

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Первичные лимфомы костей: долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования

*А.К. Смольянинова, Н.Г. Габеева, В.Е. Мамонов,  
С.А. Татарникова, Л.Г. Горенкова, Д.С. Бадмаджапова,  
А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,  
Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Первичные лимфомы костей (ПЛК) относятся к редким экстранодальным лимфатическим опухолям. Более чем в 90 % наблюдений они представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Эффективность стандартной иммунохимиотерапии R-CHOP при локальной (IE) стадии ПЛК составляет более 90 %. В то же время при наличии таких факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), как множественное поражение костей (IVE стадия), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), В-симптомы, большой размер опухоли, отмечается снижение эффективности R-CHOP. Оптимального режима противоопухолевого лечения для больных ПЛК с ФНП в настоящее время нет. Мы предлагаем у данной категории пациентов проводить первичную интенсифицированную многокомпонентную химиотерапию.

**Цель.** Оценить долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования по применению высокодозной программы mNHL-BFM-90 у больных с первичной ДВКЛ костей и ФНП.

**Материалы и методы.** В исследование включено 33 пациента с первичной ДВКЛ костей, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2006 по 2018 г. Медиана возраста больных составила 44 года (диапазон 16–78 лет). Оценивались основные клинические, лабораторные, рентгенологические и МР-характеристики опухоли, показатели выживаемости, факторы прогноза.

**Результаты.** ФНП выявлены у 29 (88 %) пациентов, из них распространенная (> IE) стадия была у 20 (61 %) больных, повышение активности ЛДГ — у 20 (59 %), В-симптомы — у 15 (45 %), большой размер опухоли — у 23 (71 %). Высокодозное противоопухолевое лечение по программе mNHL-BFM-90 проведено 27 из 33 больных. Общая и выживаемость без прогрессирования за 5 лет составили 92 %. Ни один из ФНП не оказал статистически значимого влияния на показатели выживаемости.

**Заключение.** Применение высокодозной программы mNHL-BFM-90 при ПЛК, характеризующихся неблагоприятным прогнозом, позволяет достичь длительных ремиссий у 92 % пациентов. Мы рекомендуем mNHL-BFM-90 в качестве терапии выбора у прогностически неблагоприятной группы больных с ПЛК.

## LYMPHOID TUMORS

### Primary Bone Lymphomas: Long-Term Results of a Prospective Single-Center Trial

*AK Smol'yaninova, NG Gabeeva, VE Mamonov,  
SA Tatarnikova, LG Gorenkova, DS Badmadzhapova,  
AM Kovrigina, EG Gemdzhian, EE Zvonkov*

National Medical Hematology Research Center,  
4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### ABSTRACT

**Background.** Primary bone lymphomas (PBL) are rare extranodal lymphomas. In more than 90 % of cases they are reported as diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL). At local (IE) stage of PBL the standard R-CHOP immunotherapy demonstrates efficacy over 90 %. If, however, such poor prognostic factors (PPF) as multiple bone lesions (IVE stage), increased lactate dehydrogenase (LDH) activity, B-symptoms, and large tumor mass are identified, R-CHOP efficacy tends to decrease. There is currently no optimal regimen for treatment of PBL patients with PPF. We suggest intensified multi-agent chemotherapy for this category of patients.

**Aim.** To assess long-term results of prospective single-center trial on the use of high-dose mNHL-BFM-90 program in patients with primary bone DLBCL and PPF.

**Materials & Methods.** The trial included 33 patients with primary bone DLBCL followed-up at the National Medical Hematology Research Center from 2006 to 2018. The median age of patients was 44 years (range 16–78 years). The spectrum of assessed data included main clinical, laboratory, X-ray and MRI tumor characteristics as well as survival rates and prognostic factors.

**Results.** PPF were identified in 29 (88 %) patients, out of them 20 (61 %) patients had an advanced stage (> IE), 20 (59 %) patients showed an increased LDH activity, B-symptoms were identified in 15 (45 %) patients, and large tumor mass was reported in 23 (71 %) patients. High-dose antitumor treatment (mNHL-BFM-90) was administered in 27 out of 33 patients. Overall and progression-free survival within the period of 5 years was 92 %. None of PPF significantly influenced survival rates.

**Conclusion.** The use of high-dose mNHL-BFM-90 program in PBL with poor prognosis achieves long-term remissions in 92 % patients. We recommend mNHL-BFM-90 as a therapy of choice for PBL patients with poor prognosis.

**Ключевые слова:** первичная лимфома костей, диффузная В-крупноклеточная лимфома, высокодозная интенсифицированная многокомпонентная программа mNHL-BFM-90.

**Keywords:** primary bone lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, high-dose intensified multi-agent mNHL-BFM-90 program.

**Получено:** 25 января 2019 г.

**Принято в печать:** 12 мая 2019 г.

**Received:** January 25, 2019

**Accepted:** May 12, 2019

*Для переписки:* Анна Константиновна Смольянинова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-23-61, +7(926)912-31-16; e-mail: annmo8@mail.ru

*Для цитирования:* Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфомы костей: долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология. 2019;12(3):247–62.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-247-262

*For correspondence:* Anna Konstantinovna Smol'yaninova, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-23-61, +7(926)912-31-16; e-mail: annmo8@mail.ru

*For citation:* Smol'yaninova AK, Gabeeva NG, Mamonov VE, et al. Primary Bone Lymphomas: Long-Term Results of a Prospective Single-Center Trial. Clinical oncohematology. 2019;12(3):247–62 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-247-262

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная лимфома костей (ПЛК) — это редкая опухоль, заболеваемость не превышает 1–2 случая на 1 000 000 населения в год.

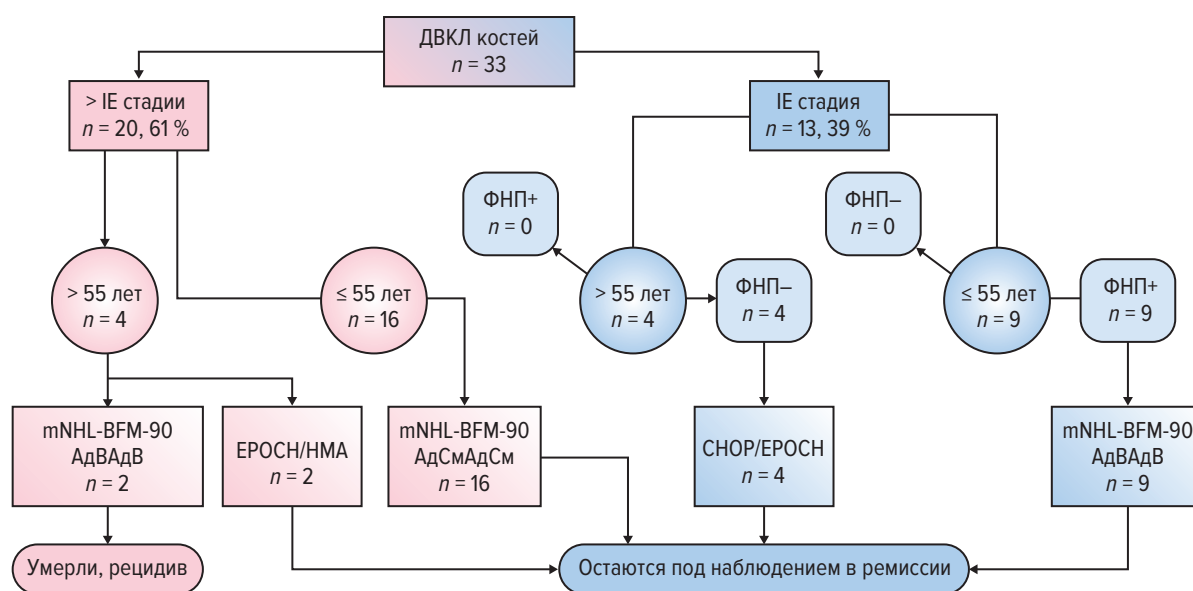
Наиболее частым (90–95 %) иммуногистохимическим подтипом ПЛК является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ).

С течением времени подходы к лечению ПЛК расширились от хирургического удаления опухоли и/или лучевой терапии (ЛТ) до многокомпонентной иммунохимиотерапии, что позволило существенно улучшить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных [1].

В настоящее время в качестве терапии первой линии у пациентов с ПЛК применяют схему R-СНОР. 5-летняя ВБП достигает 90 % у больных с локальной

(IE) стадией и уменьшается до 30–40 % у пациентов со множественным поражением костей и такими факторами неблагоприятного прогноза (ФНП), как повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличие В-симптомов, размер опухоли более 6 см [2–7].

Очевидно, что эффективность стандартной иммунохимиотерапии R-СНОР у больных из прогностически неблагоприятной подгруппы ПЛК недостаточна. Руководствуясь положительными результатами применения высокодозной химиотерапии при таких агрессивных опухолях, как лимфома Беркитта, ДВКЛ желудка, анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома и др. [8–11], мы решили оценить эффективность эскалации противоопухолевого лечения в первой линии у больных ПЛК. Таким образом, с 2006 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было начато проспективное исследование ПЛК. По результатам



**Рис. 1.** Алгоритм выбора программы лечения больных с первичной ДВКЛ костей (описание схем химиотерапии см. в табл. 1) ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФНП — факторы неблагоприятного прогноза.

**Fig. 1.** Decision-making algorithm for treatment of primary bone DLBCL (for chemotherapy regimens, see Table 1) ДВКЛ — diffuse large B-cell lymphoma; ФНП — poor prognostic factors.

промежуточного анализа была показана высокая эффективность интенсивной иммунохимиотерапии у больных с ФНП [12, 13]. В настоящей статье мы представляем долгосрочные результаты проведенного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии включения

Критериями включения в исследование были: 1) возраст 16 лет и старше; 2) подтвержденный диагноз ДВКЛ; 3) поражение минимум одной кости без отдаленных нодальных/висцеральных очагов, допускалось поражение регионарных лимфатических узлов и мягких тканей; 4) обследование, обязательно включавшее КТ грудной клетки и брюшной полости, биопсию костного мозга; 5) отсутствие ВИЧ-1.

Стадию заболевания определяли в соответствии с модифицированной классификацией Ann Arbor для экстранодальных лимфом: IЕ стадия — поражение одной кости; IIЕ стадия — поражение одной кости и регионарных лимфатических узлов; IVЕ стадия — поражение более одной кости.

Поражение окружающих мягких тканей допускалось при любой стадии. Генерализованное вовлечение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III стадия) и/или костного мозга служило критерием исключения ПЛК [6, 14].

### Лечение

Выбор противоопухолевого лечения осуществлялся в соответствии с разработанным алгоритмом и учетом стадии опухоли, других ФНП, а также возраста пациентов (рис. 1). К ФНП относили большой размер опухоли, В-симптомы, повышение активности ЛДГ.

