

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы)

К.А. Комратова, Ю.Г. Абугова, С.С. Озеров, Д.С. Абрамов, Г.В. Терещенко, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Юлия Георгиевна Абугова Yuliya.Abugova@fccho-moscow.ru

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при распространенных неходжкинских лимфомах (особенно в случаях опухолей из зрелых В-клеток у детей) встречается нередко в отличие от первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС), которая является редкой экстранодальной формой неходжкинских лимфом, возникающей только в пределах ЦНС (в головном, спинном мозге, в оболочках мозга, в глазах). Частота ее встречаемости составляет у взрослых 1–2 % от числа лимфом и 5 % от всех опухолевых поражений ЦНС. Данные о распространенности в детском возрасте отсутствуют и ограничены описанием отдельных случаев. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный диагностике и терапии ПЛЦНС, и продемонстрирован клинический случай такой лимфомы с интраспинальным поражением у ребенка 11 лет.

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, неходжкинские лимфомы, ритуксимаб, дети

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review)

K.A. Komratova, Yu.G. Abugova, S.S. Ozerov, D.S. Abramov, G.V. Tereshchenko, N.V. Myakova

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

The central nervous system (CNS) involvement in patients with non-Hodgkin's lymphomas is not uncommon, especially in children with mature B-cells lymphomas, unlike the primary CNS lymphoma (PCNSL). PCNSL is a rare extranodal form of NHL that occurs only in the CNS – in the brain, spinal cord, meninges, in the eyes, and not extending beyond CNS. Its frequency in adults is 1–2 % of lymphomas and 5 % of all CNS tumors. Data on prevalence in childhood are not available, limited to some case reports. This article presents a literature review about PCNSL diagnosis and treatment and case report of such lymphoma with intraspinal lesion in 11 years old child.

Key words: primary central nervous system large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, children

Введение

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) среди экстранодальных локализаций у взрослых занимают 2-е место после лимфом желудка. Частота их встречаемости составляет у взрослых 1–2 % от числа лимфом и 5 % от всех опухолевых поражений центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Исследование этой опухоли идет уже на протяжении 80 лет. ПЛЦНС была впервые описана в 1929 г. Р. Bailey как периваскулярная саркома [2]. В последующие классификации она входила как саркома из ретикулярных клеток и микроглиома. Множество онкологических и гематологических центров по всему миру изучают проблему ПЛЦНС, однако из-за редкости этих лимфом в популяции до сих пор нет ни одного рандомизированного исследования по лечению данной патологии.

Пропорционально увеличению лечебно-диагностических возможностей современной медицины

растет научно-практический врачебный интерес к экстранодальным лимфомам. С введением специфической полихимиотерапии (ритуксимаб) появилась возможность получать длительные полные ремиссии более чем у 50 % больных [2].

ПЛЦНС вызывает особенный интерес по нескольким причинам. Во-первых, за последние десятилетия увеличилось число заболевших данной формой лимфомы, во-вторых, в отличие от многих других первичных опухолей головного мозга, ПЛЦНС чувствительна к проводимому химиотерапевтическому лечению.

По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) американского Национального института рака, за период с 1973–1975 по 1982–1984 гг. база данных по случаям возникновения ПЛЦНС в США увеличилась втрое [3]. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 2 : 1. Первичная лимфома может возникнуть у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита

и другими заболеваниями иммунной системы. Среди инфицированных вирусом иммунодефицита 95 % составляют мужчины (7,38 : 1 соответственно) [4].

Численность заболевших лимфомой глаза с 70-х по 90-е гг. также увеличилась в 1,5 раза. Наблюдается рост числа всех видов экстрадуральных лимфом, но особенно высок рост числа лимфом головного мозга и глаз. Такое повышение частоты ПЛЦНС нельзя объяснить только достижениями нейровизуализации и опухолевой диагностики. Одним из объяснений поражения ПЛЦНС людей старшего возраста может быть общее старение населения, однако данные указывают на увеличение числа заболевших во всех возрастных группах.

Исторически при ПЛЦНС применялась радиотерапия, однако она не была способна индуцировать длительную ремиссию у большинства пациентов. Комбинированное лечение (химиотерапия и облучение) имело целью повысить эффективность радиотерапии. Результаты исследований позволили разработать основу современных лечебных подходов – комбинацию высокодозного метотрексата (MTX) и цитарабина с интратекальной терапией и лучевой консолидацией ремиссии.

