

БЕЗБИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Королева Д.А.^{1,2}, Звонков Е.Е.¹, Щецова О.О.¹, Никулина Е.Е.¹, Большаков И.В.¹, Северина Н.А.¹, Дрокова Д.Г.¹, Рыбкина Е.Б.¹, Двирнык В.Н.¹, Габеева Н.Г.¹, Яцык Г.А.¹, Федорова С.Ю.¹, Губкин А.В.², Судариков А.Б.¹, Борисова Д.В.³, Воскресенская А.А.³, Поздеева Н.А.³, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москвы, Российская Федерация

³ Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 428028, г. Чебоксары, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение инвазивных методов диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) и первичной витреоретинальной лимфомы (ПВРЛ) часто является причиной развития грубого неврологического дефицита и инвалидизации больных. Перспективным направлением представляется применение молекулярно-генетических исследований с определением мутаций в гене *MYD88* в спинномозговой жидкости (СМЖ), жидкости стекловидного тела (СТ) и свободной опухолевой ДНК (соДНК) сыворотки крови.

Цель — представить возможности неинвазивной диагностики ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ.

Основные сведения. Были обследованы 6 больных (4 — ПДВККЛ ЦНС, 2 — ПВРЛ). Средний возраст составил 64 года (54–75 лет). Несмотря на повышенный цитоз в СМЖ у всех 4 больных ПДВККЛ ЦНС, опухолевая популяция методом проточной цитофлуориметрии определялась только в половине случаев. По данным молекулярно-генетического исследования у всех больных в геномной ДНК СМЖ были выявлены мутации в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой от 2,5 до 15%. У 2 больных ПВРЛ мутации в гене *MYD88* были выявлены в жидкости СТ с аллельной нагрузкой 4,2 и 6,6%, что являлось единственным подтверждением диагноза. В настоящее время у 5 больных программа лечения полностью завершена, у 1 проводится терапия. Все 5 больных в полной ремиссии (ПР) заболевания со сроками наблюдения от 1 до 8 мес.

Ключевые слова: первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, первичная витреоретинальная лимфома, мутации в гене *MYD88*, неинвазивная диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Никулина Е.Е., Большаков И.В., Северина Н.А., Дрокова Д.Г., Рыбкина Е.Б., Двирнык В.Н., Габеева Н.Г., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Губкин А.В., Судариков А.Б., Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Паровичникова Е.Н. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):368–383. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383>

BIOPSY-FREE DIAGNOSIS OF PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Koroleva D.A.^{1,†}, Zvonkov E.E.¹, Shchetsova O.O.¹, Nikulina E.E.¹, Bolshakov I.V.¹, Severina N.A.¹, Drokova D.G.¹, Rybkina E.B.¹, Dvirnyk V.N.¹, Gabeeva N.G.¹, Yatsyk G.A.¹, Fedorova S.Yu.¹, Gubkin A.V.², Sudarikov A.B.¹, Borisova D.V.³, Voskresenskaya A.A.³, Pozdeeva N.A.³, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Russian Federation

³ The Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 428028, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The use of invasive methods for diagnosing primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (PDLBCL CNS) and primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is often associated with the development of severe neurological deficits and disability of patients. A promising direction in the diagnosis of PDLBCL CNS and PVRL is the use of non-invasive approaches based on molecular genetic methods for the determination of mutations in the *MYD88* gene in the cerebrospinal fluid (CSF), vitreous fluid (VF) and free circulating tumor DNA (cfDNA) in blood serum.

Aim: to present the potential of non-invasive diagnosis of PDLBCL CNS and PVRL.

Main findings. The study included 6 patients (4 — PDLBCL CNS, 2 — PVRL). The average age was 64 (54–75) years. Despite increased cytosis in the CSF in all 4 patients with PDLBCL CNS, the tumor population was determined by flow cytometry in only half of the cases. According to a molecular genetic study, mutations in the *MYD88* gene with an allelic load from 2.5% to 15% were detected in the genomic DNA of the CSF of all patients. In 2 patients with PVRL, mutations in the *MYD88* gene were detected in VF with an allelic load of 4.2% and 6.6%, which was the only confirmation of the diagnosis. Currently, 5 patients have completed the treatment program and 1 is undergoing therapy. All 5 patients are in complete remission (CR) of the disease with follow-up periods from 1 to 8 months.

Keywords: primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system, primary vitreoretinal lymphoma, mutations in the *MYD88* gene, non-invasive diagnostics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Nikulina E.E., Bolshakov I.V., Severina N.A., Drokova D.G., Rybkina E.B., Dvirnyk V.N., Gabeeva N.G., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Gubkin A.V., Sudarikov A.B., Borisova D.V., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Parovichnikova E.N. Biopsy-free diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):368–383 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383>

Введение

Изучение биологии первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) изменило не только представления о патогенезе этой опухоли, но и поменяло терапевтическую тактику, что отразилось на длительной выживаемости больных [1–3]. Если раньше большинство больных ПДВККЛ ЦНС умирали от прогрессии опухоли, то сейчас стало возможным полное излечение в 70–80% случаев [4, 5]. По дан-

ным секвенирования нового поколения, ПДВККЛ ЦНС была отнесена к MCD/C5 генетическому подтипу диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), при котором основными онкогенными событиями являлись мутации в генах *MYD88 L265P* (86%), *PIM1* (71%), *CD79B* (64%), *CARD11* (29%), приводящие к конститутивной активации сигнальной системы NF-κB, которая и лежит в основе патогенеза [6].

Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявить специфические для ПДВККЛ ЦНС генетические изменения не только в биоптатах опухоли, но и в циркулирующих опухолевых клетках и свободной опухолевой ДНК (содНК) спинномозговой жидкости (СМЖ), содержимого стекловидного тела (СТ) и сыворотки крови, не прибегая к травмирующим инвазивным процедурам [7]. Особенно актуально это в случаях локализации опухоли в глубоких структурах головного мозга, интраокулярного вовлечения, у пожилых и коморбидных больных, у которых хирургическое вмешательство может привести к грубым неврологическим нарушениям [8]. Проведение неинвазивных молекулярно-генетических исследований возможно не только для первичной диагностики ПДВККЛ ЦНС, но и для контроля терапии на разных этапах, а также констатации полной ремиссии (ПР) после завершения лечения. Подход, основанный на оценке повторных молекулярных детекций опухолевого ответа на терапию, позволяет выявлять резистентные формы ПДВККЛ ЦНС, что полностью невозможно при хирургических биопсиях ткани мозга [8, 9]. Показано, что не только «преодоление» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью цитостатических препаратов в виде интенсивной индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей высокодозной консолидацией, но и интеграция таргетной и клеточной терапий под контролем неинвазивных диагностических методик приводит к существенным преимуществам в лечении резистентных форм ПДВККЛ ЦНС [10].

Таким образом, с одной стороны, высокая эффективность терапии, с другой стороны, развитие молекулярно-генетических методов диктуют изменение диагностической и лечебной тактики для больных ПДВККЛ ЦНС. Поэтому приоритетным направлением в диагностике и лечении ПДВККЛ ЦНС являются малоинвазивные или неинвазивные исследования, которые не только заменяют применявшиеся ранее хирургические методы, но и позволяют в ранние сроки применять сочетанные с ХТ таргетные и клеточные варианты терапии.