Лечение по программе mNHL-BFM-90 ( $\pm$  ритуксимаб) проводилось пациентам с первичной ДВКЛ костей выше IЕ стадии независимо от наличия или отсутствия других ФНП и больным с IЕ стадией в сочетании с ФНП. Наиболее интенсивный вид программы, включавший блок См с высокодозными метотрексатом и цитарабином (ротулирующие курсы Ад/См), осуществлялся у больных до 55 лет с выше IЕ стадией. Пациентам до 55 лет с IЕ стадией в сочетании с ФНП проводили 4–6 ротулирующих курсов Ад/В.

Пациентам старше 55 лет с IIЕ, IVЕ стадиями назначали 4–6 ротулирующих курсов Ад/В по программе mNHL-BFM-90 или EPOCH/HMA. Больным без ФНП проводили полихимиотерапию по схеме СНОР или EPOCH ( $\pm$  ритуксимаб).

Схемы лечения и дозы препаратов представлены в табл. 1. Всего проводилось 4–6 курсов противоопухолевой терапии. Пациентам с локальной стадией выполняли консолидирующую ЛТ.

Эффективность терапии оценивали в соответствии с критериями IWS (International Workshop to Standardize Response Criteria) [15]. Для оценки результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) после лечения использовались пересмотренные международные критерии ремиссии для злокачественных лимфом [16–18]. Токсичность противоопухолевого ле-

Таблица 1. Схемы противоопухолевого лечения

Препараты	Дозы	Дни
<b>Блок Ад</b>		
Ифосфамид	800 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1–5-й
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 ч	1-й
Винкристин	2 мг в/в струйно	1-й
Доксорубин	50 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	3-й
Цитарабин	150 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки	4–5-й
Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	4–5-й
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в	1–5-й
<b>Блок В</b>		
Циклофосфамид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1–5-й
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 ч	1-й
Винкристин	2 мг в/в струйно	1-й
Доксорубин	25 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	4–5-й
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в	1–5-й
<b>Блок См</b>		
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 ч	1-й
Винбластин	10 мг в/в струйно	1-й
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки	2–3-й
Этопозид	150 мг/м <sup>2</sup> в/в	3–5-й
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в	1–5-й
<b>EPOCH</b>		
Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 24 ч	1–4-й
Доксорубин	10 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 24 ч	1–4-й
Винкристин	0,5 мг в/в капельно за 24 ч	1–4-й
Преднизолон	750 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	5-й
<b>HMA</b>		
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 24 ч: первые 200 мг/м <sup>2</sup> за 2 ч, оставшиеся 800 мг/м <sup>2</sup> за 22 ч	1-й
Цитарабин	3000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 2 ч 2 раза в сутки через 12 ч (4 введения)	2–3-й

чения определяли по шкале NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) [19].

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили путем построения кривых выживаемости Каплана—Мейера и частотного анализа (с применением точного критерия Фишера). Для расчетов ОВ событием считалась смерть по любой причине, для ВВП — прогрессирование заболевания, рецидив опухоли и смерть по любой причине (время отсчитывалось от даты начала лечения). Для расчетов использовались статистические программы StatView 4 и SAS 9.4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

С 2006 по 2019 г. в исследование было включено 33 пациента (66 мужчин и 17 женщин, соотношение мужчин/женщин 1:1) в возрасте 16–78 лет (медиана 44 года). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

У всех 33 пациентов диагноз ДВКЛ был верифицирован на основании морфоиммуногистохимического исследования опухоли (рис. 2 и 3). Цитологическое

Таблица 2. Характеристика пациентов

Показатель	Общая группа, n = 33		Стадия IЕ, n = 13		Стадия IIE–IVE, n = 20		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<b>Пол</b>							
Женщины	17	52	9	69	8	40	0,01
Мужчины	16	48	4	31	12	60	
<b>Возраст</b>							
≤ 55 лет	26	79	10	77	16	80	НЗ
> 55 лет	7	21	3	23	4	20	
Повышение ЛДГ	20	59	4	31	16	76	0,01
Поражение мягких тканей	32	97	13	100	19	95	НЗ
Поражение регионарных лимфатических узлов	14	41	0	0	15	75	0,01
Размер опухоли ≥ 6 см	23	71	8	62	15	75	НЗ
<b>Статус по IPI</b>							
≤ 2 баллов	17	51	13	100	4	20	0,003
> 2 баллов	16	49	0	0	16	80	
<b>Иммунофенотип</b>							
GCB	15	68	6	67	9	69	НЗ
Non-GCB	7	32	3	33	4	33	НЗ
<b>BCL2</b>							
BCL2+	11	52	3	50	8	53	НЗ
BCL2–	10	48	3	50	7	47	НЗ
<b>CD10</b>							
CD10+	6	25	3	30	3	21	НЗ
CD10–	18	75	7	70	11	79	НЗ
<b>Зоны поражения костей</b>							
Туловище	40	71	10	77	30	70	НЗ
Конечности	16	29	3	23	13	30	
<b>Клинические признаки</b>							
Боль	29	88	11	85	18	90	НЗ
Пальпируемая опухоль	24	73	8	62	16	80	НЗ
В-симптомы	15	45	0	0	14	70	0,01
Переломы	5	15	4	31	1	5	НЗ
Статус по шкале ECOG ≥ 2 баллов	21	62	3	23	18	90	0,01
<b>Локализация опухоли</b>							
Череп	4	7	1	7	3	7	НЗ
Позвоночник	8	13	2	15	6	14	НЗ
Кости таза	11	19	0	0	11	26	0,01
Верхняя челюсть	9	16	5	38	4	8	НЗ
Нижняя челюсть	3	6	2	18	1	2	НЗ
Бедренная кость	6	11	1	7	5	12	НЗ
Кости голени	5	9	0	0	5	12	НЗ
Плечевая кость	4	7	2	15	2	5	НЗ
Ребра	2	4	0	0	2	5	НЗ
Лопатка	3	6	0	0	3	7	НЗ
Грудина	1	2	0	0	1	2	НЗ

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IPI — международный прогностический индекс; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; НЗ — статистически незначимо.

исследование выполнено у 14 (42 %) пациентов. Определение иммуногистохимических подгрупп в соответствии с алгоритмом С.Р. Hans [20] было возможно у 22 больных, из них у 15 (68 %) установлен GCB-тип ДВКЛ и у 7 (32 %) — non-GCB-тип (рис. 4).

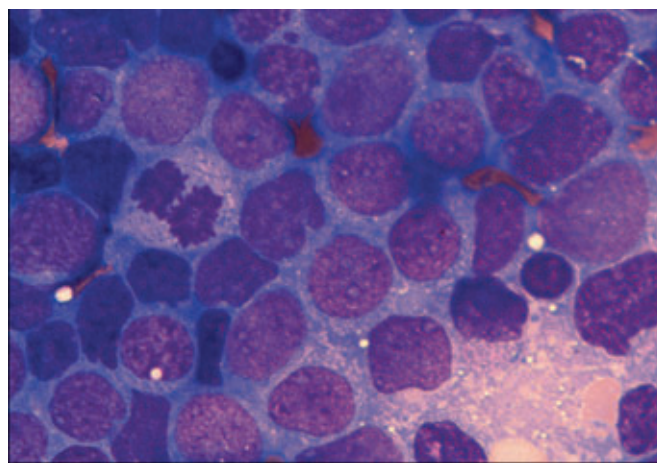


Рис. 2. Больная Е., 49 лет. Отпечаток биоптата опухоли бедренной кости: атипичные клетки крупных размеров с широкой цитоплазмой, выраженным полиморфизмом, ядрами неправильной формы с нежным хроматином. Встречаются фигуры митозов (×100, иммерсия)

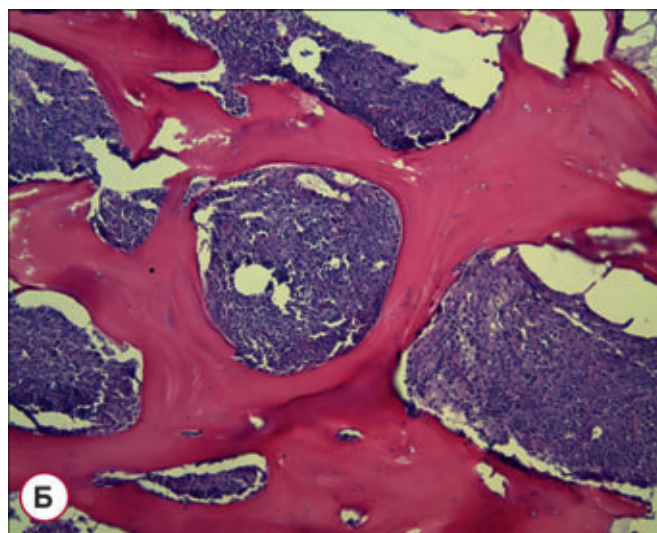
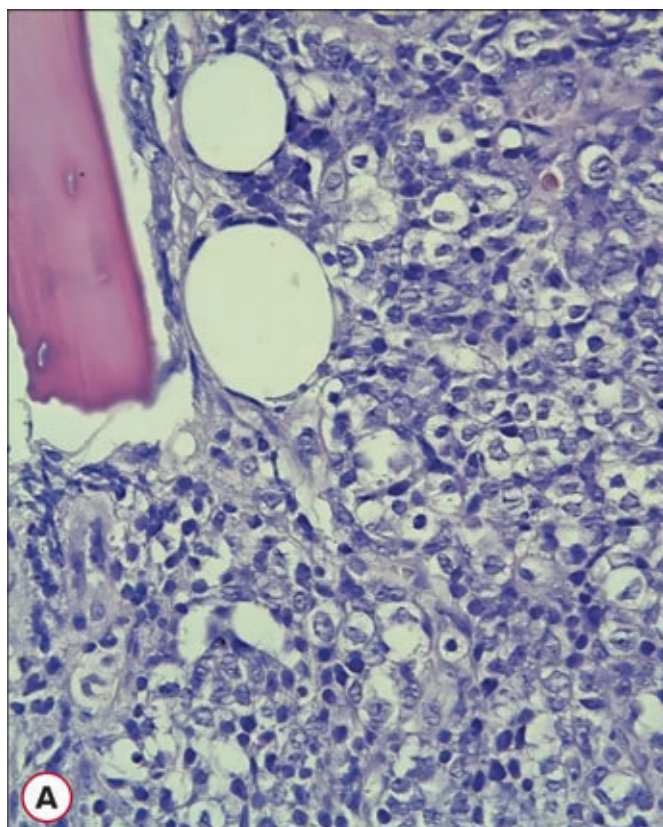
Fig. 2. Female patient E., aged 49 years. Femur tumor biopsy imprint: atypical large cells with broad cytoplasm, pronounced polymorphism, irregular-shaped nuclei with delicate chromatin. Occasional mitotic figures (×100, immersion)

Основными симптомами заболевания были боль и опухолевая деформация пораженной области. Повышение активности ЛДГ и В-симптомы (лихорадка, потливость, потеря массы тела) выявлялись примерно у половины пациентов. Среди всех локализаций опухоли наиболее частыми были кости таза (19 %), верхняя челюсть (16 %) и позвоночник (13 %). Патологические переломы выявлены у 5 (15 %) больных с локализацией опухоли в диафизах длинных трубчатых костей или позвоночнике. У 3 больных перелом возник до начала лечения, а у 2 других — непосредственно после него, в период активизации.

