона (5 мг), цитарабина (20 мг) интратекально в 1-й и 5-й дни.

Цикл С включает введение дексаметазона в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 3–7-й день; винкристина — 2 мг в/в струйно в 1-й день; цитарабина — 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение

**Таблица 5** Эффективность режимов ПХТ ПЛЦНС

Исследование	Протокол лечения	Количество пациентов	ОО	Медиана БСВ, мес	Медиана ОБ, мес	Летальность, связанная с токсичностью лечения	Нейротоксичность
Sandor et al., 1998	MTV (MTX 1,5 г/м <sup>2</sup> , тиотепа, винкристин) + и/т цитарабин	14	100%	16,5	Не достигнута		У 2 пациентов выявлена лейкоэнцефалопатия
Cheng et al., 1994	BOMES (кармустин, винкристин, этопозид, метилпреднизолон, MTX 1,5 г/м <sup>2</sup> )	19	84%	6			
DeAngelis et al., 2002	MPV (MTX, прокарбазин, винкристин)	98	94%	24	37	0	15%
	MTX + тиотепа + прокарбазин + ЛТ против	7	88 % против 76 %				
	MTX + ЛТ + цитарабин						
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, II фаза, Abrey et al., 2000, Gavrilovich et al., 2005 (ПН)	MPV-A (MTX 3,5 г/м <sup>2</sup> ) с последующей ЛТ	52	90%	Не достигнута	51	0	30%
То же исследование, анализ для пациентов старше 60 лет	MPV-A	22		10	33		75%
Illerhaus et al., 2009	Прокарбазин + ломустин + MTX 3 г/м <sup>2</sup> , при ответе меньше 90% ЛТ	30	71%	13	15		3%
European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Hang-Xuan et al., 2003	MTX 1 г/м <sup>2</sup> + ломустин + прокарбазин + метилпреднизолон + и/т MTX	50	48%	10	14		1%
	PROMACE против PROMACE-MOPP	7	5 против 7		100 недель		
	MTX + тенипозид + кармустин + и/т + ЛТ		81%		46	10%	
Bonn Protocol Pels et al., 2003 and Juergens et al., 2006 (ПН)	MTX (5 г/м <sup>2</sup> ) + цитарабин + инкристин + ифосфамид + циклофосфамид + индезин + дексаметазон + тройная и/т терапия	88	68%	20	55	10%	3
Ретроспективное исследование Angelov et al., 2009	MTX в дозе, проникающей через ГЭБ	149	82%	23	37	3%	
The French Association of Neuro-Oncology, Omuro et al., 2007	MTX 3 г/м <sup>2</sup> + темозоломид	23	55%	8	35		
Bessel et al., 2002	MTX 1,5 г/м <sup>2</sup> , кармустин, винкристин, цитарабин, циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон + ЛТ	57	74%		40	14	12
Poortmans et al., 2003	MTX 3 г/м <sup>2</sup> , тенипозид, кармустин, метилпреднизолон + тройная и/т терапия + ЛТ	52	81%		46	10%	
Korfel et al., 2005	MTX 1,5 г/м <sup>2</sup> , кармустин, прокарбазин, дексаметазон + и/т MTX + ЛТ	56	61%	10	12	11%	18%
Omuro et al., 2005	MTX 1 г/м <sup>2</sup> , прокарбазин, тиотепа + ЛТ	17	82%	18	32	0	30%
Ferreri et al., 2006	MTX 3,5 г/м <sup>2</sup> , цитарабин, идарубин, тиотепа + ЛТ	41	76%	13	15	10%	

ОО – общий ответ, БСВ – бессобытийная выживаемость, ОБ – общая выживаемость, MTX – метотрексат, и/т терапия – интратекальная терапия, ЛТ – лучевая терапия на зону головного мозга, ПН – публикация после более длительного периода наблюдения, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

3 ч в 1-й и 2-й дни (2 дозы); MTX (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально в 3-й и 7-й дни.

Исследование данного протокола проводилось с участием 88 больных с ПЛЦНС. Проведение его сопряжено с высокой острой токсичностью (вплоть до 10% летальности). В связи с этим было сложно закончить лечение по протоколу. Впрочем, у включенных пациентов были достигнуты хорошие результаты: медиана бессобытийной выживаемости составила 20 мес, медиана общей выживаемости — 55 мес, что сравнимо с результатами химиолучевой терапии. Уровень нейротоксичности был минимален — данное осложнение развивалось лишь у пациентов, получивших ЛТ в качестве сальвадж-режима. У возрастных пациентов (старше 60 лет) результаты были менее оптимистичны. Медиана бессобытийной выживаемости составила 9 мес, а медиана общей выживаемости — 36 мес, что позволяет сделать вывод о большей эффективности данного курса ПХТ для молодых пациентов.

У пожилых же лиц стоит использовать менее токсичные курсы ПХТ. Эта группа пациентов составляет около 50% всех больных ПЛЦНС. Их лечение вызывает сложность не только в связи с худшими показателями результатов лечения, но и в связи с более высоким риском развития острой токсичности (до 90% пациентов) [43].

