

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-191-203>

Первичная лимфома центральной нервной системы: обзор литературы, вопросы диагностики, лечение, прогноз

С.Ф. Рамазанова¹, А.В. Аракелян^{1,2},
А.А. Семенова¹, О.Ю. Баранова¹, Д.Н. Тупицына¹,
М.Ю. Кичигина¹, О.П. Трофимова¹, Г.Д. Петрова¹,
А.С. Субботин¹, В.О. Шпирко¹, У.Г. Кошкина¹,
Н.О. Земляков³, К.Р. Гаджибеков², Г.С. Тумян^{1,4}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117513

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) входит в группу редких экстранодальных лимфоидных опухолей и в подавляющем большинстве случаев представлена диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Локализация опухоли, плохой соматический статус с частым неврологическим дефицитом, пожилой возраст большинства пациентов ограничивают возможности как диагностики, так и лечения данного заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические проявления и возможности противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной ПЛЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основе работы клинические данные 29 пациентов с ПЛЦНС, получавших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ с 2020 по 2025 г. Медиана возраста составила 57 лет (диапазон 34–71 год), 35 % пациентов старше 60 лет, мужчин было 16 (55 %). Более половины пациентов ($n = 18$; 62 %) на момент обращения имели плохой соматический статус (ECOG > 2).

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-191-203>

Primary Central Nervous System Lymphoma: A Literature Review, Diagnosis, Treatment, and Prognosis

S.F. Ramazanova¹, A.V. Arakelyan^{1,2},
A.A. Semenova¹, O.Yu. Baranova¹, D.N. Tupitsyna¹,
M.Yu. Kichigina¹, O.P. Trofimova¹, G.D. Petrova¹,
A.S. Subbotin¹, V.O. Shpirko¹, U.G. Koshkina¹,
N.O. Zemlyakov³, K.R. Gadzhibekov², G.S. Tumyan^{1,4}

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117513

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary lymphoma of the CNS (PLCNS) is one of the rare extranodal lymphoid tumors, which, in the vast majority of cases, is represented by diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Tumor location, poor performance status with frequent neurological deficits as well as elderly age of the majority of patients restrict the opportunities for both diagnosis and treatment of this disease.

AIM. To study the clinical manifestations and chemotherapy options for patients with newly diagnosed PLCNS.

MATERIALS & METHODS. This study was based on the clinical data from 29 PLCNS patients treated at the Drug Chemotherapy and Hematology Department of the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 2020 to 2025. The median age was 57 years (range 34–71 years), 35 % of patients were over 60 years of age, there were 16 (55 %) men. On presentation, more than a half of patients ($n = 18$; 62 %) had poor performance status (ECOG > 2). By immunohistochemical analysis, DLBCL was diagnosed in all patients: in 22 cases stereotactic biopsy was performed to verify the diagnosis, whereas in 7 cases open surgery was

У всех больных по результатам иммуногистохимического анализа установлена ДВКЛ: в 22 случаях для верификации диагноза применялась стереотаксическая биопсия, в 7 — открытое оперативное вмешательство. Абсолютное большинство пациентов ($n = 26$; 90 %) получали метотрексат в высоких дозах (3–3,5 г/м²) в составе различных комбинированных режимов: R-MVT — 19 (66 %), R-MVP — 2 (7 %), R2-MV — 4 (14 %), R-MArA-C — 1 (3 %). При достижении противоопухолевого эффекта после 2–4 циклов 14 (48 %) больным проводилась консолидация в виде курса дистанционной лучевой терапии ($n = 6$; 21 %) или высокодозной химиотерапии ($n = 8$; 28 %) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Поддерживающую терапию темозоломидом или леналидомидом получали 10 (35 %) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При медиане наблюдения 13 мес. 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 34,5 % (медиана 9 мес.), 2-летняя общая выживаемость (ОВ) — 54,3 % (медиана 35 мес.). Наиболее важным прогностическим фактором было достижение полной ремиссии (ПР): медиана ВБП в группе больных с ПР была 17 vs 2 мес. при ее отсутствии, медиана ОВ — 35 и 5 мес. соответственно. Проведение консолидации независимо от ее метода (лучевая терапия или аутоТГСК) также значимо отражалось на показателях отдаленной выживаемости: 2-летняя ВБП составила 55,1 vs 9,7 % при отсутствии консолидации, 2-летняя ОВ — 79,5 и 30,5 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЛЦНС отличается крайне агрессивным течением. Применение метотрексат-содержащих режимов в комбинации с алкилирующими или иммуномодулирующими препаратами с дальнейшей консолидацией связано с улучшением показателей отдаленной выживаемости. Результаты первой линии терапии являются наиболее важным фактором исхода болезни, поскольку доступные возможности лечения рецидивов или рефрактерного течения данной опухоли крайне ограничены и малоэффективны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная лимфома центральной нервной системы, диагностика, лечение.

Получено: 15 ноября 2025 г.

Принято в печать: 6 марта 2026 г.

Для переписки: Сельми Фаиковна Рамазанова, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(963)796-25-45; e-mail: selya.ramazanova@bk.ru

Для цитирования: Рамазанова С.Ф., Аракелян А.В., Семенова А.А. и др. Первичная лимфома центральной нервной системы: обзор литературы, вопросы диагностики, лечение, прогноз. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):191–203. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-191-203.

needed. An absolute majority of patients ($n = 26$; 90 %) received high-dose methotrexate (3–3.5 g/m²) as part of various combined regimens: R-MVT in 19 (66 %), R-MVP in 2 (7 %), R2-MV in 4 (14 %), and R-MArA-C in 1 (3 %) cases. Those 14 (48 %) patients who achieved antitumor effect after 2–4 cycles underwent consolidation in the form of external beam radiation therapy ($n = 6$; 21 %) or high-dose chemotherapy ($n = 8$; 28 %) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Maintenance therapy with temozolomide or lenalidomide was administered to 10 (35 %) patients.

RESULTS. With the median follow-up of 13 months, the 2-year progression-free survival (PFS) was 34.5 % (median 9 months), and the 2-year overall survival (OS) was 54.3 % (median 35 months). The most important prognostic factor was achievement of complete remission (CR): the median PFS in patients with CR was 17 months vs. 2 months in patients without it, the median OS was 35 months and 5 months, respectively. Consolidation therapy, regardless of the method used (radiation therapy or auto-HSCT), also considerably improved the rates of long-term survival: the 2-year PFS was 55.1 % vs. 9.7 % without consolidation, the 2-year OS was 79.5 % and 30.5 %, respectively.

CONCLUSION. PLCNS is characterized by a highly aggressive course. Administration of methotrexate-based regimens combined with alkylating or immunomodulatory agents followed by consolidation therapy is associated with improved rates of long-term survival. The results of first-line therapy present a key factor in determining the outcome of the disease, since the available treatment options for relapsed/refractory tumors of this kind are extremely limited and hardly effective.

KEYWORDS: primary central nervous system lymphoma, diagnosis, treatment.

Received: November 15, 2025

Accepted: March 6, 2026

For correspondence: Selmi Faikovna Ramazanova, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(963)796-25-45; e-mail: selya.ramazanova@bk.ru

For citation: Ramazanova S.F., Arakelyan A.V., Semenova A.A., et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: A Literature Review, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Clinical oncohematology. 2026;19(2):191–203. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-191-203.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при агрессивных вариантах В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) связано с крайне неблагоприятным

прогнозом. Как известно, поражение ЦНС предполагает вовлечение в опухолевый процесс следующих структур: головной и спинной мозг, оболочки мозга, черепно-мозговые нервы, спинномозговая жидкость, а также внутренние структуры глаза. В 2022 г. в 5-м издании классификации опухолей кроветворной и

лимфоидной тканью Всемирной организации здравоохранения [1] впервые выделена самостоятельная нозологическая форма, которая обозначена как первичная В-крупноклеточная лимфома (ПВКЛ) иммуноприлегирированных органов. Это понятие объединяет первичную диффузную В-крупноклеточную лимфому ЦНС, ПВКЛ яичка и витреоретинальную ПВКЛ.

