

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-51-64>

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с высоким риском поражения центральной нервной системы (обзор литературы, вопросы профилактики, лечение, прогноз)

С.Ф. Рамазанова¹, А.В. Аракелян^{1,2},
А.А. Семенова¹, О.Ю. Баранова¹, Д.Н. Тупицына¹,
М.Ю. Кичигина¹, И.З. Заводнова¹,
Е.В. Парамонова¹, А.С. Антипова¹, В.О. Шпирко¹,
Ю.И. Ключагина^{1,2}, У.Г. Кошкина¹, Г.С. Тумян^{1,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Определить целесообразность профилактики поражений ЦНС у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) из группы промежуточного/высокого риска в соответствии с критериями CNS-IPI.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основу исследования положены клинические данные 60 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2018 по 2024 г. Пациенты были в возрасте 29–80 лет (медиана 59 лет); женщин — 34, мужчин — 26. В соответствии с иммуногистохимическим алгоритмом С.Р. Hans GCB-подтип ДВКЛ установлен у 18 (30 %) пациентов, non-GCB — у 35 (58 %), подтип не уточнен — у 7 (12 %). Ко времени первичной диагностики ДВКЛ у 58 из 60 больных установлена IV стадия распространения опухоли, у 56 — повышена уровень ЛДГ, у 22 — статус ECOG ≥ 2. Экстранодальные поражения (> 1 зоны) имели место у 53/60 пациентов. Согласно критериям CNS-IPI, группу промежуточного риска поражения ЦНС составили 22 (37 %) пациента, высокого — 36 (60 %). В пер-

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-51-64>

Diffuse Large B-Cell Lymphoma with High Risk of Central Nervous System Damage: A Literature Review, Prevention, Treatment, and Prognosis

S.F. Ramazanova¹, A.V. Arakelyan^{1,2},
A.A. Semenova¹, O.Yu. Baranova¹, D.N. Tupitsyna¹,
M.Yu. Kichigina¹, I.Z. Zavodnova¹,
E.V. Paramonova¹, A.S. Antipova¹, V.O. Shpirko¹,
Yu.I. Klyuchagina^{1,2}, U.G. Koshkina¹, G.S. Tumyan^{1,3}

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

ABSTRACT

AIM. To assess the feasibility of preventing the CNS damage in intermediate/high risk patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in accordance with CNS-IPI criteria.

MATERIALS & METHODS. The trial was based on the clinical data from 60 patients with newly diagnosed DLBCL treated at the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 2018 to 2024. The patients were 29–80 years of age (median 59 years); there were 34 women and 26 men. In accordance with the immunohistochemical algorithm of C.P. Hans, GCB subtype of DLBCL was identified in 18 (30 %) patients, non-GCB subtype was detected in 35 (58 %), and in 7 (12 %) patients subtype was not specified. By the time of primary DLBCL diagnosis, in 58 out of 60 patients tumor stage 4 was found, in 56 patients LDH increase was reported, and 22 patients showed ECOG ≥ 2. Extranodal lesions (> 1 zone) were identified in 53/60 patients. In accordance with the CNS-IPI score, with respect to CNS damage there were 22 (37 %) intermediate and 36 (60 %) high risk patients. In first-line therapy, R-CHOP ($n = 40$; 67 %) was most com-

вой линии терапии наиболее часто использовалась комбинация R-CHOP ($n = 40$; 67 %), реже — R-DA-EPOCH ($n = 10$; 17 %) и Pola-R-CHP ($n = 7$; 11 %); у 3 (5 %) больных применена схема R-B. Лучевая терапия на зоны исходного поражения проводилась 18 (30 %) пациентам по завершении лекарственного этапа противоопухолевого лечения. Методы профилактики различных вариантов поражения ЦНС при ДВКЛ включали интратекальное (ИТ) введение 3 препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон) и/или 2 инфузии метотрексата (MTX) в дозе 3–3,5 г/м². В настоящем исследовании выделены две сопоставимые по клиническим характеристикам группы больных ДВКЛ с промежуточным/высоким риском поражения ЦНС по системе CNS-IPI, получавших противоопухолевое лечение в разные исторические периоды (2018–2021 и 2022–2024 гг.). На первом историческом этапе ($n = 30$) с целью профилактики возможных поражений ЦНС по ходу течения ДВКЛ использовались оба метода в самостоятельном режиме либо последовательно в комбинации. В качестве профилактики MTX ИТ + MTX ВД (высокие дозы) получили 20 (67 %) пациентов, только MTX ВД — 2 (7 %), только MTX ИТ — 8 (26 %). Во 2-й группе профилактики поражений ЦНС у этой категории пациентов с ДВКЛ не предусматривалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В целом по группе ($n = 60$) при медиане наблюдения 24 мес. 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 76 % (медиана 44 мес.), а 2-летняя общая выживаемость (ОВ) — 87 % (медиана 49 мес.). Возраст > 60 лет ассоциировался с худшим показателем 2-летней ВБП (72 %) в сравнении с пациентами ≤ 60 лет (90 %) ($p = 0,04$). Кроме того, у женщин показатель 2-летней ОВ оказался равным 77 %, а у лиц мужского пола — 100 %; в группах пациентов со статусом ECOG ≥ 2 vs < 2 — 63 и 95 % соответственно ($p = 0,04$). В группе с профилактикой поражений ЦНС показатель 2-летней ВБП составил 95 vs 64 % у пациентов без таковой ($p = 0,001$), а 2-летней ОВ — 95 и 77 % соответственно ($p = 0,05$). В настоящем исследовании частота рецидивов ДВКЛ с вовлечением ЦНС была 5 % ($n = 3$). Рецидивы диагностированы через 6, 18 и 46 мес. от начала противоопухолевого лечения. Профилактика поражений ЦНС у 3 больных с рецидивами не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании результатов, полученных в настоящем амбиспективном исследовании, можно заключить, что системное и интратекальное применение метотрексата в целом по группе улучшает показатели ВБП, уменьшает частоту рецидивов, в т. ч. и в ЦНС. Методы профилактики поражений ЦНС не связаны с дополнительной токсичностью у пациентов с ДВКЛ промежуточного/высокого риска по системе CNS-IPI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная В-крупноклеточная лимфома, CNS-IPI, промежуточный риск, высокий риск, профилактика поражений центральной нервной системы.

Получено: 10 ноября 2024 г.

Принято в печать: 23 декабря 2024 г.

Для переписки: Сельми Фаиковна Рамазанова, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(963)796-25-45; e-mail: selya.ramazanova@bk.ru

monly used, R-DA-EPOCH ($n = 10$; 17 %) and Pola-R-CHP ($n = 7$; 11 %) were administered less often; 3 patients (5 %) received R-B. In 18 (30 %) patients, the initial lesions were treated with radiotherapy after completing drug chemotherapy. Different variants of CNS damage prevention in DLBCL included intrathecal (IT) administration of 3 drugs (methotrexate, cytarabine, and dexamethasone) and/or 2 methotrexate (MTX) 3–3,5 g/m² infusions. The trial identified two clinically comparable groups of DLBCL patients with CNS-IPI intermediate/high risk of CNS damage, who received chemotherapy throughout different periods of time (2018–2021 and 2022–2024). During the first period ($n = 30$), to prevent possible CNS damage, both methods were used as monotherapy or combined regimens consecutively. MTX IT + MTX HD (high dose) as prevention was administered to 20 (67 %) patients, 2 (7 %) patients received only MTX HD, and 8 (26 %) patients received only MTX IT. In the second group, CNS damage prevention was not provided for this category of DLBCL patients.

RESULTS. In the total group ($n = 60$), with the follow-up median of 24 months, the 2-year progression-free survival (PFS) was 76 % (median 44 months), whereas the 2-year overall survival (OS) was 87 % (median 49 months). Age > 60 years was associated with the worst rate of the 2-year PFS (72 %) compared with patients ≤ 60 years (90 %) ($p = 0.04$). Besides, the 2-year OS in women was 77 % and 100 % in men, whereas in the groups of patients with ECOG ≥ 2 vs. < 2 it was 63 % and 95 %, respectively ($p = 0.04$). In patients with prevention of CNS damage, the 2-year PFS was 95 % vs. 64 % in patients without it ($p = 0.001$), and the 2-year OS in them was 95 % and 77 %, respectively ($p = 0.05$). In the course of this trial, the rate of DLBCL relapses with CNS involvement was 5 % ($n = 3$). Relapses were detected in 6, 18, and 46 months from the beginning of chemotherapy. CNS damage prevention was not performed in 3 patients with relapses.

CONCLUSION. The data obtained in this ambispective trial support systemic and intrathecal use of methotrexate to increase the overall PFS rate and to reduce the relapse rate, also in CNS. The methods of CNS damage prevention are not associated with additional toxicity in DLBCL patients with intermediate/high CNS-IPI risk score.

KEYWORDS: diffuse large B-cell lymphoma, CNS-IPI, intermediate risk, high risk, prevention of central nervous system damage.

