

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

**ЕКСТРАНОДАЛЬНА ДИФУЗНА В-ВЕЛИКОКЛІТИННА ЛІМФОМА  
ТА ПЕРВИННА МЕДІАСТИНАЛЬНА В-КЛІТИННА ЛІМФОМА**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## Зміст

|                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....                                                                                            | 3  |
| Список скорочень .....                                                                                                                                                      | 5  |
| Передмова мультидисциплінарної робочої групи .....                                                                                                                          | 7  |
| Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma:<br>ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ..... | 8  |
| Епідеміологія .....                                                                                                                                                         | 8  |
| Діагностика .....                                                                                                                                                           | 8  |
| Стадіювання та оцінка ризиків.....                                                                                                                                          | 10 |
| Лікування.....                                                                                                                                                              | 10 |
| Методологія .....                                                                                                                                                           | 26 |
| Список літератури .....                                                                                                                                                     | 32 |

### Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

|                                       |                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дубров Сергій<br>Олександрович        | перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;                                                                                                                                              |
| Крячок Ірина<br>Анатоліївна           | завідувач клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Каднікова Тетяна<br>Вікторівна        | завідувач відділення онкогематології науково-клінічного відділення онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;                 |
| Карнабеда Оксана<br>Андріївна         | доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;                                                                                                                    |
| Кметюк Ярослав<br>Володимирович       | керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами (за згодою);                                                                                                 |
| Кучкова Ольга<br>Юріївна              | завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою);                                                                                                  |
| Любарець Тетяна<br>Федорівна          | професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;                                                                                                    |
| Матюшенко Інна<br>Юріївна             | член правління громадської спілки «Коаліція онкопациєнтів України» (за згодою);                                                                                                                                        |
| Олійніченко<br>Олена Геннадіївна      | завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);                                                                  |
| Пережестенко<br>Тетяна Петрівна       | професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);                                                                                      |
| Рудакова Лариса<br>Іванівна           | керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);                                        |
| Селезньов<br>Олексій<br>Олександрович | провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);                                                                                            |
| Титоренко Ірина<br>Борисівна          | Завідувач науково-клінічного онкогематології клініки онкогематології та клінічної онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»                                                        |

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана заступник директора Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я, начальник Управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти:**

Жулкевич Ігор професор кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, д.мед.н.;

Кучер Олена професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, д.мед.н.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

## Список скорочень

|            |                                                                                                  |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ББП        | виживаність без прогресування                                                                    |
| в/в        | внутрішньовенно                                                                                  |
| ВІЛ        | вірус імунodefіциту людини                                                                       |
| ВООЗ       | Всесвітня організація охорони здоров'я                                                           |
| ЗВ         | загальна виживаність                                                                             |
| ЗЦ         | зародковий центр                                                                                 |
| КН         | клінічна настанова                                                                               |
| КП         | клітини-попередниці                                                                              |
| КТ         | комп'ютерна томографія                                                                           |
| ЛДГ        | лактатдегідрогеназа                                                                              |
| ЛХ         | лімфома Ходжкіна                                                                                 |
| МРТ        | магнітно-резонансна томографія                                                                   |
| НХЛ        | Неходжкінська лімфома                                                                            |
| ПЕТ        | позитронно-емісійна томографія                                                                   |
| ПМВ        | повна метаболічна відповідь                                                                      |
| ПР         | повна ремісія                                                                                    |
| ПТ         | променева терапія                                                                                |
| СМР        | спинномозкова рідина                                                                             |
| ФДГ-ПЕТ/КТ | позитронно-емісійна томографія з фтордезоксиглюкозою/комп'ютерна томографія                      |
| ФС         | функціональний статус                                                                            |
| ХТ         | хіміотерапія                                                                                     |
| ЦНС        | центральна нервова система                                                                       |
| ЧВ         | частота відповіді                                                                                |
| DA-EPOCH-R | коригована доза етопозиду, преднізону, вінкристину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу |
| DLBCL      | дифузні В-великоклітинні лімфоми                                                                 |
| IPI        | Міжнародний прогностичний індекс                                                                 |
| aaIPI      | Міжнародний прогностичний індекс, адаптований за віком                                           |
| IELSG      | Міжнародна група дослідження екстранодальних лімфом                                              |
| FL         | фолікулярні лімфоми                                                                              |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| MACOP-B    | метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон та блеоміцин       |
| MTX        | метотрексат                                                                          |
| HDCT/ ASCT | високодозна хіміотерапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин |
| PBL        | Первинна лімфома молочної залози                                                     |
| PBoL       | Первинна лімфома кістки                                                              |
| PCNSL      | Первинна лімфома ЦНС                                                                 |
| PMBCL      | Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома                                     |
| PTL        | Первинна лімфома яєчка                                                               |
| R-CHOP     | ритуксимаб з циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкрестином і преднізолоном           |
| VACOP-B    | етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, преднізолон, блеоміцин            |
| WBRT       | опромінення головного мозку                                                          |

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена на основі клінічної настанови **Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## ***Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma***

### **Мета настанов**

Метою цих настанов є надання практикуючим клініцистам практичних клінічних настанов та рекомендацій щодо лікування дифузних В-великоклітинних лімфом (DLBCL), що виникають в екстранодальних ділянках. DLBCL можуть виникати в практично будь-яких екстранодальних ділянках, проте більшість із них лікуються як нодальні форми, наприклад DLBCL шлунку. Рекомендації щодо лікування можна знайти у настановах ESMO щодо DLBCL за 2015 р. [1]. Вибір нозологій, включених у ці настанови, зумовлений клінічною необхідністю надання рекомендацій для тих із них, що вимагають специфічного терапевтичного підходу. Рекомендації щодо первинної DLBCL шкіри вже оприлюднювалися ESMO.

### **Захворюваність та епідеміологія**

DLBCL є однією із найпоширеніших лімфоїдних новоутворень, складаючи 30 %–58 % Неходжкінських лімфом (НХЛ) і маючи частоту випадків у Європі 3,8/100 000/рік. Незважаючи на поширені морфологічні властивості, що характеризуються дифузною проліферацією зрілих великих В-клітин, ці пухлини клінічно та біологічно надзвичайно гетерогенні. Більшість DLBCL виникають у лімфатичних вузлах, проте  $\leq 40$  % первинно представлені в екстранодальних ділянках [2]. Відмінності молекулярного патогенезу, клінічних проявів та природного перебігу вказують на те, що екстранодальні DLBCL є окремими нозологіями [2]. Найпоширенішою локалізацією є шлунково-кишковий тракт, проте уражатися можуть багато інших органів і тканин, наприклад середостіння, яєчка, центральна нервова система (ЦНС), молочні залози та кістки. У цьому документі ми надаємо настанови щодо клінічного лікування DLBCL із первинною локалізацією в середостінні, яєчках, ЦНС, молочних залозах та кістках, у той час як нодальні DLBCL розглянуті окремо [1]. Ці підтипи екстранодальних DLBCL представляють  $\sim 1$  %–5 % усіх НХЛ, і така низка частота робить складним аналіз характерних для цього захворювання епідеміологічних факторів [3].

### **Діагностика та патогенез/молекулярна біологія**

Діагностику DLBCL слід проводити в референтній гематопатологічній лабораторії із експертним рівнем морфологічної інтерпретації та необхідним обладнанням для проведення повного спектру фенотипічних та молекулярних досліджень. Деталі щодо методів патоморфологічної діагностики, імуногістохімічних та молекулярних біологічних досліджень були повністю висвітлені в настановах ESMO щодо нодальних DLBCL [1].

### **Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома**

Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома (PMBCL) представляє  $\sim 10$  % усіх випадків DLBCL і найчастіше зустрічається у жінок між третім та четвертим десятиліттям життя [3]. Ці пухлини походять із медулярної В-клітини тимуса та складаються з великих клітин, що експресують пан-В-клітинні маркери, проте є негативними на поверхневі Ig. Пухлинні клітини зазвичай позитивні на маркер CD23, слабо позитивні на CD30 та негативні на CD15. Експресія BCL6, CD10 та IRF4 варіює у різних випадках. Деякі пухлини мають морфологічні, фенотипічні та молекулярні властивості, схожі із лімфомою Ходжкіна (ЛХ) з нодулярним склерозом. Ці пухлини були включені до категорії В-клітинних лімфом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) як некласифіковані та такі, що мають проміжні риси між DLBCL і класичними ЛХ [3]. Молекулярні зміни, виявлені в PMBCL, спрямовані на три основні механізми: активацію *NFkB* (ампліфікацію



REL, інактивуючі мутації гену TNFAIP3), активацію шляху *JAK-STAT* (інактивуючі мутації гену SOCS1, ампліфікація *JAK2* та гіперекспресія *IL13*) та модуляцію взаємодії пухлинних клітин із мікрооточенням та імунною системою (знижуюча регуляція *HLA II* класу, ампліфікації або транслокації *PDL-1* та 2) [4].

### Первинні лімфоми яєчка

Первинні лімфоми яєчка (PTL) головним чином представлені DLBCL (80 %-90 %), а меншість іншими гістологічними підтипами, такими як плазмобластна лімфома, лімфома Беркітта або мантийноклітинна лімфома та, рідко, фолікулярні лімфоми (FL) низького ступеня злоякісності або Т-клітинні лімфоми [5]. Деякі ознаки DLBCL (наприклад, плазмацитойдна диференціація, соматична гіпермутація генів, що кодують важкі ланцюги імуноглобулінів, та вища частота порушення експресії *HLA-DR* та *DQ*) дозволяють припустити можливість антиген-обумовленої стимуляції. Крім того, змінена експресія адгезивних молекул на поверхні клітини може пояснити схильність до дисемінації до екстранодальних ділянок. Дослідження клітин-попередниць (КП) демонструють патерн активованих В-клітин (ABK) у 60 % - 96 % випадків. Мутації гену *MYD88* були виявлені в ~70 % випадків PTL, порівнюючи з <20 % випадків у пацієнтів із нодальними DLBCL. Цікаво, що у 19 % таких випадків із мутацією *MYD88* також наявні мутації *CD79a* [6]. У 2 %-10 % випадків також були виявлені інактивуючі мутації гену *B2M* та перебудови генів *PDL*, *CIITA* і *FOXP1*, що наголошує на ролі взаємодій пухлини з мікрооточенням в патогенезі цих пухлин.

### Первинні лімфоми центральної нервової системи

Первинні лімфоми ЦНС (PCNSL) у імунокомпетентних пацієнтів представляють 2 %-3 % усіх пухлин головного мозку. Більшість із цих випадків представлені DLBCL, а у 10 %-20 % випадків виникають внутрішньоочні ураження. Екстраневральне поширення рідкісне, проте в крові деяких із цих пацієнтів було виявлено клонально споріднені клітини [7]. Різні дослідження для визначення КП дали не остаточні результати, оскільки багато пухлин проявлялися експресією і маркерів зародкового центру (ЗЦ), і ABC-маркера для *IRF4* [7]. Молекулярні дослідження продемонстрували активацію шляхів *NfκB* та *BCR/MYD88*, а також делеції локусу гену *HLA* у місці бр21.32, що свідчить про те, що взаємодії з мікрооточенням є важливими патогенетичними механізмами, як і у випадку з PTL та PMBCL [7]. Мутації гену *MYD88* було виявлено у 30 %-75 % випадків, а мутації гену *CD79A/B* у приблизно 45 %, із суттєвим перекриттям для позитивних випадків, таким чином у багатьох наявні обидві мутації [8].

