

Первичные лимфомы центральной нервной системы у детей и подростков

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) являются очень редким и одним из самых агрессивных вариантов экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ). ПЛЦНС составляют от 4 до 7 % злокачественных опухолей центральной нервной системы у взрослых, а их истинная частота у детей неизвестна. В последние несколько десятилетий встречаемость ПЛЦНС растет, что, возможно, связано с увеличением числа лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами, хотя ПЛЦНС диагностируются и у лиц без иммунодефицитных состояний. В связи с редкой частотой встречаемости ПЛЦНС у детей и подростков клинико-морфоиммунологические особенности данного экстранодального варианта НХЛ нуждаются в обобщении и систематизации. Не менее актуальной проблемой является выбор тактики терапии ПЛЦНС в педиатрии. В настоящем обзоре представлен мировой и отечественный опыт диагностики и лечения ПЛЦНС у детей и подростков.

Ключевые слова: первичные лимфомы центральной нервной системы, неходжкинские лимфомы, экстранодальные лимфомы, диагностика, лечение, дети

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Первичные лимфомы центральной нервной системы у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):43–9.

Primary central nervous system lymphomas in children and adolescents

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) are very rare and one of the most aggressive variants of extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL). PCNSL comprise from 4 to 7 % of malignant tumors of the central nervous system in adults, and their true frequency in children is unknown. In the last few decades, the frequency of PCNSL has been increasing, possibly due to an increase the number of people with primary and secondary immunodeficiencies, although PCNSL are also diagnosed in people without an immunodeficiency condition. Due to the rare occurrence of PCNSL in children and adolescents, the clinical and morphoimmunological features of this extranodal variant of NHL need to be generalized and systematized. No less important problem is the choice of therapeutic tactics for PCNSL therapy in children. Current review presents the world and domestic experience in the diagnosis and treatment of pediatric and adolescent PCNSL.

Key words: primary central nervous system lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, extranodal lymphomas, diagnosis, treatment, children

For citation: Pavlova T. Yu., Valiev T. T. Primary central nervous system lymphomas in children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):43–9.

Информация об авторах

Т.Ю. Павлова: врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Information about the authors

T. Yu. Pavlova: Pediatric Oncologist Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

T. T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: сбор и анализ научной литературы, написание статьи, составление резюме, коррекция и окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev: review and analysis of scientific literature, writing the text of the article, composing a resume, scientific edition and final approval of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / *Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / *Funding.* The study was performed without external funding.

Введение

По данным канцер-регистра США, ежегодно регистрируется в среднем 14 случаев первичных лимфом центральной нервной системы (ПЛЦНС) среди лиц детского и подросткового возраста [1]. При анализе данных с 1973 по 1998 г. ПЛЦНС составляли около 1 % всех вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) у пациентов моложе 19 лет. Данное злокачественное новообразование возникает у 4 % детей с первичным иммунодефицитом и в 0,57–1 % при вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ) [2]. На территории Северной Америки в начале 2000-х годов зарегистрировано 43 случая ПЛЦНС среди детей и подростков. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 9 лет (диапазон – 1,3–18 лет). Частота встречаемости ПЛЦНС среди лиц мужского пола выше, чем у женщин, в 2–5 раз [3–6].

В Германии из 3740 случаев НХЛ среди детского населения с 1990 по 2011 г. ПЛЦНС были диагностированы у 17, что составило 0,45 % [5].

По данным Европейской мультицентровой группы по изучению НХЛ у детей (EICNHL) и международной группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM), за период с 1991 по 2019 г. было зарегистрировано 75 случаев ПЛЦНС у пациентов младше 19 лет [7].

В России эпидемиологические данные о ежегодных случаях ПЛЦНС у детей отсутствуют. Редкость этого заболевания, с одной стороны, и стремительное развитие онкогематологии (появление новых данных о морфо-иммунологических и молекулярно-биологических особенностях НХЛ, выделение новых вариантов и самостоятельных нозологических форм в рамках НХЛ, дополнения классификации опухолей кровяной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), с другой стороны, заставляют пересматривать ранее установленные диагнозы и затрудняют проведение крупных проспективных исследований для определения диагностических и терапевтических подходов при ПЛЦНС у детей и подростков. Современные представления о клинических, инструментальных и иммунобиологических особенностях ПЛЦНС у детей основаны на единичных работах, анализирующих небольшие группы больных.

