

## ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ

Воинов Н. Е.<sup>1</sup>, Улитин А. Ю.<sup>1</sup>, Читанова Т. В.<sup>2</sup>, Скляр С. С.<sup>1</sup>,  
Петров А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —  
филиал ФГБУ «НМИЦ им.  
В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.12.2021  
и принята к печати 21.02.2022.

### Резюме

**Актуальность.** В настоящее время в мире отмечается возрастание частоты возникновения новообразований. В структуре общей онкологии опухоли головного мозга встречаются редко (0,7–1,5 %). Однако высокая летальность, инвалидизация, ограниченная продолжительность жизни больных, значительный экономический и социальный ущерб вызывают озабоченность вопросами организации медицинской помощи, реабилитации и социальной адаптации. Особое значение среди причин увеличения числа больных первичными опухолями головного мозга имеет врожденный или приобретенный иммунодефицит. Рост количества наркозависимых обусловил возникновение на Западе в конце 1970-х годов эпидемии ВИЧ и увеличение числа пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), одним из проявлений которого стало значительное распространение случаев опухолей мозга в этой популяционной группе. В последние десятилетия в России также число пациентов с лимфомой неуклонно растет. **Цель.** Рассмотреть показательный клинический случай, отражающий необходимость преемственности в лечении пациентов с первичной лимфомой ЦНС. **Материалы и методы.** Было проведено обследование пациентки 50 лет с умеренной потерей памяти с помощью различных методов, в том числе МРТ, ПЭТ-КТ. **Результаты.** На основании гистологического и иммуногистохимического исследований был поставлен диагноз диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС. По результатам МРТ наблюдалась положительная динамика по уменьшению размера опухоли после лучевой терапии. **Заключение.** Первичная лимфома ЦНС остается сложной эпидемиологической проблемой общества, требующей комплексного мультидисциплинарного подхода в лечении. Только высокая настороженность в плане лимфомы и слаженная работа неврологов, нейрохирургов, онкологов и инфекционистов может помочь в своевременной постановке правильного диагноза и верной маршрутизации пациента на этапах лечения.

**Ключевые слова:** ВИЧ, иммунодефицит, лимфома, опухоль головного мозга, СПИД, ЦНС.

Для цитирования: Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанова Т.В., Скляр С.С., Петров А.В. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. Трансляционная медицина. 2022;9(1):49-59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.

////////////////////////////////////

## PRIMARY LYMPHOMAS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. QUESTIONS OF EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT. CLINICAL EXAMPLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THERAPY

Nikita E. Voinov<sup>1</sup>, Aleksey Yu. Ulitin<sup>1</sup>, Tamara V. Chitanava<sup>2</sup>, Sofya S. Sklyar<sup>1</sup>, Aleksey V. Petrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nikita E. Voinov,  
Polenov Neurosurgical Institute,  
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Received 13 December 2021; accepted  
21 February 2022.

////////////////////////////////////

### Abstract

**Background.** Currently, the frequency of occurrence of neoplasms is emerging in the world. Under conditions of a general tumor, brain tumors are rare (0.7–1.5 %). However, high mortality, disability, limited life expectancy of patients, high economic and social inferiority, raise concerns about the medical organization of care, development and social adaptation. Of particular importance among the causes of primary brain tumors is the congenital or acquired growth of immunodeficiency. The growth in the number of drug addicts led to the elimination of the annual epidemic at the end of the 70s and the increase in the number of patients with immunodeficiency syndrome (AIDS), due to which the growth of a brain tumor began to develop in this population group. The number of Russian patients with lymphoma is also steadily increasing. **Objective.** Consider an illustrative clinical case that reflects the expected continuity in patients with ordinary CNS lymphoma. **Design and methods.** A 50-year-old patient with moderate memory loss was examined using various methods: MRI, PET-CT and etc. **Results.** Based on histological and immunohistochemical studies, diffuse large B-cell lymphoma of the CNS was diagnosed. There was a positive trend in the reduction of tumor size after radiation therapy. **Conclusion.** Primary CNS lymphoma is becoming an active epidemiological problem of society, requiring comprehensive multidisciplinary monitoring. Only high vigilance in terms of lymphoma and well-coordinated work of multidisciplinary specialists can help to perform the correct diagnostics and patient management.

**Key words:** AIDS, brain tumor, central nervous system, HIV, immunodeficiency, lymphoma.

For citation: Voinov NE, Ulitin AY, Chitanava TV, Sklyar SS, Petrov AV. Primary lymphomas of the central nervous system. Questions of epidemiology and treatment. Clinical example of multidisciplinary approach in therapy. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(1):49-59. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.

**Список сокращений:** ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИН — индекс накопления, КТ — компьютерная томография, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЛЦНС — первичная лимфома центральной нервной системы, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РОД — разовая очаговая доза, РФП — радиофармпрепарат, СОД — суммарная очаговая доза, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ЦНС — центральная нервная система.