### Первинна дифузна В-великоклітинна лімфома молочної залози

Первинна лімфома молочної залози (PBL) є рідкісною пухлиною, що складає <1 % випадків НХЛ та <0,5 % усіх пухлин молочної залози. Гістологічно ці лімфоми є гетерогенними та включають DLBCL, які є найпоширенішою формою, лімфоми, асоційовані з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT-лімфоми), ФЛ, лімфоми Беркітта (зазвичай зустрічаються під час вагітності або годування грудьми) і ALK-негативні Т-клітинні лімфоми, асоційовані з грудними імплантами. Молекулярно, первинні DLBCL молочної залози головним чином належать до ABC-підтипу, а цитогенетичні дослідження демонстрували трисомію за 3 та 18, а також транслокації 18 хромосоми, включаючи *IGH/MALT1*, як у низькодиференційованих MALT-лімфом [9].

## Первинна дифузна В-великоклітинна лімфома кістки

Первинна лімфома кістки (PBoL) є рідкісною групою, що нараховує <1 % випадків НХЛ та ~5 % і всіх первинних екстранодальних НХЛ, і всіх пухлин кісткової тканини. Вона визначається як лімфома, обмежена кістками, і зазвичай радіологічно очевидна. Ці пухлини можуть клінічно відрізнятися від первинних кістковомозкових лімфом, у яких клітини пухлини обмежені кістковомозковим каналом без радіологічних або гістологічних даних про руйнування кортикальної речовини кістки [10]. Проте, таке відокремлення ускладнюється в сучасну еру позитронної емісійної томографії (ПЕТ) через підвищення розпізнавання безсимптомних уражень із фокальними вогнищами поглинання спинного мозку, іноді із залученням кісткової тканини, але не обов'язково. Вони більш часто зустрічаються у чоловіків середнього та літнього віку, і переважна більшість належить до DLBCL, хоча рідко можуть з'являтися й інші підтипи. Фенотип не-GC зустрічається дещо частіше, ніж GC. Перебудови генів *BCL2*, *BCL6* та *MYC* можуть виявлятися в 19 %, 14 % та 9 % випадків відповідно. Існує недостатньо літературних даних та повідомлень про наслідки для пацієнта, щоб зробити чіткі висновки щодо прогностичного впливу КП.

## Стадіювання та оцінка ризиків

Початкова оцінка та процедури зазвичай не відрізняються від необхідних для пацієнтів із нодулярними DLBCL та включають: фізикальний огляд, визначення функціонального статусу (ФС), оцінку симптомів, загальний аналіз крові, стандартний біохімічний аналіз крові з визначенням рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також скринінгові тести на вірус імунодефіциту людини та віруси гепатиту В і С (Таблиця 1).

На основі нових консенсусних рекомендацій щодо стадіювання та повторного стадіювання лімфоми, розроблених робочими групами клініцистів та спеціалістів із візуалізації в рамках Міжнародної конференції зі злоякісних лімфом, позитронно-емісійна томографія з фтордезоксиглюкозою/комп'ютерна томографія (ФДГ-ПЕТ/КТ) на сьогоднішній день рекомендована як стандартна практика і для стадіювання пацієнтів із DLBCL, і для оцінки відповіді на лікування, спираючись на візуальні критерії Довіль (п'ятибальна шкала, Таблиця 2) [11].

Додаткові та специфічні процедури для стадіювання наведені в кожному розділі для різних екстранодальних локалізацій та узагальнені в Таблиці 1.

Стадіювання захворювання відбувається, як для нодальних DLBCL відповідно до системи класифікації Анн Арбор (Таблиця 3). У випадку екстранодальних DLBCL дискримінативна корисність Міжнародного прогностичного індексу (IPI) та IPI, адаптованого за віком (aaIPI), повністю не оцінена; проте ці показники слід розраховувати з прогностичною метою щонайменше для диференціації між локалізованою та поширеною стадією захворювання [II, A] (Таблиця 4). Міжнародною групою дослідження екстранодальних лімфом (IELSG) було розроблено специфічні моделі оцінки ризику для PCNSL та PBoL; вони наведені нижче в кожному відповідному пункті та узагальнені в Таблиці 5 [12] і Таблиці 6 [13].

## Лікування

Лікування та рекомендації для кожної нозології окремо деталізовані в кожному розділі. Міжнародна група радіаційної онкології лімфом (International Lymphoma Radiation Oncology Group) нещодавно опублікувала чинні настанови щодо застосування променевої терапії (ПТ) при екстранодальних лімфомах, і на ці настанови слід посилатися в кожному розділі стосовно детальних технік та вимог щодо дозування [14].

**Таблиця 1. Резюме діагностичного обстеження**

|                                                                      |                                                                                                |                            |     |                 |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----|-----------------|
| Діагностичне обстеження для всіх нозологій                           |                                                                                                |                            |     |                 |
| Фізикальне обстеження                                                | Периферичні лімфатичні вузли, печінка, селезінка                                               |                            |     |                 |
| Лабораторні дослідження                                              | Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, функції нирок та печінки, ЛДГ, сечова кислота |                            |     |                 |
| Серологічні дослідження                                              | Гепатити В (включаючи HBsAg, антитіла anti-HBs та anti-HBc) та С, ВІЛ, серологічні дослідження |                            |     |                 |
| Радіологічна діагностика                                             | КТ шийного відділу, грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза, ПЕТ/КТ               |                            |     |                 |
| Кістковий мозок                                                      | Гістологія                                                                                     |                            |     |                 |
| Додаткові діагностичні обстеження для окремої нозології              | PTL                                                                                            | PCNSL                      | PBL | PB oL           |
| МРТ головного мозку                                                  | Так                                                                                            | Так                        | Так | Ні <sup>a</sup> |
| Цитологічне дослідження та проточна цитометрія спинномозкової рідини | Так                                                                                            | Так                        | Так | Ні <sup>a</sup> |
| УЗД яєчок                                                            | Так                                                                                            | Чоловіки літнього віку так | Ні  | Ні              |
| Дослідження за допомогою щільової лампи                              | Ні                                                                                             | Так                        | Ні  | Ні              |
| Включно з МРТ кісткового ураження                                    | Ні                                                                                             | Ні                         | Ні  | Так             |

ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ВІЛ, вірус імунодефіциту людини; КТ, комп'ютерна томографія; ПЕТ/КТ, позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія; PTL, первинна лімфома яєчка; PCNSL, первинна лімфома центральної нервової системи; PBL, первинна лімфома молочної залози; PBoL, первинна лімфома кістки; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

<sup>a</sup>Лише за умови ураження черепа та/або хребта.

**Таблиця 2. П'ятибальна шкала позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) (Критерії Довіль)**

|   |                                                                                    |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |                                                                                    |
| 2 | Відсутнє поглинання                                                                |
| 3 | Поглинання $\leq$ середостіння                                                     |
| 4 | Поглинання $>$ середостіння, але $\leq$ печінки                                    |
|   | Помірно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою                                |
| 5 | Значно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою, та/або нові вогнища поглинання |

**Коментар робочої групи:** рестадіювання за допомогою ПЕТ-КТ можливо тільки при наявності базового обстеження ПЕТ-КТ.

**Таблиця 3. Класифікація стадіювання Анн Арбор**

| Стадія |                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа або зони (IE)                                                                                                        |
| II     | Ураження двох або більше лімфатичних зон з одного боку від діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа чи зони та однієї або більше лімфатичної зони з одного боку від діафрагми (IIE) |

|     |                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III | Ураження лімфатичних зон з обох боків від діафрагми                                                                |
| IV  | Дифузне чи дисеміноване ураження одного або більше екстралімфатичного органа з або без ураження лімфатичних тканин |

Таблиця 4. Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ)

## Міжнародний прогностичний індекс—ІРІ

|                  |                              |     |
|------------------|------------------------------|-----|
| Фактори ризику   | Вік > 60 років               |     |
|                  | Рівень ЛДГ сироватки > норми |     |
|                  | Стадія III–IV                |     |
|                  | ФС 2–4                       |     |
|                  | Екстранодальні ділянки >1    |     |
| Категорії ризику | Низький                      | 0-1 |
|                  | Помірно низький              | 2   |
|                  | Помірно високий              | 3   |
|                  | Високий                      | 4-5 |

## Міжнародний прогностичний індекс, адаптований за віком—aaІРІ—у пацієнтів віком ≤60 років

|                  |                              |   |
|------------------|------------------------------|---|
| Фактори ризику   | Рівень ЛДГ сироватки > норми |   |
|                  | Стадія III–IV                |   |
|                  | PS 2-4                       |   |
|                  | Низький                      | 0 |
| Категорії ризику | Помірно низький              | 1 |
|                  | Помірно високий              | 2 |
|                  | Високий                      | 3 |

ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ФС, функціональний статус.

**Первинні медіастинальні В-великоклітинні лімфоми**

PMBSL зазвичай проявляються наявністю масивної пухлини в передньому середостінні із симптомами місцевого стиснення, включаючи задишку, кашель, дисфагію та синдром верхньої порожнистої вени у ~50 % випадків. Часто наявний плевральний або перикардальний випіт. Можуть уражатися певні екстранодальні ділянки, наприклад нирки, наднирники, печінка та яєчники, особливо за умови рецидиву захворювання. ІРІ залишається стандартним показником для прогностичної характеристики, проте його дискримінативна корисність для PMBSL обмежена віковим розподілом захворювання та його частим обмеженням середостінням.

ФДГ-РЕТ/КТ є обов'язковим дослідженням для оцінки поширення захворювання та кращого визначення залишкових утворень в середостінні після завершення лікування, оскільки PMBSL демонструє універсальну авідність до [18F]-2-фтор-2-дезоксиглюкози.

**Лікування.** Комбінація ритуксимабу з циклофосамідом, доксорубіцином, вінкристином і

преднізолоном (R-CHOP) або з VACOP-B (етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон, блеоміцин)/MACOP-B (метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон та блеоміцин) (R-V/MACOP-B), доза-щільний CHOP (R-CHOP14) або більш інтенсивні режими хіміотерапії, такі як DA-EPOCH-R (коригована доза етопозиду, преднізону, вінкристину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу), належать до сучасних стандартів лікування PMBCL, і будь-який із них може бути застосований залежно від досвіду центру [III, A] [15, 16].

Проведення консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони рекомендоване у пацієнтів, які відповідають на лікування хіміоімунотерапією в стандартних дозах (R-CHOP/R-V/MACOP-B) [II, A] [16].

На основі результатів невеликого дослідження фази II, можна уникати консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони у пацієнтів із повною метаболічною відповіддю (ПМВ) тільки після режиму DA-EPOCH-R [III, C] [15]. Проте, ці результати слід підтвердити у більших, багатоцентрових серіях.

У випадках застосування, консолідуюча радіотерапія медіастинальної зони повинна проводитися в діапазоні доз 30-36 Гр, фракціями по 1,5-2,0 Гр [II, A].