Клиническая картина первичных лимфом центральной нервной системы

Клинические проявления ПЛЦНС характеризуются неврологической манифестацией: повышение внутричерепного давления (головные боли, тошнота, рвота, признаки отека диска зрительного нерва), паралич лицевого и других черепно-мозговых нервов,

снижение зрения, диплопия, дизартрия, атаксия, бульбарный паралич, тетра- и гемипарез, умственная отсталость [1, 6, 8–12]. Реже наблюдаются судороги, потеря зрения, проптоз, слабость мышц нижних и верхних конечностей, нистагм, парестезии, психологические нарушения, вялость и сонливость [1, 12–15]. В-симптомы отсутствуют у 79 % больных [7]. Длительность анамнеза от момента появления первых симптомов до установления диагноза составляет от нескольких недель до 3 мес [4]. Как правило, предварительные клинические диагнозы, с которыми наблюдаются пациенты до морфо-иммунологической верификации опухоли, это менингит, энцефалит, рассеянный склероз.

Методы визуализации в диагностике первичных лимфом центральной нервной системы

Лучевые методы диагностики не позволяют выявить характерные особенности ПЛЦНС, дифференцирующие их от поражений центральной нервной системы (ЦНС) иного генеза. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гетерогенной группой опухолей ЦНС, метастатическим поражением, демиелинизирующими заболеваниями, а также с последствиями инфекционного и паразитарного генеза. При помощи магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной (КТ) томографий с контрастным усилением можно определить локализацию опухоли, размер, структуру, наличие отека в окружающих тканях и смещение срединных структур головного мозга. В настоящее время методом выбора для диагностики лимфом ЦНС является МРТ. Для ПЛЦНС характерна локализация в головном и/или спинном мозге в виде солидных опухолевых узлов, оболочках ЦНС и структурах глаза [7, 12].

У детей ПЛЦНС могут располагаться локально или мультифокально. Наиболее частые локализации: теменная и лобная доли, мозговые оболочки, мозжечок, гипофиз и гипоталамус. Кроме того, для ПЛЦНС детского возраста более характерны лептоменингеальные поражения, тогда как у взрослых чаще имеет место перивентрикулярное поражение белого вещества головного мозга и базальных ганглиев [1]. В исследовании O. Abl et al. при ПЛЦНС у детей методом нейровизуализации являлась КТ с контрастным усилением, которая позволила выявить характерную гетерогенную структуру опухоли с выраженным отеком и кольцевидным накоплением контрастного препарата по периферии опухолевого образования [1, 6, 16]. Накопление контрастного вещества в виде кольцевидных структур у взрослых встречается реже [17, 18].

Лабораторная диагностика первичных лимфом центральной нервной системы

В общем и биохимическом анализе крови изменений может и не быть. Уровень лактатдегидрогеназы, как правило, в пределах нормальных значений (199–481 Ед/л) [4]. Присутствие в ликворе опухолевых клеток при ПЛЦНС не является обязательным критерием диагноза. Диссеминация опухоли за пределы ЦНС практически не происходит. Случаи вовлечения костного мозга при ПЛЦНС у детей не описаны.

Стандартом морфо-иммунологической диагностики ПЛЦНС является стереотаксическая биопсия, редко – биопсия лептоменингеальных пораженных структур ЦНС, в виде казуистических описаны случаи диагностики ПЛЦНС на аутопсии, а также при помощи иммунофенотипического, цитогенетического или анализа ликвора методом полимеразной цепной реакции. Около 30–35,1 % случаев ПЛЦНС составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), 10–29,7 % – анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), 16–21,6 % – лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц (ЛБЛ), 12–13,5 % – лимфома Беркитта (ЛБ), 5 % – гистиоцитарные опухоли [7, 19–21]. В виде единичных наблюдений описаны варианты ПЛЦНС, при которых определяются иммуногистохимические маркеры вируса Эпштейна–Барр. Клинические особенности ПЛЦНС, локализации поражений, морфо-иммунологические варианты и иммунный статус больных представлены в таблице.

Следовательно, в соответствии с данными наиболее крупных исследований, посвященных ПЛЦНС у детей, в 18,9–29 % случаев отмечена ассоциация лимфом с иммунодефицитами (первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессантов после трансплантации костного мозга). По данным инструментальных методов, при ПЛЦНС характерно мультифокальное поражение (32,4–38 %), реже опухоль локализуется в мозговых оболочках (27,1 %) и долях головного мозга (24,3 %). Редко (менее 10 % наблюдений) ПЛЦНС располагаются в мозжечке, гипофизе и мозолистом теле. Среди морфо-иммунологических вариантов преобладают ДВКЛ и АККЛ [6].

Методы терапии первичных лимфом центральной нервной системы

В настоящее время в мировой литературе вопрос терапии ПЛЦНС у детей и подростков освещен недостаточно, в связи с редкой частотой встречаемости и, соответственно, невозможностью проспективного анализа эффективности терапии в сопоставимых группах [1, 16, 26–29]. Результаты проведенных исследований показали, что при ПЛЦНС используются педиатрические протоколы лечения НХЛ, учитывающие морфо-иммунологический вариант и прогностическую группу риска опухоли [1, 16, 26].

