

УДК 616-006.441-036

С.Н. ИВАНОВА^{1,2}, С.А. ГЛАДКОВ^{1,2}, М.Н. БРОВКОВ¹¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск²Архангельская областная клиническая больница, г. Архангельск

Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома

Контактная информация:

Иванова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, тел. (8182) 63-29-96, e-mail: sivanova09@mail.ru

Обзор литературы посвящен редко встречающемуся заболеванию: внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфоме (ВСБККЛ) — форме диффузных крупноклеточных лимфом. Диагностика этой опухоли очень затруднена, так как ВСБККЛ расположена в мелких сосудах кровеносного русла и проявляется клиникой другого онкологического заболевания или поражения наиболее вовлеченного органа. Врач разной специальности может встретиться с ВСБККЛ, заподозрить паранеопластический синдром, но не выявить первичного очага злокачественной опухоли. Диагностируется, в основном, посмертно при проведении гистологического, в т.ч. иммуногистохимического исследования. В мире опубликовано более тысячи случаев ВСБККЛ, а в российской литературе — только одно описание. Данная статья посвящена обобщению клинических масок, диагностике и лечению ВСБККЛ.

Ключевые слова: внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома, иммуногистохимический анализ, обзор.

(Для цитирования: Иванова С.Н., Gladkov С.А., Brovkov М.Н. Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 110-115)
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-110-115

S.N. IVANOVA^{1,2}, S.A. GLADKOV^{1,2}, M.N. BROVKOV¹¹Northern State Medical University, Arkhangelsk²Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk

Intravascular large B-cell lymphoma: various clinical masks of paraneoplastic syndrome

Contact:

Ivanova S.N. – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology

Address: 51 Troitsky Pr., Arkhangelsk, Russian Federation, 163000, tel. (8182) 63-29-96, e-mail: sivanova09@mail.ru

The review is devoted to a rare disease — intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) — a form of diffuse large cell lymphomas. Diagnosis of this tumor is very difficult as its cells are located in small vessels, so this lymphoma can be manifested by the clinic of another oncological disease or a lesion of the most involved organ. Practitioners of various specialties may face IVLBCL, suspect paraneoplastic syndrome, but not identify the primary focus of the malignant tumor. It is diagnosed mainly posthumously during histological investigation including immunohistochemical analysis. More than a thousand cases of IVLBCL are described in the world, with only one description in the Russian literature. This review is devoted to the generalization of clinical masks, diagnosis and treatment of IVLBCL.

Key words: intravascular large B-cell lymphoma, immunohistochemical analysis, review.

(For citation: Ivanova S.N., Gladkov S.A., Brovkov M.N. Intravascular large B-cell lymphoma: various clinical masks of paraneoplastic syndrome. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 110-115)

Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома (ВСБККЛ) — редкий подтип первично экстра-нодальных диффузных крупноклеточных лимфом, характеризующаяся мультифокальной клональной пролиферацией клеток преимущественно в про-

свете малых кровеносных сосудов и агрессивным течением [1, 2]. В отдельных случаях может наблюдаться сопутствующее минимальное внесосудистое расположение опухолевых клеток, обычно окружающих вовлеченные сосуды [3, 4]. Также

отличительной чертой этого заболевания является отсутствие лимфоидных клеток в лимфатических узлах, ретикулоэндотелиальной системе и в периферической крови в 90-95% случаев, что затрудняет диагностику ВСБКЛ [2]. Первое упоминание о данном заболевании появилось в литературе в 1959 году в Германии, Pflieger и Tappeiner назвали его как «angioendotheliomatosis proliferans systemisata» — «ангиоэндотелиоматоз». Ограничение злокачественных клеток внутрипросветным пространством и прилегающей тканью привели авторов к выводу, что опухолевые клетки являются производными эндотелия [3]. Лишь в середине 1980-х годов иммунофенотипирование продемонстрировало, что опухолевая клетка по происхождению является лимфоцитом, а не эндотелиальной клеткой [5]. Несмотря на 60 лет, прошедшие с момента первого описания этого синдрома, наше понимание патофизиологии и соответствующей терапии этой лимфомы достигло минимальных успехов. Это редкое заболевание, которому было посвящено ограниченное количество исследований. Поскольку ВСБКЛ встречается редко, рандомизированные исследования были невозможны, и только одна ретроспективная серия сообщила о значительном числе пациентов [6]. Большинство доступной информации по этой редкой лимфоме собиралось из отдельных случаев в течение нескольких десятилетий [7]. По имеющимся данным, заболеваемость составляет менее одного человека на миллион [3, 8]. Средний возраст пациентов с данным заболеванием составляет 64 года. Заболеваемость среди мужчин и женщин примерно одинакова. Вероятно, ВСБКЛ вследствие полиморфизма клинической картины встречается чаще, чем диагностируется. Врачи разных специальностей могут заподозрить паранеопластический синдром, но не выявить первичного очага злокачественной опухоли. Не зря данная опухоль была названа в одной из статей «великим имитатором» в онкологии вследствие полиморфизма клинической картины [9, 10]. В российской литературе был описан всего один клинический случай в 2003 году [1].