### Эпидемиология церебральных лимфом

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — это опухоли с высокой степенью дифференцировки, которые в подавляющем большинстве возникают у иммунонекомпетентных пациентов. Среди экстранодальных (вне лимфатических узлов) локализаций у взрослых ПЛЦНС занимают 2-е место после лимфом желудка [1]. Хотя лимфома является редкой опухолью головного и спинного мозга — не более 2–3 % всех первичных опухолей, — частота их стремительно возрастает в течение последних десятилетий: в последнем отчете CBTRYS, по данным 2014–2018 гг., они составили уже 6,7 % среди всех злокачественных опухолей ЦНС [2]. С 1995 года более чем в 2 раза увеличилось число лимфом у лиц старше 60 лет без выявленного иммунодефицита (CBTRUS). Данный вид опухолей стал объектом пристального изучения с конца 1980-х годов, когда N. L. Eby и соавторы (1988 г.) отметили резкое увеличение их численности [3]. Впервые лимфома была описана в 1929 году P. Bailey под названием «перителиальная саркома» из-за ее периваскулярной локализации, а несколько позднее (1938 г.) более подробное описание опухоли (как ретикулярно-клеточной саркомы из-за сходства с опухолями из лимфатического узла) дал С. Yuille и коллеги [4]. Однако впервые заговорили об уникальной природе этого новообразования только после доклада J. Henry и соавторов (1974 г.) [5].

Чаще всего лимфомы диагностируются у лиц в возрасте от 30 до 65 лет и редко встречаются у детей. К примеру, в Японии в период 1969–1990 гг. выявлено 596 лимфом и из них только 9 (1,5 %) у детей. Считается, что всего 1 % всех лимфом приходится на возраст моложе 19 лет. L. G. Esptein и коллеги (1988 г.), исследуя лимфомы у детей, приводят случай развития опухоли у ребенка с приобретенным иммунодефицитом в возрасте 2 лет [6].

Следует подчеркнуть, что у иммунокомпетентных и иммуносупрессивных больных возрастные категории болезни сильно отличаются: среди иммунокомпетентных пациентов средний возраст со-

ставляет 60 лет, и отмечается значительное возрастание частоты заболевания в старших возрастных группах. Типичный же возраст для больных с приобретенным иммунодефицитом (главным образом речь идет о СПИД) — 30–40 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1–1,2:1.

### Теории возникновения лимфом ЦНС

На данный момент существуют две основные теории, пытающиеся представить механизм возникновения лимфом в тканях центральной нервной системы, в которых, как известно, отсутствуют лимфатические сосуды. Согласно первой теории, незлокачественные реактивные популяции лимфоцитов привлекаются в ЦНС в связи с возникшим воспалительным процессом, а затем трансформируются в неопластические клоны (трансформирующим фактором предполагается вирус); данные клоны могут проявлять специфичность к тканям ЦНС или к эндотелию сосудов мозга.

Другая теория строится на предположении, что клон лимфоцитов, обладающий специфичностью к ЦНС, пролиферирует вне нервной системы, трансформируясь затем в неопластические клетки, и попадает в ЦНС. Данная теория может в некоторой степени объяснить частую мультифокальность поражения головного мозга — в 60 % лимфомы представлены единичными, а в 40 % — множественными очагами.

В литературе обсуждаются генетические факторы в возникновении ПЛЦНС, такие как клональные аномалии в хромосомах 1, 6, 7 и 14, а также транслокации в (1;14), (6;14), (13;18) и (14;21) [6]. Секвенирование нового поколения (NGS) показало, что в ПЛЦНС выявляются мутации MYD88 и CD79B, влияющие на сигнальный путь рецептора В-клеток (BCR). Также в качестве важного фактора патогенеза церебральных лимфом может рассматриваться инактивация генов p14ARF и p16INK4a.

Существуют факторы риска в развитии лимфом ЦНС: синдром приобретенного иммунодефицита, трансплантация органов, врожденный иммунодефицит, аутоиммунные болезни (миастения, ревматоидный артрит, волчанка, саркоидоз), васкулиты (тромбоцитопеническая пурпура), демиелинизирующие заболевания (мультифокальная лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз), мультиформная глиобластома, системный рак, инфицирование вирусом гепатита С и вирусом герпеса.

Частота возникновения лимфом у лиц с иммунодефицитом обусловлена (почти всегда) неконтролируемой пролиферацией В-клеток при латентной инфекции, связанной с вирусом Эпштейна-Барр, который инфицирует В-лимфоциты. Геном вируса

Эпштейна-Барр присутствует в опухолевых клетках у более чем 95 % иммунокомпрометированных пациентов, и только в 0–20 % у лиц с нормальным иммунным статусом. Лимфомы пациентов с латентной инфекцией вируса Эпштейна-Барр постоянно экспрессируют EBNA 1-6, LMP1, главный онкопротеин вируса Эпштейна-Барр, 2a, 2b EBV1 и EBV2 (латентные ядерные белки, кодируемые РНК вируса Эпштейна-Барр). Экспрессия этих белков сопровождается большим разнообразием эффектов, включая активацию пути NF-κB. Появление опухоли у иммунокомпетентных лиц пока не нашло должного объяснения [8]. Кроме того, существуют исследования, говорящие о частичной соэкспрессии Т-антигена полиомавируса JCV с LMP1 вируса Эпштейна-Барр. Это дает основание предполагать, что JCV может служить кофактором онкогенеза при некоторых ПЛЦНС [9].

