

## Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, Е.Н. Воропаева<sup>2</sup>, В.С. Карпова<sup>1</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>3</sup>, Д.А. Рзаев<sup>4</sup>, В.В. Ступак<sup>5</sup>, А.В. Калиновский<sup>4</sup>, Е.К. Ужакова<sup>4</sup>, А.А. Марченко<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>6</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Современные подходы, используемые для прогнозирования рецидива диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с поражением центральной нервной системы (ЦНС), нуждаются в совершенствовании. Сведения отечественных исследований о частоте и клинико-лабораторных характеристиках первичной ДВККЛ ЦНС и вторичного поражения ЦНС при системной ДВККЛ фрагментарны и не позволяют оценить общую картину.

**Ц е л ь .** Оценка на территории сибирского мегаполиса данных по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих первичную лимфому ЦНС (ПЛЦНС) и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, а также валидация на данной выборке международного прогностического индекса – ЦНС (МПИ-ЦНС).

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Группу исследования составили 47 чел. с ПЛЦНС и 35 с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС при системной ДВККЛ, группу сравнения – 202 пациента с ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

**Р е з у л ь т а т ы .** Все пациенты с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ относились к группам среднего и высокого риска ( $p = 0.007$ ) по МПИ-ЦНС, что подтверждает его прогностическую ценность. К факторам риска вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в анализируемой выборке относились статус ECOG 2 и более, инфицированность ВИЧ, возраст старше 60 лет, хронические болезни почек в анамнезе, наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы, а также высокая экспрессия Ki-67 более чем в 75 % опухолевых клеток, иммуногистохимический подтип опухоли nonGCB и наличие анемии. При оценке характеристик клинического течения заболевания был выявлен ряд особенностей первичного и вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ. В частности, в отношении общей выживаемости группа пациентов с ПЛЦНС имела более благоприятный прогноз ( $p = 0.051$ ).

**З а к л ю ч е н и е .** Результаты исследования подтверждают значимость МПИ-ЦНС в качестве инструмента в работе врача-гематолога для определения группы пациентов, нуждающихся в профилактике рецидива ДВККЛ в ЦНС. Новые данные о более высокой частоте хронических заболеваний почек, артериальной гипертензии и патологии питовидной железы в группе пациентов с ПЛЦНС требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, риск, рецидив.

**Образец цитирования:** Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Нечунаева И.Н., Рзаев Д.А., Ступак В.В., Калиновский А.В., Ужакова Е.К., Марченко А.А. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132

Поступила в редакцию 21.09.2022  
Прошла рецензирование 07.10.2022  
Принята к публикации 27.10.2022

Автор, ответственный за переписку  
Карпова Виктория Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: vicka-34@ngs.ru

Received 21.09.2022  
Revised 07.10.2022  
Accepted 27.10.2022

Corresponding author  
Victoria S. Karpova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: vicka-34@ngs.ru

## Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma

T.I. Pospelova<sup>1</sup>, E.N. Voropaeva<sup>2</sup>, V.S. Karpova<sup>1</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>3</sup>, D.A. Rzaev<sup>4</sup>, V.V. Stupak<sup>5</sup>, A.V. Kalinovskiy<sup>4</sup>, E.K. Uzhakova<sup>4</sup>, A.A. Marchenko<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 2, City Hematology Center, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup>Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup>Ya.L. Tsviyun Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia

<sup>6</sup>State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Current approaches used to predict the recurrence of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with involvement of the central nervous system (CNS) need to be improved. Data from national studies on the incidence and clinical and laboratory characteristics of primary CNS DLBCL and secondary CNS involvement in systemic DLBCL are fragmentary and do not allow us to assess the overall picture.

**A i m .** An assessment on the territory of the Siberian metropolis of data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and secondary CNS involvement, as well as validation of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI) on this sample.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** The study group consisted of 47 patients with PCNSL and 35 with secondary CNS involvement in systemic DLBCL, the comparison group consisted of 202 patients with DLBCL without CNS involvement.

**R e s u l t s .** All patients with secondary CNS involvement in DLBCL belonged to the medium and high risk groups ( $p = 0.007$ ) according to the CNS-IPI, which confirms its prognostic value. The risk factors for secondary CNS involvement in DLBCL were ECOG performance status  $\geq 2$ , HIV infection, age over 60 years, a history of chronic kidney disease,  $\geq 2$  extranodal sites, and high expression of Ki-67 ( $>75\%$  positive tumor cells), non-GCB subtype of lymphoma, and presence of anemia. When assessing the characteristics of the clinical course of the disease, a number of peculiarities of the primary and secondary CNS involvement in DLBCL were identified. In particular, in terms of overall survival, the PCNSL group had a more favorable prognosis ( $p = 0.051$ ).

**C o n c l u s i o n .** The results of the study confirm the importance of the CNS-IPI as a tool of a hematologist to determine the group of patients needing prevention of recurrence of DLBCL in the CNS. New data on a higher incidence of chronic kidney disease, arterial hypertension and thyroid disorders in the group of patients with PCNSL require further study.

**Keywords:** central nervous system, diffuse large B-cell lymphoma, risk, relapse.

**Citation example:** Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S., Nechunaeva I.N., Rzaev D.A., Stupak V.V., Kalinovskiy A.V., Uzhakova E.K., Marchenko A.A. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132

### ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) представлены 2 основными группами: вторичное поражение ЦНС при системной лимфоме и первичные лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) [1].

Частота вторичного поражения ЦНС у пациентов с лимфомами значительно варьирует в зависимости от гистологического подтипа: общий риск рецидива в ЦНС при агрессивных неходжкинских лимфомах составляет 2–27 %, тогда как пациенты с лимфомой Ходжкина подвержены очень низкому риску (0.5 %) [2].

### INTRODUCTION

Central nervous system (CNS) lymphomas are represented by 2 main groups: secondary CNS involvement in systemic lymphoma and primary CNS lymphoma (PCNSL) [1].

The incidence of secondary CNS involvement in patients with lymphomas varies significantly depending on the histological subtype: the overall risk of relapse of CNS involvement in aggressive non-Hodgkin's lymphomas is 2–27%, while patients with Hodgkin's lymphoma are at a very low risk (0.5%) [2].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенной формой неходжкинских лимфом, на долю которой во всем мире приходится около 49 % случаев неоплазий В-клеточного происхождения [3]. Улучшение подходов системной терапии ДВККЛ, достигнутое в последние годы, обеспечивает более высокую выживаемость и «дожитие» пациентов до рецидива в ЦНС. В эпоху применения ритуксимаба рецидив в ЦНС развивается у 4–5 % пациентов с лимфомой, что является крайне неблагоприятным событием в течении заболевания. И если ранее преобладающими являлись менингеальные варианты, то в последние годы большинство рецидивов ДВККЛ в ЦНС вовлекают паренхиму головного мозга [4]. Случаются как изолированные рецидивы ДВККЛ в ЦНС, так и рецидивы в ЦНС, предшествующие системному возобновлению опухоли. Более того, известно, что в подавляющем большинстве случаев поражение ЦНС при ДВККЛ развивается в первые полгода с момента диагностики опухоли, в том числе на фоне проводимого лечения [4, 5].

При ПЛЦНС опухоль локализуется в паренхиме спинного или головного мозга, мягких мозговых оболочках или тканях глаза без признаков ее распространения за пределы ЦНС. Этот подтип составляет приблизительно 1 % всех неходжкинских лимфом, заболеваемость им выше среди иммунологически скомпрометированных пациентов. Интересно, что в подавляющем числе случаев ПЛЦНС представлена морфологическим вариантом ДВККЛ [1].

Сведения о частоте и клинико-лабораторных характеристиках первичной ДВККЛ ЦНС и вторичного поражения ЦНС при системной ДВККЛ получены преимущественно в западных странах, тогда как данные из развивающихся стран ограничены [6]. Отечественные сведения о ДВККЛ с вовлечением ЦНС фрагментарны и не позволяют оценить общую картину. Они представлены единичными сообщениями, большинство из которых посвящены ПЛЦНС и представляют собой описания клинических случаев [1, 7–10].

В подавляющем большинстве работ подчеркивается необходимость поиска эффективных методов профилактики вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ. Нерешенной задачей является также индивидуализированный выбор терапии ДВККЛ как в момент клинической манифестации рецидива с вовлечением нервной системы, так и при санации ЦНС на досимптомных этапах [11].

Кроме того, опубликованные в последние годы работы свидетельствуют о том, что совре-

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common form of non-Hodgkin's lymphomas, accounting for about 49% of B-cell neoplasia worldwide [3]. Improvement in the approaches to the systemic therapy for DLBCL achieved in recent years provides a higher survival rate and survival time to the relapse of lymphoma in the CNS. In the rituximab era, relapse to the CNS develops in 4–5% of patients with lymphoma, which is a dramatically unfavorable event in the course of the disease. And if earlier meningeal variants were predominant, then in recent years, most DLBCL recurrences in the CNS involve the brain parenchyma [4]. There occur both isolated relapses of DLBCL in the CNS, and relapses in the CNS that precede the systemic tumor recurrence. Moreover, it is known that in the majority of cases, CNS involvement in DLBCL develops in the first six months after the diagnosis of the tumor, including in the midst of the ongoing treatment [4, 5].

In PCNSL, the tumor is localized in the spinal cord or brain parenchyma, the pia mater or eye tissues with no signs of extension beyond the CNS. This subtype accounts for approximately 1% of all non-Hodgkin's lymphomas and is more common in immunocompromised patients. Interestingly, in the majority of cases, PCNSL is represented by a morphological variant of DLBCL [1].

Information on the incidence and clinical and laboratory characteristics of primary CNS DLBCL and secondary CNS involvement in systemic DLBCL has been obtained mainly from Western countries, while data from developing countries are limited [6]. Domestic data on the CNS involvement in DLBCL are fragmentary and do not allow us to assess the overall picture. They are represented by single reports, most of which are devoted to PCNSL and are descriptions of clinical cases [1, 7–10].

The vast majority of works emphasize the need to find effective methods for preventing secondary CNS involvement in DLBCL. An unresolved problem is also a person-oriented choice of DLBCL therapy both during the clinical manifestation of relapse with involvement of the central nervous system, and during sanitation of the CNS at presymptomatic stages [11].

In addition, studies published in recent years indicate that current approaches used to predict relapse of DLBCL with CNS involvement need to be refined. To date, there has not been a clearly defined high-risk patient population requiring CNS relapse prevention, despite the additional toxicity of therapy.

The use of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI), based on the use of a number of

менные подходы, используемые для прогнозирования рецидива ДВККЛ с поражением ЦНС, нуждаются в уточнении. До настоящего времени четко не определена популяция пациентов высокого риска, требующая проведения профилактики рецидива поражения ЦНС, несмотря на дополнительную токсичность терапии.