Презентация опухоли может наблюдаться в разных отделах ЦНС в виде одиночного или множественного очагового поражения ткани мозга, лимфомы глаза, лептоменингеального поражения или поражения спинного мозга. Солитарное поражение головного мозга наблюдается у иммунокомпетентных пациентов в 70 % случаев, а у пациентов с иммунодепрессией – в 50 %. Анатомически поражение располагается в 85 % случаев супратенториально, в 15 % – инфратенториально. В паравентрикулярной зоне (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело) локализуются 60 % случаев поражений. Лобные доли вовлечены в 20 %, височные – в 18 %, теменные – в 15 % и затылочные – в 4 % случаев [5]. Первичное поражение твердой мозговой оболочки при неходжкинских лимфомах (НХЛ) встречается крайне редко. Большинство публикаций представляют собой описания единичных клинических случаев. Такой вариант НХЛ чаще встречается у женщин среднего возраста в отличие от первичных ее вариантов с поражением вещества головного мозга, которые по частоте встречаемости преобладают у мужчин. Наиболее распространенным морфоиммунологическим вариантом НХЛ с поражением твердой мозговой оболочки является лимфома маргинальной зоны, которая характеризуется благоприятным прогнозом.

Размер опухоли при первичном выявлении варьирует, однако это преимущественно хорошо видимые опухоли более 2 см в диаметре. Без контрастирования такое образование может быть гипо-, изо-, гиперинтенсивным по отношению к окружающим тканям, а на компьютерной томограмме выглядит как плотное гомогенное образование. Перитуморозный отек,

локальный масс-эффект (смещение срединных структур) наблюдаются реже, чем при внутричерепных поражениях другой этиологии. Кальцификаты, кровоизлияния и кольцевидные образования редки. Первичные симптомы возникают при накоплении локального объема опухолевой ткани за счет повышения внутричерепного давления, поражения глаза, сдавления окружающей ткани головного мозга или проводниковых путей.

Морфология первичных лимфом центральной нервной системы

Более 90 % случаев ПЛЦНС представлены В-клеточными лимфомами. В классификации опухолей гемопоэтической и лимфатической систем (ВОЗ, 2008) выделена отдельная нозологическая форма – первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) ЦНС, которая является субтипом, но не имеет системного распространения и локализуется интраокулярно, в головном и спинном мозге. Кроме того, из этой группы исключены лимфомы у пациентов с иммунодефицитом и вторичные лимфопролиферативные заболевания.

Морфологически данный подтип ДВККЛ имеет диффузный тип роста, в составе опухоли хорошо различима периваскулярная инфильтрация. Клеточный состав представлен преимущественно элементами, напоминающими центробласты, имеется примесь из мелких лимфоцитов, макрофагов и реактивных астроцитарных клеток. Часто опухоль сопровождается некробиозом, встречаются поля некрозов с обилием пенистых макрофагов. Некроз может быть выражен в различной степени – вплоть до полного отсутствия витальной опухоли, так называемая исчезающая опухоль. Данное биологическое поведение затрудняет диагностический процесс [5].

Как и в любом другом случае диагностики лимфо-пролиферативных заболеваний, необходимым методом является иммуногистохимическое исследование. Клетки опухоли представлены CD20-позитивными В-лимфоцитами с частой коэкспрессией других пан-В-клеточных маркеров (CD19, CD22 или CD79a). Экспрессия CD10 выявлена в 10–20 %, BCL6 – в 60–80 % и яркая экспрессия IRF4/MUM1 – в 90 % случаев. Экспрессия BCL2 встречается часто и не связана с t(14;18).

К редким (не более 10 %) типам ПЛЦНС принадлежат Т-клеточная, анапластическая, индолентная лимфомы, а также лимфома глаза и лимфома Беркитта.

Доля Т-клеточных лимфом, по данным литературы, в западных странах составляет около 2 % всех случаев ПЛЦНС. Исследование наибольшего числа пациентов с Т-клеточными ПЛЦНС (45 больных из 7 стран) проведено Международной группой по исследованию ПЛЦНС (The international primary CNS lymphoma collaborative group). В этом исследовании

представлены в основном супратенториальные поражения, морфологически наиболее часто (28 %) встречались ангиоцентрические опухоли. В половине случаев клетки описаны как мелкие или средние, а в остальных случаях — как плеоморфные или крупные [6].