При невозможности проведения протокола Bonn в связи с клиническим состоянием больного рекомендуется схема VMPD: кармустин в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1–2 ч в 1-й день; MTX — 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенной 24-часовой инфузией во 2-й день; кальция фолиат — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно на 42; 48; 54; 60; 66; 72-й час от начала инфузии MTX; прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–8-й день; дексаметазон 24 мг внутрь за 3 приема в 1–14-й день; MTX 15 мг интратекально в 1-й день. Интервал между курсами — 21 день. При отсутствии частичного эффекта после 3 курсов рекомендовано проведение химиолучевой терапии по индивидуальной программе.

В одном из исследований, инициированных the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, протокол, состоящий из курсов ПХТ, включал MTX в дозе 1 г/м<sup>2</sup>, ломустин, прокарбазин, метилпреднизолон и интратекальный MTX. В группе из 50 пациентов достигнуто 42% ПР, 6% ЧР, 28% стабилизации заболевания. Медиана общей выживаемости составила 14 мес, и 1-годичная бессобытийная выживаемость — 40%. Токсичность была высокой, но, учитывая популяционный уровень, преморбидный фон, переносимость режима, может считаться удовлетворительной.

Andrés J. Ferrer и коллегами было проведено мультицентровое исследование, включавшее 24 центра в 6 странах (Аргентина, Греция, Португалия, Перу, Швейцария, Италия), в котором приняли участие 79 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (медиана составила 60 лет) с поражением ЦНС, черепно-мозговых нервов, глаза. Пациентам было проведено 4 курса MTX в дозе 3,5 г/м<sup>2</sup> в 1-й день (40 пациентов) или MTX в той же дозе с цитарабином в дозе

2 г/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией дважды в день во 2-й и 3-й дни (39 пациентов). 2 курса проводились через 21 день, затем эффект закрепился облучением головного мозга. Ответ на терапию в обеих группах был одинаковым. После окончания химиотерапии в 1-й группе ПР достигнута у 7 пациентов, а во 2-й — у 18 пациентов (p=0,006). У 9 пациентов из обеих групп достигнута ЧР. Таким образом, количество положительных ответов на химиотерапию составило 40 и 69% (p=0,009). Негематологическая токсичность III–IV степени составила менее 5%, в 1-й группе в результате токсичности лечения умер 1 пациент, во 2-й — 3. Таким образом, добавление цитарабина к МТХ увеличивает количество положительных ответов на терапию у пациентов с ПЛЦНС [4].

При использовании в монорежиме максимальная оптимальная доза цитарабина составляет 3 г/м<sup>2</sup>, введение производится 12-часовой инфузией. Кумулятивная доза и интервал доз не установлены.

Исследование курса ПХТ по схеме BOMES было проведено тайваньскими учеными. В схему курса входят следующие препараты: кармустин в дозе 65 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни; винкристин — 2 мг/в/в в 1-й и 8-й дни; этопозид — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й день; метилпреднизолон — 200 мг/день в/в в 1–5-й день и МТХ — 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в в 15-й день под прикрытием кальция фолината. Схема повторяется каждый 21 день. Положительный ответ получен у 90% пациентов (6 — ПР и 3 — ЧР). Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 30 мес [44].

Также проведено исследование эффективности курса ПХТ по схеме PROMACE-MOPP с интратекальным введением химиопрепаратов и ЛТ на область головного мозга. В исследование включены 7 пациентов (4 мужчин и 3 женщины), медиана возраста составила 47 лет (от 25 до 78 лет). Курсы состояли из циклов PROMACE (циклофосфамид в дозе 650 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин — 25 мг/м<sup>2</sup>, этопозид — 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, МТХ — 1,5 г/м<sup>2</sup> на 15-й день и преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й день) 3–4 курса и MOPP (мустанген — 6 мг/м<sup>2</sup> и винкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день, прокарбазин — 100 мг/м<sup>2</sup> и преднизолон — 40 мг/м<sup>2</sup> р.о. в 1–14-й день) 3–4 курса. Интратекально вводили МТХ в дозе 20 мг, гидрокортизон — 20 мг в 1-й день и цитарабин — 100 мг на 8-й день, 2–6 курсов или чаще при положительном цитозе СМЖ. Затем проводили ЛТ на область головного мозга. Ответ был оценен до начала ЛТ. После проведения курсов PROMACE у 3 пациентов достигнута ПР, у 2 — ЧР, у 1 — стабилизация заболевания. После курсов PROMACE-MOPP ПР достигнута у 6 пациентов. Медиана выживаемости составила 100 нед (диапазон от 17 до 334). Токсичность: у 6 пациентов развилась фебрильная нейтропения, у 1 — фатальная пневмоцистная пневмония, 5 — тромбоцитопения, 3 — стоматит, 2 — диарея, 3 — рвота [45].