Роль консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони у 50 % пацієнтів із ПМВ (негативний результат ПЕТ/КТ) після хіміоімунотерапії все ще досліджується. Результати триваючого порівняльного рандомізованого дослідження (IELSG-37) (NCT01599559) визначають, чи можна уникнути консолідуючої радіотерапії медіастинальної зони пацієнтам із ПМВ за результатами ПЕТ/КТ після хіміоімунотерапії режимами, подібними до R-CHOP. Поза клінічними дослідженнями існує недостатньо даних на підтримку відмови від неї, особливо тому, що рецидиви важко піддаються лікуванню з поганими наслідками.

Спираючись на гарні результати на фоні комбінованих режимів хіміотерапії з ритуксимабом ± ПТ, високодозова хіміотерапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (HDCT/ ASCT) не рекомендована пацієнтам, які досягли повної ремісії (ПР), навіть пацієнтам з високим початковим ризиком, які досягли адекватної відповіді на початкову терапію [III, A].

Молодим пацієнтам, які не досягли адекватної відповіді (тобто менше, ніж часткової відповіді) та демонструють підвищене поглинання ФДГ за результатами ПЕТ/КТ після хіміоімунотерапії, за можливості за умови підтвердження рецидиву біопсією, рекомендована інтенсифікація терапії HDCT/ASCT [III, B].

**Таблиця 5.** Прогностична шкала Міжнародної групи дослідження екстранодальних лімфом (IELSG) для PCNSL

| Перемінна                              | Сприятлива характеристика (значення «0») | Несприятлива характеристика (значення «1») |
|----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Вік (у роках)                          | <60                                      | > 60                                       |
| Оцінка ФС ECOG                         | 0-1                                      | > 1                                        |
| Рівень лактатдегідрогенази в сироватці | У нормі                                  | Підвищений                                 |
| Рівень білка в спинномозковій рідині   | У нормі                                  | Підвищений                                 |
| Ураження                               | Ні                                       | Так                                        |

глибоких  
ділянок ЦНС<sup>a</sup>

Оцінка IELSG 0-1, низький ризик; 2-3, помірний ризик; 4-5, високий ризик.

PCNSL, первинна лімфома центральної нервової системи; ФС ECOG, функціональний статус за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи; ЦНС, центральна нервова система.

Узято з [12] із дозволу. ©2003 Американська спілка клінічної онкології. Усі права захищено.

<sup>a</sup>Глибокі ділянки включають мозолисте тіло, базальні ганглії, стовбур головного мозку та мозочок.

**Таблиця 6.** Система стадіювання Міжнародної групи дослідження екстранодальних лімфом (IELSG) для DLBCL кісткової тканини

| Поширеність лімфоми                                                                                                                                                                 | IELSG<br>Стадія |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Одне кісткове ураження                                                                                                                                                              | IE              |
| Одне кісткове ураження із залученням регіонарних лімфовузлів                                                                                                                        | IIIE            |
| Мультифокальне захворювання в одній кістці або вогнища в багатьох кістках при обмеженні захворювання тільки скелетом (без залучення лімфовузлів чи внутрішніх органів) <sup>a</sup> | IVE             |
| Дисемінована лімфома з щонайменше IV одним кістковим вогнищем                                                                                                                       |                 |

Узято з [13], із дозволу видавництва Elsevier.

<sup>a</sup>Також називається *мультифокальна остеолімфома або поліоссальна лімфома*.

**Оцінка після закінчення лікування.** ПЕТ/КТ має відмінну негативну прогностичну значущість при PMBCL, проте також низьку позитивну прогностичну значущість через високу частоту хибнопозитивних результатів. Таким чином, позитивні результати ПЕТ потребують детального дослідження перед модифікацією запланованого лікування. Деяким пацієнтам з персистуючими метаболічно активними утвореннями проводилася біопсія, яка виявила некроз, а не лімфому. Хибне підвищення поглинання ФДГ може виникати через запальну відповідь на додавання ритуксимабу до хіміотерапії або через реакцію тимуса, що особливо актуально, враховуючи локалізацію захворювання [17]. Таким чином, позитивні результати ПЕТ потребують детального дослідження перед модифікацією запланованого лікування. Оцінка відповіді на лікування після його завершення шляхом ПЕТ/КТ слід проводити не раніше, ніж через 5-6 тижнів після останньої інфузії хіміотерапевтичних препаратів, щоб мінімізувати частоту таких хибнопозитивних результатів. Може знадобитися серія ПЕТ для повної оцінки наявності залишкових ділянок поглинання індикатора після лікування, на яких багато пацієнтів демонструють їх поступове зменшення.

**Лікування рецидиву/рефрактерної PMBCL.** Ймовірність рецидиву після успішної початкової терапії PMBCL нижча, ніж для інших DLBCL, а ті пацієнти, що досягають відповіді на лікування тривалістю більше, ніж 18 місяців, ймовірно одужали.

Стратегії терапії порятунку для пацієнтів із рецидивом/рефрактерністю схожі на такі для нодальних DLBCL та включають спроби реіндукційної терапії не крос-резистентними агентами із



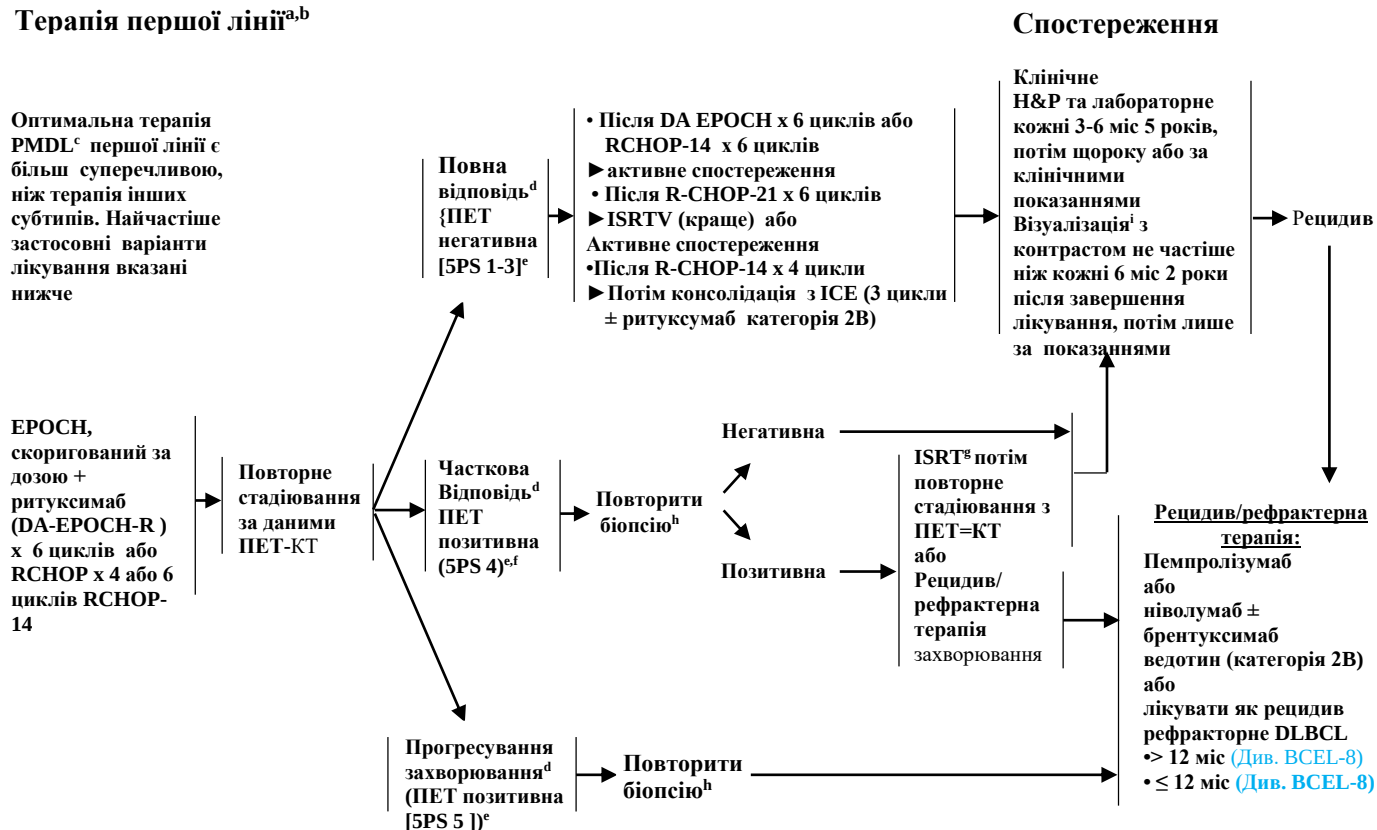
подальшою консолідацією в режимі HDCT/ASCT у пацієнтів із хіміочутливою формою захворювання [II, A].

Якщо опромінення не входило до початкової терапії, ПТ слід включати в програму терапії порятунку у пацієнтів із рецидивом, ідеально після трансплантації, якщо уражений значний обсяг середостіння або легень.

**Коментар робочої групи:** наведено алгоритм лікування первинної великоклітинної В-лімфоми середостіння з рекомендацій – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2025 **Primary mediastinal large B-cell lymphoma**. Необхідно надати наступні пояснення до наведеного нижче алгоритму:

- на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб ніволумаб в Україні не зареєстровано;
- в інструкції для медичного застосування лікарського засобу гіалуронідаза, затвердженою МОЗ України, зловживання новоутворення є протипоказанням для застосування лікарського засобу гіалуронідаза;
- 5 PS - це оцінка ефективності лікування за 5-бальною шкалою ПЕТ/КТ (критерії Довіль/Deauville score)

### Терапія першої лінії<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Розглянути профілактику щодо синдрому пухлинного лізису (див. NHODG-B) та розгляньте моноклональні антитіла та вірусну реактивацію (див. NHODG-B)

<sup>b</sup> Ритуксимаб та ін'єкції гіалуронідази людини для підшкірного використання може бути заміною ритуксимабу після того, як пацієнти отримали першу повну дозу ритуксимабу внутрішньовенною інфузією. Затверджений FDA біосиміляр є достатньою заміною ритуксимабу.

<sup>c</sup> PMBL можна визначити як клінічне захворювання, яке має первинне вогнище захворювання в передньому середостінні разом з іншими ділянками або без них і має гістологію DLBCL. Для встановлення діагнозу потрібна клінічна патологічна кореляція. PMBL збігається з MGZL, які мають проміжні ознаки між лімфою Ходжкіна і PMBL і

мають унікальні діагностичні характеристики. Див. Лімфома сірої зони середостіння.(BCEL-B2 з 3) Див. Особливі рекомендації для підлітків і молодих дорослих пацієнтів (AYA) з В-клітинними лімфомами (NHODG) B5 з 5)

<sup>d</sup> Див. Критерії відповіді Лугано для неходжкінської лімфоми (NHODG-C)

<sup>e</sup> ПЕТ-КТ слід інтерпретувати за допомогою ПЕТ-5PS ( див. NHODG-C 3 з 3)

<sup>f</sup> Стійкі позитивні маси за даними ПЕТ-КТ наприкінці лікування після DAEPCH-R (5-PS 4 візуалізація демонструють мінімальне поглинання над печінкою) можна спостерігати (за допомогою подальшого сканування) без біопсії

<sup>g</sup> Див. Принципи променевої терапії

<sup>h</sup>Залишкові утворення середостіння є поширеними. Після лікування потрібна ПЕТ-КТ.

