

# Лимфомы центральной нервной системы:

этиология, патогенез, клиническо-морфологическая диагностика, подходы к лечению

профессор Агеева Татьяна Августовна,  
Новосибирск

## Лимфомы ЦНС

Первичные неходжкинские лимфомы ЦНС (ПЛ ЦНС) -

- ◆ **Изолированно и первично** поражают структуры ЦНС:
  - головной и спинной мозг
  - мозговые оболочки
  - заднюю камеру глаза

Вторичные лимфомы ЦНС -

- ◆ Возникают в результате диссеминации **первично системных** нодальных и экстранодальных лимфом, которые преодолевая гемато-энцефалический барьер достигают новой локализации – ЦНС

## История лимфом ЦНС

---

- ◆ Baily P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. Arch. Surg. 1929; 18: 1359-1402 – «периваскулярная саркома»
- ◆ «Саркома из ретикулярных клеток», «диффузная гистиоцитарная лимфома», «микроглиома»
- ◆ Henry J.M. et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Cancer. 1974; 34:1293-1302
- ◆ WHO (2008) – выделена самостоятельная нозологическая форма

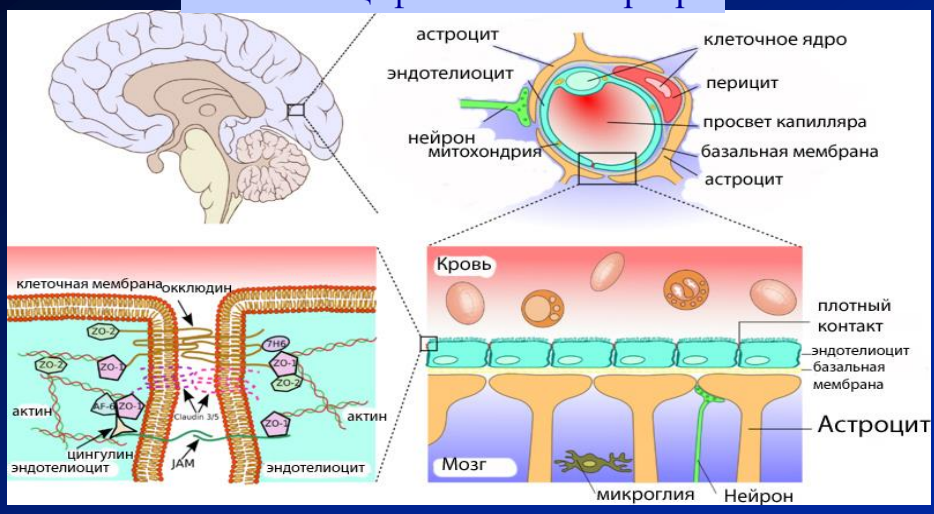
## Эпидемиология

---

- ◆ Первичные лимфомы ЦНС составляют 4-7% от первично диагностированных опухолей головного мозга
- ◆ Составляет 1-2% от всех НХЛ
- ◆ 10-12% от всех экстранодальных лимфом, занимая 2 место после лимфом ЖКТ
- ◆ 6-20% среди ВИЧ-инфицированных
- ◆ Частота с возрастом увеличивается в 4 раза интенсивнее, чем НХЛ в целом, достигая максимальных значений к 75 годам
- ◆ Медиана возраста 55-60 лет, у ВИЧ-инфицированных – 35 лет
- ◆ Соотношение М:Ж составляет 1,7-2,0:1
- ◆ Не имеет этнических и географических особенностей
- ◆ Частота их постоянно растет

## Этиология до конца не изучена, неясен механизм изолированного нейротропизма

### Гемато-энцефалический барьер



## ЭТИОЛОГИЯ

- ◆ **1 гипотеза:** возникновение опухолевого клона вне ЦНС: опухолевые лимфоциты, которые смогли проникнуть через ГЭБ в структуры головного и спинного мозга «укрылись» в иммуопривилегированной ЦНС, дав рост опухоли. Первичный клон уничтожен иммунокомпетентными клетками.
- ◆ **2 гипотеза:** нормальные лимфоциты в условиях патологии проникают через ГЭБ и уже там происходит их опухолевая трансформация и пролиферация
- ◆ Гипотезы не объясняют изолированного поражения ЦНС без появления лимфомы в др. иммуопривилегированных органах
- ◆ Видимо имеют место оба сценария у разного контингента больных – иммунокомпетентных и иммунодефицитных

