

DOI: 10.56871/UTJ.2023.40.51.003

УДК 616-006.441/.444-07-08-053.8/9-082-06+616.831-006+615.03

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

© Александр Кимович Юркин, Вадим Витальевич Тыренко,
Екатерина Александровна Юркина

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Кимович Юркин — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688 eLIBRARY ID: 54040528 SPIN 6674-3521

Для цитирования: Юркин А.К., Тыренко В.В., Юркина Е.А. Клинические аспекты поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах в старших возрастных группах // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 40–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.40.51.003>

Поступила: 28.05.2023

Одобрена: 05.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. В мире в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами, особенно среди пациентов старших возрастных групп. В большинстве случаев это заболевание манифестирует поражением висцеральных или периферических лимфатических узлов, однако за последние десятилетия наблюдается увеличение числа пациентов экстранодальными неходжкинскими лимфомами, в том числе с поражением нервной системы. Кроме этого, вовлечение в патологический процесс невралгических структур возможно и при системной лимфоме. Неврологические нарушения утяжеляют состояние этой категории больных, требуют своевременной ранней диагностики и риск-адаптированных подходов в лечении, учитывая наличие коморбидной патологии. Данная статья посвящена структуризации знаний поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах относительно их эпидемиологии, клинических проявлений, особенностей терапии у пациентов старших возрастных групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы; первичная лимфома глаза; интраваскулярная лимфома; нейролимфоматоз; неходжкинская лимфома.

CLINICAL ASPECTS OF NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN OLDER AGE GROUPS

© Aleksandr K. Yurkin, Vadim V. Tyrenko, Ekaterina A. Yurkina

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Aleksandr K. Yurkin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Faculty therapy named after S.P. Botkin. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688 eLIBRARY ID: 54040528 SPIN: 6674-3521

For citation: Yurkin AK, Tyrenko VV, Yurkina EA. Clinical aspects of nervous system damage in non-hodgkin's lymphomas in older age groups. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):40-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.40.51.003>

Received: 28.05.2023

Revised: 05.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. In recent years, there has been a steady increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas in the world, especially among patients of older age groups. In most cases, this disease manifests itself as a lesion of the visceral or peripheral lymph nodes, but over the past decades there has been an increase in the number of patients with extranodal non-Hodgkin's lymphomas, including those with damage to the nervous system. In addition, involvement of neural structures

in the pathological process is also possible with systemic lymphoma. Neurological disorders aggravate the condition of this cohort of patients, require timely early diagnosis and risk-adjusted treatment approaches, taking into account the presence of comorbid pathology. This article is devoted to structuring the knowledge of nervous system lesions in non-Hodgkin's lymphomas regarding their epidemiology, clinical manifestations, and features therapy in patients of older age groups.

KEY WORDS: B-primary (diffuse large B-cell) central nervous system lymphoma; primary vitreoretinal lymphoma; intravascular large B-cell lymphoma; neurolymphomatosis; non-Hodgkin lymphoma.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) примерно на 8–10% в год во всех возрастных группах у взрослых, особенно у пациентов старше 60 лет [64]. Заболеваемость НХЛ в Российской Федерации составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год [7]. С возрастом увеличивается количество больных НХЛ [51, 55], причем средний возраст большинства пациентов среди впервые диагностированных НХЛ превышает 60 лет [28, 51]. Стоит отметить, что увеличение продолжительности жизни привело к возрастанию количества пациентов с НХЛ в старших возрастных группах. Учеными еще в конце 80-х годов XX века была спрогнозирована данная тенденция, и в дальнейшем она получила свое подтверждение [36]. У пожилых людей агрессивные формы лимфом являются наиболее распространенной группой лимфоидных злокачественных новообразований [28], при этом примерно половину всех НХЛ составляет диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) [55]. В крупном исследовании L.-Y. Vai и соавт. (2003), проводившемся с января 1993 по апрель 2002 года, были рассмотрены пациенты в возрасте 70 лет и старше. В работе показано, что в большинстве случаев была верифицирована ДВКЛ (68,9%), периферическая Т-клеточная лимфома (17,0%) и фолликулярная лимфома (50% среди индолентных вариантов) [17]. По данным M.J. Ninan, V.A. Morrison (2009), наиболее часто у пожилых больных диагностировали помимо ДВКЛ, периферической Т-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов [57]. НХЛ представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, которые в большинстве случаев манифестируют поражением висцеральных либо периферических лимфатических узлов, но в последние годы возросла заболеваемость экстранодальными

формами НХЛ [3, 8]. При этом частота поражения различных тканей и органов неодинакова. Так, согласно результатам проспективного исследования с участием 1251 взрослого пациента с НХЛ, средний возраст которых составил 59 лет (от 16 до 95 лет), из 17 онкологических центров Чили наиболее часто изолированно вовлекались желудочно-кишечный тракт (38%), область головы и шеи (24%), кожа (15%). Авторы отметили, что лимфома центральной нервной системы (ЦНС) была зарегистрирована в 3,6% случаев [59].

Неврологические осложнения, встречающиеся при опухолях системы крови, классифицируют на основании различных принципов систематизации. Удобной в практической деятельности, логичной и понятной является классификация, предложенная L. Recht, M. Mrugala (2003). В этой классификации авторы все неврологические нарушения, встречающиеся при лимфоидных и гемопоэтических опухолях, распределили на прямые и непрямые. Прямые (Direct) связаны с инфильтрацией либо компрессией невралных структур опухолевыми клетками, к ним относят: менингеальное, интрапаренхиматозное, эпидуральное поражения, а также повреждение периферических нервов. Непрямые (Indirect) вызваны вовлечением в патологический процесс различных отделов нервной системы вследствие инфекционных, сосудистых причин, паранеопластического синдрома. Следует отметить, что интенсификация режимов полихимиотерапии и применение нейротоксичных цитостатических препаратов может также приводить к неврологическим расстройствам у этой категории пациентов [60]. В данной статье мы обсудим прямые (или специфические) неврологические осложнения при НХЛ.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) обычно локализуется в паренхиме мозга, но может затрагивать спинной мозг, глаза, мозговые

оболочки [38, 41]. С возрастом частота встречаемости ПЛЦНС увеличивается, особенно у лиц старше 65 лет [29]. ПЛЦНС составляет от 4 до 12% всех экстранодальных лимфом и 3–4% всех первичных опухолей ЦНС [5, 61]. Этиология этой патологии неизвестна [5]. Факторами риска развития ПЛЦНС являются приобретенные/врожденные иммунодефицитные состояния. Возможно, также ключевую роль в возникновении опухоли играет вирус Эпштейна–Барр [29, 32]. В 1988 г. F.H. Hochberg, D.C. Miller в статье, посвященной ПЛЦНС, предположили два возможных пути появления патологического лимфоидного клона в ЦНС. Первый состоит в том, что популяции лимфоцитов под влиянием какого-либо стимула (вирусной инфекции) мигрируют в ЦНС и остаются там, впоследствии становясь родоначальниками патологического лимфоидного клона. Второй основывается на гипотезе, что первичный злокачественный лимфоидный клон образуется в отдаленном участке организма и проникает в ЦНС позже под влиянием неизвестных факторов, что в некоторой степени объясняет мультифокальность поражения головного мозга [46]. О наибольшей вероятности второй теории свидетельствует факт антигенных отличий лимфоидной опухоли, протекающей с/без поражения головного мозга [9]. У пациентов при иммунодефиците, возможно, имеет место иной механизм образования лимфомы ЦНС, чем у иммунокомпетентных больных [5, 9].