Этиология ВСБКЛ до сих пор неизвестна, в литературе указывается на связь с вирусной инфекцией: вирус герпеса человека, вирус Эпштейна — Барр, человеческий Т-лимфоцитарный вирус [2]. Патогенез данного заболевания до конца остается не ясным, на сегодняшний день предложено 2 основных механизма. Согласно одному у опухолевых клеток отсутствуют такие молекулы, как CD29 ($\beta 1$ интегрин) и молекула межклеточной адгезии CD54 (ICAM-1), которые необходимы для перемещения лимфоцитов в организме в целом и трансваскулярной миграции в частности. Другой механизм может заключаться в aberrантной экспрессии CD11a и CD49d опухолевыми клетками. Эти молекулы адгезии позволяют опухолевым лимфоцитам оставаться в просвете сосуда за счет прикрепления к эндотелиальным клеткам, которые, в свою очередь, для этого имеют на своей поверхности CD54 (CD11a лиганд) и CD106 (CD49d лиганд) [3, 11]. Для определения относительной важности этих наблюдений в патогенезе внутрисосудистой лимфомы необходимы комплексные исследования экспрессии интегринов и их лигандов в большей группе случаев. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные антигены CD19, CD 20, CD 22, CD 79a, кроме того, может быть экспрессирован CD 5 [2, 11]. Описаны В-клеточный, Т-клеточный и NK-варианты. При проведении ана-

Таблица 1. Частота поражения органов при ВСБКЛ

Table 1. Frequency of organs involvement in IVLBCL

Первичный очаг	Количество
ЦНС	308
Кожа	145
Костный мозг и/или селезенка	124
Легкие	50
Почки	18
Надпочечник	17
Спинальный мозг	11
Печень	10
Брюшина	9
Предстательная железа	8
Матка	6
Глаза	3
Мышцы	3
Кишечник	2
Скелетная мускулатура	2
Другое	24

лиза 740 историй болезни пациентов с внутрисосудистой лимфомой у 651 был В-клеточный фенотип (88%), у 45 (6%) — Т-клеточный фенотип и у 12 (2%) — NK-вариант [10]. Частота встречаемости поражения органов при ВСБКЛ показана в таблице 1.

Диагноз ВСБКЛ при жизни обычно пропускается, заболевание часто заканчивается летальным исходом, поэтому посмертная оценка необходима для выяснения причины болезни [6].

Клинические проявления ВСБКЛ крайне разнообразны. В этом обзоре описываются современные подходы с клинической точки зрения для понимания этой редкой лимфомы. Опухолевыми клетками могут поражаться мелкие сосуды различных органов и тканей, поэтому клиническая симптоматика при данной болезни очень разнообразна и зависит от пораженных органов и тканей. ВСБКЛ является важной причиной лихорадки неизвестного происхождения (45-60% случаев) и полиорганной недостаточности. Лихорадка неизвестного происхождения на сегодняшний день является наиболее распространенным симптомом, при котором требуется биопсия костного мозга. Потеря веса встречается не так часто — у 10% пациентов, а вот паранеопластическая внешность — не редкость [2].