Received: November 10, 2024

Accepted: December 23, 2024

For correspondence: Selmi Faikovna Ramazanova, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(963)796-25-45; e-mail: selya.ramazanova@bk.ru

Для цитирования: Рамазанова С.Ф., Аракелян А.В., Семенова А.А. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с высоким риском поражения центральной нервной системы (обзор литературы, вопросы профилактики, лечение, прогноз). Клиническая онкогематология. 2025;18(1):51–64. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-51-64.

For citation: Ramazanova S.F., Arakelyan A.V., Semenova A.A., et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma with High Risk of Central Nervous System Damage: A Literature Review, Prevention, Treatment, and Prognosis. Clinical oncohematology. 2025;18(1):51–64. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-51-64.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — самый частый вариант неходжкинских лимфом взрослых. Заболевание характеризуется агрессивным течением и разнообразием клинических проявлений, отражающих молекулярную гетерогенность опухоли. Применение стандартных режимов иммунохимиотерапии позволяет получить длительные ремиссии примерно у 60 % пациентов, у остальных имеет место первичная рефрактерность опухоли или развиваются ранние рецидивы [1]. Наиболее грозным вариантом неблагоприятного течения ДВКЛ является прогрессирование или рецидив с поражением ЦНС. Частота вовлечения ЦНС в среднем составляет 5–6 %, медиана общей выживаемости у этой категории пациентов не превышает 6–7 мес. [2]. Поскольку рецидивы обычно возникают в течение первого года от времени диагностики ДВКЛ, закономерно возникает вопрос о включении профилактики поражений ЦНС в программы первой линии терапии. Этот принцип считается стандартным при ряде гематологических опухолей, таких как острый лимфобластный лейкоз и лимфома Беркитта. Однако при ДВКЛ частота поражений ЦНС в целом значительно ниже, а значит, у большинства пациентов может повыситься риск необоснованной токсичности.

Это послужило основанием для изучения различных прогностических факторов, связанных с высоким риском поражения ЦНС. Так, A. Hollender и соавт. провели исследование у 1220 больных с лимфомами высокой степени злокачественности еще в эпоху до ритуксимаба [3]. Было показано, что возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альбумина в сыворотке, число экстранодальных зон поражения, наличие или отсутствие увеличенных забрюшинных лимфатических узлов позволяли стратифицировать пациентов на разные группы риска. Согласно данным авторов, в группе высокого риска частота поражения ЦНС возростала до 25 % [3].

Германская группа по изучению агрессивных лимфом (German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group, DSHNHL) разработала Международную прогностическую шкалу риска развития рецидивов/прогрессирования ДВКЛ с вовлечением ЦНС (CNS-IPI) [4]. В этой конструкции наряду с параметрами, оцениваемыми в соответствии с международным прогностическим индексом (IPI), такими как возраст старше 60 лет, III–IV стадия, не менее 2 экстранодальных зон, повышение уровня ЛДГ, статус по ECOG ≥ 2 баллов, дополнительно учитывается поражение почек/надпочечников. Согласно CNS-IPI, пациенты стратифицируются на три группы: низкого (0–1 балл), проме-

жуточного (2–3 балла) и высокого (4–6 балла) риска поражения ЦНС. Данная шкала была протестирована на двух больших когортах больных ДВКЛ, получавших лечение по программе R-SHOP (пациенты с высоким риском составляли примерно 10–12 %). Оказалось, что частота поражений ЦНС в группе низкого риска составляет 0,6 %, промежуточного — 3,4 %, высокого — 10,2 %. Абсолютно очевидно, что в сравнении с предыдущим историческим этапом без применения моноклональных антител добавление ритуксимаба к режиму SHOP достоверно улучшает общие результаты противоопухолевого лечения и снижает частоту рецидивов с вовлечением ЦНС. Авторы также делают вывод о том, что примерно 90 % пациентов с ДВКЛ в эпоху ритуксимаба имеют низкий риск поражения ЦНС и не должны рассматриваться как кандидаты для его профилактики [4].

Вместе с тем прогностическая модель CNS-IPI не учитывает такие специфические и тропные к ЦНС экстранодальные зоны, как молочная железа или яички, поражения которых часто бывают изолированными. В связи с этим больные не набирают необходимого числа баллов для распределения в группу высокого риска. Кроме того, в крупном ретроспективном анализе с участием 1532 больных ДВКЛ было установлено, что вовлечение ≥ 3 экстранодальных зон связано с более высоким риском рецидивов в ЦНС (15 % по сравнению с 2,6 % у пациентов с ≤ 2 экстранодальных поражений) [5]. И наконец, помимо перечисленных выше клинических параметров существует ряд молекулярно-биологических признаков, которые, в свою очередь, также ухудшают течение и прогноз при ДВКЛ и чаще ассоциируются с поражением ЦНС.

Кроме сложностей в идентификации пациентов с высоким риском поражения ЦНС остается открытым вопрос о наиболее эффективных методах его профилактики. Крупных рандомизированных исследований в доступной литературе на эту тему нет. Имеются ретроспективные данные, согласно которым оценивается целесообразность интратекального введения метотрексата (MTX ИТ) и его применения в высоких дозах (MTX ВД) с целью системного воздействия. Кроме того, обсуждается возможность и эффективность включения метотрексата в программы лекарственной противоопухолевой терапии.

Таким образом, до настоящего времени вопросы профилактики поражения ЦНС у больных ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI представляют серьезную и актуальную клиническую проблему в онкогематологии, которая требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — определить целесообразность проведения профилактики поражений ЦНС у пациентов с впервые диагностированной

ДВКЛ из группы промежуточного/высокого риска в соответствии с критериями CNS-IPI.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2018 по 2024 г. В основу работы положены клинические данные 60 больных с впервые диагностированной ДВКЛ с высоким риском поражения ЦНС согласно шкале CNS-IPI. В анализ не включались пациенты, у которых ко времени первичной диагностики ДВКЛ уже определялись поражения ЦНС. Медиана наблюдения составила 24 мес. Пациенты были в возрасте 29–80 лет (медиана 59 лет). Возраст половины пациентов, включенных в настоящее исследование, был менее 60 лет, соотношение женщин ($n = 34$; 57 %) и мужчин ($n = 26$; 43 %) примерно одинаковое. У всех больных диагноз ДВКЛ подтвержден иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. В соответствии с общепринятым алгоритмом С.Р. Hans [34] GCB-подтип ДВКЛ установлен у 18 (30 %) пациентов, non-GCB — у 35 (58 %), подтип не уточнен — у 7 (12 %). Индекс пролиферативной активности Ki-67 > 80 % был у 54/60 пациентов. У 9 (15 %) больных в опухолевой ткани имела место коэкспрессия белков MYC и BCL-2 (double expressor lymphoma, DEL).

Первичное обследование включало физикальный осмотр и весь комплекс необходимых лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), перед началом противоопухолевого лечения выполнена у 50/60 пациентов (83 %).

Практически у всех больных ($n = 58$; 97 %) имел место распространенный опухолевый процесс с вовлечением лимфатических узлов, различных органов и тканей, соответствующий IV стадии по Ann Arbor; у 1 пациента была III стадия, еще у одного — IIE стадия с поражением молочной железы и регионарных лимфатических узлов. Необходимо отметить, что 52 (87 %) пациента имели более 1 экстранодальной зоны поражения. У 6 (10 %) больных отмечалось вовлечение почек, у 9 (15 %) — надпочечников, у 6 (10 %) — яичек, у 12 (20 %) — молочной железы. Повышение уровня ЛДГ зарегистрировано у 56 (93 %) больных, симптомы интоксикации — у 30 (50 %), тяжелый соматический статус (ECOG ≥ 2 баллов) зафиксирован у 22 (37 %) пациентов.