Применение международного прогностического индекса – ЦНС (МПИ-ЦНС), основанного на использовании ряда клинико-лабораторных факторов риска (возраст старше 60 лет, III и IV стадии заболевания, общесоматический статус ECOG 2 и более, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, наличие 2 и более экстранодальных очагов поражения, а также вовлечение почек и надпочечников), дает возможность стратифицировать больных ДВККЛ на группы низкого, среднего и высокого риска вовлечения ЦНС [12]. При этом прогностическое значение МПИ-ЦНС, применяемого большинством исследователей с целью отбора пациентов для профилактического лечения рецидивов ДВККЛ в ЦНС, не всегда воспроизводится [13, 14], что говорит о необходимости его дальнейшей валидации на различных выборках.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка на территории сибирского мегаполиса данных по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих первичную лимфому ЦНС и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, а также валидация на данной выборке международного прогностического индекса – ЦНС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 82 пациента старше 18 лет, которые с 2011 по 2022 г. проходили лечение в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна», ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» и Городском гематологическом центре г. Новосибирска. Из них мужчины и женщины составили 36 и 46 чел. соответственно. Средний возраст больных группы исследования –  $55.97 \pm 13.13$  года. У 47 чел. (57.32 %) была выявлена ПЛЦНС, гистологический вариант ДВККЛ и у 35 (42.68 %) – вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС при ДВККЛ.

В качестве группы сравнения были взяты 202 пациента с системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС, из них 77 мужчин и 125 женщин, средний возраст –  $53.2 \pm 18.5$  года.

clinical and laboratory risk factors (age over 60 years, stages III and IV of the disease, ECOG performance status  $\geq 2$ , increased levels of serum lactate dehydrogenase (LDH),  $\geq 2$  extranodal sites, as well as the kidneys and adrenal glands involvement), makes it possible to stratify patients with DLBCL into groups of low, medium and high risk of CNS involvement [12]. At the same time, the predictive value of the CNS-IPI, which is used by most researchers to select patients for the prophylactic treatment of DLBCL recurrence in the CNS, is not always reproduced [13, 14], which indicates the need for its further validation on various samples.

## AIM OF THE RESEARCH

An evaluation on the territory of the Siberian metropolis of data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with primary CNS lymphoma and secondary CNS involvement, as well as validation of the CNS-International Prognostic Index (CNS-IPI) on this sample.

## MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of 82 patients over 18 years of age who were treated in the Ya.L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Federal Center of Neurosurgery and City Hematology Center of Novosibirsk. Among them there were 36 men and 46 women, respectively. The mean age of patients in the study group was  $55.97 \pm 13.13$  years. In 47 patients (57.32%) the PCNSL was diagnosed, a histological variant of DLBCL, and in 35 (42.68%) – the secondary CNS involvement in DLBCL.

The comparison group included 202 patients with systemic DLBCL without CNS involvement, 77 of them were men and 125 were women, the mean age of  $53.2 \pm 18.5$  years.

All patients were diagnosed in accordance with the 2017 World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues based on histological examination and immunohistochemical staining of tumor biopsy samples [15]. At the stage of verification of the diagnosis, all patients underwent general clinical examinations, the stages of the disease were established using ultrasound, computed tomography (CT), X-ray examination, bone biopsy from the iliac wing, diagnostic lumbar puncture, and also in some patients (if there were indications and the ability to perform) positron emission tomography – computed tomography (PET/CT), according to the Russian clinical guidelines.

Всем больным диагноз был поставлен в соответствии с действующими критериями Всемирной организации здравоохранения 2017 г. на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли [15]. На этапе верификации лимфомы всем больным проводились общеклинические исследования, устанавливались стадии заболевания с применением ультразвукового метода, компьютерной томографии (КТ), рентгенологического исследования, трепанобиопсии крыла подвздошной кости, диагностической люмбальной пункции, а также у части пациентов (при наличии показаний и возможности выполнить) позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), согласно Российским клиническим рекомендациям.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association) 2000 г. и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine) 1999 г. Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением программ STATISTICA v.10.0 и Excel 2016. Вычисляли абсолютные и относительные частоты признаков. При сравнении частот использовался стандартный критерий  $\chi^2$  Пирсона, а также точный критерий Фишера при абсолютных значениях частот признаков в группе менее 5. Для оценки количественных показателей использовали вычисление средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения. Для оценки изучаемых признаков в качестве факторов риска вовлечения ЦНС при системной ДВККЛ было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В расчетах общей выживаемости началом мониторинга считался момент верификации диагноза, событием – смерть от любой причины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Сравнение ПЛЦНС и ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС

По данным анализа клинической характеристики пациентов в группе лимфом с вторичным вовлечением ЦНС в сравнении с ПЛЦНС на момент диагностики заболевания статистически значимо чаще встречались пациенты старше 60 лет (85.7 против 55.3 %,  $p = 0.004$ ) и больные с

The study was performed in accordance with the 2000 Declaration of Helsinki of the World Medical Association and the 1999 Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Statistical processing of the obtained data was carried out using STATISTICA v.10.0 and Microsoft Excel 2016. The absolute and relative frequencies of characteristics were calculated. When comparing frequencies, the Pearson's  $\chi^2$  test was used, as well as the Fisher's exact test with absolute values of the frequencies of characteristics in the group less than 5. To assess quantitative indicators, the calculation of the arithmetic mean (M) and its standard deviation was used. To assess the studied characteristics as risk factors for CNS involvement in systemic DLBCL, the odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (CI). In the calculation of overall survival, the start of monitoring was considered the moment of verification of the diagnosis, the event was death from any cause.

## RESULTS

### Comparison of PCNSL and DLBCL with secondary CNS involvement

According to the analysis of the clinical characteristics of patients in the group of lymphomas with secondary CNS involvement, in comparison with the PCNSL group, at the time to diagnosis of the disease, patients over 60 years (85.7% vs. 55.3%,  $p = 0.004$ ) and patients with ECOG performance status  $\geq 2$  (91.4% vs. 72.3%,  $p = 0.031$ ) statistically significant predominated. Also, in this group, symptoms of tumor intoxication were more often observed (54.5% vs. 19.0%,  $p < 0.001$ ). High and intermediate-high risk according to the IPI (3–5) were 85.7% of patients with secondary CNS involvement in DLBCL, while only 57.4% ( $p = 0.006$ ) in the PCNSL group ( $p = 0.006$ ) (Table 1). Of note, all patients with secondary CNS involvement in DLBCL were at moderate or high risk of relapsed CNS lymphoma according to the CNS-IPI.

Among the comorbidities in patients from the PCNSL group, arterial hypertension was detected 2.2 times more often than in the DLBCL group with secondary CNS involvement (74.5% vs. 34.3%, ( $p < 0.001$ )), and there was also a trend towards differences in the incidence of detection of diffuse and nodular goiter and chronic kidney disease (14.9% vs. 2.9%,  $p = 0.070$  and 40.4% vs. 2.9%,  $p = 0.095$ , respectively) (see Table 1).

общесоматическим статусом 2 и выше по шкале ECOG (91.4 против 72.3 %,  $p = 0.031$ ). Также в данной группе чаще отмечались симптомы опухолевой интоксикации (54.5 против 19.0 %,  $p < 0.001$ ). Высокий и промежуточный/высокий риск по МПИ (3–5 баллов) имели 85.7 % пациентов с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ, тогда как в группе пациентов с ПЛЦНС – лишь 57.4 % ( $p = 0.006$ ) (табл. 1). Следует отметить, что все пациенты с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ имели средний или высокий риск рецидива лимфомы в ЦНС согласно прогностическому индексу МПИ-ЦНС.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов из группы ПЛЦНС в 2.2 раза чаще, чем в группе ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС, выявлялась артериальная гипертензия (74.5 против 34.3 %, ( $p < 0.001$ )), а также отмечалась тенденция к различиям по частоте выявления диффузного узлового зоба и хронических заболеваний почек (14.9 против 2.9 %,  $p = 0.070$  и 40.4 против 2.9 %,  $p = 0.095$  соответственно) (см. табл. 1).

Неврологическая симптоматика при первичном и вторичном вовлечении ЦНС в опухолевый процесс при ДВККЛ в целом была схожая. Наиболее часто отмечалась общемозговая симптоматика (головные боли, тошнота, рвота), реже – неврологические дефициты, соответствующие локализации очагов поражения (табл. 2). Вместе с тем в группе ПЛЦНС отмечалась выраженная тенденция к большей частоте регистрации генерализованного судорожного синдрома ( $p = 0.061$ ), парезов конечностей ( $p = 0.052$ ), а также головокружения ( $p = 0.089$ ), нарушения речи ( $p = 0.064$ ), эмоционально-волевых ( $p = 0.095$ ) и когнитивных нарушений ( $p = 0.063$ ).

Анализ лабораторно-инструментальных показателей (табл. 3) свидетельствовал о том, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) значимо чаще ( $p < 0.001$ ) регистрировалось в группе больных ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС – 71.4 и 37.0 % против 25.0 и 0 % соответственно. Также в группе вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ у пациентов отмечалась тенденция к более частому развитию анемии ( $p = 0.083$ ) и тромбоцитопении ( $p = 0.059$ ) в сравнении с больными ПЛЦНС.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований как для первичной ДВККЛ ЦНС, так и лимфомы с вторичным вовлечением ЦНС были характерны выраженная пролиферативная активность злокачественных кле-

Neurological symptoms in primary and secondary CNS involvement in DLBCL were generally similar. Brain manifestations (headaches, nausea, vomiting) were the most common, and neurological deficits corresponding to the sites of involvement were less common (Table 2). At the same time, in the PCNSL group, there was an expressed trend towards a higher frequency of generalized seizures ( $p = 0.061$ ), limb paresis ( $p = 0.052$ ), as well as dizziness ( $p = 0.089$ ), speech disorders ( $p = 0.064$ ), emotional and volitional disorders ( $p = 0.095$ ), and cognitive impairments ( $p = 0.063$ ).

Analysis of laboratory and clinical data (Table 3) indicated that an increase in the level of C-reactive protein (CRP) and alkaline phosphatase (AP) was significantly more frequent ( $p < 0.001$ ) in DLBCL patients with secondary CNS involvement – 71.4% and 37.0% vs. 25.0% and 0%, respectively. Also, in the group of secondary CNS involvement in DLBCL, patients showed a tendency to more frequent development of anemia ( $p = 0.083$ ) and thrombocytopenia ( $p = 0.059$ ), in comparison with PCNSL patients.