Цель — представить опыт применения безбиопсийной диагностики ПДВККЛ ЦНС и первичной витреоретинальной лимфомы (ПВРЛ).

Материалы и методы

Характеристики больных

В период с сентября 2023 по июнь 2024 г. в анализ были включены 6 больных: 4 — ПДВККЛ ЦНС, 2 — ПВРЛ. Всем больным было проведено лабораторное обследование, иммунохимический анализ сыворотки крови и мочи, трепанобиопсии костного мозга с морфологическим и молекулярно-генетическим анализом, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза или пози-

тронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ). По результатам проведенных обследований ни в одном случае не было выявлено значимых отклонений в показателях общего анализа крови, повышения активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), моноклональной секреции, поражения костного мозга, лимфаденопатии или вовлечения других экстранодальных локализаций, за исключением ткани головного мозга или стекловидного тела. Всем больным была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, орбит (в случае ПВРЛ) и люмбальная пункция с комплексным анализом (цитологическое, иммунохимическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования). Подробные характеристики приведены в виде 6 клинических наблюдений и отдельно представлены в таблице 1.

Клиническое наблюдение 1

Больной Г. Р. Д., 74 года, анамнез заболевания с июня 2023 г. с прогрессирующего снижения зрения, затруднения речи, нарушения координации и походки. При обследовании по данным МРТ головного мозга было выявлено мультифокальное поражение с локализацией в области покрышки среднего мозга и валика мозолистого тела размерами до 13 мм, в теменной доле левого полушария размерами до 7 мм, в медиальных отделах височной доли правого полушария размерами до 9 мм, в левой ножке мозга до 5 мм, в области базальных ядер размерами до 20 мм (рис. 1). Учитывая локализацию и небольшие размеры опухолевых очагов, возраст больного и высокие риски развития тяжелых интраоперационных осложнений, выполнение биопсии для морфологической верификации диагноза не предоставлялось возможным. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. При цитологическом исследовании СМЖ цитоз составил 16,9 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии и молекулярно-генетического исследования ликвора опухолевой популяции и В-клеточной клональности по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов выявлено не было. Однако была обнаружена мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 3,4%, что позволило установить диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 2

Больной Е. М. В., 55 лет, дебют заболевания в декабре 2023 г. с прогрессирующего снижения кратковременной памяти, критики, нарушения походки и координации. По данным МРТ головного мозга в левой половине колена мозолистого тела было выявлено образование размерами 35×26×26 мм с распространенной зоной перифокального отека (рис. 2). Ранее в январе 2024 г. по месту жительства больному была выполнена костно-пластическая трепанация черепа

Таблица 1. Основные характеристики 6 больных ПЛЦНС и ПВРЛ
Table 1. Main characteristics of 6 patients with PCNSL and PVRL

ФИО, возраст, годы Name, age, years	Диагноз Diagnosis	Локализация Localization	Цитоз СМЖ CSF cytology	ИФТ СМЖ CSF IFT	MYD88 в СМЖ MYD88 in CSF	MYD88 в СТ MYD88 in vitreous
Г.Р.Д., 74 G.R.D., 74	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело, теменная доля, височная доля Corpus callosum, parietal lobe, temporal lobe	16,9 кл/мкл 16.9 cells/ μ l	не выявлена not identified	VAF = 3,4 %	-
Е.М.В., 55 E.M.V., 55	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело Corpus callosum	27,4 кл/мкл 27.4 cells/ μ l	1,2 %	VAF = 15 %	-
С.А.В., 54 S.A.V., 54	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело, височная доля Corpus callosum, temporal lobe	9,3 кл/мкл 9.3 cells/ μ l	3,8 %	VAF = 13 %	-
К.И.С., 59 K.I.S., 59	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозжечок Cerebellum	22,8 кл/мкл 22.8 cells/ μ l	не выявлена not identified	VAF = 2,5 %	-
П.М.А., 75 P.M.A., 75	ПВРЛ PVRL	Стекловидное тело Vitreous	2,2 кл/мкл 2.2 cells/ μ l	не выявлена not identified		VAF = 6,6 %
И.Л.В., 66 I.L.V., 66	ПВРЛ PVRL	Стекловидное тело Vitreous	10,2 кл/мкл 10.2 cells/ μ l	0,5 %	VAF = 31 %	VAF = 4,2 %

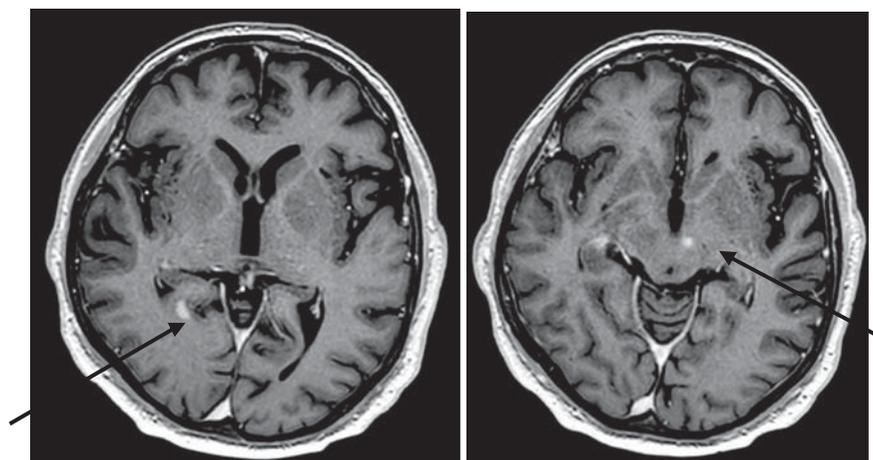


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения, после введения контраста определяется интенсивное гомогенное постконтрастное усиление МР-сигнала от ткани опухоли (на рисунке обозначено стрелками) (клиническое наблюдение 1)

Figure 1. Magnetic resonance (MR) imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted following contrast administration, the mass displays intensive homogeneous enhancement (indicated by arrows in the figure) (case report #1)

в левой лобно-теменной области с микрохирургическим удалением опухоли колена мозолистого тела слева. Однако, по данным гистологического исследования, в пределах исследуемого материала опухолевого процесса выявлено не было. Таким образом, диагноз установить не удалось. В период обследования отмечена отрицательная динамика в состоянии больного в виде развития правостороннего гемипареза, интенсивных головных болей, дезориентации. Учитывая тяжесть состояния, локализацию опухоли в области ствола головного мозга, выполнение повторной биопсии было сопряжено с высоким риском развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в феврале 2024 г. больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 27,4 кл/мкл. По результатам проточной

цитофлуориметрии было выявлено 1,2% опухолевой популяции с иммунофенотипом (ИФТ) CD45⁺SSChigh hCD19⁺Kappa⁺CD20^{high}CD38⁺/-CD10⁻. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК СМЖ, по данным которого была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов и мутация в гене MYD88 L265P с аллельной нагрузкой 15%. Таким образом, был установлен диагноз ПДВВКЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 3

Больной С. А. В., 54 года, манифестация заболевания — с января 2024 г. с дезориентации в пространстве, потери памяти на текущие события, общей слабости и интенсивных головных болей. По результатам МРТ головного мозга были выявлены объемные образования в области валика мозолистого тела размерами 74×36×38 мм