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) входит в группу относительно редких экстрадуральных опухолей, предполагающих наличие патологических очагов и/или циркуляцию опухолевых клеток исключительно в пределах органов ЦНС. При этом варианте заболевания в большинстве случаев имеет место солитарное поражение паренхимы больших полушарий головного мозга, вовлечение других структур или многоочаговый процесс наблюдается реже. Заболевание встречается менее чем в 1 % всех НХЛ и в 12 % всех экстрадуральных лимфом, а также составляет около 3 % среди злокачественных новообразований ЦНС. ПЛЦНС преимущественно диагностируется у пожилых (медиана возраста 65 лет), у людей с иммунодефицитом (например, ВИЧ-инфицированных или после трансплантации органов), чаще у лиц мужского пола. В подавляющем большинстве случаев ($\leq 95\%$) ПЛЦНС представлена диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). При морфологическом исследовании обычно определяется ангиоцентрический характер роста опухоли с обширными полями некроза. При иммуногистохимическом анализе подтверждается постгерминальное происхождение опухолевых клеток (в соответствии с общепринятым алгоритмом С.Р. Hans [2]) и высокий индекс пролиферативной активности. Молекуляр-

но-генетический профиль при ПЛЦНС часто характеризуется мутациями в генах *MYD88*, *CD79B*, *PIM1*.

Как правило, клиническая манифестация заболевания проявляется неврологическими симптомами различной степени тяжести, как общемозговыми (головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, рвота), так и очаговыми (двигательные, чувствительные, речевые, зрительные нарушения). В зависимости от локализации и размера опухоли имеют место угнетение когнитивных функций, изменения психического статуса и поведения, судорожный синдром. Нередко наличие патологических очагов в головном мозге сопровождается перифокальным отеком и дислокацией срединных структур в противоположную сторону, что, в свою очередь, способствует углублению неврологического дефицита.

Наиболее чувствительным и информативным методом инструментальной диагностики ПЛЦНС является МРТ с контрастным усилением, при которой в зависимости от выбранного режима сканирования можно дифференцировать различные патологические состояния и характеристики тканей (рис. 1). Обычно применяются T1- и T2-взвешенные изображения, FLAIR-последовательности инверсия-восстановление (инверсионное восстановление с подавлением сигнала от жидкости) и диффузно-взвешенная визуализация (DWI). Кроме того, информативна позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с использованием меченых аминокислот ^{11}C -метионин (МЕТ) и ^{18}F -фторэтилтирозин.

Для дифференциальной диагностики ПЛЦНС и опухолей другого гистогенеза в каждом клиническом случае необходимо рассматривать возможность

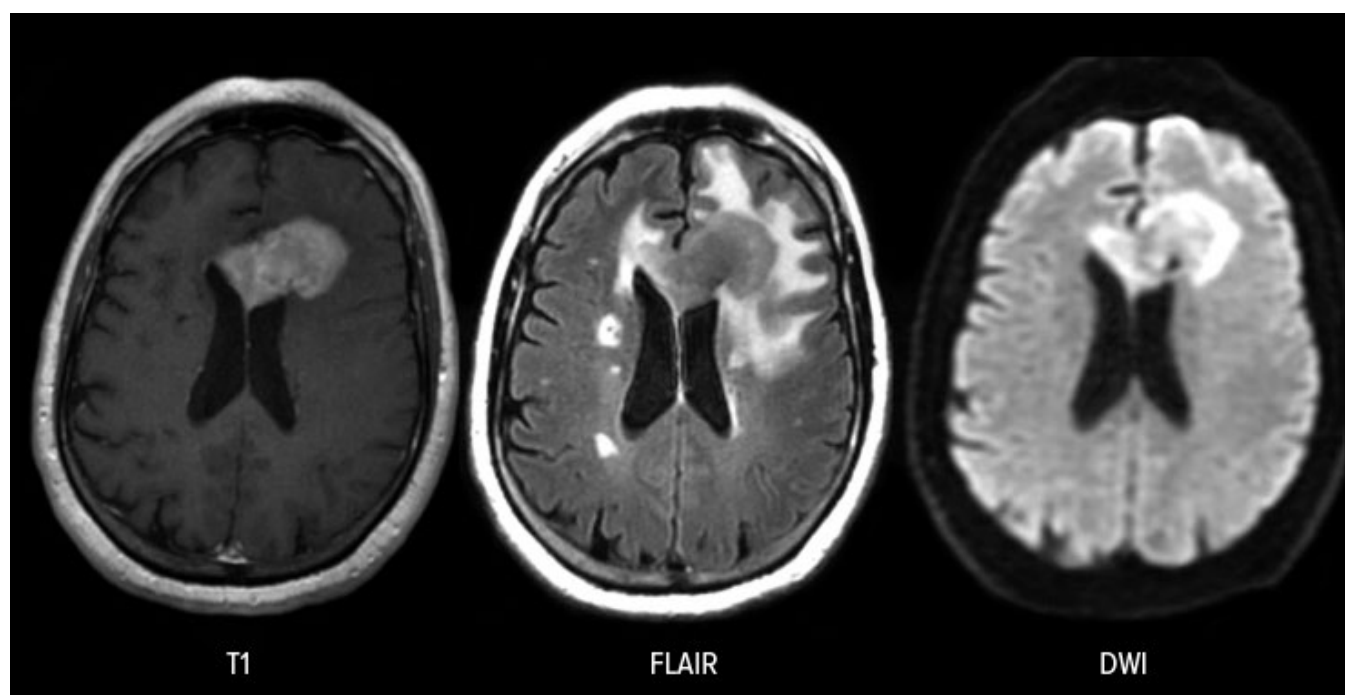


Рис. 1. Режимы МРТ, применяемые при первичной лимфоме ЦНС: T1-взвешенное, инверсионное восстановление с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR), диффузно-взвешенное изображение (DWI)

Fig. 1. MRI modes used in primary CNS lymphoma: T1-weighted, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), diffusion-weighted imaging (DWI)

выполнения биопсии образования с дальнейшим иммуноморфологическим исследованием. Помимо верификации и уточнения варианта заболевания биопсия позволяет получить информацию о характеристике опухоли для последующего подбора схемы лекарственной терапии. В отдельных случаях, особенно у пожилых пациентов, хирургическое вмешательство может быть сопряжено с тяжелыми послеоперационными осложнениями и углублением существующего неврологического дефицита, что вынуждает исследователей основываться только на клиничко-рентгенологических данных. Важным дифференциально-диагностическим критерием при лимфоидных опухолях ЦНС является положительная динамика в клинической и рентгенологической картине в случае применения глюкокортикостероидов. При подозрении на поражение оболочек мозга методом выбора считается диагностическая люмбальная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим исследованиями ликвора.

Несмотря на то что на сегодня разработан и предложен для практического применения ряд прогностических систем при ПЛЦНС, единого подхода к стратификации этой категории больных на группы риска не существует. В 2003 г. Международной группой по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) на основании многоцентрового исследования данных 378 больных в период с 1980 по 1999 г. был предложен прогностический индекс для пациентов с первичной ДВКЛ ЦНС [3]. В этой модели учитываются такие параметры, как возраст 60 лет и старше, тяжелый соматический статус (ECOG \geq 2 баллов), повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке и белка в спинномозговой жидкости, а также вовлечение глубоких структур головного мозга (перивентрикулярные области, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок). Согласно данной шкале, выделяют три группы больных ПЛЦНС: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2–3 фактора) и высокого риска (4–5 факторов). Недостатком этой модели было отсутствие в большом числе исследуемых случаев информации об исходных уровне ЛДГ в крови и концентрации белка в ликворе.

Исследователи из Ноттингема и Барселоны на основании анализа данных 77 больных ПЛЦНС создали прогностическую шкалу [4], согласно которой пожилой возраст, тяжелый соматический статус и многоочаговость опухолевого поражения (за каждый неблагоприятный фактор присваивалось по 1 баллу) ассоциировались с худшими показателями отдаленной выживаемости. Так, при медиане наблюдения 3 года (диапазон 1,4–15,2 года) медиана общей выживаемости (ОВ) при наличии 0, 1, 2 и 3 баллов составила 55, 41, 32 и 1 мес. соответственно.

В 2006 г. ученые из Мемориального онкологического центра им. Слоуна и Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) проанализировали данные 338 пациентов с ПЛЦНС в период с 1983 по 2003 г. Представленная шкала риска [5] включала только два параметра: возраст и общее состояние больного в соответствии с общепринятым индексом Карновского. Анализ пороговых значений возраста в

этом исследовании показал, что у пациентов младше 50 лет результаты лечения были значительно лучше, чем у лиц более старшего возраста. Так, медиана ОВ больных из группы низкого риска (возраст < 50 лет) составляла 8,5 года, среднего (возраст \geq 50 лет, индекс Карновского \geq 70 %) — 3,2 года, высокого (возраст \geq 50 лет, индекс Карновского < 70 %) — 1,1 года.

