



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.4.012>



Мингалимов М.А.^{1,2}✉, Барях Е.А.¹⁻⁴, Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Поляков Ю.Ю.^{1,2}, Желнова Е.И.^{1,2}, Толстых Т.Н.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Иванова Д.Д.¹, Кочнева О.Л.¹, Зотина Е.Н.^{1,2}, Гаглоева Д.Э.^{1,2}, Лысенко М.А.¹

¹ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Первичная экстранодальная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома: молекулярный ландшафт, противоопухолевое лечение и прогноз

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, М.А. Мингалимов; сбор и обработка данных – Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Ю.Ю. Поляков, Т.С. Чуднова, О.Л. Кочнева, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева; представление материалов исследования – Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Ю.Ю. Поляков, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова; анализ и интерпретация данных – Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Т.Н. Чуднова, Ю.Ю. Поляков, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова; подготовка рукописи – Е.А. Барях, М.А. Мингалимов; окончательное одобрение рукописи – Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, М.А. Мингалимов; административная поддержка – М.А. Лысенко.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках Гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

Подана: 10.10.2023

Принята: 23.11.2023

Контакты: mingalimovm@yandex.ru

Резюме

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой крайне гетерогенное опухолевое заболевание лимфоидной природы и является наиболее распространенным иммуноморфологическим вариантом из группы агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ). Треть ДВКЛ характеризуется первичной экстранодальной локализацией и вариабельным прогнозом в зависимости от зоны поражения. Следует отметить, что именно молекулярные характеристики играют ключевую роль в различиях клинических проявлений, прогнозе опухолевого заболевания и совершенствовании терапевтического подхода с включением новых противоопухолевых агентов. Экстранодальная ДВКЛ молочной железы, кожи, матки, иммунопривелигированных зон, таких как центральная нервная система (ЦНС), и яичка, обладает фенотипом В-клеток постгерминального уровня (non-GCB) и высокой частотой мутаций MYD88/CD79B. В свою очередь для экстранодальной ДВКЛ желудка и щитовидной железы характерно благоприятное течение заболевания с низкой частотой выявления non-GCB-фенотипа. Ритуксимаб-содержащая иммунохимиотерапия (ИХТ)

служит стандартом не только для нодальных форм заболевания, но и при первичной экстранодальной локализации. В настоящее время оптимизация стратегии терапии в соответствии с клинико-иммуноморфологическими характеристиками и молекулярной гетерогенностью является крайне актуальной проблемой. В данном обзоре рассматриваются ключевые сигнальные пути и новые подходы к противоопухолевой терапии первичной экстранодальной ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, молекулярная биология, экстранодальная локализация, иммунохимиотерапия

Mingalimov M.^{1,2}, Baryakh E.¹⁻⁴, Misyurina E.^{1,2}, Polyakov Yu.^{1,2}, Zhelnova E.^{1,2}, Tolstykh T.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2}, Ivanova D.¹, Kochneva O.¹, Zotina E.^{1,2}, Gagloeva D.^{1,2}, Lysenko M.¹

¹ Moscow City Clinical Hospital No 52, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Primary Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphoma: Molecular Landscape, Antitumor Treatment and Prognosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Baryakh E., Misyurina E., Mingalimov M.; data collection and processing – Baryakh E., Mingalimov M., Polyakov Yu., Chudnova T., Kochneva O., Tolstykh T., Ivanova D., Zotina E., Gagloeva D.; provision of research materials – Baryakh E., Mingalimov M., Chudnova T., Polyakov Yu., Tolstykh T., Ivanova D.; analysis and interpretation of data – Baryakh E., Mingalimov M., Chudnova T., Polyakov Yu., Tolstykh T., Ivanova D.; preparation of the manuscript – Baryakh E., Mingalimov M.; final approval of the manuscript – Baryakh E., Misyurina E., Zhelnova E., Mingalimov M.; administrative support – Lysenko M.

Financing. The study was carried out with financial support under Grant No. 1803-10/23 "Personification of DLBCL treatment based on the mutational profile as a new strategy for improving the effectiveness of first-line therapy."

Submitted: 10.10.2023

Accepted: 23.11.2023

Contacts: mingalimovm@yandex.ru

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an extremely heterogeneous tumour disease of lymphoid nature and is the most common immunomorphological variant from the group of aggressive non-Hodgkin's lymphomas (NHL). One third of DLBCL is characterised by primary extranodal localization and a variable prognosis depending on the area of the lesion. It should be noted that it is molecular characteristics that play a key role in the differences in clinical manifestations, prognosis of tumour disease and improvement of the therapeutic approach with the inclusion of new antitumour agents. Extranodal DLBCL of the breast, skin, uterus, immunoprivileged areas such as the central nervous system (CNS) and testis have a postgerminal B-cell (non-GCB) phenotype and a high frequency of MYD88/CD79B mutations. In turn, extranodal gastric and thyroid DLBCL is characterised by a favourable disease course with a low incidence of the non-GCB phenotype. Rituximab-containing immunochemotherapy (ICT) is the standard not only for nodal forms of the disease, but also for primary extranodal localisation. Currently, optimizing the therapy