According to histological examination and immunohistochemical staining, both primary DLBCL of the CNS and lymphoma with secondary CNS involvement were characterized by expressed tumor cell proliferation (high expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells), as well as the predominance of non-GCB subtype of lymphoma (Table 3) according to the protocol of Hans et al. [16].

According to neuroimaging data (Table 2), a solitary tumor site was detected in PCNSL in more than half of the cases (57.4%), while in secondary CNS involvement in DLBCL, it was detected only in a third of patients (31.4%,  $p = 0.020$ ).

When analyzing the nature of the CNS involvement, the following features were revealed: according to magnetic resonance imaging patients with lesions of brain matter in PCNSL, more than half of the cases had perifocal edema (61.7%) and midline shift (59.6%), in DLBCL patients with secondary CNS involvement, these indicators were only 17.4% ( $p < 0.001$ ) and 21.7% ( $p = 0.003$ ), respectively. The mean tumor volume in PCNSL was  $59.3 \pm 72.6 \text{ cm}^3$  vs.  $15.9 \pm 19.3 \text{ cm}^3$  ( $p < 0.004$ ) for secondary CNS involvement in DLBCL.

Leptomeningeal forms were diagnosed mainly in the group of patients with secondary CNS involvement meninges (51.4% vs. 6.4%,  $p < 0.001$  in PCNSL), and in most cases they were isolated ( $p = 0.031$ ), while in single cases lesion of the meninges in PCNSL were always combined with lesion of brain matter (see Table 2).

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДВККЛ, абс. (%)  
**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with DLBCL, abs. (%)

Параметр Parameter	Системная ДВККЛ Systemic DLBCL (n = 202) (1)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (2)	Вторичное поражение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (3)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$	ОШ <sub>1-3</sub> (95% ДИ) OR <sub>1-3</sub> (95% CI)
Пол / Sex:				0.273	0.833	0.539	-
мужской / male	77/202 (38.1)	22/47 (46.8)	14/35 (40.0)				
женский / female	125/202 (61.9)	25/47 (53.2)	21/35 (60.0)				
Возраст старше 60 лет Age over 60 years	75/202 (37.1)	26/47 (55.3)	30/35 (85.7)	0.023	<0.001	0.004	10.2 (3.8; 27.3)
В-симптомы / B symptoms	139/202 (68.8)	9/47 (19)	18/35 (54.5)	<0.001	0.107	<0.001	-
Стадия по Ann Arbor Ann Arbor stage:				0.005	0.013	1	-
I-II	31/202 (15.3)	0	0				
III-IV	171/202 (84.7)	47/47 (100)	35/35 (100)				
ЕСОГ-статус 2 и более ECOG performance status $\geq 2$	82/202 (40.6)	34/47 (72.3)	32/35 (91.4)	<0.001	<0.001	0.031	15.6 (4.6; 52.7)
Экстранодальные поражения $\geq 2$ $\geq 2$ extranodal sites	39/202 (19.3)	-	18/35 (51.4)	-	<0.001	-	4.4 (2.1; 9.4)
МПИ, баллы / IPI, points:				0.575	0.007	0.006	3.7 (1.4; 9.9)
0-2	77/202 (38.1)	20/47 (42.6)	5/35 (14.3)				
3-5	125/202 (61.9)	27/47 (57.4)	30/35 (85.7)				
Поражение почек/надпочечников Kidney/adrenal gland involvement	6/202 (2.9)	-	3/35 (8.5)	-	0.143	-	-
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	65/202 (32.2)	-	7/35 (20.0)	-	0.149	-	-
МПИ-ЦНС, баллы CNS-IPI, points:							
0-1	25/202 (12.4)	-	0/35 (0)	-	0.028	-	2.7 (1.3; 5.6)
2-3	105/202 (52.0)	-	14/35 (40.0)	-	0.191	-	
4-6	72/202 (35.6)	-	21/35 (60.0)	-	0.007	-	
Инфекции / Infections:							
ВИЧ / HIV	2/202 (1.0)	2/47 (4.3)	4/35 (11.4)	0.109	<0.001	0.218	12.9 (2.3; 73.4)
ВГС/ВГВ   ВНС/НВВ	12/202 (5.9)	3/47 (6.4)	1/35 (2.9)	0.909	0.406	0.464	-
Сопутствующие заболевания Concomitant conditions:							
ЗНО / MNs	11/202 (5.4)	9/47 (19.1)	2/35 (5.7)	0.002	0.949	0.078	-
ОНМК / ACVA	4/202 (2.0)	2/47 (4.2)	0/35 (0)	0.360	0.402	0.217	-
АИЗ / AIDs	3/202 (1.5)	1/47 (2.1)	0/35 (0)	0.753	0.469	0.386	-
ДУЗ / DNG	6/202 (2.9)	7/47 (14.9)	1/35 (2.9)	<0.001	0.971	0.070	-
СД / DM	20/202 (9.9)	8/47 (17.0)	4/35 (11.4)	0.165	0.783	0.479	-
ГБ / HD	70/202 (34.6)	35/47 (74.5)	12/35 (34.3)	<0.001	0.191	<0.001	-
ИБС / ICD	23/202 (11.4)	9/47 (19.1)	4/35 (11.4)	0.153	0.995	0.344	-
ХБП / CKD	12/202 (5.9)	19/47 (40.4)	8/35 (22.9)	<0.001	<0.001	0.095	4.7 (1.8; 12.5)

Примечание. ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ОШ – отношение шансов; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; МПИ – международный прогностический индекс; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС/ВГВ – вирусные гепатиты С и В соответственно; ЗНО – злокачественные новообразования; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АИЗ – аутоиммунные заболевания; ДУЗ – диффузный узловой зоб; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хронические болезни почек.

Note. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; OR – odds ratio; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IPI – International Prognostic Index; HIV – human immunodeficiency virus; VHC/HBV – viral hepatitis C and B, respectively; MNs – malignant neoplasms; ACVA – acute cerebrovascular accident; AID – autoimmune diseases; DNG – diffuse and nodular goiter; DM – diabetes mellitus; HD – hypertensive disease; ICD – ischemic coronary disease; CKD – chronic kidney disease.

**Таблица 2.** Характер поражения ЦНС при ДВККЛ в группе исследования, абс. (%)  
**Table 2.** The nature of CNS involvement in DLBCL in the study group, abs. (%)

Параметр / Parameter	Вся группа Whole group (n = 82)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (1)	Вторичное вовлечение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (2)	P <sub>1-2</sub>
Характер поражения ЦНС / The nature of CNS involvement:				
солитарный / solitary	38/82 (46.3)	27/47 (57.4)	11/35 (31.4)	0.020
множественный / multiple	22/82 (26.8)	20/47 (42.6)	12/35 (34.3)	0.448
Поражение оболочек мозга, из них / Lesions to the meninges, of which:				
лептоменингеальный тип / leptomeningeal type	21/82 (25.6)	3/47 (6.4)	18/35 (51.4)	<0.001
смешанный тип / mixed type	12/21 (57.1)	0/3 (0)	12/18 (66.7)	0.031
9/21 (42.9)	3/3 (100.0)	6/18 (33.3)		
Локализация поражений / Localization:				
доли ГМ, из них / brain lobes, of which:				
лобная / frontal	33/82 (40.2)	23/47 (48.9)	10/35 (28.6)	0.063
теменная / parietal	27/82 (32.9)	21/47 (44.7)	6/35 (17.1)	0.009
височная / temporal	16/82 (19.5)	11/47 (23.4)	5/35 (14.3)	0.303
затылочная / occipital	12/82 (14.6)	7/47 (14.9)	5/35 (14.3)	0.939
желудочки ГМ / brain ventricles	10/82 (12.1)	7/47 (14.9)	3/35 (8.6)	0.387
мозолистое тело / corpus callosum	8/82 (9.8)	5/47 (10.6)	3/35 (8.6)	0.756
пинеальная/гипофизарная область   pineal/pituitary region	2/82 (2.4)	1/47 (2.1)	1/35 (2.9)	0.833
мозжечок/мосто-мозжечковая область cerebellum/pontocerebellar region	18/82 (21.9)	10/47 (28.6)	8/35 (22.9)	0.865
мост / pons cerebelli	5/82 (6.1)	4/47 (8.5)	1/35 (2.9)	0.290
средний мозг / midbrain	6/82 (7.3)	4/47 (8.5)	2/35 (5.7)	0.631
таламус / thalamus	9/82 (10.9)	8/47 (17.0)	1/35 (2.9)	0.043
ЧМН / cranial nerves	4/82 (4.9)	0/47 (0)	4/35 (11.4)	0.018
спинной мозг / spinal cord	5/82 (6.1)	0/47 (0)	5/35 (14.3)	0.008
МРТ-признаки опухоли / MRT signs of tumor:				
перифокальный отек / perifocal edema	33/70 (47.1)	29/47 (61.7)	4/23 (17.4)	<0.001
дислокация срединных структур / midline shift	33/70 (47.1)	28/47 (59.6)	5/23 (21.7)	0.003
гидроцефалия / hydrocephalus	7/70 (10.0)	5/47 (10.6)	2/23 (6.1)	0.476
<i>Клинические проявления ЦНС / Clinical manifestations of the CNS</i>				
Нарушение сознания / Impairment of consciousness	9/80 (11.3)	7/47 (14.9)	2/33 (6.1)	0.219
Головные боли / Headache	46/80 (57.5)	26/47 (55.3)	20/33 (60.6)	0.638
Тошнота/рвота   Nausea/vomiting	17/80 (21.3)	9/47 (19.1)	8/33 (24.2)	0.584
Галлюцинации / Hallucinations	4/80 (5.0)	2/47 (4.3)	2/33 (6.1)	0.716
Внутричерепная гипертензия / Intracranial hypertension	–	–	–	–
Эмоционально-волевые нарушения / Emotional and volitional disorders	11/80 (13.8)	9/47 (19.1)	2/33 (6.1)	0.095
Головокружение / Dizziness	43/80 (53.8)	29/47 (61.7)	14/33 (42.4)	0.089
Когнитивные нарушения / Cognitive impairments	18/80 (22.5)	14/47 (29.8)	4/33 (12.1)	0.063
Нарушение речи / Speech disorder	15/80 (18.8)	12/47 (25.5)	3/33 (9.1)	0.064
Парезы/параличи   Paresis/palsy of:				
конечностей / extremities	32/80 (40.0)	23/47 (48.9)	9/33 (27.3)	0.052
мимической мускулатуры / mimic muscles	12/80 (15)	5/47 (10.6)	7/33 (21.2)	0.193
Нарушение чувствительности / Sensory disturbance	12/80 (15.0)	7/47 (14.9)	5/33 (15.2)	0.975
Мозжечковые симптомы / Cerebellar disorders	16/80 (20.0)	12/47 (25.5)	4/33 (12.1)	0.140
Нарушение работы ЧМН / Cranial nerve disorders:				
глазодвигательные нарушения / oculomotor disorders	10/80 (12.5)	4/47 (8.5)	6/33 (18.2)	0.198
нарушение зрения / visual impairment	21/80 (26.3)	12/47 (25.5)	9/33 (27.3)	0.862
снижение слуха / hearing loss	3/80 (3.8)	1/47 (2.1)	2/33 (6.1)	0.363
нарушение обоняния / smell disorder	1/80 (1.3)	1/47 (2.1)	0/33 (0)	0.400
Нарушение функции тазовых органов / Dysfunction of the pelvic organs	4/80 (5.0)	2/47 (4.2)	2/33 (6.1)	0.716
Судороги в конечностях / Seizures in the limbs	3/80 (3.8)	2/47 (4.2)	1/33 (3.0)	0.777
Судороги генерализованные / Seizures generalized	12/80 (15.0)	10/47 (28.6)	2/33 (6.1)	0.061

Примечание. ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ГМ – головной мозг; ЧМН – черепно-мозговые нервы, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; MRT – magnetic resonance tomography.