Хирургический метод в лечении ПЛЦНС используется только для стереотаксической биопсии опухо-

Клинические и морфо-иммунологические особенности ПЛЦНС у детей [1, 3, 6, 8, 10, 13–15, 18–20, 22–25]

Clinical and morpho-immunological features of PCNSL in children [1, 3, 6, 8, 10, 13–15, 18–20, 22–25]

Признак <i>Sign</i>	Число больных (n = 37) <i>Number of patients (n = 37)</i>	
	абс. <i>abs.</i>	%
Возраст <i>Age</i>	9,7 года (от 2 до 18 лет) 9.7 years (2–18 years)	
Мужской пол <i>Male</i>	24	64,9
Женский пол <i>Female</i>	13	35,1
Иммуноморфологический вариант: <i>Immunomorphological variant:</i>		
ДВКЛ <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>	13	35,1
АККЛ <i>anaplastic large cell lymphoma</i>	11	29,7
В-ЛБЛ <i>precursor B-cell lymphoblastic lymphoma</i>	6	16,2
ЛБ <i>Burkitt's lymphoma</i>	5	13,5
Т-ЛБЛ <i>precursor T-cell lymphoblastic lymphoma</i>	2	5,4
Локализация: <i>Localization:</i>		
мультифокальное поражение <i>multifocal lesion</i>	12	32,4
мозговые оболочки, серп <i>brains, sickle</i>	10	27,1
доли головного мозга (теменная, лобная, затылочная, височная) <i>lobes of the brain (parietal, frontal, occipital, temporal)</i>	9	24,3
мозжечок <i>cerebellum</i>	3	8,1
гипофиз <i>pituitary</i>	2	5,4
мозолистое тело <i>corpus callosum</i>	1	2,7
Иммунный статус: <i>Immune status:</i>		
иммунокомпетентные пациенты <i>immunocompetent patients</i>	30	81,1
иммунокомпрометированные пациенты <i>immunocompromised patients</i>	7	18,9

ли, коррекции явлений внутричерепной гипертензии и декомпрессии. Проведение радикальных операций при ПЛЦНС не показано, поскольку течение послеоперационного периода (с возможными осложнениями) может отложить начало программной полихимиотерапии (ПХТ).

Основными методами лечения ПЛЦНС являются химио- и лучевая терапия (ЛТ), в том числе краниоспинальная. Используемая суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ составляет 40–50 Гр. Однако в связи с кратковременным эффектом ЛТ, высокой частотой ранних рецидивов (61–80 %) и неблагоприятных

последствий, возникающих после проведенной ЛТ (связанных с нейротоксичностью и последующим риском развития вторых злокачественных новообразований), проведение данного вида специфической терапии остается спорным, и в качестве единственного метода не используется [30–32]. Результаты проведенных исследований не показали достоверного преимущества краниальной или краниоспинальной ЛТ в лечебных дозах по сравнению с интенсивной ПХТ при ПЛЦНС у детей [1, 16].

Прогноз при ПЛЦНС у взрослых больных неблагоприятен и 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет от 25 до 40 % [33]. В исследовании O. Abia et al. было показано, что у 10 пациентов детского возраста с ПЛЦНС, получавших только химиотерапию без ЛТ, 5-летняя БСВ составила 70,0 %. Несмотря на то, что число пациентов было небольшим, представленные данные указывают, что выживаемость больных с ПЛЦНС без облучения была приемлемой и, возможно, лучше, чем сообщалось ранее [1].

Совершенствование схем химиотерапии шло по пути включения в протоколы цитостатиков, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Установлено, что метотрексат обладает способностью проникать через него в дозах, превышающих 1000 мг/м² [33]. Оптимальная доза метотрексата при лечении ПЛЦНС четко не определена, хотя в большинстве исследований использовали дозы в диапазоне от 1000 до 8000 мг/м², причем наиболее распространенный вариант – 3500 мг/м². Цитарабин также обладает доказанной эффективностью при ПЛЦНС, особенно в дозах 3000 мг/м² [34–39]. Сочетанное использование высокодозного метотрексата и цитарабина повысило показатели выживаемости больных по сравнению с монотерапией высокодозным метотрексатом, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 64 % по сравнению с 18 % [38].