Следует отметить, что в последние годы в связи с увеличением числа оперативных вмешательств по поводу трансплантации органов (в основном, сердца и почек) возросло число лимфом в этой группе больных — считается, что опухоль возникает у 1 % реципиентов. Это связано с проводимой в послеоперационном периоде иммуносупрессивной терапией. Среднее время появления лимфомы составляет 9 месяцев.

Выделяют несколько основных типов лимфом ЦНС. Подавляющее большинство (более 90 %) составляют диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (на остальные типы приходится оставшиеся 10 %). В частности, к ним относится так называемая low-grade lymphoma — опухоль, отличающаяся более низкой агрессивностью. В литературе описано немного случаев данной опухоли, большинство — у больных с иммунодефицитом. Т-клеточные лимфомы также редки. T.N. Shenkier и соавторы (2005 г.) в своем обзоре отслежили 45 случаев, диагностированных в 12 центрах, расположенных в 7 странах [10]. Для Т-клеточных лимфом свойственно более частое распространение по оболочкам мозга. Лимфома Burkitta — опухоль, характерная для детского возраста, которая обычно поражает органы брюшной полости; вовлечение ЦНС в данном случае, как правило, вторично и является проявлением системного процесса. В литературе описано лишь несколько случаев у иммунодефицитных больных.

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухолей 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) [1].

### Клиническое течение

Наиболее частое расположение церебральных лимфом — супратенториальное, особенно лобная доля (20–43 %), и базальные ганглии (13–20 %). Ствол мозга и мозжечок поражаются редко, в 9–13 % случаев. Спинной мозг поражается в 1–2 % случаев [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Существует несколько основных клинических форм заболевания, связанных с поражением центральной нервной системы: 1) краниальная форма (связана с появлением в головном мозге одного или нескольких опухолевых очагов); 2) спинальная форма (встречается чрезвычайно редко); 3) интраокулярная форма (обусловлена поражением сетчатки, стекловидного тела, зрительных нервов); 4) первичная дуральная лимфома; 5) центральный лимфоматоз; 6) нейролимфоматоз (инфильтрация периферических и/или черепных нервов В-лимфоцитами).

Следует особо подчеркнуть различный характер течения ПЛЦНС у больных СПИДом. Интракраниальная лимфома развивается у 3 % больных СПИДом, являясь самым частым интракраниальным неинфекционным объемным образованием у этой категории пациентов, в подавляющем большинстве — мужчин. До начала применения активной терапии СПИДа лимфома диагностировалась у 5 % больных с неврологическими проявлениями в поздней стадии болезни. Характерна множественность поражения мозга — до 90 %. Для больных СПИДом с лимфомой характерно быстрое развитие неврологической симптоматики и редкое возникновение лептоменингитов. У пациентов с врожденным иммунодефицитом данная опухоль диагностируется в 4 % случаев.

Неблагоприятными факторами, влияющими на прогноз заболевания, считаются следующие: наличие интраокулярной лимфомы, множественные интракраниальные очаги, повышение уровня белка в ликворе, возраст более 60 лет, индекс Карновского менее 70 %, вовлечение в процесс мозговых оболочек.

### Лечение ПЛЦНС

Лечение лимфом с 1960-х годов претерпело значительные изменения. Совершенствование методик лучевой терапии (ЛТ) и разработка новых химических препаратов и новых, более агрессивных, схем химиотерапии позволило отказаться от активной хирургической тактики в отношении данного вида опухолей. В настоящее время в странах

Западной Европы и в США существует строгий протокол в отношении тактики лечения лимфом, который предполагает проведение стереотаксической биопсии, с последующим применением химиотерапии и лучевой терапии.

В ряде случаев — при больших размерах новообразования и развитии угрожающего жизни дислокационного синдрома — может быть оправдана резекция опухоли, тем не менее, следует подчеркнуть, что большинством клиницистов стереотаксическая биопсия рассматривается как единственно приемлемая хирургическая процедура при лимфоме, направленная на установление точного гистологического диагноза. Это объясняется очень быстрым ответом лимфомы на проведение адьювантных методов терапии, а также быстрой регрессией опухоли всего за несколько дней (вплоть до исчезновения на КТ или МРТ) на фоне применения кортикостероидов в связи с выраженным онколитическим эффектом последних. Применение кортикостероидов до биопсии может даже привести к неправильному диагнозу — гистологические находки могут интерпретироваться как воспаление или демиелинизация.