Международная исследовательская группа по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) определила пять неблагоприятных прогностических факторов при ПЛЦНС: возраст старше 60 лет, общесоматический статус по шкале ECOG (Eastern cooperative oncology group, Восточная объединенная онкологическая группа) более 1 балла, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, увеличение содержания белка в ликворе и локализация опухоли в области базальных ганглиев, перивентрикулярно, ствола мозга и мозжечка [29, 41].

Согласно исследованиям иммунофенотипа в большинстве случаев (70–90%) — это ДВКЛ [41], в связи с этим в классификации опухолей гемопоэтической и лимфатической систем (ВОЗ, 2017) была выделена отдельная нозологическая форма: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС (ДВККЛ ЦНС) [58]. Реже диагностируются опухоли из морфологически зрелых лимфо-

идных клеток (15–20%), Т-клеточные опухоли (5–6%) и лимфоплазмочитарные лимфомы (4–6%) [5, 41].

Особенностью морфологической картины ПЛЦНС является преимущественное расположение опухолевых клеток вдоль мозговых сосудов (особенно артериол и венул), при этом частично возможна инфильтрация стенок сосудов лимфоидными клетками, что требует проведения дифференциальной диагностики с церебральным васкулитом при аутоиммунных заболеваниях (например, системной красной волчанкой), с воспалительными заболеваниями головного мозга. Вероятно, поэтому контуры опухоли нечеткие и микроскопические границы шире, чем макроскопические. Клеточный состав представлен центробластами, реже центроцитами и иммунобластами, также может быть примесь реактивных астроцитов, мелких лимфоцитов, макрофагов [52, 53]. Иммуногистохимическое исследование показывает, что более чем 90% случаев это В-клеточные лимфомы — ПЛЦНС-ДВКЛ (CD20+) с частой коэкспрессией других пан-В-клеточных маркеров (CD19, CD22, CD79a) [2, 8, 29]. В исследованиях M. Montesinos-Rongen и соавт. (2004; 2021) зарегистрированы частые экспрессии BCL6, MUM1/IRF4, BCL2, c-MYC, реже — экспрессии CD10. Были выявлены соматические гипермутации протоонкогенов (PAX5, PIM1, c-MYC, RhoH/TTF), ответственных за развитие, пролиферацию и апоптоз В-клеток [53, 54]. В ПЛЦНС также обнаруживают мутации MYD88 и CD79B, оказывающие влияние на сигнальный путь рецептора В-клеток (BCR) [29, 53]. В опухолевых клетках пожилых пациентов с ПЛЦНС H. Ohno и соавт. (2022) обнаружили на основании молекулярно-генетического анализа следующие цитогенетические нарушения: t (8;14) (q24;q32) и t (3;14) (q27;q32) [58].

В большинстве случаев (66–70%) у иммунокомпетентных больных отмечено солитарное поражение головного мозга, при иммунодепрессии — в 50% [8, 18]. Крупный ретроспективный анализ пациентов с медианой возраста 61 год (от 2 до 88 лет) показал, что анатомически ПЛЦНС располагалась супратенториально в 87% случаев, преимущественно в лобно-теменной области (39%), а инфратенториально — в 13% случаев [18]. Клинические проявления ПЛЦНС варьируемы и не позволяют, чаще всего, сразу установить правильный диагноз, В-симптомы у этой категории пациентов отсутствуют. По дан-

ным научных публикаций, в 50–70% случаев у пациентов диагностируют очаговые неврологические симптомы, в 32–50% случаев в течение нескольких недель или даже месяцев могут возникнуть когнитивные расстройства или поведенческие нарушения, в 32–33% случаев наблюдают общемозговой синдром, в 14–30% случаев — эпилептические приступы [18, 41, 61]. При этом в старших возрастных группах нарушения в когнитивной сфере могут превалировать над общемозговыми симптомами [37].

Примерно 15–25% пациентов с ПЛЦНС имеют вторичное поражение органа зрения. Начальными симптомами зрительных нарушений могут быть снижение остроты зрения, нечеткость изображения или появление «плавающих точек» в поле зрения. Нужно учитывать, что около трети пациентов не будут предъявлять никаких жалоб [38, 41].

В цереброспинальной жидкости пациентов с ПЛЦНС в 8–42% случаев можно выявить плеоцитоз, представленный опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами, повышенное содержание белка [18, 41, 65]. В практической деятельности основными неинвазивными методами диагностики, позволяющими предположить эту патологию, являются мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с перфузионным исследованием. Однако, по данным ряда авторов, строго специфичных МР/КТ-признаков для ПЛЦНС не выявлено [5, 8], поэтому она требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с глиомами высокой степени злокачественности, одиночными метастатическими поражениями, иногда с демиелинизирующими и инфекционными заболеваниями. Анализ результатов проспективного исследования, проводившегося с 2018 по 2021 годы, с участием 80 пациентов с различными опухолями ЦНС, в том числе ПЛЦНС, продемонстрировал недостаточную эффективность неинвазивных нейровизуализационных диагностических методов для установления окончательного диагноза ПЛЦНС по сравнению с инвазивными, но они имеют важное значение в поэтапном обследовании пациентов [62]. Применение стереотаксической биопсии является высокоспецифичным методом исследования, «золотым стандартом», позволяющим получить материал опухоли для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического изучения [5, 8, 18,

62]. Международная объединенная группа по изучению ПЛЦНС (The International primary central nervous system lymphoma collaborative group, IPCG) рекомендует также комплексное обследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии либо КТ всех лимфоидных областей, исследование костного мозга (цитологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и гистологическое) для исключения/подтверждения иных очагов, первичной опухоли [41].