strategy according to clinical and immunomorphological characteristics and molecular heterogeneity is a highly relevant problem. In this review, key signalling pathways and new approaches to antitumour therapy of primary extranodal DLBCL are discussed.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, molecular biology, extranodal localization, immunochemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) – наиболее часто встречающийся иммуноморфологический вариант агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), который характеризуется молекулярно-генетической гетерогенностью [1, 2]. Морфологическим критерием ДВКЛ служит диффузный рост крупных атипичных В-лимфоцитов с полной потерей нормальной архитектоники лимфатического узла [3–5]. До одной трети случаев клиническая манифестация ДВКЛ характеризуется первичной экстранодальной локализацией. Наиболее распространенными экстранодальными зонами, согласно данным литературы, являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), щитовидная железа, яички, молочная железа и кожа. В ряде случаев выявляются нодальные формы ДВКЛ с распространением в экстранодальные зоны/органы, такие как костный мозг, легкие, плевра, печень и ЦНС [6–8]. Экстранодальная ДВКЛ чрезвычайно гетерогенна как по клиническим признакам, так и по прогнозу [8–10]. Поэтому в исследованиях уделяют внимание взаимосвязи между конкретной экстранодальной ДВКЛ и ее молекулярным ландшафтом, что в последующем учитывается в выборе противоопухолевой терапии [4].

В данном обзоре освещаются современные данные о молекулярных особенностях и терапевтических подходах к терапии экстранодальной ДВКЛ.

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЛАНДШАФТ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

С развитием технологии секвенирования и таргетной терапии молекулярные характеристики ДВКЛ стали вызывать интерес не только со стороны исследователей, но и клиницистов. Принимая во внимание значительную молекулярную гетерогенность ДВКЛ, в настоящее время выделено несколько специфических подтипов [2]. Так, в зависимости от клеточного происхождения выделяют три основных подтипа ДВКЛ: из В-клеток герминального уровня дифференцировки (GCB-подтип), из активированных В-клеток (ABC-подтип) и неклассифицируемый подтип [5, 11]. Профиль экспрессии генов GCB-подтипа аналогичен таковому у В-клеток герминального центра, тогда как при ABC-подтипе экспрессия генов обусловлена активацией *in vitro* В-клеток периферической крови [3, 5]. Несмотря на то что выделение данных молекулярных подтипов не зависит от конкретной экстранодальной локализации, результаты последних исследований демонстрируют корреляцию между non-GCB-подтипом и поражением ЦНС, яичка и кожи [12–14].

Wright и соавт. [15] в 2020 г. предложили новую молекулярную классификацию LymphGen, которая включает следующие генетические подтипы: BN2, MCD, ST2, A53, N1 и EZB. При первичных экстранодальных лимфомах, как правило, выявляются

мутации, характерные для подтипа MCD (MYD88 L265P и/или CD79B). С помощью данного алгоритма возможно выявить генетическое сходство и общие пути патогенеза между различными вариантами экстранодальных лимфом. Следует подчеркнуть, что генетические вариации при ДВКЛ не ограничены теми, которые использованы в рамках молекулярного типирования.

Показано, что большое количество молекулярно-генетических aberrаций при ДВКЛ обусловлено активацией критических сигнальных путей или внутриклеточными биологическими процессами. Нарушения в сигнальном пути NF- κ B и в путях, расположенных выше или ниже, например, в сигнальном пути В-клеточного рецептора (BCR) или Toll-подобном, запускают лимфомагенез [16–18]. Для этих биологических процессов характерны такие драйверные мутации, как CD79A, CD79B и CARD11 [18–20]. Кроме того, MYD88 является ключевым мутированным геном в Toll-подобном сигнальном пути, среди которых мутация L265P считается наиболее распространенной. Она позволяет клеткам запускать агрегацию и фосфорилирование IRAK, не зависящей от антигенной стимуляции, что ведет к аномальной активации сигнальных путей NF- κ B и JAK-STAT3 [19, 20]. Активация онкогена MYC происходит за счет амплификации и мутации генов, вызывая нарушения в репликации ДНК, пролиферации клеток, биосинтезе нуклеиновой кислоты и белка, что также способствует лимфомагенезу [20, 21]. Опухолевый супрессор TP53 кодирует синтез белка p53, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, апоптоза и репарации ДНК. Его инактивация приводит к развитию различных опухолевых заболеваний [22, 23]. Делеция или мутация гена TP53 способствует нарушению транскрипции или трансляции, что приводит к инактивации p53 [22, 24]. С эпигенетической точки зрения выделяют ряд других генов. Так, ген TET2 способствует деметилированию ДНК *in vivo*, что приводит к аномальной пролиферации и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток [24, 25]. В свою очередь CREBBP и EP300 кодируют белки CBP и p300 соответственно. Эти белки обладают гистонацетилазной активностью, потенцируя лимфомагенез [26–28]. EZH2 регулирует такие биологические процессы, как клеточный цикл, старение, дифференцировку клеток и онкогенез [29].

■ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Схема R-CHOP является принятым стандартом терапии первой линии при ДВКЛ [4, 30]. Кроме того, в клинических исследованиях широко применялись методы лечения, в которых учитывались молекулярные особенности ДВКЛ, однако экстранодальное вовлечение ассоциировано с дифференцированным ответом на химиотерапию [4, 31]. Учитывая фенотипические различия, генетическую гетерогенность и клинические характеристики, связанные с первичной экстранодальной ДВКЛ, в практике были приняты различные терапевтические стратегии для экстранодальной ДВКЛ [32, 33].

Таргетная терапия широко используется в противоопухолевой терапии ДВКЛ. Ритуксимаб – первое анти-CD20-моноклональное антитело, одобренное FDA в лечении В-клеточных лимфом. Он вызывает гибель В-клеток путем прямой индукции апоптоза [34]. Также в клинической практике используются препараты, влияющие на пути клеточной трансдукции, например, ингибиторы тирозинкиназы Брутона [35]. Ингибиторы контрольных иммунных точек не показали свою эффективность при ДВКЛ,



в то время как терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T) служит перспективным направлением в терапии рефрактерной/рецидивирующей формы ДВКЛ [36, 37].

■ ПЕРВИЧНАЯ ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ДИФFUЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ОПРЕДЕЛЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Центральная нервная система

Первичная ДВКЛ ЦНС – редкий вариант экстранодальной ДВКЛ, возникающий в иммунопривилегированной зоне за гематоэнцефалическим барьером [38, 39]. На ее долю приходится большинство (90–95%) первичных лимфом ЦНС и 4% внутричерепных опухолей [39]. Недавние геномные исследования определили генетический ландшафт первичной ДВКЛ ЦНС, который включает aberrации в сигнальных путях В-клеточного рецептора, NF-κB и JAK-STAT [38]. Нуклеотидные варианты MYD88 L265P и CD78B, ассоциируемые с активацией сигнального пути NF-κB, наблюдаются при первичной ДВКЛ ЦНС. В этой же опухоли подвергаются мутациям и другие гены NF-κB-зависимого сигнального пути, такие как TBL1XR1 и PRDM1 [40]. Кроме того, у пациентов с первичной ДВКЛ ЦНС отмечается aberrантная соматическая гипермутация, например, мутации в PIM1 и BTG2 [41]. В соответствии с клеточным происхождением, определенным с помощью профиля экспрессии генов, первичная ДВКЛ ЦНС характеризуется подтипом ABC/non-GCB и неблагоприятным прогнозом по сравнению с нодальной ДВКЛ [3–5]. Проблема терапии первой линии первичной ДВКЛ ЦНС остается нерешенной. На сегодняшний день стандартом терапии первой линии впервые диагностированной первичной ДВКЛ ЦНС признан метотрексат в высоких дозах с последующей консолидацией [42]. Первичная ДВКЛ ЦНС – потенциально излечимое заболевание при проведении противоопухолевой терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или лучевой терапии всего мозга. Учитывая нейротоксичность лучевой терапии всего мозга, выполнение аутологичной трансплантации является предпочтительной опцией [43]. Другие варианты лечения, такие как немиелоаблативная высокодозная химиотерапия, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммуномодуляторы (леналидомид и помалидомид), а также CAR T-клеточная терапия, проходят испытания в исследованиях [44–47].

Краниофациальная область

Случаи ДВКЛ с первичным поражением краниофациальной области, включая околоносовые пазухи, орбиту, полость рта, кольцо Вальдейера и слюнные железы, крайне редки и недостаточно изучены [48]. Имеющиеся данные дают основания предположить, что для первичной краниофациальной ДВКЛ, к которой относятся первичная ДВКЛ параназальных синусов и первичная ДВКЛ полости рта, характерен non-GCB-подтип ДВКЛ [49, 50]. Ранее считалось, что первичное поражение ДВКЛ таких локализаций характеризуется более высоким риском нейрорецидива, однако исследования продемонстрировали, что он ниже, чем предполагали в эпоху ритуксимаба [51]. Интерес представляет то, что первичная ДВКЛ с поражением кольца Вальдейера относилась к GCB-подтипу ДВКЛ с низкой частотой реаранжировки гена BCL2 [52]. Таким образом, течение и противоопухолевая терапия схожи с нодальной формой ДВКЛ [53, 54].

Яичко

Первичная тестикулярная ДВКЛ является наиболее распространенным вариантом лимфомы яичка, в том числе у пожилых мужчин. Первичная тестикулярная ДВКЛ составляет около 1–2% от всех НХЛ и 5% от всех злокачественных новообразований яичка [55]. Случаи первичной тестикулярной ДВКЛ как и первичной ДВКЛ ЦНС отнесены к non-GCB/ABC-подтипу ДВКЛ. Первичная ДВКЛ яичка склонна к рецидивам в другие экстранодальные зоны, в частности в контралатеральное яичко или ЦНС, что обуславливает неблагоприятный прогноз [56, 57].

