

# Паранеопластические неврологические синдромы как мультидисциплинарная проблема

**Докладчик:**

Заведующий отделом экспериментальной хирургии,  
доцент кафедры детской и общей неврологии ФИПО  
ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский  
университет им. М. Горького»  
к.мед.н. Филимонов Дмитрий Алексеевич



*Институт неотложной и  
восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака*

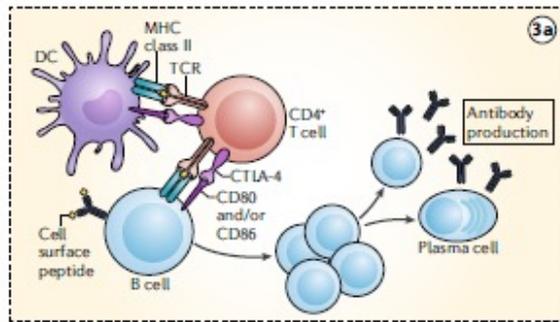
В недалеком прошлом проблема патологии нервной системы при новообразованиях рассматривалась как следствие или метастатического процесса, или токсического действия самой опухоли, примененной химиотерапии и радиотерапии.

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) - группа заболеваний, поражающих различные отделы нервной системы у онкологических больных и возникающих в результате аутоиммунных реакций, вызванных эктопической экспрессией нейрональных белков опухолевыми клетками.

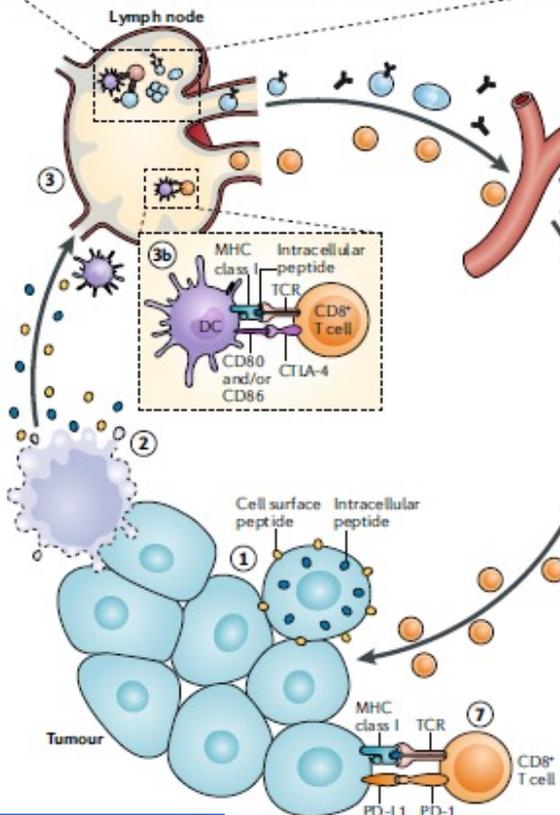


*Институт неотложной и  
восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака*

Шаг 3а. Пролиферация В-клеток и образование секретирующих антитела В-клеток памяти и плазматических клеток.

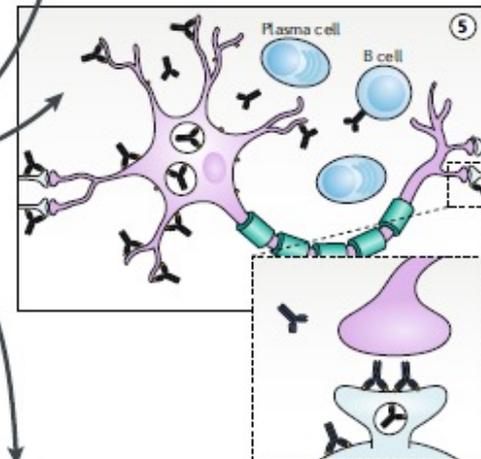
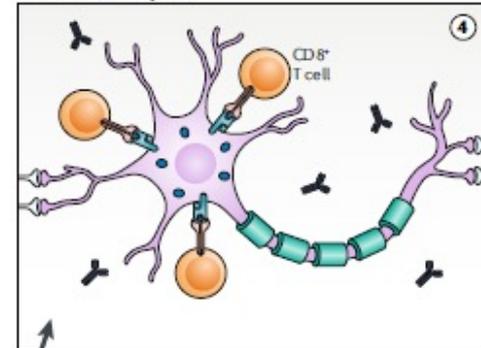


Шаг 2. Эти белки захватываются дендритными клетками и презентуются в регионарных лимфатических узлах клеткам адаптивной иммунной системы.

