

Вовлечение центральной нервной системы и целесообразность профилактики рецидива в центральную нервную систему у больных нодальной формой диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (неспецифицированной). Данные проспективного исследования

А.У. Магомедова, А.Е. Мисюрина, Я.К. Мангасарова, Л.Г. Горенкова, О.В. Марголин, Е.А. Фастова, С.К. Кравченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, отделение интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром (ИВХТ с КС и ДС), Москва, Россия

Резюме

Целью работы является определение показаний к проведению профилактики рецидива диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) путем введения химиопрепаратов в спинномозговой канал. **Материалы и методы.** С января 2009 по декабрь 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проводилось лечение 102 больным первичной нодальной ДВККЛ старше 18 лет. Всем больным проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследования, позволившие исключить трансформацию зрелоклеточной лимфомы в ДВККЛ.

Результаты. Вовлечение оболочек головного мозга/нейролейкемия в дебюте заболевания диагностировано у 1 (0,98%) больного. Очагового вовлечения вещества головного мозга не выявлено ни у одного пациента. Более половины больных (54%) имели высокий риск развития рецидива или прогрессии с вовлечением ЦНС: у 8 (7,8%) больных отмечалось вовлечение почек/надпочечников, в таком же проценте – костного мозга, параназальных синусов – у 5 (4,9%), эпидурального пространства – у 7 (6,9%) и молочных желез – у 5 (4,9%) больных. У 82 (80,1%) пациентов определен постгерминальный (из В-клеток постгерминальной дифференцировки – non-GCB) молекулярный подтип ДВККЛ.

Заключение. Введение химиопрепаратов в спинномозговой канал показано в единичных случаях, когда в момент манифестации ДВККЛ у больных выявляется вовлечение оболочек/нейролейкемия, и проводится согласно стандартным рекомендациям. Профилактическое введение цитостатических препаратов в спинномозговой канал не показано ввиду отсутствия рецидивов ДВККЛ с вовлечением ЦНС у больных, проходивших лечение как по протоколу m-NHL-BFM-90, так и R-CHOP, R-DA-EPOCH.

Ключевые слова: нодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, профилактика вовлечения центральной нервной системы в рецидиве заболевания.

Для цитирования: Магомедова А.У., Мисюрина А.Е., Мангасарова Я.К. и др. Вовлечение центральной нервной системы и целесообразность профилактики рецидива в центральную нервную систему у больных нодальной формой диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (неспецифицированной). Данные проспективного исследования. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 35–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323

CNS involvement and the feasibility of intratecal chemotherapy administration in patients with a nodal form of diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. Data of prospective study

A.U. Magomedova, A.E. Misyurina, J.K. Mangasarova, L.G. Gorenkova, O.V. Margolin, E.A. Fastova, S.K. Kravchenko

National Research Center for Hematology, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy with Round-the-Clock and Day Hospital (IVHT with CS and DS), Moscow, Russia

Aim of the issue was to determine indications for intratecal chemotherapy drugs administration to prevent relapse of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with central nervous system (CNS) involvement.

Materials and methods. Since January 2009 to December 2018 102 patients with primary nodal DLBCL over 18 years old were treated in the National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. Diagnosis were established in all cases according to histological and immunohistochemical studies which made it possible to exclude the transformation of mature B-cell lymphoma into DLBCL.

Results. Isolated leptomeningeal involvement of CNS in the debut of the disease was detected in 1 (0.98%) out of 102 patients with DLBCL. Focal brain tissue involvement was not detected in any patient. More than half of the patients (54%) had a high risk of disease recurrence or progression with CNS involvement: in 8 (7.8%) patients had kidney/adrenal involvement, in the same proportion – bone marrow involvement, paranasal sinuses involvement – in 5 (4.9%), epidural space – in 7 (6.9%) and breast – in 5 (4.9%) of patients. In 82 (80%) patients, a non-GCB (postgerminal differentiation of B-cell analog) molecular subtype of DLBCL was determined.

Conclusion. The introduction of chemotherapy drugs into the spinal canal is recommended in isolated cases of leptomeningeal involvement of CNS at the time of DLBCL onset and is carried out according to standard recommendations. Prevention of relapse with involvement of central nervous system using intratecal chemotherapy in patients with nodal form of DLBCL is not indicated due to the absence of cases with disease progression or recurrence into CNS when patients were treated with R-m-NHL-BFM-90, R-DA-EPOCH and R-CHOP protocol.