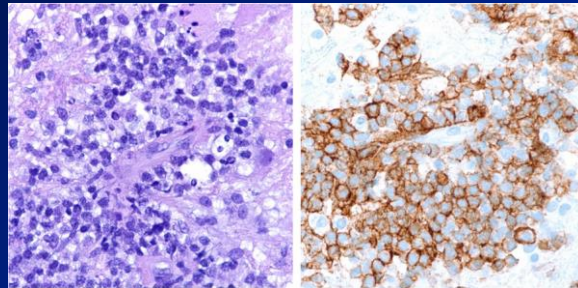
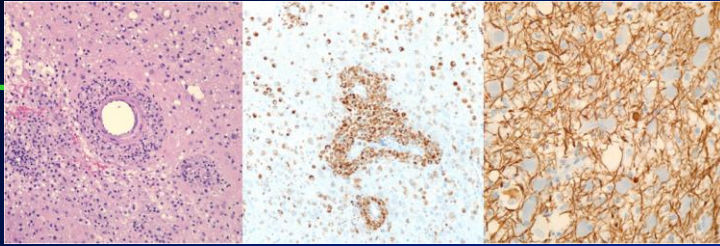
## Этиология и факторы риска:

- ◆ Иммунодефициты: длительная терапия стероидами, атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, синдром дефицита IgA, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, СКВ, саркоидоз)
- ◆ ВИЧ-инфекция (ассоциировано со снижением уровня CD4+ Т-лф и тропностью вируса к клеткам ЦНС)
- ◆ Риск возникновения ПЛ ЦНС при первичных иммунодефицитах составляет 4%
- ◆ После трансплантации почек – риск 1-2%, после трансплантации легких, печени, сердца – 2-7%
- ◆ Доказана роль EBV и HHV-8 типа
- ◆ Очаги воспаления в головном мозге могут способствовать появлению патологического клона

## Взаимосвязь воспалительных демиелинизирующих заболеваний и первичных лимфом ЦНС



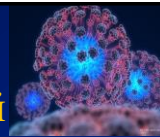
октябрь, 2009



май, 2010

Kvarta et al. BMC Neurology (2016) 16:72

## Структура и частота злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией

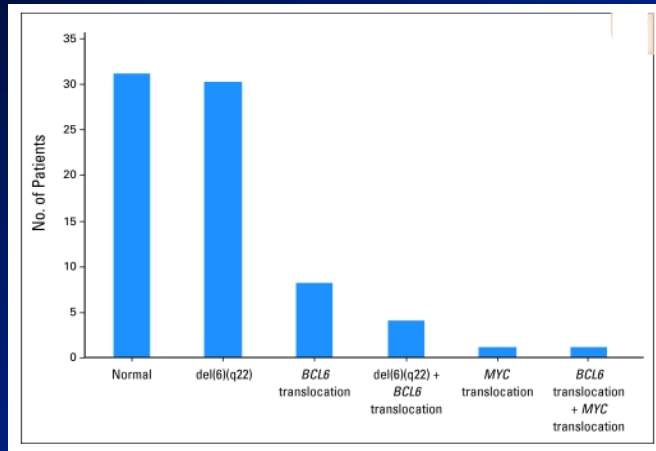


- ◆ ВИЧ обладает уникальной среди ретровирусов способностью реплицироваться в неделящихся клетках ЦНС, накапливая значительное количество генетического материала, при этом обладают низкой иммуногенностью.
- ◆ Возможна репликация ВИЧ в макрофагах и клетках микроглии без цитопатического эффекта, соответственно накапливая неинтегрированные формы вирусной ДНК в инфицированных клетках – скрытая, постоянная инфекция в пораженных клетках