В исследовании I фазы, интратекально вводили ритуксимаб с эскалационной дозой [46]. Проводили 9 введений ритуксимаба (10; 25 или 50 мг) через резервуар Оттауа 9 пациентам на протяжении 5 нед. Наиболее удовлетворительно переносимая доза составила 25 мг. Цитологический ответ зафиксирован у 6 пациентов, у 4 — достигнута ПР.

В качестве еще одного варианта индукционной терапии использован курс ПХТ, состоящий из введения МТХ в дозе 3 г/м<sup>2</sup> в 1; 10-й и 20-й дни, и темозоломида — 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день. Пациентов, которые достигли ПР или ЧР, перевели на закрепляющую терапию, которая включала до 5 ежемесячных введений МТХ в дозе 3 г/м<sup>2</sup> в 1-й день и темозоломида в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день. Пациентам, не ответившим на данную схему, назначали индивидуальные режимы лечения. Среди 23 включенных пациентов у 55% достигнута ПР, прогрессия зафиксирована у 45%. Медиана бессобытийной выживаемости составила 8 мес, общей выживаемости — 35 мес. У 8 пациентов наблюдалась токсичность III–IV степени: нефротоксичность — у 3 пациентов, гематоксичность — у 5, случаев нейротоксичности не зарегистрировано. Один пациент умер от кишечной непроходимости, расцененной как осложнение лечения.

Также сообщалось о возможной комбинации ритуксимаба с МТХ. R-MTX (ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, МТХ — 1 г/м<sup>2</sup>, пирарубицин — 25 мг/м<sup>2</sup>, прокарбазин — 100 мг/м<sup>2</sup>, преднизолон — 1 мг/кг). Если после завершения ПХТ была достигнута ПР у пациентов старше 60 лет, они получали ЛТ на зону головного мозга в дозе 20 Гр [47, 48].

При исследовании эффективности темозоломида в монорежиме при проведении 1–12 курсов химиотерапии (медиана составила 2 курса) в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> на 1–5-й день каждые 4 нед). Среди 36 больных достигнуты 9 ПР и 2 ЧР. 1-летняя выживаемость составила 31%. Токсичность была незначительной [49].

Сообщено об исследовании, включавшем химиотерапию МТХ, тенипозидом и кармустином, интратекальным введением химиопрепаратов и облучение головного мозга СОД=40 Гр. Ответ на терапию составил 81%, медиана выживаемости — 46 мес. Такие превосходные результаты были сопряжены с выраженной токсичностью и 10% показателем летальности.

Pels и соавторы сообщили об опыте Немецкой группы, использовавшей только химиотерапию в лечении ПЛЦНС. Пациентам назначали 3-циклический режим ПХТ, включавший высокодозовый МТХ и цитарабин, винкристин, ифосфамид, циклофосфамид, виндезин, дексаметазон и тройную интратекальную терапию. Авторы получили 71% позитивных ответов и медиану выживаемости 50 мес. В исследовании включали пациентов любого возраста. Однако у пациентов

старше 60 лет получены гораздо худшие результаты общей 5-летней выживаемости, которая составила 19%, сравнительно с 75% у молодых больных. Авторы сообщили о выраженной миелосупрессии и 9% показателем летальности.

Особую группу пациентов с ПЛЦНС составляют больные старше 60 лет. В некоторых исследованиях показано, что эффективность монохимиотерапии МТХ у пожилых больных не уступает эффективности комбинированного лечения для данной когорты пациентов. Обе группы имели среднюю выживаемость равную 32–33 мес; различие между ними заключалось лишь в том, что при использовании монохимиотерапии чаще возникают ранние рецидивы опухоли, а при комбинированной химиотерапии — поздние нейротоксические осложнения.

Результаты у пожилых пациентов в других исследованиях идентичны. При исследовании эффективности только химиотерапии по схеме MPV-A у 22 пациентов медиана бессобытийной выживаемости составила 10 мес, а общей выживаемости — 33 мес. Режим оказался хорошо переносим. Токсичность появилась после присоединения к курсу цитарабина. При использовании протокола Bonn медиана бессобытийной выживаемости составила 9 мес, а медиана общей выживаемости — 34 мес. Однако при использовании данного режима наблюдали выраженную токсичность. Более свежие данные мультицентрового исследования, проведенного the French Association of Neuro-Oncology, с включением 23 пациентов пожилого возраста свидетельствуют, что лечение МТХ в дозе 3 г/м<sup>2</sup> и темозоломидом хорошо переносимо (основные проявления токсичности связаны с нефро- и гематологической токсичностью). Положительные ответы на лечение получены у 55% пациентов, медиана бессобытийной выживаемости составила 8 мес, медиана общей выживаемости — 35 мес. Таким образом, для пожилых пациентов получены данные об аналогичных результатах эффективности данного протокола в сравнении с протоколом Wopp и MPV-A при лучших результатах переносимости. В данное время для получения ответов на многие вопросы, возникшие в ходе выше указанных исследований, планируется исследование, которое будет сравнивать результаты лечения схемами MPV-A и МТХ + темозоломид.