**Таблица 3.** Результаты лабораторно-инструментальных исследования у пациентов с ДВККЛ, абс. (%)  
**Table 3.** Results of laboratory and clinical studies in patients with DLBCL, abs. (%)

Параметр / Parameter	Системная ДВККЛ DLBCL (n = 202) (1)	ПЛЦНС PCNSL (n = 47) (2)	Вторичное вовлечение ЦНС Secondary CNS involvement (n = 35) (3)	$P_{1-2}$ $P_{1-3}$ $P_{2-3}$	ОШ <sub>1-3</sub> (95% ДИ) OR <sub>1-3</sub> (95% CI)
Анемия / Anemia:	63/202 (31.2)	14/47 (29.8)	17/35 (48.6)	0.852 0.045 0.083	2.1 (1.0; 4.3)
легкая степень / mild	52/63 (82.5)	14/14 (100)	15/17 (53.6)	0.092	–
средняя степень / moderate	7/63 (11.1)	0/14 (0)	2/17 (7.1)	0.573	
тяжелая степень / severe	4/63 (6.3)	0/14	0/17	0.185	
Тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ Thrombocytopenia < $150 \times 10^9/\text{л}$	39/202 (19.3)	3/46 (6.5)	5/28 (17.9)	0.037 0.855 0.059	–
СОЭ выше лабораторной нормы Accelerated ESR	146/202 (72.3)	17/42 (40.5)	14/24 (58.3)	<0.001 0.156 0.163	–
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	102/202 (50.5)	9/39 (23.1)	12/29 (41.4)	0.002 0.359 0.107	–
Уровень СРБ выше лабораторной нормы Increased CRP	91/202 (45.0)	8/32 (25.0)	15/21 (71.4)	0.033 0.022 <0.001	–
Уровень ЛДГ выше лабораторной нормы Increased LDH	123/202 (60.9)	9/30 (30.0)	12/28 (42.9)	0.002 0.070 0.309	–
Уровень ЩФ выше лабораторной нормы Increased AP	60/202 (29.7)	0/40 (0)	10/27 (37.0)	<0.001 0.438 <0.001	–
Экспрессия Ki-67 в более чем 75 % клеток High expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells)	27/202 (13.4)	23/35 (65.7)	12/25 (48.0)	<0.001 <0.001 0.171	6.0 (2.5; 14.5)
Подтип по Hans et al. Subtype according to Hans et al.:					
GCB	32/202 (15.9)	2/47 (4.3)	6/35 (17.2)	0.038 0.847 0.052	–
non-GCB	38/202 (18.8)	15/47 (31.9)	15/35 (42.8)	0.049 0.002 0.309	3.2 (1.5; 6.9)
неспецифический / nonspecific	132/202 (65.3)	30/47 (63.8)	14/35 (40.0)	– – 0.131	–

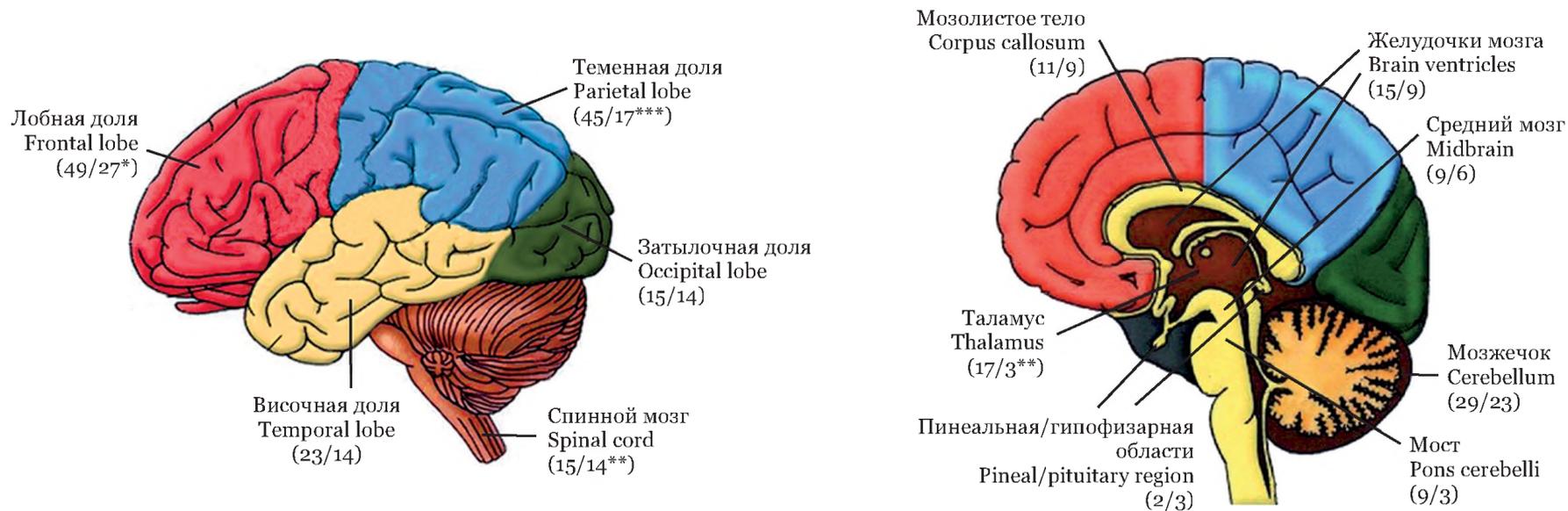
Примечание. ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичные лимфомы центральной нервной системы; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; GCB – germinal center B cells (клетки зародышевого центра лимфоузла).

Note. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary CNS lymphoma; OR – odds ratio; CI – confidence interval; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; AP – alkaline phosphatase; GCB – germinal center cells of the lymph node.

ток (высокая экспрессия Ki-67 в более чем 75 % клеток), а также преобладание nonGCB подтипа опухоли (см. табл. 3), определенного по протоколу Hans et al. [16].

По данным нейровизуализации (см. табл. 2) солитарный опухолевый очаг выявлялся при ПЛЦНС более чем в половине случаев (57.4 %), тогда как при вторичном поражении ЦНС при ДВККЛ – лишь у трети больных (31.4 %,  $p = 0.020$ ).

All cases of lesions of the spinal cord and cranial nerves were in the group of patients with secondary CNS involvement in DLBCL – 14.3% ( $p = 0.008$ ) and 11.4% ( $p = 0.018$ ), respectively, while in PCNSL there was a higher incidence of lesions of the parietal and frontal lobes of the brain (44.7% vs. 17.1%,  $p = 0.009$  and 48.9% vs. 28.6%,  $p = 0.063$ , respectively), as well as the thalamus (17.0% vs. 2.9%,  $p = 0.043$ ) (Table 2, Fig. 1).



**Рис. 1.** Локализация и частота (%) поражений структур головного и спинного мозга у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой группы исследования (при первичных лимфомах ЦНС / при вторичном поражении ЦНС) (\* $p = 0.063$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ )

**Fig. 1.** Localization and frequency (%) of lesions of the structures of the brain and spinal cord in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma (with primary CNS lymphomas / with secondary CNS involvement) (\* $p = 0.063$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ )

При анализе характера поражения ЦНС были выявлены следующие особенности: по данным МРТ-исследования пациентов с очаговыми поражениями вещества мозга при ПЛЦНС более чем в половине случаев имели место перифокальный отек (61.7 %) и дислокация срединных структур (59.6 %), для ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС данные показатели составили всего 17.4 % ( $p < 0.001$ ) и 21.7 % ( $p = 0.003$ ) соответственно. Средний объем опухоли при ПЛЦНС составил  $59.3 \pm 72.6 \text{ см}^3$  против  $15.9 \pm 19.3 \text{ см}^3$  ( $p < 0.004$ ) при вторичном поражении ЦНС при ДВККЛ.

Лептоменингеальные формы были диагностированы в основном в группе пациентов с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС (51.4 против 6.4 %,  $p < 0.001$  при ПЛЦНС), и в большинстве случаев они носили изолированный характер ( $p = 0.031$ ), тогда как в единичных наблюдениях поражения оболочек мозга при ПЛЦНС всегда сочетались с поражением вещества головного мозга (см. табл. 2).

Все случаи поражения спинного мозга и черепно-мозговых нервов приходились на группу больных с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ – 14.3 % ( $p = 0.008$ ) и 11.4 % ( $p = 0.018$ ) соответственно, тогда как при ПЛЦНС отмечалась большая частота поражения теменной и лобной долей головного мозга (44.7 против 17.1 %,  $p = 0.009$  и 48.9 против 28.6 %,  $p = 0.063$  соответственно), а также таламуса (17.0 против 2.9 %,  $p = 0.043$ ) (см. табл. 2, рис. 1).

### **Сравнение ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС**

Выявлено, что при ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС большая часть больных на момент диагностики заболевания были старше 60 лет (85.7 %), а также имели статус ECOG 2 и более (91.4 %), тогда как в группе ДВККЛ без поражения ЦНС такие пациенты составили лишь около трети случаев (37.1 %,  $p < 0.001$  и 40.6 %,  $p < 0.001$  соответственно). Все пациенты первой группы имели III и IV стадии заболевания на этапах верификации диагноза, тогда как при системной лимфоме без вовлечения ЦНС частота выявления локализованных стадий (I–II) составила 15.3 %,  $p = 0.013$ . Следует отметить также, что пациенты с ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в 2 раза чаще ( $p < 0.001$ ) имели хронические болезни почек (см. табл. 1).