Основным компонентом комплексного лечения следует считать химиотерапию. Активными в отношении лимфомы являются высокодозный цитарабин (HD-AraC), метотрексат (MTX), прокарбазин, кармустин, винкристин, ломустин, тиотепа, топотекан, циклофосфамид, ритуксимаб [18]. Ведущая роль в настоящее время принадлежит метотрексату — применение данного препарата в больших дозах (3–8 мг/м<sup>2</sup>) позволило увеличить среднюю выживаемость больных до 50 месяцев. Влияние высоких доз цитарабина (HD-AraC) было определено в исследовании IELSG20 [19]. Пациентам назначали четыре курса MTX (3,5 г/м<sup>2</sup>) отдельно или в сочетании с HD-AraC (2 г/м<sup>2</sup>) два раза в день в дни 2–3. Добавление HD-AraC привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 18 % и 46 % (p = 0,006), а 3-летняя выживаемость 32 % и 46 % (p = 0,07), соответственно. Таким образом, добавление HD-AraC к MTX значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС. Данное лечение возможно только в условиях гематологического или онкологического стационара, располагающего возможностью контролировать уровень метотрексата в крови и корректировать возможные осложнения терапии (в первую очередь, поражение костного мозга). У пациентов молодого возраста (до 50 лет) может рассматриваться метод высокодозной ХТ (на основе метотрексата) с пересадкой стволовых клеток

крови. В случае полной ремиссии заболевания, сохраняющейся в течение года от момента верификации диагноза, пациент может быть оставлен под наблюдением [20].

Поскольку лимфомы являются высокорadioчувствительными опухолями, ЛТ также является обязательным компонентом в схеме их лечения. Первые попытки лечения, собственно, и были основаны на сочетании ЛТ и кортикостероидов, но результаты оказались неутешительными: средняя выживаемость составила 10–18 месяцев, а 5-летняя — менее 5 %. В настоящее время ЛТ обычно следует после химиотерапевтического лечения и включает облучение всего мозга (доза 40 Гр) и облучение опухолевого очага (20 Гр).

Применение моноклональных антител у больных с лимфомой считается неэффективным в связи с низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для высокомолекулярных агентов.

При адекватно проведенном лечении средняя выживаемость у иммунокомпетентных пациентов достигает 40–60 месяцев, 2-летняя выживаемость составляет 65–87 %, а 5-летняя — 30–43 %. У больных с лимфомой ТМО прогноз значительно лучше — 5-летняя выживаемость составляет 86 %. К сожалению, несмотря на быстрый и хороший ответ лимфом на проведение адекватного комплексного лечения, все они через некоторое время рецидивируют. При рецидивировании опухоли у 93 % больных заболевание принимает диссеминированную форму, и прогноз в данном случае весьма пессимистичен — 5-летняя выживаемость составляет не более 2–5 %.

Отдельную проблему представляют пациенты со СПИД. Срок жизни их при отсутствии лечения, по данным R. Bashir и соавторов (1989 г.), составляет 27 дней [21]. При проведении соответствующей терапии средняя выживаемость редко превышает 20 месяцев. Проведение у этой группы больных только ЛТ дает среднюю выживаемость 4,5 месяца, в то время как лечение метотрексатом позволяет увеличить эту цифру до 22 месяцев.

### Клинический случай

В марте 2020 года в клинику нейрохирургического лечения опухолей головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова обратилась женщина 50 лет. Жалобы и анамнез заболевания из-за снижения памяти и ухудшения общего состояния достоверно сообщить не могла, сведения были уточнены в беседе с мужем.

Из анамнеза известно, что в 2017 году у больной появилось онемение в левой стопе и левой руке. При обследовании выявлено объемное об-

разование в области моста и правой ножки мозга, а также очаги накопления контраста в стволовых структурах.

Пациентка проходила лечение с диагнозом: демиелинизирующее заболевание головного мозга, CLIPPERS-синдром. Проводилась терапия метилпреднизолоном 20 мг/сутки, однако, неврологическая симптоматика сохранялась.

На ПЭТ-КТ головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином в декабре 2017 года регистрируется очаг патологически повышенного неоднородного накопления РФП (ИН = 1,53), совпадающий с участком измененного сигнала и контрастирования на МРТ.

В связи с подозрением на опухоль ствола в январе 2018 года пациентке проведено 27 сеансов стереотаксической лучевой терапии в режиме IMRT на линейном ускорителе TrueBeam STx (энергия 6 МэВ, РОД 1.7 Гр, СОД 54 Гр). После лечения оставалась небольшая неловкость движений в левых конечностях, умеренные по амплитуде произвольные движения в пальцах левой кисти, но состояние оставалось стабильным. В дальнейшем больной в рамках динамического наблюдения несколько раз в год выполнялись нейровизуализационные исследования, на которых отмечалась тенденция к уменьшению зон патологических очагов.

Ухудшение состояния произошло в начале 2020 года. Стали возникать произвольные подергивания в правой ноге и в пальцах левой кисти. Во время ходьбы стала «заваливаться в сторону», отмечала головокружение, выросла слабость в правой ноге. Развился судорожный припадок, начавшийся с клонических судорог в правых конечностях, сопровождающийся потерей сознания.

По данным МРТ головного мозга в марте 2020 года — в проекции свода мозолистого тела, с преимущественным суправентрикулярным распространением на оба полушария головного мозга, определяется многоузловое объемное образование солидной структуры. Образование накапливает контраст и имеет размеры 50 x 44 x 25 мм. Аналогичные изменения в виде фокусов и узлов накопления контраста в парасагиттальных отделах левых лобной и теменной долей, размерами до 19 x 13 x 17 мм. В структуре моста мозга, правых ножек мозга и мозжечка сохраняется неправильной формы зона структурных изменений, прежних сигнальных характеристик (рис. 1).