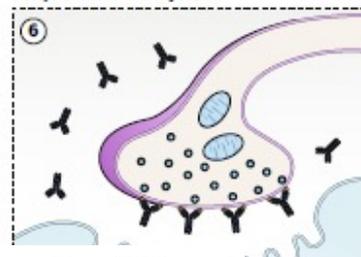


Шаг 1. Внутриклеточный или поверхностные белки, экспрессируемые в опухоли, высвобождаются при апоптозе

Central nervous system



Peripheral nervous system



Шаг 3б. ПНС, возникающие на внутриклеточными нейрональные антигены (онконейрональными антигенами) опосредуются цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8 +, **необратимо повреждающими ЦНС**

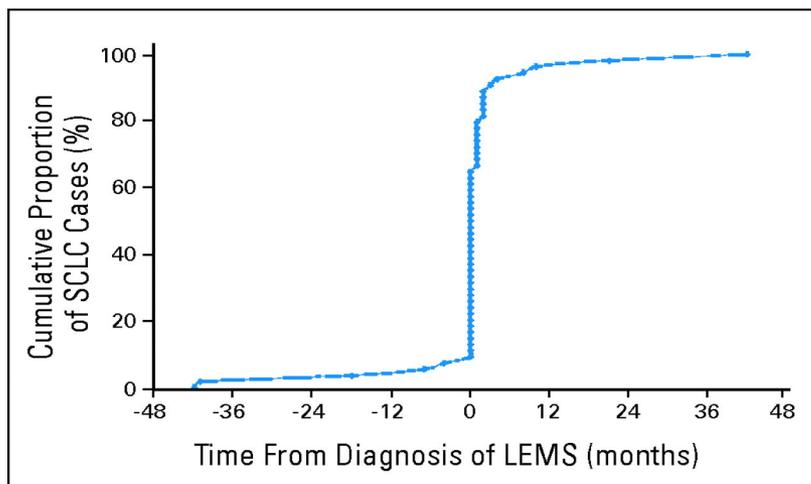
Шаг 4. В головном мозге или периферической НС аутоантитела связываются со своими мишенями на клеточной поверхности, вызывая структурные и функциональные изменения.



Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors  
 Francesc Graus, Josep Dalmau  
 Nat Rev Clin Oncol. 2019  
 Sep;16(9):535-548.

# Общая характеристика паранеопластических неврологических синдромом

1. Неврологические симптомы развиваются до выявления рака в 70% случаев, однако, высокотехнологичные методы обследования (ПЭТ-КТ всего организма) позволяют на этапе дебюта неврологического синдрома выявить неоплазию.



Например, при миастеническом синдроме Ламберта-Итона МКРЛ по данным ПЭТ-КТ обнаруживается у 92% пациентов в течение 3-х месяцев и у 96% в течение года



Published in: Maarten J. Titulaer; Paul W. Wirtz; Luuk N.A. Willems; Klaas W. van Kralingen; Peter A.E. Sillevs Smitt; Jan J.G.M. Verschuuren; *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:4276-4281.

DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5133

Copyright © 2008

**ИСКЛЮЧЕНИЕ:** для паранеопластической дегенерации мозжечка характерен дебют через несколько дней или недель после удаления опухоли молочной железы или яичника

# Общая характеристика паранеопластических неврологических синдромом

2. У пациентов с уже верифицированным опухолевым процессом развитие паранеопластических неврологических синдромов свидетельствует о высокой вероятности рецидива.
3. Течение паранеопластических неврологических синдромов обычно подострое, прогрессирующее. В течение нескольких месяцев развивается инвалидизирующий неврологический дефицит.
4. Вне зависимости от типа паранеопластического синдрома, только выявление онконевральных антител или антител к поверхностным антигенами нейрональных клеток свидетельствует о наличии первичного опухолевого процесса.
5. Выявление у онкологического больного паранеопластических антител еще не свидетельствует о наличии неврологического паранеопластического синдрома.

# Utilization Review of Paraneoplastic Neurological Syndrome Antibody Screening Panels: Experience at a Tertiary Academic Health Center



Positive and negative predictive values for identifying tumor.



Общая положительная прогностическая ценность (PPV) составила 3,57% (1/28), а отрицательная прогностическая ценность (NPV) составила **91,2%** (292/320); Чувствительность антител к выявлению опухоли составила **3,44%**, а специфичность - **91,5%**.

# Аутоантитела к внутриклеточным антигенам (онконейвральные АТ)

Антитело	Ведущий паранеопластический синдром	Частота ассоциации с опухолью (%)	Ассоциированный тип опухоли (%)
<b>Hu (ANNA1)</b>	Лимбический энцефалит, энцефаломиелит и/или сенсорная полиневропатия	>90	МКРЛ (75), НМКРЛ (10) внеторакальные опухоли (15)
<b>CRMP5 (CV2)</b>	энцефаломиелит и/или сенсомоторная полиневропатия	>90	МКРЛ (77), НМКРЛ (5), тимома (8) внеторакальные опухоли (10)
<b>SOX1</b>	Миастенический синдром Ламберта-Итона и паранеопластическая дегенерация мозжечка	>95	МКРЛ (93), НМКРЛ (4) внеторакальные опухоли (3)
<b>MAP1B (PCA2)</b>	энцефаломиелит и/или сенсомоторная полиневропатия	>90	МКРЛ (45), НМКРЛ (27) внеторакальные опухоли (28)
<b>Yo (PCA1)</b>	паранеопластическая дегенерация мозжечка	>90	Рак яичника (62), молочной железы (26) фаллопиевой трубы (12)
<b>Ri (ANNA2)</b>	Стволовой энцефалит, опсоклонус	>85	Рак молочной железы (51), легкого (30) и др.(19)
<b>Amphiphysin</b>	Синдром ригидного человека и энцефаломиелит и/или сенсомоторная невропатия	>80	МКРЛ (59), Рак молочной железы (35) и др.(6)
<b>Tr24</b>	паранеопластическая дегенерация мозжечка	>90	Ходжскинская лимфома
<b>Ma и/или Ma2</b>	Лимбический энцефалит и стволовой энцефалит	>90	Рак яичка(47), легких (17) и др. (36, в основном гастроинтестинальные опухоли)