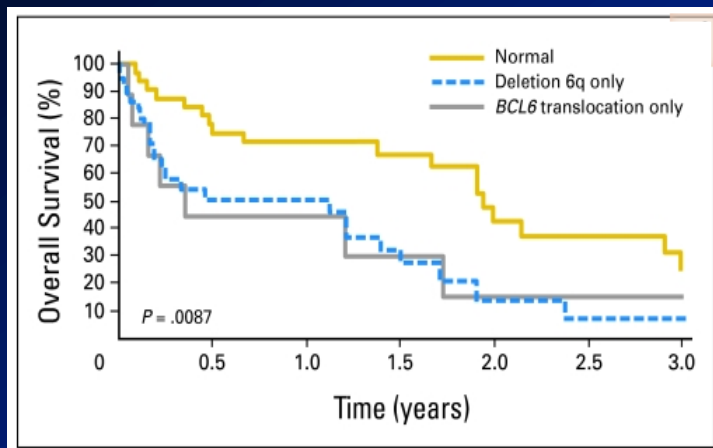
Tumor	SIR*
Kaposi sarcoma	Greater than 1000
Non-Hodgkin lymphoma	23
Primary CNS lymphoma	1020
Cancer of the cervix	5
Cancer of the anus	20
Hodgkin lymphoma	14
Cancer of the penis	8
Liver cancer	3
Cancer of the larynx	3
Lung cancer	3
Cancer of the mouth or pharynx	2
All non-AIDS-associated cancers	2

Eric A. et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002, for the HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS 2006, 20:1645–1654

Обобщено 75 случаев первичной лимфомы ЦНС у иммунокомпетентных пациентов (43 муж. и 32 жен., средний возраст 63.5 и 67.0 лет, в диапазоне от 26 до 87 лет).



J Clin Oncol. 2008 Oct 10; 26(29): 4814-4819.



J Clin Oncol. 2008 Oct 10; 26(29): 4814-4819.



## Области поражения

---

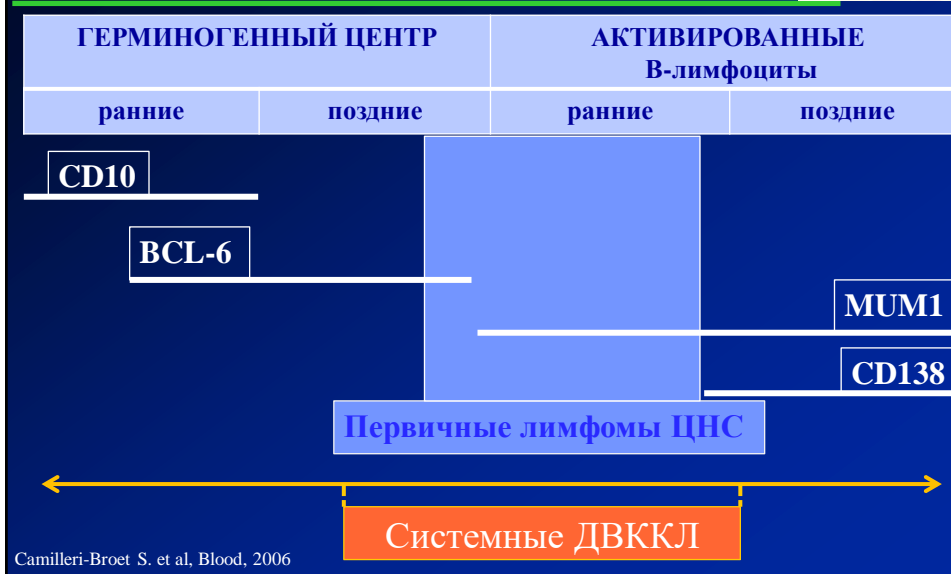
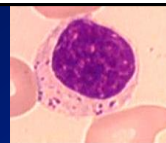
- ◆ >90% паренхима мозга
- ◆ 75% супратенториальное поражение
- ◆ 38% большие полушария головного мозга
- ◆ 20% таламус и ганглии
- ◆ 14% мозолистое тело
- ◆ 12% перивентрикулярное расположение
- ◆ 9% мозжечок
- ◆ 16% лептоменингеальное поражение
- ◆ <5% изолированное лептоменингеальное поражение
- ◆ <1% первичное поражение спинного мозга
- ◆ 60-75% - солитарный очаг, 25-40% - множественные очаги