Относительно новая прогностическая шкала Tairei Score [6] была представлена в 2020 г.; она разработана с целью оценить показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) на основании многофакторного анализа данных 113 больных ПЛЦНС. Критерием исключения было вторичное поражение ЦНС при системной НХЛ, а также наличие синдрома первичного иммунодефицита. Наиболее распространенными локализациями опухоли были лобная доля (38,6 %) и базальные ганглии (37,6 %). В терапии первой линии использовались метотрексат ($n = 76$), ритуксимаб ($n = 49$), цитарабин в высоких дозах ($n = 25$) и винкристин ($n = 16$). Лучевая терапия (ЛТ) проводилась на весь объем головного мозга со средней дозой 32 Гр (диапазон 6–54 Гр) и дополнительно 15 Гр (диапазон 8–36 Гр) на область опухоли. К числу неблагоприятных факторов, оцениваемых в этой прогностической системе, относятся возраст 80 лет и старше, оценка по шкале ECOG \geq 2 баллов и вовлечение глубоких структур головного мозга. Медиана ВБП при количестве набранных баллов 0, 1, 2 и 3 составила 3,9, 1,7, 0,7 и 0,1 года соответственно.

Общепринятым на сегодня подходом лечения молодых и соматически сохранных больных ПЛЦНС является проведение интенсивных индукционных программ. Базовым препаратом, обладающим наибольшей эффективностью при лимфомах ЦНС, считается антагонист фолиевой кислоты метотрексат в высоких дозах (3–3,5 г/м²). Однако эффективность метотрексата в монорежиме невысокая. Предпочтительной лечебной опцией является применение различных метотрексат-содержащих режимов комбинированной терапии с последующей консолидацией достигнутого эффекта. С этой целью может рассматриваться как высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), так и ЛТ. Кроме того, в настоящее время в литературе обсуждается целесообразность проведения поддерживающей терапии.

Таким образом, подходы к лечению пациентов с ПЛЦНС продолжают пересматриваться. Выбор оптимальной и эффективной программы терапии остается актуальным вопросом и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — изучить клинические проявления и возможности противоопухолевой терапии у пациентов с ПЛЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2020 по 2025 г. В основу работы

положены клинические данные 29 пациентов с ПЛЦНС. Медиана возраста составила 57 лет (диапазон 34–71 год), 10 (35 %) пациентов были старше 60 лет, соотношение мужчин/женщин равнялось 16 (55 %)/13 (45 %). Более половины больных ($n = 18$; 62 %) на момент обращения в клинику уже имели тяжелый соматический статус (ECOG ≥ 2 баллов). В соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями первичный диагностический комплекс включал сбор жалоб и анамнеза с акцентом на время развития, характер и выраженность неврологических симптомов, физикальный осмотр, нейровизуализацию, а также комплексное обследование, исключающее вторичный характер поражения ЦНС.

У всех больных ПЛЦНС, включенных в исследование, по результатам иммуногистохимического анализа опухолевой ткани была установлена ДВКЛ. При этом метод малоинвазивной стереотаксической биопсии применялся в 22 (76 %) случаях, у 7 (24 %) пациентов проводилось открытое оперативное вмешательство, причем у 5 — с полным удалением солитарного опухолевого очага. В соответствии с алгоритмом С.Р. Hans подтип non-GCB определен у большинства пациентов ($n = 20$; 69 %), GCB — у 1 (3 %), вариант не уточнен — у 8 (28 %). Уровень ЛДГ, превышающий верхнюю границу нормы, установлен у 9 (31 %) больных. Примечательно, что ни один пациент не имел симптомов интоксикации, что отличает ПЛЦНС от вторичного ее поражения.

В качестве метода визуализации МРТ с в/в контрастированием в дебюте заболевания выполнялась 25 (87 %) больным, КТ — 1 (3 %), ПЭТ-КТ — 3 (10 %). У 28 (97 %) пациентов имело место паренхиматозное поражение ЦНС: у 19 (66 %) опухоль определялась в больших полушариях головного мозга, у 5 (17 %) — в других отделах, еще у 5 — присутствовало многоочаговое распространение. Вовлечение глубинных структур головного мозга диагностировано у 11 (38 %) пациентов с ПЛЦНС. В ряде клинических случаев наряду с опухолевым очагом выявлялись разной степени выраженности перифокальный отек ($n = 17$) и дислокация срединных структур головного мозга ($n = 9$).

Согласно прогностической модели MSKCC, группу высокого риска составили 8 (28 %) пациентов, согласно критериям Taïpei Score — 7 (24 %).

У всех больных ПЛЦНС имели место неврологические симптомы, как общемозговые, так и очаговые. Когнитивные расстройства (нарушение памяти, внимание, мышления, восприятия, речи) присутствовали у 13 (45 %) пациентов, двигательные — у 16 (55 %), чувствительные — у 6 (21 %), расстройства психической сферы — у 12 (41 %). Судорожный синдром и общие (неспецифические) проявления зарегистрированы в 4 (14 %) и 13 (45 %) случаях соответственно.

В качестве первой линии терапии абсолютное большинство пациентов ($n = 26$; 90 %) получали метотрексат в высоких дозах (3–3,5 г/м²) в составе различных комбинированных режимов: R-MVT (ритуксимаб, винкристин, темозоломид) — 19 (66 %), R-MPV (ритуксимаб, винкристин, прокарбазин) — 2 (7 %), R2-MV (ритуксимаб, винкристин, леналидомид) — 4 (14 %), R-HDMtx-Ara-C (ритуксимаб, высокие дозы

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной лимфомой ЦНС ($n = 29$)

Показатель	Число пациентов
Возраст, лет	
Медиана (диапазон)	57 (34–71)
≤ 60	19 (65 %)
> 60	10 (35 %)
Пол	
Мужчины	16 (55 %)
Женщины	13 (45 %)
Подтип ДВКЛ	
GCB	1 (3 %)
Non-GCB	20 (69 %)
Неуточненный	8 (28 %)
ЛДГ $>$ ВГН	9 (31 %)
Наличие В-симптомов	0 (0 %)
Оценка по шкале ECOG ≥ 2 баллов	18 (62 %)
Локализация опухоли	
Большие полушария головного мозга	19 (66 %)
Другие локализации	5 (17 %)
Многоочаговое поражение	5 (17 %)
Метод визуализации	
МРТ	25 (87 %)
КТ	1 (3 %)
ПЭТ-КТ	3 (10 %)
Биопсия	
Стереотаксическая	22 (76 %)
Открытая	7 (24 %)
Тип поражения	
Паренхиматозное	28 (97 %)
Лептоменингеальное	1 (3 %)
Индекс по Taïpei Score	
0 баллов	8 (28 %)
1 балл	14 (48 %)
2 балла	7 (24 %)
Группа риска по MSKCC	
Низкий	2 (7 %)
Средний	19 (65 %)
Высокий	8 (28 %)
Режимы иммунохимиотерапии в 1-й линии	
R-MVT	19 (65 %)
R-MPV	2 (7 %)
R2-MV	4 (14 %)
R-HDMtx + Ara-C	1 (3 %)
R + темозоломид	1 (3 %)
R-CHOP-подобные режимы	2 (7 %)
Метотрексат в высоких дозах в 1-й линии	26 (90 %)
Консолидация ЛТ	6 (21 %)
Консолидация ВДХТ с аутоТГСК	8 (28 %)
Поддерживающая терапия	10 (35 %)

В-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; MSKCC — Мемориальный онкологический центр им. Слоуна и Кеттеринга; аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток; ВГН — верхняя граница нормы; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия.

цитарабина) — 1 (3 %). При достижении противоопухолевого эффекта после 2–4 циклов 14 (48 %) больным проводилась консолидация в виде курса дистанционной ЛТ ($n = 6$; 21 %) или ВДХТ с аутоТГСК ($n = 8$; 28 %). Поддерживающую терапию темозоломидом или леналидомидом в течение максимум 2 лет получали 10 (35 %) пациентов.

Характеристика пациентов и методов лечения представлена в табл. 1.