## Аутоантитела к синапсам и поверхностным антигенам

Аутоантитело	Ведущий паранеопластический синдром	Частота ассоциации с опухолью (%)	Ассоциированный тип опухоли (%)
NMDAR	Анти-NMDA энцефалит	58	Тератома яичника
AMPA	Лимбический энцефалит (~60%) и нефокальный энцефалит (40%)	>50	Опухоли легкого (36), тимуса (32), молочной железы (20) и др. (12)
GABABR	Лимбический энцефалит (~90%) и церебеллярная атаксия, синдром опсоклонус-миоклонус и др. (10%)	>50	МКРЛ
mGluR5	нефокальный энцефалит	60	Ходжскинские лимфомы
P/Q- type VGCC	Миастенический синдром Ламберта-Итона и паранеопластическая мозжечковая дегенерация	50	МКРЛ

Review > Nat Rev Clin Oncol. 2019 Sep;16(9):535-548. doi: 10.1038/s41571-019-0194-4.

## Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors

Francesc Graus<sup>1</sup>, Josep Dalmau<sup>2 3 4</sup>



Локализация поражения	Классический ПНС	Неклассический ПНС
Мозг, черепные нервы и сетчатка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мозжечковая дегенерация,</li> <li>• лимбический энцефалит,               <ul style="list-style-type: none"> <li>• энцефаломиелит,                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром опсоклонус-миоклонус</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стволовой энцефалит,</li> <li>• оптический неврит,</li> <li>• опухоль-ассоциированная ретинопатия,</li> <li>• связанная с меланомой ретинопатия</li> </ul>
Спинной мозг		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром «ригидного человека»,               <ul style="list-style-type: none"> <li>• миелит,</li> </ul> </li> <li>• некротическая миелопатия,</li> <li>• синдром двигательного нейрона</li> </ul>
Нервно-мышечные синапсы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миастенический синдром Ламберта-Итона</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миастения</li> </ul>
Периферические нервы или мышцы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сенсорная нейропатия,</li> <li>• <b>хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дерматомиозит</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сенсомоторная полинейропатия,</li> <li>• нейропатия и парапротеинемия,               <ul style="list-style-type: none"> <li>• нейропатия с васкулитом,</li> </ul> </li> <li>• нейромиотония (синдром Исаакса),</li> <li>• вегетативная нейропатия, полимиозит,</li> <li>• острая некротическая миопатия</li> </ul>

# Эпидемиология

Длительное время считалось, что ПНС встречаются редко  
(1 случай на 10000 случаев рака – Posner, 2003)

## Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study

Alberto Vogrig<sup>1,2,3,4</sup> · Gian Luigi Gigli<sup>1,5,6</sup> · Samantha Segatti<sup>5</sup> · Elisa Corazza<sup>5</sup> · Alessandro Marini<sup>5</sup> ·  
Andrea Bernardini<sup>5</sup> · Francesca Valent<sup>7</sup> · Martina Fabris<sup>8</sup> · Francesco Curcio<sup>5,8</sup> · Francesco Brigo<sup>9,10</sup> ·  
Donatella Iacono<sup>11</sup> · Paolo Passadore<sup>12</sup> · Michele Rana<sup>13</sup> · Jérôme Honnorat<sup>2,3,4</sup> · Mariarosaria Valente<sup>1,5</sup>

Received: 29 August 2019 / Revised: 11 September 2019 / Accepted: 12 September 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019



## 9-летнее популяционное исследование в Италии

1 случай ПНС на 334 случая рака

Отмечен рост заболеваемости:

2009–2011 - 0.62/100,000 человеко-лет

2012–2014 - 0.81/100,000 человеко-лет

2015–2017 - 1.22/100,000 человеко-лет

2017–2019 - 4.37/100,000 человеко-лет

# ПНС в эру иммунотерапии рака

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) преобразовали прогноз некоторых видов опухолей, ранее считавшихся труднокурабельными.

Однако, усиливая иммунный ответ против опухоли, лечение ICI приводит к развитию иммунных побочных явлений (irAEs), в т.ч. поражающих нервную систему.

Частота встречаемости неврологических иммуно-опосредованных побочных явлений в клинических исследованиях составляет от 4,2 до 14%.

[N Engl J Med](#). Author manuscript; available in PMC 2017 Oct 19.

PMCID: PMC5648545

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS911937

[N Engl J Med](#). 2016 Nov 10; 375(19): 1845–1855.

PMID: [27717298](#)

Published online 2016 Oct 7. doi: [10.1056/NEJMoa1611299](#)

## **Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy**

4,2% (адьювантная терапия меланомы Ипилимумабом)

Review > [Ann Oncol](#). 2017 Feb 1;28(2):377-385. doi: [10.1093/annonc/mdw558](#).