При поступлении в РНХИ: сознание ясное, память умеренно снижена (достоверно сведения о болезни сообщить не может). Недооценивает тяжесть своего заболевания. По шкале Карновского 50 %. Считает себя правшой, пробы выполняет преимущественно как амбидекстр. Зрачки D = S, движения глазных яблок ограничены вверх. Умеренная асимметрия носогубных складок. Язык отклоняется вправо. Непроизвольные атетодные движения в пальцах левой кисти. В положении сидя возникает туловищная дистония. Сила в правой руке 4 балла, в правой ноге 2,5 балла. Убедительного снижения силы в левых конечностях не выявлено. Мышечный тонус в конечностях умеренно повышен по пирамидному типу (больше справа). Глубокие рефлексы высокие с обеих сторон. Двусторонний верхний симптом Россолимо. Симптом Бабинского более выражен справа. Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах правой ноги. Интенция умеренно выражена в левой руке при выполнении пальценосовой пробы. Умеренная атак-

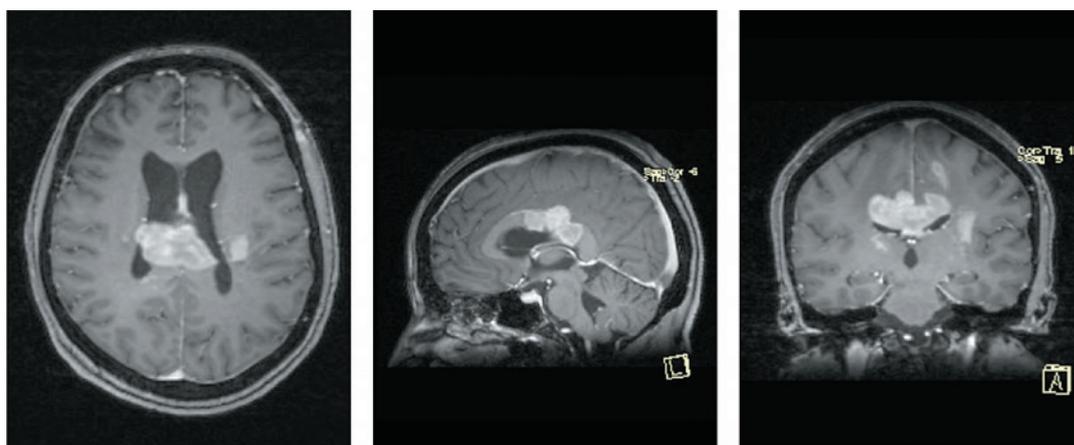


Рис. 1. МРТ головного мозга. T1-постконтрастные ВИ. Опухоль в области свода мозолистого тела, активно накапливающая контраст

Figure 1. MRI of the brain. T1-post-contrast VI. Tumor in the area of the fornix of the corpus callosum, actively collecting contrast

сия в левой ноге. Самостоятельно не может стоять. Тазовые нарушения отсутствуют.

17.03.2020 г. больной выполнена стереотаксическая биопсия опухоли.

Гистологически определяются фрагменты ткани головного мозга с выраженной диффузной и периваскулярной инфильтрацией атипичными лимфоидными клетками преимущественно крупных размеров, с центробластоподобной морфологией. Встречаются клетки с фигурами митозов, в том числе и атипичными. Среди опухолевого инфильтрата определяются немногочисленные рассеянные малые лимфоциты со зрелой морфологией ядер.

При иммуногистохимическом исследовании практически на всех опухолевых клетках выявлена яркая мембранная экспрессия CD20 (L26). На опухолевых клетках выявлена мембранная экспрессия Vcl-2, ядерная экспрессия Vcl-6 и MUM1. Опухолевые клетки негативны к CD5, CD3 и CD10. Индекс пролиферативной активности в опухолевых клетках по Ki-67 (ядерное окрашивание) составляет ~ 70 %. Среди опухолевого инфильтрата определяются немногочисленные рассеянные малые Т-лимфоциты с мембранной экспрессией CD3 и CD5.

С верифицированным на основании гистологического и иммуногистохимического исследований диагнозом: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС, non-GCB вариант, низкий риск по MSKCC (возраст менее 50 лет), больная поступает в гематологическое отделение Центра Алмазова.

Учитывая вероятную ассоциацию первичного события в 2017 году и прогрессию в 2020 году, а также наивность к химиотерапии, пациентке, согласно российским и международным клиниче-

ским рекомендациям (NCCN 2020 и ESMO 2020), инициировано лечение по протоколу MATRix (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> (D0), метотрексат 3,5 г/м<sup>2</sup> (D1), цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> (D2,3), тиотепа 30 мг/м<sup>2</sup> (D5)) [18].

В связи с достижением частичного ответа (субтотальная редукция опухолевой массы (90 %), по данным контрольных МРТ головного мозга, рис. 2) в первом рецидиве заболевания и высоким риском прогрессии было выполнено проведение консолидирующего этапа лечения с предпочтительным использованием высокодозной химиотерапии/аутотрансплантации костного мозга.

В июле 2020 года проведено кондиционирование в режиме LEAM (ломустин 200 мг/м<sup>2</sup> (D-6), этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> (D-5-2), цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> (D-5-2), мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> (D-1)); 30.07.2020 г. выполнена реинфузия гемопоэтических стволовых клеток в объеме 3,77 млн кл/кг, которую больная перенесла удовлетворительно.