Keywords: nodal form of diffuse B-cell large cell lymphoma, prophylaxis of relapse with central nervous system involvement.

For citation: Magomedova A.U., Misyurina A.E., Mangasarova J.K., et al. CNS involvement and the feasibility of intratecal chemotherapy administration in patients with a nodal form of diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Data of prospective study. Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 35–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000323

Ауто-ТСКК – трансплантация аутологичных стволовых кровяных клеток
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
 КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 МПИ-ЦНС – международный прогностический индекс для ЦНС
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
 ЦНС – центральная нервная система

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет приблизительно 1/3 неходжкинских лимфом взрослых [1]. Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) в виде опухоли вещества или оболочек головного мозга/нейролейкемии встречается примерно у 5% пациентов. Большинство случаев рецидивов с вовлечением ЦНС возникают в течение первого года после диагностики заболевания [2–4].

Медиана общей выживаемости больных, у которых развивается рецидив с вовлечением ЦНС, составляет всего несколько месяцев – от 2,2 до 2,5 мес, что продемонстрировано в исследовании RICOVER-60, GELA и SWOG [5–7].

Имеются сообщения, указывающие на высокую частоту развития рецидива в ЦНС (до 40%) у больных с вовлечением надпочечников и/или почек в дебюте заболевания [8].

Некоторые исследователи отмечают снижение риска рецидива с вовлечением ЦНС после добавления ритуксимаба к химиотерапии СНОР с 6,9 до 4,1%, за исключением ДВККЛ яичка [9–12].

Учитывая, что рецидивы, как правило, ранние и развиваются обычно в течение первого года наблюдения после окончания лечения, авторы публикаций подчеркивают необходимость определения группы риска развития рецидива с вовлечением ЦНС. Единственной моделью, позволяющей стратифицировать больных на группы риска рецидива с вовлечением ЦНС, является Международный прогностический индекс для ЦНС (МПИ-ЦНС). Последний учитывает следующие параметры: возраст старше 60 лет, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тяжесть состояния больного (ECOG ≥ 2), более одной экстранодальной зоны вовлечения, стадию заболевания III–IV и вовлечение почек/надпочечников. С помощью указанного индекса стратифицированы 3 группы: группа с низким (0–1 признак), средним (2–3 признака) и высоким (4–6 признаков) риском развития рецидива с вовлечением ЦНС. У больных из группы высокого риска частота вовлечения ЦНС в рецидиве или в прогрессии составляет до 10% [13–16].

Сведения об авторах:

Мисюрин Анна Евгеньевна – к.м.н., врач-гематолог, отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9535-6688

Мангасарова Яна Константиновна – к.м.н., врач-гематолог, отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0450-7453

Горенкова Лилия Гамильевна – врач-гематолог, отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3967-9183

Марголин Олег Викторович – врач-гематолог, отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6211-5677

Фастова Екатерина Александровна – аспирантка, отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-2822-0844

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-7721-2074

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Число больных	Процент
Всего больных	102	100
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (18–82)	
Мужчины	51	50
Женщины	51	50
Стадия заболевания:		
I	3	2,9
II	23	22,5
III	40	39,1
IV	36	35,5
Молекулярные типы:		
GCB (из В-клеток герминального центра)	20	20
Non-GCB (из В-клеток постгерминальной дифференцировки)	82	80
ЛДГ > N	88	86,3
Вовлечение почек/надпочечников	8	7,8
– параназальных синусов	5	4,9
– костного мозга	8	7,8
– яичек	0	0
– эпидурального пространства	7	6,9
– молочных желез	5	4,9

Учитывая эти факты, во всех (международных и отечественных) клинических рекомендациях указывают на необходимость проведения профилактики рецидива с вовлечением ЦНС [17, 18].

Мы придерживались этой тактики до 2008 г., когда очередной ретроспективный анализ собственных данных показал отсутствие вовлечения оболочек головного мозга/нейролейкемии во время рецидива, а также вовлечения вещества головного мозга, как в дебюте, так и в период рецидива/прогрессии, у больных нодальной ДВККЛ. Материал опубликован в 2010 г. [19]. Мы предположили, что для больных нодальной ДВККЛ не характерно вовлечение вещества головного мозга в дебюте заболевания и развитие рецидива в ЦНС в отличие от других форм В-клеточных лимфом: фолликулярной лимфомы, первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности и др. [20, 21, собственные неопубликованные данные]. Для того чтобы проверить данную гипотезу, мы отказались от введения цитостатических препаратов в спинномозговой канал с целью профилактики развития рецидива с вовлечением ЦНС у больных нодальной ДВККЛ.