## Лимфомы твердой мозговой оболочки:

---

- ◆ Относят к лимфомам ЦНС только по признаку их **локализации**
- ◆ ТМО находится за пределами гематоэнцефалического барьера, поэтому их этиология и патогенез существенно отличаются от первичных лимфом ЦНС – патогенетической основой их развития является предшествующее **хроническое воспаление**
- ◆ Наиболее частый вариант лимфом ТМО – В-клеточная лимфома маргинальной зоны

# Гистогенез первичной ДВККЛ ЦНС

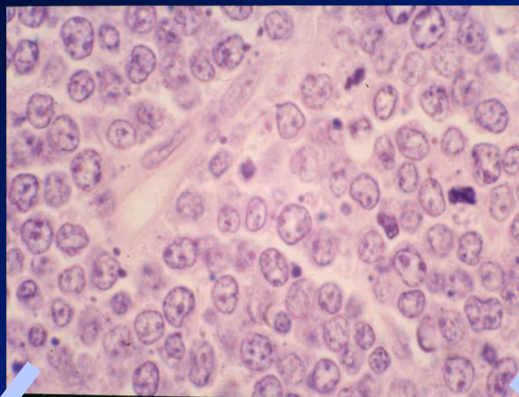


## Морфологические варианты

- ◆ >90-95% ПЛ ЦНС – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)
- ◆ 2% - Т-клеточные лимфомы
- ◆ Менее 1%:
  - ◆ Интраваскулярная ДВККЛ
  - ◆ MALT/ лимфома из В-лф маргинальной зоны
  - ◆ Т-анапластическая крупноклеточная лимфома
  - ◆ Плазмоцитома
  - ◆ Лимфома Беркитта
  - ◆ Лимфобластная лимфома
  - ◆ НК/Т-клеточная лимфома
  - ◆ Лимфома Ходжкина
- ◆ 2013-2018 гг г.Новосибирск (n=52):
  - ◆ диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 46 (88,5%)
  - ◆ Т-анапластическая - 1 (1,9%)
  - ◆ Плазмобластная - 2 (3,8%)
  - ◆ Лимфома Беркитта – 1 (1,9%)
  - ◆ В-клеточная лимфома маргинальной зоны ТМО головного мозга -2 (3,8%)



## Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)



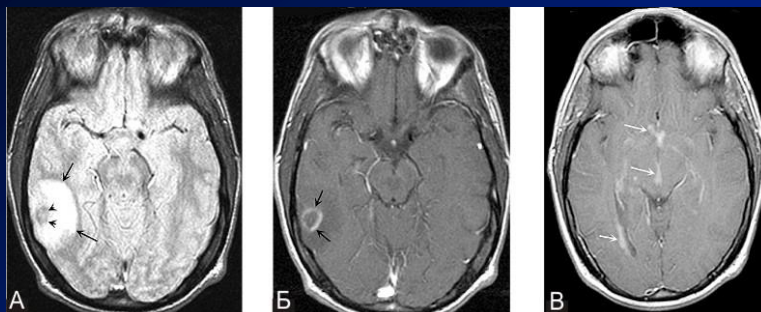
30-35%  
всех НХЛ

95% всех  
лимфом ЦНС

## Клиника:

- ◆ У пациентов с первичными лимфомами ЦНС изначально выявляется более плохой психосоматический статус **в отличие** от аналогичных лимфом вне ЦНС
- ◆ Доминирует **неврологическая симптоматика**: фокальный неврологический дефицит (50-70%), нарушение ментального статуса и нейропсихиатрические симптомы (45%), головная боль, сонливость и тошнота (33%), манифестация судорожным синдромом (10-14%), нарушение зрения (4%).
- ◆ При этом **В-симптомы**, характерные для НХЛ (лихорадка, ночные поты, снижение массы тела) – **выражены слабо или отсутствуют**.
- ◆ ПЛ ЦНС не метастазируют за пределы ЦНС.
- ◆ Из вторичных лимфом ЦНС наиболее часто метастазируют в ЦНС лимфомы с первичной локализацией в яичке.