## **Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature**

14% (двойная терапия меланомы Ипилимумабом и Ниволюмабом)

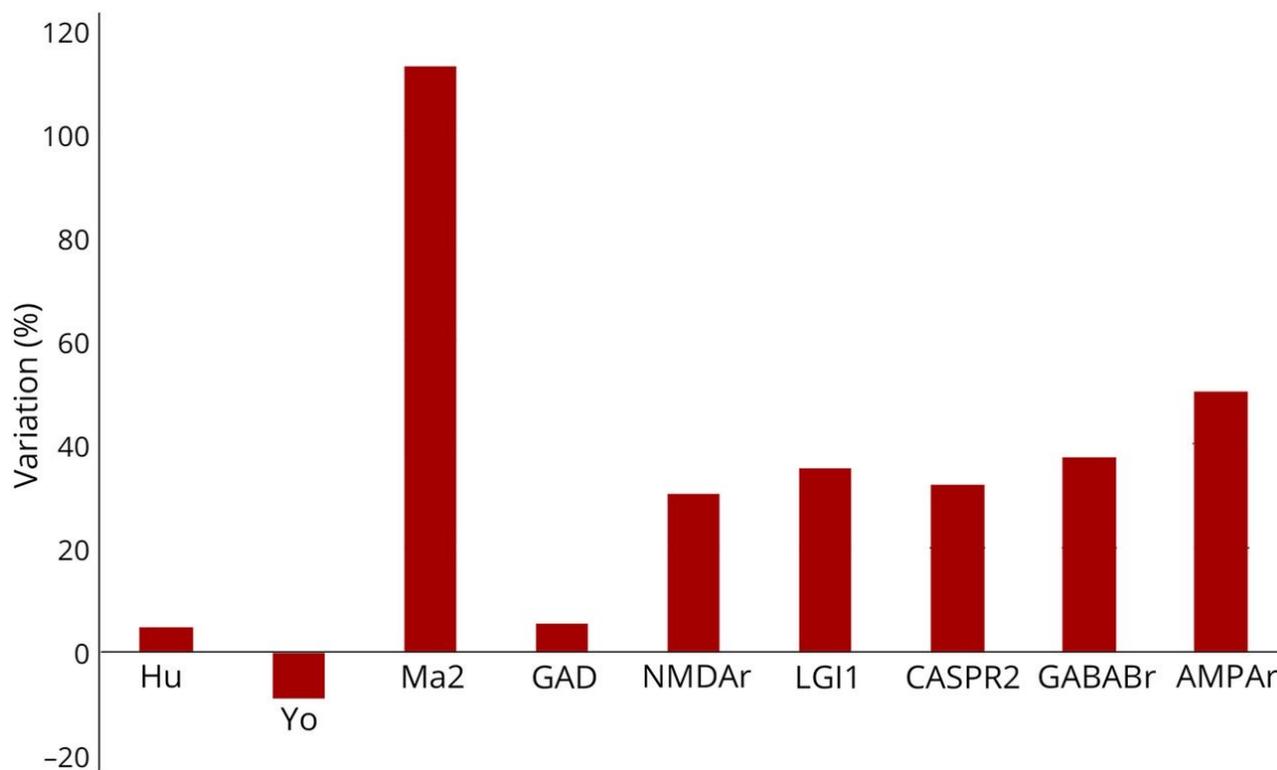
L Spain<sup>1</sup>, G Walls<sup>1</sup>, M Julve<sup>1</sup>, K O'Meara<sup>1</sup>, T Schmid<sup>1</sup>, E Kalaitzaki<sup>1</sup>, S Turajlic<sup>1 2</sup>, M Gore<sup>1</sup>, J Rees<sup>3</sup>, J Larkin<sup>1</sup>

40-60% пациентов имели побочные эффекты Grade 3 и выше

# Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors

Alberto Vogrig, Marine Fouret, Bastien Joubert, Géraldine Picard, Véronique Rogemond, Anne-Laurie Pinto, Sergio Muñiz-Castrillo, Maxime Roger, Judith Raimbourg, Charles Dayen, Laurianne Grignou, Maud Pallix-Guyot, Julien Lannoy, François Ducray, Virginie Desestret, Dimitri Psimaras, Jérôme Honnorat

**Доля вариаций в обнаружении антител между 2017 и 2018 годами по сравнению с 2015 и 2016 годами во Французском референтном центре паранеопластических неврологических синдромов**



# Neurologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors in Thoracic Malignancies

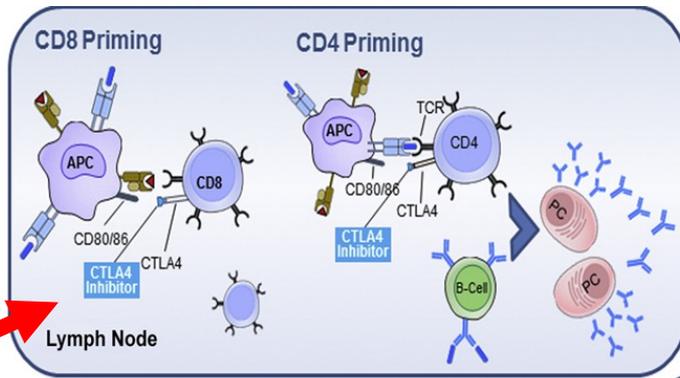
Elia Sechi, MD,<sup>a</sup> Anastasia Zekeridou, MD, PhD<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