По данным инструментальных методов обследования (КТ, МРТ) выявлялись распространенные зоны патологических изменений в костях и мягких тканях в пораженной области (рис. 5 и 6). У 2 (6 %) больных изменения на КТ отсутствовали (ложноотрицательные результаты КТ). У 32 (97 %) пациентов отмечались поражение мягких тканей и большой (> 6 см) размер опухоли (n = 23; 71 %). Обычно наблюдалось сочетание указанных двух признаков.

До лечения ПЭТ выполнена 22 пациентам (у 10 — ПЭТ, у 12 — ПЭТ-КТ). После стандартного обследования (до проведения ПЭТ) у 12 из этих 22 пациентов была установлена IЕ стадия, у 3 — IIE стадия, у 7 — IVE стадия (рис. 7). По данным ПЭТ дополнительные очаги опухоли обнаружены у 5 больных. Таким образом, после проведения ПЭТ IЕ стадия была установлена у 7 больных, IIE стадия — у 3 и IVE стадия — у 12.

После проведенного комплексного обследования группу с первичной ДВКЛ костей IЕ стадии составило 13 (40 %) пациентов, а группу выше IЕ стадии — 20 (60 %) (см. табл. 2). При сравнении этих двух групп оказалось, что пациенты с генерализованной опухолью были моложе: медиана возраста 40,7 vs 50,6 в группе ДВКЛ костей выше IЕ vs IЕ стадия соответственно. Кроме того, в группе ДВКЛ костей выше IЕ

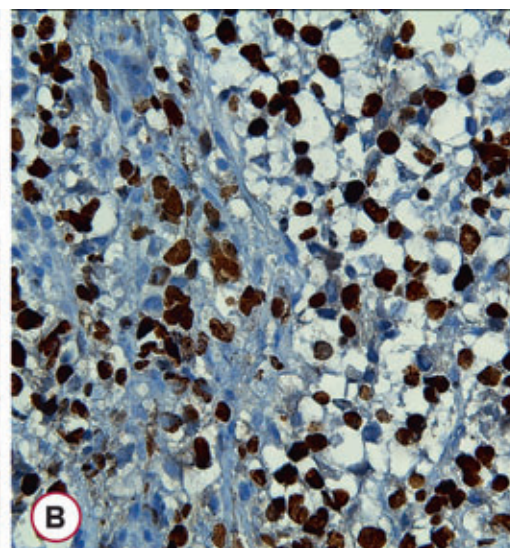
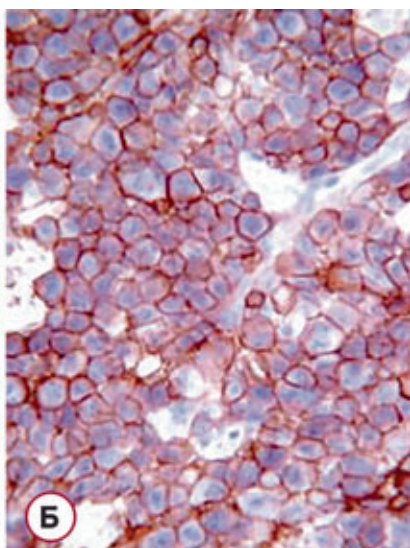
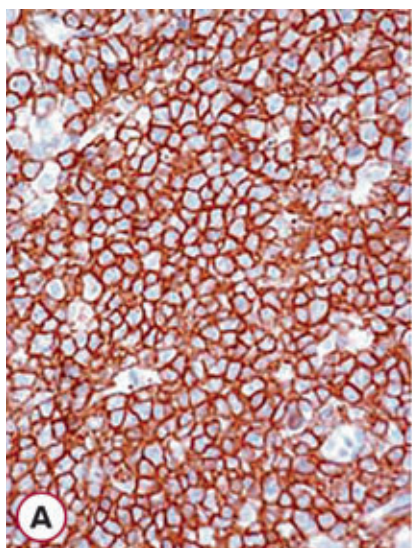


**Рис. 3.** Больной Ч., 62 года:

А — биоптат грудины: диффузная пролиферация крупных лимфоидных клеток с морфологией центробластов и иммунобластов (×40); Б — биоптат подвздошной кости: костномозговые полости заполнены крупными лимфоидными клетками (×10)

**Fig. 3.** Patient Ch., aged 62 years:

А — sternum biopsy: diffuse proliferation of large lymphoid cells with centroblastic and immunoblastic morphology (×40); Б — iliac bone biopsy: bone marrow cavities are filled with lymphoid cells (×10)



**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование. При реакции с антителами к (А) CD20, (Б) LSA определяется мономорфная интенсивная мембранная экспрессия опухолевыми клетками (×40). (В) При реакции с антителами к Ki-67 определяется высокий уровень пролиферативной активности — ядерная реакция в большинстве атипичных клеток (×40)

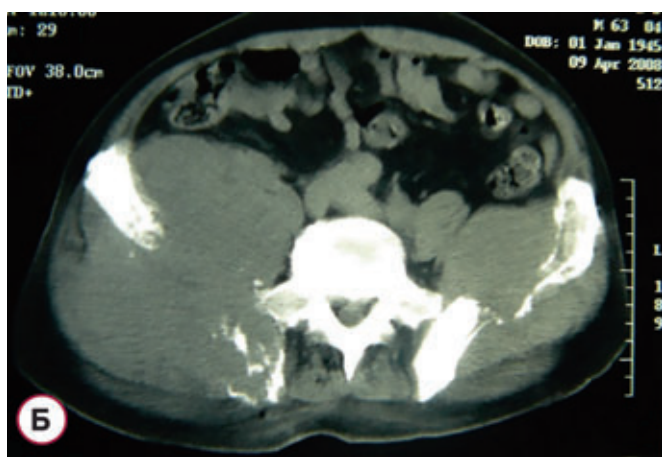
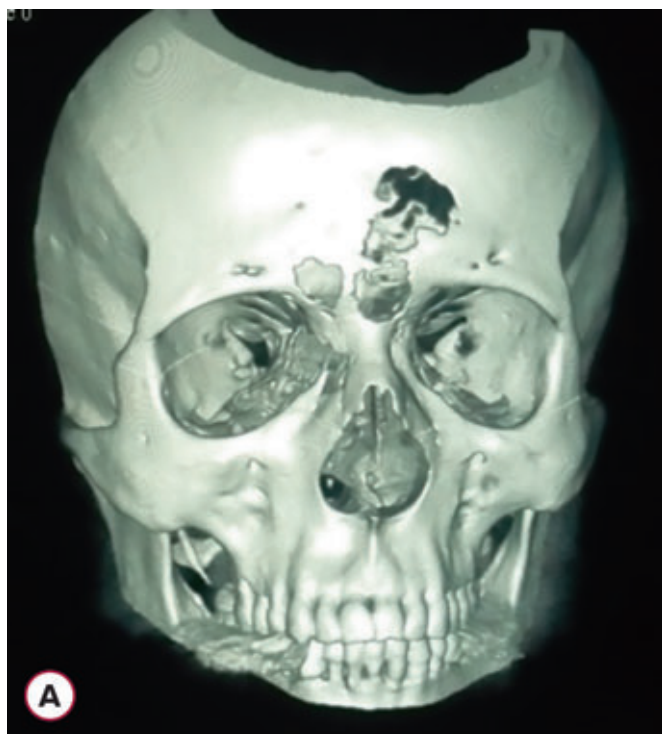
**Fig. 4.** Immunohistochemical assay. (A) CD20 antibody assay, (B) LSA reveals monomorphic intensive membrane expression by tumor cells (×40). (B) Ki-67 antibody assay reveals high proliferative activity, i.e. nuclear reaction is observed in most atypical cells (×40)

стадии преобладали мужчины (соотношение мужчин/женщин 1,6:1), а в группе с IЕ стадией — женщины (соотношение мужчин/женщин 1:3,2).

У 90 % больных ДВКЛ костей выше IЕ стадии общее состояние было тяжелым (статус по шкале ECOG  $\geq 2$  баллов), симптомы интоксикации (В-симптомы) и повышение активности ЛДГ выявлялись у 70 и 76 % пациентов соответственно. У большинства больных с локальной IЕ стадией, на-

против, общее состояние было удовлетворительным, В-симптомы никогда не встречались, а активность ЛДГ была повышена только у  $1/3$  из них. Следует отметить, что в среднем активность ЛДГ у больных с ДВКЛ костей выше IЕ стадии в 3 раза превышала таковую у пациентов с локальной стадией. Все указанные различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимые отличия также наблюдались при распределении пациентов по группам риска



**Рис. 5.** (А) Больной З., 50 лет. КТ (3D-реконструкция костей черепа): очаги деструкции в области лобных костей, преимущественно слева. (Б) Больной Ч., 62 года. КТ костей таза: распространенная деструкция костей таза в сочетании с мягкоткаными объемными образованиями

**Fig. 5.** (A) Patient Z., aged 50 years. CT (3D reconstruction of cranial bones): aggressive lesions in frontal bones, mainly on the left. (B) Patient Ch., aged 62 years. CT of pelvic bones: advanced pelvic bone destruction in combination with soft-tissue mass lesions

в соответствии со шкалой международного прогностического индекса (IPI). Все пациенты с ДВКЛ костей IЕ стадии относились к группе низкого риска (IPI 1–2 балла), в то время как 80 % больных ДВКЛ костей выше IЕ стадии имели высокий риск (IPI 3–4 балла).

### Лечение

Хирургическое удаление опухоли проведено у 8 (24 %) больных. Из них у 3 пациентов показанием к операции послужило развитие синдрома компрессии спинного мозга опухолью, локализованной в позвонках, у 5 пациентов имел место ошибочный диагноз нелимфоидной опухоли. У прооперированных пациентов отмечено прогрессирование опухоли в срок

от 2 нед. до 2 мес. после резекции. Обращало на себя внимание, что всем пациентам предоперационный диагноз (остеосаркома, саркома Юинга, остеомиелит и др.) устанавливался только на основании данных клинической картины, рентгенографии, КТ и МРТ без предварительной биопсии.