## Методы диагностики: МРТ-исследование



ХАРАКТЕРНО:

- ◆ мультифокальность поражения
- ◆ выраженный перифокальный отек
- ◆ накопление контраста в виде кольцевидных структур

ПЭТ не имеет самостоятельного значения для диагностики ПЛ ЦНС

## Методы диагностики

При подозрении на ПЛ ЦНС

- ◆ Метод выбора – стереотаксическая биопсия (около 10% - неинформативна)
- ◆ При невозможности выполнить биопсию – получение образца ткани с минимальной хирургической резекцией, за исключением ситуации, когда необходима декомпрессия.  
Хирургическая резекция опухоли увеличивает риск диссеминации и не увеличивает продолжительности жизни (Henry J. et al, 1974; Murray K. et al, 1986; Bellinzona M. et al, 2005).
- ◆ Исследование ЦСЖ
- ◆ Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли
- ◆ Избегать назначения стероидов до биопсии и верификации диагноза

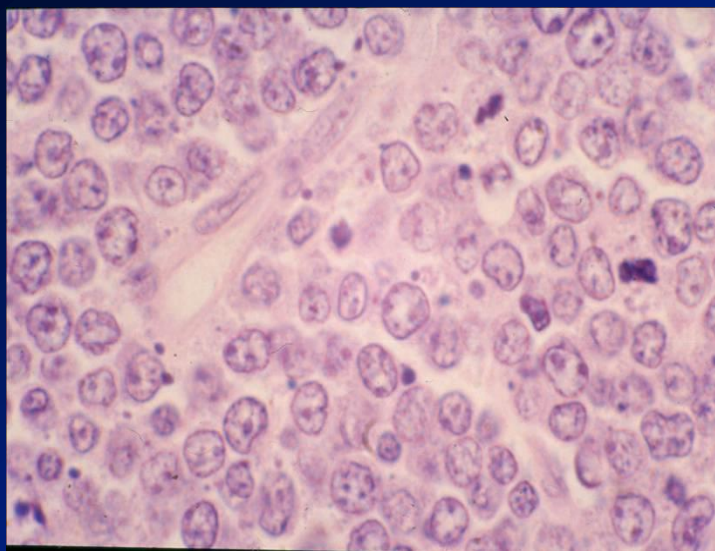
## Морфология пДВККЛ ЦНС:

---

- ◆ Диффузный тип роста
- ◆ Нечеткие границы
- ◆ Периваскулярный и ангиодеструктивный тип роста
- ◆ Ландкартоподобные некрозы
- ◆ Апоптотический распад
- ◆ По цитоморфологическому типу – центробластная, часто черты плазмоцитоидной дифференцировки