Контактная информация:

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д.м.н., в.н.с. отд. ИВХТ с КС и ДС ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, e-mail: maminat@mail.ru, тел.: 8(926)218-25-84; ORCID: 0000-0003-4363-8275

Материалы и методы

С января 2009 по декабрь 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проводилось лечение 102 больных первичной нодальной ДВККЛ старше 18 лет. Всем больным проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследования, позволившие установить диагноз ДВККЛ согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. и 2017 г. и исключить трансформацию зрелоклеточной лимфомы [1, 22].

На этапе диагностики заболевания всем пациентам выполнялось обследование согласно протоколу: все рутинные анализы, компьютерную томографию (КТ) головы, шеи (по показаниям), грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ; при наличии возможности выполнить), трепанобиопсия, диагностическая люмбальная пункция. Осуществлено FISH-исследование 70 пациентам с целью определения транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* для исключения В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности.

Общая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Программы лечения. Основные программы лечения больных ДВККЛ: R-mNHL-BFM-90 – 21 (20,6%) пациент, R-mNHL-BFM-90 с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кровяных клеток (ауто-ТСКК) – 15 (14,7%) больных, R-DA-EPOCH – 15 (14,7%), R-DA-EPOCH + ауто-ТСКК – 18 (17,6%), R-CHOP + ауто-ТСКК – 6 (5,9%), R-CHOP – 27 (26,5%) пациентов (**табл. 2**).

Результаты

Вовлечение ЦНС в виде вовлечения оболочек головного мозга/нейролейкемии в дебюте заболевания выявлено у 1 (0,98%) из 102 больных ДВККЛ. У этого больного отмечалось генерализованное вовлечение всех групп периферических и висцеральных лимфоузлов, печени, селезенки, обо-

лочек головного мозга, множественные очаги в костях скелета с мягкоткаными компонентами, а также подкожно-жировой клетчатки. Очагового вовлечения вещества головного мозга не выявлено ни у одного пациента. Более половины больных (59 человек) имели высокий риск развития рецидива с вовлечением ЦНС. У 8 (7,8%) больных диагностировано вовлечение почек/надпочечников, в таком же проценте – костного мозга, параназальных синусов – у 5 (4,9%), эпидурального пространства – у 7 (6,9%) и молочных желез – у 5 (4,9%) больных. У 82 (80%) пациентов определен постгерминальный (из В-клеток постгерминальной дифференцировки – non-GCB) молекулярный подтип опухоли. Все перечисленные признаки относятся к неблагоприятным как в отношении риска развития рецидива с вовлечением ЦНС, так и продолжительности противоопухолевого ответа. У 93 (91,2%) больных достигнута полная ремиссия заболевания. У 8 (7,8%) человек опухоль была рефрактерна к проводимой терапии, из них 7 больных относились к группе высокого риска по МПИ-ЦНС. Ни у одного из 7 пациентов в период прогрессирования заболевания на момент 2-й, 3-й, даже 4-й линии терапии не было признаков вовлечения ЦНС. Рецидив развился у 8 (7,8%) больных с генерализованным вовлечением всех групп лимфоузлов, так же как и в прогрессии, без вовлечения ЦНС.

Обсуждение

Текущие рекомендации по профилактике развития рецидива ДВККЛ с вовлечением ЦНС предполагают, что они могут предотвратить рецидивы у больных из группы высокого риска. Тем не менее, определение группы пациентов, нуждающихся во введении химиопрепаратов в спинномозговой канал с профилактической целью, в настоящее время представляет собой трудность. Результаты по рассматриваемой проблеме исследований противоречивы.

Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений (NCCN) США рекомендует использовать МПИ-ЦНС для определения вероятности развития рецидива с вовлечением ЦНС. Эта прогностическая модель основана на данных немецкой исследовательской группы по изучению неходжкинских лимфом [23]. Предполагалось, что МПИ-ЦНС позволит стратифицировать пациентов на группы с низким, средним и высоким риском развития рецидива с вовлечением ЦНС. Обновленные результаты опубликованы той же немецкой исследовательской группой по изучению неходжкинских лимфом в 2016 г., где показано, что частота развития рецидивов в ЦНС в течение первых 2 лет в группе высокого риска составила 10%, в группе среднего риска – 2,9 % и низкого риска – 0,8% [24]. Исходя из этих данных, рекомендуют проводить профилактику развития рецидива с вовлечением ЦНС у больных ДВККЛ высокого риска. В то же время неизвестен патогенетический механизм развития рецидивов с вовлечением ЦНС.