Статистически значимые различия между группами ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС

### **Comparison of DLBCL with secondary CNS involvement and systemic DLBCL without CNS involvement**

It was found that in DLBCL with secondary CNS involvement, most of the patients at the time of diagnosis of the disease were older than 60 years (85.7%), and also had ECOG performance status  $\geq 2$  (91.4%), while in the DLBCL group without CNS involvement, such patients were only about a third of cases (37.1%,  $p < 0.001$  and 40.6%,  $p < 0.001$ , respectively). All patients of the first group had stages III and IV of the disease at the moment of the diagnosis verification, while in systemic lymphoma without CNS involvement, the frequency of detection of limited-stage (I–II) disease was 15.3%,  $p = 0.013$ . It should also be noted that DLBCL patients with secondary CNS involvement were twice as likely ( $p < 0.001$ ) to have chronic kidney disease (see Table 1).

Statistically significant differences between the groups of DLBCL with secondary CNS involvement and systemic DLBCL without CNS involvement were also observed in the frequency of detection of 2 or more extranodal sites of tumor growth (51.4% vs. 19.3%,  $p < 0.001$ ), HIV infection (11.4% vs. 1.0%,  $p < 0.001$ ), high risk groups according to the IPI (3–5) (85.7% vs. 61.9%,  $p = 0.007$ ), anemia (48.6% vs. 31.2%,  $p = 0.045$ ), increased CRP level (71.4% vs. 45.0%,  $p = 0.022$ ) (see Tables 1 and 3).

Immunohistochemistry of the substrate of DLBCL with secondary CNS involvement revealed high proliferative activity 3.9 times more often ( $p < 0.001$ ), and 2.3 times more often the tumor ( $p = 0.002$ ) belonged to the non-GCB subtype compared to systemic DLBCL (see Table 3).

Thus, in the analyzed cohort, the following clinical characteristics can be attributed to potential risk factors for the development of CNS involvement in systemic DLBCL (see Tables 1 and 3): age over 60 years (OR = 10.2, 95% CI (3.8; 27.3)), ECOG performance status  $\geq 2$  (OR = 15.6, 95% CI (34.6; 52.7)),  $\geq 2$  extranodal sites (OR = 4.4, 95% CI (2.1; 9.4)), high and intermediate/high risk groups according to the IPI (OR = 3.7, 95% CI (1.4; 9.9)), presence of chronic kidney disease (OR = 4.7, 95% CI (1.8; 12.5)). Among the laboratory parameters, these include HIV infection (OR = 12.9, 95% CI (2.3; 73.4)), the presence of anemia (OR = 2.1, 95% CI (1.0; 4.3)), high expression of Ki-67 (>75% positive tumor cells) (OR = 6.0, 95% CI (2.5; 14.5)), as well as the of non-GCB subtype of DLBCL (OR = 3.2, 95% CI (1.5; 6.9)).

The analysis of the distribution of patients into risk groups, according to the CNS-IPI, showed that in the group with secondary CNS involvement in

наблюдались также по частоте выявления 2 и более экстранодальных очагов опухолевого роста (51.4 против 19.3 %,  $p < 0.001$ ), ВИЧ-инфекции (11.4 против 1.0 %,  $p < 0.001$ ), неблагоприятных групп прогноза по МПИ (3–5 баллов) (85.7 против 61.9 %,  $p = 0.007$ ), анемического синдрома (48.6 против 31.2 %,  $p = 0.045$ ), повышения уровня СРБ (71.4 против 45.0 %,  $p = 0.022$ ) (см. табл. 1 и 3).

При иммуногистохимическом исследовании субстрата ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в 3.9 раза чаще ( $p < 0.001$ ) определялась высокая пролиферативная активность и в 2.3 раза чаще опухоль ( $p = 0.002$ ) относилась к подтипу nonGCB, в сравнении с системными ДВККЛ (см. табл. 3).

Таким образом, в анализируемой выборке к потенциальным факторам риска развития вовлечения ЦНС при системной ДВККЛ (см. табл. 1 и 3) можно отнести следующие клинические характеристики: возраст старше 60 лет (ОШ = 10.2, 95% ДИ (3.8; 27.3)), статус ECOG 2 и более (ОШ = 15.6, 95% ДИ (34.6; 52.7)), наличие 2 и более экстранодальных очагов опухоли (ОШ = 4.4, 95% ДИ (2.1; 9.4)), группы высокого и промежуточного/высокого риска согласно МПИ (ОШ = 3.7, 95% ДИ (1.4; 9.9)), наличие хронической патологии почек (ОШ = 4.7, 95% ДИ (1.8; 12.5)). Среди лабораторных параметров к таким относятся инфицированность ВИЧ (ОШ = 12.9, 95% ДИ (2.3; 73.4)), наличие анемии (ОШ = 2.1, 95% ДИ (1.0; 4.3)), экспрессия Ki-67 в более чем 75 % опухолевых клеток (ОШ = 6.0, 95% ДИ (2.5; 14.5)), а также иммуногистохимический подтип ДВККЛ nonGCB (ОШ = 3.2, 95% ДИ (1.5; 6.9)).

Анализ распределения пациентов на группы прогноза согласно МПИ-ЦНС показал, что в группе больных с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ ни один из пациентов на момент диагностики заболевания не относился к группе низкого риска, тогда как 40 % имели средний и 60.0 % высокий риск, что значимо отличалось от данных группы системной ДВККЛ, а именно: к группе низкого риска относились 12.4 % ( $p = 0.028$ ) больных, среднего – 52.0 % ( $p = 0.191$ ) и высокого 35.6 % ( $p = 0.007$ ) больных (см. табл. 1).

### **Сравнительный анализ ПЛЦНС и системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС**

Сравнительный анализ показал, что, как и при ДВККЛ со вторичным вовлечением ЦНС, среди пациентов с ПЛЦНС на момент диагностики заболевания в сравнении с больными

DLBCL, none of the patients at the time of diagnosis of the disease belonged to the low risk group, while 40% had an intermediate and 60.0% – high risk, which significantly differed from the data of the systemic DLBCL group, namely: 12.4% ( $p = 0.028$ ) of patients belonged to the low risk group, 52.0% ( $p = 0.191$ ) to the intermediate risk group, and 35.6% ( $p = 0.007$ ) to the high risk group (see Table 1).

### **Comparative analysis of PCNSL and systemic DLBCL without CNS involvement**

Comparative analysis showed that, as in DLBCL with secondary CNS involvement, among patients with PCNSL at the time of diagnosis of the disease, compared with patients with systemic DLBCL, there were significantly more subjects over 60 years (55.3% vs. 37.1%,  $p = 0.023$ ), with III and IV stages of the disease (100% vs. 84.7%,  $p = 0.005$ ), as well as ECOG performance status  $\geq 2$  (72.3% vs. 40.6%,  $p < 0.001$ ).

In addition, attention was drawn to the fact, that in patients of this group, there was a more frequent history, along with chronic kidney disease (6.8 times,  $p < 0.001$ ), of the following concomitant conditions: non-hematological malignant neoplasms (3.5 times,  $p = 0.002$ ), diffuse and nodular goiter (by 5.1 times,  $p < 0.001$ ), hypertension (by 2.2 times,  $p < 0.001$ ) (see Table 1).

At the same time, in the systemic DLBCL group, along with a tendency to develop more severe anemia ( $p = 0.092$ ), symptoms of tumor intoxication (68.8% vs. 19.0%,  $p < 0.001$ ), thrombocytopenia (19.3% vs. 6.5%,  $p = 0.037$ ), high biochemical activity of the process: acute phase reactions, such as an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) (72.3 vs. 40.5%,  $p < 0.001$ ) and CRP (45.0% vs. 25.0%,  $p = 0.033$ ), hyperfibrinogenemia (50.5% vs. 23.1%,  $p = 0.002$ ), as well as an increase in the reference values of such serological markers as lactate dehydrogenase (LDH) (60.9% vs. 30.0%,  $p = 0.002$ ) and ALP (29.7% vs. 0%,  $p < 0.001$ ) (see Table 3).

According to immunohistochemistry data, the PCNSL group showed a significant predominance of the non-GCB subtype of lymphoma (31.9%) and high expression of Ki-67 (65.7%) compared with systemic DLBCL (18.8%,  $p = 0.049$  and 13.4%, respectively,  $p < 0.001$ ).

### **Analysis of the effectiveness of therapy in DLBCL patients with CNS involvement**

We analyzed data on the treatment and its effectiveness in 63 patients of the study group. It should be noted that the therapy was heterogeneous.

системной ДВККЛ значимо чаще встречались лица в возрасте старше 60 лет (55.3 против 37.1 %,  $p = 0.023$ ), с III и IV стадиями заболевания (100 против 84.7 %,  $p = 0.005$ ), а также статусом ECOG 2 и более (72.3 против 40.6 %,  $p < 0.001$ ).

Кроме того, обращало на себя внимание более частое наличие в анамнезе у больных данной группы, помимо хронических болезней почек (в 6.8 раза,  $p < 0.001$ ), следующей сопутствующей патологии: злокачественные новообразования не гематологической природы (в 3.5 раза,  $p = 0.002$ ), диффузный узловой зоб (в 5.1 раза,  $p < 0.001$ ), гипертоническая болезнь (в 2.2 раза,  $p < 0.001$ ) (см. табл. 1).

Вместе с тем в группе системной ДВККЛ, наряду с тенденцией к развитию анемий более тяжелой степени ( $p = 0.092$ ), статистически значимо чаще в сравнении с ПЛЦНС имели место симптомы опухолевой интоксикации (68.8 против 19.0 %,  $p < 0.001$ ), тромбоцитопения (19.3 против 6.5 %,  $p = 0.037$ ), высокая биохимическая активность процесса: острофазовые реакции в виде увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (72.3 против 40.5 %,  $p < 0.001$ ) и СРБ (45.0 против 25.0 %,  $p = 0.033$ ), гиперфибриногенемии (50.5 против 23.1 %,  $p = 0.002$ ), а также увеличения выше нормы уровня в сыворотке крови больных таких маркеров опухолевого процесса, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (60.9 против 30.0 %,  $p = 0.002$ ) и ЩФ (29.7 против 0 %,  $p < 0.001$ ) (см. табл. 3).

По данным иммуногистохимического исследования при ПЛЦНС отмечалось значительное увеличение частоты выявления подтипа опухоли nonGCB (31.9 %) и высокой экспрессии Ki-67 (65.7 %) в сравнении с системной ДВККЛ (18.8 %,  $p = 0.049$  и 13.4 % соответственно,  $p < 0.001$ ).

