

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20



## Лечение первичных лимфом центральной нервной системы

И.В. Черкашина<sup>1</sup>, М.А. Вернюк<sup>1</sup>, А.М. Червонцева<sup>1</sup>, Е.Е. Гущина<sup>1</sup>, Л.С. Хайруллина<sup>1</sup>, В.В. Лунин<sup>1</sup>,  
П.А. Зейналова<sup>2</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

**Контакты:** Ирина Васильевна Черкашина [laivcher@gmail.com](mailto:laivcher@gmail.com)

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) – редкая форма экстранодальных лимфом, характеризующаяся агрессивным течением. В последние десятилетия терапия этого заболевания претерпела существенные изменения. Современное лечение ПЛЦНС состоит из 2 этапов – индукции и консолидации ремиссии. Увеличение общей выживаемости больных ПЛЦНС было достигнуто за счет использования комбинированных схем иммунохимиотерапии с включением высоких доз метотрексата и/или цитарабина, которые в настоящее время являются стандартом индукционной терапии. Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на этапе консолидации обеспечивает наиболее полную элиминацию остаточного опухолевого клона. Наиболее эффективны режимы кондиционирования с включением тиотепа. У пожилых и коморбидных пациентов, не являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, многообещающие результаты получены при использовании поддерживающей терапии с применением прокарбазина или темозоломида, а дальнейшие исследования позволят изучить эффективность моноклональных анти-CD20-антител – ритуксимаба и обинутузумаба.

Возможности лечения пациентов с рецидивами и/или рефрактерными формами ПЛЦНС ограничены. Определенные успехи получены при использовании новых препаратов – ибрутиниба, ниволумаба, леналидомида, обинутузумаба.

**Ключевые слова:** первичная лимфома центральной нервной системы, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, высокие дозы метотрексата, экстранодальная лимфома

**Для цитирования:** Черкашина И.В., Вернюк М.А., Червонцева А.М. и др. Лечение первичных лимфом центральной нервной системы. Онкогематология 2021;16(2):10–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20.

### Treatment of primary central nervous system lymphomas

I.V. Cherkashina<sup>1</sup>, M.A. Vernyuk<sup>1</sup>, A.M. Chervontseva<sup>1</sup>, E.E. Gushchina<sup>1</sup>, L.S. Khayrullina<sup>1</sup>, V.V. Lunin<sup>1</sup>, P.A. Zeynalova<sup>2</sup>,  
A.A. Fedenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

**Contacts:** Irina Vasil'evna Cherkashina [laivcher@gmail.com](mailto:laivcher@gmail.com)

Primary lymphoma of the central nervous system (PLCNS) is a rare form of extranodal lymphoma characterized by an aggressive course. In recent decades, the treatment of this disease has undergone significant changes. Modern treatment of PLCNS consists of two steps – induction and consolidation of remission. Improved overall survival of PLCNS patients was achieved through the use of combined immunochemotherapy regimens with high doses of methotrexate and/or cytarabine, which are currently the standard of induction therapy. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation at the consolidation stage provides the most complete elimination of the residual tumor clone. The most effective modes of conditioning are those with the inclusion of tiotepa. In elderly and comorbid patients who are not candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation, promising results were obtained while using maintenance therapy with procarbazine or temozolomide, and further researches will allow us to study the effectiveness of monoclonal anti-CD20 antibodies – rituximab and obinutuzumab.

Treatment options for patients with relapses and / or refractory forms of PLCNS are limited. Certain successes were obtained with the use of new drugs – ibritinib, nivolumab, lenalidomide, obinutuzumab.

**Key words:** primary central nervous system lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system, high-dose methotrexate, extranodal lymphoma

**For citation:** Cherkashina I.V., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M. et al. Treatment of primary central nervous system lymphomas. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-10-20.

## Введение

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) – самостоятельная группа лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся изолированным поражением головного или спинного мозга, задних отделов глаза или мозговых оболочек, агрессивным течением и плохим прогнозом. Заболеваемость имеет тенденцию к росту, особенно в группе пожилых пациентов, и составляет 0,4–0,5 случая на 100 тыс. населения в год [1]. Средний возраст на момент диагностики – 65 лет. В группе иммунокомпетентных больных диагностируется в 3–4 % случаев всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и около 4–6 % всех экстракраниальных лимфом [1]. Опухоль обладает уникальными клиническими и биологическими чертами и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Показатель выживаемости остается неудовлетворительным в отличие от других вариантов лимфом за пределами ЦНС.

## Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления ПЛЦНС неспецифичны и напрямую зависят от локализации и размеров опухолевых очагов. В-симптомы, характерные для нодальных и экстракраниальных лимфом, крайне редки. Наиболее часто, примерно у 70 % пациентов, отмечается очаговая неврологическая симптоматика вследствие поражения паренхимы мозга и его оболочек [2]. Менее чем в половине случаев развиваются поведенческие и нервно-психические расстройства. У трети пациентов выявляются симптомы повышенного внутричерепного давления – головные боли, тошнота, рвота, при офтальмоскопии обнаруживается отек диска зрительного нерва. Значительно реже возникает судорожный синдром. Поражение глаз при ПЛЦНС диагностируется примерно в 15–25 % случаев [3], в 17–42 % случаев опухолевые клетки выявляются в цереброспинальной жидкости [4], и лишь в единичных случаях встречается опухолевое поражение спинного мозга.

Первичное обследование пациента с ПЛЦНС включает стандартный физикальный осмотр с оценкой неврологического статуса, лабораторное исследование с определением маркеров вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, функции печени и почек, уровня лактатдегидрогеназы, исследование ликвора.

Международной группой по изучению ПЛЦНС рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и при наличии показаний – спинного мозга, исследование ликвора и полное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию и осмотр в щелевой лампе.

Примерно в 8 % случаев при предполагаемом диагнозе ПЛЦНС выявляется системное поражение, поэтому всем пациентам необходимо проведение комплексного обследования [5, 6]. Для этого рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ). С учетом того, что примерно у 3 % пациентов с первичной лимфомой яичек обнаруживают поражение ЦНС, всем мужчинам необходимо выполнение ультразвукового исследования органов мошонки. При нормальном результате анализа крови, исключении системного процесса по данным ПЭТ-КТ, типичной гистологической картине опухоли и отсутствии моноклональной секреции биопсия костного мозга не показана.