Регистр больных ДВККЛ немецкой исследовательской группы по изучению неходжкинских лимфом начал задолго до изменения критериев диагноза ДВККЛ и до выделения новых форм агрессивных В-клеточных лимфом. В классификации ВОЗ 2008 г. из гетерогенной группы ДВККЛ выделена В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между ДВККЛ и лимфомой Беркитта, на основании определения профиля экспрессии генов, характеризующаяся агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [22].

В пересмотренной классификации ВОЗ 2017 г. на основании выявления молекулярных поломок – транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, ей дано

Таблица 2. Программы полихимиотерапии и группы риска по МПИ-ЦНС

Терапия	Всего	Группы риска по МПИ-ЦНС/ число больных	Рецидив	Прогрессия
R-CHOP	27	I – 5	1	–
		II – 12	1	1
		III – 10	1	3
R-CHOP + ауто-ТСКК	6	I – 1	1	–
		II – 0	1	–
		III – 5	1	–
R-DA-EPOCH	15	I – 1	–	–
		II – 5	–	–
		III – 9	1	2
R-DA-EPOCH + ауто-ТСКК	18	I – 1	–	–
		II – 5	–	–
		III – 12	–	1
R-mNHL-BFM-90	21	I – 4	–	–
		II – 6	–	–
		III – 11	1	1
R-mNHL-BFM-90 + ауто-ТСКК	15	I – 1	–	–
		II – 4	–	–
		III – 10	–	–

новое название – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности: double/triple-hit lymphoma (HGBL, DHL/THL), а без указанных транслокаций – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неспецифицированная (HGBL, NOS) [1]. Из литературы известно, что именно в этих двух группах чаще встречается первичное вовлечение ЦНС. Вероятность развития рецидивов с вовлечением ЦНС превышает 10 и 20% в группе среднего и высокого риска соответственно [25, 26].

Рецидивы с изолированным вовлечением вещества головного мозга встречаются и у пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной и фолликулярной лимфомой [21, собственные неопубликованные данные].

В литературе обсуждаются дополнительные факторы риска рецидива в ЦНС у больных ДВККЛ, такие как вовлечение молочных желез, костного мозга, яичек, матки (но не яичников), более двух экстранодальных очагов [27–30]. Вовлечение придаточных пазух носа исторически являлось одним из факторов риска рецидива с вовлечением ЦНС. Однако в более поздних исследованиях данное представление было опровергнуто, так как частота рецидивов в ЦНС у этой категории больных составила 2–4%, что не превышала таковую в общей группе [31].

Следует отметить, что существующая прогностическая модель для определения риска развития рецидива с вовлечением ЦНС не отражает биологическую сущность процесса.

Возникает вопрос, если проводить профилактику рецидива в ЦНС, то каким методом: введением цитостатических препаратов в спинномозговой канал или назначением высоких доз химиопрепаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер?

В исследовании RICOVER-60 при наличии вовлечения костного мозга, яичек или тканей/структур выше шеи проводили профилактику рецидивов в ЦНС системным назначением метотрексата в дозе 3 г/м².

В 43% случаев не проводили профилактику рецидивов в ЦНС и, несмотря на это, разница в частоте развития рецидивов между группой, кому проводили и не проводили профилактику, была незначительной (2,5% против 4,4%) [5].

Международной группой в проспективном исследовании II фазы по лечению экстранодальных лимфом оценивалась роль профилактики рецидива с вовлечением ЦНС у пациентов первичной лимфомой яичка I–II стадии в сочетании с химиотерапией R-CHOP [32]. Проводили профилактику рецидива с вовлечением ЦНС 50 (94%) из 53 пациентов 4 введениями метотрексата внутривенно капельно в дозе 3 г/м². Однако из 10 случаев рецидивов 3 были с вовлечением ЦНС.

Некоторые исследователи сомневаются в том, что введение цитостатических препаратов в спинномозговой канал сможет предотвратить развитие рецидива с вовлечением вещества головного мозга. Фармакокинетические исследования интратекально введенных метотрексата и цитарабина демонстрировали плохое распределение в паренхиме вещества головного мозга [33].