#### **Анализ эффективности терапии в выборке пациентов с ДВККЛ с поражением ЦНС**

Нами были проанализированы данные о лечении и его эффективности у 63 пациентов группы исследования. Следует отметить, что терапия была гетерогенная.

Так, в выборке ПЛЦНС по схеме R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, дакарбазин, винкристин) было пролечено 14 больных, в последующем 7 чел. получили дистанционную лучевую терапию на головной мозг, 1 пациенту выполнена аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК), еще 1 получил аутоТСКК с последующей дистанционной лучевой терапией. Всего у 9 пациентов

Thus, in the PCNSL group, 14 patients were treated with the R-MPV regimen (rituximab, methotrexate, dacarbazine, vincristine), followed by 7 patients received external beam radiation therapy of the brain, 1 patient underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT), another 1 patient received AHSCT followed by external beam radiation therapy. A total of 9 patients achieved clinical and hematological remission, however, in the future, 2 patients (1 did not receive the subsequent radiation therapy, and 1 had a dose reduction of methotrexate due to severe mucositis) had relapse that caused death, while the rest 7, including subjects who underwent transplantation, remain alive at the time of the analysis.

Of 8 patients who were treated with lomustine, 4 achieved remission. However, 3 patients subsequently died, 2 of them as a result of PCNSL relapse, and 1 due to prostate cancer.

Four patients who were treated with the R-MAT regimen (rituximab, high doses of methotrexate), as well as rituximab with temozolomide due to the presence of contraindications to polychemotherapy, died from the progression of the underlying disease.

Three more patients with PCNSL died from lymphoma progression due to the withdrawal of chemotherapy intolerance of its implementation.

In the DLBCL group with secondary CNS involvement, 5 patients received treatment with the R-MPV regimen (rituximab, methotrexate, dacarbazine, vincristine), and only 3 patients achieved short-term remission. All patients died.

Another 15 patients received treatment with the R-CHOP or R-CHOEP regimens (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone without or with etoposide, respectively) in combination with triple intrathecal therapy (dexamethasone, methotrexate, cytarabine). Five patients achieved remission, 2 of which are alive.

Four patients were treated with lomustine, remission was achieved in 2, but only 1 patient was alive by the time of the analysis. One patient treated with temozolomide died from progression of the underlying disease. Six people received high-dose methotrexate therapy, only 2 achieved sustained remission.

Three patients who received metronomic therapy died due to intolerance to therapy.

Thus, in the PCNSL group, remission was achieved in 13/29 (44.8%) patients, and the overall 2-year survival at the time of the analysis was 8/29 (27.6%). Treatment success rates in the DLBCL group with secondary CNS involvement were lower: the remission rate was 12/34 (35.3%,  $p = 0.441$ ), and overall survival was 3/34 (8.8%,  $p = 0.051$ ).

была достигнута клинико-гематологическая ремиссия, однако в дальнейшем у 2 чел. (1 не получал в последующем лучевую терапию, у 1 была редукция доз метотрексата из-за тяжелых мукозитов) развился рецидив, приведший к летальному исходу, тогда как остальные 7, включая больных, перенесших трансплантацию, остаются живы на момент проведения анализа.

Из 8 чел., получивших курсы с ломустином, у 4 достигнута ремиссия. Однако в последующем 3 чел. погибли, 2 из них в результате рецидива ПЛЦНС, а 1 – вследствие рака простаты.

Четверо пациентов, получавших терапию R-MAT (ритуксимаб, высокие дозы метотрексата), а также ритуксимабом с темозоломидом из-за наличия противопоказаний к полихимиотерапии, погибли от прогрессирования основного заболевания.

Еще 3 чел. с ПЛЦНС погибли от прогрессии лимфомы вследствие отказа от химиотерапевтического лечения или нетолерантности к его проведению.

В выборке ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС терапию по схеме R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, дакарбазин, винкристин) получили 5 чел., непродолжительная ремиссия была достигнута лишь у 3 пациентов. Все больные погибли.

Еще 15 чел. получали курсы R-СНОР или R-СНОЕР (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон без или с включением этопозида соответственно) в сочетании с тройной интратекальной терапией (дексаметазон, метотрексат, цитарабин). У 5 пациентов достигнута ремиссия, из которых 2 живы.

Курсы с ломустином получили 4 чел., ремиссия достигнута у 2, однако жив на момент проведения анализа лишь 1 пациент. Один пациент, получивший терапию с темозолом, умер от прогрессирования основного заболевания. Шесть человек получили терапию высокими дозами метотрексата, лишь у 2 достигнута стойкая ремиссия.

Умерли 3 пациента, получавшие метронормальную терапию в силу нетолерантности к терапии.

Таким образом, в группе больных ПЛЦНС ремиссия была достигнута у 13/29 (44.8 %) пациентов, а общая 2-летняя выживаемость на момент проведения анализа составила 8/29 (27.6 %). Показатели эффективности лечения в группе ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС были ниже: частота ремиссий составила 12/34 (35.3 %,  $p = 0.441$ ), а показатель общей выживаемости – 3/34 (8.8 %,  $p = 0.051$ ).

## DISCUSSION

This work performed is the first systematic domestic study of the frequency and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with CNS involvement.

In the rituximab era, 4–5% of patients with systemic DLBCL have relapses in the CNS, and predicting the risk of CNS with DLBCL and selecting patients for aggressive prophylactic treatment remains challenging. The CNS-IPI can identify a high risk group with a recurrence rate of 10 to 12%. Despite the half of the events occur among patients with intermediate and even low risk according to the CNS-IPI [14], our study confirms the predictive value of this index. Thus, all patients with secondary CNS involvement in DLBCL belonged to the intermediate and high risk groups ( $p = 0.007$ ).

In general, in the analyzed cohort, among the clinical characteristics of patients with systemic DLBCL at the time of diagnosis of the disease, the risk factors for secondary CNS involvement include the following parameters in descending order: ECOG performance status  $\geq 2$  (OR = 15.6, 95% CI (4.6; 52.7)), HIV infection (OR = 12.9, 95% CI (2.3; 73.4)), age over 60 years (OR = 10.2, 95% CI (3.8; 27.3)), history of chronic kidney disease (CKD) (OR = 4.7, 95% CI (1.8; 12.5)), as well as  $\geq 2$  extranodal sites (OR = 4.4, 95% CI (2.1; 9.4)).

In the studied cohort of patients, the development of secondary CNS involvement in DLBCL was observed only in patients with stages III–IV of the disease ( $p = 0.013$ ), who in more than half of the cases had  $\geq 2$  extranodal sites ( $p < 0.001$ ). All this indicates that tumor cells of lymphoma in case of secondary CNS involvement already at the time of lymphoma diagnosis have a great potential both for spreading by the lymphatic system and for dissemination to other tissues and organs.

Laboratory risk factors for secondary CNS involvement in DLBCL in the analyzed cohort included high Ki-67 expression ( $>75\%$  positive tumor cells) (OR = 6.0, 95% CI (2.5; 14.5)), non-GCB subtype of lymphoma (OR = 3.2, 95% CI (1.5; 6.9)), as well as the presence of anemia (OR = 2.1, 95% CI (1.0; 4.3)). The latter indicates a greater proliferative potential of the tumor in comparison with cases of systemic DLBCL without CNS involvement.

In DLBCL and PCNSL with secondary CNS involvement, the manifestations of the disease had their own characteristics, which are summarized below.

In PCNSL, there were no cases with lesions of the spinal cord ( $p = 0.008$ ) or cranial nerves (CN) ( $p = 0.018$ ), and only a few patients had involvement

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная работа является первым системным отечественным исследованием частоты и клинико-лабораторной характеристики пациентов с ДВККЛ, имеющих вовлечение в опухолевый процесс ЦНС.

В эпоху применения ритуксимаба 4–5 % пациентов с системной ДВККЛ имеют рецидивы в ЦНС, при этом прогнозирование риска рецидива ДВККЛ в ЦНС и отбор пациентов для агрессивного профилактического лечения остается сложной задачей. С помощью МПИ-ЦНС можно определить группу повышенного риска с частотой рецидива от 10 до 12 %. Несмотря на то, что, по данным ряда авторов, половина событий происходит среди пациентов со средним и даже низким риском по ЦНС-МПИ [14], в нашем исследовании подтверждается прогностическая ценность данного индекса. Так, все пациенты с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ относились к группам среднего и высокого риска ( $p = 0.007$ ).

В целом в анализируемой выборке среди клинических характеристик пациентов с системной ДВККЛ на момент диагностики заболевания к факторам риска вторичного поражения ЦНС можно отнести следующие параметры в порядке убывания значимости: статус ECOG 2 и более (ОШ = 15.6, 95% ДИ (4.6; 52.7)), инфицированность ВИЧ (ОШ = 12.9, 95% ДИ (2.3; 73.4)), возраст старше 60 лет (ОШ = 10.2, 95% ДИ (3.8; 27.3)), хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе (ОШ = 4.7, 95% ДИ (1.8; 12.5)), а также наличие 2 и более экстранодальных очагов лимфомы (ОШ = 4.4, 95% ДИ (2.1; 9.4)).

В изучаемой когорте больных развитие вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ наблюдалось лишь у пациентов с III–IV стадиями заболевания ( $p = 0.013$ ), которые более чем в половине случаев имели 2 и более экстранодальных очага роста ( $p < 0.001$ ). Все это свидетельствует о том, что опухолевые клетки лимфомы в случаях вторичного вовлечения ЦНС уже на момент диагностики лимфомы обладают большим потенциалом как к генерализации по лимфатической системе, так и к диссеминации по другим тканям и органам.

К лабораторным факторам риска вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в анализируемой выборке относились экспрессия Ki-67 в более чем 75 % опухолевых клеток (ОШ = 6.0, 95% ДИ (2.5; 14.5)), иммуногистохимический подтип опухоли nonGCB (ОШ = 3.2, 95% ДИ (1.5; 6.9)), а также наличие анемии (ОШ = 2.1, 95% ДИ (1.0; 4.3)).

of the meninges ( $p < 0.001$ ), and always in combination with lesions of brain tissue, among which solitary sites predominated ( $p = 0.020$ ).

In the analyzed cohort with DLBCL in PCNSL, predominantly fronto-parietal localization of tumor sites was found (93.6%,  $p < 0.001$ ), which is consistent with the literature data [17]. Also, in this subgroup in comparison with secondary CNS involvement in DLBCL, data were obtained on a higher frequency of thalamic lesions (5.7 times,  $p = 0.043$ ), which may be associated with a more strong blood supply to this region [17, 18].