**Сальвадж-режимы и высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией костного мозга (ТКМ)**

Доступные опции для лечения рефрактерных и рецидивных ПЛЦНС включают облучение головного мозга, повторение курсов ПХТ на основе МТХ или без него, ВДХТ и ТКМ. Вид терапии первой линии определяет прогноз заболевания. Растет количество исследований, подтверждающих, что пациенты, получавшие в первой линии только химиотерапию, при лечении рецидива хорошо отвечают на сальважные

режимы, в то время как пациенты, получавшие комбинированное лечение (химиолучевую терапию), хуже отвечают на лечение рецидива. Облучение головного мозга дает хорошие результаты у пациентов, которые ранее не получали такого лечения. Пациентам с поздним рецидивом заболевания могут быть назначены повторные курсы с использованием МТХ, но эффективность этого лечения недостаточно исследована [50]. Лечение без использования МТХ может быть единственным вариантом лечения у пациентов, у которых отмечена прогрессия заболевания во время лечения режимами с МТХ или сразу после окончания лечения или для кандидатов на ВДХТ или ТКМ [51] (табл. 6).

Проведены несколько немасштабных исследований эффективности лечения режимами, не содержащими МТХ. Количество позитивных ответов колебалось от 26 до 86%, период 1-летней безрецидивной выживаемости составил от 13 до 53% и 1-летней общей выживаемости — от 25 до 57%. Многие из этих режимов достаточно агрессивны и характеризуются плохой переносимостью, особенно у пациентов, ранее получивших большой объем терапии, особенно при использовании высокодозного цитарабина в монорежиме или в комбинации с этопозидом и/или ифосфамидом, идарубицином, прокарбазином/CCNU/ винкристином. Другие режимы (монотерапия топотеканом, темозоломидом в комбинации с ритуксимабом, ритуксимаб в монорежиме) менее токсичны [49]. Некоторые пациенты имеют множественные рецидивы и отвечают на многие режимы, что может свидетельствовать о наличии подгруппы пациентов с вялотекущими опухолями. Этим пациентам допустимо проведение лечения менее токсичными режимами.

ВДХТ с последующей трансплантацией стволовых клеток (ТСК) — опция, лимитированная возрастом пациента, общим состоянием больного, определенным количеством баллов по индексу Карновского. ВДХТ с ТКМ исследовалась в качестве первой линии терапии ПЛЦНС и для лечения рецидивов. Первыми исследование провели во французском Hôpital Pitié-Salpêtrière, где 22 пациен-

там с рефрактерной ПЛЦНС или изолированной лимфомой глаза, хорошо ответившим на индукционную терапию (высокодозный цитарабин с этопозидом) была проведена ВДХТ с ТКМ. Был получен хороший ответ (80% ПР и 10% ЧР), и 3-летняя выживаемость составила 64%. У 32% больных зарегистрирована острая или хроническая нейротоксичность. В исследовании II фазы, включавшем 43 пациента, получены предварительные аналогичные результаты [25]. Похожие результаты (100% ответ на терапию) получены в менее масштабном исследовании (7 пациентов), в котором индукционная терапия проводилась с помощью МТХ, прокарбазина и цитарабина и закреплялась ВДХТ тиотепой и бусульфамом у пациентов с неблагоприятными факторами.

В группе из 28 пациентов с впервые установленным диагнозом ПЛЦНС, которым применяли индукционную терапию МТХ и цитарабином с последующей ВДХТ (кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан), были получены менее удовлетворительные результаты. Ответ после индукционной терапии составил 57%, лишь 14 пациентам проведена ВДХТ и ТКМ, медиана бессобытийной выживаемости составила 9 мес, 3-летняя общая выживаемость — 60% [52]. Проявлений нейротоксичности не было. Столь низкие результаты выбора авторы связывают с неудачным выбором индукционной терапии (из-за слабой проницаемости химиотерапевтических препаратов через ГЭБ) и считают, что для увеличения количества пациентов, достигших положительного ответа после проведения ВДХТ с ТКМ, необходимо использование другой, более эффективной комбинации химиопрепаратов.

Другое, более позднее, исследование сообщает о проведении интенсивной индукционной терапии (МТХ в дозе 8 г/м<sup>2</sup> с последующими цитарабином и тиотепой) 30 пациентам с впервые установленным диагнозом ПЛЦНС. Затем 76% из них получили ВДХТ (кармустин и бусульфам) и ТКМ. Всем этим пациентам в дальнейшем проведено облучение головного мозга. У всех получен полный ответ на лечение, однако ввиду проведения облучения головного мозга этот результат

сложно связать лишь с ВДХТ. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 79%, но 3-летняя выживаемость существенно не отличалась от контрольной группы (69 и 60% соответственно). Медиана наблюдения за пациентами составила 63 мес. Нейротоксичность отмечена у 17% [53].