Все 33 пациента в нашем исследовании получали лекарственное противоопухолевое лечение, из них 24 — без ЛТ, а 9 — комбинированную химиолучевую терапию.

В соответствии с дизайном исследования 27 больным проведена терапия по программе mNHL-BFM-90, из них 18 больных имели ДВКЛ > IЕ стадии и 9 — IЕ стадию с ФНП (см. рис. 1). У 21 (78 %) больного программа включала ритуксимаб.

4 больным с первичной ДВКЛ костей IЕ стадии без ФНП проведено по 6 курсов терапии по схеме СНОР, из них в 2 случаях с включением ритуксимаба.

2 пациентки старше 55 лет с первичной ДВКЛ костей выше IЕ стадии с ФНП получили 4–6 курсов терапии по программе R-ЕРОСН/R-НМА.

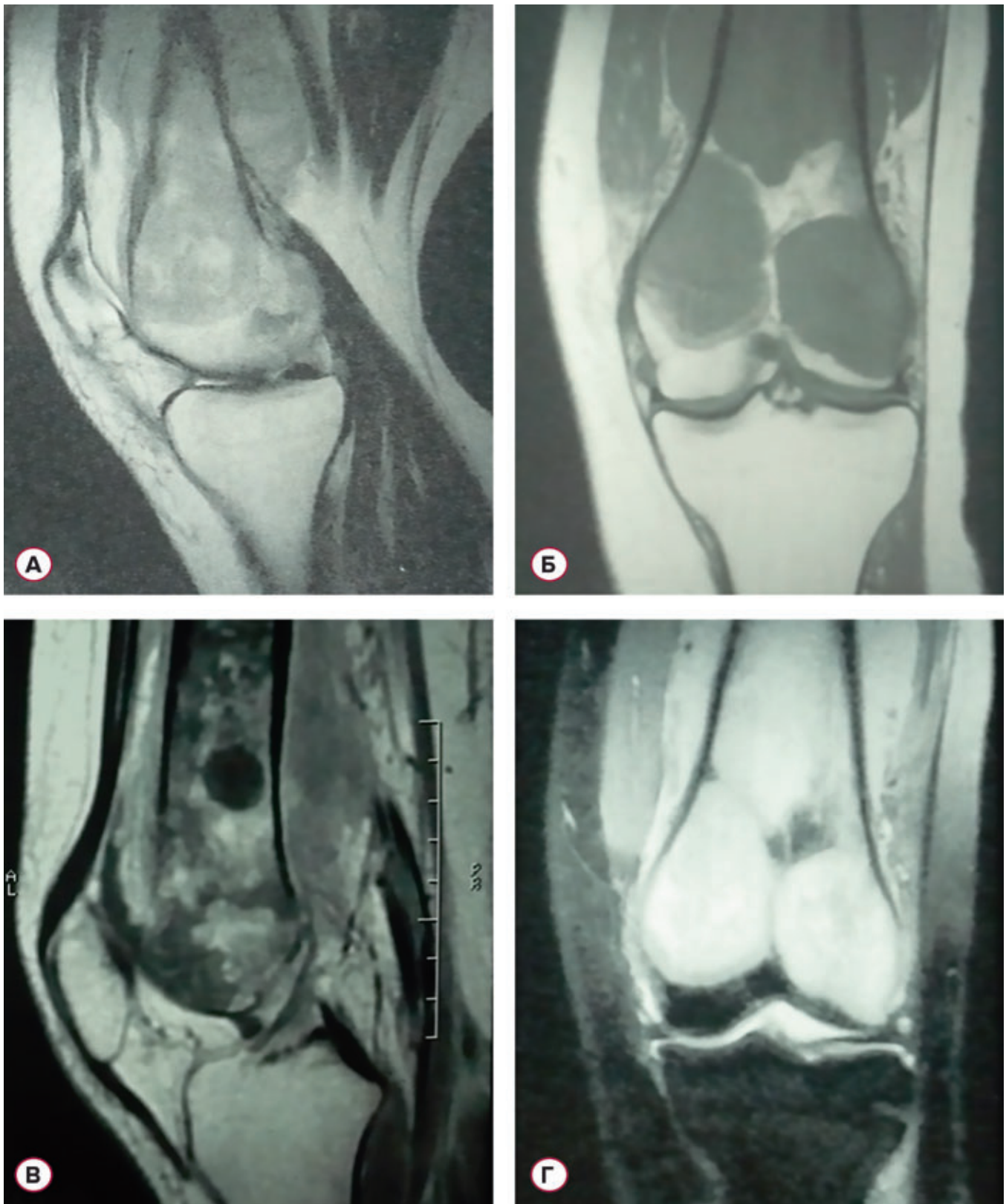
Профилактика нейрорлейкоза проводилась 24 (89 %) больным из группы mNHL-BFM-90 и 1 пациентке, получавшей ЕРОСН/НМА. Патологических изменений состава спинномозговой жидкости не выявлено ни у одного из этих больных.

В результате проведенного лечения у всех пациентов наблюдалась стойкая регрессия клинико-лабораторных признаков заболевания (исчезновение боли, В-симптомов, нормализация ЛДГ). Однако по данным КТ, МРТ у 82 % больных от курса к курсу сохранялись патологические изменения в костях, в то время как поражение мягких тканей и регионарных лимфатических узлов обычно быстро регрессировало. Таким образом, в соответствии со стандартными критериями ответ на противоопухолевое лечение у больных в нашем исследовании был следующим: полная ремиссия достигнута у 6 (18 %) больных, частичная ремиссия — у 28 (82 %), общий ответ — у 33 (100 %). У 21 (63 %) пациента была проведена оценка метаболического ответа на лечение. ПЭТ-отрицательные ремиссии установлены у 12 (57 %) больных, из них у 11 с частичной ремиссией по данным КТ/МРТ.

Медиана наблюдения в группе из 27 пациентов, получавших лечение по программе mNHL-BFM-90, составила 100 мес. (диапазон 6–154 мес.); 5-летние ОВ и ВВП — 92 % (рис. 8). Включение ритуксимаба в курсы интенсивной противоопухолевой терапии, а также проведение консолидирующей ЛТ не влияли на показатели выживаемости. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий 5-летней ОВ в группах с различными стадиями заболевания (рис. 9).

4 пациента, получавшие лечение по схеме СНОР/R-СНОР, остаются под наблюдением без признаков рецидива 10, 23, 50 и 38 мес. соответственно. 2 больных после терапии по программе R-ЕРОСН/R-НМА также остаются под наблюдением в ремиссии в течение 32 и 59 мес. соответственно.

У 2 (7 %) пациентов, получавших терапию по программе mNHL-BFM-90, развились рецидивы опухоли через 6 и 14 мес. после окончания лечения соответственно. Все больные с рецидивами умерли на фоне резистентного течения заболевания (табл. 3).

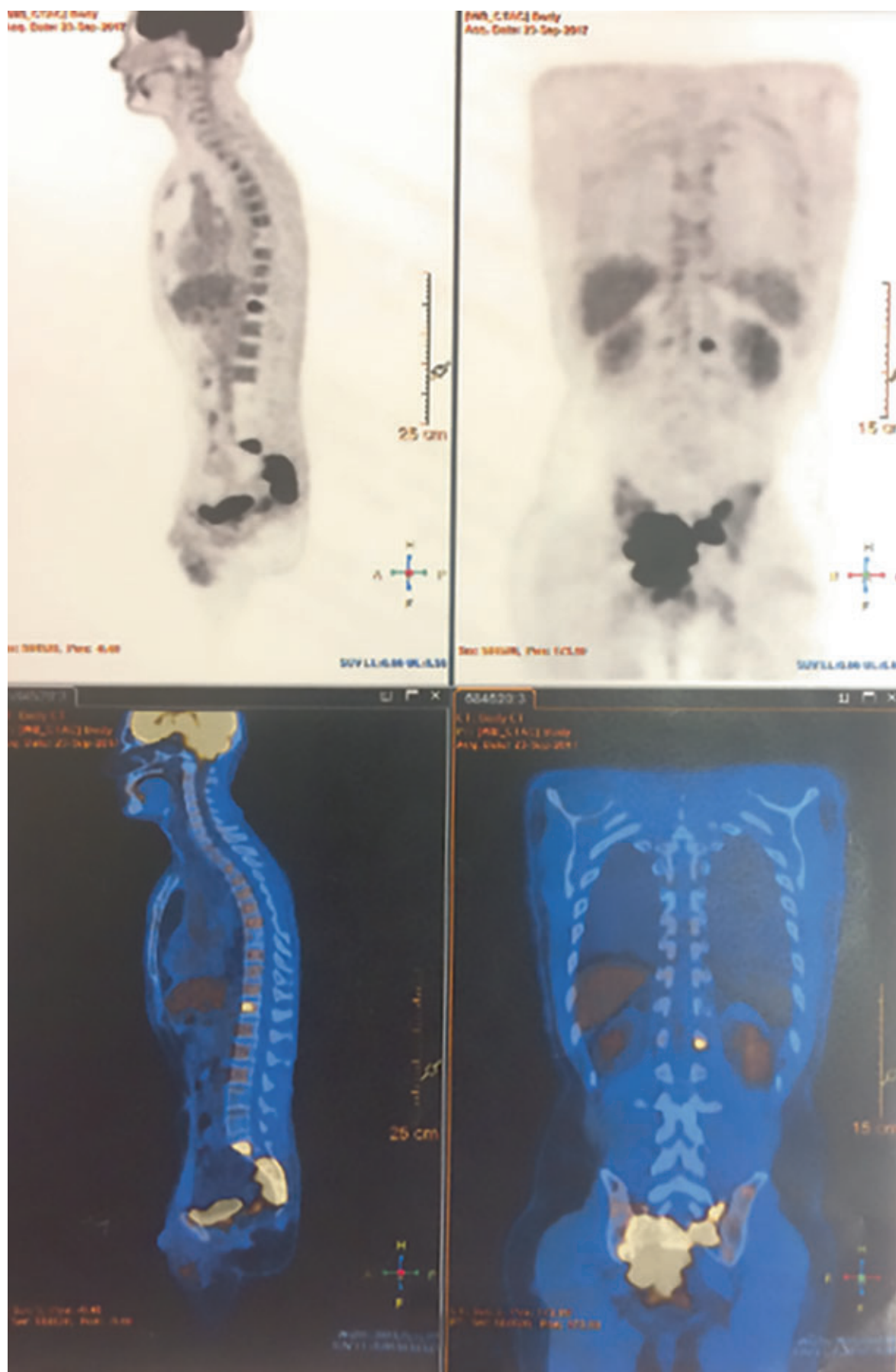


**Рис. 6.** Больная К., 26 лет. МРТ коленного сустава:

А — T2-взвешенные изображения: зоны неоднородного изоhipеринтенсивного МР-сигнала в области дистального метаэпифиза; Б — T1-взвешенные изображения: зоны гипointенсивного МР-сигнала, накапливающие контрастный препарат (В); Г — изображения с подавлением сигнала от жира: повышение МР-сигнала от указанных патологических изменений