<sup>i</sup> Контрольна візуалізація використовується для моніторингу безсимптомних пацієнтів. Якщо місце захворювання можна візуалізувати лише на ПЕТ-КТ (ЕГ кістки), доречно продовжити ПЕТ-КТ для спостереження.

*Примітка. Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не рекомендовано інше.*

*Клінічні випробування: NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є клінічне випробування. Особливо заохочується участь у клінічних випробуваннях.*



## Первинні лімфоми яєчка

PTL зазвичай проявляються обмеженим поширенням захворювання із одностороннім утворенням яєчка у більшості пацієнтів, хоча у ~10 % випадків виникає двобічне ураження. Захворювання схильне до агресивного клінічного перебігу з дисемінацією в множинні екстранодальні ділянки, такі як легені, плевра, шкіра (до 35 % випадків), м'які тканини та кільце Вальдейєра (5 %). Поширені рецидиви із залученням ЦНС та виникають у приблизно 30 % пацієнтів із PTL протягом 1-2 років з моменту постановки діагнозу, проте можуть також проявлятися відтерміновано [18]. Для стадіювання, крім стандартних тестів, обов'язковим є проведення УЗД яєчка з протилежного боку, ядерно-магнітна резонансна томографія (МРТ) головного мозку та діагностична люмбальна пункція з цитологічним дослідженням та проточною цитометрією спинномозкової рідини (СМР). Орхієктомія залишається обов'язковим кроком у веденні пацієнтів із PTL і з діагностичною, і з лікувальною метою [III, A] [19].

**Лікування.** Ретроспективний аналіз IELSG показав, що хіміотерапія режимами, які містять антрациклін, значно покращила наслідки для всіх пацієнтів [19]. Незважаючи на недостатню кількість рандомізованих досліджень, деякі ретроспективні дослідження та одне проспективне (IELSG10) продемонстрували дані щодо переваг додавання ритуксимабу до хіміотерапії [20]. Сучасний стандарт включає шість-вісім циклів R-CHOP кожен 21 день [II, A].

Якщо не проводиться орхієктомія, уражене яєчко піддається ПТ. Додавання ПТ яєчка з протилежного боку значно знижує або запобігає рецидивам за даними ретроспективних та проспективних досліджень [19-21]. Відповідно, наполегливо рекомендується проведення ПТ яєчка з протилежного боку та мошонки [III, A]. Доза опромінення для яєчка повинна складати 25-30 Гр у фракціях по 1,5-2 Гр. Таке лікування яєчка, що залишилося, пов'язане з суттєвим ризиком розвитку гіпогонадізму; а отже, клінічно значущими є послідовний моніторинг рівня тестостерону та замісна терапія, які слід включати в програму періоду подальшого спостереження для таких пацієнтів. У минулому проводилась ПТ уражених черевно-тазових лімфовузлів на стадії ІІЕ; однак, недостатня кількість належно проведених досліджень робить важкою оцінку ролі ПТ лімфовузлів в таких умовах. Дійсно, як і при нодальних DLBCL, із запровадженням повторної оцінки за допомогою ПЕТ після режиму лікування R-CHOP консолідує ПТ рідше застосовується у пацієнтів, які досягли повної ремісії з негативними результатами ПЕТ. Спираючись на ці опосередковані дані та враховуючи підвищену токсичність, можна безпечно виключити ПТ уражених лімфовузлів за умови одержання негативних результатів ПЕТ після режиму хіміотерапії R-CHOP [III, C], як у триваючому дослідженні IELSG30 фази ІІ (NCT00945724).

Незважаючи на деякі конфліктуючі відомості, слід додавати до лікування профілактичну терапію для зниження ризику рецидиву з залученням ЦНС [III, B]. Можна розглянути два варіанти: найпоширеніший це інтратекальна хіміотерапія метотрексатом (MTX); альтернативою може бути внутрішньовенна системна хіміотерапія MTX як частина загального лікування [III, B] [5]. Питання щодо найкращої стратегії для ще більшого зниження ризику рецидиву із залученням ЦНС залишається відкритим. Триваюче дослідження IELSG30 фази ІІ, яке включає інтратекальну хіміотерапію ліпосомальним цитарабіном та системну профілактику нижчою дозою MTX ( $1,5 \text{ г/м}^2$ ) для зменшення токсичності серед пацієнтів похилого віку з PTL, націлене на розв'язання цього питання.

Отже, рекомендоване лікування для стадії І-ІІ PTL включає режим R-CHOP21  $\times$  6-8 циклів із додаванням профілактики рецидиву з залученням ЦНС, а також профілактичної ПТ яєчка з протилежного боку.

Терапія пізніх стадій PTL не відрізняється від стандартного лікування пізніх стадій нодальних DLBCL. На відміну від нодальних DLBCL, слід включити дві проблеми лікування до терапевтичної стратегії: профілактичну ПТ яєчка та профілактику рецидиву з боку ЦНС [18].

**Оцінка після закінчення лікування.** Як і у випадку нодальних DLBCL, ФДГ-ПЕТ/КТ може вважатися рекомендованим стандартом для оцінки після закінчення лікування у пацієнтів з PTL.

**Лікування рецидиву/рефрактерної PTL.** Проспективні дослідження все ще не виявили стандартну терапевтичну опцію для цих пацієнтів. Режим HDCT/ASCT, якщо це доцільно, повинен бути стратегією вибору для лікування хемочутливого рецидиву, як і при подальших DLBCL [I, A] [22]. Проте, багато пацієнтів з PTL є людьми похилого віку, мають поганий ФС та поліорганні дисфункції; рекомендовано включати таких пацієнтів до клінічних досліджень, які випробовують новітні препарати.

## **Первинні лімфоми ЦНС**

PCNSL є рідкісним захворюванням, що характеризується залученням паренхіми головного мозку, лептоменінксу, очей або спинного мозку без ознак системного поширення.

Пацієнти з PCNSL зазвичай мають прояви вогнищевих неврологічних розладів та/або нейропсихіатричні симптоми. Симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску та судоми зустрічаються рідше [12]. Приблизно у 10 %-20 % пацієнтів уражені очні яблука, із плаваючими мушками, нечіткістю зору, зниженням гостроти зору та болем і почервонінням очей. Приблизно у третини пацієнтів спостерігаються симптоми мультифокального неврологічного захворювання з надзвичайно різними проявами неврологічного дефіциту.

Стереотаксична біопсія рекомендована для встановлення патогістологічного діагнозу як мінімально інвазивна процедура [III, A]; а отже, резекція PCNSL не може бути рекомендована через пов'язану з цим захворюваність та нестачу даних щодо переваг цього методу [23]. Терапія глюкокортикоїдами може заважати встановленню точного патогістологічного діагнозу; таким чином, її слід уникати до проведення біопсії, якщо це можливо без клінічного ризику для пацієнта [24].

Після встановлення діагнозу пацієнтам слід проводити МРТ головного мозку з контрастом в якості стандарту початкової оцінки та оцінки відповіді на лікування, а також цитологічне дослідження і проточну цитометрію СМР. Крім того, слід проводити дослідження за допомогою щільової лампи для виявлення можливого ураження очей. Проводиться КТ грудної, черевної порожнини та органів таза або ПЕТ/КТ для виключення системного поширення захворювання. Крім того, чоловікам літнього віку рекомендоване проведення ультразвукового дослідження яєчок [V, B] [23]. Значення досліджень кісткового мозку при PCNSL не є однозначним; проте, все ще належить до обстежень початкового рівня в сучасних дослідженнях PCNSL.

Група IELSG запропонувала прогностичну систему для PCNSL на основі таких незалежних прогностичних факторів: вік >60 років, ФС Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) >1, підвищений рівень ЛДГ сироватки, підвищена концентрація білка в СМР та локалізація пухлини в глибоких відділах головного мозку. Для пацієнтів виділено три групи ризику з наявністю 0-1 («хороший» ризик), 2-3 («помірний» ризик) або 4-5 («поганий» ризик) прогностичних факторів (Таблиця 5) [12]. Інша шкала оцінки ризику була розроблена Abrey та ін. [25] вимагає лише вік та клінічний ФС, щоб виділити три різні групи ризику: «гарний» ризик (пацієнти віком <50 років), «помірний» ризик (пацієнти віком ≥50 років та оцінкою за шкалою Карновського [KPS] ≥70) і «високий» ризик (пацієнти віком ≥50 років; із оцінкою KPS <70).

**Терапія першої лінії.** Історично, опромінення головного мозку (WBRT) було стандартом лікування при PCNSL. Незважаючи на високу частоту ПР, захворювання рецидивує майже в усіх пацієнтів через кілька місяців з медіаною виживаності 12 місяців та низькою кількістю пацієнтів, що довгостроково залишалися живими. Рекомендовано додати хіміотерапію до WBRT для покращення виживаності пацієнтів із PCNSL.

Терапія високими дозами МТХ (HD-MTX; мінімум 3 г/м<sup>2</sup> протягом 2-4 годин шляхом швидкої інфузії) вважається найефективнішою монотерапією PCNSL [25]; проте, на основі даних проспективних досліджень, частота ПР складає <30 % на фоні монотерапії високими дозами МТХ. Додавання цитарабіну в високі дози (HD-ara-C) продемонструвало значне підвищення частоти відповіді (ЧВ) та виживаності без невдач лікування, порівнюючи з монотерапією високими дозами

MTX у фазі II рандомізованого дослідження [26]. Інші протоколи лікування, схожі на CHOP, були асоційовані з незадовільними результатами при лікуванні PCNSL [26]. Декілька непорівняльних досліджень вивчали інші препарати в поєднанні з HD-MTX без явної додаткової переваги, включаючи іфосфамід, тіотепу, прокарбазин, вінкрисдин і темозоломід [27].

Роль профілактичної інтратекальної хіміотерапії не визначена. Ретроспективні дослідження не припускають користі від додаткової інтратекальної хіміотерапії в поєднанні з системною терапією високими дозами MTX. З іншого боку, інші нерандомізовані дослідження припускали, що інтравентрикулярна терапія в комбінації з хіміотерапією, яка включала MTX, ефективно знижувала частоту рецидивування [28]. Таким чином, ефективність інтратекальної терапії є неоднозначною та може відрізнятися залежно від шляхів введення. Підсумовуючи, інтратекальна хіміотерапія не може бути рутинно рекомендована, якщо проводиться належна системна хіміотерапія, проте, може розглядатися у випадку значного ураження менінгеальних оболонок [IV, C] [24, 29].

В якості консолідууючої терапії після режимів хіміотерапії HD-MTX як правило застосовують ПТ у дозах між 40 і 45 Гр за 20-25 фракцій. ПТ більш високими дозами після хіміотерапії асоційована з підвищеним ризиком нейротоксичності, що особливо помітно в групі пацієнтів старшого віку (30 % усіх пацієнтів та 40 %-50 % осіб віком >60 років). Така нейротоксичність призвела до випробування нижчих доз ПТ, наприклад, 30-36 Гр для WBRT або 23,4 Гр після ПР на фоні проведеної хіміотерапії [27]. Ці режими виявилися ефективними та не викликали надвисокої токсичності, асоційованої з ПТ, навіть у пацієнтів похилого віку [27, 29-31].