### Интракраниальная химиотерапия

Роль интракраниальной химиотерапии при ПЛЦНС спорна. Наиболее успешные схемы включали использование таких препаратов как МТХ, цитарабин и тиотепла. Тем не менее интракраниальная химиотерапия связана со значительным количеством осложнений, включая арахноидиты, инфекцию, кровотечения, лейкоэнцефалопатию и другие осложнения, специфические для расположения Омтауа-резервуара или повторных люмбальных пункций. В ходе ретроспективных исследований не удалось продемонстрировать очевидное преимущество данной методики, но для того, чтобы сделать окончательные выводы относительно целесообразности интракраниального введения препаратов, необходимо проведение проспективных исследований. Некоторые авторы предлагают использование интракраниальной химиотерапии для пациентов с позитивными результатами цитологических исследований цереброспинальной жидкости или признаками поражения лептоменингеальных оболочек на МРТ. Тем не менее следует учитывать, что чувствительность цитологического исследования цереброспинальной жидкости низкая, и это не может быть надежным параметром при принятии решений о целесообразности лечения. Предполагается, что важность интракраниальной химиотерапии может отличаться при различных режимах ввиду зависимости от дозы внутривенного МТХ, эффективности других препаратов, их свойства проникать через ГЭБ [45].

Дополнительный анализ расширенного Вопп-протокола может дать дополнительные ответы в этом вопросе. В ходе расширенного исследования интракраниальную терапию исключили у 18 пациентов моложе 60 лет, а у оставшихся пациентов лечение предполагало интракраниальное введение препаратов. По сравнению с пациентами моложе 60 лет, которые получали интракраниальную химиотерапию

**Таблица 6** Эффективность сальвадж-терапии и ВДХТ с ТКМ у пациентов с ПЛЦНС

Исследование	Протокол лечения	Количество пациентов	ОО, %	Медиана БСВ, мес	Медиана ОВ, мес	Другое
Исследование Soussain II фаза		43	100			
Montemurro et al., 2007	индукционная терапия МТХ, прокарбазин, цитарабин + ВДХТ бусульфам, тиотепла	23	83	17	20	ЛТ в зависимости от ответа на лечение
Abrey et al., 2003	индукционная терапия МТХ, цитарабин + ВДХТ кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан	28	57	Не достигнута	3-летняя ОВ 60%	Без нейротоксичности, ВДХТ проведена 14 пациентам
	индукционная терапия МТХ 8 г/м <sup>2</sup> с последующим цитарабином и тиотепой + ВДХТ кармустин, бусульфам + ЛТ	30	100	3-летняя БСВ 79%		Нейротоксичность 17%
Illerhaus et al., 2008	МТХ, цитарабин, тиотепла, кармустин	13	62	25		

ОО — общий ответ, БСВ — бессобытийная выживаемость, ОВ — общая выживаемость, МТХ — метотрексат, ВДХТ — высокодозная химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия на зону головного мозга.

(30 пациентов), уровни позитивного ответа на терапию были похожи (78 и 84% соответственно), но безрецидивная выживаемость была заметно выше у пациентов, которые получали интратекальную химиотерапию. Это отличие наблюдалось несмотря на высокую дозу внутривенного МТХ (5 г/м<sup>2</sup>), используемую в обоих вариантах лечения, что дает возможность предположить, что высокие дозы МТХ не могут компенсировать недостаток интратекальной химиотерапии.

При поражении структур глаза проводят внутриглазное введение химиопрепаратов.

#### **Лечение СПИД-ассоциированной лимфомы**

Лечение СПИД-ассоциированной лимфомы во многом обусловлено клиническим состоянием больных. Одной из наиболее важных причин, требующей быстрого установления диагноза, является тот факт, что поздняя диагностика заболевания может привести к значительным неврологическим нарушениям и невозможности применения агрессивных методов лечения [54].

Небольшие исследования подтвердили, что состояние отдельных пациентов может улучшаться при использовании агрессивной комбинированной терапии [55]. До появления ВААРТ ПЛЦНС имела самый плохой прогноз из всех СПИД-обусловленных заболеваний, медиана выживаемости составляла менее 3 мес (Fine и Maher, 1993). В последние 10 лет картина существенно изменилась и стала не такой безнадежной. С появлением ВААРТ продолжительность жизни после установления диагноза может составлять несколько лет, а в некоторых случаях даже удается добиться ПР (Hoffmann, 2001).

#### **Лечение лимфомы глаза**

Стандартных методов лечения изолированной лимфомы глаза не выработано. Лимфома глаза исключительно чувствительна к кортикостероидам и локальному облучению. К сожалению, у большинства больных возникают повторные случаи заболевания с локализацией лимфомы или в глазном яблоке, или в головном мозгу. Витректомию улучшает зрение путем элиминации скопления опухолевых клеток в полости стекловидного тела, создающих препятствия для формирования изображения. Ввиду очень частого двустороннего поражения глаз рекомендуется проводить двустороннюю ЛТ. В последние годы все чаще для лечения первичной лимфомы глаза рекомендуют проводить химиотерапию. При рецидивных и рефрактерных первичных лимфомах глаза рекомендована дополнительная интратекальная или системная химиотерапия с дополнительным введением МТХ в полость глазного яблока. Однако даже при таких подходах 5-летняя общая выживаемость составляет менее 25% [56].