Как видно из данных литературы, вопрос профилактики рецидива в ЦНС у больных ДВККЛ остается неразрешенным.

Представленные нами собственные результаты исследования продемонстрировали, что вовлечение вещества головного

ного мозга у больных нодальной ДВККЛ ни исходно, ни в рецидиве, ни в прогрессии не встречается. Частота вовлечения оболочек головного мозга/нейролейкемия на момент установления диагноза у исследованной нами когорты больных составила всего лишь 0,98%. Поэтому если в дебюте или в рецидиве заболевания по данным КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются опухолевые очаги в веществе головного мозга, то следует проводить дифференциальную диагностику с другими В-клеточными лимфомами.

Исходя из полученных данных, больным нодальной ДВККЛ обязательно нужно выполнять диагностическую люмбальную пункцию, а профилактика рецидива с вовлечением ЦНС не является актуальной.

Известно, что ДВККЛ ЦНС и нодальная ДВККЛ отличаются по ответу на терапию, экспрессии генов, мутационному статусу, тропизму опухолевых клеток, миграции В-клеток, активационным В-клеточным рецепторам и т.д. [34–36]. В последнее время все большее внимание уделяют микроокружению опухолевых клеток. В работе S.J. Nam и соавт. 2018 г. продемонстрировано, что при этих двух формах ДВККЛ есть различия в типе клеток, составляющих опухолевое микроокружение [37]. Оказалось, что количество опухоль-инфильтрирующих CD68⁺, CD163⁺ или CD204⁺ макрофагов (M₂-макрофагов) и уровень экспрессии IDO (индоламин 2,3-диоксигеназы) были значительно ниже у больных ДВККЛ ЦНС, чем нодальной ДВККЛ. Известно, что в отличие от M₁-макрофагов, вырабатывающих провоспалительные цитокины, M₂-макрофаги способствуют выживанию опухолевых клеток, их инвазии, метастазированию и неангиогенезу. Индоламин 2,3-диоксигеназа представляет собой фермент, катализирующий превращение триптофана в кинуреновую кислоту, продукты метаболизма которой участвуют в регуляции Т-клеток. При многофакторном анализе активность ЛДГ, мультифокальное вовлечение вещества головного мозга, снижение количества CD68⁺-клеток, повышение CD204⁺-клеток и низкое количество IDO были независимыми предикторами выживаемости больных, свободной от прогрессии [37].

Для каждого варианта лимфопролиферативного заболевания помимо патогенетических различий характерны определенные клинические проявления. Они нередко имеют дифференциально диагностическое значение, так же как и противоопухолевый ответ на ту терапию, на которой получены максимально положительные результаты для каждой нозологической формы. В частности, для нодальной ДВККЛ не свойственно вовлечение вещества головного мозга.

Заключение

Таким образом, вовлечение вещества головного мозга ни в дебюте, ни в прогрессии, ни в рецидиве не характерно для нодальной ДВККЛ, а вовлечение оболочек головного мозга/нейролейкемия встречается в единичных случаях; профилактика развития рецидива с вовлечением ЦНС у больных нодальной ДВККЛ не актуальна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kluijn PM, Harris NL, Stein H, Leoncini L, Campo E, Jaffe ES, Gascoyne RD, Swerdlow SN. High-grade B-cell lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2017:335-341.
2. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, Nowakowski GS, Kansara R, Savage KJ, Connors JM, Sehn LH, Goldschmidt N, Shaulov A, Farooq U, Link BK, Ferreri AJM, Calimeri T, Cecchetti C, Dann EJ, Thompson CA, Inbar T, Maurer MJ, Gade IL, Juul MB, Hansen JW,