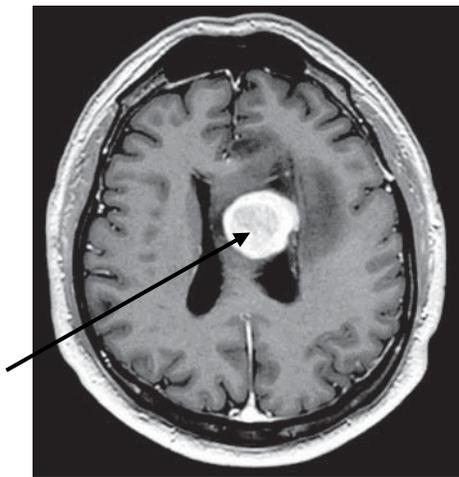


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения (ВИ), после в/в введения контраста в мозолистом теле определяется круглой формы опухоль с интенсивным гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 2)

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1 – weighted images (WI), after intravenous administration of contrast in the corpus callosum, a round tumor is detected with intense homogeneous post-contrast enhancement of the MR signal from its tissue (indicated by an arrow in the figure) (case report #2)

и в правой височной доле размерами 12×10 мм (рис. 3). В феврале 2024 г. в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России больному была выполнена стереотаксическая биопсия образования валика мозолистого тела. По данным гистологического исследования, данных о наличии опухолевого субстрата получено не было. Таким образом, диагноз установить не удалось. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составлял 9,3 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии было выявлено 3,8% опухолевой популяции с ИФТ SSC^{high}CD45⁺CD19^{high}CD20^{high}CD10^{+/–}Карра⁺Lambda-CD38⁺. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК СМЖ, по данным которой была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 13%, что позволило установить диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 4

Больной К. И. С., 53 года, анамнез заболевания с октября 2023 г. с появления жалоб на эпизоды головокружений, нарушение походки и равновесия, снижение силы в верхних конечностях и тошноту. При МРТ головного мозга было выявлено объемное образование правой гемисферы мозжечка размерами 21×16 мм. В связи с тяжестью состояния больному проводилась терапия дексаметазоном в дозе 32 мг/сут, в результате которой был достигнут полный регресс опухолевого образования мозжечка и неврологических симптомов. Учитывая отсутствие опухолевого субстрата

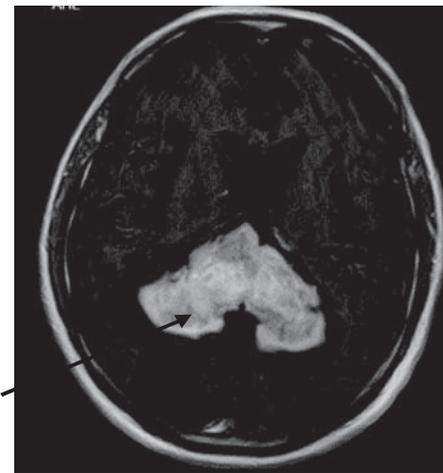


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения, после внутривенного введения контраста в валике мозолистого тела визуализируется полигональной формы опухоль с интенсивным гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани, которая компримирует задние рога боковых желудочков (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 3)

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted following contrast administration, in the corpus callosum roller displays intense homogeneous enhancement an recess ventricular (indicated by an arrow in the figure) (case report #3)

по данным МРТ головного мозга, выполнение биопсии не предоставлялось возможным и окончательный диагноз установлен не был. Однако в марте 2024 г. у больного было отмечено возобновление мозжечковой неврологической симптоматики в виде эпизодов головокружений, нарушения координации и тошноты. При повторном МРТ головного мозга был выявлен рецидив опухоли мозжечка размерами 19×14×10 мм (рис. 4). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 22,8 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии и молекулярно-генетического исследования ликвора опухолевой популяции и В-клеточной клональности по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов не выявлено. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование СМЖ, при котором была обнаружена мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 2,5% и установлен диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 5

Больная П. М. А., 75 лет, заболевание дебютировало в октябре 2022 г. снижением зрения на правом глазу. В январе 2023 г. больной была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, однако, несмотря на хирургическое вмешательство, жалобы на туманность зрения на правом глазу сохранялись. В мае 2023 г. на фоне ухудшения зрения с подозрением на острый хориоретинит был проведен курс консервативного лечения с кратковременным улучшением остроты зрения. В июне 2023 г. в связи с рецидивом интраокулярного воспаления

больная обратилась в Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза». Объективное обследование выявило двусторонний характер поражения заднего отрезка с преимущественным вовлечением в патологический процесс правого глаза. Выраженная инфильтрация стекловидного тела клеточными элементами без признаков макулярного отека, характерные субретинальные отложения (рис. 5) в сочетании с данными оптической когерентной томографии позволили заподозрить диагноз ПВРЛ.

В сентябре 2023 г. по данным МРТ головного мозга структурные изменения орбит и ЦНС выявлены не были. В октябре 2023 г. была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут. в течение 3 суток) с последующим переходом на его пероральный прием из расчета на преднизолон 0,6 мг/кг/сут и постепенной отменой препарата. В результате проведения гормональной терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса выявленных изменений (снижение экссудации стекловидного тела, резорбция субретинальных очагов) и улучшения остроты зрения (рис. 6). В феврале 2024 г. был констатирован рецидив заболевания и выполнена диагностическая микроинвазивная витрэктомия (27 Ga) с забором материала из витреальной полости правого глаза в объеме 0,15 мл. С помощью молекулярно-генетических исследований была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулина и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 6,6%. По данным МРТ данных за наличие опухолевых очагов в веществе головного мозга не выявлено. Была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 2,2 кл/мкл. При проточной цитофлуориметрии опухолевая популяция не выявлена, по данным молекулярно-генетического исследо-

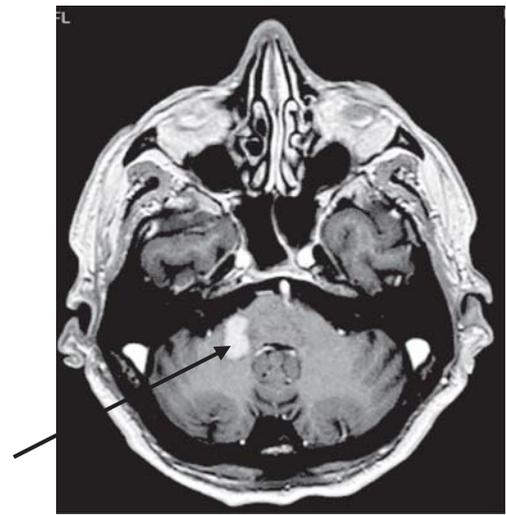


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения (ВИ), после в/в введения контраста в правой средней мозжечковой ножке визуализируется полигональной формы опухоль с интенсивным однородным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 4)

Figure 4. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted images (WI), after intravenous administration of contrast, a polygonal tumor with intense homogeneous post-contrast enhancement of the MR signal from its tissue is visualized in the right middle cerebellar peduncle (indicated by the arrow in the figure) (case report #4)

вания СМЖ мутации в гене *MYD88* L265P выявлено не было. Таким образом, был верифицирован диагноз ПВРЛ.