Рецидив этой лимфомы устойчив к лечению. Системное введение МТХ и цитарабина позволяет достигнуть терапевтиче-

ского уровня лекарств во внутриглазных жидкостях с положительным ответом на лечение, но частыми рецидивами опухоли [11]. Следовательно, применяемые в настоящее время методы лечения изолированной лимфомы глаза ограничиваются использованием комбинированной терапии. В качестве альтернативного лечения рассматривается непосредственное введение химиопрепарата в стекловидное тело глаза [57].

#### **РЕЦИДИВЫ ПЛЦНС**

Риск возникновения рецидива для пациентов, получающих комбинированную терапию, составляет примерно 50%. Большинство рецидивов возникает в течение первых 2 лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможны и более поздние рецидивы — в течение 5 лет после завершения лечения. Пациенты с лимфомой глаза и лептоменингитом имеют большую вероятность возникновения рецидива. Рецидивы опухоли в головном мозгу возникают или на месте первичного очага, или же в другом участке мозга; однако более чем в 10% случаев наблюдаются рецидивы лептоменингеальной, системной лимфомы и лимфомы глаза [58].

Прогноз при рецидивах опухоли у большинства больных плохой, но при дальнейшем лечении шансы на достижение повторной ремиссии достаточно высоки. Некоторые пациенты продолжают демонстрировать чувствительность к терапии, несмотря на многочисленные рецидивы. Сообщалось об эффективном применении высокодозной терапии МТХ (даже для пациентов, уже получавших лечение этим препаратом), цитарабином, комбинацией PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин) и высокодозной терапии циклофосфамидом. ЛТ особенно эффективна при рецидивах лимфомы глаза. Однако у пациентов с предшествующим тотальным облучением головы существует высокий риск возникновения токсического поражения нервной системы.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ПЛЦНС И НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ**

Большая часть типичных последовательных курсов агрессивной химиотерапии с использованием МТХ и облучением головы приводит к токсическому поражению нервной системы. У пожилых больных риск развития прогрессирующего неврологического синдрома, характеризующегося деменцией, атаксией и дизурией, особенно высок. До 90% больных старше 60 лет, проживших 1 год после окончания курса лечения, имели данные осложнения. Обычно у больных появляются симптомы нейротоксического поражения в течение года от начала лечения, сопровождающиеся значительным ухудшением общего состояния, необходимостью постоянного наблюдения и лечения. Попытки лечения отсроченной нейротоксичности в основном были безуспешны, хотя имело место временное улучшение состояния

пациентов при установлении вентрикулоперитонеального шунта. Другие средства лечения, такие как метилфенидат, имели успех у отдельных больных [59].

Отсроченное, связанное с лечением, цереброваскулярное заболевание выявлялось у пациентов моложе 60 лет спустя 7–10 лет после окончания лечения. Оно носило как изолированный характер, так и было следствием прогрессирования лейкоэнцефалопатии [51]. Быстрое развитие атеросклероза — хорошо известное осложнение, возникающее при облучении головы, обычно развивающееся через 10–20 лет после окончания лечения. Непосредственно во время лечения детей высокими дозами МТХ у них возникали инсультоподобные эпизоды с последующим спонтанным саморазрешением, хотя более типично их возникновение спустя дни или недели после окончания лечения. Возможно также, что ПЛЦНС может способствовать поражению сосудов головного мозга в том случае, если клетки ангиоцентрически расположенной опухоли повреждают окружающий эндотелий.

#### **ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ**

От начала лечения с МТХ пациентов обследуют с помощью МРТ с контрастированием гадолинием ежемесячно, пациенты с лептоменингеальным заболеванием требуют проведения ежемесячных люмбальных пункций. После окончания лечения эти обследования проводятся 1 раз в 3 мес до установления прогрессии заболевания. Прогрессии заболевания выявляют при увеличении одного из существующих очагов более чем на 25% или появлении новых очагов поражения [29, 60].

#### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, ПЛЦНС, являясь по-прежнему относительно редкой формой НХЛ, заслуживает особого внимания и требует осторожности врачей разных звеньев. Отсутствие стандартов лечения и чувствительность ПЛЦНС к терапии требует дальнейшего исследования особенностей этого заболевания и разработки новых подходов к терапии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bailey P. (1929) Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. Arch Surg., 18: 1359–1402.
2. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol., 16: 859–863.
3. Губкин А.В. (2003) Первичные лимфатические опухоли ЦНС. Руководство по Гематологии, 2: 108.
4. Ferreri A.J., Reni M., Villa E. (1995) Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. Cancer Treat. Rev., 21: 415–46.
5. Kadan-Lottick N.S., Skluzarek M.C., Gurney J.G. (2002) Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer, 95: 193–202.
6. Henson J.W., Batchelor T.T. (2004) Intraocular lymphoma, in Batchelor T.T. Lymphoma of the Nervous System. — Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 183–8.
7. Fine H.A., Mayer R.J. (1993) Primary central nervous system lymphoma. Ann. Intern. Med., 119: 1093–104.
8. Jellinger K.A., Paulus W. (1995) Primary central nervous system lymphomas — new pathological developments. J. Neurooncol., 24: 33–6.
9. Schwechheimer K., Schwarzkopf G., Braus D. et al. (1989) Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas. Histological and immunopathological findings on stereotactic brain biopsies. Clin. Neuro-pathol., 8: 250–1.