Основным визуализирующим методом при диагностике ПЛЦНС является МРТ с внутривенным контрастированием. Наиболее характерно выявление одиночных или мультифокальных супратенториальных очагов с четко выраженными границами, чаще всего расположенных перивентрикулярно с вовлечением белого вещества преимущественно лобных и теменных долей, базальных ганглиев и мозолистого тела [7]. При МРТ в режиме T1 определяются изо- или гипointенсивные, а в режиме T2 – изо- или слабоинтенсивные очаги, как правило однородной структуры, часто с зоной перифокального отека с наличием смещения срединных структур и сдавлением желудочков мозга. Низкий сигнал на T2-взвешенной МРТ и ограничение диффузии на диффузионно-взвешенной серии изображений объясняются большой плотностью расположения клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом [8]. Измеряемый коэффициент диффузии обратно коррелирует с плотностью опухолевых клеток, и, как показали R.F. Vagajas и соавт., низкие значения коэффициента перед началом терапии могут быть предиктором раннего прогрессирования заболевания и более короткой общей выживаемости у пациентов с ПЛЦНС [9].

Роль промежуточной МРТ до конца четко не определена, хотя ранняя констатация полной ремиссии (после 2 циклов терапии) ассоциирована с увеличением общей выживаемости (ОВ) [10]. Согласно международным рекомендациям выполнение МРТ показано после 1-го курса лечения для раннего выявления прогрессирования и далее традиционно после каждого 2-го курса [5]. Как для диагностики, так и для выявления рецидива заболевания в ранние сроки, еще до появления структурных изменений при МРТ, также может быть полезным выполнение ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ или с  $^{11}\text{C}$ -метионином [11].

Окончательный диагноз ПЛЦНС с определением варианта лимфомы устанавливается на основании результатов иммуногистохимического исследования биоптата опухоли. Стандартным методом получения гистологического материала является стереотаксическая биопсия опухоли [12]. При морфологическом исследовании более 90 % всех лимфом ЦНС составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) [13]. Опухоль обладает ангиоцентрическим характером роста и диффузной инфильтрацией ткани мозга с высоким пролиферативным индексом (Ki-67 80–90 %) [14]. Значительно реже, менее чем в 10 % случаев, встречаются лимфома Беркитта, индолентные и Т-клеточные лимфомы.

В большинстве случаев ПЛЦНС имеют иммунофенотип, наиболее характерный для non-GSB-варианта ДВККЛ, который ассоциируется с плохим прогнозом как при нодальных, так и при экстранодальных лимфомах. Опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD19, CD20, CD79a, PAX5. Почти всегда выявляется положительная реакция MUM1/IRF4 и менее 10 % CD10. Экспрессия BCL-2 встречается в 75 % случаев, MYC – в 40 %, и примерно в трети случаев отмечается их коэкспрессия, не сопровождающаяся соответствующими транслокациями [15]. Экспрессия белка BCL-6 и перестройки гена *BCL-6* достаточно часты и, как было показано в крупном проспективном исследовании G-PCNSL-SG-1, ассоциируются с низкой выживаемостью [16]. Однако в других небольших ретроспективных исследованиях выявление экспрессии BCL-6 коррелировало с лучшим прогнозом [17]. Возможно, прогностическое значение выявления BCL-6 может зависеть от коэкспрессии MYC или BCL-2. Примерно в 30 % ПЛЦНС выявляется положительная экспрессия белков PD-L1 и PD-L2 [4].

Применение метода полногеномного секвенирования позволило выделить и молекулярные особенности ПЛЦНС. В большинстве случаев выявляются многочисленные мутации, приводящие к активации сигнальных путей Толл-подобного (TLR) и В-клеточного (BCR) рецепторов, транскрипционного фактора NF-κB. Чаще всего это активирующие мутации MYD88 и CD79B и инактивирующие мутации CARD11 и TNFAIP3, и обнаружение их при ПЛЦНС значительно выше, чем при ДВККЛ других локализаций [18].

По данным J.L. Rubenstein и соавт., в патогенезе ПЛЦНС также предполагается участие интерлейкинов 4 и 10 – главных активаторов сигнального пути JAK/STAT. В частности, показано, что в 64 % случаев был выявлен повышенный уровень интерлейкина 10 в цереброспинальной жидкости, что на 94,1 % оказалось патогномично для лимфом. Снижение концентрации интерлейкина 10 в ликворе в ответ на проводимую терапию отражает эффективность лечения и коррелирует с лучшим прогнозом после стандартной терапии 1-й линии. Определение его концентрации в ликворе потенциально может использоваться в качестве

малоинвазивного метода диагностики и последующего наблюдения [19].

В отличие от нодальных лимфом, при ДВККЛ ПЛЦНС чаще отмечается утрата экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена класса I и/или класса II, что также может играть важную роль в уклонении опухолевых В-клеток от иммунного контроля Т-клеток [20].

### Прогностические группы

По сравнению с солидными опухолями ЦНС ПЛЦНС характеризуется лучшим ответом на лекарственную и лучевую терапию. Однако прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным, несмотря на появление в последнее время новых терапевтических опций и относительное увеличение ОВ. При ПЛЦНС, по сравнению с другими экстранодальными ДВККЛ, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 29,9 и 22,2 % соответственно [21]. Без лечения продолжительность жизни ограничивается несколькими месяцами. Выживаемость зависит от возраста. Так, по данным ретроспективного исследования с 1970 по 2010 г., выявлено увеличение медианы ОВ при ПЛЦНС с 12,5 до 26 мес в группе пациентов моложе 70 лет, в то время как в старшей возрастной группе по-прежнему результаты лечения оставались неудовлетворительными и ОВ не превышала 6 мес [22].