**Fig. 6.** Female patient K., aged 26 years. Knee joint MRI:

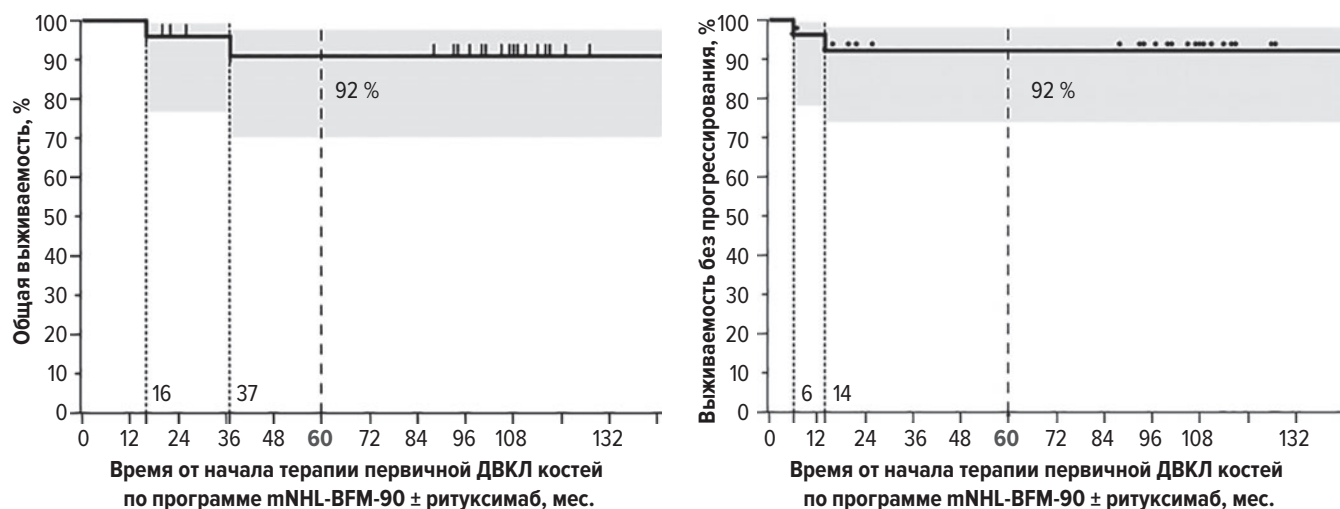
А — T2-weighted images: zones of inhomogeneous isohyperintense MR-signal in the area of distal epiphyseal cartilage; Б — T1-weighted images: contrast-enhancing zones of hypointense MR-signal (В); Г — images with fat suppression: enhancement of MR-signal related to the specified lesions



**Рис. 7.** Больной К., 33 года. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Деструкция крестца с мягкотканым компонентом с признаками распространения в крестцовый канал, вовлечением мышц (правых грушевидной и внутренней запирательной), мезоректальной фасции ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  25,5), очаги деструкции в теле  $\text{Th}_{\text{XII}}$  ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  8,06),  $\text{L}_1$  ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  7,21)

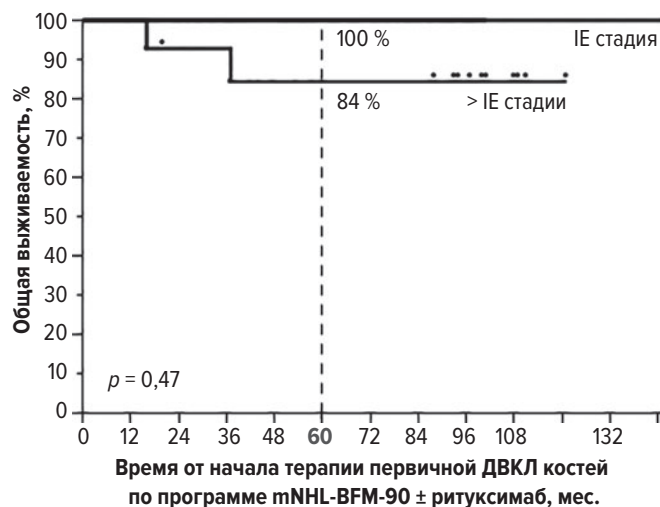
**Fig. 7.** Patient K., aged 33 years. PET-CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG. Destruction of sacrum with a soft-tissue invasion and signs of spreading into sacral canal, muscle involvements (right piriformis muscle and obturator internus muscle), mesorectal fascia ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  25.5), and destruction lesions in  $\text{Th}_{12}$  ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  8.06),  $\text{L}_1$  ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  7.21)





**Рис. 8.** Общая и выживаемость без прогрессирования больных с первичной ДВКЛ костей, получавших лечение по программе mNHL-BFM-90 ± ритуксимаб ( $n = 27$ ): 5-летние ОВ и ВБП составили 92 % (медиана наблюдения — 100 мес.)

**Fig. 8.** Overall and progression-free survival of patients with primary bone DLBCL treated with mNHL-BFM-90 ± rituximab ( $n = 27$ ): 5-year OS and PFS were 92 % (median follow-up of 100 months)



**Рис. 9.** Общая выживаемость больных с первичной ДВКЛ костей ( $n = 27$ ), получавших лечение по программе mNHL-BFM-90 ± ритуксимаб, в группах с различными стадиями заболевания: 5-летняя ОВ составила 100 % в группе IE стадии vs 84 % в группе > IE стадии (95%-й доверительный интервал 50–95 %). Статистически значимого различия ОВ в группах с различными стадиями заболевания не выявлено ( $p = 0,47$ , лог-ранговый и Уилкоксона тесты)

**Fig. 9.** Overall survival of patients with primary bone DLBCL ( $n = 27$ ) treated with mNHL-BFM-90 in the groups with different disease stages: 5-year OS was 100 % in IE stage vs. 84 % in > IE stage (95 % confidence interval 50–95 %). No significant differences in OS were shown between different stages ( $p = 0.47$ , log-rank and Wilcoxon tests)

**Оценка токсичности программы mNHL-BFM-90**

Гематологическая токсичность IV степени отмечена у всех больных после блока См, в 70 % случаев после блока Ад и в 21 % — после блока В. В большинстве случаев период нейтропении сопровождался лихорадкой, что требовало назначения антибактериальной терапии. У 80 % пациентов отмечались признаки мукозита легкой или средней степени тяжести. Заместительная терапия компонентами крови и введение стимуляторов гранулоцитопозеза потребовались всем пациентам. Снижение доз химиопрепаратов имело место у 8 (33 %) больных. Развитие тяжелых осложнений отмечалось только у пациентов старше 50 лет. Летальных исходов, связанных с токсичностью лечения, не наблюдалось. Ни один больной не был снят с протокола лечения.

**Оценка токсичности программы ЕРОСН/НМА**

Гематологическая токсичность III–IV степени (нейтропения, тромбоцитопения) отмечалась у всех больных. Инфекционные осложнения (I–II степени) наблюдались только после курсов НМА. Заместительная терапия компонентами крови и введение стимуляторов гранулоцитопозеза потребовались обоим пациенткам.

После окончания лечения осуществлялся динамический контроль за состоянием всех пациентов. На протяжении всего срока наблюдения у 19 (56 %) больных ПЛК наблюдался хронический болевой синдром и еще у 13 (34 %) — ограничение подвижности в пораженных суставах. Особенно выражены эти

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с рецидивами

Пациент №	Возраст, лет	Стадия	В-симптомы	Повышение ЛДГ	1-я линия терапии mNHL-BFM-90	ЛТ	R	ЧР	ПЭТ после лечения	Локализация при рецидиве
1	44	IV	Да	Да	АдВАдВАдВ	Нет	Нет	Да	Нет	Кости
2	56	IV	Да	Да	АдВАдВ	Нет	Да	Да	Да	ЦНС (интратумор)

R — ритуксимаб; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия; ЧР — частичная ремиссия.

жалобы у больных, перенесших оперативное лечение по поводу опухоли. Пациенты с поражением костей лицевого скелета и получившие ЛТ, в дальнейшем страдали от сухости слизистых, рецидивов ринита и синусита.

2 пациентам 44 и 67 лет через 12 и 59 мес. после окончания лечения соответственно выполнены операции тотального эндопротезирования суставов (тазобедренного, коленного). В первом случае показанием к операции послужило развитие нестабильности коленного сустава из-за удаления опухоли до противоопухолевой терапии, во втором — посттравматической артроз тазобедренного сустава.

У пациентки 55 лет диагностированы переломы костей стопы и плечевой кости через 30 и 90 мес. после окончания лечения соответственно. Оба перелома были в костях, не пораженных опухолью. По данным КТ у больной выявлен остеопороз (вероятно, в постменопаузе). Исследование маркеров костного обмена не проводилось.

У больной К., 26 лет, после хирургического удаления опухоли (окончатая трепанация большеберцовой кости) развился тяжелый свищевой остеомиелит с некротизацией костного аутотрансплантата (рис. 10, А–В). Через 24 мес. после успешной химиотерапии было проведено повторное оперативное вмешательство в два этапа: иссечение рубца со свищами с удалением кортикального трансплантата и пластика дефекта кости икроножным мышечным лоскутом (рис. 10, Г–Ж).

У больного 50 лет через 12 мес. после окончания терапии по поводу ПЛК была диагностирована вторая опухоль (умеренно дифференцированный светлоклеточный рак почки) и проведена нефрэктомия. Больной остается под наблюдением в течение 97 мес.

У пациента 32 лет через 72 мес. после окончания противоопухолевого лечения был установлен общий переменный иммунодефицит. В настоящее время пациент получает заместительную терапию иммуноглобулином.