Клиническое наблюдение 6

Больная И. Л. Н. в возрасте 65 лет в ноябре 2023 г. стала отмечать постепенное снижение остроты зрения на левом глазу. В январе 2024 г. ей была проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В связи с сохраняющимися жалобами на плавающие помутнения в левом глазу больная обратилась в Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургии гла-

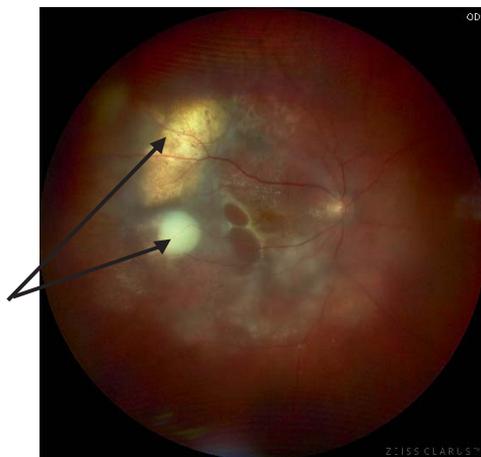


Рисунок 5. Данные фоторегистрации глазного дна правого глаза в дебюте ПВРЛ. Стрелками обозначены участки инфильтрации стекловидного тела клеточными элементами с характерными субретинальными отложениями (клиническое наблюдение 5)

Figure 5. Photo recording data of the fundus of the right eye at the onset of PVRL. Arrows indicate areas of vitreous infiltration by cellular elements with characteristic subretinal deposits (case report #5)



Рисунок 6. Данные фоторегистрации глазного дна правого глаза после системной гормональной терапии. Участки инфильтрации стекловидного тела не выявлены (клиническое наблюдение 5)

Figure 6. Photo recording data of the fundus of the right eye after systemic hormonal therapy. No areas of vitreous infiltration were identified (case report #5)



Рисунок 7. Данные фоторегистрации глазного дна левого глаза в дебюте ПВРЛ: стрелками обозначены участки скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады (клиническое наблюдение 6)

Figure 7. Photo recording data of the fundus of the left eye at the onset of PVRL: arrows indicate areas of accumulation of pathological subretinal material along the inferior vascular arcade (case report 6)

за», где была заподозрена ПВРЛ. По данным фоторегистрации глазного дна левого глаза был выявлен выраженный витриит, признаки скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады (рис. 7). В мае 2024 г. была выполнена диагностическая микроинвазивная витрэктомия левого глаза с забором жидкости стекловидного тела объемом 0,15 мл. По данным молекулярно-генетических исследований в жидкости стекловидного тела была выявлена В-клеточная клональность по генам легких цепей иммуноглобулинов и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 4,2%. По данным МРТ головного мозга данных за наличие опухолевых очагов получено не было. Больной была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ и проточной цитофлуориметрии цитоз составлял 10,2 кл/мкл, и в 0,5% клеток была выявлена опухолевая популяция с ИФТ CD45⁺SSChighCD19⁺Каппа⁺CD38⁺CD20high⁺CD5⁻CD10⁻. По результатам молекулярно-генетических исследований геномной ДНК СМЖ была выявлена В-клеточная клональность по генам легких цепей иммуноглобулина и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 31%. Таким образом, был установлен диагноз ПВРЛ.

Определение В-клеточной клональности и анализ мутаций p. P265L в гене MYD88

Всем больным был проведен анализ ДНК, выделенной из осадка клеток СМЖ или содержимого СТ. Осадок получали путем центрифугирования в течение 5 мин при 7000 об/мин. Экстракцию ДНК проводили методом прямого лизиса с протеиназой К: клетки суспендировали в 20 мкл лизирующего буфера (0,5% NP40, 50 мМ Трис (рН 8,3), 75 мМ КСl, 20 мкг

протеиназы К), инкубировали 60 мин при 56 °С с последующим нагреванием в течение 15 мин до 100 °С (для инактивации протеиназы К). Лизаты центрифугировали 1 мин при 13000 об/мин. После выделения ДНК проводили исследование В-клеточной клональности и мутации p. P265L в гене *MYD88*. В-клеточную клональность оценивали по реаранжировкам генов тяжелой *IGH* (FR1, FR2, FR3) и легкой *IGK* (Vk-Jk, Vk/intron-Kde) цепей иммуноглобулинов (по протоколу BIOMED-2). Продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали для проведения фрагментного анализа на генетическом анализаторе «Нанофор-05» («Синтол», Россия). Мутацию p. P265L в гене *MYD88* исследовали методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. В работе использованы праймеры и пробы: WT1 gtg-ccc-ata-aga-agg-gat-t — 10 пмоль на реакцию, MT1 gtg-ccc-ata-aga-agg-gat-c — 10 пмоль, 88R cac-aga-ttc-ctc-cta-caa-cga — 10 пмоль, 88- (FAM) gt-tct-gga-ctc-gcc-ttg-cca- (BHQ1) 7,5 пмоль. Состав смеси для ПЦР: 2,5х ПЦР-буфер 2,5 мкл, смесь dNTP 2,5 мкл, Mg²⁺ 2,5 мкл, 0,25 мкл SynTaq-полимераза — 5 ед/мкл, 1 мкл праймеров и пробы («Синтол», Россия), ДНК 2 мкл (количество клеток в образцах (цитоз) указан в таблице 1) и mQ воды до 25 мкл. ПЦР-РВ и анализ данных проводили на приборе Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, США). Условия ПЦР: 95 °С 5 мин, затем 45 циклов — 95 °С 30 с, 62 °С 30 с, 72 °С 20 с. Процент мутантного аллеля рассчитывали по формуле $N = 50/(2\Delta Ct) \times 100\%$. $\Delta Ct = Ct(mt) - Ct(wt)$, где Ct (mt) и Ct (wt) — номер цикла начала подъема кривой амплификации с праймером мутантного и дикого типов соответственно. Чувствительность метода 0,1%.

Характеристики и результаты лечения

Всем больным индукционную ХТ проводили по программе «R-MPV» (ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно — 1-й день цикла, метотрексат 3500 мг/м² в/в капельно во 2-й день цикла, винкристин 2 мг в/в струйно во 2 день цикла, прокарбазин 100 мг/м² внутрь со 2 по 8 дни цикла) с интеграцией таргетных препаратов (леналидомид 25 мг/сутки внутрь со 2 по 8 день цикла, +/-ибрутиниб 280 мг/сут внутрь со 2 по 8 день цикла). В качестве режимов кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) использовали программы «ТВС» (тиотепа 250 мг/м² в/в капельно с -8 по -6 день, бусульфан 4 мг/кг внутрь с -5 по -4 день, циклофосфамид 60 мг/кг в/в капельно с -3 по -2 день) или «ВВС» (кармустин 400 мг в/в капельно в -6 день, бусульфан 4 мг/кг внутрь с -5 по -4 день, циклофосфамид 60 мг/кг в/в капельно с -3 по -2 день). На момент написания статьи у 5 больных программа лечения полностью завершена, у 1 проводится терапия.

Молекулярный мониторинг на наличие мутации p. P265L в гене *MYD88* в СМЖ проводился после

каждого цикла ХТ. У всех 5 больных (4 — ПДВККЛ ЦНС, 1 — ПВРЛ) с наличием мутаций р. Р265L в гене *MYD88* в СМЖ в дебюте молекулярная ремиссия была достигнута уже после 1 курса ХТ. На момент публикации все 5 больных, у которых полностью завершена ХТ, находятся в ПР заболевания со сроками наблюдения от 1 до 8 мес.