По данным МРТ-исследования, после аутотрансплантации костного мозга — картина без существенной динамики. Отмечается менее интенсивное накопление контрастного препарата патологическими очагами. Сохраняется частичный ответ на терапию.

По данным ПЭТ-КТ в ноябре 2020 года — картина метаболически активного образования варолиева моста (рис. 3). По сравнению с ПЭТ-исследованием 2018 года, отмечается тенденция к уменьшению размеров и метаболической активности образования. Таким образом, полного метаболического ответа достигнуть не удалось.

Впоследствии была выполнена поддерживающая схема химиотерапии темозоломидом 150 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней каждые 3 месяца.

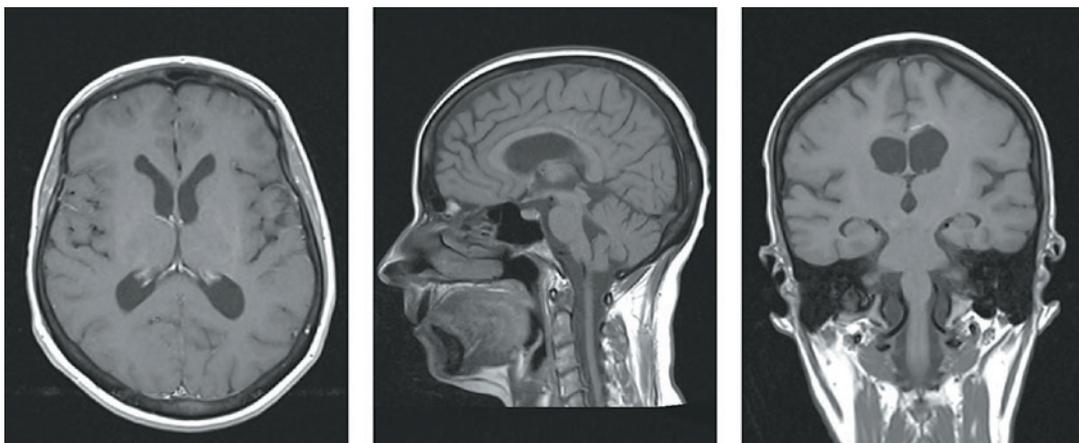
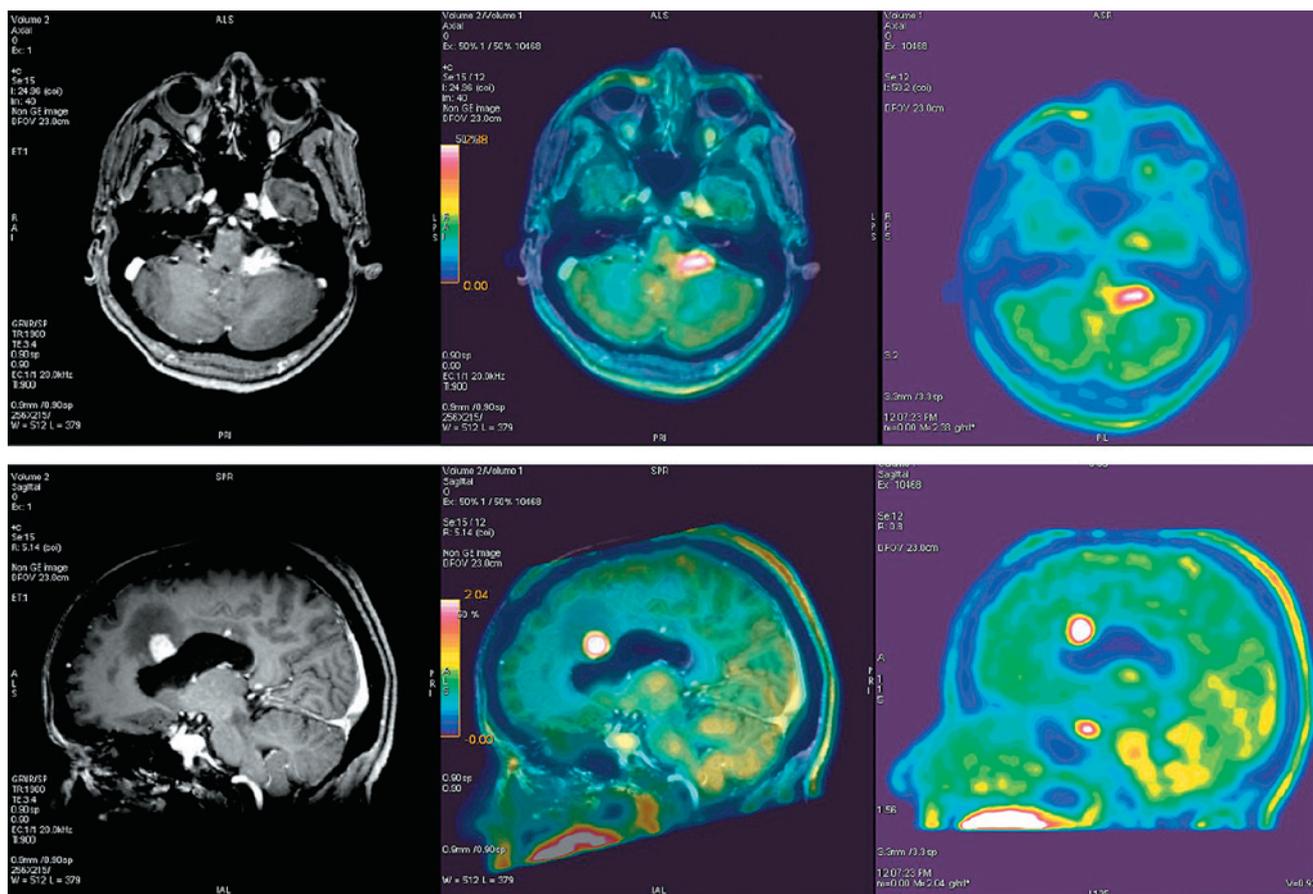