В литературе сообщено всего о 20 случаях анапластической крупноклеточной лимфомы, и все они не связаны с иммунодефицитом. Большинство из них встречается у пациентов младше 22 лет. Морфологически опухоль представлена крупными клетками с плеоморфными ядрами и множественными ядрышками. Большая часть этих лимфом имеет положительные Т-клеточные маркеры. Экспрессия CD45, CD30 и эпителиального мембранного антигена различна [6].

Индолентные лимфомы — чрезвычайно редкие заболевания (всего 3 % ПЛЦНС). Супратенториальные локализации наиболее часты. Международной группой по исследованию ПЛЦНС были опубликованы результаты исследования 40 пациентов, у которых 32 (80 %) ПЛЦНС были В-клеточными и 8 (20 %) Т-клеточными [7].

Первичная лимфома глаза поражает сетчатку, стекловидное тело и зрительный нерв. Большинство случаев представлены билатеральным поражением, и в дальнейшем, при прогрессировании заболевания, отмечают распространение с поражением головного мозга [8].

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

Клинические особенности первичной лимфомы центральной нервной системы

Обычно ПЛЦНС характерна для пациентов старшей возрастной группы и редко встречается в детском возрасте. В большинстве случаев симптомы появляются только за несколько недель до начала медицинского поиска. У 73 % пациентов доминируют фокальные симптомы. Когнитивные и личностные изменения (43 %) — самые частые начальные симптомы ПЛЦНС — связаны с излюбленной локализацией опухоли с поражением лобных долей, мозолистого тела и глубоко расположенных перивентрикулярных структур. Симптомы, обусловленные сдавлением окружающих тканей (головная боль, тошнота, рвота), проявляются в 33 % случаев ПЛЦНС, судорожный синдром — в 10–14 %, нарушения зрения — в 4 %.

Около 15 % больных ПЛЦНС имеют поражение глаз, тогда как от 50 до 80 % пациентов с изолированной лимфомой глаза в дальнейшем заболевают лимфомой головного мозга. Симптомы поражения органа зрения выражаются в нечеткости изображения, снижении остроты зрения, более чем у половины больных симптомов нарушения зрения нет. Часто установление

правильного диагноза откладывается у больных с изолированной лимфомой глаза из-за ошибочной диагностики витреита или увеита.

Дифференциальный диагноз

Рентгенологически ПЛЦНС не имеет особенностей, позволяющих четко отличать ее от других поражений ЦНС. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с глиобластомой и вторичным поражением ЦНС метастазами других опухолей. Также необходимо отличить ПЛЦНС от проявлений демиелинизирующих заболеваний, а также от последствий инфекционного и паразитарного заражения (абсцесс, церебральный токсоплазмоз). Для исключения этих болезней необходимы биопсия и гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала опухоли [9].

Лечение первичных лимфом центральной нервной системы

В настоящее время не заявлено ни одного крупномасштабного клинического исследования по лечению ПЛЦНС. Большинство представляют собой исследования II фазы, включающие не более 200 пациентов. Не разработано достоверно обоснованной тактики ведения таких пациентов. До сегодняшнего дня остро дискутируется вопрос возможности и необходимости проведения лучевой терапии (ЛТ) в качестве 1-й линии лечения пациентов с ПЛЦНС [9]. Терапия иногда требует назначения дополнительных препаратов для коррекции неврологических нарушений. Однако здесь нужно быть весьма осторожными. Например, следует избегать профилактического использования антиэпилептических препаратов в связи с их способностью усиливать токсические эффекты химиотерапии.

Принципиальная схема определения тактики лечения для взрослых пациентов выглядит следующим образом: при исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40 баллов) и клиренсе креатинина менее 50 мл/мин больным показана краниальная ЛТ. При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости проводится интратекальное введение МТХ. При выявлении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологических очагов в спинном мозге рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения.

Детям проводится лечение по стандартным протоколам для IV стадии заболевания, включающим терапию высокодозным метотрексатом и (или) цитозаром, таргетную терапию ритуксимабом, интратекальное лечение с установкой, при необходимости, резервуара Оммая. Вопросы лучевой терапии решаются индивидуально.