В настоящее время используются 2 основные прогностические шкалы, позволяющие определить прогноз у пациентов с ПЛЦНС. Шкала IELSG, предложенная Международной группой по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group), учитывает возраст пациента, статус ECOG, уровень лактатдегидрогеназы, концентрацию белка в цереброспинальной жидкости и наличие вовлечения глубоких структур. Количество баллов 0–1 определяет благоприятный прогноз, 2–3 – промежуточный прогноз, 4–5 – неблагоприятный прогноз с 3-летней выживаемостью 80, 48, 15 % соответственно [23]. Вторая шкала – MSKCC, предложенная Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center), использует только 2 критерия – возраст и индекс Карновского, и также распределяет пациентов на 3 прогностические группы: благоприятного прогноза (пациенты моложе 50 лет), промежуточного прогноза (пациенты старше 50 лет и с индексом Карновского более 70) и неблагоприятного прогноза (пациенты старшей возрастной группы с плохим соматическим статусом (индекс Карновского менее 70)). Медиана выживаемости для каждой прогностической группы составляет 8,5; 3,2 и 1,1 года соответственно [24].

На основании данных небольшого ретроспективного исследования учеными из Сеульского национального университета в 2016 г. была предложена новая трехфакторная прогностическая модель, в которой помимо возраста (старше 50 лет) и статуса ECOG (более 1) учитывается наличие лимфопении (менее  $0,875 \times 10^9/л$ ) в дебюте заболевания. В группах благоприятного,

промежуточного и неблагоприятного прогноза 5-летней ОВ составила соответственно 74,3; 21,7 и 12,5 % [25].

### Лечение

Несмотря на определенные успехи в терапии ПЛЦНС в последние десятилетия, единая тактика до сих пор не выработана.

#### Хирургическое лечение

Согласно существующим подходам хирургическое лечение рекомендовано только в особых ситуациях: при больших очагах, формировании грыжи головного мозга, для снижения повышенного внутричерепного давления и в редких случаях для уменьшения размера опухоли перед предстоящим лекарственным лечением.

В ряде ранних исследований не было получено преимуществ в показателях выживаемости у пациентов с субтотальной и тотальной резекцией опухоли в связи со свойственным для ПЛЦНС инфильтративным характером роста [2, 26]. X. Deng и соавт. провели ретроспективное популяционное исследование с включением 3543 пациентов в период с 2000 по 2014 г. В группе пациентов, получивших только химиотерапевтическое лечение, 5-летняя ОВ составила 37,3 %, при проведении стереотаксической биопсии опухоли — 32,3 %, в группе тотальной резекции — 39,7 %. При этом сочетание хирургического лечения с химиотерапией показало статистически значимое преимущество [27]. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании немецкой группы (G-PCNSL-SG-1) [28]. Однако стоит учитывать тот факт, что группу без хирургического лечения в связи с высоким риском послеоперационных осложнений составили пациенты в возрасте старше 70 лет с мультифокальным поражением головного мозга и коморбидностью, что, по-видимому, объясняет худшие результаты [23].

#### Глюкокортикоидная терапия

При обнаружении интракраниального образования для уменьшения перифокального отека нередко назначаются глюкокортикостероиды (ГКС).

Хорошо известна высокая чувствительность ПЛЦНС к глюкокортикоидной терапии вплоть до полного регресса опухоли, поэтому следует избегать их назначения до верификации диагноза. N. Manoj и соавт. показали, что после курса гормональной терапии длительностью до 1 нед неинформативность морфологического исследования была выявлена в 33 %, а при более длительном применении ГКС — в 57 % случаев [29]. Применение кортикостероидов до получения гистологического материала может быть оправдано лишь в случае развития жизнеугрожающих ситуаций.

#### Лучевая терапия

После выделения в 1975 г. ПЛЦНС в самостоятельную нозологическую группу для пациентов с впервые диагностированным заболеванием стандартом лечения

длительное время оставалось тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) вследствие радиочувствительности и мультифокального характера роста опухоли. Однако, несмотря на достаточно высокую частоту непосредственных ответов, ОВ при использовании лучевой терапии как единственного метода лечения не превышает 12–18 мес [30, 31].

Увеличения ОВ удалось добиться при комбинации лучевой терапии и химиотерапии. Однако повышение данного показателя выявило поздние необратимые нейротоксические эффекты, обусловленные проведением ТОГМ, такие как снижение когнитивных функций, нарушение походки, недержание, поведенческие изменения, в ряде случаев приводящие к инвалидизации и чаще всего встречающиеся у пациентов старше 60 лет [32]. Механизм развития нейротоксичности остается неясным. Предполагается токсическое повреждение кровеносных сосудов, демиелинизация и истощение нейронных клеток-предшественников из субвентрикулярной зоны [33]. Клинические проявления коррелируют с выявляемыми при МРТ структурными изменениями в белом веществе головного мозга, расширением желудочков и атрофией коры. В поисках возможных путей уменьшения поздней нейротоксичности и улучшения качества жизни изучалось использование гиперфракционированных режимов и сниженных доз облучения [34–37], редукции дозы облучения до 23,4 Гр [38], но, несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие исследования.

В рандомизированном исследовании III фазы G-PCNSL-SG-1 изучалась возможность исключения лучевой терапии из протокола. На первом этапе использовались схемы, содержащие высокие дозы метотрексата. Консолидирующая лучевая или химиотерапия высокими дозами цитарабина проводилась только тем пациентам, у которых не была достигнута полная ремиссия. При достоверном снижении частоты развития нейротоксических осложнений с 49 % в группе лучевой терапии до 26 % в группе без нее существенной разницы в показателях 2-летней выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП), и ОВ не получено [39]. Поэтому с учетом высокого риска развития нейротоксических осложнений во многих случаях лучевая терапия исключается из схем 1-й линии лечения пациентов с ПЛЦНС.

#### Лекарственная терапия 1-й линии

Использование стандартных цитостатических схем лечения, включающих циклофосфан, винкристин, доксорубин и преднизолон, традиционно применяемых при системных ДВККЛ, неэффективно у больных ПЛЦНС, что объясняется неспособностью преодоления этими препаратами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В многолетних исследованиях были показаны необходимость применения высоких доз цитостатических препаратов в целях преодоления ГЭБ и высокая частота рецидивов в случае отсутствия

консолидирующей терапии [40]. После включения в терапию высоких доз метотрексата ( $>3 \text{ г/м}^2$ ) отмечено повышение медианы ОВ до 30–60 мес, однако 5-летняя ОВ остается на уровне 15–30 % [41, 42].