Чаще всего встречается поражение ЦНС, кожи, легких, почек, что проявляется различными вариантами неврологических расстройств, лихорадкой,

одышкой, кашлем, артериальной гипертензией, нефротическим синдромом. Возможно развитие тромбоцитопении, лейкопении, панцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии [12-14]. Существует несколько небольших серий наблюдений ВСБККЛ, исходя из которых, выделяют так называемые «западный» и «азиатский» варианты течения заболевания. Первый характеризуется большей частотой поражения ЦНС и кожи, тогда как при втором чаще встречается гемофагоцитарный синдром, поражение костного мозга и дыхательная недостаточность. Однако от той или иной формы течения ВСБККЛ не зависит выживаемость пациентов [15].

Со стороны ЦНС у пациентов с ВСБККЛ отмечаются следующие проявления: очаговый сенсорный или моторный дефицит, генерализованная слабость, быстро прогрессирующая деменция, судороги, гемипарез, дизартрия, атаксия, головокружение и временная потеря зрения, парестезии. Неврологические признаки ВСБККЛ характеризуются множественными инфарктами, поражающими кору головного мозга и белое вещество. Поражение головного мозга без неврологических расстройств встречается крайне редко. Гистологически расстройство характеризуется церебральным некрозом вследствие внутрисосудистой пролиферации опухолевых клеток, с выраженным ангиитом или тромбозом. ВСБККЛ ассоциируется с частым поражением спинного мозга. Злокачественные лимфоциты редко обнаруживаются в спинномозговой жидкости, а повышенный белок — довольно часто [2, 3, 5, 9].

Часто встречаемое поражение кожи не имеет какой-либо строго определенной формы высыпаний: могут встречаться телеангиоэктазии (20% пациентов), макулопапулезные высыпания, болезненные индуративные эритематозные узелки, плохо очерченные одиночные бляшки, гиперпигментированные пятна, пальпируемая пурпура, язвы. Существует мнение, что для поражения кожи при внутрисосудистой лимфоме более характерно вовлечение проксимальных отделов конечностей, нижней части живота, области молочных желез [3, 14, 16]. Так, например, 56-летняя женщина наблюдалась с генерализованной телеангиэктазией на животе, спине и конечностях в течение 2-х лет. Глубокая биопсия кожи выявила крупные гиперхромные клетки, заполняющие просветы мелких сосудов в подкожном слое. Иммуногистохимический анализ показал положительную реакцию опухолевых клеток с антителами к CD20, CD79a (d), Vcl-1 и MIB-1 (90%): был поставлен диагноз ВСБККЛ [11].

По результатам аутопсий при ВСБККЛ часто вовлекаются легкие. Для поражения дыхательной системы наиболее характерно развитие гипоксемии, одышки, сухого кашля [12, 13, 17]. Поражение легких на начальном этапе встречается редко, и его диагностика часто затруднена из-за отсутствия специфических симптомов. ВСБККЛ должна предполагаться при одышке и патологических изменениях легких на рентгенограмме и/или компьютерной томографии (КТ) и обычно диагностируется при трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) или случайной биопсии кожи [17]. С 1983 года в медицинской литературе было зарегистрировано 76 случаев ВСБККЛ с поражением легких, в том числе 16 статей на японском языке [14, 18]. Так, например, у женщины с одышкой при проведении КТ грудной клетки был выявлен диффузный фиброз и симптом матового стекла, свидетельствующие об интерстициальной болезни легких. При осмотре у

нее отмечалась только спленомегалия. Пациентка умерла, и при вскрытии было обнаружено, что у нее была небольшая пневмония в легких, а также почти все ее органы были поражены ВСБККЛ. Поэтому при подозрении на интерстициальную пневмонию необходимо проводить биопсию кожи или легких [19]. Другой пациент с ВСБККЛ, замаскированной под обострение бронхиальной астмы, обратился с одышкой при физической нагрузке. У него не было аномальных рентгенограмм, и диагноз был в конечном итоге подтвержден случайной биопсией кожи и ТББЛ. Кроме того, диффузное поглощение ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в легочной артерии при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) помогло врачам установить правильный диагноз и назначить химиотерапию [20].