В 1990–2000-е годы активно внедряются в клиническую практику протоколы терапии ПЛЦНС с включением метотрексата и цитарабина в высоких дозах, а также интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона: FAV/LMB 89, 96; B-NHL-BFM-90, 95; CCG-5961. Из 8 больных, получивших лечение по протоколам FAV/LMB, живы 6 (период наблюдения составил 12–48 мес) [13, 20]. Наиболее длительный период наблюдения за пациентами с ПЛЦНС (до 77 мес) отмечен в литературе при применении ЛТ в СОД 21–50,4 Гр и программной ПХТ, основанной на использовании метотрексата в высоких дозах (5000 мг/м²) и цитарабина (12 000 мг/м² в течение блока терапии). Все 6 пациентов, которым проводились ЛТ и ПХТ, живы. В работе J.H. Yoon et al. для лечения ПЛЦНС у детей использовался протокол FAV/LMB96 (с числом интратекальных введений химиопрепаратов, превышающим 11) и 5-летняя ОВ составила 83,3–85,0 ± 4,0 %, тогда как ЛТ являлась опцией, используемой при лечении рецидивов [4, 7]. Применение ЛТ обсуждается в лечении первичных

больных с ПЛЦНС, у которых морфо-иммунологическим вариантом НХЛ была АККЛ [5, 7, 40].

В исследованиях P.S. Gaynon et al. и E.S. Park et al. представлены результаты терапии ПЛЦНС у 6 детей по протоколам FAV/LMB 96 и CCG-106, все 6 больных живы в течение 9–87 мес после окончания программной ПХТ с интратекальными введениями метотрексата, цитарабина ± преднизолон. Программная ПХТ включала метотрексат в дозе 8000 мг/м², цитарабин 3000 мг/м² (суммарная доза за блок терапии 12 000 мг/м²), а также винкристин, доксорубин, везепид и дексаметазон. ЛТ, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в 1-й линии терапии не рекомендованы [41, 42].

Проведение интратекальной или интравентрикулярной терапии в качестве самостоятельного метода лечения ПЛЦНС в настоящее время не показано и может быть рассмотрено только в случаях невозможности проведения программной ПХТ. Современные протоколы ПХТ, основанные на применении высокодозного метотрексата, цитозара включают интратекальные введения метотрексата ± цитозар и преднизолон и являются методом выбора в терапии ПЛЦНС [43]. По мере накопления опыта все больше педиатрических протоколов терапии НХЛ из зрелых В-клеток включают ритуксимаб. Также возможно введение ритуксимаба интратекально, как при ПЛЦНС, так и при поражении ЦНС при В-НХЛ [44, 45].

В случаях рецидива ПЛЦНС применяется ЛТ, а также режимы, основанные на бусульфани, тиопте и циклофосфамиде с последующей ТГСК [46]. Иногда отмечена чувствительность ПЛЦНС к высокодозному метотрексату, несмотря на то, что терапия метотрексатом уже проводилась ранее. Но более оправданной является комбинация химиопрепаратов, которые ранее не использовались в лечении и хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Описанные в мировой литературе 2 случая проведения аутологичной ТГСК у детей с рецидивом ПЛЦНС показали, что данный подход оправдан и пациенты остаются в полной ремиссии в течение 55–91 мес [1].

Результаты терапии ПЛЦНС у детей с иммунодефицитами существенно хуже. Так, применение ЛТ и/или ПХТ в комбинации с антиретровирусной терапией существенно повышает степень выраженности энцефалопатии, не позволяя надеяться на благоприятный исход ПЛЦНС – все 10 пациентов детского возраста с ВИЧ-инфекцией и ПЛЦНС умерли [25, 47–52]. В 3 случаях развития ПЛЦНС у детей с первичными иммунодефицитами проведение ПХТ с заместительной терапией иммуноглобулинами и аллогенными Т-клетками позволило получить полные ремиссии продолжительностью 17–122 мес [1, 11].

Непосредственные и отдаленные побочные эффекты после терапии ПЛЦНС обусловлены локализацией лимфомы и длительностью сдавления нервных стволов. Описаны снижение остроты зрения, мышечная слабость и другие проявления неврологического

дефицита, как правило, с выраженной положительной динамикой по сравнению с дебютом заболевания [40].

Несмотря на крайне редкую встречаемость ПЛЦНС у детей, проведены единичные исследования, направленные на определение клинических и иммунобиологических факторов прогноза. Так, в работе А. Attarbaschi et al. было показано, что достоверно снижают ОВ иммунодефицитные состояния, а также наличие множественных опухолевых очагов. Трехлетняя ОВ пациентов без иммунодефицита при ПЛЦНС составляет $92 \pm 8\%$, тогда как все 5 больных с ПЛЦНС с сопутствующим первичным или вторичным иммунодефицитным состоянием умерли [7]. К.М. Braaten et al. был проведен анализ выживаемости пациентов с ПЛЦНС на основании экспрессии опухолевыми клетками VCL-6 (маркер герминального центра лимфоидного фолликула). Было показано, что средняя продолжительность жизни больных при обнаружении VCL-6 составила 101 мес, тогда как при отсутствии VCL-6 – 14,7 мес [53]. Следует отметить, что большинство НХЛ из зрелых В-клеток у детей характеризуются герминальным происхождением.