Современное лечение ПЛЦНС состоит из 2 этапов — индукции и консолидации ремиссии. Метотрексат в высоких дозах — основной препарат всех используемых схем терапии ПЛЦНС. Комбинированные схемы химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата и/или цитарабина в настоящее время считаются стандартом индукционной терапии, целью которой является достижение полной ремиссии [22, 43]. На этапе консолидации высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) обеспечивает достижение более высокой лекарственной концентрации в тканях ЦНС и проводится в целях элиминации возможной резидуальной опухоли для снижения частоты развития рецидива [40].

Выбор терапевтической тактики зависит не столько от возраста пациента, сколько от его соматического статуса, наличия органной дисфункции и сопутствующих заболеваний. Как показали E. Schorb и соавт., у некоторых пациентов старше 70 лет возможно выполнение обоих этапов — индукции и высокодозной консолидации с аутоТГСК [44].

Перед началом терапии все пациенты в зависимости от возраста, соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний могут быть разделены на 3 группы:

- кандидаты для интенсивной комбинированной терапии на базе высоких доз метотрексата;
- кандидаты для индукционной терапии высокими дозами метотрексата без высокодозной консолидации;
- не подлежащие терапии высокими дозами метотрексата.

### Индукция ремиссии

Первый этап лекарственного лечения предполагает обязательное использование высоких доз метотрексата. Международный метаанализ 783 случаев ПЛЦНС показал, что использование схем химиотерапии на базе высоких доз метотрексата позволяет получить лучшие результаты по сравнению с протоколами, не содержащими метотрексат [45]. Метотрексат в дозе от 3 до  $8 \text{ г/м}^2$  в виде короткой инфузии в течение 2–4 ч позволяет создать терапевтическую концентрацию в тканях мозга и ликворе [17, 46, 47]. Одной из проблем, связанных с использованием метотрексата в высоких дозах, является нефротоксичность, обусловленная преципитацией препарата в почечных канальцах на фоне кислой реакции мочи и повышением концентрации в плазме. Применение адекватной гидратирующей терапии, обеспечение щелочной реакции мочи, введение лейковорина и обязательный мониторинг остаточной концентрации метотрексата в плазме

позволяют максимально снизить риск развития нефротоксических осложнений.

Наиболее часто в схемы индукционной терапии включают прокарбазин, винкристин, темозоломид, цитарабин, тенипозид, кармустин, преднизолон [19, 43, 48, 49]. Современные протоколы предусматривают проведение, как правило, от 4 до 8 индукционных курсов. Однако до сих пор нет единого подхода к выбору оптимальной терапии, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального числа курсов терапии и сочетания цитостатических препаратов.

В рандомизированном исследовании II фазы IELSG20 было показано преимущество сочетания высоких доз метотрексата и цитарабина в увеличении частоты достижения полных ремиссий и выживаемости без прогрессирования перед монотерапией метотрексатом [43]. В ряде других нерандомизированных исследований изучались альтернативные варианты терапии. В том числе многообещающие результаты были получены при применении высоких доз метотрексата в сочетании с темозоломидом и ритуксимабом (R-MT). Так, выживаемость без прогрессирования была зарегистрирована на уровне 57–64 % [17, 47].

Что касается добавления моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба к используемым схемам терапии, имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Традиционно считается, что ритуксимаб плохо проникает через ГЭБ и его концентрация в ликворе после внутривенного введения составляет лишь 0,1 % от содержания в плазме, хотя содержание препарата в цереброспинальной жидкости не достоверно отражает его концентрацию в паренхиме головного мозга [50]. Однако в условиях опухолевого поражения головного мозга целостность ГЭБ нарушается и, как было показано в исследовании G. D. Shah и соавт., у пациентов с лептоменингеальными нарушениями уровень ритуксимаба в ликворе после внутривенного введения достигает 3–4 % [51].

Режимы иммунохимиотерапии с включением ритуксимаба при снижении частоты нейротоксических осложнений демонстрируют сопоставимую с общим химиолучевым лечением частоту общего ответа 35–74 % с медианой ОВ 25–50 мес [36, 47].

В небольших исследованиях II фазы была показана эффективность высоких доз метотрексата с ритуксимабом, прокарбазинном и винкристином (R-MPV) и комбинации ритуксимаба, метотрексата, кармустина, преднизолона и этопозиды (R-MBVP) с последующей консолидацией в виде ТОГМ или аутоТГСК с достижением 3-летней ОВ 87 % [17, 31, 38, 52].

Однако в рандомизированном исследовании III фазы NOVON 105/ALLG NHL 24 добавление ритуксимаба к программе MBVP не показало значимых преимуществ. В группах с ритуксимабом и без него бессобытийная выживаемость в течение года составила 52 и 49 %, ВСП в течение года — 65 и 58 % соответственно [52]. Несмотря на отсутствие преимуществ в показателях

ОВ, использование ритуксимаба в режимах индукции обеспечивает более быструю редукцию опухоли и увеличивает частоту достижения ремиссии [53].

В рандомизированном исследовании II фазы IELSG32 было продемонстрировано увеличение частоты общего ответа до 79 % при включении в терапию тиотепы. Использование 4-компонентного режима MATRix (метотрексат, цитарабин, ритуксимаб, тиотепа) позволило добиться 2-летней ОВ 69 % по сравнению с 42 % в случае использования 2-компонентной схемы (метотрексат и цитарабин). Все пациенты, достигшие ответа (стабилизация, частичная или полная ремиссия) после 4 курсов, были рандомизированы на 2 ветви консолидации: ТОГМ и ВДХТ с последующей аутоТГСК. Наилучшие результаты были получены в группе пациентов моложе 70 лет [54]. По результатам исследования режим MATRix был рекомендован Британским обществом гематологов в качестве индукционной схемы [55].

Для пациентов, не являющихся кандидатами для высокодозной консолидации с последующей аутоТГСК, возможно применение индукционных схем, содержащих ритуксимаб, высокие дозы метотрексата и пероральные алкилирующие препараты. В рандомизированном мультицентровом исследовании ANOCEF-GOELAMS у пациентов старше 60 лет проведено сравнение 2 режимов: высокие дозы метотрексата, прокарбазин, винкристин, цитарабин (MPV-A) и высокие дозы метотрексата + темозоломид (MT). При сопоставимой токсичности общий ответ и медиана ОВ были выше в 1-й группе, в то время как ВСП в обеих группах составила 36 % [48].