Обсуждение

В 5-м издании классификации лимфоидных новообразований Всемирной организации здравоохранения ПДВККЛ ЦНС, ПВРЛ и первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) были объединены и выделены в отдельную группу первичных ДВККЛ иммунопривилегированных органов (ИП-ДВККЛ) [11]. Принципиальным отличием данной подгруппы лимфом являются не только общие клинические характеристики опухолей (длительный локальный рост при первичных проявлениях и рецидиве, высокая нейротропность), характерный фенотип из активированных В-клеток (АВС-тип), отнесенный к подгруппе MCD/C5/MYD88 ДВККЛ, с частым обнаружением драйверных мутаций в генах *MYD88*, *CD79B*, *PIM1* и *CDKN2A*), но и плохой ответ на стандартную ХТ, применяемую для других нодальных и экстранодальных форм ДВККЛ [12].

С учетом биологической эксклюзивности в последнее время была радикально изменена тактика лечения ПДВККЛ ЦНС. Стандартом лечения ПДВККЛ ЦНС становится интенсивная ХТ с включением метотрексата в высоких дозах, часто с интеграцией таргетных препаратов, а также высокодозная консолидация с ауто-ТГСК в миелоаблативных режимах (с включением цитостатических препаратов, обладающих способностью проникать через ГЭБ: тиотепа, бусульфид, кармустин, циклофосфамид) [5, 13, 14]. Опыт терапии больных ПДВККЛ ЦНС по разработанным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России протоколам «CNS-2015» и «CNS-2021» позволил увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) с 20 до 70–80% [4, 15]. Аналогичная стратегия в настоящее время внедряется в терапию ПВРЛ и ПТЛ [16, 17]. Для 20–30% больных с рецидивирующим/рефрактерным течением заболевания была показана высокая эффективность применения политаргетных препаратов, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором и биспецифическими антителами, что также увеличит выживаемость больных ИП-ДВККЛ [10, 18–20]. Рациональна и интеграция этих подходов в первую линию терапии ИП-ДВККЛ больных из группы исходно высокого риска рецидива или рефрактерности.

С учетом высокой эффективности терапии на первый план выходит своевременная, безопасная и точная диагностика ИП-ДВККЛ с учетом труднодоступности локализаций этих опухолей. Если при ПТЛ еще

возможна относительно безопасная и безобидная, но бессмысленная в качестве лечебной тактики орхофуникулэктомия [21], то для ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ хирургическое вмешательство для получения биопсийного материала часто невозможно. Хирургическая диагностика ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ может привести к инвалидизации больных. Частота интраоперационных осложнений у больных ПДВККЛ ЦНС достигает 10,7% после резекций и 7,1% — после стереотаксической биопсии [22]. Кроме того, применение хирургических подходов у больных ПДВККЛ ЦНС не всегда позволяет получить достаточный объем диагностического материала, что приводит к увеличению сроков установления диагноза и отсутствию своевременного лечения.

Частота неудач получения диагностического материала при выполнении стереотаксической биопсии достигает 35% [8, 23]. Дополнительным препятствием является применение глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) до морфологической верификации диагноза, назначение которых приводит к регрессу опухоли и отсутствию субстрата для выполнения биопсии [24]. В ряде случаев выполнение хирургического вмешательства невозможно из-за локализации опухолевых очагов в глубоких структурах головного мозга или их небольшого размера [8]. У больных ПВРЛ самым распространенным методом хирургической диагностики является витрэктомия с последующим цитологическим исследованием содержимого стекловидного тела, что также нередко приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений, а часто технически невозможно. В настоящее время требование цитологического подтверждения ПВРЛ поставлено под сомнение в связи с возможностью забора лишь небольшого объема стекловидного тела для анализа и низкой клеточности его содержимого. Чувствительность цитологического анализа для диагностики ПВРЛ при витрэктомии варьирует от 31 до 93% [16].

Неинвазивную инструментальную диагностику (МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ) ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ используют только для первичной оценки патологического процесса в тканях головного мозга [7]. «Золотым» инструментальным стандартом первичной диагностики при подозрении на ПДВККЛ ЦНС является МРТ головного мозга [25]. По данным анализа стандартных последовательностей МРТ стало возможным проведение дифференциального диагноза между глиобластомой (ГБ) и ПДВККЛ ЦНС [26]. Для ПДВККЛ ЦНС характерно солитарное (в 70% случаев), реже — мультифокальное перивентрикулярное поражение ткани головного мозга. Опухолевые очаги при ПДВККЛ ЦНС обычно изогипоинтенсивны на T1- и изогиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях, с гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала и выраженным перифокальным отеком. Напротив, для ГБ

характерно наличие кольцевой или кольцеобразной области контрастного усиления с центральным гипointенсивным участком некроза. В некоторых случаях при ПДВККЛ ЦНС может наблюдаться рентгенологическая картина, аналогичная характеристикам ГБ, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики.

На сегодняшний день развиваются новые передовые методы МРТ, такие как диффузионная, перфузионная и спектроскопическая визуализация, позволяющие оценивать биологические и физиологические характеристики опухоли и с высокой достоверностью проводить дифференциальную диагностику [26]. Применение данных методов диагностики показало, что при ПДВККЛ ЦНС были отмечены более низкие показатели перфузии в сравнении с глиомами высокой степени злокачественности [26]. Также в исследовании было доказано, что низкие показатели перфузии подразумевали плохую васкуляризацию опухоли и прогнозировали худшую беспрогрессивную выживаемость (БПВ) и ОВ, предположительно из-за недостаточного проникновения ХТ в опухоль. Сочетание низкой перфузии и коэффициента диффузии также являлось предиктором крайне неблагоприятного прогноза. При проведении магнитно-резонансной спектроскопии у больных ПДВККЛ ЦНС было показано повышенное содержание холина, липидов/лактата и низкое содержание N-ацетиласпартата, что позволяло получить дополнительную информацию для дифференциальной диагностики заболевания от других первичных опухолей головного мозга [27].

В настоящее время применяют методы ПЭТ/КТ, основанные на использовании радиоактивно меченных аминокислот, таких как ^{11}C -метил-L-метионин, ^{18}F -фторэтил-L-тирозини ^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин, с потенциально более высокой чувствительностью и/или специфичностью, чем ^{18}F -ФДГ для диагностики первичных опухолей головного мозга [27]. Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела используют только для исключения системной лимфомы с вторичным поражением головного мозга или СТ. Перспективным направлением является использование машинного обучения [28]. В исследовании Т. Yamasaki и соавт. [29], включавшем 40 больных первичными опухолями головного мозга, машинный анализ позволил правильно установить диагноз по данным инструментальных исследований в 91 % случаев.

Первичное исследование при подозрении на ПВРЛ основано на биомикроскопии с помощью щелевой лампы, по данным которой часто выявляется инфильтрация СТ лимфоидными клетками. Современные неинвазивные инструментальные подходы для диагностики ПВРЛ включают оптическую когерентную томографию, аутофлуоресценцию глазного дна, ан-

гиографию с индоцианиновым зеленым и ультразвуковое сканирование [16]. Тем не менее инструментальные методы нейровизуализации позволяют лишь предположить, но не установить окончательный диагноз ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ. В связи с этим продолжается поиск методов малоинвазивной диагностики ИП-ДВККЛ [7].

Перспективным остается исследование СМЖ при ПДВККЛ ЦНС, водянистой влаги и содержимого СТ при ПВРЛ, но уже не только в рамках цитологического исследования и проточной цитометрии, но и с применением высокочувствительных молекулярно-генетических исследований [7, 8, 16]. Последние сегодня применяются для исследования маркеров опухоли не только в СМЖ, но и в крови [8, 9]. Риск развития осложнений после люмбальной пункции составляет 0,3 %, что значительно ниже по сравнению с инвазивными хирургическими подходами.