10. Herrlinger U., Schabet M., Bitzer M., Petersen D., Krauseneck P. (2000) Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neurosurg.* 92: 261–266.

11. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R. et al. (1986) Treatment of intracranial lymphoma with high-dose Ara-C. *Cancer*, 57: 1273–1275.

12. Matano S., Nakamura S., Ohtake S. et al. (1994) Primary T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system. Case report and review of the literature. *Acta Hematologica*, 91: 158–63.

13. Bataille B., Delvail V., Menet E. et al. (2000) Primary intracerebral malignant lymphoma: A report of 248 cases. *J Neurosurg.*, 92: 261–6.

14. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M. et al. (2008) Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*, 21; 71(17): 1355–60.

15. Chang K.L., Flaris N., Hickey W.F. et al. (1993) Brain lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: study of the association with Epstein-Barr virus. *Mod. Pathol.*, 6: 427–32.

16. MacMahon E. M. E., Glass J. D., Hayward S.D. et al. (1999) Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet*, 338: 969–73.

17. Corn B.W., Donahue B.R., Rosenstock J.G. et al. (1997) Performance status and age as independent predictors of survival among AIDS patients with primary CNS lymphoma: a multivariate analysis of a multi-institutional experience. *Cancer Journal from Scientific American*, 3(1): 52–56.

18. Itoyama T., Sadamori N., Tsutsumi K. et al. (1994) Primary central nervous system lymphomas. *Cancer*, 73: 455–463.

19. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. (1998) Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958–1998. *Cancer*, 74: 1383–97.

20. Bix D.L., Redfield R.R., Tosato G. (1996) Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. *N. Engl. J. Med.*; 314: 874–97.

21. Corn B.W., Trock B.J., Curran W.J. Jr. (1995) Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer*, 76(2): 163–166.

22. Jellinger K.A., Paulus W. (1992) Primary central nervous system lymphomas — an update. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 119: 7–27.

23. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. (2000) Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J Clin Oncol.*, 18: 3144–3150.

24. Sandor V., Stark-Vancs V., Pearson D. et al. (1998) Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.*, 16(9): 3000–3006.

25. Soussain C., Suzan F., Hoang-Xuan K. et al. (2001) Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.*, 19: 742–9.

26. Weller M. (1999) Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurol Oncol.*, 43: 237–239.

27. McGuirt W.F., Feehs R.S., Strickland J.L., McKinney W.M. (1992) Irradiation induced atherosclerosis: a factor in therapeutic planning. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 101: 222–228.

28. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. (1992) 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.*, 23: 9–17.

29. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system cancer., 2. 2009.

30. Kawamura T., Ishiguchi T., Shibamoto Y., Ogino H. et al. (2006) Results of Primary Central Nervous System Lymphoma Treated by Radiation and Chemotherapy: Retrospective Analysis of Twelve Institutions in the Tokai District of Japan, 1995–1999. *Radiation Medicine*, 1(24): 9–16.

31. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. et al. (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. *J Clin Oncol*, 20: 4643–4648.

32. Ferreri Andrés J.M., Guerra E., Regazzi M. et al. (2003) Pharmacokinetics of methotrexate as predictors of toxicity and outcome in primary CNS lymphomas. *Neurology*, 187.

33. Blay J.Y., Conroy T., Chevreau C. et al. (1998) High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *Journal of Clinical Oncology*, 16(3): 864–871.

34. Ferreri A.J., Guerra E., Regazzi M. et al. (2004) Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer*, 90(2).

35. Gabbai A.A., Hochberg F.H., Linggood R.M. (1989) High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg.*, 70: 190–194.

36. O'Brien P., Roos D., Pratt G. et al. (2000) Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 18(3): 519–526.

37. Glass J., Gruber M.L., Cher L., Hochberg F.H. (1994) Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg*, 81: 188–195.

38. O'Neill B.P., Illig J.J. (1989) Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clinic Proceedings*, 64: 1005–20.

39. DeAngelis L.M. (1999) Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol.*, 43(3): 249–57.

40. Gavrilovich I.T., Hormigo A., Yahalom J. et al. (2006) Long-term follow-up of highdose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 24 (28), X: 1: 859–863.

41. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. et al. (2006) Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering cancer center prognostic model. *J Clin Oncol*, 24: 5711–5715.

42. O'Neill B.P., O'Fallon J.R., Earle J.D. et al. (1995) Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 33(3): 663–673.

43. Pels H., Schmidt-Wolf I.G.H., Glasmacher A. et al. (2003) Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*, 21: 4489–4495.