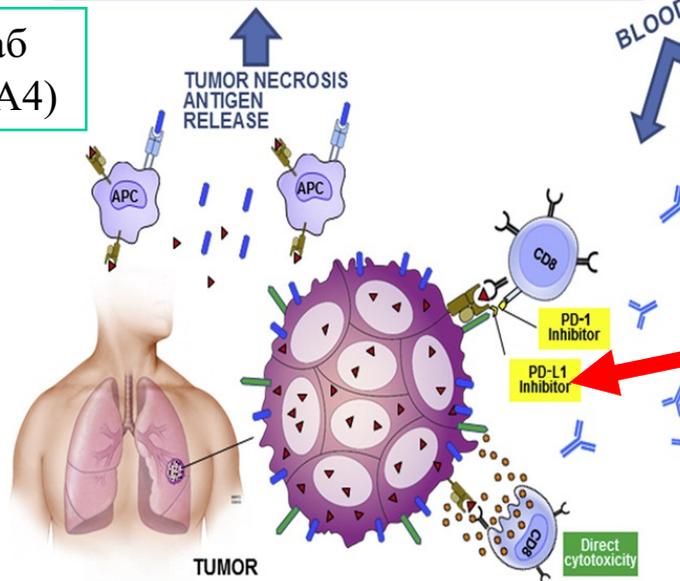
<sup>b</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Received 13 August 2020; revised 30 October 2020; accepted 5 November 2020

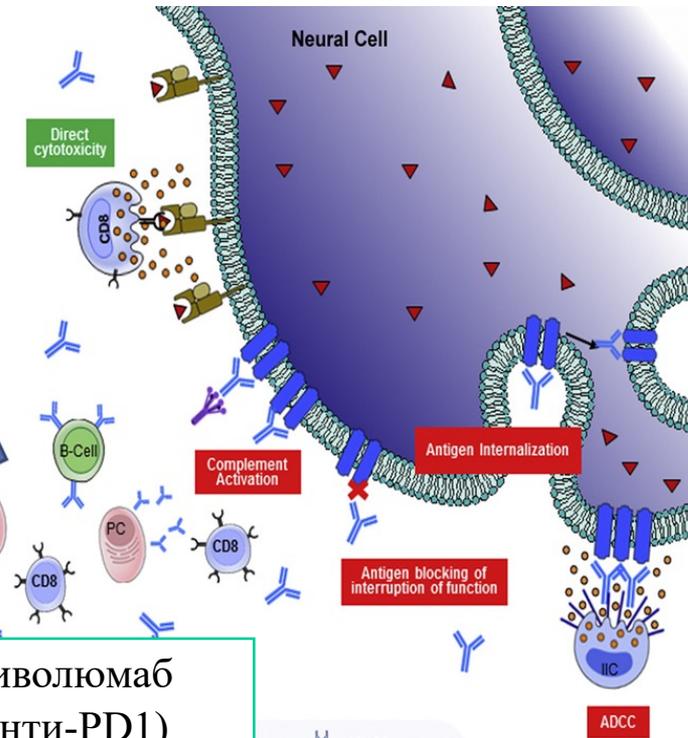
Available online - 11 November 2020



ипилимумаб  
(анти-CTLA4)



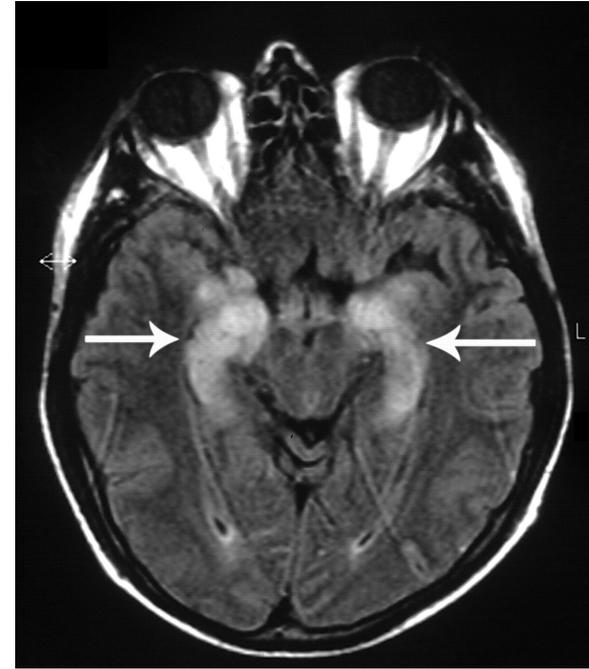
ниволюмаб  
(анти-PD1)



- antigen
- ◀ Intracellular antigen/peptide
- Y Antibody/B-cell receptor
- Y T-cell receptor
- Q C1q
- MHC2
- MHC1

# Лимбический энцефалит

- Является классическим ПНС, но в 60% случаев развивается у пациентов без опухоли
- **Сочетание лимбического энцефалита с анти-Hu антителами практически всегда свидетельствует о мелкоклеточном раке легкого (Alamowitch, S. et al., 1997)**
- Ведущий синдром – **нарушение кратковременной памяти** (пациенты не помнят события, произошедшие в интервал от нескольких минут до нескольких дней)
- Иногда сочетается с **эпилептическими приступами**
- Течение прогрессирующее с формированием деменции
- Лечение – пульс-терапия метилпреднизолоном и в/в человеческий иммуноглобулин в высоких дозах, циклофосфамид, ритуксимаб, **при наличии anti-Hu антител лечение малоэффективно.**