Анализы СМЖ методом цитологии и проточной цитофлуориметрии сегодня доступны в клинической практике, однако обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики ПДВККЛ ЦНС. В исследовании А. Baraniskin и соавт. [30] была показана диагностическая чувствительность 13,3 % для цитологического исследования и 23,3 % для метода проточной цитофлуориметрии клеток СМЖ. В настоящем исследовании, несмотря на повышенный цитоз в СМЖ у 4 больных, лишь у 2 больных методом проточной цитофлуориметрии была обнаружена опухолевая популяция. Тестирование клональных реаранжировок тяжелых и легких цепей генов иммуноглобулина с помощью ПЦР в СМЖ при ПДВККЛ ЦНС позволило увеличить диагностическую чувствительность до 54 %.

Проводится поиск других диагностически значимых маркеров в СМЖ больных ПДВККЛ ЦНС. Т. Sasayama и соавт. показали, что при ПДВККЛ ЦНС значительно повышается содержание интерлейкина (ИЛ)-10 и ИЛ-6 в СМЖ в сравнении с другими опухолями головного мозга. При пороговом значении 9,5 пг/мл чувствительность и специфичность для ИЛ-10 в диагностике ПДВККЛ ЦНС составили 71 и 100 % соответственно. В исследованиях других авторов пороговое значение уровня ИЛ-10 варьировало от 1,6 до 8,3 пг/мл, что не позволяло достоверно оценивать полученные результаты [31]. Кроме того, в исследовании А. Ungureanu и соавт. [32] сообщалось о более низких значениях ИЛ-6 в СМЖ при ПДВККЛ ЦНС по сравнению с воспалительными поражениями головного мозга.

В работе J. L. Rubenstein и соавт. было также показано, что у больных ПДВККЛ ЦНС в СМЖ отмечались более высокие концентрации хемокина CXCL13 при пороговом значении выше 90 пг/мл, что обеспечивало специфичность и чувствительность диагностики

92,7 и 69,9% соответственно. Однако при проведении аналогичных исследований эти показатели варьировали в зависимости от выбранного порогового значения [33]. Таким образом, измерение содержания СХС13, ИЛ-10 и соотношения концентраций ИЛ-10/ИЛ-6 не может быть рекомендовано в качестве стандарта диагностики ПДВККЛ ЦНС.

У больных ПВРЛ проводили аналогичное исследование водянистой влаги передней камеры глаза и жидкости СТ [16]. Учитывая идентичные с ПДВККЛ ЦНС биологические особенности, при ПВРЛ был также проведен анализ соотношения концентраций ИЛ-10/ИЛ-6, диагностическая чувствительность которого составила 91,7% [16].

Следующим этапом повышения диагностической точности являлось определение в СМЖ и жидкости СТ специфических молекулярных маркеров. В первую очередь, это детекция при ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ специфических мутаций в гене *MYD88*, которые не обнаруживают при других опухолях [2, 16]. По данным генетических исследований, обнаружение мутаций в гене *MYD88* при ПДВККЛ ЦНС варьировало от 58 до 86% случаев. В работе Y. Yamagishi и соавт. [34] мутации в гене *MYD88*, определяли в геномной ДНК СМЖ методом цифровой ПЦР, был использован гностический подход к диагностике и в анализ были включены только больные с известным мутационным статусом гена *MYD88*, установленным по данным исходно исследованных биоптатов опухоли. Геномная ДНК из СМЖ была выделена у 22 больных, во всех случаях было подтверждено наличие мутаций. Таким образом, чувствительность и специфичность методики для диагностики ПДВККЛ ЦНС составили 92,2 и 100% соответственно.

Подобный подход был использован в настоящем исследовании, однако в данной работе не было исходного анализа биоптата опухоли (агностический подход), и мутации в гене *MYD88* были обнаружены только в геномной ДНК СМЖ. Это первое исследование в России, в котором показана возможность проведения безбиопсийной диагностики ПДВККЛ ЦНС. На примере четырех клинических наблюдений установлено, что у больных ПДВККЛ ЦНС с наибольшими размерами очагов и их перивентрикулярной локализацией аллельная нагрузка мутаций в гене *MYD88* была выше, составив 13 и 15%, в сравнении с больными с меньшими размерами опухоли (соответственно, 2,5 и 3,4%). Время проведения исследования составляло 24–48 ч, что имело принципиальное значение для этой группы больных. Полученные данные свидетельствуют о возможности обнаружения мутаций даже у больных с небольшим объемом опухоли, расположенной в различных отделах головного мозга, а также после применения ГКС. Кроме того, контроль элиминации мутаций в гене *MYD88* в СМЖ позволил осуществлять

дополнительный молекулярный мониторинг эффективности проводимой терапии.

Частота мутаций в гене *MYD88* при ПВРЛ варьирует от 40 до 82%. Идентификация мутации в гене *MYD88* при негативных результатах цитологических исследований и данных проточной цитофлуориметрии позволяет с высокой достоверностью установить диагноз ПВРЛ [16]. Таким образом, проведение молекулярного анализа позволяет избежать травмирующей биопсии хориоретинального очага, а в ряде случаев и энуклеации глазного яблока, что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни больных.

Революция в неинвазивной диагностике ПДВККЛ ЦНС произошла с появлением «жидкой» биопсии, основанной на анализе циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) плазмы крови и СМЖ [30]. В ряде работ было высказано предположение, что ГЭБ ограничивает выход цоДНК в плазму крови, и перспективным направлением является анализ цоДНК, выделенной из СМЖ [8, 9]. В исследовании J. A. Mutter и соавт. [8] было проведено сравнение характеристик цоДНК в плазме крови и СМЖ у больных ПДВККЛ ЦНС. Показано, что концентрация цоДНК у больных ПДВККЛ ЦНС в СМЖ значительно выше, чем в плазме крови. Более высокая концентрация цоДНК плазмы крови была у больных с большим рентгенологическим объемом опухоли, в то время как при анализе цоДНК СМЖ такой корреляции не получено. Напротив, при изучении цоДНК СМЖ была выявлена взаимосвязь между высокой концентрацией и перивентрикулярной локализацией опухолевых очагов. Было показано, что применение ГКС перед проведением анализа не влияло на концентрацию цоДНК.

Кроме того, преимущество «жидкой» биопсии заключается в возможности видеть весь гетерогенный спектр генетических изменений опухолевой ДНК сразу из всех локализаций в одном анализе крови [7, 30]. Это позволяет проанализировать одновременно все патологические изменения опухолевого генома всех локализаций не только в момент диагностики, но и при проведении лечения. Количество «жидких» биопсий может быть неограниченно [8, 9].

По данным исследования цоДНК плазмы крови и СМЖ идентифицированы многочисленные молекулярные маркеры у больных ПДВККЛ ЦНС. Для выявления мутаций в цоДНК применяют многочисленные технологии, основанные на ПЦР и секвенировании нового поколения [7]. Чувствительность подходов диагностики, основанных на ПЦР, варьирует от 29 до 94% в СМЖ и от 57 до 83% в плазме крови. Наиболее часто используются методы цифровой капельной ПЦР (droplet digital PCR — ddPCR), которые позволяют проводить анализ только одной мутации. При ПДВККЛ ЦНС чувствительность данного подхода

да по определению мутации в гене *MYD88* достигала 83% в плазме крови и СМЖ.