Рис. 2. МРТ головного мозга. T1 В1. Картина частичного ответа (субтотальная редукция опухолевой массы (90 %))

Figure 2. MRI of the brain. T1 V1. Picture of a partial response (subtotal reduction of the tumor mass (90 %))



**Рис. 3. Лучевая картина (ПЭТ и МРТ) метаболически активных образований мозолистого тела с распространением на суправентрикулярные отделы лобных долей, в правой затылочной доле и левой средней ножке мозжечка с распространением на мост (изображения любезно предоставлены руководителем Центра ПЭТ, д.м.н., проф. РАН Рыжковой Д. В.)**

**Figure 3. X-ray image (PET and MRI) of metabolically active formations of the corpus callosum with extension to the supraventricular parts of the frontal lobes, in the right occipital lobe and left middle cerebellar peduncle with extension to the pons (images are kindly provided by the head of the PET Center, MD, Prof. RAS Ryzhkova D. V.)**

Однако спустя 10 месяцев, в апреле 2021 года, произошел второй рецидив заболевания (подтвержденный нейровизуализационно, рис. 3).

Проведен курс лучевой терапии в объеме облучения головного мозга (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр) с последовательным локальным бустом на область поражения в полушариях (РОД 6,8 Гр, СОД 40 Гр) и очаг в левой ножке мозжечка и хиазме (РОД 5 Гр, СОД 35 Гр), на фоне противоотечной терапии дексаметазоном.

Достигнута положительная динамика, по данным МРТ от июня 2021 года, в виде уменьшения размеров образований — ранее визуализируемое образование правой затылочной доли не определяется.

После проведения лучевой терапии была предпринята попытка сдерживающей паллиативной те-

рапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом + анти-CD20 моноклональным антителом ритуксимабом. Общая схема лечения представлена на рисунке 4.

#### **Обсуждение**

ПЛЦНС поражает особенно уязвимую часть населения (иммуносупрессивных больных), отрицательно сказывается на качестве жизни вследствие ее калечащего влияния на когнитивные способности, память, речь и адаптивные навыки. Эти проявления усиливаются в связи с пожилым возрастом среднего пациента и высокой нейротоксичностью стандартной терапии. ПЛЦНС хорошо отвечает на лечение, а агрессивная тактика может привести к длительной ремиссии. Тем не менее, существу-



Рис. 4. Схема проведенной терапии

Figure 4. Scheme of the therapy

ющие методы терапии не увеличивают процент излечившихся больных, а качество жизни остается достаточно низким. Очевидно, что для этой потенциально излечимой опухоли требуются более эффективные и менее токсичные режимы терапии.

В нашей стране диагностируется значительно меньшее количество лимфом, чем в странах Запада, хотя число иммуносупрессивных людей (в первую очередь речь идет о ВИЧ-инфицированных пациентах) непрерывно растет. Тем не менее, их удельный вес в структуре нейроонкологической заболеваемости в России ощутимо вырос. В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 1960 по 1990 годы выявлено лишь три случая лимфомы ЦНС, а начиная с 2000 года опухоль диагностируется у 3–4 пациентов каждый год. Так, в 2020 году в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга было выявлено 6 случаев лимфомы ЦНС. Данная ситуация объясняется отсутствием подобной, скажем, как в США, программы лечения больных СПИДом, низкой осведомленностью и настороженностью в отношении лимфом врачей поликлинического звена, меньшей доступностью для населения методов современной нейровизуализации (МРТ, КТ).

#### Заключение

Учитывая данные факторы, а также низкую продолжительность жизни иммуносупрессивных больных с церебральными лимфомами, можно предположить, что своевременная диагностика и, соответственно, адекватная медицинская помощь этой группе больных не предоставляется.

В план подготовки врачей-терапевтов, неврологов, нейрохирургов, онкологов и инфекционистов в свя-

зи с распространением ВИЧ-инфекции необходимо включать сведения по клинической картине и методах диагностики лимфом. Требуется также ранняя компьютерная и МРТ-диагностика, так как при своевременном лечении лимфом можно достигнуть удовлетворительного качества жизни пациентов.