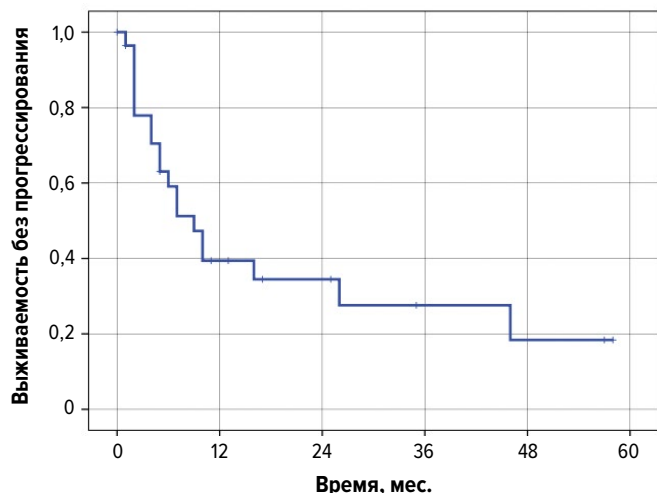


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (медиана 9 мес.) в общей группе больных ПЛЦНС ($n = 29$)

Fig. 2. Progression-free survival (median 9 months) in the total group of PLCNS patients ($n = 29$)

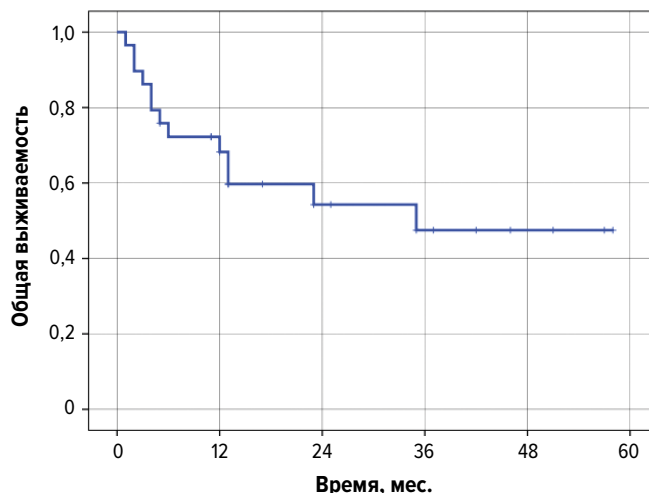


Рис. 3. Общая выживаемость (медиана 35 мес.) в общей группе больных ПЛЦНС ($n = 29$)

Fig. 3. Overall survival (median 35 months) in the total group of PLCNS patients ($n = 29$)

Статистический анализ

В качестве конечных точек выступали частота полных ремиссий и общего ответа после первой линии терапии, показатели ВВП и ОВ. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана—Мейера. При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от начала лечения ДВКЛ до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВВП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии ДВКЛ до следующего прогрессирования, повторного рецидива или смерти по любой причине. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов настоящей работы проводилась с применением пакета программ SPSS и использованием собственной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом по группе ($n = 29$) при медиане наблюдения 13 мес. показатели 2-летней ВВП составили 34,5 % (медиана 9 мес.; рис. 2), 2-летней ОВ — 54,3 % (медиана 35 мес.; рис. 3). За время наблюдения в течение 2–35 мес. рецидивы или прогрессирование заболевания отмечались у 19 (66 %) пациентов, умерло 13 (45 %) больных.

С целью оценить результаты первой линии лекарственной терапии применялась преимущественно МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, по данным которой у 13 (45 %) пациентов была достигнута полная ремиссия, у 1 (3 %) — частичная ремиссия, у 5 (17 %) — стабилизация заболевания. У 10 (35 %) больных уже на этапе первой оценки диагностировано прогрессирование заболевания. Медиана ВВП в группе больных с достигнутой после первой линии терапии

полной ремиссией составила 17 vs 2 мес. в случае ее недостижения ($p < 0,001$; рис. 4), медиана ОВ — 35 и 5 мес. соответственно ($p = 0,001$; рис. 5).

Из осложнений терапии первой линии чаще встречалась негематологическая токсичность: печеночные ($n = 6$; 21 %), почечные ($n = 2$; 7 %), инфекционные осложнения ($n = 5$; 17 %), тогда как гематологические нежелательные явления имели место у 5 (17 %) пациентов. Несмотря на проводимую профилактику антикоагулянтами, у 3 (10 %) больных на фоне приема леналидомида был выявлен тромбоз вен нижних конечностей.

Проводился анализ влияния различных прогностических факторов на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ПЛЦНС. Оказалось, что возраст старше 60 лет и плохой соматический статус (ECOG ≥ 2 баллов) не оказывали значимого влияния на показатели ВВП и ОВ. В то же время отмечено статистически значимое снижение показателей 2-летней ОВ у мужчин (35 vs 82 % у женщин; $p = 0,01$), при общем состоянии по шкале Карновского < 70 % (38 vs 62 % при индексе Карновского ≥ 70 %; $p = 0,01$) и у пациентов с высоким риском по MSKCC (37 vs 58 и 100 % у больных из групп промежуточного и низкого риска; $p = 0,04$). Кроме того, повышение уровня ЛДГ в крови в дебюте заболевания негативно отражалось на показателях 2-летней ВВП (12,7 vs 51 % при нормальном уровне ЛДГ; $p = 0,01$) и ОВ (44,4 vs 79,1 %; $p = 0,02$).

При анализе результатов программной противоопухолевой терапии ПЛЦНС оказалось, что показатели 2-летней ВВП в случае выполнения консолидации составили 55,1 % по сравнению с 9,7 % у больных, которым консолидация не проводилась ($p = 0,03$; рис. 6); 2-летней ОВ — 79,5 и 30,5 % соответственно ($p = 0,05$; рис. 7). Различий в отдаленных результатах в зависимости от режима консолидации (аутоТГСК или ЛТ) не получено. При этом необходимо отметить, что только у 1 пациента был зафиксирован постлучевой неврологический дефицит.

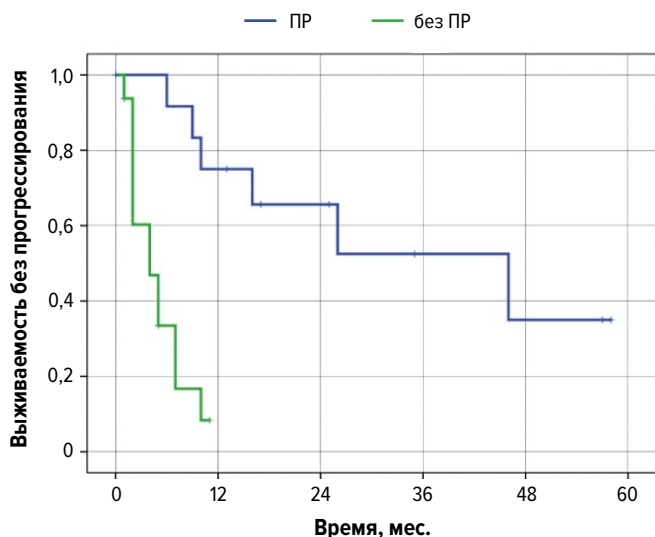


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования больных ПЛЦНС с полной ремиссией (ПР) после первой линии терапии ($n = 13$) и без нее ($n = 16$) ($p < 0,001$)

Fig. 4. Progression-free survival of PLCNS patients with complete remission (ПР) after first-line therapy ($n = 13$) and without it ($n = 16$) ($p < 0.001$)

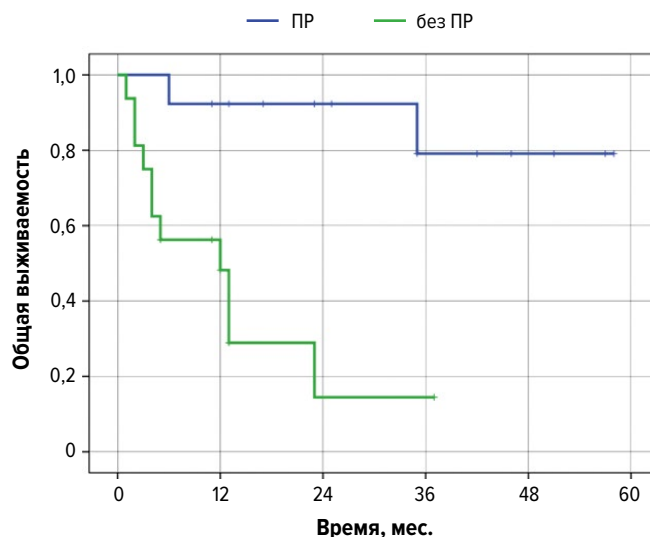


Рис. 5. Общая выживаемость больных ПЛЦНС с полной ремиссией (ПР) после первой линии терапии ($n = 13$) и без нее ($n = 16$) ($p = 0,001$)

Fig. 5. Overall survival of PLCNS patients with complete remission (ПР) after first-line therapy ($n = 13$) and without it ($n = 16$) ($p = 0.001$)