По данным В. Kasenda и соавт., у пациентов с ПЛЦНС старшей возрастной группы результаты лечения с использованием высоких доз метотрексата в комбинации с пероральными алкилирующими препаратами сопоставимы с результатами терапии в группе пациентов моложе 60 лет, получивших более агрессивные схемы [45].

У пациентов, не подлежащих терапии по интенсивным схемам, лечебные опции ограничены. Традиционно используются ТОГМ, ГКС, пероральная химиотерапия. Использование только ТОГМ у пациентов старше 60 лет позволяет достичь медианы ОВ всего 6–7 мес [56]. Более перспективным представляется применение пероральной терапии алкилирующими препаратами. В небольшом ретроспективном исследовании у пожилых пациентов изучалась эффективность темозоломида в качестве монотерапии. При частоте достижения полной ремиссии 47 % медиана ВСП составила 5 мес, медиана ОВ – 21 мес [57]. Определяющими факторами для выбора оптимального подхода являются соматический статус, ожидаемая продолжительность и качество жизни.

Преимущество интратекальных введений цитостатических препаратов не доказано, и для рутинной практики они не рекомендованы с учетом эффективности системной терапии высокими дозами метотрексата, потенциального риска осложнений при проведении

люмбальной пункции и низкого уровня концентрации лекарственных препаратов в ликворе [58, 59]. В единичных исследованиях на небольших группах пациентов изучалась возможность интратекального и внутривентрикулярного (с помощью резервуара Оммайя) введения ритуксимаба. Так, в исследовании J. L. Rubenstein и соавт. были показаны эффективность и безопасность использования препарата в дозе от 10 до 25 мг, однако длительность ответа не превысила 10 мес [60].

### Консолидация

На этапе консолидации в зависимости от возраста пациента, коморбидности и полноты достигнутой ремиссии, как правило, применяют ТОГМ в стандартной дозе 45 Гр или в сниженной дозе 23,4 Гр, немиелоаблативные режимы химиотерапии, содержащие высокие дозы цитарабина и/или этопозида, или ВДХТ с аутоТГСК [47]. В группе пожилых и коморбидных пациентов возможно только динамическое наблюдение.

Обнадеживающие результаты были получены при проведении ВДХТ [42, 61]. Применение ВДХТ с аутоТГСК при ПЛЦНС основано на эффективности данного вида лечения у пациентов с рецидивами экстракраниальных лимфом и возможности создания оптимальной цитотоксической концентрации в тканях мозга и цереброспинальной жидкости. Более того, применение в режимах кондиционирования препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, может обеспечить элиминацию остаточного опухолевого клона, возможно имевшего резистентность к индукционному режиму [36]. В рандомизированном исследовании IELSG32 показано увеличение выживаемости пациентов с ПЛЦНС после проведения ВДХТ с аутоТГСК как в 1-й линии, так и в качестве терапии спасения. Из 28 пациентов с частичным ответом или стабилизацией после индукционной терапии 24 пациента достигли полного ответа после аутоТГСК [62]. В другом исследовании II фазы PRECIS сообщается о 2-летней ВСП пациентов в группе ТОГМ 63 % против 87 % после аутоТГСК при одинаковой ОВ. Нейротоксические осложнения, в частности когнитивные нарушения, наблюдались только после ТОГМ [63].

При проведении исторически используемого курса кондиционирования BEAM 3-летняя ВСП, по данным L. E. Abrey и соавт., составила 25 % с ОВ 60 % при медиане наблюдения 28 мес [64]. Поэтому ведутся поиски наиболее эффективных режимов кондиционирования.

Многообещающие результаты использования режимов с применением тиотепы перед аутоТГСК были получены в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях [31, 42, 65]. Применение режима тиотепа + кармустин обеспечивает достижение 3- и 5-летней ОВ 70 и 81 % соответственно с частотой общего ответа 91 % [42]. Похожие результаты были получены и при использовании в качестве режима

кондиционирования комбинации препаратов тиотепа, бусульфана, циклофосфамида [31, 61, 63]. Как сообщают Т. Kieff и соавт., долгосрочная ОВ после 10 лет наблюдения за пациентами, получившими консолидирующую терапию высокими дозами бусульфана и тиотепа с последующей аутоТГСК, составила 35 % [66]. Поэтому в качестве режимов консолидации предлагаются схемы на базе тиотепа с последующей аутоТГСК для всех пациентов, достигших как минимум стабилизации заболевания [55]. Однако на сегодняшний день недостаточно проведено сравнительных исследований различных режимов кондиционирования, и необходим дальнейший поиск оптимальных схем.

Как альтернатива ВДХТ с последующей аутоТГСК используются немиелоаблативные режимы консолидации. При применении режима этопозид + цитарабин после индукционной терапии с включением метотрексата, темозоломида и ритуксимаба в исследовании CALGB 50202 было продемонстрировано достижение 4-летней ОВ 65 %. Несмотря на то что медиана ВСП составила 29 мес, долгосрочный контроль над заболеванием был сравним с таковым при проведении химиорадиологических протоколов [47].

В настоящее время нет единого подхода к выбору режима консолидации у пациентов с ПЛЦНС [46]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации нейроонкологов применение ВДХТ с аутоТГСК в 1-й линии является экспериментальным. В свою очередь, Американская Национальная сеть по борьбе с раком (NCCN) рекомендует ВДХТ с аутоТГСК в качестве альтернативы лучевой терапии у пациентов, достигших полной ремиссии после курсов индукционной терапии с использованием метотрексата в высоких дозах [67].

Большинство исследований, изучающих применение ВДХТ с аутоТГСК, основано на небольшом числе наблюдений, поэтому в настоящее время остается много нерешенных вопросов, касающихся эффективности и переносимости ВДХТ, выработки критериев отбора пациентов для интенсификации лечения, оценки эффективности и выбора оптимального режима кондиционирования.