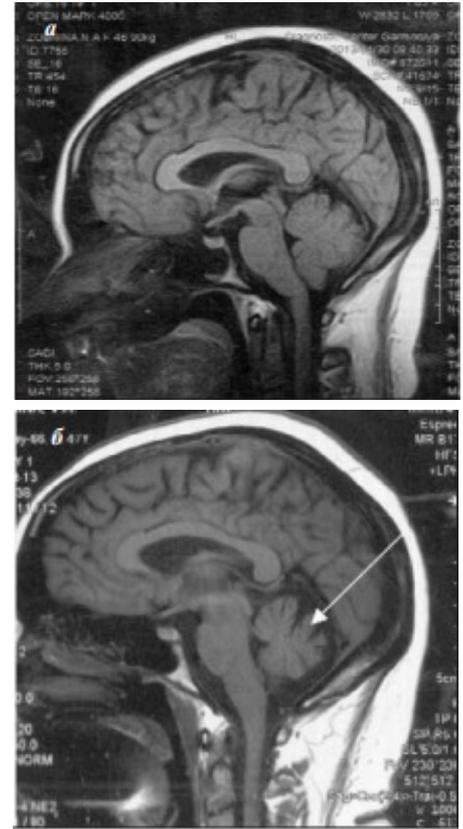
МРТ-критерии:  
двустороннее  
поражение гиппокампа

Graus, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 15, 391–404 (2016).



# Паранеопластическая мозжечковая дегенерация

- Частота – 2 случая на 1000 случаев рака.
- Большинство случаев ассоциированы с раком молочных желез и яичников.
- В 60% случаев развивается до обнаружения рака, в 40% случаев – через несколько недель после удавления опухоли.
- Ведущие симптомы - неустойчивая походка, в дальнейшем быстро переходящая в динамическую мозжечковую атаксию с двоением в глазах, нарушением речи и расстройством глотания. В некоторых случаях присоединяются расплывчатость зрения, осциллопсия и приходящий опсоклонус (патологическое хаотичное скачкообразное движение глаз во всех направлениях).
- Через 4-10 мес. развивается инвалидизирующий дефицит.
- Лечение: ВВИГ, в/в 400–1000 мг/сут, максимальная доза – 2–3 г/сут, метилпреднизолон в/в до 1 г/сут, плазмаферез, циклофосфамид 2 мг/кг в сутки внутрь, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в капельно медленно



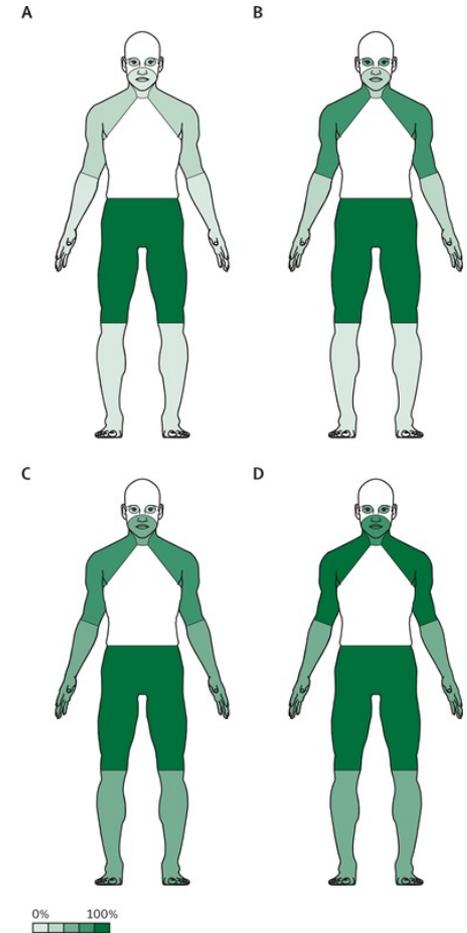
МРТ: уменьшение размеров полушарий мозжечка с увеличением их складчатости

Н.А.  
Шнайдер,  
2014



# Миастенический синдром Ламберта-Итона (LEMS)

- Частота – встречается в 3% случаев у пациентов с МКРЛ (реальная заболеваемость вероятно выше)
- Большинство случаев связаны с МКРЛ, но встречается при раке молочных желез, желудка, простаты, почек и др.
- Выявление SOX1-антител практически всегда свидетельствует о МКРЛ
- Возникает вследствие синтеза АТ к потенциалозависимым кальциевым каналом P/Q-типа, которые препятствуют пресинаптическому высвобождению ацетилхолина в нервно-мышечном соединении.
- Ведущий синдром – миастенический, нарастающая при нагрузке мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей в сочетании с вегетативными расстройствами (ксеростомия, эректильная дисфункция, тахикардия)
- Лечение: 3,4-диаминопиридин, преднизолон, азатиоприн, лечение основного заболевания.
- Разработана Датско-Английская шкала (DELTA-P) для прогнозирования наличия опухоли у пациента с LEMS



Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies

Maarten J Titulaer, Bethan Lang, Jan J G M Verschuuren



# Энтерическая нейропатия

- Синоним – хроническая интестинальная псевдообструкция, паранеопластический гастроинтестинальный парез
- Наиболее часто встречается при раке легкого, а также при раке желудка, пищевода, поджелудочной железы
- Возникает вследствие избирательного поражения межмышечный нервных сплетений тонкой кишки (Ауэрбахово сплетение) антителами класса anti-Hu
- Ведущие синдромы – псевдоахалазия, гастропарез, псевдообструкция. Жалобы – тошнота, рвота, абдоминальные боли.
- Ответ на иммуносупрессивную терапию слабый.