**Рис. 10.** Больная К., 26 лет. (А) Внешний вид пораженной конечности после окончатой трепанации (объяснение в тексте). МРТ правой голени: опухоль большеберцовой кости, которая кольцевидно охватывает ее и распространяется вдоль всего диафиза. Наряду с этим имеется диффузная инфильтрация костного мозга. (Б, В) Визуализируется трансплантат, который отстоит от краев кости на 2 мм с каждой стороны. (Г) Внешний вид и (Д) МРТ пораженной конечности после противоопухолевой терапии: признаки послеоперационного остеомиелита (2 свищевых хода, периостит, секвестрация трансплантата). Внешний вид пораженной конечности через (Е) 1 и (Ж) 2 мес. после реконструктивной операции

**Fig. 10.** Female patient K., aged 26 years. (А) Clinical photograph of the lower leg after fenestrate trepanation (for explanation, see the text). MRI of the right tibia: the tumor has a ring-like shape and spreads along the tibial shaft. Diffuse bone marrow infiltration is observed. (Б, В) A transplant is visualized which is spaced 2 mm away from the bone edges on each side. (Г) Clinical photograph of the lower leg and (Д) MRI scan after antitumor treatment: signs of postoperative osteomyelitis (2 fistulas, periostitis, and transplant sequestration). Clinical photograph of the lower leg (Е) 1 month and (Ж) 2 months after reconstructive surgery

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение костей при лимфатических опухолях встречается часто, у 16–20 % больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Однако обычно это вторичное вовлечение костей при распространенных стадиях опухоли, в то время как первичная лимфома костей — это очень редкая опухоль, составляющая не более 3 % всех злокачественных новообразований костей у взрослых и 2 % всех НХЛ [1]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2017 г. диагноз ПЛК устанавливается при поражении одной или нескольких костей без вовлечения других органов и отсутствии генерализованной лимфаденопатии [1, 21].

Закономерно, что из-за редкости данной патологии исследований, посвященных ПЛК, проводится мало. Все крупные работы основаны на метаанализе ретроспективного материала за длительный промежуток времени. Например, в работе M.L. Ostrowski и соавт. [5] анализируются данные о ПЛК за 75 лет, в исследовании IELSG-14 — за 25 лет из 32 клиник в 14 странах [21].

Основные принципы диагностики и терапии ПЛК в большинстве исследований экстраполируются из общей группы системных лимфатических опухолей, тогда как ПЛК отличается рядом уникальных клинических и диагностических особенностей [22].

Наша работа является одним из немногих проспективных исследований, в котором проанализированы особенности ПЛК на достаточной выборке больных, получивших обследование и лечение в соответствии с единой программой в одном медицинском исследовательском центре.

По данным литературы, ПЛК чаще встречается в возрасте 50–70 лет с преобладанием мужчин (соотношение мужчин/женщин 1,8:1) [23–26]. В нашем исследовании у пациентов мужского пола почти в 2 раза чаще выявлялась распространенная стадия опухоли, в то время как 70 % пациентов с IЕ стадией были женщины. Возможно, это связано тем, что пациенты мужского пола позже обращались за медицинской помощью: в среднем длительность анамнеза у мужчин составила 7,5 vs 4,5 мес. у женщин.

В целом основные клинические характеристики больных не отличались от данных в других опубликованных работах. При распределении больных на две группы в зависимости от стадии было установлено, что у пациентов с многоочаговым поражением костей значимо чаще выявлялись признаки агрессивного течения опухоли. Отмечались В-симптомы, высокая активность ЛДГ, состояние большинства этих больных на момент начала лечения расценивалось как тяжелое (ECOG  $\geq$  2 баллов).

В отличие от других опухолей костей при ПЛК оперативное вмешательство должно ограничиваться открытой биопсией. Доказано, что 5-летняя ОВ у пациентов, которым до лекарственной противоопухолевой терапии проведена резекция опухоли, даже меньше, чем у неоперированных больных, — 54 vs 68 % [3, 27]. Действительно, в нашем исследовании у всех пациентов резекция кости оказалась неэффективной: на-

блюдался быстрый рост опухоли в зоне проведенного вмешательства (включая мягкие ткани).

ДВКЛ костей является химиочувствительной опухолью. Поэтому с середины 70-х годов прошлого века стандартом лечения ПЛК стала системная лекарственная противоопухолевая терапия (табл. 4). В настоящее время применяется схема СНОР. В общей группе первичной ДВКЛ костей лечение по данной программе позволяет достичь длительных ремиссий примерно у 60 % пациентов. Одним из ведущих факторов прогноза, определяющим эффективность стандартной терапии, считается стадия заболевания. До 85 % рецидивов ПЛК развиваются у больных со множественным поражением костей. Кроме того, к значимым ФНП относятся повышение активности ЛДГ, большой размер опухоли и В-симптомы [28].

ПЛК локальной IЕ стадии отличается более благоприятным прогнозом среди первичных экстракостальных ДВКЛ: 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составляет 90–95 % [3, 21, 26, 29–33], тогда как в группе больных с IIE и IVE стадиями ЛТ неэффективна, а лечение по схеме СНОР/R-СНОР позволяет добиться не более 50 % 5-летней ВВП. В ситуации, когда распространенная стадия сочетается с другими ФНП, 5-летняя ВВП снижается до 20–30 % [23, 34–38]. Интересно, что в отличие от ДВКЛ при первичной ДВКЛ костей выживаемость у больных с IIE и IVE стадиями сходная [6].

Еще одним значимым прогностическим фактором в большинстве работ по изучению ПЛК оказался возраст больных на момент диагностики. Так, в группе пациентов старше 60 лет ОВ и ВВП были существенно меньше, чем у молодых больных. Однако очевидно, что значительная часть событий у пожилых пациентов — это летальный исход по причине, не связанной с опухолью. Кроме того, тяжелая переносимость химиотерапии и сопутствующие заболевания, связанные с возрастом, существенно ограничивают врача в выборе возможных вариантов лечения [21, 32, 39–42].

Данные об эффективности ритуксимаба при первичной ДВКЛ костей противоречивы [1]. Например, по сообщению A. Alencar и соавт., включение в схему СНОР ритуксимаба приводит к увеличению эффективности терапии у больных ДВКЛ костей [43]. В ряде других исследований показано отсутствие статистически значимой разницы в ОВ и БРВ при применении схем СНОР и R-СНОР при ПЛК [1, 42, 44–46]. Авторы этих работ даже высказывают предположение о «плохой пенетрации ритуксимаба в костную ткань», об «особом» биологическом подтипе ПЛК, резистентном к ритуксимабу [32, 45]. По нашим данным, включение ритуксимаба в интенсивную программу mNHL-BFM-90 не увеличивало эффективность лечения.

Применение ЛТ при ПЛК в настоящее время также является темой для дискуссии. Установлено, что при распространенном опухолевом поражении (> IЕ стадии) проведение ЛТ неэффективно [47–51]. В то же время у пациентов с локальной IЕ стадией ПЛК даже при применении только ЛТ общий ответ составляет более 80 %. Однако более чем у половины из этих больных в дальнейшем развиваются рецидивы [50, 52, 53]. Проведение консолидирующей ЛТ после хи-

Таблица 4. Лечение первичной лимфомы костей (обзор литературы)

Исследование	Число пациентов (медиана возраста, лет)	Стадия IЕ–IIЕ, %	Общий ответ, %	ХТ +				ОВ, % (годы)	ВБП, % (годы)
				ХТ, %	ЛТ, %	ЛТ, %	R, %		
Dosoretz et al., 1982 [66]	30 (58)	100	НД	0	12	76	0	63 (5)	40 (5)
Ostrowski et al., 1986 [5]	261 (45)	68	НД	6	22	63	0	53 (10)	НД
Ueda et al., 1989 [7]	34 (56)	44	НД	26	41	10	0	75 (5) — I стадия 50 (5) — II стадия	НД
Rathmell et al., 1992 [67]	27 (53)	100	НД	0	33	56	0	40 (10)	39 (10)
Baar et al., 1994 [23]	17 (36)	88	94	30	64	6	0	77 (3)	77 (3)
Dudey et al., 1997 [68]	45 (52)	100	НД	9	80	11	0	63 (10)	60 (10)
Fidias et al., 1999 [3]	37 (41)	100	100	0	100	0	0	87 (10)	73 (10)
Gianelli et al., 2002 [69]	28 (51)	100	НД	20	74	3	0	78 (4)	75 (4)
Lewis et al., 2003 [4]	28 (45)	71	НД	36	50	14	0	60 (6)	46 (6)
Zinzani et al., 2003 [70]	52 (58)	79	90	16	63	21	90	84 (9)	68 (9)
Bayrakci et al., 2001 [71]	20 (48)	70	65	35	65	0	0	НД	78 (НД) — I стадия 16 (НД) — IV стадия
Marshall et al., 2002 [49]	28 (52)	100	100	0	68	32	НД	53 (10)	48 (10)
Barbieri et al., 2004 [47]	77 (42)	100	95	0	87	13	0	88 (15)	76 (15)
Horsman et al., 2006 [72]	37 (55)	100	57	16	38	41	0	64 (НД)	50 (10)
Ramadan et al., 2007 [6]	131 (63)	46	84	44	48	8	21	41 (10)	40 (10)
Catlett et al., 2008 [73]	30 (49)	70	НД	16	71	10	40	73 (5)	НД
Heyning et al., 2009 [74]	60 (48)	62	56	НД	58	8	НД	61 (5)	46 (5)
Jawad et al., 2010 [75]	1500 (НД)	69	НД	НД	НД	НД	НД	58 (5)	НД
Alencar et al., 2010 [43]	53 (52)	77	85	12	62	21	37	100 (4)	83 (4)
Nasiri et al., 2011 [76]	28 (41)	75	НД	30	66	3	0	62 (5)	НД
Christie et al., 2011 [77]	31 (55)	68	96	0	100	0	19	90 (5)	64 (5)
Cai et al., 2012 [78]	116 (50)	100	91	13	75	12	3	76 (5)	62 (4)
Kim et al., 2012 [44]	33 (40)	39	88	48	52	0	39	75 (4)	НД
Messina et al., 2014 [21]	37 (53)	0	92	35	0	65	0	74 (5)	56 (5)
Ventre et al., 2014 [79]	161 (55)	100	91	8	14	78	0	75 (5)	68 (5)
Jamshidi et al., 2015 [80]	61 (33,4)	100	НД	0	100	0	0	89 (5)	78 (5)
Hayase et al., 2015 [32]	17 (60)	35,3	82	52,9	5,9	41,2	76	54,5 (3) — общая группа 45,5 (3) — IV стадия	54,5 (3) — общая группа 34,1 (3) — IV стадия
Tao et al., 2015 [33]	102 (55)	56	81	32	0	68	75	82 (5) — общая группа 70 (5) — IV стадия	80 (5) — общая группа 61 (5) — IV стадия
Zhang, 2016 [42]	61 (45)	44	87,7	39,3	0	60,7	60	53 (5)	47 (5)
Pilorge et al., 2016 [28]	76 (58,5)	25,6	НД	80,3	0	19,7	100	80 (4) — общая группа 70,7 (4) — IV стадия	74,3 (4) — общая группа 63 (4) — IV стадия
Ayed et al., 2018 [81]	32 (53)	68	90	56	0	44	28	63 (5)	НД

R — ритуксимаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЛТ — лучевая терапия; НД — нет данных; ОВ — общая выживаемость; ХТ — химиотерапия.