Первое описание поражения почек было опубликовано Jothy et al. в 1981 году. К 2014 году было описано только 38 случаев ВСБККЛ с вовлечением почек, которые были проанализированы: среди них у 52% было исключительно поражение почек при первоначальном диагнозе, лихорадка была у 73%, почечная недостаточность — у 66%, протеинурия — у 92% и нефротический синдром у трети пациентов. Опухолевые клетки пролиферировали в клубочковых капиллярах в 89% случаев, а перитубулярные и интерстициальные сосуды поражались в 30,5% и 27,8% случаях, соответственно [7, 10, 21]. В нескольких случаях было проведено дополнительно ПЭТ-КТ для диагностики ВСБККЛ на ранней стадии [22]. Например, поражение почек было описано у 52-летней женщины с клиникой 2-месячной лихорадки, анорексии и потери веса, у которой физикальное обследование патологии не выявило. Анализ крови показал легкую анемию, лимфопению, уровень ЛДГ был повышен, клиренс креатинина в норме, а протеинурия не обнаруживалась, биопсия костного мозга также была без особенностей. КТ выявило увеличение почек, а ПЭТ-КТ показал интенсивное поглощение ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в обеих почках. Биопсия почки позволила установить диагноз ВСБККЛ, которая была ограничена почками без нарушения почечной функции или протеинурии (описана впервые) [19].

Гемофагоцитарный синдром, встречаемый в большинстве случаев при «Азиатском» варианте ВСБККЛ, характеризуется лихорадкой, анемией, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией, вовлечением в процесс костного мозга 100% случаев [3]. Эти отличительные признаки очень часто сопровождаются выявлением неопластических гистиоцитов в мазках периферической крови или костного мозга. Этот вариант характеризуется быстрым агрессивным началом [2].

Описан редкий случай двусторонней первичной надпочечниковой ВСБККЛ с клиникой недостаточности надпочечников. У 66-летней женщины появились симптомы надпочечниковой недостаточности. Предположили, что причиной надпочечниковой недостаточности является злокачественная лимфома из-за высокого уровня в сыворотке крови растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) и ЛДГ. Была выполнена двухсторонняя адреналэктомия, и гистологическое исследование показало наличие ВСБККЛ. Хотя была достигнута полная ремиссия, рецидив произошел через три месяца с метастазами в мозг. У пациентов с двусторонними опухолями надпочечников следует подозревать ВСБККЛ, особенно при быстро прогрессирующей надпочечниковой недостаточности [23].

Современная клиническая практика показывает, что полностью надежные параметры стадирования для ВСБКЛ отсутствуют. 60% пациентов ВСБКЛ почти всегда соответствуют IV стадии, остальные, как правило, погибают после установки диагноза через несколько недель, и при аутопсии устанавливается диссеминированное заболевание [2].

Диагностика внутрисосудистой лимфомы при жизни очень важна. Начало и клиническое течение ВСБКЛ неоднородны: многие случаи ВСБКЛ сопровождаются быстрым ухудшением состояния пациента с различной клиникой, но у некоторых больных есть относительно ранний период, который позже переходит в быстрое прогрессирование. Дифференциальная диагностика проводится с волосатоклеточным лейкозом, моноклональным или поликлональным В-клеточным лимфоцитозом, хроническим лимфоцитарным лейкозом, лимфомой мантийной зоны и другими лимфомами [2].

Лабораторные данные не являются специфическими, но для большинства пациентов характерны повышенные уровни ЛДГ и β 2-микроглобулина в сыворотке крови (более чем у 80-90% пациентов), высокий уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) — еще один важный метод диагностики [2]. Патологическая гемограмма с анемией встречается почти у 65% пациентов. Повышение СОЭ наблюдается у 43% пациентов. Изменение функции печени, почек или щитовидной железы наблюдаются у 15-20% пациентов. Было проанализировано 76 случаев диагностированной ВСБКЛ. Соотношение мужчин и женщин было 44:32, а средний возраст составлял 61,5 лет (от 35 до 85). Медианные уровни ЛДГ (LDH) и растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) составляли 1357 МЕ/л (диапазон от 352 до 5085 МЕ/л) и 2279 Ед/мл (диапазон от 602 до 24 500 Ед/мл), соответственно. В 70 случаях (92%) имелись симптомы лихорадки (73,7%), кашля (27,6%), одышки (68,4%). КТ грудной клетки была выполнена в 57 случаях (75%). В 11 из этих 57 случаев (19,3%) не было выявлено патологии грудной клетки. Симптом «матового стекла» и диффузные множественные маленькие узелки присутствовали в 34 (59,6%) и 10 (17,5%), соответственно [2, 10, 19].