В соответствии с критериями международного прогностического индекса группу низкого риска (IPI 1 балл) составили 2 (3 %) больных, промежуточно-низкого (IPI 2 балла) — 8 (12 %), промежуточно-высокого (IPI 3 балла) — 20 (32 %), высокого (IPI 4–5 баллов) — 32 (53 %). Согласно международному прогностическому индексу для оценки поражения ЦНС, группу промежуточного риска (CNS-IPI 2–3 балла) составили 22/60 пациента (37 %), а группу высокого риска (CNS-IPI 4–6 баллов) — 36/60 (60 %). Остальные

Таблица 1. Характеристика больных ДВКЛ с промежуточным/высоким риском поражения ЦНС в соответствии с критериями CNS-IPI ($n = 60$)

Показатель	Число пациентов
Соотношение женщин/мужчин	34/26 (57%/43%)
Возраст	
Медиана (диапазон), лет	59 (29–80)
≤ 60 лет	30 (50%)
> 60 лет	30 (50%)
Стадия по Ann Arbor	
IIE	1 (1,6%)
III	1 (1,6%)
IV	58 (97%)
ЛДГ > ВГН	56 (93%)
Наличие B-симптомов	30 (50%)
Статус по ECOG	
0–1 балл	38 (63%)
≥ 2 баллов	22 (37%)
Подтип ДВКЛ (алгоритм С.Р. Hans)	
GCB	18 (30%)
non-GCB	35 (58%)
Неклассифицируемый	7 (12%)
Ki-67 > 80 %	54 (90%)
DEL	9 (15%)
Поражение > 1 экстранодальной зоны	52 (87%)
Вовлечение	
Почек	6 (10%)
Надпочечников	9 (15%)
Яичек	6 (10%)
Молочной железы	12 (20%)
Риск по IPI	
Низкий	2 (3%)
Промежуточный-низкий	6 (10%)
Промежуточный-высокий	20 (34%)
Высокий	32 (53%)
Риск по CNS-IPI	
Низкий	2 (3%)
Промежуточный	22 (37%)
Высокий	36 (60%)
ПЭТ-КТ в дебюте	50 (83%)
Режимы иммунохимиотерапии	
R-CHOP	40 (67%)
R-DA-EPOCH	10 (17%)
Pola-R-CHP	7 (11%)
R-B	3 (5%)
Лучевая терапия	18 (30%)
Профилактика рецидивов ДВКЛ с вовлечением ЦНС	
MTX ИТ+ МТХ ВД	20 (67%)
Только МТХ ВД	2 (7%)
Только МТХ ИТ	8 (26%)
ПЭТ-КТ после завершения лекарственной противоопухолевой терапии в 1-й линии	56 (93%)

B-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; CNS-IPI — международный прогностический индекс для оценки риска поражения ЦНС; DEL — лимфома с коэкспрессией белков MYC и BCL-2; IPI — международный прогностический индекс; МТХ — метотрексат; ВГН — верхняя граница нормы; ВД — высокие дозы; ИТ — интратекальный; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

2 (3 %) из 60 пациентов имели экстранодальные поражения (яички, молочная железа), тропные к ЦНС, без дополнительных факторов риска. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, пациенты с ДВКЛ ($n = 60$), включенные в настоящее исследование, по своим клиническим характеристикам относятся к крайне неблагоприятной по прогнозу популяции, лечение которых представляет сложную задачу и до настоящего времени остается нерешенной проблемой в клинической онкогематологии. Еще раз необходимо подчеркнуть, что ко времени первичной диагностики 50 % пациентов были в возрасте старше 60 лет.

В первой линии терапии ДВКЛ использовались различные антрациклин-содержащие режимы в комбинации с ритуксимабом, за исключением 3 больных с серьезными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых применялась схема R-V. Наиболее часто использовалась комбинация R-CHOP ($n = 40$; 67 %), реже — R-DA-EPOCH ($n = 10$; 17 %) и Pola-R-CHP ($n = 7$; 11 %). С целью консолидации после завершения лекарственного этапа 18 (30 %) пациентам проводилась лучевая терапия на зоны исходного поражения (разовая очаговая доза 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30–36 Гр).

Основная цель настоящего исследования заключалась в определении целесообразности проведения профилактики поражения ЦНС у пациентов с ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ на первом историческом этапе (2018–2021 гг.) у этой категории больных выполнялась профилактика рецидивов в ЦНС. МТХ ИТ вводился в дозе 15 мг в комбинации с цитарабином и дексаметазоном во 2-й день каждого из первых 4 циклов иммунохимиотерапии и/или с интервалом в 2 нед. 2 раза вводился метотрексат в дозе 3–3,5 г/м² после завершения всех 6 циклов противоопухолевого лечения. Учитывая, что поражение ЦНС при ДВКЛ как грозное осложнение встречается примерно в 5–6 % наблюдений, провести рандомизированное исследование в рамках одного специализированного центра не представляется возможным. В такой ситуации нами принято решение отказаться от профилактики рецидивов в ЦНС у всех больных с ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI, поступавших в клинику с 2022 г. Таким образом, на первом историческом этапе с 2018 по 2021 г. всем больным ($n = 30$) с ДВКЛ высокого риска выполнялась профилактика поражения ЦНС (группа 1). С 2022 по 2024 г. профилактика поражений ЦНС с добавлением метотрексата к терапии первой линии не проводилась ($n = 30$; группа 2). В настоящей работе из 30 пациентов, которым выполнялась профилактика, 20 (67 %) получали МТХ ВД + МТХ ИТ, 2 (7 %) — только МТХ ВД, 8 (26 %) — только МТХ ИТ.

Для оценки эффективности лечения по завершении лекарственного этапа 56 (93 %) пациентам выполнялась ПЭТ-КТ. Результаты считались отрицательными в случае отсутствия метаболической активности опухоли во всех зонах исходного поражения, выявленных при первичном обследовании пациентов еще до начала лечения (соответствие критериям Deauville [DC] 1–3 балла). Результаты с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (DC 4–5 баллов) трактовались как ПЭТ-положительные.

В настоящем исследовании в качестве конечных точек выступали показатель общего ответа после пер-

вого режима терапии, число рецидивов с вовлечением ЦНС, число нежелательных явлений, показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Эффект оценивался в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (IWG, 2014). Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями оценки нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов настоящего исследования проводилась с применением пакета программ SPSS с использованием собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана—Мейера. При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от начала лечения ДВКЛ до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии ДВКЛ до прогрессирования, повторного рецидива или смерти по любой причине. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Промежуточные результаты противоопухолевого лечения были оценены по данным ПЭТ-КТ после 3 циклов у 38 (63 %) из 60 пациентов, к этому времени у 36 из них уже был достигнут полный или частичный метаболический ответ. Окончательный эффект определяли по завершении лекарственного этапа лечения: полный метаболический ответ достигнут у 39/60 больных (65 %), частичный — у 5/60 (8 %). У 11/60 пациентов (18 %) сохранялась высокая метаболическая активность опухоли (DC 5 баллов). У 5/60 больных (8 %) противоопухолевый эффект оценивался только по результатам КТ и соответствовал критериям частичной ремиссии. За все время наблюдения рецидивы или прогрессирование заболевания отмечены у 11 (18 %) пациентов, из них у 3 (5 %) диагностировано опухолевое паренхиматозное поражение ЦНС. Умерло 6 (10 %) пациентов в срок 8–49 мес. При медиане наблюдения 24 мес. в целом по группе ($n = 60$) 2-летняя ВБП составила 76 % (медиана 44 мес.; рис. 1), а 2-летняя ОВ — 87 % (медиана 49 мес.; рис. 2).

Наиболее частым осложнением при лечении ДВКЛ была гематологическая токсичность: нейтропения III–IV степени отмечалась у 22 (37 %) больных, у 10 (17 %) из них — фебрильная. У 15 (25 %) пациентов диагностированы различные инфекционные осложнения. Негематологическая токсичность (почечная, печеночная, стоматиты) зафиксирована в менее 5 % наблюдений.

В настоящей работе анализу подвергнуто прогностическое значение различных факторов с точки

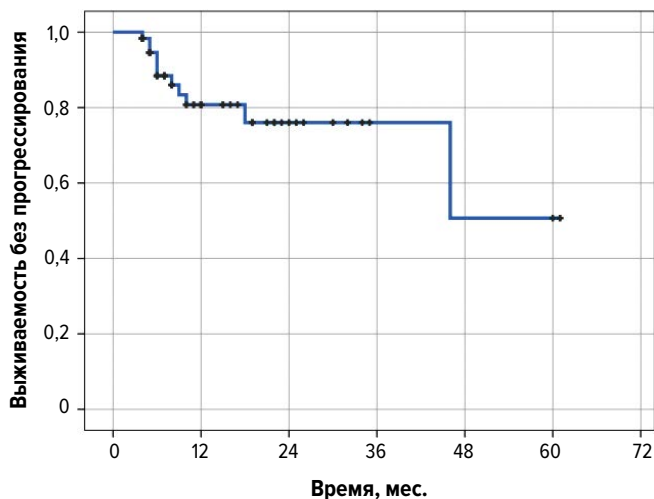


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в общей группе больных ДВКЛ с промежуточным/высоким риском поражения ЦНС в соответствии с критериями CNS-IPI ($n = 60$; медиана 44 мес.)

Fig. 1. Progression-free survival in the total group of DLBCL patients with intermediate/high CNS-IPI risk of CNS damage ($n = 60$; median 44 months)

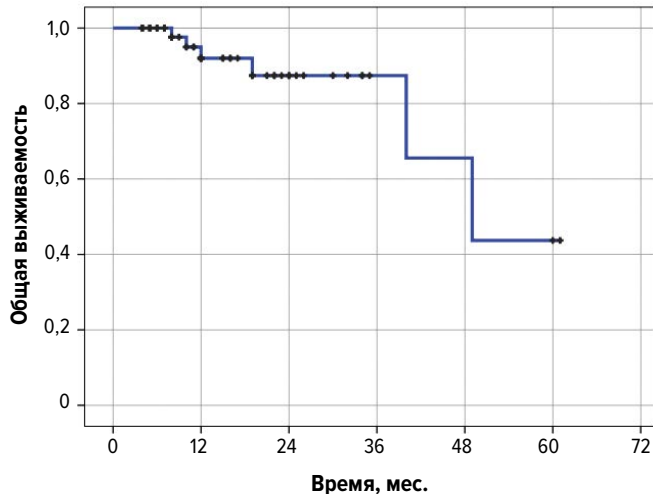


Рис. 2. Общая выживаемость в общей группе больных ДВКЛ с промежуточным/высоким риском поражения ЦНС в соответствии с критериями CNS-IPI ($n = 60$; медиана 49 мес.)