Первичная лимфома глаза (ПЛГ) является редкой опухолью, встречается с частотой 0,46 случаев на 100 тыс. человек ежегодно. По морфологическим характеристикам, как правило, представляет ДВКЛ, значительно реже определяют Т/НК-клеточные лимфомы. Заболевание встречается у лиц старшей возрастной группы, в одинаковой степени у мужчин и женщин, описаны единичные случаи возникновения ПЛГ у детей и подростков [48, 68]. Стоит отметить, что около 20% пациентов с ПЛЦНС имеют вовлечение в патологический процесс органа зрения, в то же время у 50–90% больных ПЛГ на различных этапах терапии верифицируют ПЛЦНС. ПЛГ наиболее часто поражает сетчатку, стекловидное тело и зрительный нерв. В научной литературе встречаются редкие клинические наблюдения сочетанного поражения интраокулярной и периокулярной лимфомой [6, 11, 48, 68]. Клиническая картина неспецифична, поэтому от манифестации заболевания до установления правильного диагноза, по данным ряда авторов, может пройти от 6 месяцев до 2–3 лет [33, 48]. В дебюте ПЛГ в 40–50% случаев пациенты жалуются на «ощущение тумана перед глазами», в 25–30% случаев — на снижение остроты зрения и в 20–25% случаев — на появление «мушек» в поле зрения. Офтальмоскопическая картина ПЛГ неоднозначна, может протекать под видом других заболеваний глаза, нередко имитируя клинические проявления вялотекущего увеита (так называемый «маскарадный синдром»), которые, как правило, резистентны к проводимой терапии (глюкокортикостероидной и антибактериальной) [12, 48]. На ранних стадиях ПЛГ может проявлять себя деструкцией и инфильтрацией стекловидного тела опухолевыми клетками, возможно обнаружение белесых преципитатов на эндотелии роговицы, представляющие собой скопления лимфоидных клеток [6, 12, 68]. В случае преимущественного поражения сетчатки на глазном дне возникают инфильтративные очаги желтовато-кремового цвета

с четкими границами, в терминальной стадии возможны тракционная отслойка сетчатки, субатрофия глазного яблока [12, 48]. Следует указать, что вторичные интраокулярные лимфомы, не вовлекая сетчатку, поражают сосудистую оболочку [6].

Диагностика осуществляется с применением современных инструментальных методов (флюоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии, ультразвукового дуплексного сканирования глазных яблок, МРТ/КТ), также для верификации патологических изменений выполняют биопсию стекловидного тела, в ряде случаев — трансквитреальную тонкоигольную биопсию новообразования с последующими цитологическим, молекулярно-генетическим и иммуногистохимическим исследованиями [11, 12, 33, 41, 48].

Первичная лимфома спинного мозга является крайне редкой формой, поэтому ряд исследователей отрицают возможность первичного поражения спинного мозга [42]. В научной литературе встречаются единичные описания клинических наблюдений [5, 20]. Патологические изменения выявляют, главным образом, на уровне грудного отдела [42]. Неврологические симптомы топически соответствуют уровню локализации лимфомы спинного мозга, однако патогномичных признаков нет, поэтому важное значение приобретает целенаправленное всестороннее обследование пациентов [19, 20].

При отсутствии лечения ПЛЦНС быстро приводит к летальному исходу, продолжительность жизни не превышает нескольких месяцев [14]. В целях установления точного гистологического диагноза используется стереотаксическая биопсия. Хирургические методы лечения при ПЛЦНС большинство исследователей не рекомендуют, только в случае развития дислокационного синдрома, угрожающего жизни [4, 5, 8, 29, 34, 42], поскольку могут увеличивать риск продолженного роста опухоли и диссеминацию злокачественных клеток [5].

Длительно существующим стандартом лечения считалось краниальное облучение в суммарной дозе 40–50 Гр, медиана выживаемости при этом составляла всего 12–18 месяцев. Краниоспинальное облучение ассоциировалось с нейротоксичностью, но не улучшило выживаемость [2, 29].

В большинстве случаев ПЛЦНС, как и многие лимфопрлиферативные заболевания, чувствительны к лечению глюкокортикостероидами, оказывая эффект достаточно быстро, приводя к уменьшению размеров

опухоли в течение 48 часов [5, 8]. Применение химиотерапии (ХТ) улучшило результаты лечения, но выбор лекарственных средств ограничен необходимостью проникновения их через гематоэнцефалический барьер, поэтому схемы ХТ, используемые для других вариантов неходжкинских лимфом, оказались неэффективными (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон и др.) [2, 61]. В отношении лимфом высокоэффективным оказался метотрексат в высоких дозах (МТХ), медиана общей выживаемости (ОВ) варьировала от 14 месяцев до 5 лет [14]. Есть сообщения об успешном применении высоких доз цитарабина, МТХ, а также прокарбазина, ломустина и винкристина, топотекана, тиотепа [4, 8, 14, 29]. Комбинированный метод лечения (лучевая и химиотерапия) увеличивает ОВ, по данным ряда авторов, до 24–60 месяцев [2, 8, 42]. Однако пациентам, особенно старших возрастных групп, с низким общесоматическим статусом и выраженной коморбидностью, подобный лечебный подход угрожает развитием отсроченной нейротоксичности, выражающейся в прогрессировании когнитивной дисфункции вплоть до развития деменции, атаксии и недержания мочи [14, 29, 34, 61]. Мнения ученых относительно эффективности применения анти-CD20-антител в терапии ПЛЦНС противоречивы [5, 9, 61]. Согласно недавно опубликованным результатам крупного многоцентрового открытого рандомизированного исследования NOVON105/ALLG NHL24 III фазы с участием 200 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, введение ритуксимаба в схему ХТ (МТХ, тенипозид, кармустин, преднизолон) не улучшило показатели ОВ [27]. Следует отметить, что большинство рецидивов (35–60%) возникает в первые 2 года заболевания с момента окончания первоначальной терапии, а в 10–30% случаев ПЛЦНС могут оказаться рефрактерными к проводимому лечению [34, 61]. Высокодозную миелоаблативную ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток рассматривают у больных молодого возраста [4], поскольку у лиц старших возрастных групп вследствие наличия значительного количества сопутствующей патологии данный метод сопряжен с риском возникновения тяжелых осложнений.

Согласно литературным данным, первичное вовлечение в патологический процесс оболочек головного и спинного мозга возникает крайне редко (примерно в 7% случаях от

всех ПЛЦНС) и встречается в публикациях в виде случаев либо небольшой серии наблюдений [3, 63]. Клинические проявления разнообразны и неспецифичны, соответствуют локализации опухоли, что требует проведения комплексного поэтапного обследования больного. Анализ результатов исследования 48 иммунокомпетентных больных лептотомингеальной формой с медианой возраста 51 год (6–84 года), выполненный J.W. Taylor и соавт. (2013), показал, что в 44% случаев пациенты жаловались на головную боль, в 25% случаев — на координаторные нарушения, в 8% случаев диагностировали эпилептические приступы. При осмотре у 58% пациентов были отмечены краниальные невропатии (преимущественно отводящего и лицевого нервов), у 48% — спинальные нарушения (в 35% случаях был верифицирован нижний парапарез), у 21% — расстройства мочеиспускания и дефекации. Наиболее распространенным морфологическим вариантом была ДВКЛ (62%), затем следовали Т-клеточные лимфомы (19%), другие нозологические формы встречались реже. Авторы использовали различные варианты лечения (химиотерапию, лучевую терапию), при этом медиана ОВ составила 24 месяца [63].

Первичная лимфома твердой мозговой оболочки (ТМО) является редким заболеванием, она не может быть отнесена к лимфомам особых локализаций [1]. По данным F.M. Iwamoto и соавт. (2006), среди 335 больных ПЛЦНС она была верифицирована с частотой 2,4% случаев [47]. При краниальной локализации лимфомы ТМО наиболее распространенным вариантом является лимфома маргинальной зоны MALT-типа [47], в то же время в случае спинальной локализации не менее 50% лимфом представлены ДВКЛ [1]. Механизм возникновения первичных лимфом ТМО неизвестен, одна из гипотез предполагает их появление вследствие воспалительных процессов ТМО. Клинические проявления и нейровизуализационная картина лимфомы ТМО могут имитировать менингиому, внутричерепную гематому [1]. Вследствие редкости лимфомы ТМО стандартной лечебной тактики не существует, применяют, как правило, комбинированные методы терапии [47].