Хирургическое лечение. Хирургические методы при ПЛЦНС применимы в целях гистологической диагностики. Радикальная резекция не увеличивает продолжительность жизни, но может быть причиной

развития неврологических нарушений. Используется стереотаксическая биопсия [9]. Иногда более предпочтительна биопсия открытая, чем стереотаксическая, особенно при локализации опухоли в труднодоступных местах (ствол головного мозга). Хирургическое лечение также используется для декомпрессии, когда тяжесть состояния пациента обусловлена симптомами сдавления головного и (или) спинного мозга [10].

Кортикостероиды. При ПЛЦНС кортикостероиды оказывают противоопухолевое и противоотечное действие, вызывая, по результатам радиографических исследований, разрушение опухолевых клеток и уменьшение размера опухоли у 40 % больных. Кортикостероиды начинают оказывать эффект в кратчайшие сроки, приводя к заметной регрессии симптомов заболевания и уменьшению размеров опухоли в течение 24–48 ч.

Лучевая терапия. Некоторые виды ПЛЦНС радиочувствительны, и краниальное облучение являлось стандартом лечения многие годы. Однако мнения о необходимости ЛТ весьма разноречивы – от полного ее отрицания до рекомендаций проведения исключительно ЛТ [11].

Тотальное облучение головы может быть необходимо при диффузно-инфильтративном росте опухоли. Медиана выживаемости после такого лечения колеблется от 10 до 18 мес. Краниоспинальное облучение не увеличивает выживаемости, зато ассоциируется со значительной смертностью больных, ограничивая возможности применения впоследствии химиотерапии. При локальном облучении опухоли (например, с использованием линейного ускорителя) необходимо распространять его и на окружающие опухоль ткани в пределах 2 см. Вопрос об оптимальной дозе тотального облучения головы остается спорным, но, по данным некоторых исследований, ее границы лежат между 40–50 Гр.

Химиотерапия. Применение химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ПЛЦНС. Выбор лекарственных препаратов для лечения ПЛЦНС обусловлен их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Это прежде всего МТХ, цитарабин, прокарбазин, винкристин, кармустин, ломустин, тиотепа, топотекан, циклофосфамид и кортикостероиды [12].

МТХ в высоких дозах является одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ПЛЦНС. На основании полученных данных самыми эффективными режимами лечения у взрослых признаны монотерапия высокими дозами МТХ (от 1 до 8 г/м²), а также комбинация его с другими химиотерапевтическими агентами с последующим тотальным облучением головы. Применение этого комбинированного метода приводит к 100 % ответу на лечение и увеличению выживаемости до 30–60 мес. В протоколах лечения детей стандартная доза МТХ равна 5–8 г/м² за 24 ч в комбинации с другими химиопрепаратами [13].

Лимфома глаза исключительно чувствительна к кортикостероидам и локальному облучению. К сожалению, у большинства больных возникают повторные случаи заболевания с локализацией лимфомы или в глазном яблоке, или в головном мозге. Витрэктомия улучшает зрение путем элиминации скопления опухолевых клеток в полости стекловидного тела, создающих препятствия для формирования изображения. Ввиду очень частого двустороннего поражения глаз рекомендовано проводить ЛТ на оба глаза.

В последние годы для лечения первичной лимфомы глаза все чаще рекомендуют химиотерапию. При рецидивных и рефрактерных первичных лимфомах глаза рекомендована дополнительная интратекальная или системная химиотерапия с дополнительным введением МТХ в полость глазного яблока. Однако даже при таких подходах 5-летняя общая выживаемость составляет менее 25 %.

Рецидивы первичных лимфом центральной нервной системы

Риск возникновения рецидива для пациентов, получающих комбинированную терапию, составляет примерно 50 %. Большинство рецидивов возникает в течение первых 2 лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможны и более поздние рецидивы – в течение 5 лет после завершения лечения. Пациенты с лимфомой глаза и лептоменингитом имеют большую вероятность возникновения рецидива. Рецидивы опухоли в головном мозге возникают на месте первичного очага или в другом участке мозга. Более чем в 10 % случаев наблюдаются рецидивы лептоменингеальной, системной лимфомы и лимфомы глаза [14].