Fig. 2. Overall survival in the total group of DLBCL patients with intermediate/high CNS-IPI risk of CNS damage ($n = 60$; median 49 months)

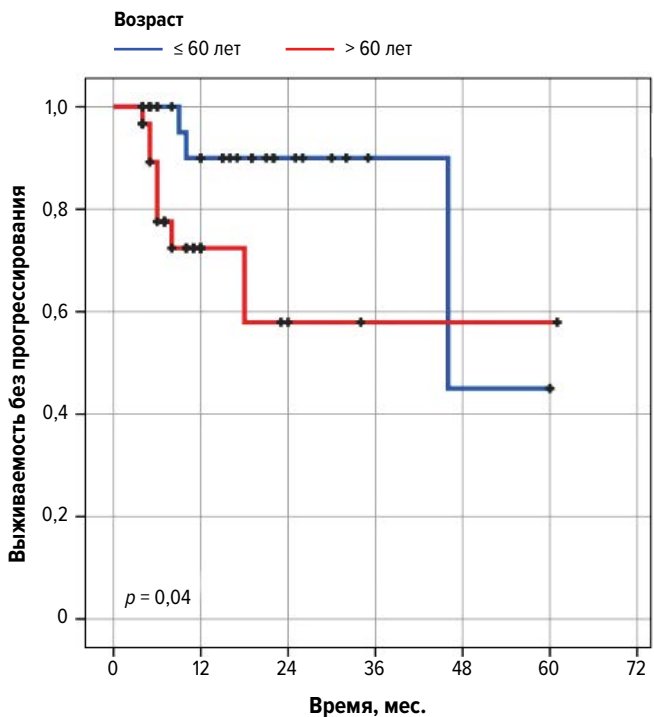


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования при ДВКЛ с промежуточным/высоким риском поражения ЦНС в соответствии с критериями CNS-IPI у пациентов в возрасте ≤ 60 ($n = 30$) и > 60 лет ($n = 30$)

Fig. 3. Progression-free survival of the DLBCL patients having intermediate/high CNS-IPI risk of CNS damage and being ≤ 60 ($n = 30$) vs. > 60 ($n = 30$) years of age

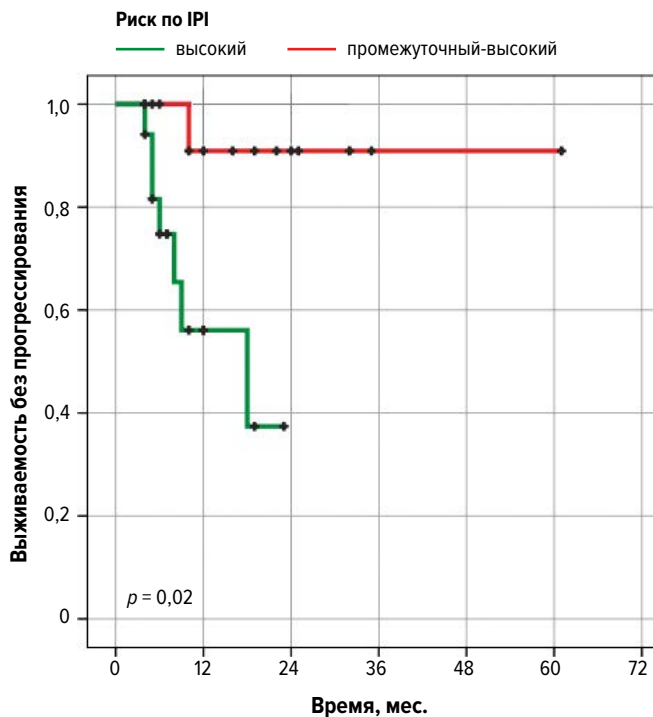


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования при ДВКЛ non-GCB-подтипа в группах больных с промежуточным-высоким ($n = 15$) и высоким ($n = 17$) риском в соответствии с критериями IPI

Fig. 4. Progression-free survival of the DLBCL non-GCB subtype patients with intermediate-high ($n = 15$) and high ($n = 17$) IPI risk

зрения их влияния на непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения. Оказалось, что пол, соматический статус, уровень ЛДГ, наличие или отсутствие симптомов интоксикации ко времени начала лечения ДВКЛ не отражались на показателях ВБП. Вместе с тем возраст старше 60 лет был статистически значимо связан с худшими показателями ВБП, но не влиял на ОВ. Так, 2-летняя ВБП у больных

≤ 60 vs > 60 лет составила 90 и 72 % соответственно ($p = 0,04$) (рис. 3). Статистически значимое снижение показателей 2-летней ОВ отмечено у женщин (77 vs 100 % у мужчин; $p = 0,004$) и у пациентов с соматическим статусом по ECOG ≥ 2 баллов (63 vs 95 % при ECOG < 2 баллов; $p = 0,004$).

Следует отметить, что у пациентов с non-GCB-подтипом ДВКЛ отмечалось снижение показателей

2-летней ВБП в сравнении с GCB-подтипом (68 и 93 % соответственно), однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,1$). Наихудшие отдаленные результаты были у пациентов с non-GCB-подтипом ДВКЛ и высоким риском по шкале IPI. В этой группе показатель 2-летней ВБП составил 37 % по сравнению с 90 % у пациентов из группы промежуточного-высокого риска ($p = 0,02$) (рис. 4). Значительное снижение показателей 2-летней ВБП отмечалось у пациентов с non-GCB-подтипом DEL (59 vs 78 % в группе с non-GCB-подтипом ДВКЛ; $p = 0,03$). Различий в отдаленных результатах в зависимости от режима иммунохимиотерапии первой линии и добавления лучевой терапии не выявлено.

Целью настоящего исследования было определить целесообразность проведения профилактики поражения ЦНС у больных ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI. При анализе данных нами получены несколько неожиданные результаты. Оказалось, что применение метотрексата (MTX ИТ ± MTX ВД) имеет важное значение с точки зрения долгосрочной выживаемости больных ДВКЛ высокого риска по системе CNS-IPI. Так, 2-летний показатель ВБП в группе пациентов с профилактикой поражений ЦНС составил 95 % по сравнению с 64 % у больных, которые не получали метотрексат ($p = 0,001$) (рис. 5); 2-летняя ОВ была 95 и 77 % соответственно ($p = 0,05$) (рис. 6).

Что же касается рецидивов в ЦНС, то они диагностированы у 3 (5 %) пациентов спустя 6, 18 и 46 мес. от начала противоопухолевого лечения соответственно. У 2 из 3 пациентов с рецидивами зарегистрирован летальный исход. В 2 из 3 клинических наблюдений

с рецидивами ДВКЛ имело место изолированное поражение вещества головного мозга на фоне сохранявшейся полной ремиссии за пределами ЦНС. В третьем наблюдении у больной на этапе первичной диагностики ДВКЛ обнаружено поражение молочной железы. По завершении первой линии иммунохимиотерапии была достигнута ремиссия, которая сохранялась на протяжении 36 мес. Далее констатирован рецидив ДВКЛ с нодальными и экстранодальными поражениями, но без вовлечения ЦНС. Последующее интенсивное лечение оказалось неэффективным: к 46-му месяцу от даты первичной диагностики ДВКЛ отмечено прогрессирование опухоли уже с вовлечением ЦНС. У всех 3 пациентов с рецидивами в ЦНС профилактика метотрексатом не проводилась. Таким образом, применение MTX ВД оказывает дополнительное противоопухолевое воздействие и в целом снижает риск развития рецидивов или прогрессирования ДВКЛ.