44. Cheng A.L., Yeh K.H., Uen W.C. et al. (1998) Systemic chemotherapy alone for patients with non-acquired immunodeficiency syndrome-related central nervous system lymphoma: a pilot study of the BOMES protocol. *Cancer*, 82: 194601951.

45. Yamanaka R., Shinbo Y., Sano M. et al. (2007) Salvage therapy and late neurotoxicity in patients with recurrent primary CNS lymphoma treated with a modified ProMACE-MOPP hybrid regimen. *Leuk Lymphoma*, 48(6): 1119–1126.

46. Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. et al. (2007) Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.*, 25(11): 1350–6.

47. Yamanaka R., Homma J., Sano M. et al. (2007) Immuno-chemotherapy with a combination of rituximab, methotrexate, pirarubicin and procarbazine for patients with primary CNS lymphoma — A preliminary report. *Leukemia and Lymphoma*, 48(5): 1019–1022.

48. Губкин А.В., Пивник А.В., Николаева Т.Л. (2002) Эффективность Мабтеры (ритуксимаба) у больных первичными лимфатическими опухолями центральной нервной системы (ПЛЦНС). Проблемы гематологии и переливания крови, 1: 20.

49. Reni M., Ferreri A.J., Zoldan M.C., Villa E. (1997) Primary brain lymphomas in patients with a prior or concomitant malignancy. *J. Neurooncol.*, 32: 135–42.

50. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al. (2001) A phase II study of intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose beam chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [abstract]. *Proc ASCO*, 20: 53a.

51. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. (1997) Relapse and late neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Neurology*, 48: A18.

52. Rebeo K. (2009) Cytarabine Plus Methotrexate Superior for Patients With Primary CNS Lymphoma. *Lancet*. Published online September 20.

53. Illerhaus G., Marks R., Derigs G. et al. (2001) High-dose-chemotherapy with autologous PBSC and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment for primary CNS lymphoma (PCNSL) — Update of a multicenter Phase II study. *Onkologie*, 54 (Suppl 6): 14.

54. Dahlborg S.A., Brazier R., Crossen J.R. et al. (1996) Non-AIDS primary CNS lymphoma: first example of a durable response in a primary brain tumor using enhanced chemotherapy delivery without cognitive loss and without radiotherapy. *Cancer J Sci Am.*, 2: 166–174.

55. Forsyth P.A., Yahalom J., DeAngelis L.M. (1994) Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology*, 44: 1473–1479.

56. Ferreri J.M., Blay J.-Y., Reni M.F. et al. (2002) European Society for Medical Oncology Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann. Oncol.*, 13: 531–8.

57. Valluri S., Moorthy R.S., Khan A., Rao N.A. (1995) Combination treatment of intraocular lymphoma. *Retina.*, 15: 125–129.

58. Reni M., Ferreri A.J., Landoni C. et al. (2000) Salvage therapy with temozolomide in an immunocompetent patient with primary brain lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(7): 575–576.

59. Abrey L.E., Thiessen B., DeAngelis L.M. (1997) Treatment related neurotoxicity in primary CNS lymphoma. *Society for Neuro-Oncology Annual Meeting*.

60. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphoma, V.3, 2008.

61. Bednar M.M., Salerni A., Flanagan M.E., Pendlebury W.W. (1991) Primary central nervous system T-cell lymphoma. *J. Neurosurg.*, 74: 668–72.

62. Thiessen B., DeAngelis L.M. (1998) Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculo-peritoneal shunting. *Arch Neurol.*, 55: 705–710.

## Первинні лімфоми ЦНС: від наукових досліджень до практики

I.A. Kryachok, K.S. Filonenko, E.V. Kuschcheyov, I.B. Titorenko, T.V. Kadnikova, O.M. Aleksyk, A.V. Martynchyk

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** Хоча ПЛЦНС являється відносно рідкою формою НХЛ, відмічається постійний ріст захворюваності цим видом лімфом. Відсутність чітких алгоритмів лікування та невисокі показники виживаності при задовільній чутливості ПЛЦНС до терапії викликає великий інтерес у дослідників з різних країн. Данна стаття присвячена огляду історичних аспектів і сучасних досліджень в області вивчення ПЛЦНС.

**Ключові слова:** первинна лімфома ЦНС, екстранодальна лімфома, метотрексат, хіміотерапія, опромінення головного мозку, виживаність пацієнтів.

## Primary CNS Lymphomas: from scientific researches to daily practice

I.A. Kryachok, K.S. Filonenko, E.V. Kuschcheyov, I.B. Titorenko, T.V. Kadnikova, E.M. Aleksyk, A.V. Martynchyk

National Cancer Institute, Kiev

**Summary.** Though PCNSL is a rare type of NHL, the constant increasing of morbidity is observed. The absence of clear therapy algorithms and low survival rates together with treatment sensitivity cause high interest of scientists from different countries to PCNSL. This article is about historical aspects and recent researches in the field of PCNSL.

**Key words:** Primary CNS Lymphoma, extranodal lymphoma, methotrexate, chemotherapy, brain irradiation, survival.