Первичная тестикулярная ДВКЛ обладает характерным генетическим профилем с высокой активностью сигнального пути NF-κB и имеет много общих молекулярно-генетических aberrаций с первичной ДВКЛ ЦНС, включая мутации MYD88 L265P, CD79B и CDKN2A, а также потерю генов HLA и повышенную экспрессию PD-L1/L2, вызванную частыми изменениями числа копий и транслокациями 9p24.1 [57].

Современный подход к лечению первичной тестикулярной ДВКЛ заключается в применении антрациклин-содержащей ИХТ на основании результатов ретроспективных и проспективных испытаний II фазы [58, 59]. Учитывая высокую частоту рецидивов первичной тестикулярной ДВКЛ, ключевым моментом в лечении является не только достижение полного ответа, но и профилактика рецидива в контралатеральное яичко и ЦНС. Принимая во внимание все вышесказанное, оперативное вмешательство или облучение контралатерального яичка сводят к минимуму риск рецидива [60].

Женские половые органы

Первичные лимфомы женских половых органов составляют 0,2–1,1% всех случаев экстранодальной ДВКЛ, причем ДВКЛ является наиболее распространенным вариантом лимфомы, вовлекающим органы репродуктивной системы [61, 62]. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано, что около 4% пациенток с ДВКЛ имеют поражения органов репродуктивной системы, таких как яичники и матка [62]. Примерно в 7–30% случаев происходит вторичное многофокусное поражение лимфомой, а частота случаев специфична для конкретного органа [63, 64]. Так, лимфома яичников ассоциирована, как правило, со вторичным вовлечением [64, 65].

Исследования, касающиеся лимфомы с поражением женских половых органов, практически отсутствуют, и, как правило, получение информации при лимфоме данной локализации возможно исключительно из опубликованных клинических наблюдений. Как и в случаях первичной ДВКЛ молочной железы и яичка, результаты исследований демонстрируют, что для ДВКЛ женских половых органов характерна высокая частота наличия мутаций MYD88 и CD79B. Нельзя не обратить внимание на то, что прогноз ДВКЛ зависит от первичной локализации поражения женской половой системы. Так, ДВКЛ с первичным поражением матки указывает на более высокий риск нейрорецидива и является независимым прогностическим фактором в отличие от поражения яичников [66]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует стандарта лечения пациенток с ДВКЛ матки, R-CHOP является предпочтительной схемой [67].



Желудочно-кишечный тракт

Первичные гастроинтестинальные лимфомы составляют лишь 1–4% от всех злокачественных новообразований ЖКТ, однако ЖКТ является наиболее частой первичной локализацией экстранодальной ДВКЛ как в странах Азии, так и в странах Запада (30–40%) [6]. На долю ДВКЛ приходится около 60% лимфом ЖКТ, а распространенными локализациями служат желудок, тонкая, толстая, слепая и прямая кишка. В большинстве случаев встречается ДВКЛ желудка, в то время как лимфомы пищевода, гепатобилиарной зоны и поджелудочной железы крайне редки [68, 69]. Последние исследования показали, что *non-GCB* не является преобладающим подтипом при ДВКЛ ЖКТ, а низкая частота встречаемости мутаций *MYD88* и/или *CD79B* указывает на более благоприятный прогноз и низкий риск вовлечения ЦНС [70]. Кроме того, первичная ДВКЛ желудка и первичная ДВКЛ кишечника отличаются друг от друга клеточным происхождением. Так, для первичной ДВКЛ желудка больше характерен подтип ABC по сравнению с первичной ДВКЛ кишечника [71]. Частота мутаций *EZH2 Y641* в *GCB*-подтипе ДВКЛ ЖКТ составляет всего 3%, а частота реаранжировки гена *BCL2* – 17%.

При ДВКЛ желудка прогноз лучше, чем при других экстранодальных ДВКЛ, и не хуже, чем при индолентной мукозо-ассоциированной лимфоме (MALT-лимфома) [72]. Стандартом терапии ДВКЛ желудка признана иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP. Следует подчеркнуть, что антихеликобактерная терапия также может внести вклад в улучшение показателей ответа в сочетании с иммунохимиотерапией при ДВКЛ желудка [73].

Молочная железа

Первичная лимфома молочной железы (МЖ) встречается достаточно редко, на ее долю приходится лишь 0,5% опухолей молочной железы, менее 3% экстранодальных лимфом и 1% всех НХЛ [74]. ДВКЛ МЖ является наиболее распространенным иммуноморфологическим вариантом, причем частота первичного вовлечения меньше по сравнению со вторичным [75]. С точки зрения клеточного происхождения ДВКЛ МЖ относится к ABC-подтипу ДВКЛ [76]. Между тем частота мутаций *MYD88 L265P* и *CD79B* при первичной ДВКЛ МЖ также высока, что схоже с первичной ДВКЛ ЦНС, яичка и других иммунопривилегированных зон [77]. Основопологающим методом лечения ДВКЛ МЖ служит химиолучевая терапия, при этом оперативное вмешательство не рекомендуется в связи с отсутствием пользы [78].