ВТОРИЧНОЕ (МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ) ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕВРАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

При агрессивной НХЛ вторичное вовлечение невральных структур происходит в 5–39%

случаев и зависит от гистологического варианта [23, 24]. В ретроспективном исследовании В.Е. Akkas, U.V. Gulin (2013) у пациентов, средний возраст которых был $56,5 \pm 19,2$ года, в 4,4% случаев на момент верифицирования системной лимфомы было обнаружено опухолевое поражение ЦНС, в 5,4% случаев диагностирован рецидив основного заболевания с вторичным вовлечением ЦНС. При этом у большинства больных наблюдали III–IV стадию болезни и экстракраниальную локализацию [15]. Наиболее вероятно, что поражение нервной системы при генерализованной НХЛ возникает субклинически на ранних этапах болезни [13] и связано с большей предрасположенностью злокачественных лимфоидных клеток к диссеминации как по лимфатической системе, так и по другим органам и тканям [21]. В подтверждении этого предположения интересными представляются результаты, полученные U. Hegde и соавт. (2005) при изучении ликвора методами проточной цитометрии и цитологическим больных агрессивными лимфомами с высоким риском поражения ЦНС. Авторы обнаружили, что в 22% случаев (у 11 пациентов из 51), благодаря иммунологическому исследованию (проточная цитометрия) спинномозговой жидкости, были верифицированы опухолевые клетки, при этом цитологический метод диагностики обнаружил их только у 1 пациента. Этот факт свидетельствует о том, что проточная цитометрия как более чувствительный метод ранней диагностики опухолевого поражения ЦНС может применяться у пациентов высокой группы риска с целью возможного изменения терапевтической тактики [44].

В среднем метастазирование в ЦНС возникает через 5–12 месяцев от постановки диагноза, пациенты имеют в таком случае неблагоприятный прогноз: средняя выживаемость варьирует от 2 до 6,5 месяцев [15]. Нужно отметить, что больные с изолированными рецидивами в ЦНС имеют более благоприятный прогноз [13]. К факторам, связанным с повышенным риском специфического поражения ЦНС, большинство исследователей относят: гистологический вариант опухоли, возраст старше 60 лет, III, IV стадии заболевания, >2 баллов по шкале, разработанной ESOG, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, высокая группа риска по IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс), поражение двух экстракраниальных зон и более, а также почеч и надпочечников [10, 13, 15, 21, 23, 24, 35].

Ранее в научных публикациях авторы сообщали о более частом обнаружении патологического процесса в оболочках мозга, чем в паренхиме: 64 и 28% соответственно [45, 66]. В литературе встречаются описания клинических наблюдений поражения оболочек мозга при фолликулярной лимфоме, хроническом лимфолейкозе, лимфоме маргинальной зоны MALT-типа [13]. Однако в последние годы преобладающими являются варианты опухолевого поражения ЦНС с вовлечением паренхимы (в 40–60% случаев) [23]. Так, в крупном исследовании, включающем 1222 пожилых пациентов (средний возраст 68 лет), паренхиматозное поражение мозга было диагностировано в 65,5% случаев, вовлечение оболочек мозга наблюдали в 25,9% случаев, а сочетанные формы — в 8,6%. Авторы указали, что в подавляющем большинстве случаев (81,6%) морфологическим вариантом системной лимфомы являлась ДВКЛ, другие варианты В-клеточных лимфом встречались реже (18,4%) [24]. Аналогичные гистологические результаты были получены J.E. Bromberg и соавт. (2013) при ретроспективном анализе данных 92 больных НХЛ с метастазированием в ЦНС со средним возрастом 59 лет: ДВКЛ была верифицирована в 76% случаях, фолликулярная лимфома — в 5% случаев, лимфома из клеток мантии — в 5% случаев, лимфома Беркитта — в 2% случаев, другие гистологические варианты — в 11% случаев [26].

В целом клиническая картина неспецифична, наиболее часто встречается общемозговой синдром, несколько реже неврологические симптомы, топически соответствующие уровню повреждения [26]. По данным Т.И. Поспеловой и соавт. (2022), среди больных с вторичным поражением нервной системы при ДВКЛ статистически чаще встречались люди старше 60 лет, чем при ПЛЦНС: 85,7% против 55,3%. Поражение спинного мозга было зарегистрировано с частотой 14,3%, а краниальные невропатии — 11,4%. При этом анализ изменений, выявленных при проведении нейровизуализации, показал, что в ткани мозга солитарные и множественные очаги встречались почти с равной частотой: 31,4 и 34,3% соответственно [10].

Нужно отметить, что результаты терапии в случае метастазирования в ЦНС при НХЛ, особенно у больных старших возрастных групп, все еще сложно назвать удовлетворительными в связи с риском возникновения тяжелых осложнений в случае интенсификации программ ХТ вследствие коморбидной пато-

логии, предпочтительности пациентов, что определяет актуальность поиска новых эффективных методов системного воздействия.

Нейролимфоматоз (НЛ) представляет собой лимфоидную инфильтрацию периферических нервов, корешков или черепных нервов, встречается с частотой 0,2–5% случаев при НХЛ [43], крайне редко при остром лейкозе [31, 39, 49]. При этом наиболее частым гистологическим вариантом является ДВКЛ [25], реже выявляют фолликулярную лимфому и Т-клеточные лимфомы [31, 43]. Точные механизмы развития НЛ неизвестны, но есть предположение о том, что причиной является злокачественно перерожденный аутореактивный клон В-клеток, направленный на различные структуры периферической нервной системы (ПНС). Стоит также отметить, что, несмотря на отсутствие эпидемиологических сведений о связи между НЛ и аутоиммунными заболеваниями, у этой категории пациентов чаще, чем в популяции, встречаются такие заболевания, как системная красная волчанка, целиакия, гипотиреоз, синдром Шегрена, узловая эритема [16].