Принимая во внимание, что применение метотрексата практически не ассоциировалось с дополнительной токсичностью (почечное осложнение у 1 пациента, явления менингизма — у 2), отказ от его использования становится неоправданным. Безусловно, малое число наблюдений не позволяет делать серьезных выводов. Однако данные, которыми мы располагаем, свидетельствуют о том, что профилактика поражения ЦНС с применением MTX ВД улучшает долгосрочные результаты лечения у пациентов с ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI без дополнительной токсичности. Поскольку медиана возраста пациентов, включенных в настоящее исследование,

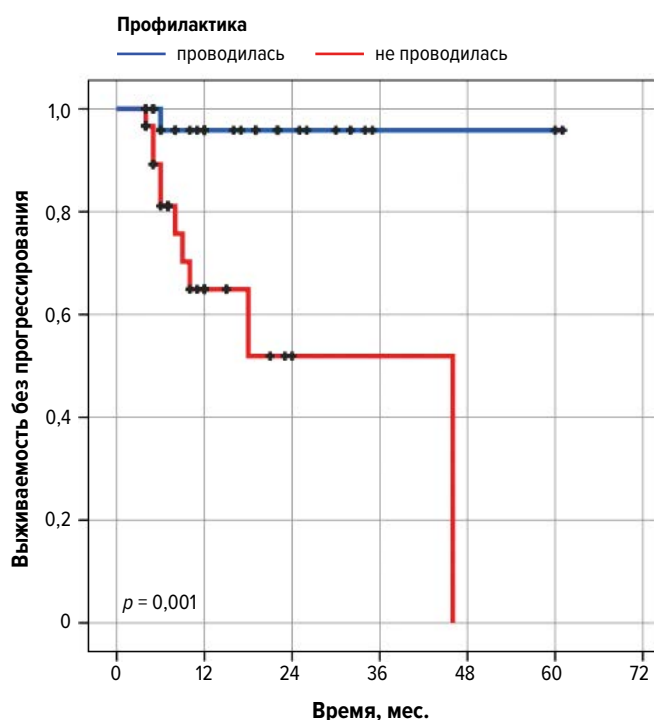


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования при ДВКЛ промежуточного/высокого риска в соответствии с критериями CNS-IPI в группах больных с профилактикой поражений ЦНС ($n = 30$) и без таковой ($n = 30$)

Fig. 5. Progression-free survival of the DLBCL intermediate/high CNS-IPI risk patients with ($n = 30$) and without ($n = 30$) CNS damage prevention

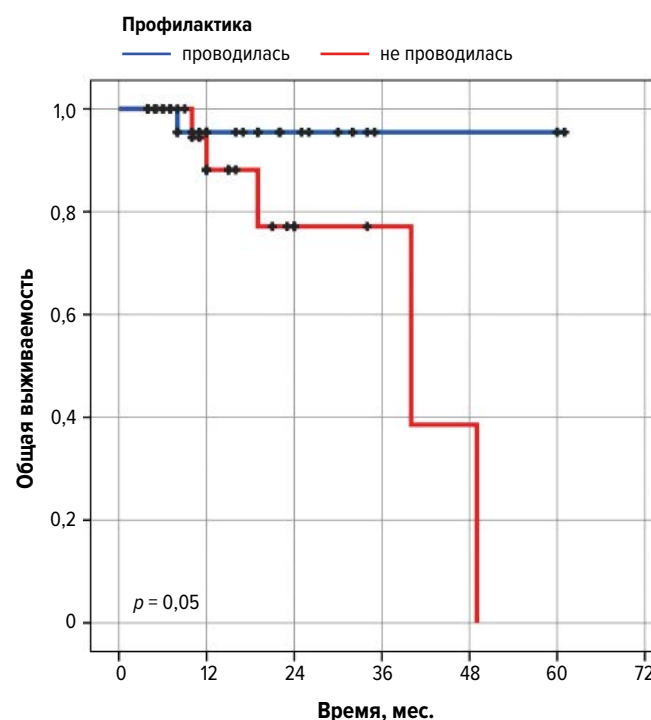


Рис. 6. Общая выживаемость при ДВКЛ промежуточного/высокого риска в соответствии с критериями CNS-IPI в группах больных с профилактикой поражений ЦНС ($n = 30$) и без таковой ($n = 30$)

Fig. 6. Overall survival of the DLBCL intermediate/high CNS-IPI risk patients with ($n = 30$) and without ($n = 30$) CNS damage prevention

составляла 59 лет, применение высокоинтенсивных режимов иммунохимиотерапии с целью повысить эффективность лечения было невозможно. В такой ситуации МТХ ВД вполне может рассматриваться как привлекательная опция, связанная с лучшими показателями долгосрочной выживаемости и отсутствием поражений ЦНС у пациентов с ДВКЛ высокого риска по системе CNS-IPI.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДВКЛ объединяет чрезвычайно гетерогенную по своим биологическим и клиническим характеристикам группу агрессивных лимфоидных опухолей. В начале 2000-х годов методом ДНК-микрочипирования было идентифицировано два молекулярных подтипа ДВКЛ (GCB и ABC), которые имеют различный профиль экспрессии генов, указывающий на разные стадии дифференцировки В-клеток [6]. При ABC-подтипе ДВКЛ отмечается постоянная активация сигнального пути NF-κB. Различные гетеродимеры NF-κB принимают участие на определенных стадиях дифференцировки и активации В-лимфоцитов, а их ингибирование приводит к остановке клеточного деления в фазе G1 и к апоптотической гибели клетки. Было показано, что именно конститутивно активная передача сигналов BCR/NF-κB отражает ключевой путь выживания клеток при В-клеточных злокачественных опухолях. В рутинной повсеместной работе обычно применяется иммуногистохимический алгоритм, построенный по принципу изучения экспрессии суррогатных белков, так или иначе отражающих происхождение опухолевых клеток (GCB- и non-GCB-подтипы).

Определение группы риска поражения ЦНС

Молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток наряду с клиническими прогностическими шкалами (IPI, CNS-IPI) позволяют идентифицировать категорию пациентов с ДВКЛ, у которых течение заболевания может осложниться поражением ЦНС. В крупном международном исследовании GOYA ($n = 1414$) наблюдались больные старше 18 лет (медиана возраста 62 года) с впервые диагностированной ДВКЛ, которые были рандомизированы на лечение по программе G-СНОР или R-СНОР [7]. Согласно профилю экспрессии генов, GCB-подтип опухоли определялся в 58 % случаев, ABC — в 26 %, неклассифицируемый — в 16 %. Примерно 30 % пациентов составляли группу промежуточно-высокого риска (IPI 3 балла) и 16 % — высокого риска (IPI 4–5 баллов). В работе показано, что ABC-подтип ДВКЛ в комбинации с клиническими параметрами высокого риска значительно повышает частоту вторичного вовлечения ЦНС. Так, при сочетании высокой суммы баллов по шкале CNS-IPI с ABC-подтипом опухоли 2-летняя частота рецидивов достигает 15,2 % по сравнению с 0,5 % у больных из группы низкого риска (низкий балл по CNS-IPI и GCB-подтип) ($p = 0,0004$).

В нашем исследовании non-GCB-подтип ДВКЛ встречался у 35 (58 %) из 60 больных. Именно в этой группе высокий прогностический индекс ассоцииро-

вался с худшими показателями 2-летней ВВП (37 vs 90 % у больных с промежуточным риском по IPI; $p = 0,02$). Все 3 пациента с рецидивами в ЦНС имели non-GCB-подтип ДВКЛ, у 1 больного определялась коэкспрессия белков MYC и BCL-2 (DEL).

В последующих работах группа ученых во главе с R. Schmitz представила данные по полногеномному секвенированию 574 биообразцов опухолевой ткани при ДВКЛ [8]. На основе алгоритма совпадений повторяющихся аббераций 372 генов было сформировано 4 генетических подтипа: MCD (одновременные мутации в генах *MYD88* (L265P) и *CD79B*), N1 (мутации в гене *NOTCH1*), BN2 (перестройка *BCL6* и мутации в гене *NOTCH2*) и EZB (мутации в гене *EZH2* и транслокации *BCL2*). Представленные подтипы различались фенотипически и имели разный профиль экспрессии генов (подтипы MCD и N1 соответствовали ABC ДВКЛ, а подтипы BN2 и EZB — GCB ДВКЛ). Важным представляется тот факт, что именно MCD-подтип с мутациями в генах *MYD88* и *CD79B* определяется при тех вариантах экстранодальных лимфом, которые наиболее часто связаны с поражением ЦНС. Так, в группе пациентов со вторичным вовлечением ЦНС частота MCD-подтипа составляет 38 % по сравнению с 8 % у больных ДВКЛ без рецидивов в ЦНС ($p = 0,003$) [9].

В последней версии классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей [10] выделен самостоятельный агрессивный вариант ДВКЛ с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* (diffuse large B-cell lymphoma/high grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* rearrangements). В ретроспективном анализе американских коллег кумулятивная частота поражения ЦНС у этой категории больных достигает 13 % к 3 годам наблюдения [11]. Следует отметить, что риск поражения ЦНС был ниже у пациентов, получавших профилактику МТХ ИТ (5 vs 15 % без таковой; $p = 0,017$). В другом исследовании показано, что у пациентов без вовлечения ЦНС ко времени постановки диагноза агрессивной лимфомы профилактика поражений ЦНС метотрексатом (внутривенно или интратекально) коррелирует с более длительной медианой ОВ в сравнении с больными без профилактики (45 vs 14 мес. соответственно) [12].