In patients with secondary CNS involvement, 14.3% of patients had spinal cord lesions, and 11.4% of patients had cranial nerves lesions, solitary and multiple tumor sites in brain tissue occurred with almost the same frequency (31.4% and 34.3%, respectively), and in half of the cases there was involvement of the meninges, often as the isolated leptomeningeal forms (34.3%). According to the literature, since the inclusion of rituximab in the treatment regimens for systemic DLBCL, there has been a decrease in the incidence of meningeal involvement in secondary CNS lymphoma [4].

In the literature, there are indications of a lower incidence of compression of brain tissue in CNS lymphomas in comparison with non-hematopoietic CNS tumors [19]. According to the results of an MRI of the brain in PCNSL, more often than in a secondary involvement, the midline shift and perifocal edema of brain matter are described. This fact, along with a tendency towards a higher incidence of development in PCNSL, in comparison with the secondary CNS involvement in DLBCL, generalized seizures, dizziness, emotional and volitional and cognitive disorders, as well as paresis and palsy of extremities, along with speech disorders, may indicate a higher rate of tumor growth in PCNSL. This assumption is supported by the observation that, while in PCNSL, the two-thirds of patients (65.7%) had high expression of the cell proliferation marker, Ki-67 (>75% positive tumor cells), in secondary involvement, less than the half of patients (48.0%); and the average tumor volume in PCNSL 3.7 times exceeded that in secondary involvement ( $p < 0.004$ ).

The lower frequency of verification of anemia, thrombocytopenia, increased levels of alkaline phosphatase, LDH, as well as acute phase reactions (hyperfibrinogenemia, elevated CRP and ESR) in PCNSL, in comparison with systemic DLBCL and DLBCL with secondary CNS involvement, can be explained by the location of tumor beyond the barrier.

Последнее свидетельствует о большем пролиферативном потенциале опухоли в сравнении со случаями системной ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

Проявления заболевания при вторичном вовлечении ЦНС при ДВККЛ и ПЛЦНС имели свои особенности, которые суммированы ниже.

При ПЛЦНС не было выявлено случаев поражения спинного мозга ( $p = 0.008$ ) или черепно-мозговых нервов (ЧМН) ( $p = 0.018$ ), а вовлечение оболочек мозга имели лишь единичные больные ( $p < 0.001$ ) и всегда в сочетании с поражением ткани мозга, среди которых преобладали солитарные очаги ( $p = 0.020$ ).

В анализируемой выборке пациентов с ДВККЛ при ПЛЦНС была обнаружена преимущественно лобно-теменная локализация опухолевых очагов (93.6 %,  $p < 0.001$ ), что согласуется в данными литературы [17]. Также получены сведения о большей частоте в данной подгруппе в сравнении с вторичным поражением ЦНС при ДВККЛ поражения таламуса (в 5.7 раза,  $p = 0.043$ ), что может быть связано с более интенсивным кровоснабжением данной области [17, 18].

У больных с вторичным вовлечением ЦНС поражение спинного мозга имели 14.3 %, а ЧМН – 11.4 % пациентов, солитарные и множественные очаги опухоли в ткани мозга встречались с почти одинаковой частотой (31.4 и 34.3 % соответственно), а также в половине случаев имело место вовлечение оболочек, зачастую в виде изолированных лептоменингеальных форм (34.3 %). Согласно литературным данным, с момента включения ритуксимаба в программы терапии системной ДВККЛ наблюдается снижение частоты вовлечения оболочек мозга в случаях вторичного поражении ЦНС при лимфоме [4].

В литературе имеются указания о меньшей частоте компрессии мозга при лимфомах ЦНС в сравнении с не гемопозитическими опухолями ЦНС [19]. По результатам МРТ-исследования головного мозга при ПЛЦНС чаще, чем при вторичном поражении, описаны смещение срединных структур и перифокальный отек вещества головного мозга. Этот факт наряду с тенденцией к большей частоте развития при ПЛЦНС, в сравнении с вторичным вовлечением ЦНС при ДВККЛ, генерализованных судорог, головокружения, эмоционально-волевых и когнитивных нарушений, а также парезов и параличей конечностей, наряду с нарушениями речи, может свидетельствовать о большей скорости роста опухоли при ПЛЦНС. Данное предположение подкрепляется наблюдением, что если при ПЛЦНС высококую экспрессию маркера клеточной проли-

Patients with PCNSL, compared with both patients with systemic DLBCL and with secondary involvement, were more likely to have a history of other malignant neoplasms (3.5 times), diffuse and nodular goiter (5.1 times), hypertension (2.2 times) and chronic kidney disease (6.8 times), which is difficult to explain by the age factor. Thus, patients older than 60 years were the most numerous in the DLBCL group with secondary CNS involvement in comparison with the groups of patients with systemic DLBCL ( $p < 0.001$ ) and PCNSL ( $p = 0.004$ ). At the same time, there were no differences in the frequency of detection of comorbidities in the DLBCL group with secondary CNS involvement, and systemic DLBCL or PCNSL, with the exception of CKD.

The data obtained are explained by the fact that blood-brain barrier (BBB) permeability increases in various pathological processes (autoimmune, infectious, and paraneoplastic) [20]. And, first of all, this takes place in tumors [21]. Thus, with systemic DLBCL, all patients should have an increase in BBB permeability. Following processes of dissemination and growth of lymphoma in the CNS, apparently, are due to the peculiarities of biology, the properties of the malignant lymphocytes themselves.

For the development of PCNSL, apparently, a certain provocative factor is needed that temporarily or long-term disrupts the BBB, which may be the previous comorbidities. In addition to malignant neoplasms [21], the BBB permeability increasing is associated with arterial hypertension. One of the most important factors in this process is vascular remodeling and inflammatory reactions in hypertensive patients [22]. The development of BBB dysfunction was also shown in patients with CKD. Even at an early stage of CKD, oxidative stress and inflammation lead to vulnerability of the cerebral endothelium, which, in turn, compromises the BBB integrity and facilitates the entry of leukocytes and uremic toxins into the CNS [23]. It is also known that thyroid hormones are transported across the blood-brain barrier by means of special carrier proteins. They are vital for the development and normal functioning of the CNS [24], and patients with hypothyroidism have BBB dysfunction [25].

Due to the rarity of both PCNSL in the population (about 5% of all CNS tumors and 1–2% of lymphomas) and secondary CNS involvement in DLBCL, there are currently virtually no randomized trials for

ферации Ki-67 в более чем 75 % клеток имели две трети пациентов (65.7 %), то при вторичном поражении – менее половины больных (48.0 %), а средний объем опухоли при ПЛЦНС в 3.7 раза превосходил таковой при вторичном поражении ( $p < 0.004$ ).

Меньшая частота верификации анемического синдрома, тромбоцитопении, повышения уровня ЩФ, ЛДГ, а также острофазовых реакций (гиперфибриногенемии, повышения уровня СРБ и СОЭ) при ПЛЦНС в сравнении с системной ДВККЛ и ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС может быть объяснена забарьерным расположением опухоли.

Пациенты с ПЛЦНС в сравнении как с больными системной ДВККЛ, так и с вторичным поражением чаще имели в анамнезе другие злокачественные новообразования (в 3.5 раза), диффузный узловой зоб (в 5.1 раза), гипертоническую болезнь (в 2.2 раза) и хронические болезни почек (6.8 раза), что сложно объяснить возрастным фактором. Так, пациенты старше 60 лет были наиболее многочисленны в группе больных ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС в сравнении с группами пациентов с системной ДВККЛ ( $p < 0.001$ ) и ПЛЦНС ( $p = 0.004$ ). При этом различий по частоте выявления сопутствующей патологии в группе ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС и системной ДВККЛ или ПЛЦНС выявлено не было, за исключением ХБП.

Полученные данные объясняются тем, что проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при различных патологических процессах (аутоиммунных, инфекционных и паранеопластических) повышается [20]. И, в первую очередь, происходит это при опухолях [21]. Таким образом, при системной ДВККЛ повышение проницаемости ГЭБ должны иметь все пациенты. Дальнейшие же процессы диссеминации и опухолевого роста лимфомы в ЦНС, по-видимому, обусловлены особенностями биологии, свойствами самих злокачественных лимфоцитов.

Для развития же ПЛЦНС, по-видимому, необходим некий «провоцирующий фактор», временно или долгосрочно дезорганизирующий ГЭБ, которым и могут стать предшествующие коморбидные состояния. Помимо злокачественных новообразований [21], проницаемость ГЭБ повышается на фоне артериальной гипертензии. Одним из наиболее важных факторов в этом процессе являются ремоделирование сосудистой стенки и воспалительные реакции у пациентов с

the treatment of these pathologies [1]. The consequence of this is the lack of standards of treatment. The analysis of therapy in the study group showed a low remission rate in both groups: 44.8% in PCNSL and 35.3% in secondary CNS involvement in DLBCL. At the same time, in terms of the overall survival rate, PCNSL seems to be a more favorable pathology ( $p = 0.051$ ) compared to DLBCL with secondary CNS involvement, which is consistent with the literature data [1, 4].

## CONCLUSION

We analyzed data on the incidence and clinical and laboratory characteristics of DLBCL patients with PCNSL and secondary CNS involvement.

The results obtained confirm the importance of the CNS-IPI as a tool in the work of a hematologist to determine the group of patients who need prevention of CNS relapse in DLBCL. The new data on a higher incidence of arterial hypertension, kidney and thyroid pathology in the group of patients with PCNSL compared with the groups of patients with systemic DLBCL can be explained by BBB dysfunction in these diseases, but require further study.

The results of treatment of patients with secondary CNS involvement currently remain extremely unsatisfactory, often due to the impossibility of intensifying therapy due to pretreatment, concomitant diseases and chemoresistance. The problem of seeking for new, less toxic and more effective treatment regimens for PCNSL remains relevant, especially for patients of older age groups.

**Funding.** The work was carried out within the framework of the budget topic under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

гипертонической болезнью [22]. Показано развитие дисфункции ГЭБ и у пациентов с ХБП. Даже на ранней стадии ХБП оксидативный стресс и воспаление приводят к уязвимости эндотелия кровеносных сосудов мозга, что, в свою очередь, ставит под угрозу целостность ГЭБ и облегчает проникновение лейкоцитов и уремических токсинов в ЦНС [23]. Известно также, что гормоны щитовидной железы транспортируются через

гематоэнцефалический барьер посредством специальных белков-переносчиков. Они жизненно необходимы для развития и нормальной работы ЦНС [24], а дезорганизацию ГЭБ имеют пациенты с гипотиреозом [25].