GE Portuguese Journal of Gastroenterology. 2014;21:254-7

## CLINICAL CASE

DOI: 10.1016/j.jpge.2014.07.002

Open Access

Chronic intestinal pseudo-obstruction as an expression of inflammatory enteric neuropathy

Rita Pimentela,

, Marta Salgado, Maria João

Magalhães, Ana Accarinob,

Isabel Pedrotoa

DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.155>

Review articles

## A Review of Paraneoplastic Syndromes in Gastrointestinal Tumors



# Паранеопластический энцефаломиелит

- Характеризуется вовлечением нескольких отделов нервной системы.
- Результаты патологоанатомических исследований демонстрируют воспалительные инфильтраты на нескольких уровнях, включая лимбическую систему, ствол мозга, мозжечок, спинной мозг, ганглии задних корешков и сплетения кишечника.
- Сочетается с сенсорной нейронопатией.
- Ассоциирован с МКРЛ (аутоантитела Nu или CRMP) и, реже, с опухолями яичек (аутоантитела Ma).
- Редко разрешается при иммуносупрессивной терапии.



Guilmot, A., van Pesch, V., Duprez, T., & Jacquerye, P. (2020). Paraneoplastic encephalomyelitis revealing burned-out seminoma. *Acta Neurologica Belgica*. doi:10.1007/s13760-020-01447-7



### **Достоверный диагноз ПНС:**

1. Классический синдром ПНС и злокачественное новообразование, проявляющееся в течение 5 лет после диагностики ПНС.

2. Неклассический синдром, который **регрессирует или существенно улучшается после лечения злокачественного новообразования** без сопутствующей иммунотерапии, притом, что для данного синдрома не характерны спонтанные ремиссии.

3. **Неклассический синдром с любыми ОНАТ и злокачественным новообразованием**, которое проявляется в течение 5 лет после диагностики паранеопластической нейропатии.

4. Неврологический синдром (классический и неклассический) **со специфическими ОНАТ (к антигенам Hu, Yo, CV2, Ma2, амфифизину)** в отсутствие установленного злокачественного новообразования.

### **Вероятный диагноз ПНС:**

1. Классический синдром в отсутствие ОНАТ или установленного злокачественного новообразования, но при высоком риске онкологического заболевания

2. Паранеопластический синдром (классический или неклассический) с недостаточно изученными ОНАТ (к антигенам Tr, Zic4, mGluR1 и др.) в отсутствие установленного злокачественного новообразования.

3. Неклассический синдром в отсутствие ОНАТ при наличии злокачественного новообразования, установленного в течение 2 лет после диагностики паранеопластической нейропатии.

# Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management

Michelle F. Devine, Naga Kothapalli, Mahmoud Elkhoory, Divyanshu Dubey 

First Published February 1, 2021 | Review Article |  Check for updates

<https://doi.org/10.1177/1756286420985323>



Drug	Route (dose)	Mechanism of action	Adverse effects	Monitoring
Intravenous methyl prednisone (IVMP)	IV (1000 mg for 3–5 days then weekly for 6–12 weeks)	Inhibits NF-KB main pathway in inflammation by release of cytokines required for aggregation of B and T cells.	Hyperglycemia, osteoporosis, avascular necrosis, adrenal failure, immunosuppression predisposing to infections, GI ulcers.	For chronic steroid therapy, we recommend: A) Bone density screening and prophylaxis with supplemental calcium and vitamin D. Bisphosphonates can be considered if appropriate. B) Gastritis prophylaxis with PPI or H2 antagonist. C) <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia prophylaxis with Trimethoprim/sulfamethoxazole, dapson, or pentamidine.
Intravenous immunoglobulins (IVIG)	IV (0.4 mg/kg daily for 3–5 days, then weekly for 6–12 weeks)	Binds pathogenic autoantibodies, inhibits complement cascade.	Hypercoagulability, anaphylaxis if there is IgA deficiency, autoimmune hemolytic anemia, renal failure, acute tubular necrosis, pulmonary edema.	Consider checking for IgA deficiency before infusion. Due to the high risk of thrombotic events, use with caution in patients with prior DVT or pulmonary embolism. Due to potential for renal toxicity, monitor for tubular necrosis and renal failure.
Plasma exchange (PLEX)	IV	Removes autoantibodies, cytokines, and complement cascades thereby reducing inflammation.	Risk of infections and pneumothorax due to central line placement for the infusions.	Electrolytes, fibrinogen. Primarily used as adjunctive therapy along with other modalities, but can be used as monotherapy as well.

DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; H2, histamine-H2 receptor; IV, intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulins; IVMP, intravenous methyl prednisone; NF-KB, nuclear factor kappa B; PLEX, plasma exchange; PPI, proton pump inhibitor.

\*There are limited studies evaluating treatment efficacy for paraneoplastic neurological syndromes. Treatment is largely based on expert opinion. This discussion focuses on how our practice approaches such cases with brief mentions of alternative agents that may be used.