Это чрезвычайно важное наблюдение позволяет предположить, что применение МТХ ВД, возможно, имеет положительное системное воздействие на циркулирующие опухолевые клетки. В нашей работе также показано, что применение метотрексата связано с лучшими показателями 2-летней ВВП (95 vs 64 % у больных, не получавших метотрексат; $p = 0,001$) и ОВ (95 vs 77 % соответственно; $p = 0,05$).

Примерно в $1/3$ наблюдений ДВКЛ в опухолевой ткани определяется DEL без выявления соответствующих транслокаций. Тропность к ЦНС при DEL, скорее всего, можно рассматривать в контексте сочетания с другими неблагоприятными факторами, такими как ABC-подтип и высокий риск по CNS-IPI [13].

Молекулярно-генетические исследования позволяют выявить изменения в генах *BTG2*, *PIM1*, *DUSP2*, *ETV6*, *CXCR4* более чем у 20 % пациентов с первичной лимфомой ЦНС. При ДВКЛ у 70 % больных с вовлечением ЦНС по ходу течения болезни определялись множественные нарушения с участием перечисленных выше генов [14].

К настоящему времени как наиболее перспективное направление при ДВКЛ представляется изучение циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК). В своей работе S. Vobillo и соавт. обнаружили раннее присутствие цоДНК в спинномозговой жидкости (СМЖ) при отсутствии радиологических и цитологических данных, свидетельствующих о развитии рецидива в ЦНС [15].

Первичная локализация опухоли

Отдельные экстракандальные поражения при ДВКЛ в большей или меньшей степени могут служить предвестниками более высокого риска развития рецидивов в ЦНС. Так, поражение почек и надпочечников уже включено в прогностическую модель CNS-IPi. Вовлечение яичек, костного мозга, молочной железы также рассматривается многими исследовательскими группами как показание для профилактики поражений ЦНС. Интересно отметить, что в ретроспективном исследовании N. Tomita и соавт. показано, что только 29 % пациенток с поражением молочной железы имели высокий риск прогрессирования согласно шкале IPi. При использовании этой же прогностической модели при вовлечении надпочечников и/или почек 89 % больных ДВКЛ составили группу промежуточного-высокого или высокого риска [16].

В последней версии классификации ВОЗ [10] представлен новый нозологически очерченный вариант неходжкинской лимфомы — первичная В-крупноклеточная лимфома иммунопривилегированных зон (primary large B-cell lymphoma of immunoprivileged sites), которая включает в себя опухоли с первичным поражением ЦНС, витреоретинальной системы и яичек. По сути еще раз обозначено наличие различных анатомических барьеров в организме человека, которые делают эти зоны «иммунным убежищем», труднодоступным для противоопухолевого лекарственного лечения. Более того, эти лимфомы объединяются также уникальными иммунофенотипическими и молекулярно-биологическими особенностями, которые определяют их высокую тропность к ЦНС [10].

Методы профилактики поражения ЦНС

Инtrateкальное введение метотрексата. Применение МТХ ИТ в качестве профилактики поражения ЦНС при ДВКЛ было заимствовано из программ лечения лимфомы Беркитта и острых лимфобластных лейкозов. Однако целесообразность его инtrateкального введения именно при ДВКЛ, особенно в эпоху ритуксимаба, представляется весьма сомнительной, поскольку нет ни одного рандомизированного исследования, доказывающего эффективность метода. Наиболее крупный метаанализ проведен с использованием баз данных Ovid MEDLINE®, Ovid EMBASE® и Cochrane [17]. В анализ включены результаты 3 рандомизированных исследований (RICOVER-60, RCHOP-14/21, GOYA), одна проспективная база данных и 10 ретроспективных серий, что позволило анализировать данные 7357 пациентов с ДВКЛ, получавших стандартный антрациклин-содержащий режим в комбинации с ритуксимабом или обинтузумабом. Медиана числа пациентов, получавших профилактику

МТХ ИТ, составила 11,9 %. Кумулятивная частота рецидивов в ЦНС варьировала от 1,9 % за 6,5 года до 8,4 % за 5 лет (медиана времени до рецидива составила 10 мес.). У 73 % больных ДВКЛ отмечен изолированный рецидив с поражением ЦНС. В половине наблюдений (58 %) диагностировано паренхиматозное поражение, в 27 % — лептоменингеальный рецидив, в 12 % — сочетанное вовлечение ЦНС. Поскольку частота негативных событий была низкой, это снижало статистическую мощность исследования и указывало на ненадежность одно- и многофакторного анализа. Тем не менее никаких доказательств пользы или ее отсутствия при использовании МТХ ИТ с целью предотвратить рецидивы в ЦНС у больных ДВКЛ получить не удалось.

В нашей работе МТХ ИТ применялся у 29 пациентов. Только у 2 из них были отмечены явления менингизма. Других осложнений, связанных с данной процедурой, не зафиксировано.

В ряде научных публикаций обсуждается значение МТХ ИТ в качестве альтернативного метода профилактики поражений ЦНС у пациентов, которым невозможно введение системного МТХ ВД. Отдельно рассматривалась эффективность применения МТХ ИТ у пожилых больных старше 70 лет [18]. Следует отметить, что в этом исследовании преимуществ МТХ ИТ не выявлено, более того, отмечался повышенный риск инфекционных осложнений, связанных с госпитализацией пациентов.

Внутривенное введение метотрексата в высоких дозах. Как было показано ранее, при ДВКЛ поражение ЦНС чаще всего касается собственно паренхимы головного мозга и редко развиваются лептоменингеальные проявления по типу нейролейкоза. Этим и объясняется предпочтение системному применению МТХ ВД. Если эффективность метотрексата в случае поражения ЦНС не вызывает вопросов, то возможности препарата по предотвращению этого грозного осложнения по ходу течения заболевания все же подвергаются сомнениям. В литературе можно встретить большое число исследований, указывающих на пользу или ее отсутствие при применении МТХ ВД (табл. 2). Основная проблема в этих работах заключается в дисбалансе сравниваемых групп. Так, итальянские авторы сообщают об эффективности профилактики МТХ ВД, поскольку отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов в ЦНС с 12,0 до 2,5 % ($p = 0,03$). Однако при анализе клинических данных выясняется, что в группе, где проводилась профилактика, было больше пациентов с распространенными стадиями, повышением уровня ЛДГ и специфическими экстракандальными локализациями [19]. В другом многоцентровом исследовании изучалась роль МТХ ВД в профилактике изолированного поражения ЦНС у 226 пациентов с ДВКЛ высокого риска. Показано, что частота рецидивов составила 3,1 vs 14,6 %, если профилактика поражений ЦНС не проводилась ($p = 0,032$). Однако следует отметить, что системное прогрессирование/рецидив, в т. ч. и в ЦНС, а также показатели ВБП и ОВ в двух исследуемых группах не различались [20].

Канадские ученые продемонстрировали отсутствие преимуществ применения МТХ ВД в качестве

Таблица 2. Метотрексат в профилактике поражений ЦНС при ДВКЛ, по данным клинических исследований

Исследование	Факторы риска	Системное лечение	Профилактика поражения ЦНС	Рецидивы в ЦНС	Комментарии
K.L. Lewis et al., 2021 [25] (n = 23 00)	<ul style="list-style-type: none"> ● CNS-IPi ≥ 4 ● Вовлечение яичек, молочной железы ● DHL 	R-CHOP (94 %) R-EPOCH (6 %)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (18 %) 2. Без MTX ВД (82 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 9,2 % 2. 8,1 % 	Нет преимуществ MTX ВД
M.R. Wilson et al., 2022 [24] (n = 1384)	<ul style="list-style-type: none"> ● Органы с высоким риском поражения ● CNS-IPi ≥ 4 ● ≥ 2 экстранодальных зон ● ↑ ЛДГ 	R-CHOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД на 15-й день R-CHOP 2. MTX ВД после окончания R-CHOP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5,7 % 2. 5,8 % 	Нет различий, на 15-й день или после окончания R-CHOP
V.M. Orellana-Noia et al., 2022 [26] (n = 1030)	Нет данных	R-CHOP (48 %) R-EPOCH (45 %) Другие (7 %)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (20 %) 2. MTX ИТ (77 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 6,8 % 2. 5,4 % 	Нет различий между MTX ВД и MTX ИТ
R. Puckrin et al., 2021 [21] (n = 326)	<ul style="list-style-type: none"> ● CNS-IPi ≥ 4 ● Поражение яичек ● DHL ● ↑ ЛДГ + ECOG > 1 балла + > 1 экстранодальной зоны 	R-CHOP (85 %) Интенсивные режимы (15 %)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (35 %) 2. Без MTX ВД (65 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 12,2 % 2. 11,2 % 	Нет преимуществ MTX ВД
S. Bobillo et al., 2021 [27] (n = 585)	<ul style="list-style-type: none"> ● CNS-IPi ≥ 4 ● Экстранодальные зоны высокого риска ● DHL 	R-CHOP (68 %) R-EPOCH (15 %) Другие (17 %)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (7 %) 2. MTX ИТ (43 %) 3. Ничего из указанного выше (50 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 7,5 % 2. 5,5 % 3. 5 % 	Нет различий между MTX ВД и MTX ИТ
S.Y. Ong et al., 2021 [20] (n = 226)	<ul style="list-style-type: none"> ● Экстранодальные зоны высокого риска ● CNS-IPi ≥ 4 	R-CHOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (29 %) 2. Без MTX ВД (71 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3,1 % 2. 14,6 % 	MTX ВД значительно снижает риск изолированного рецидива в ЦНС
M.R. Wilson et al., 2020 [28] (n = 334)	<ul style="list-style-type: none"> ● CNS-IPi ≥ 4 ● Экстранодальные зоны высокого риска ● ≥ 2 экстранодальных зон и ↑ ЛДГ 	R-CHOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД на 15-й день R-CHOP 2. MTX ВД после окончания R-CHOP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 6,8 % 2. 4,7 % 	Нет различий, на 15-й день или после окончания R-CHOP
K. Lee et al., 2019 [29] (n = 130)	<ul style="list-style-type: none"> ● CNS-IPi ≥ 4 ● Экстранодальные зоны высокого риска ● ≥ 2 экстранодальных зон и ↑ ЛДГ 	R-CHOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (49 %) 2. Без MTX ВД (51 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 6,9 % 2. 8,1 % 	Нет преимуществ MTX ВД
N. Goldschmidt et al., 2019 [30] (n = 480)	<ul style="list-style-type: none"> ● Экстранодальные зоны высокого риска ● Стадия IV, ↑ ЛДГ, ≥ 1 экстранодальной зоны 	CHOP ± R (80 %)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MTX ВД (27 %) 2. Без MTX ВД (73 %) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 6,9 % 2. 6,3 % 	Нет преимуществ MTX ВД