Прогноз при рецидивах опухоли у большинства больных плохой. У некоторых пациентов сохраняется чувствительность к терапии несмотря на многочисленные рецидивы. Сообщалось об эффективном применении высокодозного МТХ, цитарабина, комбинации РСВ (прокарбазин, ломустин и винкристин) и терапии высокими дозами циклофосфамида [7]. ЛТ особенно эффективна при рецидивах лимфомы глаза. Однако у пациентов с предшествующим тотальным облучением головы существует высокий риск возникновения токсического поражения нервной системы.

При том, что случаи ПЛЦНС описаны с одинаковой частотой у взрослых и у детей, единых педиатрических протоколов диагностики и лечения этого варианта НХЛ не существует. В литературе представлена информация о почти 100 случаях первичной НХЛ ЦНС у детей, что позволяет с высокой долей вероятности диагностировать эту опухоль и предлагать максимально эффективную ее терапию [11]. Медиана возраста составляет 7–14 лет. Мы приводим описание особенно редкого случая такой лимфомы с интраспинальным поражением у ребенка 11 лет.

Клинический случай

Пациентка А., 11 лет. Анамнез жизни: сведений о раннем развитии больной нет. Мать лишена родительских прав (на тот момент ребенку был 1 год 1 мес). Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, ветряная оспа. Развивалась до удочерения с психомоторной задержкой. Анамнез заболевания: с февраля 2016 г. у ребенка появились слабость, снижение мышечной силы, быстрая утомляемость. В марте во время игры резко повернула голову, после чего появились боли в области шеи, вынужденное положение головы — шея несколько наклонена вперед. Травма колена 4.04.16 г., после чего на фоне болей в ноге и шее стала прогрессировать мышечная слабость. С конца апреля ребенок не мог самостоятельно ходить, «подкашивалась» левая нога.

Осмотрена неврологом 26.04.16 г., заподозрено дегенеративное заболевание нервной системы, рекомендована срочная госпитализация в стационар по месту жительства. 27.04.16 г. девочка была госпитализирована в детскую клиническую больницу по месту жительства, где были констатированы нарушения двигательных функций и проведена люмбальная пункция. В ликворе цитоз — 940/мм³, лимфоцитарный. По данным МРТ ЦНС (29.04.16 г.) — очаговое поражение оболочек спинного мозга на уровне С6 в пояснично-крестцовом отделе, поражение височной доли вещества головного мозга слева.

На электронейромиографии (29.04.16 г.) обнаружены признаки умеренно выраженной аксонально-демиелинизирующей невропатии. Заключение по диагнозу не было. По тяжести состояния была проведена терапия высокодозным иммуноглобулином, пульс-терапия метипредом, после чего отмечалась положительная динамика в виде восстановления двигательных функций (ребенок стал садиться, ходить). При попытке отмены терапии отмечена отрицательная динамика в виде возобновления неврологических симптомов и резкая потеря массы тела (около 7 кг за 2–3 нед), в связи с чем терапия кортикостероидами была продолжена в течение месяца. С 20.06.16 г. в состоянии ребенка отмечена отрицательная динамика в виде появления очаговой симптоматики — провисание угла рта, развитие тетрапареза. В ликворе от 21.06.16 г. цитоз — 1398/мм³, бластные клетки составляли 49 %, морфологически, возможно, с чертами моноцитарной природы. Для дальнейшей диагностики переведена в гематологическое отделение областной больницы с тяжелой неврологической симптоматикой, явлениями тетрапареза, выраженным снижением массы тела.

В гемограмме от 24.06.16 г.: лейкоциты 7,2 тыс/мкл (палочко-ядерные 13 %, сегментоядерные 48 %, моноциты 7 %, лимфоциты 31 %), гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 216 тыс/мкл. В миелограмме бласты менее 5 %, клеток с атипичной морфологией не выявлено. Были выполнены 3 люмбальные пункции (21.06.16, 24.06.16 и 29.06.16 г.) с введением метотрексата 12 мг, цитозара 30 мг, дексаметазона 2 мг. Цитоз в ликворе снизился, бласты не определялись.

В связи с отсутствием диагноза и невозможностью определить тактику терапии ребенок был переведен в ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (июль 2016 г.).

При поступлении тяжесть состояния была обусловлена основным заболеванием, тяжелой нутритивной недостаточностью (дефицит массы тела более 25 %) и выраженным неврологическим дефицитом (тетрапарез смешанного типа с доминированием периферического, мозаичная гипотрофия мышц правой кисти, суставной синдром с ограничением объема движений).