Симптомы НЛ могут быть первичным проявлением гемобластоза либо возникать на фоне прогрессирования/рецидива опухолевого заболевания системы крови [31, 43]. Поражение ПНС при НЛ может принимать различные варианты. Наиболее часто обнаруживают болевую форму полиневропатии и полирадикулопатии, несколько реже — мононевропатии, поражение черепно-мозговых нервов и плексопатии [16]. Согласно ретроспективному анализу 50 пациентов с медианой возраста 55,5 лет (в диапазоне от 18 до 80 лет) из 12 центров в 5 странах, выполненному группой ученых из IPCCG, клиническая феноменология поражений ПНС была представлена следующим образом: наиболее часто были зарегистрированы периферические невропатии (60%), остальные варианты (поражение спинномозговых корешков, сплетений, краниальные невропатии) встречались примерно с одинаковой частотой: 48, 40 и 46% случаев соответственно. Примечательно, что болевые формы невропатий были зафиксированы в 76% случаев (38 пациентов) [39]. В дебюте полиневропатии возникают, главным образом, сенсорные расстройства (гипестезии, парестезии и др.), при неврологическом осмотре обнаруживают арефлексию, в дальнейшем развивается моторный дефицит. Полирадикулопатия, как правило, имеет прогрессирующий характер в течение недель

или месяцев, с локализацией патологического процесса преимущественно на поясничном и крестцовом уровнях (шейный и грудной уровни регистрируются значительно реже). Стоит отметить, что нередко диагностируется синдром «конского хвоста». Описаны случаи дисфункции вследствие НЛ глазодвигательного, тройничного, лицевого, преддверно-улиткового и блуждающего нервов [43, 49]. Для НЛ наиболее характерны плечевая и пояснично-крестцовая плексопатии [16, 31, 49]. В научной литературе также есть сообщения о лимфоидной инфильтрации седалищного, лучевого, срединного, межреберных нервов. При этом сенсорные и моторные расстройства предшествуют порой установлению диагноза основного заболевания от 5 месяцев до 2 лет [16, 25].

У пациентов, особенно старших возрастных групп, с болевым синдромом и клинической картиной поражения ПНС, имеющих в анамнезе злокачественное гематологическое заболевание (НХЛ, острый лейкоз), в дифференциальный диагноз необходимо включать НЛ и проводить тщательное поэтапное инструментальное, нейровизуализационное обследование, при необходимости выполнять люмбальную пункцию с последующим исследованием ликвора и биопсию нерва.

Лечение предполагает тесное сотрудничество неврологов и гематологов, оно должно быть направлено на основное заболевание, обычно применяют ХТ (в том числе интратекально) в сочетании с лучевой терапией [25, 31, 43, 49].

По сообщениям ряда авторов, прогноз при НЛ неблагоприятный, поскольку медиана ОВ составляет 10 месяцев, но это, возможно, связано с трудностью диагностики этой редкой патологии [31, 49].

Интраваскулярная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является еще одной редкой патологией. Верификация ее происходит еще реже, чем НЛ. Неврологические симптомы могут быть вызваны изменениями как в ЦНС, так и в ПНС, в основе которых лежит пролиферация неопластических лимфоидных клеток в просвете сосудов малого диаметра [40, 50]. Как правило, патологический процесс охватывает другие органы и ткани, но симптомы неспецифичны, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Ретроспективный анализ, выполненный М. Geer и соавт. (2019), включавший 54 пациента, средний возраст которых был 63 года (40–88 лет), с гистологически подтвержден-

ным диагнозом показал, что медиана ОВ среди тех лиц, кому установили диагноз и провели курс ХТ, составила 5,25 лет [56].

Заслуживает внимания и спинальная эпидуральная лимфома, которая может быть первичной, диагностируемой с частотой 0,9–6,5% случаев среди всех экстракраниальных НХЛ, при этом наиболее распространенным морфологическим вариантом ее является ДВКЛ [22]. Лимфоидная инфильтрация в эпидуральном пространстве на фоне диссеминации НХЛ возникает, по данным ряда ученых, с частотой от 0,1 до 10,2% случаев [30, 67]. В большинстве из них злокачественная инфильтрация происходит на уровне грудного отдела, несколько реже — на шейном и поясничном уровнях [22, 30]. Поражение эпидуральной клетчатки может происходить вследствие лимфоидной инфильтрации через межпозвоночные отверстия, с последующим вовлечением в процесс спинномозговых корешков, радикуло-медуллярных артерий и спинного мозга. Заболевание в большинстве случаев манифестирует с прогрессирующим нарастающим по выраженности болевого синдрома в спине, с последующим присоединением чувствительных, двигательных и тазовых нарушений. Диагностика основывается на инвазивных (биопсия) и неинвазивных методах (различные нейровизуализационные исследования). При эпидуральной компрессии опухолью проводят хирургическое вмешательство, также применяют ХТ и радиотерапию [22, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализировав данные отечественных и зарубежных публикаций, можно прийти к выводу об актуальности проблемы поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах у пациентов старших возрастных групп. Опухолевое повреждение структур как центральной, так и периферической нервной системы может быть как первичным, так и вторичным, возникшим на фоне диссеминации лимфоиднопролиферативного процесса. Для этой категории пациентов характерен полиморфизм клинической картины, отсутствие патогномоничных неврологических симптомов, сложность анализа результатов нейровизуализационных исследований, что создает существенные трудности в выявлении этой патологии, требует проведения тщательного дифференциального диагноза с широким кругом заболеваний (сосудистых,

инфекционных, демиелинизирующих и др.) с применением современных высокотехнологичных методов диагностики. В различных исследованиях было продемонстрировано, что возраст играет отрицательную роль в развитии осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с НХЛ. Кроме того, неврологические нарушения значительно усугубляют состояние больных. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования в области гериатрии, гематологии и неврологии с целью верификации особенностей данных патологий для разработки новых методов ранней диагностики и применения риск-адаптированной стратегии лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичева Л.Г., Байков В.В., Леенман Е.Е. и др. Неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки. Современная онкология. 2016; 18(2). Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27720998> (дата обращения 04.05.2023).
2. Бабичева Л.Г. Экстранодальные неходжкинские лимфомы центральной нервной системы, яичка и поджелудочной железы. Современная Онкология. 2015; 17(5). Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26099039> (дата обращения 04.05.2023).
3. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О. и др. Особые формы неходжкинских лимфом. Практическая онкология. 2004; 5(3): 216–22.
4. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанава Т.В. и др. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. Трансляционная медицина. 2022; 9(1): 49–59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.
5. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первичные лимфопрролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008; 1(4): 323–32. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11915155> (дата обращения 25.04.2023).
6. Залуцкий И.В., Науменко Л.В., Возмитель М.В. и др. Сложность диагностики злокачественных внутриглазных лимфом или «маскарадный синдром» в диагностике внутриглазных злокачественных лимфом. Новости хирургии. 2011; 19(1): 122–4. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17790392> (дата обращения 27.04.2023).
7. Камолова Ф.Ш., Мудунов А.М., Зейналова П.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопрролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. Онкогематология. 2021; 16(3): 105–16. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.
8. 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): 10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
9. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфом центральной нервной системы — обзор литературы и собственные данные. Онкогематология. 2011; 3: 50–7.
10. Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С. и др. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Journal of Siberian Medical Sciences. 2022; 6(4): 112–32. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132.
11. Саакян С.В., Амирян А.Г., Андреева Т.А. др. Неходжкинская лимфома (случай сочетанного поражения глаз и орбиты). Вестник офтальмологии. 2015; 131(3): 82–9. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067656> (дата обращения 28.04.2023).
12. Тропинская О.Ф., Серова Н.К., Голанов А.В. и др. Редкий клинический случай витреоретинальной лимфомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130(4): 63–7. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296321> (дата обращения 28.04.2023).
13. Тумян Г.С. Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах. Клиническая

- онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010; 3(1): 10–3.
14. Ahn Y., Ahn H.J., Yoon D.H. et al. Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res.* 2017; 52(4): 285–92. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.285.
 15. Akkas B.E., Vural G.U. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34(1): 50–6. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835aaa48.
 16. Baehring J.M., Batchelor T.T. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *J. Cancer* 2012; 18(5): 463–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5ad5.
 17. Bai L.Y., Yang M.H., Chiou T.J. et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer.* 2003; 98(6): 1188–95. DOI: 10.1002/cncr.11609.
 18. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92(2): 261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
 19. Bekar A., Cordan T., Evrensel T. et al. A case of primary spinal intramedullary lymphoma. *Surg. Neurol.* 2001; 55(5): 261–4. DOI: 10.1016/s0090-3019(01)00405-0.
 20. Beume L.A., Wolf K., Urbach H. et al. Primary intraspinal non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of literature. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 61: 262–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.046.
 21. Bernstein S.H., Unger J.M., Leblanc M. et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 — the Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.8021.
 22. Bhardwaj P.V., Abraham A., Alluri S. Primary spinal epidural diffuse large B-cell lymphoma: case report and literature review. *Cureus.* 2022; 14(9): e28934. DOI: 10.7759/cureus.28934.
 23. Bobillo S., Khwaja J., Ferreri A.J.M. et al. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica.* 2023; 108(3): 673–89. DOI: 10.3324/haematol.2022.281457.
 24. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood.* 2009; 113(17): 3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
 25. Bourque P.R., Sampaio M.L., Warman-Chardon J. et al. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-019-6365-y.
 26. Bromberg J.E., Doorduijn J.K., Illerhaus G. et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation — an International primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica.* 2013; 98(5): 808–13. DOI: 10.3324/haematol.2012.070839.
 27. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30747-2.
 28. Caimi P.F., Barr P.M., Berger N.A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging.* 2010; 27(3): 211–38. DOI: 10.2165/11531550-000000000-00000.
 29. Carnevale J., Rubenstein J.L. The Challenge of primary central nervous system lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30(6): 1293–1316. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.013.
 30. Cho H.J., Lee J.B., Hur J.W. et al. A Rare Case of malignant lymphoma occurred at spinal epidural space: a case report. *Korean J. Spine.* 2015; 12(3): 177–80. DOI: 10.14245/kjs.2015.12.3.177.
 31. Choi Y.J., Shin J.A., Kim Y.H. et al. Neurolymphomatosis of brachial plexus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Case Rep. Oncol. Med.* 2013; 2013: 492329. DOI: 10.1155/2013/492329.
 32. Cingolani A., Gastaldi R., Fassone L. et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(19): 3325–30. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3325.
 33. Davis J.L. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond).* 2013; 27(2): 153–62. DOI: 10.1038/eye.2012.250.
 34. Du P., Chen H., Shen L. et al. Analysis of key factors associated with response to salvage high-dose methotrexate rechallenge in primary central nervous system lymphoma with first relapse. *Curr. Oncol.* 2022; 29(9): 6642–56. DOI: 10.3390/curroncol29090522.
 35. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Wolf J. et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. *Br. J. Haematol.* 2019; 187(2): 185–94. DOI: 10.1111/bjh.16070.
 36. Fratino L., Bernardi D. European experiences on aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51(3): 229–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.001.
 37. Gliemroth J., Kehler U., Gaebel C. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003; 105(2): 78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
 38. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M.P. et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group. Report. *Neurology.* 2008; 71(17): 1355–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
 39. Grisariu S., Avni B., Batchelor T.T. et al. Neurolymphomatosis: an international primary CNS

- lymphoma collaborative group report. *Blood*. 2010; 115(24): 5005–11. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258210.
40. Grisold W., Grisold A., Marosi C. et al. Neuropathies associated with lymphoma. *Neurooncol. Pract.* 2015; 2(4): 167–78. DOI: 10.1093/nop/npv025.
 41. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(21): 2410–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
 42. Grommes C., Rubenstein J.L., DeAngelis L.M. et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neur. Oncol.* 2019; 21(3): 296–305. DOI: 10.1093/neuonc/noy192.
 43. Haydaroglu Sahin H., Mete A., Pehlivan M. Neurolymphomatosis in non-Hodgkin lymphoma with cranial multinucleated cells: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0303. DOI: 10.1097/MD.00000000000010303.
 44. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005; 105(2): 496–502. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1982.
 45. Hill Q.A., Owen R.G. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006; 20(6): 319–32. DOI: 10.1016/j.blre.2006.02.001.
 46. Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma. *J. Neurosurg.* 1988; 68(6): 835–53. DOI: 10.3171/jns.1988.68.6.0835.
 47. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006; 66(11): 1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.cb.
 48. Kalogeropoulos D., Vartholomatos G., Mitra A. et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2019; 33(1): 66–80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
 49. Liu Z., Jiang T., Hou N. et al. Peripheral neurolymphomatosis with tracheal asphyxia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2015; 15: 149. DOI: 10.1186/s12883-015-0405-2.
 50. Lynch K.M., Katz J.D., Weinberg D.H. et al. Isolated mononeuropathy multiplex—a rare manifestation of intravascular large B-cell lymphoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2012; 14(1): 17–20. DOI: 10.1097/CND.0b013e318262ab5c.
 51. Maartense E., Kluin-Nelemans H.C., Noordijk E.M. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *Ann. Hematol.* 2003; 82(11): 661–70. DOI: 10.1007/s00277-003-0722-1.
 52. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer*. 1994; 74(4): 1383–97. DOI: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1383::aid-cncr2820740432>3.0.co;2-1.
 53. Montesinos-Rongen M., Brunn A., Sanchez-Ruiz M. et al. Impact of a faulty germinal center reaction on the pathogenesis of primary diffuse large B cell lymphoma of the central nervous system. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6334. DOI: 10.3390/cancers13246334.
 54. Montesinos-Rongen M., Van Roost D., Schaller C. et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004; 103(5): 1869–75. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1465.
 55. Morrison V.A. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer. Therapy*. 2008; 8(10): 1651–8. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1651.
 56. Nguyen T.T., Sekiguchi H., Yi E.S. et al. Occult diffuse neoplasm in the lungs: intravascular large B-cell lymphoma. *Am. J. Med.* 2021; 134(7): 926–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.028.
 57. Ninan M.J., Morrison V.A. Therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphoma in the elderly patient. *Expert. Rev. Hematol.* 2009; 2(2): 173–82. DOI: 10.1586/ehm.09.7.
 58. Ohno H., Maekawa F., Nakagawa M. et al. Two cases of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS associated with t(8;14)(q24;q32) or t(3;14)(q27;q32) identified by G-banding and fluorescence in situ hybridization applied to metaphase spreads. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2022; 62(4): 242–8. DOI: 10.3960/jslrt.22019.
 59. Peña C., Russo M., Martinez V. et al. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol. Oncol.* 2019; 37(1): 47–53. DOI: 10.1002/hon.2547.
 60. Recht L., Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol. Clin.* 2003; 21(1): 87–105. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00030-0.
 61. Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022; 140(9): 971–9. DOI: 10.1182/blood.2020008377.
 62. Talybov R., Beylerli O., Mochalov V. et al. Multiparametric MR imaging features of primary CNS lymphomas. *Front. Surg.* 2022; 9: 887249. DOI: 10.3389/fsurg.2022.887249.
 63. Taylor J.W., Flanagan E.P., O'Neill B.P. et al. Primary leptomeningeal lymphoma: international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Neurology*. 2013; 81(19): 1690–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435302.02895.f3.
 64. Terret C., Albrand G., Rainfray M. et al. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert. Rev. Hematol.* 2015; 8(3): 329–41. DOI: 10.1586/17474086.2015.1024650.
 65. Thiel E., Korfel A., Martus P. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(11): 1036–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70229-1.