CNS-IPi — международный прогностический индекс оценки риска поражения ЦНС; DHL — «Double-hit» лимфома; MTX — метотрексат; ВД — высокие дозы; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ИТ — интраклеточный; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

профилактики поражения ЦНС у пациентов с ДВКЛ высокого риска. Частота рецидивов при использовании MTX ВД составила 11,2 %, а у больных без профилактики — 12,2 % [21].

Наиболее крупное ретроспективное исследование, посвященное данной проблеме, включало 2418 пациентов с ДВКЛ (MTX ВД: n = 425), из них 1616 имели полный ответ по завершении противоопухолевой терапии (MTX ВД: n = 356). Группу высокого риска составили 83,4 % больных [22]. Показано, что пациенты, получавшие MTX ВД, имели более низкий риск прогрессирования в ЦНС (p = 0,014), но эти различия не сохранялись при анализе группы с полной ремиссией (p = 0,29). Таким образом, в целом у пациентов, получавших профилактику, 2-летний риск прогрессирования в ЦНС составил 7,2 %, что соответствует зарегистрированным ранее показателям. Авторы признают трудности в получении конкретных обобщающих выводов из ретроспективного исследования.

Таким образом, представленные данные вполне могут смещать чашу весов в сторону отсутствия

пользы от введений MTX ВД как надежного инструмента профилактики поражений ЦНС. Безусловно, рандомизированные контролируемые исследования остаются «золотым стандартом» для окончательной демонстрации эффективности MTX ВД, но их проведение изначально осложнено низкой частотой рецидивов в ЦНС при ДВКЛ. Группа ученых из Университета Сингапура провела расчеты, согласно которым для обнаружения значимого снижения частоты рецидивов в ЦНС с 10 до 6 % (p = 0,05; мощность исследования 80 %) необходимо включить в исследование 1400–1500 больных ДВКЛ с высоким риском поражения ЦНС по шкале CNS-IPi. Учитывая, что в общей популяции эта группа составляет 12 %, понадобится провести скрининг более 10 000 пациентов с ДВКЛ [23]. Именно по этой причине клинические рекомендации по профилактике поражений ЦНС, представленные ведущими научными сообществами, несколько различаются и в основном ориентируются на национальные многоцентровые ретроспективные исследования (табл. 3).

Таблица 3. Международные клинические рекомендации по профилактике поражений ЦНС при ДВКЛ

Рекомендации	Показания (отбор пациентов)	Методы профилактики
BSH (2021) [31]	<ul style="list-style-type: none"> ● Высокий риск (CNS-IPI 4–6) ● ≥ 3 экстранодальных зон ● Экстранодальные зоны высокого риска. Вовлечение яичек, почек/надпочечников, интраваскулярный вариант Можно рассмотреть: <ul style="list-style-type: none"> ● Вовлечение молочной железы ● Вовлечение матки 	<ul style="list-style-type: none"> ● МТХ ВД (≥ 3 г/м² 2–3 цикла) как можно раньше как часть терапии первой линии по типу R-СНОР ● МТХ ИТ не рекомендуется, если введение МТХ ВД успешно проведено ● Рассмотреть возможность МТХ ИТ, а также системной профилактики при ДВКЛ яичка
NCCN (2024) [32]	Можно рассмотреть: <ul style="list-style-type: none"> ● Высокий риск (CNS-IPI 4–6) ● Double/triple-hit HGBL ● Экстранодальные зоны высокого риска. Вовлечение яичек, молочной железы, первичное кожное, почек/надпочечников 	<ul style="list-style-type: none"> ● МТХ ВД (3–3,5 г/м² в течение 2–4 циклов) во время или после курса лечения и/или ● МТХ ИТ и/или цитарабин (4–8 доз) во время или после курса лечения
ESMO (2018) [33]	Можно рассмотреть: <ul style="list-style-type: none"> ● Высокий риск (IPI) ● Экстранодальные зоны высокого риска. Вовлечение яичек, почек/надпочечников, молочной железы, костного мозга, костей скелета 	<ul style="list-style-type: none"> ● МТХ ВД — возможный вариант, несмотря на низкий уровень доказательной базы ● Значение МТХ ИТ невелико или отсутствует

BSH — Британское гематологическое общество; CNS-IPI — международный прогностический индекс оценки риска поражения ЦНС; ESMO — Европейское общество медицинской онкологии; HGBL — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности; IPI — международный прогностический индекс; МТХ — метотрексат; NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть США; ВД — высокие дозы; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ИТ — интратекальный.

При анализе ретроспективных данных ученые сталкиваются с серьезными различиями в исследуемой популяции, которые трудно контролировать. Они чаще связаны с тем, что профилактика проводилась в заведомо более неблагоприятной по прогнозу популяции пациентов ДВКЛ. Этот дисбаланс в исследуемой популяции исключает возможность делать надежные выводы и служит только для выявления определенных закономерностей. И наконец, нельзя забывать об этической стороне вопроса, поскольку в случае проведения рандомизации мы либо исключаем профилактику для больных с высоким риском прогрессирования агрессивной опухоли, либо подвергаем их потенциально токсичному лечению, при этом обоснованных данных, подтверждающих пользу или вред данного метода, к настоящему времени нет. Исходя из существующих клинических рекомендаций, вопрос о проведении профилактики поражения ЦНС нельзя считать до конца решенным.

В нашей работе больные были разделены на две группы только с учетом временного фактора. До 2022 г. всем пациентам с ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI проводилась профилактика поражений ЦНС. После 2022 г. у этой категории больных профилактика поражений ЦНС не осуществлялась. Полученные нами результаты указывают на эффективность применения МТХ ВД в плане общего контроля над опухолью, улучшения показателей ВБП и ОВ без значимой дополнительной токсичности. Несмотря на крайне неблагоприятную по набору прогностических факторов группу больных ДВКЛ, рецидивы с поражением ЦНС в случае проведения профилактики не отмечены.

Не менее важным представляется возможность включения метотрексата в первую линию терапии без существенного нарушения тайминга в программах цикловой иммунохимиотерапии. В большинстве случаев МТХ ВД вводился либо между циклами R-СНОР (интегрированный вариант, i), либо по завершении лекарственного этапа лечения (end of

treatment, EOT). С одной стороны, хорошо известно, что рецидивы в ЦНС при ДВКЛ обычно диагностируются в течение 6–8 мес. от даты постановки диагноза. Это означает, что более раннее проведение профилактики поражений ЦНС между циклами R-СНОР было бы оправданным. С другой стороны, применение МТХ ВД может увеличить токсичность и привести к острому повреждению почек с задержкой программного лечения. Ответом на этот вопрос послужили результаты крупного многоцентрового ретроспективного исследования, которое включало 1384 пациентов с ДВКЛ. Профилактика поражений ЦНС с помощью МТХ ВД проводилась либо в интегрированном варианте (i-МТХ ВД; $n = 749$), либо по завершении программной терапии по схеме R-СНОР (EOT-МТХ ВД; $n = 635$). За время наблюдения было диагностировано 78 рецидивов в ЦНС (3-летняя частота составила 5,7 %), причем различий в группах i-МТХ ВД и EOT-МТХ ВД не выявлено (5,7 vs 5,8 %; $p = 0,98$). У пациентов в группе высокого риска согласно CNS-IPI ($n = 600$) 3-летняя частота рецидивов составила 9,1 % и не различалась в зависимости от времени введения МТХ ВД. Прогностически неблагоприятными факторами риска развития рецидивов в ЦНС оказались пожилой возраст и поражение почек/надпочечников. Авторы отмечают задержку начала очередного цикла R-СНОР на 7 дней и более у 308 (19,6 %) из 1573 больных при использовании i-МТХ ВД. В работе сформулирован следующий вывод: поскольку частота рецидивов в двух группах не различалась, вполне допустимо планирование профилактики рецидивов в ЦНС по завершении программного лечения [24].