## Первичная ДВККЛ ЦНС

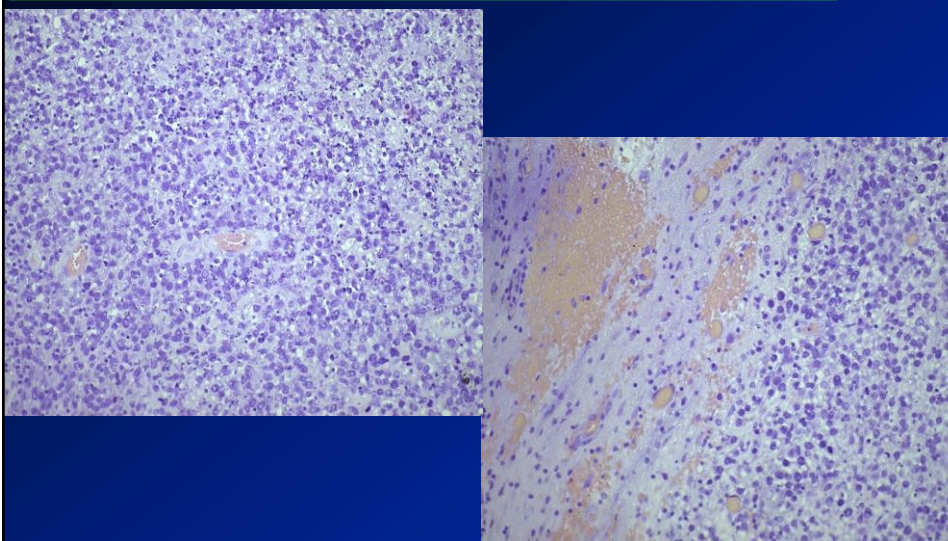
---



## Иммунофенотип пДВККЛ ЦНС:

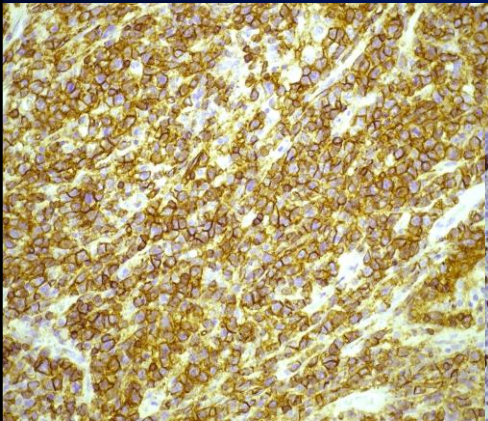
- ◆ В-клеточные маркеры:  
CD19, CD20, CD79a, PAX5
- ◆ CD10 (+) – 10-20%
- ◆ BCL6 (+) – 60-80% - ассоциировано с увеличением ОБ
- ◆ MUM1 (+) – 90-95% -
- ◆ BCL2 (+) – 50-60%
- ◆ Ki67 >50% (около 80%)

## Первичная ДВККЛ ЦНС



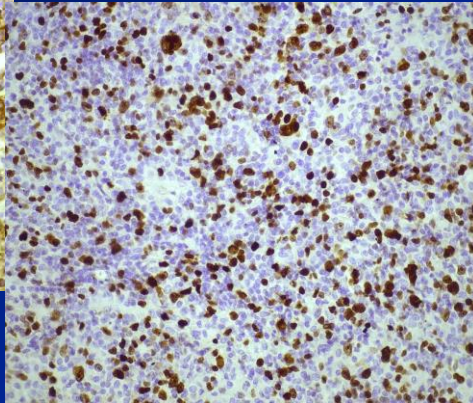


## Первичная ДВККЛ ЦНС



CD20

Ki67



## Принципы лечения

- ◆ Оптимальный подход неизвестен (недостаточно рандомизированных исследований)
- ◆ Основное значение имеет комбинированное химиолучевое лечение с предпочтением химиотерапии. Медиана выживаемости при применении только хирургического лечения – 1-4 мес.
- ◆ Стандартная терапия агрессивных НХЛ – СНОР неэффективна из-за слабого проникновения через ГЭБ
- ◆ В химиотерапии базовым является в/в введение метотрексата в монотерапии или в сочетании с др. цитостатиками (цитарабин, винкаалкалоиды, фосфамид, прокарбазин, темозоломид и др.).

## Принципы лечения

- ◆ Лучевая терапия используется в качестве консолидации ремиссии или может быть отсрочена до рецидива заболевания
- ◆ При выявлении опухолевых клеток в ликворе проводится интратекальное введение метотрексата
- ◆ Профилактическое интратекальное введение метотрексата в отсутствие лептоменингеального поражения не показало преимуществ
- ◆ Чувствительность к стероидам у ПЛ ЦНС выше, чем при системных лимфомах, однако их применение в целом не улучшает результаты лечения. Их использование в комбинации с химиотерапией нецелесообразно, поскольку они восстанавливают целостность ГЭБ, ухудшая проникновение цитостатиков
- ◆ Применение кортикостероидов нецелесообразно до биопсии

## Заключение

- ◆ Среди первичных лимфом ЦНС наиболее частая (>90%) – ДВККЛ, которая имеет выраженные отличительные черты
- ◆ Патогенез ПЛ ЦНС еще до конца не ясен
- ◆ Стереотаксическая биопсия не гарантирует диагностически адекватного материала
- ◆ Общепринятого высокоэффективного подхода в лечении нет
- ◆ Метотрексат является наиболее эффективным компонентом химиотерапии
- ◆ Применение лучевой терапии целесообразно
- ◆ Требуется дальнейшие исследования и обобщения