миотерапии в этой группе пациентов статистически значимо увеличивает 5- и 10-летнюю ОВ и БРВ. В работе американских авторов была проанализирована эффективность ЛТ в большой когорте пациентов с ПЛК (всего 2700 больных) из 17 различных регистров за 37 лет (с 1973 по 2010 г.). В основном это были пациенты с локальными стадиями (86 % с I–II стадией). Оказалось, что у пациентов с ПЛК, получавших лечение до 2000 г. (т. е. преимущественно полихимиотерапия без ритуксимаба), проведение консолидирующей ЛТ статистически значимо увеличивало продолжительность жизни. Напротив, добавление ЛТ в группе больных ПЛК после 2000 г., когда стали использоваться содержащие ритуксимаб схемы противоопухолевой терапии, не давало статистически значимых преимуществ в выживаемости. Авторы делают вывод, что при современных возможностях иммунохимиоте-

рапии область применения консолидирующей ЛТ у больных ПЛК значительно сокращается [54].

В целом можно отметить, что в публикациях, в т. ч. и последних лет, мнения о преимуществах ЛТ диаметрально противоположны. Одни авторы считают, что ЛТ при ПЛК — это устаревший подход к лечению, оправданный только с паллиативной целью. Другие же полагают, что применение ЛТ при локальной стадии ПЛК необходимо и существенно улучшает результаты лечения. По нашим данным, консолидирующая ЛТ после интенсивной лекарственной противоопухолевой терапии не увеличивает эффективность лечения в целом.

Учитывая неудовлетворительные результаты лечения по схеме СНОР/R-СНОР у больных с первичной ДВКЛ костей с ФНП, мы впервые применили интенсивную терапию по программе mNHL-BFM-90 в

этой группе. Данная программа оказалась эффективной у большинства пациентов. Анализ данных долгосрочного наблюдения показал, что более 90 % больных ПЛК из прогностически неблагоприятной группы переживают 5- и 10-летний рубеж без признаков опухоли, что для лимфомы высокой степени злокачественности означает излечение. Ни один из известных ФНП (в т. ч. и стадия заболевания) не оказывал статистически значимого влияния на результаты лечения. Токсичность противоопухолевого лечения у молодых пациентов ( $\leq 55$  лет) была приемлемой, в старшей возрастной группе лечение переносилось значительно тяжелее. При анализе рецидивов после интенсивной противоопухолевой терапии мы выявили, что все рецидивы развились у тех больных с многоочаговым поражением костей, которым мы в силу объективных причин (возраст, сопутствующие заболевания) не могли провести блок См. Мы предположили, что именно лечение высокими дозами метотрексата и цитарабина является одним из ключевых звеньев в преодолении химиорезистентности опухоли. В 2013–2016 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ было проведено клиническое исследование, показавшее высокую эффективность и удовлетворительную переносимость ротирующей схемы ЕРОСН/НМА у больных ДВКЛ старше 55 лет с ФНП, которая предлагалась в качестве альтернативной терапии первой линии для этой группы пациентов [55]. Принимая во внимание новые данные, мы стали применять программу ЕРОСН/НМА, включающую метотрексат и цитарабин в высоких дозах, у всех больных ПЛК с ФНП старше 55 лет.

Оценка результатов лечения при ПЛК является нерешенной проблемой. Элиминацию всех патологических изменений в зоне первичной локализации опухоли при ПЛК удается достичь в редких случаях. Нарушение костной архитектоники может сохраняться длительное время, что и определяет патологические изменения при КТ, МРТ. У пациентов, которым проведено оперативное вмешательство, активные процессы костного ремоделирования, артефакты из-за установленных металлоконструкций еще более осложняют оценку противоопухолевого эффекта. Даже такой современный метод диагностики, как ПЭТ, обладающий высокой чувствительностью при определении поражения костей в период первичного обследования, после проведенной терапии имеет ограниченную диагностическую ценность. Это подтверждается высокой частотой ложноположительных результатов. По данным L. Rigacci и соавт. [57], у 11 (46 %) из 24 пациентов с ПЛК после проведенного лечения сохранялась метаболическая активность в пораженных костях при ПЭТ, что в соответствии с современными критериями должно было бы трактоваться как частичная ремиссия. При этом только у 2 из этих 11 пациентов развился рецидив опухоли [56, 57].

В нашем исследовании только у 18 % больных по данным КТ и МРТ была установлена полная ремиссия, а после проведения ПЭТ частота полных ответов увеличилась до 57 %. Тем не менее почти у половины пациентов после окончания противоопухолевой терапии наблюдались резидуальные изменения по результатам метаболических и/или рентгенологиче-

ских и МР-методов исследования. При этом только у 1 из 10 больных с положительным результатом ПЭТ после лечения развился рецидив опухоли.

Следовательно, при ПЛК не могут применяться общепринятые для лимфом критерии оценки противоопухолевого эффекта и должны учитываться перечисленные особенности и ограничения [6, 16–18, 58–60].

Таким образом, если у пациента с ПЛК после окончания лечения наблюдается исчезновение клинических проявлений (боль, симптомы интоксикации), по данным МРТ и КТ отмечается регрессия поражений мягких тканей, лимфатических узлов при сохраняющихся патологических изменениях в костях, то мы рекомендуем проводить контроль в динамике. По нашим данным, изменения на КТ и МРТ сохраняются у пациентов годами, остаточная метаболическая активность при ПЭТ обычно исчезает в течение 12 мес. после окончания лечения.

Основная часть (90 %) рецидивов при ПЛК развивается в течение 2 лет после окончания противоопухолевого лечения. Несмотря на применение схем второй линии, в т. ч. высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, большинство больных с рецидивами ПЛК умирают от прогрессирования опухоли [6]. При рецидивах/прогрессировании ПЛК обычно также поражаются кости, при этом новые костные очаги появляются в 21 % случаев. Распространение опухоли исключительно в пределах скелета как в дебюте, так и при прогрессировании ПЛК подтверждает эффект «хоуминга», хотя молекулярное и биологическое объяснения этого феномена по-прежнему неизвестны [29, 61, 62]. Данные о частоте поражения ЦНС при рецидивах у больных ПЛК противоречивы. По одним сообщениям, ЦНС поражается в 4 и 0,6 % случаев у больных ДВКЛ с поражением костей и без него соответственно [45, 63].

По данным IELSG-14, поражение ЦНС (чаще по типу нейролейкоза) наблюдалось у 2,5 % больных с локальной I–II стадией ПЛК, у 5 % — с многоочаговой ПЛК и у 2 % — с ДВКЛ и вторичным поражением костей [62].

Профилактика нейролейкоза при ПЛК обычно проводится при анатомической локализации опухоли близко к оболочкам ЦНС (например, при поражении костей черепа, позвонков). У этих пациентов частота диссеминации в ЦНС возрастает до 7 % по сравнению с общей группой ПЛК [62, 64]. Кроме того, опубликованы сообщения о снижении частоты диссеминации в ЦНС при применении иммунохимиотерапии при ДВКЛ [65].

В нашем исследовании рецидивы развились у 2 пациентов, из них у одного наблюдалось поражение ЦНС (вещество головного мозга), а у другого рецидив был локальным в кости. Профилактика нейролейкоза проводилась обоим пациентам.

По нашим наблюдениям, наиболее частыми жалобами, сохраняющимися у пациентов с ПЛК длительное время, являются оссалгия, дисфункция пораженной конечности. Обычно это наблюдается у пациентов с поражением позвоночника, таза, бедренной кости.

Кроме того, мы наблюдали развитие патологических переломов у пациентов с сохраняющейся ремиссией опухоли. По данным литературы, причинами

позднего патологического перелома обычно бывают грубое нарушение нормальной костной архитектоники, остеомиелит после оперативного вмешательства, остеопороз, особенно у пожилых женщин. Еще одним фактором риска позднего патологического перелома является проведение консолидирующей ЛТ в сочетании на индукционном этапе со схемами, включающими высокие дозы кортикостероидов, при большом поле облучения, высокой суммарной дозе ЛТ (> 50 Гр).

В целях профилактики поздних осложнений рационально мониторинг костной плотности, маркеров костного обмена у пациентов из указанных групп риска. При необходимости возможно профилактическое назначение препаратов кальция, витамина D, антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов, ингибиторов RANKL) [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ПЛК можно выделить два типа поражения. Локальная опухоль, которая никогда не дает симптомов интоксикации, отличается местным распространением, незначительными лабораторными изменениями. Второй тип — это многоочаговое поражение кости, что обычно сопровождается яркой клинико-лабораторной картиной. Первый локальный тип отличается исключительно благоприятным прогнозом. При программе R-СНОР длительные ремиссии достигаются практически у всех пациентов. Локальная стадия ПЛК обязательно должна подтверждаться ПЭТ. При многоочаговой ПЛК прогноз существенно хуже, и в этой группе больных терапией выбора являются интенсивные программы лекарственной противоопухолевой терапии. Таким образом, анализ долгосрочных результатов показал, что разработанный нами алгоритм терапии ПЛК, предполагающий стратификацию пациентов с учетом всех значимых факторов риска, позволяет достичь излечения более чем у 90 % больных.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Сбор и обработка данных:** А.К. Смольянинова, Э.Г. Гемджян.

**Предоставление материалов исследования:** Н.Г. Габеева, В.Е. Мамонов, С.А. Татарникова, Л.Г. Горенкова, Д.С. Бадмаджапова, А.М. Ковригина.