На МРТ головного и спинного мозга от 12.07.16 г. обнаружен участок патологического накопления парамагнетика в области внутреннего уха справа, не определявшийся в предыдущих исследованиях (май 2016 г.); нивелирование участка по медиобазальной поверхности левой височной доли; отрицательная динамика изменений в спинном мозге на уровне шейного отдела с увеличением зоны поражения, вовлечением спинного мозга с его утолщением и отеком (рис. 1).

В ликворограмме от 11.07.16 г. цитоз — 20/мм³, в цитопрепарате — 99 % лимфоцитов, остальные показатели без особенностей. В миелограмме из 4 точек от 11.07.16 г. опухолевых клеток не найдено.

Компьютерная томография средостения и брюшной полости от 25.07.16 г. без патологии.

Для получения субстрата 19.07.16 г. проведена открытая биопсия спинного мозга на уровне С5–С6 с частичным удалением опухоли.

Описание и гистологическое заключение: морфологические признаки агрессивной В-клеточной лимфомы, в большей степени соответствуют диффузной В-клеточной лимфоме.

При цитогенетическом исследовании методом FISH транслокации t(8;14) перестроек генов С-MYC и IgH не обнаружено.

Таким образом, клиническая симптоматика с нарастающими симптомами неврологической патологии, дефицитом массы тела, данные диагностических исследований (изменения в анализах ликвора, наличие очаговых поражений оболочек и вещества спинного мозга по данным МРТ), результаты исследования удаленной опухоли спинного мозга с проведением гистологического, иммунофенотипического и цитогенетического исследований, отсутствие патологических изменений в костномозговом пунктате, органах грудной и брюшной полости и малого таза дают основание для постановки диагноза ПЛЦНС. Была начата терапия по протоколу В-NHL-2010M [15].

С учетом поражения ЦНС для полноценного локального воздействия ребенку был поставлен резервуар Ом-майя для интравентрикулярных введений цитостатиков. Было проведено 6 курсов иммунохимиотерапии с ритуксимабом, высокодозным цитозаром и высокодозным МТХ. Контрольное обследование после 2 блоков, включая МРТ ЦНС с контрастным усилением