- Holmberg S, Larsen TS, Cordua S, Mikhaeel NG, Hutchings M, Seymour JF, Clausen MR, Smith D, Opat S, Gilbertson M, Thanarajasingam G, Villa D. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2018 Apr;93:57-68. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.073. Epub 2018 Feb 21 [eng.]
3. Holte H, Leppä S, Björkholm M. Dose-densified hemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1385-92. doi: 10.1093/annonc/mds621 [eng.]
 4. Cabannes-Hamy A, Peyrade F, Jardin F, Emile JF, Delwail V, Mounier N, Haioun C, Perrot A, Fitoussi O, Lara D, Delarue R, André M, Offner F, Ghesquière H, Pascal L, Soussain C, Lazarovici J, Schiano JM, Gaulard P, Tilly H, Thieblemont C. LYSA studies. *Cancer Medicine*. 2018;7(3):539-48. doi: 10.1002/cam4.1139 [eng.]
 5. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. 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):3896-902. doi.org/10.1182/blood-2008-10-182253 [eng.]
 6. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. 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 [eng.]
 7. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, Attal M, Fillet G, Guettier C, Molina TJ, Gisselbrecht C, Reyes; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(13):4284-9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8021 [eng.]
 8. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002-7. doi: 10.3324/haematol.2011.041277 [eng.]
 9. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, Muzikansky A, Hochberg EP. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283-90. doi: 10.1002/cncr.25278 [eng.]
 10. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N. 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(Issue 10). doi: 10.1093/annonc/mdx353 [eng.]
 11. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, Vignati A, Scarfò L, Sassone M, Govi S, Caligaris-Cappio F. 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 Clin Oncol*. 2015;168(5):654-62. doi:10.1111/bjh.13194 [eng.]
 12. Phillips EH, Kirkwood AA, Lawrie A. Low rates of CNS relapse in high risk DLBCL patients treated with R-CODOX-M and R-IVAC: results from a phase 2 UK NCRI/Bloodwise trial. *Blood*. 2016;128(22):1855 [eng.]
 13. Haioun C, Besson C, Lepage E. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Ann Oncol*. 2017;11(6):685-90 [eng.]
 14. Tomita N, Takasaki H, Ishiyama Y, Kishimoto K, Ishibashi D, Koyama S, Ishii Y, Takahashi H, Numata A, Watanabe R, Tachibana T, Ohshima R, Hagihara M, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Fujimaki K, Sakai R, Motomura S, Ishigatsubo Y. Intrathecal methotrexate prophylaxis and central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(3):725-9. doi: 10.3109/10428194.2014.931953 [eng.]
 15. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, Gilbertson M, Tan SY, Ritchie DS, Opat SS, Prince HM, Dickinson M, Burbury K, Wolf M, Januszewicz EH, Tam CS, Westerman DA, Carney DA, Harrison SJ, Seymour JF. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072-9. doi: 10.1038/bjc.2014.405 [eng.]
 16. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenkier T, Scott DW, Slack GW, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IPI risk model [published online ahead of print 22 July 2016]. *Br J Haematol*. doi: 10.1111/bjh.14229 [eng.]
 17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной и В.Г. Савченко. 2018:58-59 [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Book edited by IV Poddubnoy and VG Savchenko. 2018:58-59 (In Russ.)].
 18. NCCN Guidelines Version 1.2018. Diffuse Large B-cell lymphoma. National Comprehensive Cancer Network [eng.]
 19. Магомедова А.У., Волкова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.Е., Воробьев А.И. Профилактика нейрорлейкемии у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой лимфоидных органов. Съезд гематологов, Ереван, 2008 [Magomedova AU, Volkova YK, Kravchenko SK, Kremetskaya AM, Zvonkov EE, Vorobyev AI. Prevention of neuroleukemia in adult patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma of the lymphoid organs. Congress Hematologist, Yerevan, 2008 (In Russ.)].
 20. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, Tilly H, Sonet A, Lederlin P, Attal M, Brière J, Reyes F. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Ann Oncol*. 2017;11(6):685-90 [eng.]
 21. Papageorgiou SG, Diamantopoulos P, Levidou G, Angelopoulou MK, Economopoulou P, Efthimiou A, Constantinou N, Katsigiannis A, Korokolopoulou P, Pappa V, Economopoulou C, Georgiou G, Dimou M, Tsigiotis P, Kyrtsonis MC, Kotsianidis I, Kalpadakis C, Dimopoulos MA, Beris P, Meletis J, Pangalis GA, Dervenoulas J, Panayiotidis P, Vassilakopoulos TP. Isolated central nervous system relapses in primary mediastinal large B-cell lymphoma after CHOP-like chemotherapy with or without rituximab. *Hematol Oncol*. 2013;31(1):10-7. doi: 10.1002/hon.2012 [eng.]
 22. Stein H, Warnke RA, Chan WC, Jaffe ES. Diffuse large B-cell Lymphoma. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2008:233-257 [eng.]
 23. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma: a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2007;18(1):149-57. doi: 10.1093/annonc/mdl327 [eng.]
 24. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM, Ziepert M, Pfreundschuh M, Loeffler M, Savage KJ. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.6520 [eng.]
 25. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, Kridel R, Steidl C, Ennishi D, Tan KL, Ben-Neriah S, Johnson NA, Connors JM, Farinha P, Scott DW, Gascoyne RD. 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. Epub 2016 Feb 1 [eng.]
 26. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Hummel M, Stein H, Hansmann ML, Schmelter C, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Siebert R, Loeffler M, Rosenwald A, Ott G. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253-63. doi: 10.1182/blood-2012-06-435842 [eng.]
 27. El-Galaly TC, Cheah CY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, Barrington S, Hansen JW, Poulsen MØ, Smith D, Rady K, Mylam KJ, Larsen TS, Holmberg S, Juul MB, Cordua S, Clausen MR, Jensen KB, Bøgsted M, Johnsen HE, Seymour JF, Connors JM, Brown PD, Villa D. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ

- involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. *Br J Haematol.* 2016;175(5):876-83. doi: 10.1111/bjh.14325 [eng.]
28. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, Barrington S, Hansen JW, Smith D, Rady K, Mylam KJ, Larsen TS, Holmberg S, Juul MB, Cordua S, Clausen MR, Jensen KB, Johnsen HE, Seymour JF, Connors JM, de Nully Brown P, Bøgsted M, Cheah CY. 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 hemoimmunotherapy. *Eur J Cancer.* 2017;75:195-203. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.029 [eng.]
 29. Kridel R, Telio D, Villa D, Sehn LH, Gerrie AS, Shenkier T, Klasa R, Slack GW, Tan K, Gascoyne RD, Connors JM, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2017;176(2):210-21. doi: 10.1111/bjh.14392
 30. Qualls David and Abramson Jeremy S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):25-34. doi: 10.3324/haematol.2018.195834 [eng.]
 31. Ferreri AJ. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):e159-69. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70568-0 [eng.]
 32. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, Bottelli C, Conconi A, Gomez H, Lopez-Guillermo A, Martinelli G, Merli F, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Ricardi U, Storti S, Gospodarowicz MK, Cavalli F, Sarris AH, Zucca E. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(20):2766-72. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4187. Epub 2011 Jun 6 [eng.]
 33. Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S, Manyam GC, Xia Y, Visco C, Huh J, Zhang L, Zhai Q, Wang Y, Qiu L, Dybkær K, Chiu A, Perry AM, Zhang S, Tzankov A, Rao H, Abramson J, Sohani AR, Xu M, Hsi ED, Zhu J, Ponzoni M, Wang S, Li L, Zhang M, Ferreri AJ, Parsons BM, Li Y, Piris MA, Medeiros LJ, Young KH. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *Leukemia.* 2016;30(2):361-72. doi: 10.1038/leu.2015.237
 34. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaeckle KA, Kreinest P, Edenfield B, Zubair AC, O'Neill BP, Lai WR, Park PJ, McKinney M. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2008;111:3200-10. doi:10.1182/blood-2007-10-119099 [eng.]
 35. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, Aldape K, Ginzinger D, Batchelor T, Treseler P, Berger M, McDermott M, Prados M, Karch J, Okada C, Hyun W, Parikh S, Haqq C, Shuman M. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood.* 2006;107:3716-23. doi:10.1182/blood-2005-03-0897 [eng.]
 36. Sung CO, Kim SC, Karnan S, Karube K, Shin HJ, Nam DH, Suh YL, Kim SH, Kim JY, Kim SJ, Kim WS, Seto M, Ko YH. Genomic profiling combined with gene expression profiling in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2011;117:1291-300. doi:10.1182/blood-2010-07-297861 [eng.]
 37. Soo Jeong Nama,b, Sehui Kima, Dohee Kwon a, Hannah Kima, Soyeon Kimc, Eunyong Leed, Tae Min Kimc,d, Dae Seog Heoc,d, Sung Hye Parka, Megan S. Lime, Chul Woo Kima,c, and Yoon Kyung Jeon. Prognostic implications of tumor-infiltrating macrophages, M2 macrophages, regulatory T-cells, and indoleamine 2,3-dioxygenase-positive cells in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Oncoimmunology.* 2018;7(7):e1442164 (12 pages). doi.org/10.1080/2162402X.2018.1442164 [eng.]

Поступила 31.03.2019