В исследовании М. Gupta и соавт. была применена технология быстрого таргетного секвенирования (Termed targeted rapid sequencing — TetRS), позволяющая определять наличие мутаций даже в течение 80 мин. После апробации метода на биоптатах опухоли и клеточных линиях было проведено исследование на образцах цоДНК плазмы крови и СМЖ у 32 больных первичными опухолями головного мозга (ПДВККЛ ЦНС $n = 10$) и воспалительными заболеваниями. Показано, что мутации в гене *MYD88* были обнаружены в 29% в цоДНК СМЖ со 100% специфичностью методики [35].

Применение подходов на основе секвенирования нового поколения позволило увеличить возможности диагностики ПДВККЛ ЦНС. При проведении персонализированного профилирования рака с помощью глубокого секвенирования (CAPP-Seq — Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing), включающего таргетную панель из 100 онкогенов, в 76% образцов цоДНК СМЖ у больных ПДВККЛ ЦНС удавалось обнаружить по крайней мере одну соматическую мутацию. Чувствительность данного подхода для правильной идентификации лимфом ЦНС составила 59% для образцов СМЖ и 25% — для плазмы крови. При использовании методики поэтапного обогащения и обнаружения вариантов путем секвенирования (PhasED-Seq — Phased variant Enrichment and Detection by Sequencing) для анализа цоДНК СМЖ чувствительность и специфичность для установления диагноза ПДВККЛ ЦНС достигли 100 и 97% соответственно [7].

Исследование цоДНК новыми высокочувствительными методами секвенирования у больных ПДВККЛ ЦНС позволяет не только устанавливать диагноз, но и осуществлять мониторинг при проведении лечения и прогнозировать развитие рецидива заболевания. В исследовании J. A. Mutter и соавт. [8] была показана прогностическая роль цоДНК. При выявлении цоДНК в плазме крови в дебюте больных ПДВККЛ ЦНС в 82% случаев отмечалось развитие прогрессии в течение года. Напротив, при отсутствии исходной цоДНК у 90% больных сохранялась ПР заболевания.

При проведении молекулярного мониторинга в ходе лечения было показано, что обнаружение цоДНК на разных этапах терапии являлось фактором неблагоприятного исхода и приводило к значимому снижению беспрогрессивной выживаемости. Аналогичные

результаты были также представлены в работе J. M. Heger и соавт. [9], которые установили корреляцию между обнаружением цоДНК в плазме крови после двух курсов индукционной терапии с крайне низкими показателями ОВ и БПВ. Ими был разработан новый прогностический индекс для больных ПДВККЛ ЦНС, основанный на стандартных критериях шкалы IELSG с интеграцией анализа цоДНК и оценки эффективности лечения по данным МРТ-исследования (MOP-C). К группе высокого риска были отнесены больные с исходно высокой концентрацией цоДНК, для которых вероятность рецидива и двухлетняя бессобытийная выживаемость составили 50 и 9% соответственно в сравнении с 95,2 и 16,5% соответственно в группе низкого риска. Полученные результаты позволили улучшить стратификацию больных на группы риска и с высокой вероятностью, задолго до клинических проявлений, прогнозировать развитие рецидива заболевания.

Таким образом, разработка новых неинвазивных методов диагностики ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ является важной стратегической задачей. При отсутствии возможности выполнения биопсии опухоли неинвазивные подходы позволяют с высокой точностью и минимальной травматичностью устанавливать диагноз, что обеспечивает своевременное начало терапии и имеет решающее значение для улучшения прогноза больных ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ. Молекулярный мониторинг при проведении лечения позволяет осуществлять индивидуальный подход к выбору и, если нужно, смене тактики терапии. На примере первых 6 продемонстрированных случаев безбиопсийной диагностики убедительно показаны новые возможности и преимущества в диагностике и лечении больных ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ.

Перспективным направлением представляется создание комплексного подхода, объединяющего все доступные неинвазивные методы: МРТ, ПЭТ/КТ, определение ИЛ-6, ИЛ-10, CXCL13 в СМЖ, молекулярно-генетический анализ мутаций, характерных для ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ в цоДНК плазмы крови, СМЖ и жидкости стекловидного тела, которые позволяют обеспечить 100% чувствительность и специфичность диагностики, проводить многократный молекулярный контроль противоопухолевого ответа на разных этапах лечения, прогнозировать рецидив до развития клинических проявлений и отказаться от травматичных и часто малоинформативных хирургических биопсий.

Литература

- Hernández-Verdin E., Kirasic E., Wienand K., et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 186–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.002.
- Shi Z., Li K.K., Liu A.P., et al. The Molecular Landscape of Primary CNS Lymphomas (PCNSLs) in Children and Young Adults. *Cancers.* 2024; 16(1740): 1–15.
- Bertoni F., Montesinos-rongen M. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system: molecular and biological features of neoplastic cells. *Ann Lymphoma.* 2022; 6(1): 1–22. DOI: 10.21037/aol-21-38.
- Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола «CNS-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(4): 447–61.
- Therkelsen K.E., Schaff L.R., Nandakumar S., et al. Long-term Outcomes in Primary CNS Lymphoma After R-MVP and High-Dose Chemotherapy With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Neurology.* 2023; 101: 710–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207490.
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Nayak L., Bettgowda C., Scherer F., et al. Liquid biopsy for improving diagnosis and monitoring of CNS lymphomas: A RANO review. *Neuro Oncol.* 2024; 26(6): 993–1011.
- Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2022; 41(9): 16–21. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
- Heger J., Mattlener J., Schneider J., et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. *Blood.* 2024; 143(6): 522–34. DOI: 10.1182/blood.2023022020.
- Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13.
- Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022; 140(11): 1229–53.
- King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020; 476: 647–65.
- Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
- Illerhaus G., Kasenda B., Ihorst G., et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: 388–97. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
- Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2021». *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67(2): 203–4.
- Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021; 138(17): 1–3.
- Королева Д.А., Щецова О.О., Габеева Н.Г., et al. Первый опыт терапии больных первичной тестикулярной лимфомой по протоколу «ПТЛ-2022». *Гематология и трансфузиология.* 2024; 69(2): 244–5.

References

- Hernández-Verdin E., Kirasic E., Wienand K., et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 186–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.002.
- Shi Z., Li K.K., Liu A.P., et al. The Molecular Landscape of Primary CNS Lymphomas (PCNSLs) in Children and Young Adults. *Cancers.* 2024; 16(1740): 1–15.
- Bertoni F., Montesinos-rongen M. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system: molecular and biological features of neoplastic cells. *Ann Lymphoma.* 2022; 6(1): 1–22. DOI: 10.21037/aol-21-38.
- Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary Diffuse Large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2019; 64(4): 447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
- Therkelsen K.E., Schaff L.R., Nandakumar S., et al. Long-term Outcomes in Primary CNS Lymphoma After R-MVP and High-Dose Chemotherapy With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Neurology.* 2023; 101: 710–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207490.
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Nayak L., Bettgowda C., Scherer F., et al. Liquid biopsy for improving diagnosis and monitoring of CNS lymphomas: A RANO review. *Neuro Oncol.* 2024; 26(6): 993–1011.
- Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2022; 41(9): 16–21. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
- Heger J., Mattlener J., Schneider J., et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. *Blood.* 2024; 143(6): 522–34. DOI: 10.1182/blood.2023022020.
- Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13.
- Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022; 140(11): 1229–53.
- King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020; 476: 647–65.
- Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
- Illerhaus G., Kasenda B., Ihorst G., et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: 388–97. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
- Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. First experience of therapy of primary Diffuse Large B-cell lymphoma of the central nervous system (PCNSDLBC) according to the CNS-2012 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2022; 67(2): 203–4 (In Russian).
- Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021; 138(17): 1–3.
- Koroleva D.A., Shevtsova O.O., Gabeeva N.G., et al. First experience of therapy of the patients with primary testicular lymphoma according to the PTL-2022 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2024; 69(2): 244–5 (In Russian).

18. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023; 7(1): 32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
19. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024.144(4):457-461.DOI: 10.1182/blood.2024024168.
20. Zhang C., Zhang J., Li L., et al. Refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells combined with programmed cell death-1 inhibitor: A case report. *World J Clin cases.* 2022; 10(21): 7502–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i21.7502.
21. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014; 123(4): 486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
22. Chojak R., Koźba M., Karolina G., et al. Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and metaanalysis. *J Neurooncol.* 2022; 160(3): 753–61. DOI: 10.1007/s11060-022-04200-7.
23. Nishihara M., Sasayama T., Kudo H., et al. Morbidity of Stereotactic Biopsy for Intracranial Lesions. *Kobe J Med Sci.* 2010; 56(4): 148–53.
24. Scheichel F., Pinggera D., Popadic B., et al. An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Front Oncol.* 2022; 12(April): 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.884724.
25. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(2): 93–104. DOI: 10.1177/1756285608101222.
26. Feng A., Li L., Huang T., et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging : A comparative study. *Heliyon.* 2023; 9: 1–12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15150.
27. Krebs S., Barasch J.G., Young R.J., et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in primary central nervous system lymphoma – a narrative review. *Ann Lymphoma.* 2021; 5(15): 1–22. DOI: 10.21037/aol-20-52.
28. Spears J., Bharatha A. Differentiation of Enhancing Glioma and Primary Central Nervous System Lymphoma by Texture-Based Machine Learning. *Am J Neuroradiol.* 2024; 38(6): 1145–50.
29. Yamasaki T., Chen T., Hirai T., et al. Classification of Cerebral Lymphomas and Glioblastomas Featuring Luminance Distribution Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013; 2013: 1–10.
30. Baraniskin A., Schroers R. Liquid Biopsy and Other Non-Invasive Diagnostic Measures in PCNSL. *Cancers (Basel).* 2021; 13(2665): 1–10.
31. Sasayama T., Nakamizo S., Nishihara M., et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2012; 14(3): 368–80.
32. Ungureanu A., Le M., Tavernier G., et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma. *J Neurol.* 2021; 268(8): 2890–4. DOI: 10.1007/s00415-021-10453-5.
33. Rubenstein J.L., Wong V.S., Kadoch C., et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood.* 2013; 121(23): 4740–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476333.J.L.R.
34. Yamagishi Y., Sasaki N., Nakano Y., et al. Liquid biopsy of cerebrospinal fluid for MYD88 L265P mutation is useful for diagnosis of central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2021; 112: 4702–10. DOI: 10.1111/cas.15133.
35. Gupta M., Burns E.J., Georgantas N.Z., et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2021; 138(5): 382–6.
18. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023; 7(1): 32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
19. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2024024168.
20. Zhang C., Zhang J., Li L., et al. Refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells combined with programmed cell death-1 inhibitor: A case report. *World J Clin cases.* 2022; 10(21): 7502–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i21.7502.
21. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014; 123(4): 486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.The.
22. Chojak R., Koźba M., Karolina G., et al. Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and metaanalysis. *J Neurooncol.* 2022; 160(3): 753–61. DOI: 10.1007/s11060-022-04200-7.
23. Nishihara M., Sasayama T., Kudo H., et al. Morbidity of Stereotactic Biopsy for Intracranial Lesions. *Kobe J Med Sci.* 2010; 56(4): 148–53.
24. Scheichel F., Pinggera D., Popadic B., et al. An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Front Oncol.* 2022; 12(April): 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.884724.
25. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(2): 93–104. DOI: 10.1177/1756285608101222.
26. Feng A., Li L., Huang T., et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging : A comparative study. *Heliyon.* 2023; 9: 1–12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15150.
27. Krebs S., Barasch J.G., Young R.J., et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in primary central nervous system lymphoma – a narrative review. *Ann Lymphoma.* 2021; 5(15): 1–22. DOI:10.21037/aol-20-52.
28. Spears J., Bharatha A. Differentiation of Enhancing Glioma and Primary Central Nervous System Lymphoma by Texture-Based Machine Learning. *Am J Neuroradiol.* 2024; 38(6): 1145–50.
29. Yamasaki T., Chen T., Hirai T., et al. Classification of Cerebral Lymphomas and Glioblastomas Featuring Luminance Distribution Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013; 2013: 1–10.
30. Baraniskin A., Schroers R. Liquid Biopsy and Other Non-Invasive Diagnostic Measures in PCNSL. *Cancers (Basel).* 2021; 13(2665): 1–10.
31. Sasayama T., Nakamizo S., Nishihara M., et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2012; 14(3): 368–80.
32. Ungureanu A., Le M., Tavernier G., et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma. *J Neurol.* 2021; 268(8): 2890–4. DOI: 10.1007/s00415-021-10453-5.
33. Rubenstein J.L., Wong V.S., Kadoch C., et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood.* 2013; 121(23): 4740–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476333.J.L.R.
34. Yamagishi Y., Sasaki N., Nakano Y., et al. Liquid biopsy of cerebrospinal fluid for MYD88 L265P mutation is useful for diagnosis of central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2021; 112: 4702–10. DOI: 10.1111/cas.15133.
35. Gupta M., Burns E.J., Georgantas N.Z., et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2021; 138(5): 382–6.

Информация об авторах

Королева Дарья Александровна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Щецова Ольга Олеговна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Никulina Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Большаков Иван Владимирович, врач клинико-диагностической лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bolshakov.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

Северина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, врач клинико-диагностической лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Дрокова Дарья Геннадьевна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: drokova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Olga O. Shchetsova, hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Elena E. Nikulina, Research associate, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Ivan V. Bolshakov, Physician, Clinical Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: bolshakov.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

Nataliya A. Severina, Cand. Sci. (Biol.), Physician, Clinical Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Darya G. Drokova, Physician, Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: drokova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

Рыбкина Елена Брониславовна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rybkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6601-4913>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>.

Яцык Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Федорова Светлана Юрьевна, невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии гемобластозов № 2 ГБУЗ «Московский клинический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Борисова Дарья Владимировна, заведующая подразделением терапевтического лечения макулярной патологии Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Elena B. Rybkina, Physician, Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rybkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6601-4913>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>.

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Svetlana Yu. Fedorova, Neurologist, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in the Setting of Hematologic Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Andrey V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of hemoblastoses No. 2, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, Department of Health of Moscow, Russian Federation,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Darya V. Borisova, Head of the Department of Therapeutic Treatment of Macular Pathology, of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Воскресенская Анна Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, директор Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: prozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.07.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Anna A. Voskresenskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch,
e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Nadezhda A. Pozdeyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch,
e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 12 Jul 2024

Accepted 14 Oct 2024