Для пациентов с резидуальной опухолью после этапа индукции, не подлежащих высокодозной терапии, либо после аутоТГСК с тиотепой, а также для пациентов в полной ремиссии после немиелоаблативных режимов консолидации рекомендовано выполнение ТОГМ + буст. В старшей возрастной группе при условии достижения полной ремиссии возможно проведение ТОГМ в сниженных дозах или вообще отказ от него [55].

### Поддерживающая терапия

В целях снижения частоты токсических осложнений, а также риска развития рецидива в группе пожилых и коморбидных пациентов рассматривается вопрос о снижении интенсивности этапа консолидации

в терапии 1-й линии с проведением поддерживающего лечения. В исследовании PRIMAIN изучалось сочетание высоких доз метотрексата, ритуксимаба, прокарбазина с последующей поддерживающей терапией прокарбазином у пациентов старше 60 лет. Отмечено увеличение 3-летней ОВ до 44 % в группе поддерживающей терапии против 31 % без нее [68]. Норвежской группой ученых в 2015 г. завершено исследование II фазы, в котором был применен возраст-адаптированный подход с разделением пациентов на 2 группы – моложе 65 лет и старше 65 лет. После завершения индукционного этапа с применением схем, содержащих высокие дозы метотрексата, у пациентов старше 65 лет в целях снижения токсичности лечения использован темозоломид в качестве поддерживающей терапии. Частота общего ответа у пациентов в возрасте моложе 65 лет и старше 65 лет составила 69,9 и 80,8 % соответственно при медиане наблюдения 22 мес и 2-летней ОВ 60,7 и 55,6 %. Длительность ответа у пожилых пациентов при проведении поддерживающей терапии была выше [69]. Эффективность индукционной терапии метотрексатом, ритуксимабом, темозоломидом с последующим ТОГМ и приемом темозоломида в течение года была показана и в исследовании RTOG 0227. При медиане наблюдения 44 мес показатели 2-летней ОВ и ВСП составили 80,8 и 63,6 % соответственно [37].

Также изучается вопрос об использовании в качестве поддерживающей терапии моноклональных анти-CD20-антител – ритуксимаба и обинтузумаба. Так, в ретроспективном исследовании в группе пациентов, получавших поддерживающую иммунотерапию ритуксимабом, наблюдалось достоверное увеличение ОВ [70].

### Терапия при рецидиве и/или прогрессии

Лечебная тактика при рецидиве/рефрактерном течении ПЛЦНС не разработана. Имеющиеся представления о терапии данной группы пациентов основаны на немногочисленных исследованиях, зачастую на ретроспективном анализе, и, соответственно, общепринятых стандартов лечения не существует. После проведения терапии 1-й линии на базе высоких доз метотрексата частота ответов составляет 80–90 %, а полных ремиссий – 55–75 %. Однако продолжительность эффекта кратковременна. Примерно у половины пациентов в первые 2 года развивается рецидив, в 10–15 % случаев отмечается рефрактерное течение с медианой ОВ без лечения менее 3,7 и 2 мес соответственно [71].

В случае нетипичных изменений по данным МРТ или появления новых опухолевых очагов, возникших через 2 года от начала лечения, показано выполнение полного обследования, включая повторную биопсию опухоли, особенно в случае планирования интенсивной терапии.

В случае развития позднего рецидива после длительной ремиссии, полученной на фоне терапии 1-й линии, содержащей высокие дозы метотрек-

сата, возможно его повторное назначение, хотя эффективность такого подхода значительно ниже, и, как было показано в 2 ретроспективных исследованиях, при частоте достижения ремиссии 85–91 % медиана ОВ и ВСП составляет 41–62 и 16–25,8 мес соответственно [72, 73]. При использовании в качестве терапии спасения ТОГМ частота общего ответа достигает 79 %, хотя медиана ОВ не превышает 16 мес [74, 75].

Применение в режимах 2-й линии ифосфамида в сочетании с этопозидом, карбоплатином и ритуксимабом (режимы R-IE, R-ICE, DeVIC) у первично рефрактерных пациентов позволяет достичь частоты общего ответа 41–95 % с медианой ВСП 37,4 мес [76–78].

Итальянской группой ученых в 2007 г. опубликованы результаты небольшого исследования II фазы по изучению эффективности темозоломида у 36 пациентов с рецидивом ПЛЦНС, получивших в 1-й линии терапию высокими дозами метотрексата и/или лучевую терапию [79]. Отмечены хорошая переносимость и умеренная токсичность, в том числе у пожилых пациентов с плохим соматическим статусом. Медиана длительности ответа составила 7 мес, ОВ в течение года – 31 %.

При достижении ремиссии на фоне терапии 2-й линии в качестве консолидации возможно использование ТОГМ либо ВДХТ с аутоТГСК, если эти режимы не применялись на первом этапе лечения [42, 61]. В проспективном мультицентровом исследовании, выполненном С. Soussain и соавт., после получения 2-й полной ремиссии с использованием высокодозного этопозиды и цитарабина проводилась консолидация с тиотепой, бусульфаном, циклофосфамидом с последующей аутоТГСК, что позволило получить 96 % полных ремиссий с медианой ВСП 41,4 мес и ОВ 58,6 мес [61]. В случае невозможности проведения интенсивных схем лечения используют ТОГМ, глюкокортикоидную терапию, пероральную химиотерапию (темозоломид) [80, 81]. Применение в качестве консолидации ТОГМ показало

более скромные результаты. По данным разных авторов, ВСП и ОВ составили в среднем 10 и 16 мес [66, 82].

В ряде проспективных исследований изучалась эффективность топотекана [83], пеметрекседа [84] и ритуксимаба [85]. Однако медиана выживаемости не превысила 5,7 мес с частотой общего ответа от 31 до 55 % [24]. По данным разных авторов, перспективным представляется использование ибрутиниба [86], ниволумаба [87], а также комбинации леналидомид + ритуксимаб [88], для которых была получена частота общего ответа более 50 % при невысокой ВСП 10–17 мес.