«Золотым стандартом» диагностики ВСБКЛ является биопсия пораженных тканей и органов, при которой находят злокачественные клетки в просвете мелких сосудов. Высокую частоту посмертной диагностики (до 80% случаев) можно объяснить тем, что часто отсутствует вовлечение в патологический процесс костного мозга, не наблюдается увеличение лимфатических узлов, что делает биопсию пораженной ткани трудной задачей [10, 15].

Ретроспективно было проанализировано данные 21 пациента с подозрением на ВСБКЛ (7 с вовлечением ЦНС и 14 без вовлечения ЦНС), которым была проведена биопсия кожи: одна (4 пациента), двойная (1 пациент) и случайная (16 пациентов). ВСБКЛ была диагностирована у 16 пациентов, включая 6 с поражением ЦНС. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность случайных биопсий кожи составляли 75%, 100% и 100%. Случайные биопсии кожи перед биопсией головного мозга рекомендуются пациентам с подозрением на ВСБКЛ независимо от поражения ЦНС, но низкие значения sIL-2R и глюкокортикостероиды могут давать ложноотрицательные результаты [22, 24]. Множественная случайная биопсия здоровой кожи показала высокую

чувствительность при диагностике внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, по некоторым данным до 83,3%, что позволило рекомендовать ее проведение при подозрении на ВСБКЛ любой локализации независимо от наличия или отсутствия поражения кожи [18, 25]. Для получения положительных результатов биопсия должна включать не только дерму, но и более глубокие слои, включая подкожно-жировую клетчатку, и выполняться, по крайней мере, в 3 разных местах, таких как плечо, бедро и живот [22]. Случайная биопсия кожи и ТБЛ (при поражении легких) могут выявить атипичные лимфоидные клетки, расположенные во внутрисосудистом пространстве микроциркуляторного русла. При иммуногистохимическом окрашивании атипичные лимфоидные клетки положительны в отношении CD20 и CD79a, которые являются В-клеточными маркерами, и демонстрируют высокий индекс пролиферации, что подтверждает диагноз ВСБКЛ [11]. Трудно провести различие между ВСБКЛ и лимфомами, происходящими из экстраодулярных органов с системным распространением. Для точного диагноза требуются минимально инвазивные и высокочувствительные процедуры: рекомендуется аспирация и биопсия костного мозга, а также случайная биопсия кожи. Если подозревается ВСБКЛ, для постановки правильного диагноза мы должны избегать терапии глюкокортикостероидами до получения биопсии, даже в тяжелых случаях. Кроме того, сообщалось, что лечение кортикостероидами до постановки диагноза лимфомы может быть использовано для уменьшения размера опухоли и может привести к задержке окончательного диагноза [26].

Такие распространенные методы диагностики как МРТ или КТ с контрастированием и без сопровождаются высокой долей отрицательных результатов. Это объясняется тем, что внутрисосудистая лимфома обычно развивается без опухолевых образований или лимфаденопатии, как при «западном», так и при «азиатском» варианте течения заболевания [15]. В некоторых работах была показана высокая чувствительность ФДГ-ПЭТ/КТ исследования для диагностики внутрисосудистой лимфомы. Исследователи выявили характерную картину поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы: 1. диффузное двухстороннее накопление в полях легких; 2. двухстороннее накопление в корковом слое почек [15, 27, 28]. Это связано с тем, что данные органы богаты мелкими кровеносными сосудами. В некоторых сообщениях предполагается, что ^{18}F -FDG ПЭТ-КТ-сканирование может способствовать подозрению на ВСБКЛ с легочным поражением даже при отсутствии рентгенологических результатов. Результаты ПЭТ-КТ имели решающее значение в предполагаемом диагнозе ВСБКЛ с вовлечением легких и в оценке ответа на лечение [17, 19, 27, 29]. Исходя из данных некоторых исследований, при клинических проявлениях со стороны бронхолегочной системы и/или положительных результатах ФДГ — ПЭТ/КТ хорошей чувствительностью обладает проведение ТБЛ [20, 28, 30, 31]. ТБЛ и/или множественную случайную биопсию кожи следует рассмотреть у пациентов с респираторными симптомами, которые не поддаются лечению антибиотиками или преднизолоном [26, 28].