Режим HDCT/ASCT є альтернативною стратегією консолідууючої терапії, направленої на запобігання нейротоксичності, уникнення ПТ та покращення наслідків. Режим HDCT/ASCT застосовувався в складі терапії першої лінії у пацієнтів із PCNSL та демонстрував надихаючі результати, у більшості випадків це були кондиціонуєчі режими на основі тіотепи із загальним показником ремісії до 91 % та 5-річною загальною виживаністю (ЗВ) 87 % у пацієнтів, які завершили режим HDCT [32]. Іншим способом уникнути проведення WBRT є консолідація шляхом проведення традиційної дозоінтенсивної хіміотерапії, наприклад етопозидом та ара-С після індукції HD-MTX [24].

Нещодавно, попередні результати рандомізованого дослідження IELSG32 (NCT01011920, Eudra СТ номер 2009-014722-42) продемонстрували користь від додавання ритуксимабу та тіотепи у випадках вперше діагностованої PCNSL з точки зору ЧВ, виживаності без прогресії (ВБП) та ЗВ [33]. Це також підтвердив ретроспективний аналіз застосування комбінації ритуксимабу та HD-MTX.

**Пацієнти похилого віку (віком >70 років або пацієнти із супутніми захворюваннями).** Відібрані пацієнти похилого віку часто можуть переносити лікування в режимі HD-MTX із дозуванням, розрахованим залежно від функціонування нирок [24]. На підставі останнього систематичного огляду та мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів, виявлено, що лікування в режимі HD-MTX було асоційоване з покращенням показника виживаності [34]. Можливо застосовувати інші комбінації з пероральними алкілюючими препаратами, такими як ломустин (CCNU) та прокарбазин ± вінкрисдин, які є активними та виправдано можуть порівнюватися з монотерапією HD MTX [31, 35]. Загалом, слід за будь-якої можливості розглядати проведення лікування в режимі HD MTX у пацієнтів похилого віку з PCNSL [II, A]. Через високий рівень нейротоксичності WBRT не повинне рутинно входити до складу терапії першої лінії у пацієнтів похилого віку, які можуть перенести інші види лікування, і є резервним для ослаблених пацієнтів або пацієнтів із рефрактерним захворюванням [14].

Таким чином, режими на основі HD-MTX, в комбінації з HD-ара-С, рекомендовані для індукційної терапії, якщо дозволяє вік пацієнта, його ФС та функціонування органів [I, A]. Слід за будь-якої можливості розглядати проведення лікування в режимі HD-MTX у пацієнтів похилого віку з PCNSL [II, A].

Застосування WBRT для консолідації після хіміотерапії в режимі HD-MTX все ще широко

розповсюджене серед молодих пацієнтів та зазвичай уникається серед осіб віком >60 років, оскільки пацієнти літнього віку мають особливо високий ризик розвитку нейротоксичності (включаючи погіршення когнітивної функції) [III, B].

Відповідно, ми рекомендуємо уникати консолідууючої ПТ у пацієнтів похилого віку, які досягли ПР [III, B], у той час для тих, хто не досяг ПР, бажано застосовувати нижчі дози WBRT (36 або 23,4 Гр) залежно від відповіді [III, B].

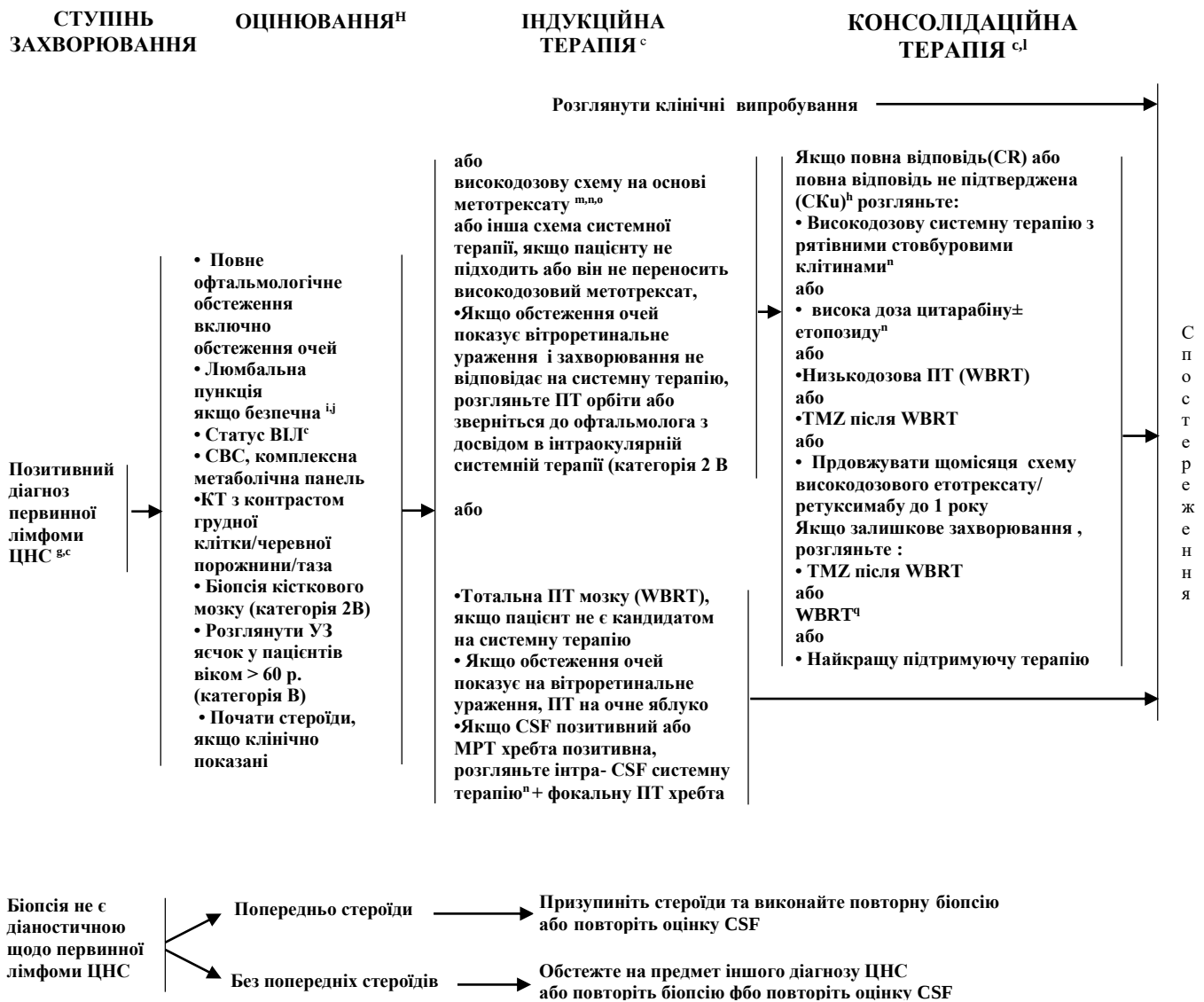
Питання, чи можна і молодшим пацієнтам з ПР безпечно уникати ПТ без погіршення відтермінованих наслідків, залишається дискусійним [III, C]. Слід розглядати консолідууючу терапію HDCT/ASCT в якості альтернативи WBRT для пацієнтів, що підпадають під критерії [III, B].

**Оцінка після закінчення лікування.** МРТ головного мозку є стандартом оцінки відповіді на лікування. Для пацієнтів з ураженням СМР в анамнезі, слід додати дослідження СМР (цитологічне дослідження та проточну цитометрію), а також візуалізацію хребта за клінічними показаннями. В періоді подальшого спостереження МРТ-моніторинг головного мозку може допомогти виявити прогресування захворювання, проте загальна клінічна доцільність такої стратегії обстеження не доведена. Для пацієнтів із ураженням СМР та очей в анамнезі клінічно показане проведення спеціальних досліджень (наприклад, дослідження СМР або офтальмологічне обстеження). Через рідкісність системної прогресії додаткові методи системної оцінки (наприклад, КТ або ПЕТ/КТ) показані лише у випадку наявності клінічних ознак чи симптомів системної прогресії.

**Лікування рецидиву/рефрактерної PCNSL.** Проводилося проспективне дослідження застосування режиму HDCT/ASCT у пацієнтів із рецидивом захворювання після лікування HD-MTX з медіаною виживаності 18,3 місяці (58,6 місяців для осіб, що одержували лікування HDCT/ASCT) [36]. Лише декілька препаратів проспективно досліджувалися в умовах рецидиву/рефрактерності, а саме темозоломід [36], темозоломід плюс ритуксимаб [37], топотекан та пеметрексед. Проте, жоден із них не продемонстрував переконливої ефективності, достатньої, щоб вважатися стандартом у цій ситуації. Можна розглянути повторне призначення протоколу на основі HD-MTX; однак відсутні дані щодо зв'язку між ефективністю та тривалістю попередньої відповіді на лікування. При використанні ПТ як одномодальної терапії, наприклад WBRT як терапії першої лінії для пацієнтів, що не є кандидатами на хіміотерапію, потрібні більш високі дози опромінення (40-50 Гр, 1,5-1,8 Гр/фракцію). Дози по 36 Гр продемонстрували ефективність як терапія порятунку, проте оптимальна доза та роль бустерних доз залишаються невідомими [38].

Загалом, вибір стратегії терапії порятунку залежить від клінічного статусу, токсичності вже отриманого лікування та тривалості ремісії. Через обмежений обсяг доступних даних на сьогоднішній день, неможливо порекомендувати стандартний протокол. Для придатних пацієнтів слід розглянути можливість лікування HDCT/ASCT [III, B]. WBRT залишається важливим різновидом паліативного лікування лімфоми PCNSL для пацієнтів, які не можуть переносити або мають рецидив після високодозової ЦНС-пенетруючої хіміотерапії і не придатні для подальшого проведення хіміотерапії [III, B].

**Коментар робочої групи:** додатково наведено алгоритми лікування первинної лімфоми ЦНС з рекомендацій – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 4.2024 Primary CNS Lymphoma.



**Примітка.** Усі рекомендації є категорії 2A, якщо не показано інше.  
Клінічні випробування; NCCN вважає, що найкращим лікуванням будь-якого пацієнта з раком є у клінічному випробуванні. Участь у клінічному випробуванні особливо заохочується.