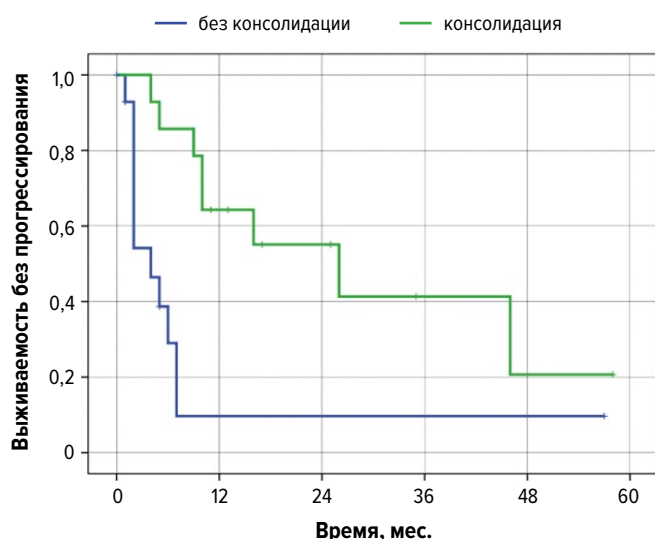


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования больных ПЛЦНС, получавших консолидацию ($n = 14$) и без таковой ($n = 15$) ($p = 0,03$)

Fig. 6. Progression-free survival of PLCNS patients with consolidation therapy ($n = 14$) and without it ($n = 15$) ($p = 0.03$)

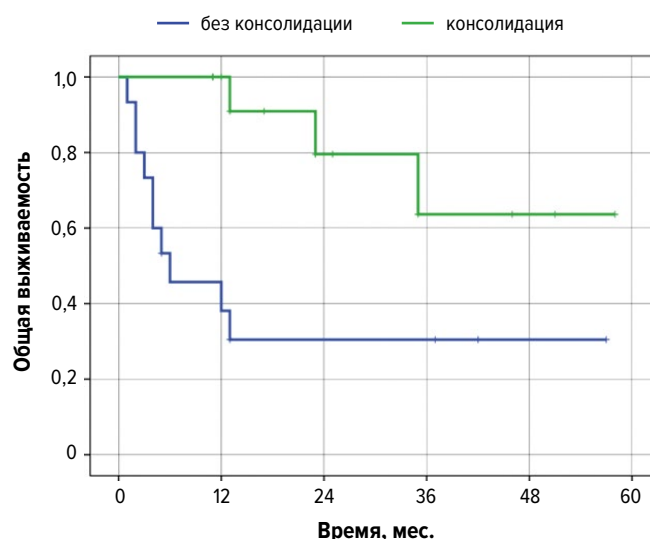


Рис. 7. Общая выживаемость больных ПЛЦНС, получавших консолидацию ($n = 14$) и без таковой ($n = 15$) ($p = 0,05$)

Fig. 7. Overall survival of PLCNS patients with consolidation therapy ($n = 14$) and without it ($n = 15$) ($p = 0.05$)

В свою очередь, проведение поддерживающей терапии, независимо от применяемого препарата, не оказывало влияния на сроки развития рецидива, однако статистически значимо сказывалось на показателях 2-летней ОВ (87,5 vs 33,9 % без поддерживающей терапии; $p = 0,02$) (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение ЦНС при всех видах НХЛ остается одним из редких и наиболее опасных вариантов течения лимфоидных опухолей. В 1921 г. советским физиологом Л.С. Штерн в научный обиход было впервые введено

понятие гематоэнцефалического барьера, представляющего собой высокоселективный «фильтр» между кровеносной и центральной нервной системой. С одной стороны, он способствует поддержанию гомеостаза мозга и исключает проникновение в нервную ткань чужеродных веществ, а с другой — препятствует прохождению многих лекарственных препаратов, которые входят в стандартные программы терапии НХЛ. По сути ЦНС представляет собой автономную зону, которая требует отдельных методов диагностики, контроля и лечения.

Учитывая сложность локализации опухолевого процесса при лимфомах ЦНС, задержка в постановке диагноза у этой категории больных зачастую может

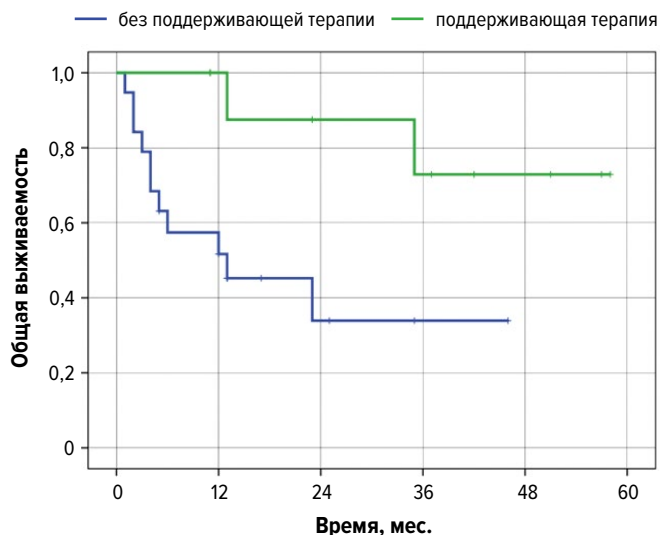


Рис. 8. Общая выживаемость больных ПЛЦНС, получавших поддерживающую терапию ($n = 10$) и без таковой ($n = 19$) ($p = 0,02$)

Fig. 8. Overall survival of PLCNS patients with maintenance therapy ($n = 10$) and without it ($n = 19$) ($p = 0.02$)

составлять до нескольких месяцев. Это связано с отсутствием специфичных и патогномичных признаков клинической и рентгенологической картины, а также с высоким риском развития или углубления неврологического дефицита в случае хирургического вмешательства. В 2024 г. в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) A.J.M. Ferreri и соавт. [7] представили алгоритм диагностики ПЛЦНС (рис. 9). При появлении неврологических и/или глазных симптомов на первом этапе показана консультация специалистов — невролога и офтальмолога с проведением офтальмоскопии и последующей нейровизуализации. Методом выбора является МРТ с контрастным усилением и применением диффузионно- и перфузионно-взвешенных режимов в соответствии со стандартами Международной совместной группы по изучению ПЛЦНС (International PCNSL Collaborative Group, IPCG). Важно отметить, что около 50 % больных имеют многоочаговый характер поражения головного мозга [8]. Вместе с тем с целью исключить возможное системное опухолевое распространение за пределы ЦНС рекомендуется выполнение ПЭТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенной с контрастной КТ. Если на основании результатов визуализации получены данные только об очаговом опухолевом поражении ЦНС, необходимо оценить риски и техническую возможность проведения диагностической биопсии с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Интеграция КТ в стереотаксическую технику позволяет выполнить биопсию более точно и снизить вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений, что делает данный метод наиболее предпочтительным [9]. Кроме того, согласно данному алгоритму, при наличии противопоказаний к хирургическим манипуляциям необходимо рассмотреть возможность проведения диагностической люмбальной пункции с оценкой физико-химических свойств

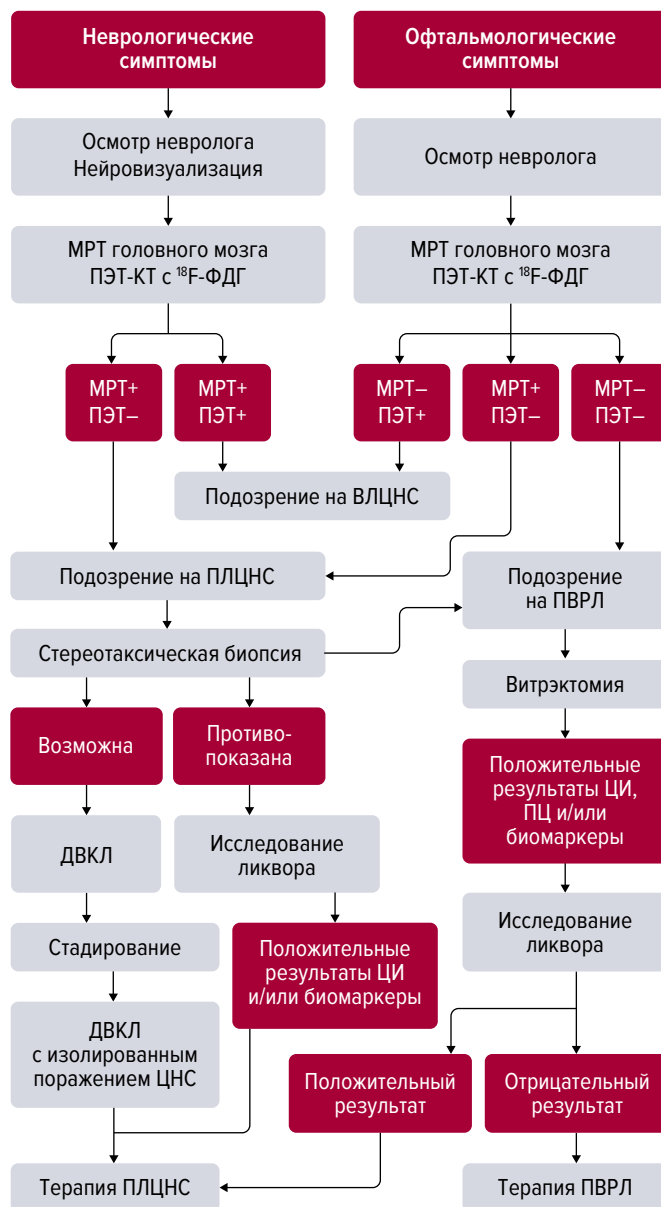


Рис. 9. Алгоритм диагностики ПЛЦНС (цит. по [7])

^{18}F -ФДГ — ^{18}F -фтордезоксиглюкоза; ВЛЦНС — вторичная лимфома ЦНС; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПВРЛ — первичная витреоретинальная лимфома; ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС; ПЦ — проточная цитометрия; ЦИ — цитологическое исследование.