Заключение

ПЛЦНС – самостоятельная, гетерогенная, высокоагрессивная и очень редкая группа экстрадуральных опухолей у детей. Точная их частота неизвестна, но считается, что она ниже, чем у взрослых и составляет 0,45–1 % всех НХЛ детского и подросткового населения [1, 54, 55]. Примерно у трети больных детей ПЛЦНС ассоциированы с иммунодефицитным состоянием [16, 56, 57]. Маркеры вируса Эпштейна–Барр, как правило, не определяются. Клиническая картина при ПЛЦНС обусловлена локализацией опухоли и представлена общемозговыми и очаговыми симптомами, а также клиническими проявлениями компрессии структур ЦНС.

По данным МРТ для ПЛЦНС отмечено мультифокальное поражение долей и оболочек головного мозга, а также мозжечка. В отличие от большинства НХЛ при ПЛЦНС практически не происходит повышения уровня лактатдегидрогеназы в крови, а также диссеминации за пределы ЦНС.

Среди морфо-иммунологических вариантов ПЛЦНС у детей более трети случаев составляют ДВКЛ, несколько реже – АККЛ и менее 20 % – ЛБЛ и ЛБ. Если ДВКЛ ЦНС является нозологически очерченным вариантом НХЛ, представленным в клас-

сификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2016 г.), то остальные морфо-иммунологические типы НХЛ с первичной локализацией в ЦНС нуждаются в дополнительном изучении с иммунологических и молекулярно-биологических позиций.

Основными методами лечения ПЛЦНС были хирургический, лучевой и химиотерапевтический. В настоящее время показания для хирургического метода – это стереотаксическая или открытая биопсия опухоли для морфо-иммунологической верификации диагноза, а также urgentное разрешение явлений компрессионного синдрома. ЛТ не используется в качестве лечебного метода в 1-й линии при ПЛЦНС (дискутабельными остаются ее роль и место в лечении АККЛ с первичной локализацией в ЦНС), но является частью программы лечения больных, которым невозможно проведение высокоинтенсивной ПХТ. Описаны комбинированные подходы терапии рецидивов ПЛЦНС с применением ЛТ. По мере накопления опыта и совершенствования химиотерапии стало понятным, что включение ЛТ не улучшает результаты лечения детей с ПЛЦНС. Современные программы ПХТ (FAB/LMB и B-NHL-BFM), основанные на системном использовании высокодозного метотрексата и цитарабина с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона (число интратекальных введений составляет 12), являются методом выбора в терапии ПЛЦНС. Эффективность данных протоколов очень высока и 5-летняя ОВ достигает 93 % у иммунокомпетентных больных.

По представленным в литературе единичным публикациям, аутологичная/аллогенная ТГСК не повышают показатели выживаемости первичных больных и могут обсуждаться только в рамках терапии 2-й линии при рецидиве ПЛЦНС.