Помимо изучения новых агентов с учетом биологических особенностей ПЛЦНС ведутся поиски путей преодоления ГЭБ в целях доставки различных лекарственных препаратов непосредственно в ткани мозга для создания оптимальной терапевтической концентрации. Это стало возможным после открытия в 2007 г. семейства транспортных белков *AngioPer*, в частности белка *AngioPer-2*, который обладает высокой транспортной способностью за счет связывания с белком рецептора липопротеинов низкой плотности на поверхности эндотелиальных клеток капилляров головного мозга. Интересные результаты были получены в лабораторных условиях при использовании конъюгированных наночастиц *AngioPer-2*, нагруженных доксорубицином и обеспечивших высокую концентрацию препарата в веществе головного мозга [89].

Таким образом, терапия 2-й линии ПЛЦНС требует дальнейших поисков и изучения новых препаратов на большой когорте пациентов, что позволит определить наиболее оптимальные лечебные опции.

### Заключение

В последние десятилетия был достигнут определенный успех в понимании биологических особенностей и в терапии ПЛЦНС, хотя с учетом редкости заболевания оптимальные лечебные режимы не разработаны. Необходимы дальнейшие исследования с включением новых препаратов на большой когорте пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Villano J.L., Koshy M., Shaikh H. et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9): 1414–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.357.
- Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: Report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92(2):261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
- Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K. et al. Primary intraocular lymphoma: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol* 2007;18(11):1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
- Korfel A., Weller M., Martus P. et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): Experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol* 2012;23(9):2374–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr627.
- Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. 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.
- Mohile N.A., de Angelis L.M., Abrey L.E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008;10(2):223–8. DOI: 10.1215/15228517-2007-061.
- Küker W., Nägele T., Korfel A. et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72(2): 169–77. DOI: 10.1007/s11060-004-3390-7.
- Nabavizadeh S.A., Vossough A., Hajmomenian M. et al. Neuroimaging in central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(4):799–821. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.03.005.
- Barajas R.F., Rubenstein J.L., Chang J.S. et al. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma. *Am J Neuroradiol* 2010;31(1):60–6. DOI: 10.3174/ajnr.A1750.
- Pels H., Juergens A., Schirgens I. et al. Early complete response during

- chemotherapy primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2010;12(7):720–4. DOI: 10.1093/neuonc/noq010.
11. Gupta M., Gupta T., Purandare N. et al. Utility of flouro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic and staging evaluation of patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol* 2019;8(4):CNS46. DOI: 10.2217/cns-2019-0016.
  12. Hoang-Xuan K., Bessell E., Bromberg J. et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015;16(7):e322–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00076-5.
  13. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
  14. Giannini C., Dogan A., Salomão D.R. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(6):478–94. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000076.
  15. Villa D., Tan K.L., Steidl C. et al. Molecular features of a large cohort of primary central nervous system lymphoma using tissue microarray. *Blood Adv* 2019;3(23):3953–61. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000989.
  16. Kreher S., Jöhrens K., Strehlow F. et al. Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2015;17(7):1016–21. DOI: 10.1093/neuonc/nov046.
  17. Lossos C., Bayraktar S., Weinzierl E. et al. LMO2 and BCL6 are associated with improved survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.12801.
  18. Chapuy B., Roemer M.G.M., 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.
  19. Rubenstein J.L., Wong V.S., 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.
  20. Ferry J.A., Pfannl R., Harris N.L. Lymphoma and leukemia of the nervous system. *Lymphoma Leuk Nerv Syst* 2012:61–86. DOI: 10.1007/978-1-4419-7668-0.
  21. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* 2017;19(5):v1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
  22. Mendez J.S., Ostrom Q.T., Gittleman H. et al. The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 2018;20(5):687–94. DOI: 10.1093/neuonc/nox187.
  23. Ferreri A.J.M., Blay J.Y., 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.
  24. Mendez J.S., Grommes C. Treatment of primary central nervous system lymphoma: from chemotherapy to small molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:604–15. DOI: 10.1200/EDBK\_200829.
  25. Jang J.E., Kim Y.R., Kim S.J. et al. A new prognostic model using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer* 2016;57:127–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.016.
  26. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H. et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(1):100–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.10.002.
  27. Deng X., Xu X., Lin D. et al. Real-world impact of surgical excision on overall survival in primary central nervous system lymphoma. *Front Oncol* 2020;10:131. DOI: 10.3389/fonc.2020.00131.
  28. Weller M., Martus P., Roth P. et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012;14(12):1481–4. DOI: 10.1093/neuonc/nos159.
  29. Manoj N., Arivazhagan A., Mahadevan A. et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurol India* 2014;62(1):19–25. DOI: 10.4103/0028-3886.128272.
  30. Milgrom S.A., Yahalom J. The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1197–204. DOI: 10.3109/10428194.2014.961014.
  31. Omuro A., Correa D.D., de Angelis L.M. 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.
  32. Correa D.D., Shi W., Abrey L.E. et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 2012;14(1):101–8. DOI: 10.1093/neuonc/nor186.
  33. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.036.
  34. Correa D.D., Rocco-Donovan M., de Angelis L.M. et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 2009;91(3):315–21. DOI: 10.1007/s11060-008-9716-0.
  35. Doolittle N.D., Korfel A., Lubow M.A. et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology* 2013;81(1):84–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318297eeba.
  36. Ferreri A.J.M., 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):e217–27. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
  37. Glass J., Won M., Schultz C.J. et al. Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1620–5. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8634.
  38. Morris P.G., Correa D.D., Yahalom J. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3971–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4910.
  39. Herrlinger U., Schäfer N., Fimmers R. et al. Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(9):1815–21. DOI: 10.1007/s00432-017-2423-5.
  40. Ferreri A.J.M. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118(3):510–22. DOI: 10.1182/blood-2011-03-321349.
  41. Han C.H., Batchelor T.T. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2017;123(22):4314–24. DOI: 10.1002/cncr.30965.
  42. Kasenda B., Ihorst G., Schroers R. et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017;31(12):2623–9. DOI: 10.1038/leu.2017.170.
  43. Ferreri A.J., 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.
  44. Schorb E., Fox C.P., Fritsch K. et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow*