66. Tomita N., Kodama F., Kanamori H. et al. Secondary central nervous system lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2006; 84(2): 128–35. DOI: 10.1532/IJH97.06091.
67. Vangeel L., Bleyen J., De Cocker L. Spinal non-Hodgkin lymphoma mimicking epidural hematoma. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106(1): 132. DOI: 10.5334/jbsr.2928.
68. Wang Y., Cheung D.S., Chan C.C. Case 01-2017 — Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): report of a case and update of literature from 1942 to 2016. *Ann. Eye Sci.* 2017; 2: 32. DOI: 10.21037/aes.2017.06.06.
7. Kamolova F.Sh., Mudunov A.M., Zeinalova P.A. i dr. Epidemiologicheskie i klinicheskie osobennosti limfoproliferativnykh zaboлевanii s porazheniem organov golovy i shei. [Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases with lesions of the organs of the head and neck]. *Onkogematologiya.* 2021; 16(3): 105–16. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117. (in Russian).
8. Komratova K.A., Abugova Iu.G., Ozerov S.S. i dr. Pervichnaia diffuznaia V-krupnokletochnaia limfoma tsentral'noi nervnoi sistemy (klinicheskii sluchai i obzor literatury). [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review)]. *Onkogematologiya.* 2017; 12(1): 10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. (in Russian).
9. Minenko S.V., Larina Iu.V., Ptushkin V.V. i dr. Lechenie limfom tsentral'noi nervnoi sistemy — obzor literatury i sobstvennye dannye. [Treatment of lymphomas of the central nervous system — a review of the literature and own data]. *Onkogematologiya.* 2011; (3): 50–7. (in Russian).
10. Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S. i dr. Porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy pri diffuznoi V-kletochnoi krupnokletochnoi limfome. [Lesions of the central nervous system in diffuse B-cell large cell lymphoma]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022; 6(4): 112–32. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132. (in Russian).
11. Saakian S.V., Amirian A.G., Andreeva T.A. dr. Nekhodzhkinskaia limfoma (sluchai sochetannogo porazheniia glaz i orbity). [Non-Hodgkin's lymphoma (a case of concomitant lesions of the eyes and orbit)]. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131(3): 82–9. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067656> (data obrashcheniia 28.04.2023). (in Russian).
12. Tropinskaia O.F., Serova N.K., Golanov A.V. i dr. Redkii klinicheskii sluchai vitreoretinal'noi limfomy. [Rare clinical case of vitreoretinal lymphoma]. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130(4): 63–7. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296321> (data obrashcheniia 28.04.2023). (in Russian).
13. Tumian G.S. Vtorichnoe porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy pri nekhodzhkinskikh limfomakh. [Secondary lesion of the central nervous system in non-Hodgkin's lymphomas]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika.* 2010; 3(1): 10–3. (in Russian).
14. Ahn Y., Ahn H.J., Yoon D.H. et al. Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res.* 2017; 52(4): 285–92. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.285.
15. Akkas B.E., Vural G.U. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34(1): 50–6. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835aaa48.

REFERENCES

1. Babicheva L.G., Baikov V.V., Leenman E.E. i dr. Nekhodzhkinskie limfomy tverdoi mozgovoio obolochki. [Non-Hodgkin's lymphomas of the dura mater]. *Sovremennaya Onkologiya.* 2016; 18(2). Dostupen po: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27720998> (data obrashcheniia 04.05.2023). (in Russian).
2. Babicheva L.G. Ekstranodal'nye nekhodzhkinskie limfomy tsentral'noi nervnoi sistemy, iaichka i podzheludochnoi zhelezy. [Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the central nervous system, testis and pancreas]. *Sovremennaya Onkologiya.* 2015; 17(5). Dostupen po: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26099039> (data obrashcheniia 04.05.2023). (in Russian).
3. Bogdanov A.N., Maksimov A.G., Sarzhevskii V.O. i dr. Osobyie formy nekhodzhkinskikh limfom. [Special forms of non-Hodgkin's lymphomas]. *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 5(3): 216–22. (in Russian).
4. Voinov N.E., Ulitin A.Iu., Chitanava T.V. i dr. Pervichnye limfomy tsentral'noi nervnoi sistemy. Voprosy epidemiologii i lecheniia. Klinicheskii primer mezhdistsiplinarnogo podkhoda v terapii. [Primary lymphomas of the central nervous system. Issues of epidemiology and treatment. Clinical example of an interdisciplinary approach in therapy]. *Translatsionnaya meditsina.* 2022; 9(1): 49–59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59. (in Russian).
5. Gubkin A.V., Zvonkov E.E., Kremenetskaia A.M. i dr. Pervichnye limfoproliferativnye zaboлевaniia tsentral'noi nervnoi sistemy. [Primary lymphoproliferative diseases of the central nervous system]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika.* 2008; 1(4): 323–32. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11915155> (data obrashcheniia 25.04.2023). (in Russian).
6. Zalutskii I.V., Naumenko L.V., Vozmitel' M.V. i dr. Slozhnost' diagnostiki zlokachestvennykh vnutriglaznykh limfom ili "maskaradnyi sindrom" v diagnostike vnutriglaznykh zlokachestvennykh limfom. [Difficulty in diagnosing malignant intraocular lymphomas or "masquerade syndrome" in the diagnosis of intraocular malignant lymphomas]. *Novosti khirurgii.* 2011; 19(1): 122–4. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17790392> (data obrashcheniia 27.04.2023). (in Russian).