Таким образом, с учетом крайне редкой встречаемости заболевания, накопление и обобщение опыта по диагностике и лечению ПЛЦНС у детей поможет определить оптимальную тактику терапии, роль и место ритуксимаба в лечении ПЛЦНС зрелоклеточного В-клеточного происхождения, возможности интратекальной терапии ритуксимабом, а также разработать программы, уменьшающие осложнения непосредственно заболевания и проводимого лечения. Объединение и анализ отечественного и зарубежного опыта позволят выделить дополнительные клинические и биологические прогностические факторы при ПЛЦНС с последующим персонифицированным подходом к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abla O., Sandlund J.T., Sung L., Brock P., Corbett R., Kirov I., Griffin T.C., Blaser S., Weitzman S. A case series of pediatric primary central nervous system lymphoma: favorable outcome without cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(7):880–5. doi: 10.1002/pbc.20736.
- Kadan-Lottick N.S., Skluzacek M.C., Gurney J.G. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95(1):193–202. doi: 10.1002/cncr.10643.
- Kai Y., Kuratsu J., Ushio Y. Primary malignant lymphoma of the brain in childhood. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38(4):232–7. doi: 10.2176/nmc.38.232.
- Yoon J.H., Kang H.J., Kim H., Lee J.W., Park J.D., Park K.D., Shin H.Y., Ahn H.S. Successful Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma without Irradiation in Children: Single Center Experience. *J Korean Med Sci* 2012;27(11):1378–84. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1378.
- Thorer H., Zimmermann M., Makarova O., Oschlies I., Klapper W., Lang P., von Stackelberg A., Fleischhack G., Worch J., Juergens H., Woessmann W., Reiter A., Burkhardt B. Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Münster protocols for systemic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(11):238–41. doi: 10.3324/haematol.2014.109553.
- Abla O., Weitzman S. Primary central nervous system lymphoma in children. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E8. doi: 10.3171/foc.2006.21.5.9.
- Attarbaschi A., Abla O., Ronceray L., Bansil S., Bomken S., Burkhardt B., Ceppi F., Chiang A.K.S., Dave H., Fedorova A., Henry M., Jazbec J., Kabickova E., Kotecha R.S., Lazic J., Loeffen J., Miakova N., Osumi T., Pillon M., Pourtsidis A., Rigaud C., Tamamyam G., Tandon S., Uyttebroeck A., Verdu-Amoros J., Woessmann W., Wrobel G., Giulino-Roth L. Primary central nervous system lymphoma: initial features, outcome, and late effects in 75 children and adolescents. *Blood Adv* 2019;3(24):4291–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001062.
- Abla O., Naqvi A., Ye C., Bhattacharjee R., Shago M., Abdelhaleem M., Weitzman S. Leptomeningeal precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in a child with minimal bone marrow involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(7):469–72. doi: 10.1097/00043426-200407000-00015.
- Taga T., Sakaue Y., Anzai Y., Takeuchi Y., Ohta S. Pediatric primary leptomeningeal lymphoma treated without cranial radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):477–8. doi: 10.1002/pbc.20704.
- Uhlenberg B., Reich S., Varnholt V., van Landeghem F.K., Scheer I., Berdel D., von Stackelberg A., von Moers A. Atypical manifestation of childhood primary cerebral lymphoma restricted to the leptomeninges. *Eur J Pediatr* 2005;164(10):653–4. doi: 10.1007/s00431-005-1734-8.
- Wynn R.F., Arkwright P.D., Haque T., Gharib M.I., Wilkie G., Morton-Jones M., Crawford D.H. Treatment of Epstein-Barr-virus-associated primary CNS B cell lymphoma with allogeneic T-cell immunotherapy and stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2005;6(5):344–6. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70171-6.
- Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С., Абрамов Д.С., Мякова Н.В. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы). *Онкогематология* 2017;12(1):10–6. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. [Komratova K.A., Abugova Yu.G., Ozerov S.S., Abramov D.S., Myakova N.V. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1): 10–6. (In Russ.)].
- Baleyrier F., Galambrun C., Manel A.M., Guibaud L., Nicolino M., Bertrand Y. Primary lymphoma of the pituitary stalk in an immunocompetent 9-year-old child. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(3):392–5. doi: 10.1002/mpo.1094.
- Felice M.S., Zubizarreta P.A., Rossi J.G., Rose A., Alfaro E.M., Sackmann-Muriel F. Diagnosis and successful treatment of childhood primary leptomeningeal lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(5):361–3. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200005)34:5<361::aid-mpo10>3.0.co;2-z.