### ПЕРВИННА ЛІМФОМА ЦНС: СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ

|                                      | Кращі схеми                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Інші рекомендовані вимоги                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Корисні за певних обставин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Індукційна терапія                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системна терапія <ul style="list-style-type: none"> <li>► Висока доза метотрексату 8 г/м<sup>2</sup> у поєднанні з наступним: <sup>a,1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Ритуксимаб<sup>b,c,2-5</sup></li> <li>◇ Ритуксимаб і TMZ<sup>b,c,6</sup></li> </ul> </li> <li>► Високі дози метотрексату 3,5 г/м<sup>2</sup> у поєднанні з наступним і розглянути WBRT:<sup>a,d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Вінкрестин, прокарбазин та ритуксимаб (R-MPV)<sup>b,c 7-10</sup></li> <li>◇ TMZ ♦ ритуксимаб<sup>b,c 11</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Високодозовий метотрексат/цитарабін/тіотепа/ритуксимаб<sup>b,c,e,f,15</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Інтра-CSF терапія <ul style="list-style-type: none"> <li>► Якщо CSF позитивний або МРТ хребта позитивна <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Метотрексат</li> <li>◇ Цитарабін<sup>26</sup></li> <li>◇ Ритуксимаб<sup>b,c,27</sup></li> </ul> </li> <li>- внутрішньочерепна терапія</li> </ul> </li> <li>• Пацієнт не підходить або не переносить високодозовий метотрексат <ul style="list-style-type: none"> <li>► Див. "Інші рекомендовані схеми" для лікування рецидиву або рефрактерного</li> </ul> </li> </ul>                                                       |
| Консолідаційна терапія               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Високодозова системна терапія з рятівними стовбуровими клітинами <ul style="list-style-type: none"> <li>► Цитарабін + тіотепа потім кармустин + тіотепа<sup>12,13</sup></li> <li>► Тіотепа, бусульфан і циклофосфамід (ТВС)<sup>14</sup></li> </ul> </li> <li>• Високодозовий цитарабін + етопозид (ЕА)<sup>6</sup></li> <li>• Високодозовий цитарабін<sup>7-9</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Немає</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Щомісячна підтримка: <ul style="list-style-type: none"> <li>► Високодозовий метотрексат (3,5 г/м<sup>2</sup> до 8 г/м<sup>2</sup>) ± ритуксимаб<sup>4</sup></li> <li>► Rituximab<sup>28</sup></li> </ul> </li> <li>• TMZ (after WBRT)<sup>11</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Рецидив або рефрактерне захворювання | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Немає</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторне лікування високодозовим метотрексатом<sup>a,g,1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>► З або без ритуксимабу<sup>b,c</sup></li> <li>► З ритуксимабом<sup>b,c</sup> і ібрутинібом<sup>b,16</sup></li> </ul> </li> <li>• Ібрутиніб<sup>b,16,17</sup></li> <li>• TMZ<sup>18</sup></li> <li>• Ритуксимаб<sup>b,c</sup> ± TMZ<sup>19-21</sup></li> <li>• Леналідомід ± ритуксимаб<sup>b,c,22</sup></li> <li>• Високодозовий цитарабін<sup>23</sup></li> <li>• Пеметрексед<sup>24</sup></li> <li>• Помалідомід<sup>25</sup></li> <li>- Ритуксимаб, метотрексат, кармустин, етопозид і преднізолон (R-MBVP)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянути високодозову системну терапію з реінфузією аутологічних стовбурових клітин у відповідних пацієнтів<sup>12,29,30</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>► Високодозовий метотрексат потім цитарабін + тіотепа потім кармустин + тіотепа<sup>14</sup></li> <li>► Високодозовий цитарабін + етопозид потім тіотепа + бусульфан + циклофосфамід<sup>29</sup></li> <li>► Високодозовий цитарабін + ритуксимаб + тіотепа потім тіотепа + ритуксимаб + кармустин<sup>30</sup></li> </ul> </li> <li>• Щодо інтра-CSF терапії див. Індукційна терапія вище</li> </ul> |

### Первинна лімфома молочної залози

PBL зазвичай уражає жінок літнього віку (медіана віку 62-64 років), проте, має нижчі медіани віку в окремих географічних областях (тобто в країнах Східної Азії) [39, 40]. PBL майже завжди уражає жінок, повідомлення про захворювання грудної залози у чоловіків дуже рідкісні, однак з очевидно схожим результатом [41]. Типовим проявом є наявність безболісного утворення в молочній залозі (середній діаметр 4 см), дещо частіше з правого боку та з системними проявами у <5 % пацієнтів, майже завжди це особи з поширеним захворюванням [42].

На сьогоднішній день до 20 % пацієнток ставлять діагноз випадково [42, 43], проте, відсутні конкретні рентгенологічні ознаки PBL; а отже, обов'язковою є діагностична біопсія [IV, A].

Специфічні додаткові процедури для встановлення стадії захворювання, рекомендовані для PBL, включають обстеження молочної залози з протилежного боку на предмет потенційного

двостороннього ураження, що зазвичай можна адекватно провести шляхом ПЕТ/КТ усього тіла. Слід також застосовувати методи візуалізації ЦНС, включаючи МРТ головного мозку, та проводити цитологічне дослідження й проточну цитометрію СМР навіть за відсутності симптомів з боку ЦНС [IV, B]. Приблизно 70 % пацієток мають стадію захворювання ІЕ, а у інших 30 % залучені регіонарні лімфовузли (стадія ІЕ) [41]. Від 4 % до 13 % пацієток мають двостороннє ураження молочних залоз на момент звернення [41].

Стандартний ІРІ має прогностичну цінність щодо наслідків захворювання, проте, має низьку дискримінативну здатність, у той час як ІРІ з поправкою на стадію дає кращу прогностичну дискримінацію, головним чином через несприятливий вплив стадії ІЕ [41, 44]. Інші відтворювані несприятливі прогностичні фактори для пацієток із локалізованою формою захворювання включають розмір пухлини >4-5 см [44, 45] і двостороннє ураження, які виявились значущим несприятливим предиктором і для ВБП, і для ЗВ, вказуючи на високий ризик рецидиву із залученням ЦНС [41, 43].

Схожим чином із РТЛ, РВЛ демонструє тропізм до екстранодальних ділянок при рецидиві [46]. Іпсілатеральна та контралатеральна молочні залози були уражені при рецидиві в 12 %-44 % випадків із доступними даними [40], де рецидив в іпсілатеральній молочній залозі відбувався в перші кілька років після лікування, у той час як рецидив у контралатеральній молочній залозі навпаки виникав на приблизно 13,3 роки пізніше [41]. Повідомляли, що інші екстранодальні ділянки, включаючи кістковий мозок, легені або плевру, шкіру, шлунково-кишковий тракт та ЦНС, при РВЛ були уражені частіше, ніж при нодальних DLBCL [39, 44].

Більша серія випадків показала, що рецидив із ураженням ЦНС виникав у 5 %-16 % пацієток, із зваженим середнім значенням ~12 %. Крім потенційно білатерального ураження, не існує відтворюваних предикторів ризику розвитку рецидиву з ураженням ЦНС.

**Лікування.** Застосування хірургічної резекції як єдиного способу лікування призводить до неадекватного локального контролю, а проведення мастектомії асоційоване з гіршими наслідками [41, 44]. У рідкісному випадку пацієток, яким було проведене хірургічне видалення, їх слід лікувати так само, як зазначено нижче [V, B].

Ретроспективне дослідження IELSG-15 підтвердило важливість антрациклін-вмісного режиму хіміотерапії та його надзвичайно сприятливий вплив і на ВБП, і на ЗВ. У більшості новітніх сучасних досліджень застосовували режим CHOP ± ритуксимаб та ПТ з 50 %-70 % 5-річною ВБП та ЗВ [41, 42, 47]. У когортах без стратифікації за ризиком скорочення кількості циклів хіміотерапії до менше ніж 4 призвело до несприятливих наслідків [39, 41]. Хоча рандомізовані дослідження щодо цього питання відсутні, більшість ретроспективних порівнянь припускають певний сприятливий вплив від включення до лікування ритуксимабу, а враховуючи його встановлену роль у лікуванні DLBCL, він має рутинно включатися до хіміоімунотерапії першої лінії як частина режиму R-CHOP q 21d [III, B]. Немає даних на користь застосування більш агресивних або високодозових режимів у складі терапії першої лінії [III, B].

Зазвичай рекомендують проведення ПТ усієї молочної залози після хіміотерапії через сприятливий вплив на ЗВ, який спостерігали в великому дослідженні IELSG [41], проте деякі експерти допускають проведення часткової ПТ молочної залози в випадках, коли результат у вигляді зменшення проявів захворювання ймовірно компенсує потенційне підвищення частоти маргінальних рецидивів, особливо якщо при початковому стадіюванні застосовували ПЕТ для забезпечення чіткого відмежування ураженої ділянки та вузлового статусу [14]. Не уражені лімфовузли не слід включати в об'єм ПТ, за умови що для первинного стадіювання застосовували ПЕТ [14].

**Рекомендації щодо лікування.** Рекомендоване лікування РВЛ включає: 6 циклів R-CHOP, якщо лікування добре переноситься [III, A], з подальшою консолідуючою ПТ усієї іпсілатеральної молочної залози (30-36 Гр) [III, B]. В окремих пацієнтів слід розглядати проведення профілактики, націленої на

ЦНС [III, B], і вона рекомендована пацієнтам групи високого ризику, наприклад, пацієнтам із двостороннім ураженням [III, A]. Через недостатні дані неможливо порекомендувати якесь специфічне профілактичне лікування для ЦНС; для нодальної DLBCL допускається застосування або інтратекального, або в/в введення МТХ [48]. Пацієнтки з двостороннім ураженням молочних залоз представляють групу особливо високого ризику, і в таких випадках виправданий пошук більш інтенсивних режимів хіміотерапії в умовах клінічних досліджень [IV, C].

**Оцінка після закінчення лікування.** Як і у випадку нодальних DLBCL, ФДГ PET/КТ може вважатися рекомендованим стандартом для оцінки після закінчення лікування у пацієнтів з PBL (Таблиця 2). Критерії Лугано 2014 р. також застосовуються для PBL.

**Лікування рецидиву/рефрактерної PBL.** Наслідки для пацієток після рецидиву несприятливі; у серії IELSG-15 медіана виживаності після рецидиву становила 1,0 рік, із 5-річною ЗВ 20 % [41]. Стратегія лікування повинна бути такою ж, як і для інших випадків рецидиву DLBCL, із реіндукційною хіміоімунотерапією з подальшим переходом на HDCT/ASCT, за можливості, у пацієнтів, які відповідають на лікування [IV, B].

### Первинна лімфома кістки

PBoL можуть бути представлені ураженням однієї кістки з або без асоційованого утворення м'яких тканин внаслідок локального поширення захворювання, а також з або без регіонарної лімфаденопатії, чи мультифокальним поліостозом, що уражає лише скелет [13].

Медіанний вік встановлення діагнозу складає 45-60 років. Прояви PBoL у пацієнтів зазвичай представлені болем у кістках (80 %-95 %), пухлинним утворенням у 30 %-40 % випадків та патологічними переломами, найчастіше плечової кістки, у 10 %-15 % пацієнтів. Приблизно 15 % пацієнтів демонструють ознаки компресії спинного мозку, а у 10 % наявна гіперкальціємія, зазвичай при швидкому прогресуванні захворювання. Стегнова кістка, кістки таза та хребет є найпоширенішими місцями ураження [13, 49].

Більшість пацієнтів перебувають на ранній стадії захворювання на момент встановлення діагнозу [13], а PET/КТ підвищила частоту виявлення безсимптомних уражень кісток, як один з початкових проявів дисемінованих DLBCL [49]. Порівняно з КТ, МРТ краще визначає місцеве поширення захворювання та зміни кортикальної речовини. Адаптовану систему стадіювання PBoL було запропоновано IELSG (Таблиця 6) [13, 50].

Прогноз первинної DLBCL кісток головним чином залежить від поширеності захворювання: Показники 5-річної ЗВ варіюють від >80 % для стадії ІЕ до <40 % для дисемінованих DLBCL з кістковою локалізацією [51]. Роль ІРІ в створенні прогнозу первинної DLBCL кістки здається обмеженою [13, 49, 51].