Щитовидная железа

Первичная лимфома щитовидной железы (ЩЖ) составляет 1–5% от всех злокачественных опухолей ЩЖ, 1–2% от экстранодальных ДВКЛ, причем около половины первичных лимфом ЩЖ – ДВКЛ [79]. Развитие первичных лимфом ЩЖ тесно связано с тиреоидитом Хашимото [79]. Исследования, изучающие молекулярный профиль первичных лимфом ЩЖ, малочисленны. В одном исследовании, в которое был включен 21 случай первичной ДВКЛ ЩЖ, было продемонстрировано, что ДВКЛ ЩЖ преимущественно относились к подтипу *GCB*, при этом наблюдалась низкая частота мутаций *BRAF* и *NRAS*, а мутация *MYD88* вовсе отсутствовала. В то же время встречались разрывы или перестройки хромосом в *c-MYC*, *BCL2* или *BCL6* [80]. Кроме того,

для первичной лимфомы ЩЖ характерны экспрессия Wnt5a и ROR2, которые вносят вклад в прогрессирование заболевания [81].

В отличие от других экстранодальных ДВКЛ, для первичной лимфомы ЩЖ характерна локальная стадия в соответствии с классификацией Ann Arbor [79]. Таким образом, первичная лимфома ЩЖ, включая ДВКЛ ЩЖ, имеет благоприятный прогноз. Современная иммунохимио- и радиотерапия демонстрируют хорошие результаты в лечении первичной лимфомы ЩЖ, при этом оперативное вмешательство больше не является предпочтительным методом лечения лимфомы этой локализации [82].

Легкие

Первичная легочная ДВКЛ встречается крайне редко и составляет лишь небольшую часть первичных легочных В-клеточных лимфом. На долю первичных легочных лимфом приходится менее 1% от всех НХЛ, 3–4% от всех экстранодальных НХЛ, причем чаще всего встречается MALT-лимфома легких (70–90%) [83]. По сравнению с первичным вовлечением, преимущественно встречаются случаи вторичного поражения легких, при котором прогноз крайне неблагоприятный [84].

В большинстве случаев первичная легочная ДВКЛ относится к non-GCB/ABC-подтипу, что в целом характеризуется неудовлетворительным прогнозом. Тем не менее когортное исследование, в котором пациенты получали стандартную иммунохимиотерапию, показало, что у пациентов с non-GCB-подтипом наблюдались благоприятные прогностические события [84].

Почки и надпочечники

Установлено, что вовлечение почек и надпочечников при ДВКЛ носит вторичный характер. Первичные НХЛ почек и надпочечников, особенно первичная ДВКЛ почек, встречаются крайне редко [85]. Для большинства ДВКЛ надпочечников характерны наличие мутаций MYD88 L265P, CD79 и non-GCB-подтип. В ряде когортных исследований и наблюдений была показана неудовлетворительная выживаемость при первичной ДВКЛ надпочечников и ограниченная польза от резекции надпочечников перед индукционной терапией [86, 87]. Добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии продемонстрировало высокую эффективность в качестве терапии первой линии при ДВКЛ надпочечников [87].

Молекулярный профиль первичной ДВКЛ почек до сих пор не изучен. Результаты различных исследований свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе вне зависимости от первичного или вторичного характера вовлечения почек, а также отмечается высокая частота нейрорецидива, несмотря на добавление ритуксимаба к химиотерапии [88]. В рамках профилактики нейрорецидива рекомендуется внутривенная инфузия высоких доз метотрексата, в то время как эндолумбальное введение метотрексата как составляющее стандартного триплета не показало эффективности [89].

Кости

ДВКЛ является наиболее частым вариантом первичной лимфомы костей. Первичная лимфома костей составляет около 7% от всех злокачественных новообразований костей и 4–5% от всех экстранодальных НХЛ [90]. ДВКЛ с поражением костей встречается относительно часто. Ввиду большого количества первичного и вторичного вовлечений, различия их молекулярных характеристик и прогноза требуют



отдельного рассмотрения. ДВКЛ костей характеризуется GCB-подтипом и наличием мутаций B2M, EZH2, IRF8 и TNFRSF14. Кроме того, для ДВКЛ с поражением костей не свойственна мутация MYD88 L265P [91].

Прогноз при локальном поражении первичной лимфомой костей благоприятный, а риск нейрорецидива достаточно низкий [92]. В целом стандартная химиотерапия эффективна в отношении ДВКЛ данной локализации, а выполнение лучевой терапии в рамках консолидации оправдано. Тем не менее первичная лимфома с мультифокальным поражением костей достоверно ассоциирована с высокой летальностью и нейрорецидивом [93].