16. Baehring J.M., Batchelor T.T. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *J. Cancer* 2012; 18(5): 463–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5ad5.
17. Bai L.Y., Yang M.H., Chiou T.J. et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer*. 2003; 98(6): 1188–95. DOI: 10.1002/cncr.11609.
18. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92(2): 261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
19. Bekar A., Cordan T., Evrensel T. et al. A case of primary spinal intramedullary lymphoma. *Surg. Neurol.* 2001; 55(5): 261–4. DOI: 10.1016/s0090-3019(01)00405-0.
20. Beume L.A., Wolf K., Urbach H. et al. Primary intraspinal non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of literature. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 61: 262–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.046.
21. Bernstein S.H., Unger J.M., Leblanc M. et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 — the Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.8021.
22. Bhardwaj P.V., Abraham A., Alluri S. Primary spinal epidural diffuse large B-cell lymphoma: case report and literature review. *Cureus*. 2022; 14(9): e28934. DOI: 10.7759/cureus.28934.
23. Bobillo S., Khwaja J., Ferreri A.J.M. et al. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023; 108(3): 673–89. DOI: 10.3324/haematol.2022.281457.
24. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood*. 2009; 113(17): 3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
25. Bourque P.R., Sampaio M.L., Warman-Chardon J. et al. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-019-6365-y.
26. Bromberg J.E., Doorduyn J.K., Illerhaus G. et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation—an International primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica*. 2013; 98(5): 808–13. DOI: 10.3324/haematol.2012.070839.
27. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30747-2.
28. Caimi P.F., Barr P.M., Berger N.A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging*. 2010; 27(3): 211–38. DOI: 10.2165/11531550-000000000-00000.
29. Carnevale J., Rubenstein J.L. The Challenge of primary central nervous system lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30(6): 1293–1316. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.013.
30. Cho H.J., Lee J.B., Hur J.W. et al. A Rare Case of malignant lymphoma occurred at spinal epidural space: a case report. *Korean J. Spine.* 2015; 12(3): 177–80. DOI: 10.14245/kjs.2015.12.3.177.
31. Choi Y.J., Shin J.A., Kim Y.H. et al. Neurolymphomatosis of brachial plexus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Case Rep. Oncol. Med.* 2013; 2013: 492329. DOI: 10.1155/2013/492329.
32. Cingolani A., Gastaldi R., Fassone L. et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(19): 3325–30. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3325.
33. Davis J.L. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013; 27(2): 153–62. DOI: 10.1038/eye.2012.250.
34. Du P., Chen H., Shen L. et al. Analysis of key factors associated with response to salvage high-dose methotrexate rechallenge in primary central nervous system lymphoma with first relapse. *Curr. Oncol.* 2022; 29(9): 6642–56. DOI: 10.3390/curroncol29090522.
35. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Wolf J. et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. *Br. J. Haematol.* 2019; 187(2): 185–94. DOI: 10.1111/bjh.16070.
36. Fratino L., Bernardi D. European experiences on aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51(3): 229–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.001.
37. Gliemroth J., Kehler U., Gaebel C. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003; 105(2): 78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
38. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M.P. et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group. *Report. Neurology.* 2008; 71(17): 1355–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
39. Grisariu S., Avni B., Batchelor T.T. et al. Neurolymphomatosis: an international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Blood*. 2010; 115(24): 5005–11. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258210.
40. Grisold W., Grisold A., Marosi C. et al. Neuropathies associated with lymphoma. *Neurooncol. Pract.* 2015; 2(4): 167–78. DOI: 10.1093/nop/npv025.
41. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(21): 2410–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
42. Grommes C., Rubenstein J.L., DeAngelis L.M. et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of

- newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neur. Oncol.* 2019; 21(3): 296–305. DOI: 10.1093/neuonc/ny192.
43. Haydaroglu Sahin H., Mete A., Pehlivan M. Neurolymphomatosis in non-Hodgkin lymphoma with cranial multinucleated cells: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0303. DOI: 10.1097/MD.00000000000010303.
 44. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005; 105(2): 496–502. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1982.
 45. Hill Q.A., Owen R.G. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006; 20(6): 319–32. DOI: 10.1016/j.blre.2006.02.001.
 46. Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma. *J. Neurosurg.* 1988; 68(6): 835–53. DOI: 10.3171/jns.1988.68.6.0835.
 47. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006; 66(11): 1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.eb.
 48. Kalogeropoulos D., Vartholomatos G., Mitra A. et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2019; 33(1): 66–80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
 49. Liu Z., Jiang T., Hou N. et al. Peripheral neurolymphomatosis with tracheal asphyxia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2015; 15: 149. DOI: 10.1186/s12883-015-0405-2.
 50. Lynch K.M., Katz J.D., Weinberg D.H. et al. Isolated mononeuropathy multiplex — a rare manifestation of intravascular large B-cell lymphoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2012; 14(1): 17–20. DOI: 10.1097/CND.0b013e318262ab5c.
 51. Maartense E., Kluin-Nelemans H.C., Noordijk E.M. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *Ann. Hematol.* 2003; 82(11): 661–70. DOI: 10.1007/s00277-003-0722-1.
 52. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer*. 1994; 74(4): 1383–97. DOI: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1383::aid-cncr2820740432>3.0.co;2-1.
 53. Montesinos-Rongen M., Brunn A., Sanchez-Ruiz M. et al. Impact of a faulty germinal center reaction on the pathogenesis of primary diffuse large B cell lymphoma of the central nervous system. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6334. DOI: 10.3390/cancers13246334.
 54. Montesinos-Rongen M., Van Roost D., Schaller C. et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004; 103(5): 1869–75. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1465.
 55. Morrison V.A. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2008; 8(10): 1651–8. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1651.
 56. Nguyen T.T., Sekiguchi H., Yi E.S. et al. Occult diffuse neoplasm in the lungs: intravascular large B-cell lymphoma. *Am. J. Med.* 2021; 134(7): 926–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.028.
 57. Ninan M.J., Morrison V.A. Therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphoma in the elderly patient. *Expert. Rev. Hematol.* 2009; 2(2): 173–82. DOI: 10.1586/ehm.09.7.
 58. Ohno H., Maekawa F., Nakagawa M. et al. Two cases of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS associated with t(8;14)(q24;q32) or t(3;14)(q27;q32) identified by G-banding and fluorescence in situ hybridization applied to metaphase spreads. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2022; 62(4): 242–8. DOI: 10.3960/jslrt.22019.
 59. Peña C., Russo M., Martinez V. et al. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol. Oncol.* 2019; 37(1): 47–53. DOI: 10.1002/hon.2547.
 60. Recht L., Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol. Clin.* 2003; 21(1): 87–105. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00030-0.
 61. Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022; 140(9): 971–9. DOI: 10.1182/blood.2020008377.
 62. Talybov R., Beylerli O., Mochalov V. et al. Multiparametric MR imaging features of primary CNS lymphomas. *Front. Surg.* 2022; 9: 887249. DOI: 10.3389/fsurg.2022.887249.
 63. Taylor J.W., Flanagan E.P., O'Neill B.P. et al. Primary leptomeningeal lymphoma: international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Neurology*. 2013; 81(19): 1690–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435302.02895.f3.
 64. Terret C., Albrand G., Rainfray M. et al. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert. Rev. Hematol.* 2015; 8(3): 329–41. DOI: 10.1586/17474086.2015.1024650.
 65. Thiel E., Korfel A., Martus P. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(11): 1036–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70229-1.
 66. Tomita N., Kodama F., Kanamori H. et al. Secondary central nervous system lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2006; 84(2): 128–35. DOI: 10.1532/IJH97.06091.
 67. Vangeel L., Bleyen J., De Cocker L. Spinal non-Hodgkin lymphoma mimicking epidural hematoma. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106(1): 132. DOI: 10.5334/jbsr.2928.
 68. Wang Y., Cheung D.S., Chan C.C. Case 01-2017 — Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): report of a case and update of literature from 1942 to 2016. *Ann. Eye Sci.* 2017; 2: 32. DOI: 10.21037/aes.2017.06.06.