- Brennan K.C., Lowe L.H., Yeany G.A. Pediatric central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1695–7. PMID: 16091516.
- Abla O., Weitzman S., Blay J.Y., O'Neill B.P., Abrey L.E., Neuwelt E., Doolittle N.D., Baehring J., Pradhan K., Martin S.E., Guerrero M., Shah S., Ghesquieres H., Silver M., Betensky R.A., Batchelor T. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res* 2011;17(2):346–52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1161.
- Schulman H., Hertzanu Y., Maor E., Hadar A. Primary lymphoma of brain in childhood. *Pediatr Radiol* 1991;21(6):434–5. doi: 10.1007/BF02026681.
- Ciftçi E., Erden I., Akyar S. MR findings of primary central nervous system lymphoma in a child. A case report. *Acta Radiol* 1998;39(6):727–9. doi: 10.3109/02841859809175506.
- Al-Ghamdi H., Sabbah R., Martin J., Patay Z. Primary T-cell lymphoma of the brain in children: a case report and literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(4):341–3. doi: 10.1080/088800100276343.
- Uetsuka S., Kajiura K., Suehiro E., Nishizaki T., Ito H., Kawasaki K. T cell malignant lymphoma in the central nervous system after acute lymphoblastic leukemia in a child. *Childs Nerv Syst* 1999;15(9):486–9. doi: 10.1007/s003810050445.
- Tomlinson F.H., Kurtin P.J., Suman V.J., Scheithauer B.W., O'Fallon J.R., Kelly P.J., Jack C.R., O'Neill B.P. Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathological study of 89 patients. *J Neurosurg* 1995;82(4):558–66. doi: 10.3171/jns.1995.82.4.0558.
- Kim H.J., Ha C.K., Jeon B.S. Primary leptomeningeal lymphoma with long-term survival: a case report. *J Neurooncol* 2000;48(1):47–9. doi: 10.1023/a:1006457415610.
- Shehu B.B. Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting with proptosis. *Ann Trop Pediatr* 2003;23:319–20. doi: 10.1179/02724930322705812.
- Haldorsen I.S., Aarseth J.H., Hollender A., Larsen J.L., Espeland A., Mella O. Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway. A ten-year national survey. *Acta Oncol* 2004;43(6):520–9. doi: 10.1080/02841860410015640.
- Fallo A., De Matteo E., Preciado M.V., Cerqueiro M.C., Escoms S., Chabay P., López E. Epstein-Barr virus associated with primary CNS lymphoma and disseminated BCG infection in a child with AIDS. *Int J Infect Dis* 2005;9(2):96–103. doi: 10.1016/j.ijid.2004.05.008.
- Porto L., Kieslich M., Schwabe D., Yan B., Zanella F.E., Lanfermann H. Central nervous system lymphoma in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(3):235–46. doi: 10.1080/08880010590921612.
- Blay J.Y., Ongolo-Zogo P., Sebban C., Carrie C., Thiesse P., Biron P. Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first-line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. The FNCLCC. French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:39–44. PMID: 10707777.
- Said J.A., Waters B.G., Cousens P., Stevens M.M. Neuropsychological sequelae of central nervous system prophylaxis in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Consult Clin Psychol* 1989;57(2):251–6. doi: 10.1037//0022-006x.57.2.251.
- Shiozawa Y., Kiyokawa N., Fujimura J., Suzuki K., Yarita Y., Fujimoto J., Saito M., Yamashiro Y. Primary malignant lymphoma of the central nervous system in an immunocompetent child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(10):561–4. doi: 10.1097/01.mph.0000184570.70222.c5.
- Bessell E.M., López-Guillermo A., Villá S., Verger E., Nomdedeu B., Petit J., Byrne P., Montserrat E., Graus F. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002;20(1):231–6. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.231.
- Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H., Nelson J.S., Newall J., Kerman H.D., Thomson J.W., Murray K.J. 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.
- Löning L., Zimmermann M., Reiter A., Kaatsch P., Henze G., Riehm H., Schrappe M. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95(9):2770–5. PMID: 10779419.
- McAllister L.D., Doolittle N.D., Guastadisegni P.E., Kraemer D.F., Lacy C.A., Crossen J.R., Neuwelt E.A. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46(1):51–60; discussion: 60–1. PMID: 10626935.
- Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3144–50. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3144.
- Watanabe T., Katayama Y., Yoshino A., Komine C., Yokoyama T., Fukushima T. Long-term remission of primary central nervous system lymphoma by intensified methotrexate chemotherapy. *J Neurooncol* 2003;63(1):87–95. doi:10.1023/a:1023760824739.