Fig. 9. Diagnostic algorithm for PLCNS (quoted from [7])

^{18}F -ФДГ — ^{18}F -fluorodeoxyglucose; ВЛЦНС — secondary CNS lymphoma; ДВКЛ — diffuse large B-cell lymphoma; ПВРЛ — primary vitreoretinal lymphoma; ПЛЦНС — primary CNS lymphoma; ПЦ — flow cytometry; ЦИ — cytological examination.

спинномозговой жидкости, а также с цитологическим исследованием и иммунофенотипированием клеток методом проточной цитометрии. В нашем исследовании МРТ с внутривенным контрастированием в дебюте заболевания выполнялась у 87 % больных, стереотаксическая биопсия опухоли — у 76 %. Только у 1 пациента диагноз заболевания поставлен после исследования спинномозговой жидкости.

В крупной ретроспективной работе группа ученых во главе с K.L.K. Au представила данные анализа 573 образцов ликвора, полученных в период с 2012 по 2015 г. [10]. У 44,3 % пациентов на момент забора

Таблица 2. Жидкостная биопсия при ПЛЦНС: исследования мутации LP256P в гене *MYD88* к моменту постановки диагноза

Исследование	Число пациентов	Биологический		Чувствительность метода	Специфичность метода
		материал	Метод		
K. Hattori et al., 2018 [20]	14	Кровь	ПЦР	57,1 %	—
L.S. Hiemcke-Jiwa et al., 2018 [21]	3	СМЖ	ПЦР	33,0 %	100 %
V. Rimelen et al., 2019 [22]	11	СМЖ	ПЦР	86,0 %	100 %
J. Watanabe et al., 2019 [23]	21	СМЖ	ПЦР	80,9 %	—
M. Montesinos-Rongen et al., 2011 [13]	27	Кровь	ПЦР	4,0 %	Низкая
A.J.M. Ferreri et al., 2021 [18]	36	СМЖ	ПЦР	72,0 %	—
M. Gupta et al., 2021 [24]	117	СМЖ	ПЦР	65,8 %	100 %
Y. Yamagishi et al., 2021 [25]	42	СМЖ	ПЦР	92,2 %	100 %

ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СМЖ — спинномозговая жидкость.

спинномозговой жидкости уже была установлена лимфома ЦНС. В 20 % случаев показанием к исследованию служило нарушение сознания и психического статуса, в 11,6 % — паралич черепных нервов, в 9,9 % — периферическая нейропатия, в 9 % — мозжечковая атаксия и в 8,8 % — судорожный синдром. Проточная цитометрия позволила выявить опухолевую инфильтрацию ликвора лишь у 28 (4,9 %) из 573 пациентов с уже диагностированной на том этапе лимфомой ЦНС и у 2/176 больных, у которых определялись изменения при МРТ. Из 249 случаев, в которых при нейровизуализации патологии не обнаружено, 19 пациентам при последующем наблюдении выполнили биопсию опухолевого очага и у 2 из них была установлена ДВКЛ. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали общую чувствительность данного метода только в 13,8 % случаев. Авторы делают вывод о том, что проточная цитометрия спинномозговой жидкости позволяет поставить диагноз лишь в небольшом проценте случаев и не может считаться диагностическим методом выбора у пациентов с ПЛЦНС.

В настоящее время наиболее обсуждаемым вопросом диагностики при лимфомах ЦНС является так называемая жидкостная биопсия, представляющая собой определение специфических генетических нарушений в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) сыворотки или спинномозговой жидкости. Уже известно, что многие генетические aberrации, выявленные в солидных опухолях и злокачественных гематологических новообразованиях, также обнаруживаются в цоДНК [11].

Так, ген *MYD88*, локализующийся на участке 3p22, кодирует одноименный адапторный белок, участвующий в передаче сигналов от Toll-подобного рецептора и рецептора интерлейкина-1 (IL-1), активирующего путь транскрипционного ядерного фактора NF-κB через тирозинкиназу Брутона [12]. Частота мутации L265P в гене *MYD88* при ДВКЛ ЦНС варьирует от 52 до 88 % [13–18]; в то же время она практически не встречается при других злокачественных поражениях ЦНС, в частности глиобластомах, а также метастазах солидных опухолей в головном мозге. Это делает ее специфичным биомаркером в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и опухолей головного мозга иного гистогенеза. В настоящее время методы количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией и секвенирования нового поколения (NGS) являются наиболее распространен-

ными для определения мутаций в гене *MYD88* [19], однако прямого сравнения между этими подходами не проводилось. Более того, чувствительность ПЦР при анализе периферической крови (табл. 2), по данным разных источников, колеблется от 4 до 57 % [20].

Примерно в 40 % ПЛЦНС определяется экспрессия белка CD79B. Данный мембранный белок, продукт гена *CD79B*, вместе с родственным белком CD79A образует гетеродимер, формирующий B-клеточный рецептор на поверхности B-лимфоцита. Другие aberrации, вовлеченные в сигнальный путь NF-κB при ПЛЦНС, включают мутации, связанные с геном *CARD11*, которые обнаруживаются примерно в 16 % случаев. Соматические мутации в гене *TNFAIP3* (белок 3, индуцируемый фактором некроза опухоли α), также известном как A20 (отрицательный регулятор NF-κB), определяются у 15 % пациентов. Анализ транскрипционного профилирования при ПЛЦНС выявил повышенную экспрессию PIM-киназ, JAK1, IRF-4 и XBP-1, что вновь подтверждает ключевую роль сигнального пути NF-κB в патогенезе заболевания [26].

В одной из крупнейших работ J.L. Rubenstein и соавт. [27] продемонстрировано, что повышение концентрации белкового лиганда CXCL13 и IL-10 в спинномозговой жидкости позволяет с высокой вероятностью отличить лимфомы ЦНС от целого ряда других заболеваний, включая ДВКЛ, локализованную за пределами ЦНС, а также лептоменингеальный канцероматоз, рассеянный склероз, нейросаркоидоз, энцефалит и токсоплазмоз. В исследование было включено 87 пациентов с НХЛ (ПЛЦНС — впервые диагностированная ($n = 43$) и рецидив ($n = 17$); ВЛЦНС — впервые диагностированная ($n = 10$) и рецидив ($n = 13$)) и 137 — с нелимфомными поражениями ЦНС. При анализе данных оказалось, что средняя концентрация CXCL13 в ликворе у больных с лимфомами ЦНС была в более 50 раз выше, чем у пациентов с другими заболеваниями ($p < 0,0000001$). Следует отметить, что уровень этого белка в ликворе при рецидивах ПЛЦНС в 10 раз превышал таковой в сравнении с пациентами с впервые диагностированным заболеванием ($p < 0,0005$). Концентрация IL-10 в спинномозговой жидкости также была значительно выше у данной категории больных. Примечательно, что у пациентов с впервые выявленным поражением ЦНС при лимфоме низкий уровень IL-10 и CXCL13 (< 200 пг/мл) на момент постановки диагноза ассоциировался с более высокими показателями ВВП. Результаты данной ра-

боты свидетельствуют о том, что повышение концентрации CXCL13 и IL-10 в спинномозговой жидкости служит потенциально важным биомаркером лимфомы ЦНС, который требует дальнейшего изучения и может быть включен в диагностические алгоритмы для выявления очаговых поражений головного мозга [27].

Таким образом, полногеномное секвенирование и транскрипционное профилирование позволили выявить множество молекулярных аберраций, отличающих ПЛЦНС от системной ДВКЛ [28–31]. Как было сказано выше, стандартное цитологическое исследование ликвора характеризуется низкой выявляемостью лимфопрлиферативного заболевания, использование проточной цитометрии может повысить чувствительность анализа в 10 раз [32–34], однако в целом не является решением проблемы диагностики ПЛЦНС. Вместе с тем молекулярное исследование спинномозговой жидкости, плазмы или сыворотки, включающее оценку различных веществ, в т. ч. белков, микроРНК и цоДНК, представляется крайне актуальным и перспективным направлением.