Кожа

Первичная кожная ДВКЛ, тип «нижних конечностей», является одной из трех вариантов первичных кожных В-клеточных лимфом. На долю первичной кожной ДВКЛ типа «нижних конечностей» приходится около 25% всех кожных лимфом и около 20% первичных кожных В-клеточных лимфом. Лимфома, тип «нижних конечностей», характеризуется быстрым ростом узелков и/или бляшек и, как правило, встречается у пожилых женщин [94].

Для первичной кожной ДВКЛ типа «нижних конечностей» свойственны non-GCB-подтип и мутации CD79B, которые вовлечены в сигнальный путь В-клеточного рецептора, и мутации MYD88 и PIM1, характерные для NF-κB-зависимого сигнального пути [95]. Иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP необходима в качестве терапии первой линии ввиду агрессивности течения при распространенной стадии опухолевого заболевания. Пациентам без экстракутанного поражения возможно проведение лучевой терапии [96].

Сердце

Частота встречаемости опухолей сердца крайне низка, а первичная лимфома сердца составляет всего 1,3%. На долю первичных лимфом сердца приходится всего 0,5% всех экстранодальных лимфом, а наиболее частым иммуноморфологическим вариантом является ДВКЛ [97]. Молекулярный профиль ДВКЛ данной локализации остается в значительной степени неизвестен в связи с наличием исключительно только клинических наблюдений. Первичная ДВКЛ сердца характеризуется быстрым ростом и высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что предвещает трудности в лечении [98]. Однако клинические данные свидетельствуют о том, что ранняя диагностика в сочетании с эффективным лечением может привести к благоприятному исходу. Оперативное вмешательство как дополнение стандартной химиотерапии также широко используется в лечении первичной лимфомы сердца, показав удовлетворительные результаты [99].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДВКЛ является распространенной НХЛ с высокой частотой первичных экстранодальных поражений. Клинические особенности и исходы кардинально различаются в зависимости от первичной локализации. Ряд экстранодальных локализаций, таких как почки, надпочечники, легкие и яичники, указывают на более агрессивное течение и высокий риск неблагоприятных исходов. Тем не менее прогноз первичной ДВКЛ желудка и щитовидной железы, как правило, благоприятный. В последнее

время для понимания поведения различных экстранодальных ДВКЛ начали прибегать к молекулярному профилированию, что привело к получению любопытных результатов. Полученные результаты не только позволили понять различия в клинических характеристиках, но и применить таргетный подход в клинической практике. Тем не менее из-за низкой частоты встречаемости первичной экстранодальной лимфомы некоторых локализаций понимание молекулярной биологии затруднительно. Необходимы фундаментальные и проспективные исследования для оптимизации диагностики и лечения данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909–3918.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
3. Bai M, Skyras A, Agnantis NJ, et al. B-cell differentiation, apoptosis and proliferation in diffuse large B-cell lymphomas. *Anticancer Res*. 2005;25(1A):347–362.
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612
5. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–511.
6. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol*. 2014;89(3):310–314. doi:10.1002/ajh.23638
7. Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(1):152–161. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10
8. Bobillo S, Joffe E, Lavery JA, et al. Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood*. 2021;137(1):39–48. doi:10.1182/blood.202005112
9. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: a Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1041–1046. doi:10.1002/ajh.24169
10. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174–181. doi:10.1182/blood-2017-07-793984
11. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937–1947.
12. Kridel R, Telio D, Villa D, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(2):210–221. doi:10.1111/bjh.14392
13. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Deveza M, et al. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes supports a germinal center experienced normal counterpart in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):238–246. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.07.008
14. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017;179(5):739–747. doi:10.1111/bjh.14951
15. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(5):607–612. Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS).
16. Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006;107(1):190–196.
17. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):279–290. doi:10.1111/nan.12259
18. Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):865–875. doi:10.1007/s00401-016-1536-2
19. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2014;124(5):720–728. doi:10.1182/blood-2013-10-535021
20. Carreras J, Kikutu YY, Beà S, et al. Clinicopathological characteristics and genomic profile of primary sinonasal tract diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) reveals gain at 1q31 and RGS1 encoding protein; high RGS1 immunohistochemical expression associates with poor overall survival in DLBCL not otherwise specified (NOS). *Histopathology*. 2017;70(4):595–621. doi:10.1111/his.13106
21. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, SZ Al-Quran. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the oral cavity: germinal center classification. *Head Neck Pathol*. 2010;4(3):181–191. doi:10.1007/s12105-010-0184-4
22. Guler Y, Ucpinar B, Erbin A. Diffuse large B-cell lymphoma of testis: a case report and current literature review. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(1):200–203. doi:10.3897/folmed.62.e47874
23. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongerminal center B-cell-like subgroup: a study of 18 cases. *Mod Pathol*. 2006;19(12):1521–1527.
24. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: immunohistochemical and genetic analyses. *Pathol Int*. 2015;65(10):528–535. doi:10.1111/pin.12336
25. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016;127(7):869–881. doi:10.1182/blood-2015-10-673236
26. Kraan W, van Keimpema M, Horlings HM, et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(3):719–720. doi:10.1038/leu.2013.348



27. Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *Leukemia*. 2016;30(2):361–372. doi:10.1038/leu.2015.237
28. Cao X-X, Li J, Cai H, Zhang W, Duan M-H, Zhou D-B. Patients with primary breast and primary female genital tract diffuse large B cell lymphoma have a high frequency of MYD88 and CD79B mutations. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1867–1871. doi:10.1007/s00277-017-3094-7
29. Cohn DE, Resnick KE, Eaton LA, deHart J, Zanagnolo V. Non-Hodgkin's lymphoma mimicking gynecological malignancies of the vagina and cervix: a report of four cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):274–279.
30. Nasioudis D, Kampaktsis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: an analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):305–309. doi:10.1016/j.ygyno. 2017.02.043
31. Frick M, Bettstetter M, Bertz S, et al. Mutational frequencies of CD79B and MYD88 vary greatly between primary testicular DLBCL and gastrointestinal DLBCL. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1260–1263. doi:10.1080/10428194.2017.1370546
32. Liu Y, Yu K, Li M, et al. EZH2 overexpression in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma and its association with the clinicopathological features. *Hum Pathol*. 2017;64:213–221. doi:10.1016/j.humpath.2017.04.011
33. Toth L, Vasef MA. Molecular pathogenesis of primary gastroin-testinal tract lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38(4):46–52. doi:10.1053/j.semdp.2021.04.003
34. 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(2):233–241.
35. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):900–908. doi:10.1016/j.ctrv. 2014.05.010
36. Him H-Y, Kim JS, Kang HJ, et al. Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy. *Int J Cancer*. 2012;131(1):235–243. doi:10.1002/ijc. 26352
37. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(5):623–639.
38. Widder S, Pasielka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5(4):307–313.
39. Knief J, Gebauer N, Bernard V, et al. Oncogenic mutations and chromosomal aberrations in primary extranodal diffuse large B-cell lymphomas of the thyroid – a study of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):754–762. doi:10.1210/jc.2014-3250
40. Wang L, Yang D, Wang Y-H, et al. Wnt5a and Ror2 expression associate with the disease progress of primary thyroid lymphoma. *Tumour Biol*. 2016;37(5):6085–6090. doi:10.1007/s13277-015-4471-2
41. Shinoda K, Taki H, Tsuda T, Hayashi R, Nomoto K, Tobe K. Primary pulmonary lymphoma presenting with multiple lung nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):e30–e31. doi:10.1164/rccm.201401-0086IM
42. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240–1242. doi:10.1097/JTO. 0000000000000663
43. Sanguedolce F, Zanelli M, Zizzo M, et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3)doi:10.3390/cancers13030415
44. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013;92(12):1583–1593. doi:10.1007/s00277-013-1812-3
45. Zhang J, Sun J, Feng J, et al. Primary adrenal diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathological and molecular study from China. *Virchows Arch*. 2018;473(1). doi:10.1007/s00428-018-2378-1
46. Dubey P, Ha CS, Besa PC, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1087–1093.
47. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):760–764.
48. Li X, Xu-Monette ZY, Yi S, et al. Primary bone lymphoma exhibits a favorable prognosis and distinct gene expression signatures resembling diffuse large B-cell lymphoma derived from centrocytes in the germinal center. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1309–1321. doi:10.1097/PAS.0000000000000923
49. Zaharie F, Pop L-A, Petrushev B, et al. Next-generation sequencing-based characterization of the invasion by anatomical contiguity in a primary osseous diffuse large B-cell lymphoma. Correlation between the genetic profile of the malignancy and the clinical outcome of the patient. *Histol Histopathol*. 2019;34(6):663–670. doi:10.14670/HH-18-067
50. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. *Histopathology*. 2019;74(7):1067–1080. doi:10.1111/his.13832
51. Gros A, Menguy S, Bobée V, et al. Integrative diagnosis of primary cutaneous large B-cell lymphomas supports the relevance of cell of origin profiling. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266978. doi:10.1371/journal.pone.0266978
52. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells. A single cell polymerase chain reaction analysis. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1512–1520.
53. Johri A, Baetz T, Isotalo PA, Nolan RL, Sanfilippo AJ, Ropchan G. Primary cardiac diffuse large B cell lymphoma presenting with superior vena cava syndrome. *Can J Cardiol*. 2009;25(6):e210–e212.
54. Jonavicius K, Salcius K, Meskauskas R, Valeviciene N, Tarutis V, Sirvydis V. Primary cardiac lymphoma: two cases and a review of literature. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:138. doi:10.1186/s13019-015-0348-0
55. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–1407. doi:10.1056/NEJMoa1801445
56. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4). doi:10.1016/j.ccell.2020.03.015
57. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(1):a001008. doi:10.1101/cshperspect.a001008
58. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007;26(15):2157–2165.
59. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128: 2489–96.
60. Dazzo M, Carobolante F, Donisi PM, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:11–29. doi: 10.2147/AHMT.594170
61. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *Br J Haematol*. 2015;170(1):56–65.
62. Lugtenberg EJ, Brown P, van der Holt B, et al. Rituximab maintenance for patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission: results from a randomized HOVON-Nordic Lymphoma Group phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):abstr 7507.

63. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al; PHOENIX investigators. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285–1295.
64. Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(5):600–609.
65. Olszewski A, Avigdor A, Babu S, et al. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(suppl 1):43–45.
66. Na HY, Choe J-Y, Shin SA, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: high incidence of BCL2 and MYC double-expressors. *PLoS One* 2019;14:e0224247.
67. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica* 2008;93:1195–1202.
68. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5):doi:10.1101/cshperspect.a026062
69. Lu T-X, Young KH, Xu W, Li J-Y. TP53 dysfunction in diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:47–55. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.006
70. Kunimoto H, Nakajima H. TET2: a cornerstone in normal and malignant hematopoiesis. *Cancer Sci*. 2021;112(1):31–40. doi:10.1111/cas.14688
71. Nakajima H, Kunimoto H. TET2 as an epigenetic master regulator for normal and malignant hematopoiesis. *Cancer Sci*. 2014;105(9):1093–1099. doi:10.1111/cas.12484
72. Dutta R, Tiu B, Sakamoto KM. CBP/p300 acetyltransferase activity in hematologic malignancies. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1–2):37–43. doi:10.1016/j.ymgme.2016.06.013
73. Dancy BM, Cole PA. Protein lysine acetylation by p300/CBP. *Chem Rev*. 2015;115(6):2419–2452. doi:10.1021/cr500452k
74. Serganova I, Chakraborty S, Yamshon S, et al. Epigenetic, metabolic, and immune crosstalk in germinal-center-derived B-Cell lymphomas: unveiling new vulnerabilities for ratio-nal combination therapies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:805195. doi:10.3389/fcell.2021.805195
75. Kim KH, Roberts CWM. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med*. 2016;22(2):128–134. doi:10.1038/nm.4036
76. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587–4594. doi:10.1200/JCO.2007.15.9277
77. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146–171. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
78. Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):565–578. doi:10.1043/1543-2165(2008)132[565:EL]2.0.CO;2
79. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):38. doi:10.1007/s11864-018-0555-8
80. 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(7):e322–e332. doi:10.1016/S1470-2045(15)00076-5
81. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e510–e523. doi:10.1016/S2352-3026(17)30174-6
82. Caumont F, Porter C, DeBerg H, Burns J, Frankel J, Flores JP. Combined chemotherapy and radiotherapy improves survival in 1897 testicular lymphoma patients from a contemporary cohort. *Urol Oncol*. 2020;38(7):641.e1–641.e8. doi:10.1016/j.urolonc.2020.02.027
83. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, 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(20):2766–2772. doi:10.1200/JCO.2010.31.4187
84. Avilés A, Nambo MJ, Cleto S, Neri N, Huerta-Guzmán J. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):386–389. doi:10.3816/CLM.2009.n.075
85. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):522–5232. doi:10.1200/JCO.2009.22.5896
86. Tokiya R, Yoden E, Konishi K, et al. Efficacy of prophylactic irradiation to the contralateral testis for patients with advanced-stage primary testicular lymphoma: an analysis of outcomes at a single institution. *Int J Hematol*. 2017;106(4):533–540. doi:10.1007/s12185-017-2274-5
87. Conconi A, Chiappella A, Orsucci L, et al. Intensified (intravenous and intrathecal) CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: 5-year results of the IELSG30 trial. *Hematol Oncol*. 2021;39(S2). doi:10.1002/hon.48_2879
88. Taal BG, Burgers JM. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: endoscopic diagnosis and the role of surgery. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;188:33–37.
89. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg*. 2004;240(1):44–50.
90. Kuo S-H, Yeh K-H, Wu M-S, et al. Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2012;119(21). doi:10.1182/blood-2012-01-404194
91. Nicholson BT, Bhatti RM, Glassman L. Extranodal lymphoma of the breast. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(4):711–726. doi:10.1016/j.rcl.2016.03.005
92. Onal C, Li YX, Miller RC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol*. 2011;22(1):156–164. doi:10.1093/annonc/mdq310
93. Yi J, Yi P, Wang W, et al. A multicenter retrospective study of 58 patients with primary thyroid diffuse large B cell lymphoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:542. doi:10.3389/fendo.2020.00542
94. Neri N, Jesús Nambo M, Avilés A. Diffuse large B-cell lymphoma primary of lung. *Hematology*. 2011;16(2):110–112. doi:10.1179/102453311X12940641877722
95. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20(3):750–762.
96. Kim JH, Lee S-H, Park J, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(9):510–514.
97. Liu S, Ren C, Wang Y. Primary lymphoma of the heart: a case report of surgical treatment and review of the literature. *Heart Surg Forum*. 2019;22(3):E225–E228. doi:10.1532/hsf.2217
98. Endo Y, Nakamura Y, Kuroda M, et al. Treatment of malignant primary cardiac lymphoma with tumor resection using minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):97. doi:10.1186/s13019-018-0778-6
99. Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1344–1350.