- Transplant 2017;52(8):1113–9. DOI: 10.1038/bmt.2017.23.
45. Kasenda B., Ferreri A.J.M., Marturano E. et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) – a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(7):1305–13. DOI: 10.1093/annonc/mdv076.
  46. Ferreri A.J.M., Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2016;127(33):1642–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-636340.
  47. Rubenstein J.L., Hsi E.D., Johnson J.L. et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31(25):3061–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9957.
  48. Omuro A., Chinot O., Taillandier L. et al. Methotrexate and temozolomide *versus* methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(6):e251–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00074-5.
  49. Poortmans P.M.P., Kluin-Nelemans H.C., Haaxma-Reiche H. et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4483–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.108.
  50. Rubenstein J.L., Combs D., Rosenberg J. et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101(2):466–8. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1636.
  51. Shah G.D., Yahalom J., Correa D.D. et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4730–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5062.
  52. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):216–28. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30747-2.
  53. Houillier C., Ghesquière H., Cécile C. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study. *J Neurooncol* 2017;133(2):315–20. DOI: 10.1007/s11060-017-2435-7.
  54. Schorb E., Fox C.P., Kasenda B. et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020;189(5):879–87. DOI: 10.1111/bjh.16451.
  55. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(3):348–63. DOI: 10.1111/bjh.15661.
  56. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. 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* 1992;23(1):9–17. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90538-S.
  57. Kurzwelz D., Glas M., Roth P. et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. *J Neurooncol* 2010;97(3):389–92. DOI: 10.1007/s11060-009-0032-0.
  58. Khan R.B., Shi W., Thaler H.T. et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 002;58(2):175–8. DOI: 10.1023/A:1016077907952.
  59. Pels H., Juergens A., Glasmacher A. et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 2009;91(3):299–305. DOI: 10.1007/s11060-008-9712-4.
  60. Rubenstein J.L., Fridlyand J., Abrey L. et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1350–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7311.
  61. Soussain C., Choquet S., Fourme E. et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012;97(11):1751–6. DOI: 10.3324/haematol.2011.060434.
  62. Ferreri A.J.M., Cwynarski K., Pulczynski E. et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal L. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e510–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.
  63. 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;37:823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.
  64. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W.P. et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4151–6. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.024.
  65. Cho H., Chang J.H., Kim Y.R. et al. The role of upfront autologous stem cell transplantation in high-risk younger patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(3):444–53. DOI: 10.1111/bjh.14069.
  66. Kiefer T., Hirt C., Späth C. et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 2012;23(7):1809–12. DOI: 10.1093/annonc/mdr553.
  67. Brem S.S., Bierman P.J., Black P. et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(5):456–504. DOI: 10.6004/jnccn.2008.0037.
  68. Fritsch K., Kasenda B., Schorb E. et al. High-dose methotrexate-based immunotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMA study). *Leukemia* 2017;31(4):846–52. DOI: 10.1038/leu.2016.334.
  69. Pulczynski E.J., Kuittinen O., Erlanson M. et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100(4):534–40. DOI: 10.3324/haematol.2014.108472.
  70. Ambady P., Fu R., Szidonya L. et al. Impact of maintenance rituximab on duration of response in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2020;147(1):171–6. DOI: 10.1007/s11060-020-03411-0.
  71. Langner-Lemercier S., Houillier C., Soussain C. et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol* 2016;18(9):1297–303. DOI: 10.1093/neuonc/nov033.
  72. Plotkin S.R., Betensky R.A., Hochberg F.H. et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5643–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0159.
  73. Pentsova E., Deangelis L.M., Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma.

- J Neurooncol 2014;117(1):161–5. DOI: 10.1007/s11060-014-1370-0.
74. Nguyen P.L., Chakravarti A., Finkelstein D.M. et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1507–13. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.161.
  75. Khimani N.B., Ng A.K., Chen Y.H. et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2011;22(4):979–84. DOI: 10.1093/annonc/mdq548.
  76. Motomura K., Natsume A., Fujii M. et al. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52(11):2069–75. DOI: 10.3109/10428194.2011.596967.
  77. Mappa S., Marturano E., Licata G. et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol* 2013;31(3):143–50. DOI: 10.1002/hon.2037.
  78. Arellano-Rodrigo E., López-Guillermo A., Bessell E.M. et al. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 2003;70(4):219–24. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00045.x.
  79. Reni M., Mazza E., Foppoli M. et al. Primary central nervous system lymphomas: salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer Lett* 2007;258(2):165–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.009.
  80. Tyson R.M., Siegal T., Doolittle N.D. et al. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):627–33. DOI: 10.1080/1042819021000055057.
  81. Enting R.H., Demopoulos A., de Angelis L.M. et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004;63(5):901–3. DOI: 10.1212/01.WNL.0000137050.43114.42.
  82. Jahnke K., Thiel E., Martus P. et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2006;80(2):159–65. DOI: 10.1007/s11060-006-9165-6.
  83. Fischer L., Thiel E., Klasen H.A. et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(7):1141–5. DOI: 10.1093/annonc/mdl070.
  84. Raizer J.J., Rademaker A., Evens A.M. et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2012;118(15):3743–8. DOI: 10.1002/cncr.26709.
  85. Nayak L., Abrey L.E., Drappatz J. et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):58–61. DOI: 10.3109/10428194.2012.698736.
  86. 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.
  87. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209.
  88. Rubenstein J.L., Geng H., Fraser E.J. et al. Phase I investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2018;2(13):1595–607. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017014845.
  89. Shi X.X., Miao W.M., Pang D.W. et al. Angiopep-2 conjugated nanoparticles loaded with doxorubicin for the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Biomater Sci* 2020;8(5):1290–7. DOI: 10.1039/c9bm01750j.

#### Вклад авторов

И.В. Черкашина: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; М.А. Вернюк, А.А. Феденко: разработка концепции и редактирование статьи, окончательное одобрение статьи; А.М. Червонцева, Е.Е. Гушина, Л.С. Хайруллина, В.В. Лунин, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна статьи.

#### Authors' contributions

I.V. Cherkashina: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing; M.A. VERNYUK, A.A. Fedenko: concept development, article editing, final approval of the article; A.M. Chervontseva, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina, V.V. Lunin, P.A. Zeynalova: concept and design development.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>  
 М.А. Вернюк / M.A. VERNYUK: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>  
 А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>  
 Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>  
 Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>  
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 29.01.2021. **Принята к публикации:** 13.04.2021.

**Article submitted:** 29.01.2021. **Accepted for publication:** 13.04.2021.