Эффективность протоколов лекарственного лечения вытеснила исторически существующий подход — ЛТ на весь головной мозг — в качестве стартового у пациентов с ПЛЦНС. Использование цитостатических препаратов и таргетных агентов, преодолевающих гематоэнцефалический барьер, позволило значительно улучшить результаты противоопухолевой терапии. Ключевым компонентом лекарственного лечения этой категории больных был и остается метотрексат, эффективность которого продемонстрирована в ряде проспективных нерандомизированных исследований. Так, в рамках консорциума по изучению подходов к терапии опухолей головного мозга (New Approaches to Brain Tumor Therapy, NABTT) было проведено многоцентровое исследование II фазы с применением метотрексата в монорежиме. В работу включено 25 пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет, а средний показатель по шкале Карновского — 80 %. Результаты свидетельствовали о том, что высокие дозы метотрексата вызывали умеренную токсичность, а степень рентгенологических ответов (74 %) была сопоставима с показателями, полученными в случае применения более токсичных схем лечения.

Позднее, в 2009 г., были опубликованы результаты открытого рандомизированного исследования II фазы, в котором принимали участие 24 центра из 6 стран. В работу включено 79 ранее не леченных пациентов с ПЛЦНС в возрасте 18–75 лет. В одной группе ($n = 40$) больным проводилось 4 курса метотрексата в высоких дозах (3–3,5 г/м² в 1-й день), в другой ($n = 39$) — метотрексат (3–3,5 г/м² в 1-й день) в комбинации с цитарабином (2 г/м² 2 раза в сутки во 2-й и 3-й дни). В обеих группах цикл возобновлялся на 22-й день. После завершения лекарственного этапа применялся курс ЛТ. Частота общего ответа у пациентов, получавших метотрексат в монорежиме и в комбинации с цитарабином, составила 40 и 69 % соответственно ($p = 0,009$), полных ремиссий — 18 и 46 % соответственно ($p = 0,006$). Гематологическая токсичность III–IV степени значительно чаще наблю-

далась в группе, получавшей метотрексат в сочетании с цитарабином (92 vs 15 %). Таким образом, было продемонстрировано преимущество комбинированного с цитарабином режима по сравнению с монотерапией метотрексатом в достижении общего противоопухолевого ответа при относительно приемлемом профиле осложнений, особенно у молодых пациентов [35].

IELSG представила данные крупного рандомизированного исследования, в котором были проанализированы эффективность и переносимость добавления ритуксимаба и тиотепы к высоким дозам метотрексата и цитарабина (протокол MATRix) у больных с впервые диагностированной ПЛЦНС [36]. Дизайн исследования предполагал распределение (1:1:1) пациентов в возрасте 18–70 лет в три группы: MTX-Ara-C (метотрексат + цитарабин), R-MTX-Ara-C (метотрексат + цитарабин + ритуксимаб), R-MTX-Ara-C-Tiot (метотрексат + цитарабин + ритуксимаб + тиотепа). При достижении противоопухолевого эффекта проводилась повторная рандомизация для сравнения режима консолидации: ЛТ (СОД 36 Гр + буст 9 Гр) vs ВДХТ с аутоТГСК. При медиане наблюдения 30 мес. (диапазон 22–38 мес.) частота полных ремиссий составила 23, 30 и 49 % в указанных выше группах соответственно. Гематологическая токсичность IV степени чаще наблюдалась у пациентов, получавших метотрексат и цитарабин в сочетании с ритуксимабом и тиотепой, но инфекционные осложнения были сходными во всех трех группах. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения или инфекции. 13 (6 %) пациентов умерли от токсических осложнений. Интересные данные получены по результатам второй рандомизации. Оказалось, что при медиане наблюдения 40 мес. статистически значимых различий в зависимости от метода применяемой консолидации (ЛТ vs аутоТГСК) не получено, причем как по 2-летней ВБП (80 vs 69 % соответственно; $p = 0,17$), так и по показателям ОВ. Однако следует отметить, что явления неврологической токсичности чаще встречались у больных после применения ЛТ.

В 2015 г. А. Омито и соавт. опубликовали результаты лечения 32 пациентов с ПЛЦНС [37]. Исследование предполагало 5–7 циклов терапии по схеме R-MPV (ритуксимаб + метотрексат + винкристин + прокарбазин), далее при достижении эффекта — ВДХТ (с включением тиотепы в режим кондиционирования) с аутоТГСК. Эффективность данной программы оказалась очень высокой: частота объективного ответа 97 %, 26 (81 %) пациентов получили аутоТГСК. При медиане наблюдения 45 мес. медиана ВБП и ОВ не достигнута, 2-летняя ВБП составила 79 %, ОВ — 81 %. Следует отметить, что в исследование включались относительно молодые пациенты (медиана возраста 57 лет, диапазон 23–67 лет) с хорошим соматическим статусом (медиана по шкале Карновского 80 %). Тем не менее высокая эффективность и хорошая переносимость данного вида лечения послужила основанием для его широкого применения во многих странах, в т. ч. и РФ [38].

В нашем исследовании комбинацию R-MV с алкилирующим агентом (темозоломид или прокарбазин)

или иммуномодулятором (леналидомид) получали 25 (86 %) из 29 пациентов. Достижение полного ответа оказалось критически важным для дальнейшего прогноза заболевания: медиана ВВП при достижении полной ремиссией составила 17 vs 2 мес. в случае отсутствия ответа на первую линию терапии ($p < 0,001$), медиана ОВ была 35 и 5 мес. соответственно ($p = 0,001$). Вторым важным параметром стал факт проведения консолидации, причем, как и в выше представленном протоколе MATRix, в нашем исследовании метод консолидации (ЛТ или аутоТГСК) не влиял на результаты отдаленной выживаемости.

Несмотря на современные возможности лечения пациентов с ПЛЦНС, заболевание отличается высокой частотой развития рецидивов и именно для этой категории больных до настоящего времени остается открытым вопрос возможных терапевтических опций. Стандартные подходы, включающие различные режимы с применением цитостатических агентов, демонстрируют невысокую эффективность, что диктует необходимость проведения научных исследований в этом направлении.

Наличие аберрации в локусе 9p24.1 и связанной с ней гиперэкспрессии лиганда рецептора программируемой гибели клетки (PD-L1) в 40–50 % ПЛЦНС может объяснить противоопухолевую активность ингибиторов иммунных контрольных точек. Так, в многоцентровом ретроспективном анализе 22 пациента в возрасте 37–82 года получали ниволумаб в монорежиме по поводу ПЛЦНС с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) [39]. При медиане наблюдения 22 мес. у 9 (41 %) больных наблюдался объективный ответ (6 полных и 3 частичных), а медиана продолжительности ответа составила 20,9 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,7–40 мес.).

В международных рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) при р/р ПЛЦНС в качестве одной из терапевтических опций помимо прочих представлены иммуномодуляторы (леналидомид и помалидомид), а также ингибиторы тирозинкиназы Брутона (занубрутиниб и ибрутиниб). Эффективность ибрутиниба описана в различных публикациях как в монорежиме [40], так и в комбинации с ритуксимабом [41]. Так, в проспективном исследовании II фазы 50 пациентам с р/р ПЛЦНС проводилась индукционная терапия из 8 циклов R2: ритуксимаб 375/м² в/в в 1-й день, леналидомид 20 мг/сут в 1–21-й день 1-го цикла и 25 мг/сут в 1–21-й день последующих циклов [42]. В случае достижения противоопухолевого ответа назначалась поддерживающая терапия леналидомидом (10 мг/сут в 1–21-й день) в течение 12 мес. При медиане наблюдения 19,2 мес. (диапазон 1,5–31 мес.) медиана ВВП и ОВ составила 7,8 (95% ДИ 3,9–11,3 мес.) и 17,7 мес. (95% ДИ 12,9 мес. — не достигнута) соответственно.