Полученные результаты позволили английским коллегам разработать и от имени Британской ассоциации гематологов опубликовать в 2022 г. в журнале «Hematology: the American Society of Hematology Education Program» [35] алгоритм профилактики поражений ЦНС у пациентов с ДВКЛ высокого риска по системе CNS-IPI (рис. 7).



Рис. 7. Алгоритм профилактики поражений ЦНС при ДВКЛ, предложенный в 2022 г. (цит. по [35])

CNS-IPI — международный прогностический индекс оценки риска поражения ЦНС; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПР — полная ремиссия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ЧР — частичная ремиссия.

* Необходимо рассмотреть дополнительную интратекальную терапию при ДВКЛ с поражением яичек.

** В настоящее время в рамках клинических исследований в т. ч. оцениваются циркулирующие опухолевые ДНК в СМЖ.

*** У пациентов со сверхвысоким риском поражения ЦНС при ДВКЛ (CNS-IPI 5–6, вовлечение почек/надпочечников, яичек) следует рассмотреть возможность назначения дополнительного лечения.

Fig. 7. CNS damage prevention algorithm in DLBCL suggested in 2022 (quoted from [35])

CNS-IPI — Central Nervous System International Prognostic Index; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ГЭБ — blood-brain barrier; ДВКЛ — diffuse large B-cell lymphoma; ПР — complete remission; ПЭТ-КТ — positron emission tomography/computed tomography; ЧР — partial remission.

* Add-on intrathecal therapy is to be considered in DLBCL patients with testicular lesions.

** Current clinical trials also analyze circulating tumor DNA in the cerebrospinal fluid.

*** In DLBCL patients with the highest CNS damage risk (CNS-IPI 5–6, renal/adrenal and testicular involvements), the feasibility of add-on treatment should be evaluated.

касается как улучшения методов определения ранних проявлений вовлечения ЦНС (проточная цитофлуориметрия СМЖ, анализ цоДНК), так и комбинаций различных клинических и молекулярно-генетических параметров. И наконец, улучшение результатов первой линии терапии ДВКЛ в целом позволит в перспективе значительно уменьшить количество больных с ранним прогрессированием опухоли, в т. ч. с вовлечением ЦНС.

Главная практическая задача заключается в ответе на важный клинический вопрос о необходимости профилактики различных вариантов поражений ЦНС по ходу течения ДВКЛ. Специальных рандомизированных клинических исследований на эту тему не существует. Ряд авторитетных исследовательских ассоциаций в своих клинических рекомендациях представляет алгоритмы профилактики поражений ЦНС при ДВКЛ с акцентом на системное применение метотрексата в высоких дозах. В то же время в клинике наряду с системным МТХ ВД допускается метод профилактики, предусматривающий интратекальные введения препарата. Более того, при ДВКЛ с первичным поражением яичек профилактика МТХ ИТ рекомендуется как обязательная опция.

Таким образом, по результатам настоящего исследования можно заключить, что при ДВКЛ системное и интратекальное введение метотрексата улучшают показатели долгосрочной выживаемости, уменьшают частоту рецидивов, в т. ч. в ЦНС. Методы профилактики поражений ЦНС не связаны с дополнительной токсичностью. Требуется тщательный отбор пациентов на этапе первичного скрининга с анализом пользы и вреда профилактики поражений ЦНС у больных ДВКЛ высокого риска по шкале CNS-IPI. Исследования в этом направлении продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено ДВКЛ с высоким риском поражения ЦНС. Это особая категория пациентов с широким спектром прогностически неблагоприятных клинических, иммунологических и молекулярно-биологических параметров. Безусловно, важным направлением научных исследований в этой области является улучшение стратификации пациентов с целью определить наиболее уязвимую группу, для которой признается оправданной профилактика различных вариантов поражений ЦНС. Это

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

О.Ю. Баранова, А.А. Семенова, Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. O.Yu. Baranova, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: С.Ф. Рамазанова, Г.С. Тумян.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: С.Ф. Рамазанова, Г.С. Тумян.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: S.F. Ramazanov, G.S. Tumyan.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: S.F. Ramazanov, G.S. Tumyan.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

С.Ф. Рамазанова — <https://orcid.org/0009-0008-7084-0060>

А.В. Аракелян — <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

О.Ю. Баранова — <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

Д.Н. Тупицына — <https://orcid.org/0009-0003-4830-1160>

М.Ю. Кичигина — <https://orcid.org/0000-0002-2715-2528>

И.З. Заводнова — <https://orcid.org/0000-0001-6674-8634>

Е.В. Парамонова — <https://orcid.org/0009-0008-7886-7671>

А.С. Антипова — <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

В.О. Шпирко — <https://orcid.org/0000-0002-2300-0332>

Ю.И. Ключагина — <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

У.Г. Кошкина — <https://orcid.org/0009-0000-1023-5426>

Г.С. Тумян — <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
- Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2511–6. doi: 10.1093/annonc/mdx353.
- Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1099–107. doi: 10.1093/annonc/mdf175.
- Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150–6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
- El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer.* 2017;75:195–203. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503–11. doi: 10.1038/35000501.
- Sehn LH, Martelli M, Trneny M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396–407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Ollila TA, Kurt H, Waroich J, et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;137(8):1120–4. doi: 10.1182/blood.2020007236.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014;166(6):891–901. doi: 10.1111/bjh.12982.
- Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354–61. doi: 10.1182/blood-2014-05-578963.
- Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood.* 2016;127(18):2182–8. doi: 10.1182/blood-2015-10-676700.
- Wang X, Gao Y, Shan C, et al. Association of circulating tumor DNA from the cerebrospinal fluid with high-risk CNS involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Med.* 2021;11(1):e236. doi: 10.1002/ctm2.236.
- Bobillo S, Crespo M, Escudero L, et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. *Haematologica.* 2021;106(2):513–21. doi: 10.3324/haematol.2019.241208.
- Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. The standard international prognostic index for predicting the risk of CNS involvement in DLBCL without specific prophylaxis. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(1):97–104. doi: 10.1080/10428194.2017.1330541.
- Eyre TA, Djebari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica.* 2020;105(7):1914–24. doi: 10.3324/haematol.2019.229948.
- Eyre TA, Kirkwood AA, 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.

19. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654–62. doi: 10.1111/bjh.13194.

20. Ong SY, de Mel S, Grigoropoulos NF, et al. High-dose methotrexate is effective for prevention of isolated CNS relapse in diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2021;11(8):143. doi: 10.1038/s41408-021-00535-y.

21. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, et al. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2021;96(7):764–71. doi: 10.1002/ajh.26181.

22. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(35):5376–87. doi: 10.1200/JCO.23.00365.

23. Chua BJG, Low CE, Yau CE, et al. Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):1. doi: 10.1186/s40164-023-00467-2.

24. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood.* 2022;139(16):2499–511. doi: 10.1182/blood.2021014506.

25. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, et al. High-dose methotrexate is not associated with reduction in CNS relapse in patients with aggressive B-cell lymphoma: an international retrospective study of 2300 high-risk patients. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):181. doi: 10.1182/blood-2021-146737.

26. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood.* 2022;139(3):413–23. doi: 10.1182/blood.2021012888.

27. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J.* 2021;11(6):113. doi: 10.1038/s41408-021-00506-3.

28. Wilson MR, Eyre TA, Martinez-Calle N, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery. *Blood Adv.* 2020;4(15):3586–93. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002421.

29. Lee K, Yoon DH, Hong JY, et al. Systemic HD-MTX for CNS prophylaxis in high-risk DLBCL patients: a prospectively collected, single-center cohort analysis. *Int J Hematol.* 2019;110(1):86–94. doi: 10.1007/s12185-019-02653-7.

30. Goldschmidt N, Horowitz NA, Heffes V, et al. Addition of high-dose methotrexate to standard treatment for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma contributes to improved freedom from progression and survival but does not prevent central nervous system relapse. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(8):1890–8. doi: 10.1080/10428194.2018.1564823.

31. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol.* 2020;190(5):708–14. doi: 10.1111/bjh.16866.

32. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (accessed 11.11.2024).

33. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1687–700. doi: 10.1093/annonc/mdy167.

34. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.

35. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):138–45. doi: 10.1182/hematology.2022000331.