В связи с представленными выше многообразием клинических проявлений, неспецифическими лабораторными данными, малой результативностью инструментальной диагностики, а также агрессив-

Таблица 2. Выживаемость от начала лечения в зависимости от повреждения органов и показателей крови

Table 2. Survival rate from the start of treatment depending on lesions of organs and blood indicators

Клинический прогностический фактор	Время от постановки диагноза до смерти (недель)
Вовлечение костного мозга и/или селезенки	11.5 (0.1–148.0)
90-е года	18.0 (0.1–36.0)
2000-е года	17.0 (0.1–148.0)
Без вовлечения легких	10.0 (0.1–165.0)
С поражением легких	9.0 (0.1–96.0)
90-е года	9.0 (0.5–96.0)
2000-е года	29.0 (0.1–48.0)
Уровень лейкоцитов	
В пределах нормальных значений	10.0 (0.1–92.0)
Выходит за уровень нормальных значений	9.5 (0.1–165.0)
Уровень гемоглобина	
<10.5 g/dL	10.0 (0.1–148.0)
≥10.5 g/dL	10.0 (0.1–165.0)
Уровень ЛДГ	
<700 Ед/л	15.0 (1.0–165.0)
≥700 Ед/л	9.0 (0.1–148.0)

ным течением заболевания, от 30 до 80% случаев ВСБКЛ диагностируются после смерти пациента [1, 2]. Однако в настоящее время можно диагностировать эти случаи при жизни и лечить их.

Лечение ВСБКЛ предполагает проведение курсов химиотерапии. На сегодняшний день оптимальным вариантом старта лечения является проведение курса химиотерапии на основе антрациклинов: доксорубицина с добавлением циклофосфида, винкристина и преднизолона (СНОР). При подтверждении В-клеточного фенотипа обязательно включение в лечение анти-CD20 моноклонального антитела — ритуксимаба [3, 26]. ВСБКЛ демонстрирует замечательный ответ на лечение ритуксимаб-содержащей химиотерапией (R-СНОР) — 59%. Задержка приема ритуксимаба и снижение дозы химиотерапии на первом курсе может быть первоначально показано пожилым людям или случаям с большой опухолевой массой. Если возможно, следует рассмотреть возможность применения высокодозной химиотерапии с пересадкой аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, после которых продолжительность жизни увеличивается до 2 лет [14, 32]. В исследованиях было подтверждено, что добавление ритуксимаба вдвое увеличивает выживаемость, а комбинация ритуксимаба и доксорубицина увеличивает выживаемость более чем в три раза [10]. Положительный эффект ритуксимаба можно объяснить высокой биодоступностью препарата и повышенными концентрациями компле-

мента в просвете мелких сосудов [2]. Пациенты, у которых опухолевые клетки обнаруживаются в спинно-мозговой жидкости, недостаточно реагируют на курс химиотерапии R-СНОР из-за плохого проникновения данных лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, поэтому таким пациентам следует лечить, выбирая режимы, подобные тем, которые используют для терапии первичной или вторичной лимфомы ЦНС с использованием высоких доз метотрексата. Режимы интенсивности для ЦНС при системной химиотерапии могут быть полезны для пациентов с поражением ЦНС при первоначальном диагнозе [5]. Показатели ответа на лечение и медиана общей выживаемости для ВСБКЛ остаются неизменно низкими [3]. В таблице 2 показана средняя выживаемость пациентов в среднем (недель) и продолжительность жизни после установления диагноза (недель) в зависимости от вовлечения разных органов и показателей крови [33].

Исход ВСБКЛ затрудняется трудностями в получении своевременного диагноза. В 1994 году Di Giuseppe et al. сообщили, что медиана выживаемости без лечения составила 3 месяца для шести пациентов с диагнозом ВСБКЛ. В 2009 году Shimada et al. описали самую большую ретроспективную серию пациентов с ВСБКЛ, получавших химиотерапию и ритуксимаб, и продемонстрировали общую 2-летнюю выживаемость в 66% случаев [32]. Применение системной химиотерапии для

ВСБКЛ на ранней стадии может улучшить долгосрочную выживаемость [2, 10, 34-36].