Эффективность новых клеточно-направленных лечебных опций, таких как биспецифические антитела, а также иммунотерапии с использованием Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR) у пациентов с р/р ПЛЦНС к настоящему времени изучена мало. Однако существуют публикации, свидетельствующие о способности глофитамаба (биспеци-

фическое анти-CD20×CD3-антитело) проникать через гематоэнцефалический барьер, а значит, проявлять противоопухолевую активность в ЦНС. Из 4 пациентов, имеющих вторичное вовлечение ЦНС при НХЛ и получавших глофитамаб, у 1 отмечалось клинико-рентгенологическое улучшение [43]. В другой статье описывалось клиническое наблюдение 69-летнего больного с ранним рецидивом ПЛЦНС. Применение глофитамаба во второй линии позволило вновь добиться полной ремиссии при отсутствии тяжелых осложнений [44]. Синдром высвобождения цитокинов и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), встречались часто, но не выше II степени тяжести [45–47]. Согласно данным метаанализа, представленного китайскими коллегами, применение CAR Т-клеточной терапии у 63 пациентов с лимфомой ЦНС было эффективно в 69 % случаев, при этом частота прогрессирования заболевания после ремиссии составила 38 %. Нейротоксичность III степени и выше отмечена у 12 % больных [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная лимфома ЦНС относится к редким вариантам экстранодальных НХЛ и отличается крайне агрессивным течением. Локализация опухоли, плохой соматический статус с частым неврологическим дефицитом, пожилой возраст большинства пациентов ограничивают возможности как диагностики, так и лечения данного заболевания. Применение метотрексат-содержащих режимов в комбинации с алкилирующими препаратами или иммуномодулирующими агентами с дальнейшей консолидацией ВДХТ с аутоТГСК и/или ЛТ связано с улучшением показателей отдаленной выживаемости. Результаты первой линии терапии служат наиболее важным фактором прогноза болезни, поскольку возможности лечения рецидивов или рефрактерного течения опухоли крайне ограничены и малоэффективны. Внедрение инновационных технологий как в диагностику (жидкостная биопсия), так и в лечение ПЛЦНС (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, CAR Т-клеточная терапия) расширяет возможности контроля данного грозного варианта лимфоидной опухоли.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

О.Ю. Баранова, Г.Д. Петрова, А.А. Семенова, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. O.Yu. Baranova, G.D. Petrova, A.A. Semenova, O.P. Trofimova, G.S. Tumyan, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in

reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: С.Ф. Рамазанова, Г.С. Тумян.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: С.Ф. Рамазанова, Г.С. Тумян.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Concept and design: S.F. Ramazanova, G.S. Tumyan.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: S.F. Ramazanova, G.S. Tumyan.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

С.Ф. Рамазанова — <https://orcid.org/0009-0008-7084-0060>

А.В. Аракелян — <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

О.Ю. Баранова — <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

Д.Н. Тупицына — <https://orcid.org/0009-0003-4830-1160>

М.Ю. Кичигина — <https://orcid.org/0000-0002-2715-2528>

О.П. Трофимова — <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

Г.Д. Петрова — <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>

А.С. Субботин — <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

В.О. Шпирко — <https://orcid.org/0000-0002-2300-0332>

У.Г. Кошкина — <https://orcid.org/0009-0000-1023-5426>

Н.О. Земляков — <https://orcid.org/0009-0006-0441-3533>

К.Р. Гаджибеков — <https://orcid.org/0009-0001-8571-666X>

Г.С. Тумян — <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266–72. doi: 10.1200/JCO.2003.09.139.
- Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):501–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.001.
- Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5711–5. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2941.
- Liu CJ, Lin SY, Yang CF, et al. A new prognostic score for disease progression and mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Cancer Med*. 2020;9(6):2134–45. doi: 10.1002/cam4.2872.
- Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn JK, et al. Primary central nervous system lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2024;8(6):e89. doi: 10.1002/hem3.89.
- Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology*. 2020;94(10):e1027–e1039. doi: 10.1212/WNL.0000000000008900.
- Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M. Stereotactic biopsy of brain tumors. *Surg Neurol*. 1980;14(4):275–83.
- Au KKL, Latonas S, Shameli A, et al. Cerebrospinal Fluid Flow Cytometry: Utility in Central Nervous System Lymphoma Diagnosis. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(3):382–8. doi: 10.1017/cjn.2020.22.
- Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):579–86. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011.
- Hernández-Verdín I, Morales-Martínez A, Hoang-Xuan K, Alentorn A. Primary central nervous system lymphoma: advances in its pathogenesis, molecular markers and targeted therapies. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(6):779–86. doi: 10.1097/WCO.0000000000001115.
- Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, et al. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2011;122(6):791–2. doi: 10.1007/s00401-011-0891-2.
- Poulain S, Boyle EM, Tricot S, et al. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;170(2):285–7. doi: 10.1111/bjh.13293.
- Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):865–75. doi: 10.1007/s00401-016-1536-2.
- Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):279–90. doi: 10.1111/nan.12259.
- Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017;7(9):1018–29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.
- Ferreri AJM, Calimeri T, Lopodote P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol*. 2021;193(3):497–505. doi: 10.1111/bjh.17357.
- Navrkalova V, Mareckova A, Hricko S, et al. Reliable detection of CNS lymphoma-derived circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid using multi-biomarker NGS profiling: insights from a real-world study. *Biomark Res*. 2025;13(1):71. doi: 10.1186/s40364-025-00777-z.
- Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y, et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109(1):225–30. doi: 10.1111/cas.13450.
- Hiemcke-Jiwa LS, Leguit RJ, Snijders TJ, et al. Molecular analysis in liquid biopsies for diagnostics of primary central nervous system lymphoma: Review of literature and future opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:56–65. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.010.
- Rimelen V, Ahle G, Pencreac'h E, et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):43. doi: 10.1186/s40478-019-0692-8.
- Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, et al. High Detection Rate of MYD88 Mutations in Cerebrospinal Fluid From Patients With CNS Lymphomas. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1–13. doi: 10.1200/PO.18.00308.
- Gupta M, Burns EJ, Georgantas NZ, et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2021;138(5):382–6. doi: 10.1182/blood.2020010137.
- Yamagishi Y, Sasaki N, Nakano Y, et al. Liquid biopsy of cerebrospinal fluid for MYD88 L265P mutation is useful for diagnosis of central nervous system lymphoma. *Cancer Sci*. 2021;112(11):4702–10. doi: 10.1111/cas.15133.
- Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiogenesis in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2006;107(9):3716–23. doi: 10.1182/blood-2005-03-0897.

27. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*. 2013;121(23):4740–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-476333.
28. Montesinos-Rongen M, Schäfer E, Siebert R, Deckert M. Genes regulating the B cell receptor pathway are recurrently mutated in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2012;124(6):905–6. doi: 10.1007/s00401-012-1064-7.
29. Grommes C, Nayak L, Tun HW, Batchelor TT. Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2019;21(3):306–13. doi: 10.1093/neuonc/noy193.
30. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3986–94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2116.
31. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016;127(7):869–81. doi: 10.1182/blood-2015-10-673236.
32. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403–10. doi: 10.1182/blood-2014-10-604561.
33. Canovi S, Campioli D. Accuracy of flow cytometry and cytomorphology for the diagnosis of meningeal involvement in lymphoid neoplasms: A systematic review. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(10):841–56. doi: 10.1002/dc.23539.
34. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(10):823–33. doi: 10.1200/JCO.2018.00306.
35. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–20. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
36. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217–e227. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
37. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1403–10. doi: 10.1182/blood-2014-10-604561.
38. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(4):447–61. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461. [Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(4):447–61. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461. (In Russ)]
39. Yi JH, Kim SJ, Kim SA, et al. Nivolumab in Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma: Multicenter, Retrospective Study. *Cancer Res Treat*. 2025;57(2):590–6. doi: 10.4143/crt.2024.531.
40. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017;7(9):1018–29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.
41. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood*. 2019;133(5):436–45. doi: 10.1182/blood-2018-09-875732.
42. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Ann Oncol*. 2019;30(4):621–8. doi: 10.1093/annonc/mdz032.
43. Godfrey JK, Gao L, Shouse G, et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2024;144(4):457–61. doi: 10.1182/blood.2024024168.
44. Wang W, Chen M, Li J, et al. Glofitamab induces deep and rapid response in relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1475–80. doi: 10.1080/10428194.2025.2484365.
45. Tu S, Zhou X, Guo Z, et al. CD19 and CD70 Dual-Target Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Treatment of Relapsed and Refractory Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9:1350. doi: 10.3389/fonc.2019.01350.
46. Alcantara M, Houillier C, Blonski M, et al. CAR T-cell therapy in primary central nervous system lymphoma: the clinical experience of the French LOC network. *Blood*. 2022;139(5):792–6. doi: 10.1182/blood.2021012932.
47. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860–6. doi: 10.1182/blood.2019001694.
48. Liwei Lv, Yuchen Wu, Han Shi. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cells treatment in central nervous system lymphoma: a PRISMA-compliant single-arm meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;72(1):211–21. doi: 10.1007/s00262-022-03246-w.