36. Ferreri A.J., Abrey L.E., Blay J.Y., Borisch B., Hochman J., Neuwelt E.A., Yahalom J., Zucca E., Cavalli F., Armitage J., Batchelor T. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2407–14. doi: 10.1200/JCO.2003.01.135.
37. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M., Martelli M., Pangalis G.A., Frezzato M., Cabras M.G., Fabbri A., Corazzelli G., Ilariucci F., Rossi G., Soffiotti R., Stelitano C., Vallisa D., Zaja F., Zoppegno L., Aondio G.M., Avvisati G., Balzarotti M., Brandes A.A., Fajardo J., Gomez H., Guarini A., Pinotti G., Rigacci L., Uhlmann C., Picozzi P., Vezzulli P., Ponzoni M., Zucca E., Caligaris-Cappio F., Cavalli F.; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 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.
38. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F., Calderoni A., Tirelli U., Pivnik A., Aondio G.M., Ferraresse F., Gomez H., Ponzoni M., Borisch B., Berger F., Chassagne C., Iuzzolino P., Carbone A., Weis J., Pedrinis E., Motta T., Jouvet A., Barbui T., Cavalli F., Blay J.Y. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513–20. doi: 10.1212/wnl.58.10.1513.
39. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A., Schulz H., Engert A., Diehl V., Zellner A., Schackert G., Reichmann H., Kroschinsky F., Vogt-Schaden M., Egerer G., Bode U., Schaller C., Deckert M., Fimmers R., Helmstaedter C., Atasoy A., Klockgether T., Schlegel U. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4489–95. doi: 10.1200/JCO.2003.04.056.
40. Williams D., Mori T., Reiter A., Woessman W., Rosolen A., Wrobel G., Zsiros J., Uyttebroeck A., Marky I., Le Deley M.C., Brugieres L.; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: results from a multicentre European and Japanese study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):E118–21. doi: 10.1002/psc.24591.
41. Gaynon P.S., Steinherz P.G., Bleyer W.A., Ablin A.R., Albo V.C., Finklestein J.Z., Grossman N.J., Novak L.J., Pylesman A.F., Reaman G.H. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2234–42. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2234.
42. Park E.S., Kim H., Lee J.W., Lim J.Y., Kang H.J., Park K.D., Shin H.Y., Ahn H.S. Treatment outcomes in children with Burkitt lymphoma and L3 acute lymphoblastic leukemia treated using the lymphoma malignancy B protocol at a single institution. *Korean J Hematol* 2011;46(2):96–102. doi: 10.5045/kjh.2011.46.2.96.
43. Khan R.B., Shi W., Thaler H.T., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58(2):175–8. doi: 10.1023/a:1016077907952.
44. Wada-Shimosato Y., Ikeda J., Tsujimoto S.I., Sasaki K., Yanagimachi M., Kajiwara R., Shiba N., Murata H., Kawahara N., Yamanaka S., Tanoshima R., Ito S. Intraventricular Rituximab in Pediatric CD20-positive Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(7):571–3. doi: 10.1097/MPH.0000000000001291.
45. Doorduyn J.K., van Imhoff G.W., van der Holt B., Schouten H.C., Schaafsma M.R., MacKenzie M.A., Baars J.W., Kersten M.J., Lugtenburg P.J., van den Bent M.J., Enting R.H., Spoelstra F.M., Poortmans P., Bromberg J.E.C. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol* 2017;35(4):497–503. doi: 10.1002/hon.2342.
46. Soussain C., Suzan F., Hoang-Xuan K., Cassoux N., Levy V., Azar N., Belanger C., Achour E., Ribrag V., Gerber S., Delattre J.Y., Leblond V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(3):742–9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.
47. Anderson D.W., Macher A.M., Shanks D., Bix D., Pезeshkpour G., Parisi J., Klein M., Clark G., Fischer G.W. Case for diagnosis. *AIDS. Mil Med* 1987;152(6):M33–40. PMID: 3112612.
48. Cocchi P., Calabri G., Salvi G., Nieri R., De Martino M., Di Lollo S. AIDS-associated lymphoma of the brain in a child. *Pediatrics* 1988;82(4):678–9. PMID: 3174327.
49. Dickson D.W., Belman A.L., Park Y.D., Wiley C., Horoupian D.S., Llena J., Kure K., Lyman W.D., Morecki R., Mitsudo S. Central nervous system pathology in pediatric AIDS: an autopsy study. *APMIS Suppl.* 1989;8:40–57. PMID: 2736140.
50. Epstein L.G., DiCarlo F.J., Joshi V.V., Connor E.M., Oleske J.M., Kay D., Koenigsberger M.R., Sharer L.R. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988;82(3):355–63. PMID: 3261418.
51. Goldstein J., Dickson D.W., Rubenstein A., Woods W., Mincer F., Belman A.L., Davis L. Primary central nervous system lymphoma in a pediatric patient with acquired immune deficiency syndrome. Treatment with radiation therapy. *Cancer* 1990;66(12):2503–8. doi: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2503::aid-cnrcr2820661210>3.0.co;2-6.
52. Katz B.Z., Andiman W.A., Eastman R., Martin K., Miller G. Infection with two genotypes of Epstein-Barr virus in an infant with AIDS and lymphoma of the central nervous system. *J Infect Dis* 1986;153(3):601–4. doi: 10.1093/infdis/153.3.601.
53. Braaten K.M., Betensky R.A., de Leval L., Okada Y., Hochberg F.H., Louis D.N., Harris N.L., Batchelor T.T. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):1063–9. PMID: 12631608.
54. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M.J. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106–30. doi: 10.3322/canjclin.56.2.106.
55. Salzbürg J., Burkhardt B., Zimmermann M., Wachowski O., Woessmann W., Oschlies I., Klapper W., Wacker H.H., Ludwig W.D., Niggli F., Mann G., Gadner H., Riehm H., Schrappe M., Reiter A. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3915–22. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0700.
56. Hochberg F.H., Baehring J.M., Hochberg E.P. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(1):24–35. doi: 10.1038/ncpneu0395.
57. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43(3):199–201. doi: 10.1023/a:1006290032052.

Статья поступила в редакцию: 31.01.2021. Принята в печать: 18.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 31.01.2021. Accepted for publication: 18.02.2021.