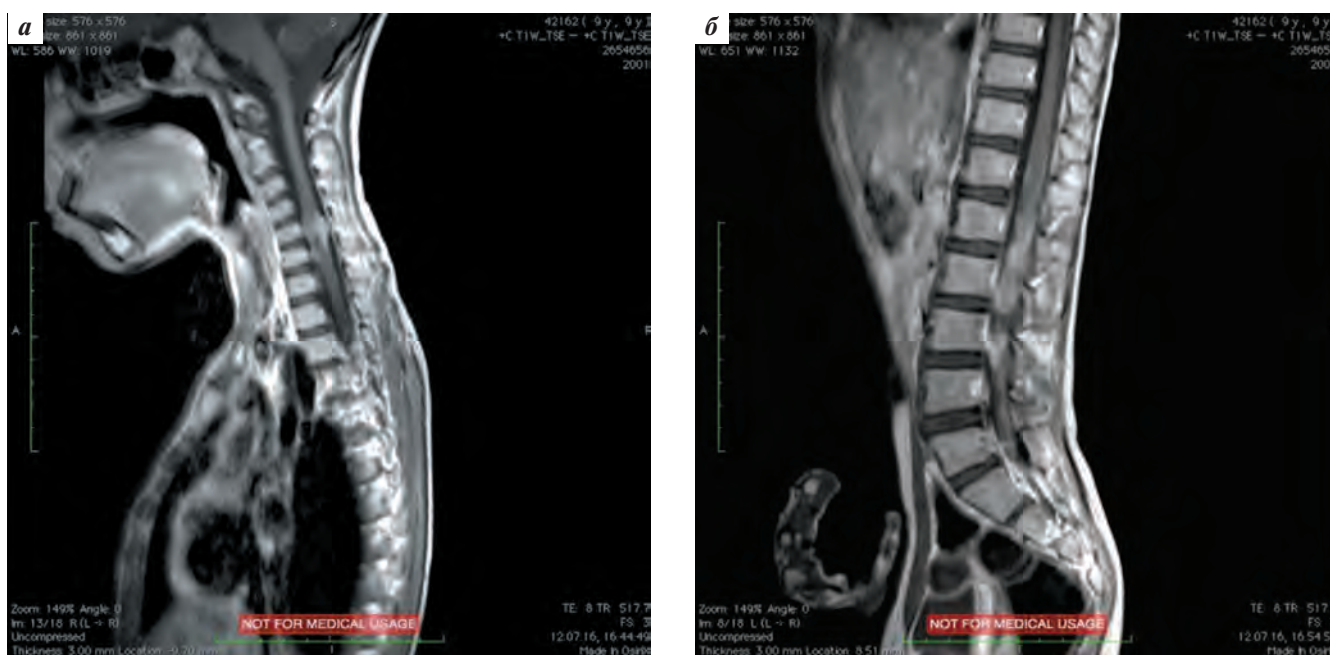


Рис. 1. Пациентка А., 11 лет, магнитно-резонансная томография головного (а) и спинного (б) мозга: участки патологического накопления парамагнетика с вовлечением спинного мозга с его утолщением и отеком

Fig. 1. Female patient A., 11 years, magnetic resonance imaging of the brain (a) and spinal cord (b): areas of pathological paramagnetic accumulation with spinal cord involvement accompanied by thickening and edema of the spinal cord

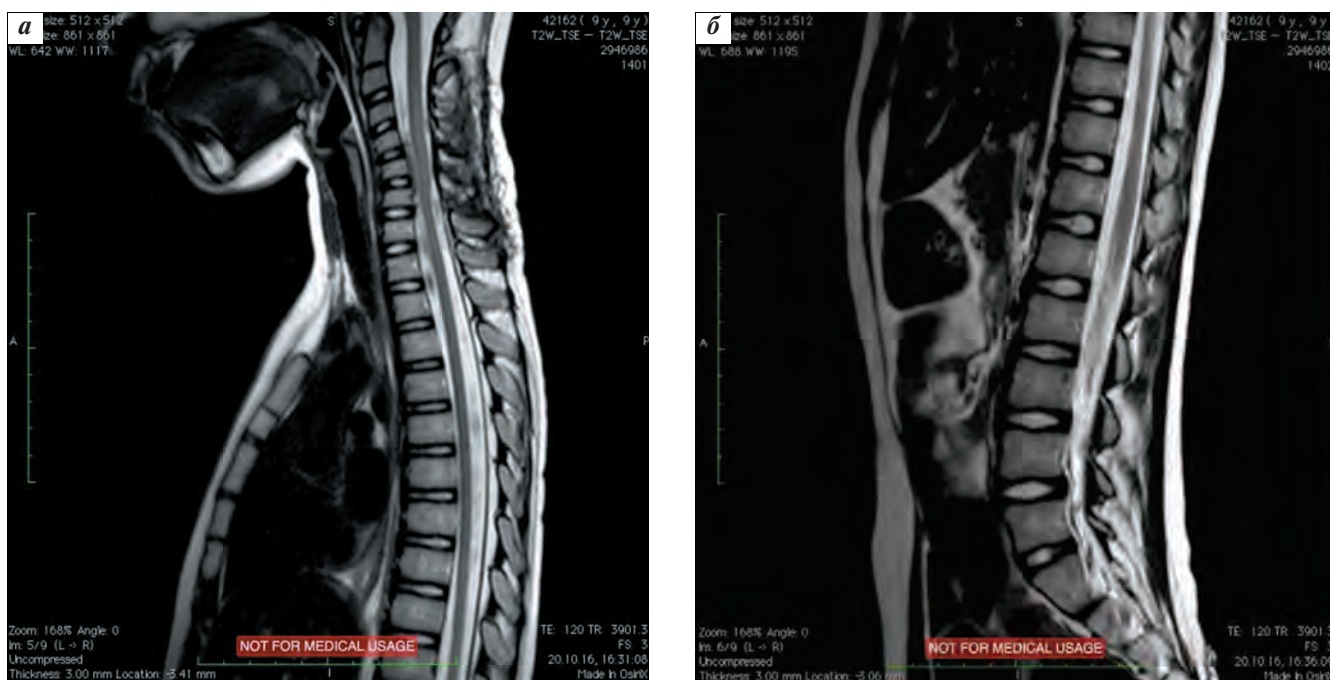


Рис. 2. Та же пациентка, магнитно-резонансная томография головного (а) и спинного (б) мозга: в позвоночном канале (экстрамедулярно) на шейном уровне и на уровне корешков конского хвоста — значительное уменьшение объема патологической ткани