**Лікування.** Первинні DLBCL кісток слід лікувати, застосовуючи антрациклін-вмісні режими хіміотерапії в поєднанні з ритуксимабом, хоча позитивний вплив додавання ритуксимабу формально не досліджувався, особливо в підгрупі пацієнтів із PBoL. Роль консолідуючої ПТ чітко не визначена, оскільки доступні дані дуже суперечливі та у більшості випадків стосуються ретроспективних аналізів, що припускають її користь [51, 52]. Дійсно, режим R-CHOP ± консолідуюча ПТ залишається стандартним підходом для пацієнтів на будь-якій стадії DLBCL з ураженням кісток [III, B]. Щоб вирішити, чи насправді необхідна ПТ ділянок ураження кісток, чи її можна уникнути (принаймні за умови негативних результатів PET після хіміоімунотерапії), слід звернутися до належним чином проведених проспективних рандомізованих досліджень [51]. Коли консолідуюча ПТ проводиться в локалізованих вогнищах ураження, існує обмежена додаткова користь від застосування великих об'ємів опромінення та ПТ, а діапазон дози складає 30-40 Гр, залежно від впевненості в досягненні ПР шляхом проведення хіміотерапії [13].

Ризик рецидиву з залученням ЦНС, асоційований з ураженням скелету, також є дискусійним



питанням [13]. У дослідженні IELSG-14, проведеним в епоху до ритуксимабу, ураження ЦНС (частіше за все менінгеальних оболонки) зустрічалося у 2,5 % пацієнтів з локалізованою первинною кістковою DLBCL [51]. Отже, профілактика уражень ЦНС не є рутинно необхідною для цих пацієнтів [III, B]. Проте точну оцінку (проточна цитометрія СМР і МРТ головного мозку) та профілактику можна рекомендувати пацієнтам з ураженням анатомічних ділянок, розташованих близько до ЦНС (череп та/або хребет) [III, B]. Рецидив з ураженням ЦНС виникає у 7 % таких пацієнтів, особливо в осіб з дисемінованою DLBCL та іншими факторами високого ризику, а отже рішення щодо його профілактики слід приймати, враховуючи встановлений профіль ризику [48].

Наявність патологічних переломів при зверненні асоційована з гіршим наслідком PBoL за даними дослідження IELSG14 [49]. Первинна хірургічна стабілізація патологічного перелому має бути направлена на покращення якості життя (а саме, контроль болю, попередження зміщення кісткових уламків, можливість опори); проте відсутні дані про те, що первинна хірургічна стабілізація покращує наслідки для лімфоми, з 5-річною ЗВ 45 % та 54 %, відповідно, для пацієнтів, яким проводили або не проводили хірургічне втручання. Ці дані свідчать про те, що первинне хірургічне втручання слід розглядати лише за умови уникнення затримок у проведенні хіміотерапії [IV, C] [49].

Ведення пацієнтів із патологічним переломом повинно з самого початку бути схожим на стандарт для PBoL. Можливе проведення консолідувальної ПТ (30-40 Гр) зламаній кістці [IV, C]. Дійсно, первинна ПТ зламаній кістці перед проведенням хіміотерапії малоімовірно покращує контроль захворювання або ЗВ, порівнюючи з послідовною хіміорадіотерапією, проте може зменшувати біль та потенційно прискорювати загосення [13].

**Оцінка відповіді на лікування та оцінка після закінчення лікування.** Оцінку після закінчення лікування складно проводити, оскільки кісткові вогнища ураження залишаються виявляються на КТ. Проведення ПЕТ обов'язкове для оцінки відповіді на лікування, як і при нодальних DLBCL; проте резидуальне поглинання може зберігатися на ПЕТ та повільно зникати, що свідчить радше про зрощення кістки, ніж про активність захворювання. Новітні методи лікування, такі як режим HDCT/ASCT або альтернативна хіміоімунотерапія, рекомендовані лише в разі персистування захворювання, підтвердженого результатами біопсії, або чітких клінічних чи рентгенологічних ознак його прогресування [III, A].

Нарешті, слід також брати до уваги довгострокові превентивні заходи для здоров'я кісток у пацієнтів із PBoL, включаючи оцінку та лікування будь-якого фонового остеопорозу та/або дефіциту вітаміну D.

## Подальше спостереження

Моніторинг для подальшого спостереження не відрізняється від такого для нодальних DLBCL [1].

## Персоналізована медицина

У лікуванні екстранодальних DLBCL все ще існує багато відкритих питань. Розробляються та тестуються в триваючих дослідженнях нові препарати, націлені на специфічні молекулярні сигнальні шляхи, залучені в патогенез захворювання. До сьогодні, жоден з цих препаратів не затверджений для застосування в стандартній клінічній практиці.

Наприклад, слід оцінити роль біологічних препаратів, направлених на селективні сигнальні шляхи JAK-STAT та PDL1, PDL2, у лікуванні PMBCL, зумовлених певними молекулярними змінами, такими як зміни сигнального шляху JAK-STAT, який відповідає за активацію та модулювання взаємодій клітин пухлини з мікрооточенням та імунною системою.

PTL головним чином належать до підтипу ABC, а отже для покращення наслідків можна спробувати лікувати пацієнтів з PTL леналідомідом та ібрутинібом, які переважно спрямовані на

цей підтип DLBCL і довели свою ефективність в лікуванні нодальних DLBCL підтипу ABC [53, 54]. Крім того, і PTL, і PCNSL демонструють високу частоту мутацій MYD88 та CD79a [6], а ібрутиніб, направлений на цей сигнальний шлях, може бути активним для цих пацієнтів. Нещодавно з'явилися дані про те, що ібрутиніб проходить через гематоенцефалічний бар'єр та потенційно активний при PCNSL.

## Методологія

Ці настанови з клінічної практики були розроблені відповідно до стандартних операційних процедур ESMO щодо розроблення настанов з клінічної практики, [www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology](http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology). Досвідченими авторами була відібрана відповідна література. Резюме загальних та специфічних діагностичних процедур для кожного типу екстранодальних DLBCL наведене в Таблиці 1. Таблиця 7 узагальнює рекомендації щодо терапії першої лінії. Резюме рекомендацій наведене в Таблиці 8. Рівні доказовості та класи рекомендації застосовувалися за системою, наведеною в Таблиці 9. Некласифіковані твердження розглядалися як затверджений стандарт клінічної практики експертами та відділом ESMO. Цей рукопис пройшов через процес анонімною колегіальною оцінки.

**Таблиця 7.** Рекомендовані стратегії терапії першої лінії при екстранодальній дифузній В-великоклітинній лімфомі (DLBCL)

| Первинна локалізація                          | Лікування                                                                                                                                                               | Консолідація                                                                                                                                                      | Профілактика рецидиву з залученням ЦНС                                |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Первинна лімфома яєчка                        | R-CHOP21X6-8                                                                                                                                                            | ПТ контралатерального яєчка (25-30 Гр)                                                                                                                            | ІТ введення MTX або в/в системне введення MTX<br>Н/З                  |
| Первинна лімфома центральної нервової системи | HD-MTX (MTX $\geq 3$ г/м <sup>2</sup> )<br>плюс HD-ara-C<br>HD-MTX-вмісний режим (корекція дози відповідно до ФС ECOG, ниркової функції тощо) у пацієнтів літнього віку | WBRT рутинно не рекомендується<br>HDCT/ASCT можливо застосовувати у молодих пацієнтів (клінічне дослідження)                                                      |                                                                       |
| Первинна медіастинальна лімфома               | R-CHOP або R-V/MACOP-B або R-CHOP14 або DA-EPOCH-R                                                                                                                      | Медіастинальна ПТ (30 Гр) пацієнтам, що відповідають на лікування; ПТ можна уникати при ПМВ тільки після режиму DA-EPOCH-R<br>HDCT/ASCT не рекомендується при PP1 | Не рекомендується                                                     |
| Первинна лімфома молочної залози              | R-CHOP21X6                                                                                                                                                              | Повна ПТ іпсилатеральної молочної залози (30–36 Гр).<br>Часткова ПТ молочної залози в окремих випадках (див. текст)                                               | Слід розглядати для всіх пацієнтів<br>Обов'язково при високому ризику |
| Первинна лімфома кістки                       | R-CHOP21X6-8<br>Не рекомендується проводити ПТ до хіміотерапії                                                                                                          | ПТ (30-40 Гр) ураженої кістки                                                                                                                                     | Лише за умови ураження черепа та/або хребта                           |

ЦНС, центральна нервова система; R-CHOP21, терапія циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином та преднізоном у комбінації з ритуксимабом, що проводиться кожен 21 день; ПТ, променева терапія; ІТ, інтратекально; MTX, метотрексат; в/в, внутрішньовенно; HD-MTX, метотрексат у високій дозі; HD-ara-C, цитарабін у високій дозі; ФС ECOG, функціональний статус за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи; WBRT, опромінення головного мозку; HDCT/ASCT, високодозова хіміотерапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин; R-CHOP, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон; R-V/MACOP-B, ритуксимаб, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон, блеоміцин)/ритуксимаб, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон, блеоміцин; R-CHOP14, лікування циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином та преднізоном у комбінації з ритуксимабом, що проводиться кожні 14 днів; DA-EPOCH-R, коригована доза етопозиду, преднізону, вінкрисдину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу; ПМВ, повна метаболічна відповідь; ПР1, перша повна ремісія.

#### Таблиця 8. Резюме рекомендацій

Стадіювання захворювання відбувається, як для нодальних DLBCL, відповідно до системи класифікації Анн Арбор. У випадку екстранодальних DLBCL дискримінативна корисність ІРІ та aaІРІ повністю не оцінена; проте ці показники слід розраховувати з прогностичною метою щонайменше для диференціації між локалізованою та поширеною стадією захворювання [II, A]

##### PMBCL

- R-CHOP, R-VACOP-B, V-MACOP-B, R-CHOP14 або більш інтенсивні режими хіміотерапії, такі як DA-EPOCH-R, мають вважатися сучасним стандартом лікування PMBCL; будь-який із них може бути застосований залежно від досвіду центру [III, A]
- Проведення консолідууючої радіотерапії медіастинальної зони рекомендоване у пацієнтів, які відповідають на лікування хіміоімунотерапією в стандартних дозах (R-CHOP/R-V/MACOP-B) [II, A]
- Консолідууючої ПТ медіастинальної зони можна уникнути пацієнтам з ПМВ тільки після проведення лікування в режимі DA-EPOCH-R [III, C]
- У випадках застосування, консолідууюча радіотерапія медіастинальної зони повинна проводитися в діапазоні доз 30-36 Гр, фракціями по 1,5-2,0 Гр [II, A]
- Режим HDCT/ ASCT не рекомендований пацієнтам, які досягли ПР, навіть пацієнтам з високим початковим ризиком, які досягли адекватної відповіді на початкову терапію [III, A]
- Молодим пацієнтам, які не досягли адекватної відповіді (тобто менше, ніж часткової відповіді) та демонструють підвищене поглинання ФДГ за результатами ПЕТ/КТ після хіміоімунотерапії, за можливості за умови підтвердження рецидиву біопсією, рекомендована інтенсифікація терапії HDCT/ASCT [III, B]
- Стратегії терапії порятунку для пацієнтів із рецидивом/рефрактерністю включають спроби реіндукційної терапії не крос-резистентними агентами із подальшою консолідацією в режимі HDCT/ASCT у пацієнтів із хемочутливою формою захворювання [II, A]