Заключение

Особенные характеристики ВСБКЛ, включая отсутствие выраженной лимфоаденопатии и обычно агрессивное клиническое течение, приводят к задержке своевременного точного диагноза и летальным осложнениям. Но, зная особенности данной опухоли, можно предположить ВСБКЛ и назначить дополнительное обследование. При клинике паранеопластического синдрома (лихорадка неясного генеза, похудание, анорексия, интоксикация) и при отсутствии первичного очага нужно обратить внимание на ускоренное СОЭ, повышение ЛДГ до высоких цифр, β_2 -микроглобулина, повышение антител к рецепторам интерлейкина-2, необходимо провести случайную биопсию кожи из 3 мест (плечо, бедро, живот) с захватом дермы и подкожной клетчатки, при поражении легких — ТББЛ и, по возможности, ФДГ-ПЭТ/КТ. Установленный своевременно диагноз ВСБКЛ у пациентов хорошо поддается лечению (химиотерапия, пересадка стволовых клеток) и способствует увеличению продолжительности жизни.

Иванова С.Н.

<https://orcid.org/0000-0003-3959-6588>

Гладков С.А.

<https://orcid.org/0000-0003-4067-7801>

Бровков М.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-8541-7435>

Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Криволапов Ю.А., Иванюк А.В. Внутрисосудистая В-клеточная лимфома: описание случая // Вопросы онкологии. — 2003. — №6. — С. 743-747.
2. Ponzoni M., Campo E., Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks // Blood. — 2018. — Vol. 132, №15. — P. 1561-1567.
3. Gatter K.C., Warnke R.A. Intravascular large B-cell lymphoma // Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — 2001. — Vol. 1. — P. 177-178.
4. Kanda M., Suzumiya J., Ohshima K. et al. Intravascular large cell lymphoma: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic studies // Leukemia & lymphoma. — 1999. — Vol. 34, №5-6. — P. 569-580.
5. Shimada K. Treatment strategy for central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 467-472.
6. Mansueto G., Di Vito A., Belluono C. et al. A case of intravascular large B cell lymphoma: New clinical and immunohistochemical findings // Neuropathology. — 2016. — Vol. 36, №5. — С. 496-503.
7. Ferreri A.J., Campo E., Seymour J.F. et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the «cutaneous variant» // British journal of haematology. — 2004. — Vol. 127, №2. — С. 173-183.
8. Miura Y., Tsudo M. Fluorodeoxyglucose-PET/CT for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma // Mayo Clinic Proceedings. — Elsevier, 2010. — Vol. 85, №8. — P. e56-e57.
9. Zuckerman D., Seliem R., Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's «great imitator» // The oncologist. — 2006. — Vol. 11, №5. — С. 496-502.
10. Devitt K.A., Gardner J.A. Intravascular large B-cell lymphoma: The Great Imitator // Autopsy & case reports. — 2018. — Vol. 8, №4.
11. Cartron G., Dacheux L., Salles G. et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc γ R3 gene // Blood. — 2002. — Vol. 99, №3. — P. 754-758.
12. Niida T., Isoda K., Miyazaki K. et al. Pulmonary intravascular lymphoma diagnosed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided transbronchial lung biopsy in a man with long-term survival: a case report // Journal of medical case reports. — 2011. — Vol. 5, №1. — P. 295.

13. Srivali N., Pannu B.S., Iyer V.N. Isolated intravascular large B-cell lymphoma presenting with diffuse ground glass pulmonary infiltrates // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. — 2016. — Vol. 32, №1. — P. 366-367.

14. Young P., Massa M., Finn, B.C. et al. Intravascular lymphoma: Report of one case // Revista medica de Chile. — 2015. — Vol. 143, №8. — P. 1076-1080.

15. Okada A., Hirakawa R., Yamashita M. et al. Two cases of intravascular diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by transbronchial lung biopsy // The Journal of the Japanese Respiratory Society. — 2010. — Vol. 48, №10. — P. 779-785.

16. Namekawa M., Nakano I. Diagnosis of intravascular lymphoma: usefulness of random skin biopsies // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 451-458.