По причине редкости как ПЛЦНС в популяции (около 5 % от всех опухолей ЦНС и 1–2 % от числа лимфом), так и случаев вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ в настоящее время практически не проведено рандомизированного исследования по лечению данных патологий [1]. Следствием этого является отсутствие общепринятых стандартов лечения. Анализ терапии в группе исследования показал низкую частоту достижения ремиссии в обеих группах: 44.8 % при ПЛЦНС и 35.3 % при наличии вторичного поражения ЦНС при ДВККЛ. Вместе с тем в отношении общей выживаемости ПЛЦНС представляют собой, по-видимому, более благоприятную патологию ( $p = 0.051$ ) по сравнению с ДВККЛ с вторичным вовлечением в опухолевый процесс ЦНС, что согласуется с данными литературы [1, 4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами проанализированы данные по частоте и клинико-лабораторной характеристике пациентов с ДВККЛ, имеющих ПЛЦНС и вторичное вовлечение в опухолевый процесс ЦНС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы) // Онкогематология. 2017;12(1):10-16. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
2. Haldorsen I.S., Espeland A., Larsson E.-M. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging // Am. J. Neuroradiol. 2011;32(6):984-992. DOI: 10.3174/ajnr.A2171.
3. Tamma R., Ingravallo G., Albano F. et al. STAT-3 RNA-scope determination in human diffuse large B-cell lymphoma // Transl. Oncol. 2019;12(3):545-549. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.12.008.
4. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy // Eur. J. Cancer. 2017;75:195-203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
5. McMillan A., Ardeschna K.M., Cwynarski K. et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in

Полученные результаты подтверждают значимость МПИ-ЦНС как инструмента в работе врача-гематолога для определения группы пациентов, нуждающихся в профилактике рецидива ДВККЛ в ЦНС. Полученные новые данные о более высокой частоте артериальной гипертензии, патологии почек и щитовидной железы в группе пациентов с ПЛЦНС по сравнению с группами пациентов с системной ДВККЛ могут быть объяснены дезорганизацией ГЭБ при данных заболеваниях, однако требуют дальнейшего изучения.

Результаты лечения пациентов с вторичным поражением ЦНС в настоящее время остаются крайне неудовлетворительными, зачастую из-за невозможности интенсификации терапии в силу предлеченности, сопутствующей соматической патологии и химиорезистентности. Актуальной остается также проблема поиска новых, менее токсичных и более эффективных курсов лечения ПЛЦНС, особенно для пациентов старших возрастных групп.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Komratova K.A., Abugova Yu.G., Ozerov S.S. et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Oncohematology*. 2017;12(1):10-16. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. (In Russ.)
2. Haldorsen I.S., Espeland A., Larsson E.-M. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *Am. J. Neuroradiol*. 2011;32(6):984-992. DOI: 10.3174/ajnr.A2171.
3. Tamma R., Ingravallo G., Albano F. et al. STAT-3 RNA-scope determination in human diffuse large B-cell lymphoma. *Transl. Oncol*. 2019;12(3):545-549. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.12.008.
4. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur. J. Cancer*. 2017;75:195-203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
5. McMillan A., Ardeschna K.M., Cwynarski K. et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol*. 2013;163(2):168-181. DOI: 10.1111/bjh.12509.

- Haematology // Br. J. Haematol. 2013;163(2):168-181. DOI: 10.1111/bjh.12509.
6. Wudhikarn K., Bunworasate U., Julamanee J. et al. Secondary central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma in a resource limited country: result from the Thailand nationwide multi-institutional registry // *Ann. Hematol.* 2017;96(1):57-64. DOI: 10.1007/s00277-016-2848-y.
  7. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные // *Онкогематология.* 2011;6(3):50-56.
  8. Магомедова А.У., Мисюрин А.Е., Мангасарова Я.К. и др. Вовлечение центральной нервной системы и целесообразность профилактики рецидива в центральную нервную систему у больных нодальной формой диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (неспецифицированной). Данные проспективного исследования // *Терапевт. арх.* 2019;91(7):35-40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323.
  9. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первичные лимфопрлиферативные заболевания центральной нервной системы // *Клин. онкогематология.* 2008;1(4):323-332.
  10. Ильязев Н.П., Максакова О.А., Зайцев О.С. и др. Первичные лимфомы головного мозга. Психические нарушения после биопсии (описание случая) // *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(6):467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474.
  11. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
  12. Ma'koseh M., Tamimi F., Abufara A. et al. Impact of central nervous system international prognostic index on the treatment of diffuse large B cell lymphoma // *Cureus.* 2021;13(8):e16802. DOI: 10.7759/cureus.16802.
  13. Klanova M., Sehn L.H., Bence-Bruckler I. et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL // *Blood.* 2019;133(9):919-926. DOI: 10.1182/blood-2018-07-862862.
  14. Ollila T.A., Kurt H., Waroich J. et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma // *Blood.* 2021;137(8):1120-1124. DOI: 10.1182/blood.2020007236.
  15. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues // *Ann. Diagn. Pathol.* 2019; 38: 6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagnpath.2018.09.014.
  16. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray // *Blood.* 2004;103(1):275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
  17. Фурсова Л.А., Науменко Д.В. Таламические инфаркты в бассейне артерии Percheron: клиника и диагностика // *Междунар. неврол. журн.* 2013;1(55): 25-33.
  6. Wudhikarn K., Bunworasate U., Julamanee J. et al. Secondary central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma in a resource limited country: result from the Thailand nationwide multi-institutional registry. *Ann. Hematol.* 2017;96(1):57-64. DOI: 10.1007/s00277-016-2848-y.
  7. Minenko S.V., Larina Yu.V., Ptushkin V.V. et al. Treatment of central nervous system lymphoma – literature review and own experiences. *Oncohematology.* 2011;6(3):50-56. (In Russ.)
  8. Magomedova A.U., Misyurina A.E., Mangasarova J.K. et al. CNS involvement and the feasibility of intrathecal chemotherapy administration in patients with a nodal form of diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. Data of prospective study. *Therapeutic Archive.* 2019;91(7):35-40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323. (In Russ.)
  9. Gubkin A., Zvonkov E., Kremenetskaya A. et al. Primary central nervous system lymphomas. *Clinical Oncohematology.* 2008;1(4):323-332. (In Russ.)
  10. Ilyayev N.P., Maksakova O.A., Zaytsev O.S. et al. Primary cerebral lymphoma. Mental disorders after biopsy (case report). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(6):467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474. (In Russ.)
  11. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
  12. Ma'koseh M., Tamimi F., Abufara A. et al. Impact of central nervous system international prognostic index on the treatment of diffuse large B cell lymphoma. *Cureus.* 2021;13(8):e16802. DOI: 10.7759/cureus.16802.
  13. Klanova M., Sehn L.H., Bence-Bruckler I. et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood.* 2019;133(9):919-926. DOI: 10.1182/blood-2018-07-862862.
  14. Ollila T.A., Kurt H., Waroich J. et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;137(8):1120-1124. DOI: 10.1182/blood.2020007236.
  15. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann. Diagn. Pathol.* 2019; 38: 6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagnpath.2018.09.014.
  16. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
  17. Fursova L.A., Naumenko D.V. Thalamic infarcts in the system of artery of Percheron: clinical picture and diagnosis. *International Neurological Journal.* 2013;1(55): 25-33. (In Russ.)
  18. Babicheva L.G. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the central nervous system, the testis and the pancreas. *Journal of Modern Oncology.* 2015;17(5):7-21. (In Russ.)

18. Бабичева Л.Г. Экстранодальные неходжкинские лимфомы центральной нервной системы, яичка и поджелудочной железы // Современная онкология. 2015;17(5):7-21.
19. Peñalver F.-J., Sancho J.-M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) // *Haematologica*. 2017;102(2):235-245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
20. Юдина Т.В., Новиков Ю.В. Изменение проницаемости гисто-гематических барьеров под влиянием химических факторов внешней среды // Гигиена и санитария. 1971;11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pronitsaemosti-gisto-gematicheskikh-barierov-pod-vliyaniem-himicheskikh-faktorov-vneshney-sredy> (дата обращения: 07.09.2022).
21. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Павлов В.Н. и др. Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга // Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):66-74. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74.
22. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Системные гипертензии. 2005;2(2):3-10.
23. Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта // Трансплантология. 2021;13(4):382-397.
24. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain // *Endocrinology*. 2005;146(4):1698-1700. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397.
25. Johanson C.E., Stopa E.G., McMillan P.N. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance // *Methods Mol. Biol.* 2011;686:101-31.
19. Peñalver F.-J., Sancho J.-M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235-245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
20. Yudina T.V., Novikov Yu.V. Changes in the permeability of histo-hematic barriers under the influence of chemical environmental factors. *Hygiene and Sanitation*. 1971;11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pronitsaemosti-gisto-gematicheskikh-barierov-pod-vliyaniem-himicheskikh-faktorov-vneshney-sredy> (accessed 07.09.2022). (In Russ.)
21. Gareev I.F., Beylerli O.A., Pavlov V.N. et al. Nanoparticles: a new approach to the diagnosis and treatment of cerebral glial tumours. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):66-74. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-66-74. (In Russ.)
22. Skvortsova V.I. Arterial hypertension and cerebrovascular disorders. *Systemic Hypertension*. 2005;2(2):3-10. (In Russ.)
23. Rzhetskaya O.N., Moiseeva A.Yu., Esaulenko A.N., Pinchuk A.V., Alidzhanova Kh.G. Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke. *The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(4):382-397. (In Russ.)
24. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology*. 2005;146(4):1698-1700. DOI: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397.
25. Johanson C.E., Stopa E.G., McMillan P.N. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *Methods Mol. Biol.* 2011;686:101-31.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Поспелова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

**Воропаева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

**Карпова Виктория Сергеевна** – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

**Нечунаева Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

## ABOUT THE AUTHORS

**Tatyana I. Pospelova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

**Elena N. Voropaeva** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

**Victoria S. Karpova** – Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

**Irina N. Nechunaeva** – Cand. Sci. (Med.), Head, Hematology Department, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

**Dzhamil A. Rzaev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1209-8960.

**Vyacheslav V. Stupak** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Department of Neurosurgery, Ya.L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1065-1248.

**Anton V. Kalinovskiy** – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head, Neurosurgical Department No. 4, Federal Center for Neurosurgery, Novosibirsk, Russia.

**Рзаев Джамиль Афетович** – д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1209-8960.

**Ступак Вячеслав Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-исследовательского отделения нейрохирургии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1065-1248.

**Калиновский Антон Владимирович** – канд. мед. наук, врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 4 ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

**Ужакова Елена Кирилловна** – врач-онколог нейрохирургического отделения № 4 ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

**Марченко Андрей Анатольевич** – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

**Elena K. Uzhakova** – Oncologist, Neurosurgical Department No. 4, Federal Center for Neurosurgery, Novosibirsk, Russia.

**Andrey A. Marchenko** – Pathologist, Pathological Anatomical Department, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