##### PTL

- Орхієктомія залишається обов'язковим кроком з діагностичною та лікувальною метою [III, A]
- Сучасний стандарт включає шість-вісім циклів R-CHOP кожен 21 день [II, A]
- Наполегливо рекомендується проведення ПТ яєчка з протилежного боку та мошонки [III, A]
- ПТ уражених лімфовузлів можна безпечно виключити, якщо результати ПЕТ негативні після режиму хіміотерапії R-CHOP [III, C]

- Для зниження ризику рецидиву з залученням ЦНС слід додавати до лікування профілактичну терапію, наприклад, інтратекальну хіміотерапію (MTX внутрішньовенне системне введення MTX) [III, B]
- Режим HDCT/ASCT, якщо це доцільно, повинен бути стратегією вибору для лікування хемочутливого рецидиву [I, A]

---

*Продовження*

Таблиця 8. Продовження

## PCNSL

- Стереотаксична біопсія рекомендована для встановлення патогістологічного діагнозу як мінімально інвазивна процедура [III, A]; а отже, резекція PCNSL не може бути рекомендована
- Крім того, чоловікам літнього віку рекомендоване проведення ультразвукового дослідження яєчок [V, B]
- Режим на основі HD-MTX, в комбінації з HD-ara-C, рекомендовані для індукційної терапії, якщо дозволяє вік пацієнта, його ФС та функціонування органів [I, A]
- Слід за будь-якої можливості розглядати проведення лікування в режимі HD-MTX у пацієнтів похилого віку [II, A]
- Інtrateкальна хіміотерапія не може бути рутинно рекомендована, якщо проводиться належна системна хіміотерапія, і може розглядатися у випадку значного ураження менінгеальних оболонок [IV, C]
- Застосування WBRT для консолідації після хіміотерапії в режимі HD-MTX все ще широко розповсюджене серед молодих пацієнтів та зазвичай уникається серед осіб віком >60 років, оскільки пацієнти літнього віку мають особливо високий ризик розвитку нейротоксичності (включаючи погіршення когнітивної функції) [III, B]
- Слід уникати консолідувочої ПТ у пацієнтів похилого віку, які досягли ПР [III, B], у той час для тих, хто не досяг ПР, бажано застосовувати нижчі дози WBRT (36 або 23,4 Гр) залежно від відповіді [III, B]
- Питання, чи можна і молодшим пацієнтам з ПР безпечно уникати ПТ без погіршення відтермінованих наслідків, залишається дискусійним [III, C]
- Слід розглядати консолідувочу терапію HDCT/ASCT в якості альтернативи для пацієнтів, що підпадають під критерії [III, B]
- Для терапії порятунку не можна порекомендувати жодного стандартного протоколу. Для придатних пацієнтів слід розглянути можливість лікування HDCT/ASCT [III, B]
- WBRT залишається важливим різновидом паліативного лікування лімфоми PCNSL для пацієнтів, які не можуть переносити або мають рецидив після високодозової ЦНС-пенетруючої хіміотерапії і не придатні для подальшого проведення хіміотерапії [III, B]

## PBL

- Діагностична біопсія обов'язкова [IV, A]
- У рідкісному випадку пацієнток, яким було проведене хірургічне видалення, їх слід лікувати так само, як зазначено нижче [V, B]
- Ритуксимаб слід рутинно включати до хіміоімунотерапії першої лінії в складі режиму R-CHOP q 21d [III, B]
- Рекомендоване проведення 6 циклів R-CHOP [III, A] з подальшою консолідувочною повною ПТ іпсілатеральної молочної залози (30-36 Гр) [III, B]
- Застосування більш агресивних або високодозових режимів у складі терапії першої лінії не показано [III, B]
- В окремих пацієнток слід розглядати проведення профілактики, націленої на ЦНС [III, B], вона рекомендована пацієнткам групи високого ризику, наприклад із двостороннім ураженням [III, A]
- Пацієнтки з двостороннім ураженням молочних залоз представляють групу особливо високого ризику, і в таких випадках виправданий пошук більш інтенсивних режимів хіміотерапії в умовах клінічних досліджень [IV, C]
- Після рецидиву стратегія лікування повинна бути такою ж, як і для інших випадків рецидиву DLBCL, із реіндукційною хіміоімунотерапією з подальшим переходом на HDCT/ASCT, за

можливості, у пацієнтів, які відповідають на лікування [IV, B]

#### PBoL

- Режим R-CHOP ± консолідуюча ПТ (30-40 Гр) залишається стандартним підходом для пацієнтів на будь-якій стадії DLBCL з ураженням кісток [III, B]
- Такі пацієнти рутинно не потребують профілактики рецидиву з залученням ЦНС [III, B], проте точну оцінку (проточна цитометрія СМР і МРТ головного мозку) та профілактику можна рекомендувати пацієнтам з ураженням анатомічних ділянок, розташованих близько до ЦНС (череп та/або хребет) [III, B]
- Ведення пацієнтів із патологічним переломом повинно з самого початку бути схожим на стандарт для PBoL. Можливе проведення консолідуючої ПТ (30-40 Гр) зламаної кістки [IV, C]
- Первинне хірургічне втручання слід розглядати лише за умови уникнення затримок у проведенні хіміотерапії [IV, C]

Новітні методи лікування, такі як режим HDCT/ASCT або альтернативна хіміоімунотерапія, рекомендовані лише в разі персистування захворювання, підтвердженого результатами біопсії, або чітких клінічних чи рентгенологічних ознак його прогресування [III, A]

DLBCL, дифузна В-великоклітинна лімфома; IPI, міжнародний прогностичний індекс; aaIPI, IPI, адаптований за віком; PMBCL, первинні медіастинальні В-великоклітинні лімфоми; R-CHOP, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин та преднізолон; R-VACOP-B; ритуксимаб, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон, блеоміцин; R-MACOP-B, ритуксимаб, метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон, блеоміцин; R-CHOP14, лікування ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкрисцином, преднізолоном кожні 14 днів; DA-EPOCH-R, коригована доза етопозиду, преднізону, вінкрисдину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу; ПТ, променева терапія; ПМВ, повна метаболічна відповідь; HDCT/ASCT, високодозова хіміотерапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин; ПР, повна ремісія; ФДГ, фтордезоксиглюкоза; ПЕТ/КТ, позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія; PTL, первинні лімфоми яєчка; ЦНС, центральна нервова система; MTX, метотрексат; PCNSL; первинні лімфоми центральної нервової системи; HD-MTX, метотрексат у високій дозі; HD-ara-C, цитарабін у високій дозі; ФС, функціональний статус; WBRT, опромінення головного мозку; PBL, первинна дифузна В-великоклітинна лімфома молочної залози; PBoL, первинна дифузна В-великоклітинна лімфома кістки; СМР, спинномозкова рідина; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

**Таблиця 9.** Рівні доказовості та ступені рекомендації (адаптовано з Системи оцінки охорони суспільного здоров'я у Сполучених Штатах Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань)<sup>a</sup>

**Рівні доказовості**

- I Докази щонайменше з одного великого рандомізованого, контрольованого дослідження високої методологічної якості (низький потенціал до відхилень) або мета-аналізів належним чином проведених рандомізованих досліджень без гетерогенності
- II Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані дослідження з підозрою на відхилення (нижчої методологічної якості) або мета-аналізи таких досліджень чи досліджень з наявною гетерогенністю
- III Проспективні когортні дослідження
- IV Ретроспективні когортні дослідження або дослідження «випадок-контроль»
- V Дослідження без контрольної групи, повідомлень про клінічні випадки, думки експертів

**Ступені рекомендації**

- A Переконливі докази ефективності з суттєвою клінічною користю, наполегливо рекомендується
- B Переконливі або помірні докази ефективності з обмеженою клінічною користю, зазвичай рекомендується
- C Недостатньо даних щодо ефективності чи користь не переважає ризик недоліків (побічні явища, витрати, ... ), необов'язково
- D Помірні докази проти ефективності або на користь небажаних результатів, зазвичай не рекомендується
- E Переконливі докази проти ефективності або на користь небажаних результатів, ніколи не рекомендується

<sup>a</sup>З дозволу Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань [55].



## Список літератури

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl. 5): v116–v125.
2. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; 124: 151–159.
3. Swerdlow SH. Keynote lecture: Kn06 update on the WHO classification of malignant lymphomas. *Pathology* 2014; 46(Suppl. 2): S2.
4. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123: 2062–2065.
5. Kuper-Hommel MJJ, Janssen-Heijnen MLG, Vreugdenhil G et al. Clinical and pathological features of testicular diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous disease. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 242–246.
6. Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J* 2013; 3: e139.
7. Deckert M, Engert A, Brück W et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011; 25:1797–1807.
8. Poulain S, Boyle EM, Tricot S et al. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2015; 170: 285–287.
9. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 900–908.
10. Martinez A, Ponzoni M, Agostinelli C et al. Primary bone marrow lymphoma: an uncommon extranodal presentation of aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 296–304.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
12. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 266–272.
13. Messina C, Christie D, Zucca E et al. Primary and secondary bone lymphomas. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 235–246.
14. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11–31.
15. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408–1416.
16. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1154–1160.
17. Martelli M, Ceriani L, Zucca E et al. 18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography predicts survival following chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1769–1775.
18. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65:183–189.
19. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–27.
20. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ et al. 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;29:2766–2772.
21. Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 298–308.
22. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184–4190.
23. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034–5043.
24. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011; 118: 510–522.
25. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-

- Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5711–5715.
26. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–1520.
  27. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4730–4735.
  28. Pels H, Juergens A, Glasmacher A et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 2009; 91: 299–305.
  29. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015; 16: e322–e332.
  30. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer J* 2008; 14: 396–400.
  31. Morris PG, Correa DD, Yahalom J et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and longterm outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3971–3979.
  32. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G et al. Sequential high dose immuno-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lymphoma—a multicentre study by the collaborative PCNSL Study Group Freiburg. *Blood* 2012; 120: abstr. 302.
  33. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015; 33(Suppl. 9): 10–11.
  34. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)—a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 1305–1313.
  35. Illerhaus G, Marks R, Müller F et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 319–325.
  36. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2512–2518.
  37. Nayak L, Abrey LE, Drappatz J et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 58–61.
  38. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69: 1178–1182.
  39. Yhim HY, Kang HJ, Choi YH et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *BMC Cancer* 2010; 10: 321.
  40. Jung SP, Kim M, Han KM et al. Primary breast lymphoma: a single institution's experience. *J Korean Surg Soc* 2013; 84: 267–272.
  41. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 233–241.
  42. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol* 2014; 165: 358–363.
  43. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. *Cancer* 2007; 110: 25–30.
  44. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2008; 8: 86.
  45. Fukuhara S, Watanabe T, Munakata W et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol* 2011; 87: 434–440.
  46. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123: 486–493.
  47. Avilés A, Castañeda C, Neri N et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 1147–1148.

48. Cheah CY, Seymour JF. Central nervous system prophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: who, what, and when? *Curr Oncol Rep* 2015; 17: 25.
49. Govi S, Christie D, Messina C et al. The clinical features, management and prognostic effects of pathological fractures in a multicenter series of 373 patients with diffuse large B-cell lymphoma of the bone. *Ann Oncol* 2014; 25: 176–181.
50. Messina C, Ferreri AJ, Govi S et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol* 2014; 164: 834–840.
51. Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist* 2014; 19:291–298.
52. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4115–4122.
53. Wilson WH, Young RM, Schmitz R et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015; 21: 922–926.
54. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 730–737.
55. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.