17. Takeshige T., Harada N., Sekimoto Y. et al. Pulmonary intravascular large B-cell lymphoma (IVLCL) disguised as an asthma exacerbation in a patient with asthma // Internal Medicine. — 2017. — Vol. 56, №14. — P. 1885-1891.

18. Yamashita H., Suzuki A., Takahashi Y. et al. Intravascular large B-cell lymphoma with diffuse FDG uptake in the lung by 18 FDG-PET/CT without chest CT findings // Annals of nuclear medicine. — 2012. — Vol. 26, №6. — P. 515-521.

19. Khojeini E.V., Song J.Y. Intravascular large B-cell lymphoma presenting as interstitial lung disease // Case reports in pathology. — 2014. — Vol. 2014.

20. Nakazato T., Sanada Y., Mihara A. et al. PET-negative pulmonary intravascular large B cell lymphoma diagnosed by a random transbronchial lung biopsy // Annals of hematology. — 2012. — Vol. 91, №5. — P. 811-812.

21. Bai X., Li X., Wan L. et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the kidney: a case report // Diagnostic pathology. — 2011. — Vol. 6, №1. — P. 86.

22. Yamada E., Ishikawa E., Watanabe R. et al. Random Skin Biopsies Before Brain Biopsy for Intravascular Large B-Cell Lymphoma // World neurosurgery. — 2019. — Vol. 121. — P. 364-369.

23. Fukushima A., Okada Y., Tanikawa T. et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure // Internal medicine. — 2003. — Vol. 42, №7. — P. 609-614.

24. Masaki Y., Miki M., Sakai T. et al. Intravascular large B-cell lymphoma: an important cause of fever of unknown origin // Brain and nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 435-441.

25. Asada N., Odawara J., Kimura S. et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma // Mayo Clinic Proceedings. — Elsevier, 2007. — Vol. 82, №7. — P. 1525-1527.

26. Borenstein S.H., Gerstle T., Malkin D. et al. The effects of prebiopsy corticosteroid treatment on the diagnosis of mediastinal lymphoma // Journal of pediatric surgery. — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 973-976.

27. Matea F., Alowami S., Bonert M. et al. Pulmonary Intravascular B-Cell Lymphoma with Angiotropism/Angioinvasion Mimicking Interstitial Lung Disease: A Clinical Dilemma and Potential Diagnostic Challenge // Case reports in hematology. — 2018. — Vol. 2018.

28. Nishizawa T., Saraya T., Ishii H. et al. Antemortem diagnosis with multiple random skin biopsies and transbronchial lung biopsy in a patient with intravascular large B-cell lymphoma, the so-called Asian variant lymphoma // BMJ case reports. — 2014. — Vol. 14. — P. 2013-2026.

29. Colavolpe C., Ebbo M., Trousse D. et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature // Hematological oncology. — 2015. — Vol. 33, №2. — P. 99-109.

30. Shiiba M., Izutsu K., Ishihara M. Early detection of intravascular large B-cell lymphoma by 18FDG-PET/CT with diffuse FDG uptake in the lung without respiratory symptoms or chest CT abnormalities // Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology. — 2014. — Vol. 2, №1. — P. 65.

31. Wagner T., Brechemier D., Dugert E. et al. Diffuse pulmonary uptake on FDG-PET with normal CT diagnosed as intravascular large B-cell lymphoma: a case report and a discussion of the causes of diffuse FDG uptake in the lungs // Cancer Imaging. — 2012. — Vol. 12, №1. — P. 7.

32. Shimada K., Kinoshita T., Naoe T. et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma // The lancet oncology. — 2009. — Vol. 10, №9. — P. 895-902.

33. Fonkem E., Lok E., Robison D. The natural history of intravascular lymphomatosis // Cancer Medicine. — 2014. — Vol. 3. — P. 1010-1024.

34. Chen L., Zhao X., Shi R. et al. Image Gallery: Intravascular large B-cell lymphoma presenting with generalized telangiectasia // British Journal of Dermatology. — 2017. — Vol. 177, №5. — P. 223-223.

35. Liu C., Lai N., Zhou Y., et al. Intravascular large B-cell lymphoma confirmed by lung biopsy // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2014. — 7. — P. 6301-6306.

36. Hashizume Y. Pathology of intravascular lymphoma // Brain Nerve. — 2011. — Vol. 63, №5. — P. 459-466.