Профилактическими мероприятиями против растущей заболеваемости лимфомами следует считать борьбу с наркоманией, создание действенной программы помощи ВИЧ-инфицированным больным, тщательный контроль за учреждениями, могущими служить источниками передачи ВИЧ и гепатитов В и С (медицинские учреждения, салоны пирсинга и татуировки, косметологические салоны), повышение санитарной грамотности населения.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают свою глубокую признательность д.м.н., проф. РАН Рыжковой Дарье Викторовне за любезно предоставленные из личного архива исследования ПЭТ-КТ. Также выражаем свою благодарность Алексеевой Юлии Алексеевне, к.м.н., заведующему отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2, Осипову Юрию Сергеевичу, врачу-гематологу, заведующему отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1, врачу-гематологу отделения химиотерапии онкогематоло-

гических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1 Михайлову Евгению Сергеевичу, врачу-гематологу отделения гематологии и онкологии консультативно-диагностического центра клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Сбитяковой Евгении Игоревне за предоставленные данные о терапии пациентки на всех этапах.

### Список литературы / References

1. Komratova KA, Abugova YuG, Ozerov SS, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Oncohematology*. 2017;12(1):10–16. In Russian [Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы). *Онкогематология*. 2017;12(1):10–16]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol*. 2020; 22(12 Suppl 2):iv1-iv96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
3. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer*. 1988;62(11):2461–2465. DOI: 10.1002/1097-0142(19881201)62:11<2461::aid-cn-cr2820621135>3.0.co;2-m.
4. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg*. 1929;18:1359–1402.
5. Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer*. 1974;34(4):1293–1302. DOI: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1293::aid-cn-cr2820340441>3.0.co;2-p.
6. Epstein LG, DiCarlo FJ Jr, Joshi VV, et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics*. 1988;82(3):355–63.
7. Itoyama T, Sadamori N, Tsutsumi K, et al. Primary central nervous system lymphomas. Immunophenotypic, virologic, and cytogenetic findings of three patients without immune defects. *Cancer*. 1994;73(2):455–463. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<455::aid-cn-cr2820730234>3.0.co;2-o.
8. Zhang L, Zhang J, Lambert Q, et al. Interferon regulatory factor 7 is associated with Epstein-Barr virus-transformed central nervous system lymphoma and has oncogenic properties. *J Virol*. 2004;78(23):2987–12995. DOI: 10.1128/JVI.78.23.2987-12995.2004.
9. Del Valle L, Enam S, Lara C, et al. Primary central nervous system lymphoma expressing the human neurotropic polyomavirus, JC virus, genome. *J Virol*. 2004;78(7):3462–9. DOI: 10.1128/jvi.78.7.3462-3469.2004.
10. Shenkier T, Connors J. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. In: Canellos GP, Lister TA, Young B. *The lymphomas*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:325–347.
11. Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin*. 2007;25(4):1193–1207, xi. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.07.001.
12. Gliemroth J, Kehler U, Gaebel C, et al. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(2):78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
13. Hayakawa T, Takakura K, Abe H, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan—a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol*. 1994;19(3):197–215. DOI: 10.1007/BF01053274.
14. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261–166. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
15. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology*. 2001;57(3):393–396. DOI: 10.1212/wnl.57.3.393.
16. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer*. 2007;110(8):1803–1814. DOI: 10.1002/cncr.22989.
17. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer*. 2002;95(7):1504–1510. DOI: 10.1002/cncr.10851.
18. Poddubnaya IV, Savchenko VG. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: standards of patient management for physicians. Moscow: Buki Wedi, 2018. P. 470. In Russian [Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний: стандарты ведения больных для врачей. Москва: Буки Веди; 2018. С. 470].
19. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
20. Kobayakov GL, Bekyashev AN, Golanov AV, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the Central nervous system. Malignant tumors: RUSSCO practical recommendation. 2018;8:83–99. In Russian [Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018;8:83–99]. DOI: 10.18 027 / 2224–5057–2018–8–3s2–83–99.
21. Bashir R, Freedman A, Harris N, et al. Immunophenotypic profile of CNS lymphoma: a review of eighteen cases. *J Neurooncol*. 1989; 7(3):249–254. DOI: 10.1007/BF00172918.

### Информация об авторах:

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Читанова Тамара Вангельевна, аспирант кафедры внутренних болезней, врач-гематолог, младший науч-

ный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», младший научный сотрудник НИЛ онкогематологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петров Алексей Владиленович, врач-гематолог высшей квалификационной категории отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Author information:**

Nikita E. Voinov, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov Almazov National Medical Research Centre, resident of the Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, World-Class Research Centre, “Center for Personalized Oncology”;

Tamara V. Chitanava, hematologist, junior researcher, Research Laboratory of Immuno-Oncology Research Institute of Immuno-Oncology and Cell Therapy, Almazov National Medical Research Centre;

Sofya S. Sklyar, neurosurgeon, junior researcher, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, World-Class Research Centre “Center for Personalized Oncology”;

Aleksey Yu. Ulitin, MD, professor, neurosurgeon, head of the Department of Neurosurgery with a course of neurophysiology of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey V. Petrov, hematologist of the Department of chemotherapy of hematological diseases and bone marrow transplantation №2, Almazov National Medical Research Centre.