Table 4. Common first-line immunotherapies.\*

Article Copyright © 2021 Authors, Source DOI: [10.1177/1756286420985323](https://doi.org/10.1177/1756286420985323). See content reuse guidelines at: [sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

# Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management

Michelle F. Devine, Naga Kothapalli, Mahmoud Elkhooly, Divyanshu Dubey 

First Published February 1, 2021 | Review Article |



<https://doi.org/10.1177/1756286420985323>



Drug	Route (dose)	Mechanism of action	Adverse effects	Monitoring
Mycophenolate mofetil	Oral (start at 500 mg twice per day. If tolerated, then increase to 1000 mg twice per day. Typical goal dose: 2000 mg per day).	Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase required for synthesis of nucleotides thus inhibiting proliferation of T and B cells.	GI distress, increased predisposition to infections including CMV, skin malignancy, CNS lymphoma, cytopenia. Due to the high risk of neural tube defects in 1st trimester or pregnancy, recommend advising women to avoid pregnancy.	Baseline CBC, creatinine, pregnancy test. After initiation, check CBC weekly for 1 month, then every 2 weeks for 2 months, then monthly for indefinitely.
Azathioprine	Oral (start at 1.5 mg/kg/day. If tolerated, increase to 2 mg/kg/day. Further increases in dose depend on the MCV or monitoring results. Typical goal dose: 2–3 mg/kg/day).	Inhibits purine synthesis thus preventing proliferation of T and B cells.	Cytopenias, hypersensitivity reactions, rarely liver damage and pancreatitis.	Baseline CBC, creatinine, LFT, TPMT assay, pregnancy test. After initiation, check CBC and LFT weekly for 1 month, then every 2 weeks for 2 months, then monthly for indefinitely.
Methotrexate	Oral (15–25 mg weekly).	Folic acid analog, acts by inhibiting DHFR preventing purine, pyrimidine synthesis thus inhibiting DNA synthesis and cell proliferation.	Cytopenias, hepatotoxicity.	Baseline CBC, creatinine, LFT, pregnancy test. Monitor CBC, creatinine, and LFT every 2–4 weeks for 3 months, then every 8–12 weeks for 3 months, then every 3 months while on therapy.
Rituximab	IV (Initial loading dose: 1000 mg once, followed by another 1000 mg dose 2 weeks later. Maintenance dosing: 1000 mg every 6 months).	Antibody that binds to CD-20 causing B-cell apoptosis. Also has complement and antibody-mediated cytotoxicity causing depletion of B cells.	Hypersensitivity reactions, fever cytopenias, reactivation of prior viral infections such as hepatitis or PML.	Check baseline pregnancy test, hepatitis-B serology, and tuberculosis serology. Consider checking baseline hepatitis-C serology. During rituximab treatment, can consider checking CD19 lymphocyte subset starting at 5–6 months post infusion if used to guide redosing decisions.
Cyclophosphamide	IV (0.6–1.0 g/m <sup>2</sup> monthly for 6 months) Oral (Typical dosing: 2 mg/kg, dosing based on GFR).	Alkylating agent that causes irreversible DNA cross-linking preventing proliferation of cells.	Hemorrhagic cystitis, nausea/vomiting, cardiotoxicity, secondary malignancy like AML, bladder cancer, cytopenias, alopecia sterility (recommend discussion of sperm/egg banking prior to initiation). Mesna can be used prophylactically to prevent hemorrhagic cystitis.	Check baseline CBC, creatinine, LFT, pregnancy test. During treatment, monitor CBC and urinalysis weekly for 1 month, then every 2 weeks for 2 months, then monthly while on treatment.

AML, acute myeloid leukemia; CBC, complete blood count; CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; DHFR, dihydrofolate reductase; GFR, glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; LFT, liver function tests; TPMT, thiopurine methyltransferase.

\*There are limited studies evaluating treatment efficacy for paraneoplastic neurological syndromes. Treatment is largely based on expert opinion. This discussion focuses on how our practice approaches such cases with brief mentions of alternative agents that may be used.

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства, полученные в ходе эпидемиологических и клинических исследований, свидетельствующие о дальнейшем росте числа иммунно-опосредованных неврологических осложнений онкопатологии.

Данный факт связан как с увеличением продолжительности жизни у онкологических пациентов, так и с все более возрастающей ролью иммунотерапии рака.

С момента внедрения понятия «мультидисциплинарный подход» в середине 80-х годов данная концепция эволюционировала и вышла далеко за пределы взаимодействия «хирург-радиолог-химиотерапевт».

Накопленные данные о патологии нервной системы, реализующейся через опухоль-ассоциированные иммунные механизмы, позволяют прогнозировать возрастающую роль неврологов в составе мультидисциплинарной команды в различные фазы лечения пациента с неоплазией.



# ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Донецк

ГОО ВПО «Донецкий Национальный  
медицинский университет им. М. Горького»,  
кафедра детской и общей неврологии



Благодарю за внимание!

Филимонов Дмитрий Алексеевич  
[neuro.dnmu@gmail.com](mailto:neuro.dnmu@gmail.com)  
[d.filimonov@iursdon.ru](mailto:d.filimonov@iursdon.ru)