Fig. 2. Same patient, magnetic resonance imaging of the brain (a) and spinal cord (b): significant reduction of pathological tissue volume in the spinal canal (extramedullary) at the neck level and the level of cauda equina spinal roots

(от 2.09.16 г.), выявило положительную динамику, значительное сокращение объема контраст-позитивной патологической ткани в позвоночном канале (экстрамедулярно) на шейном уровне и на уровне корешков конского хвоста (рис. 2). После окончания всех курсов терапии признаков опухолевого поражения в позвоночном

канале не обнаруживалось. В настоящее время ребенок находится в ремиссии, терапия закончена в январе 2017 г.

Неврологический статус ребенка значительно улучшился, девочка может самостоятельно сидеть, двигаться, ее речь не нарушена; сохраняются парез левой руки

и ног, ограничение при разгибании в суставах. Нутритивный статус ребенка удовлетворительный, питается через рот, назогастральный зонд был удален после 2-го блока.

Данный случай демонстрирует крайне редкую интраспинальную локализацию опухоли. Особенностью диагностики в таких ситуациях является необходимость экстренного вмешательства и как можно более раннее начало терапии. Биопсия новообразования должна была быть проведена уже после первой люмбальной пункции, при которой точный диагноз не удалось установить. С учетом быстрого нарастания неврологической симптоматики агрессивная хирургическая диагностическая тактика являлась единственно возможной и необходимой.

Заключение

Поскольку ПЛЦНС является относительно редкой формой экстранодальных НХЛ, ее крайне малая встречаемость у детей затрудняет диагностику, при том что только ее своевременность позволяет получить хорошие результаты при проведении направленной терапии. Диагностика опухолей ЦНС заслуживает особого внимания и требует настороженности врачей разных специальностей. Отсутствие стандартов лечения и различная чувствительность ПЛЦНС к терапии требуют дальнейшего исследования особенностей этого заболевания и разработки новых подходов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Batchelor T, Loeffler J.S. Primer CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1281–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8819.
2. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929;18:1359–402.
3. Abrey L.E., DeAngelis L.M., Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859–63. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.859.
4. Kadan-Lottick N.S., Skluzarek M.C., Gurney J.G. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95:193–202. DOI: 10.1002/cncr.10643.
5. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R. et al. Treatment of intraocular lymphoma with high-dose Ara-C. *Cancer* 1986;57:1273–5. PMID: 2418934.
6. Schwechheimer K., Schwarzkopf G., Braus D. et al. Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas. Histological and immunopathological findings on stereotactic brain biopsies. *Clin Neuropathol* 1989;8:250–1.
7. Reni M., Ferreri A.J., Landoni C., Villa E. Salvage therapy with temozolomide in an immunocompetent patient with primary brain lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):575–6. PMID: 10749917.
8. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.013.
9. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M. et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008;71(17):1355–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
10. Bednar M.M., Salerni A., Flanagan M.E., Pendlebury W.W. Primary central nervous system T-cell lymphoma. *J Neurosurg* 1991;74:668–72. DOI: 10.3171/jns.1991.74.4.0668.
11. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144–50. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3144.
12. McGuirt W.F., Feehs R.S., Strickland J.L., McKinney W.M. Irradiation induced atherosclerosis: a factor in therapeutic planning. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:222–8. DOI: 10.1177/000348949210100305.
13. Kawamura T., Ishiguchi T., Shibamoto Y. et al. Results of Primary Central Nervous System Lymphoma Treated by Radiation and Chemotherapy: Retrospective Analysis of Twelve Institutions in the Tokai District of Japan, 1995–1999. *Radiat Med* 2006;1(24):9–16. PMID: 16715656.
14. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M.F. et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 2002;13:531–8. PMID: 12056702.
15. Смирнова Н.В., Мякова Н.В., Белогорова М.Б. и др. Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии. *Онкогематология* 2015;10(4):15–25. [Smirnova N.V., Myakova N.V., Belogorova M.B. et al. Treatment of B-NHL with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimization. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):15–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24.