**Анализ и интерпретация данных:** А.К. Смольянинова, Э.Г. Гемджян, А.М. Ковригина.

**Подготовка рукописи:** А.К. Смольянинова, Н.Г. Габеева, Л.Г. Горенкова, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

**Окончательное одобрение рукописи:** Е.Е. Звонков.

**Административная поддержка:** Е.Е. Звонков.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Matikas A, Briasoulis A, Tzannou I, et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis of 22 patients treated in a single tertiary center. *Acta Haematol.* 2013;130(4):291–6. doi: 10.1159/000351051.
2. Bacci G, Jaffe N, Emiliani E, et al. Therapy for primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma. Ten year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer.* 1986;57(8):1468–72. doi: 10.1002/1097-0142(19860415)57:8<1468::aid-cnrcr2820570806>3.0.co;2-0.
3. Fidiias P, Spiro I, Scobczak ML, et al. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(5):1213–8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00305-3.
4. Lewis VO, Primus G, Anastasi J, et al. Oncologic outcomes of primary lymphomas of bone in adults. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;415:90–7. doi: 10.1097/01.blo.0000093901.12372.ad.
5. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant Lymphoma of Bone. *Cancer.* 1986;58(12):2646–55. doi: 10.1002/1097-0142(19861215)58:12<2646::aid-cnrcr2820581217>3.0.co;2-u.
6. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol.* 2006;18(1):129–35. doi: 10.1093/annonc/mdl329.
7. Ueda T, Aozasa K, Ohsawa M, et al. Malignant lymphomas of bone in Japan. *Cancer.* 1989;64(11):2387–92. doi: 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2387::aid-cnrcr2820641132>3.0.co;2-1.
8. Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Махия В.А. и др. Первый опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка с неблагоприятным прогнозом. *Терапевтический архив.* 2006;78(7):38–46. [Zvonkov EE, Krasil'nikova BB, Makhinya VA, et al. Pilot experience with the modified program NHL-BFM-90 in adult patients with primary diffuse large B-cell gastric lymphosarcoma with unfavorable prognosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2006;78(7):38–46. (In Russ)]
9. Кравченко С.К., Барях Е.А., Замятина В.И. и др. Высокодозная терапия лимфомы Беркитта у больных старше 40 лет. *Терапевтический архив.* 2008;80(7):9–18. [Kravchenko SK, Baryakh EA, Zamyatina VI, et al. High-dose therapy of Berkitt's lymphoma in patients over 40 years of age. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;80(7):9–18. (In Russ)]
10. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Модифицированная программа NHL-BFM-90 для лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив.* 2006;78(10):44–7. [Magomedova AU, Kravchenko SK, Kremenetskaya AM, et al. The modified program NHL-BFM-90 in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskii arkhiv.* 2006;78(10):44–7. (In Russ)]
11. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Мисюрин А.В. и др. Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(3):43. [Gorenkova LG, Kravchenko SK, Misyurin AV, et al. Clinical and molecular evaluation of the efficacy of high-dose chemotherapy in adult patients with anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012;57(3):43. (In Russ)]
12. Морозова А.К., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первый опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 при лечении первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы костей и мягких тканей с факторами неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив.* 2009;81(7):61–5. [Morozova AK, Zvonkov EE, Kremenetskaya AM, et al. Initial experience with using modified NHL-BFM-90 program in management of primary diffuse large B-cell lymphosarcoma of bones and soft tissues with unfavorable prognostic factors. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(7):61–5. (In Russ)]
13. Морозова А.К., Звонков Е.Е., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфатические опухоли костей и мягких тканей: сравнительная оценка результатов лечения. *Терапевтический архив.* 2012;84(7):42–9. [Morozova AK, Zvonkov EE, Mamonov VE, et al. Primary lymphomas of bones and soft tissues: comparative assessment of treatment results. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(7):42–9. (In Russ)]
14. Gill P, Wenger D, Inwards D. Primary lymphomas of bone. *Clin Lymph Myel.* 2005;6(2):140–2. doi: 10.3816/CLM.2005.n.041.
15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *NCI Spon-*

sored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.

17. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4652–61. doi: 10.1200/JCO.2005.01.891.
18. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5):579–86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
19. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2305.
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE). Published August 9, 2006. Available at: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). (accessed 14.04.2019).
21. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
22. 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(6):834–40. doi: 10.1111/bjh.12714.
23. Reddy N, Greer JP. Primary bone lymphoma: a set of unique problems in management. *Leuk Lymphoma.* 2009;51(1):1–2. doi: 10.3109/10428190903470877.
24. Baar J, Burkes R, Bell R, et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1994;73(4):1194–9. doi: 10.1002/1097-0142(19940215)73:4<1194::aid-cnrcr2820730412>3.0.co;2-r.
25. Bacci G, Ferraro A, Casadei R, et al. Primary lymphoma of bone: Long term results in patients treated with vincristine–adriamycin–cyclophosphamide and local radiation. *J Chemother.* 1991;3(3):189–93. doi: 10.1080/1120009x.1991.11739091.
26. Jones D, Kraus MD, Dorfman DM. Lymphoma presenting as a solitary bone lesion. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(2):171–8. doi: 10.1093/ajcp/111.2.171.
27. Limb D, Dreghorn C, Murphy JK, Mannion R. Primary lymphoma of bone. *Int Orthop.* 1994;18(3):180–3. doi: 10.1007/bf00192476.
28. 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.* 2013;25(1):176–81. doi: 10.1093/annonc/mdt482.
29. Pilorge S, Harel S, Ribrag V, et al. Primary bone diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective evaluation on 76 cases from French institutional and LYSA studies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(12):2820–6. doi: 10.1080/10428194.2016.1177180.
30. Christie DR, Barton RB, Bryant G, et al. Osteolympoma (primary bone lymphoma): An Australian review of 70 cases. Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group (AROLG). *Aust N Z J Med.* 1999;29(2):214–9. doi: 10.1111/j.1445-5994.1999.tb00686.x.
31. Santini D, Vincenzi B, Hannon RA, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4895–900. doi: 10.1200/JCO.2006.05.9212.
32. Shoji H, Miller TR. Primary reticulum cell sarcoma of bone: Significance of clinical features upon the prognosis. *Cancer.* 1971;28(5):1234–44. doi: 10.1002/1097-0142(1971)28:5<1234::aid-cnrcr2820280522>3.0.co;2-l.
33. Hayase E, Kurosawa M, Suzuki H, et al. Primary Bone Lymphoma: A Clinical Analysis of 17 Patients in a Single Institution. *Acta Haematol.* 2015;134(2):80–5. doi: 10.1159/000375437.
34. Tao R, Allen PK, Rodriguez A, et al. Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):122–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.014.
35. Ali SM, Demers LM, Leitzel K, et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis. *Ann Oncol.* 2004;15(3):455–9. doi: 10.1093/annonc/mdh089.
36. Doll C, Wulff B, Rossler J, et al. Primary B-cell lymphoma of bone in children. *Eur J Pediatr.* 2001;160(4):239–42. doi: 10.1007/s004310000711.
37. Dosoretz DE, Murphy GF, Raymond AK, et al. Radiation Therapy for Primary Lymphoma of Bone. *Cancer.* 1983;51(1):44–6. doi: 10.1002/1097-0142(19830101)51:1<44::aid-cnrcr2820510111>3.0.co;2-d.
38. Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *Am J Roentgenol.* 1995;164(1):129–34. doi: 10.2214/ajr.164.1.7998525.
39. Wang CC. Treatment of primary reticulum-cell sarcoma of bone by radiation. *N Engl J Med.* 1968;278(24):1331–2. doi: 10.1056/NEJM196806132782407.
40. Jacobs AJ, Michels R, Stein J, et al. Socioeconomic and demographic factors contributing to outcomes in patients with primary lymphoma of bone. *J Bone Oncol.* 2015;4(1):32–6. doi: 10.1016/j.jbo.2014.11.002.
41. Dos Santos TM, Zumarraga JP, Reaes FM, et al. Primary bone lymphomas: retrospective analysis of 42 consecutive cases. *Acta Ortop Bras.* 2018;26(2):103–7. doi: 10.1590/1413-785220182602185549.
42. Wu H, Zhang L, Shao M, Sokol L, et al. Prognostic Significance Of Soft Tissue Involvement, International Prognostic Index In Primary Bone Lymphoma: A Single Institutional Experience. *Br J Haematol.* 2014;166(1):60–8. doi: 10.1111/bjh.12841.
43. Zhang HY, Zhu J, Song YQ, et al. Clinical characterization and outcome of primary bone lymphoma: a retrospective study of 61 Chinese patients. *Sci Rep.* 2016;6(1):28834. doi: 10.1038/srep28834.
44. Alencar A, Pitcher D, Byrne G at al. Primary bone lymphoma – the University of Miami Experience. *Leuk Lymphoma.* 2009;51(1):39–49. doi: 10.3109/10428190903308007.
45. Kim SY, Shin DY, Lee SS. Clinical characteristics and outcomes of primary bone lymphoma in Korea. *Korean J Hematol.* 2012;47(3): 213–8. doi: 10.5045/kjh.2012.47.3.213.
46. 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(32):4115–22. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0467.
47. Zhu Y, Yue C, Wu B, et al. Clinical characteristics and outcomes of 31 patients with primary bone lymphoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013;33(3):444–7.
48. Barbieri E, Cammellin C, Mauro F et al. Primary Non-Hodgkin lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(3):760–4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.020.
49. Fairbanks RK, Bonner JA, Inwards CY, et al. Treatment stage 1E primary lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(2):363–72. doi: 10.1016/0360-3016(94)90059-0.
50. Marshall DT, Amdur RJ, Scarborough MT, et al. Stage 1E primary non Hodgkin's lymphoma of bone. *Clin Orthop Rel Res.* 2002;405:216–22. doi: 10.1097/0003086-200212000-00028.
51. Remier RR, Chabner BA, Yong RC, et al. Lymphoma Presenting in Bone. Results of Histopathology, Staging, and Therapy. *Ann Intern Med.* 1977;87(1):50–5. doi: 10.7326/0003-4819-87-1-50.
52. Singh T, Sathesh C, Lakshmaiah C, et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):296–8. doi: 10.4103/0973-1482.73366.
53. Coley BL, Higinbotham NL, Groesbeck HP. Primary reticulum-cell sarcoma of bone. *Radiology.* 1950;55(5):641–58. doi: 10.1148/55.5.641.
54. Francis KC, Higinbotham NL, Coley BL. Primary reticulum cell sarcoma of bone; report of 44 cases. *Surg Gynecol Obstet.* 1954;99(2):142–6.
55. Badoo S, Sidhu GS. Primary Bone Lymphoma (PBL): Impact Of Novel Treatment On Need For Radiation Therapy (RT), a Population Based Study. *Blood.* 2013;122(21):3059.
56. Гаврилина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н. и др. Лечение больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза по протоколу R-DA-EPOCH/R-HMA: первые результаты российского пилотного многоцентрового исследования. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1, прил. 1):38.

[Gavrilina OA, Zvonkov EE, Parovichnikova EN, et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma patients with poor prognosis factors using R-DA-EPOCH/R-HMA regimen: first results of the Russian pilot multi-center trial. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1, Suppl 1):38. (In Russ)]

57. Meignan M, Barrington S, Itti E, et al. Report on the 4th international workshop on positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3–5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(1):31–7. doi: 10.3109/10428194.2013.802784.

58. Rigacci L, Kovalchuk S, Berti V, et al. The use of Deauville 5-point score could reduce the risk of false-positive fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the posttherapy evaluation of patients with primary bone lymphomas. *W J Nucl Med.* 2018;17(3):157–65. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_42\_17.

59. 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(27):3059–67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

60. Reddy N, Greer JP. Primary bone lymphoma: a set of unique problems in management. *Leuk Lymphoma.* 2009;51(1):1–2. doi: 10.3109/10428190903470877.

61. Borst AJ, States LJ, Reilly AF, et al. Determining response and recurrence in pediatric B-cell lymphomas of the bone. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1281–6. doi: 10.1002/pbc.24523.

62. Ferreri AJ, Reni M, Ceresoli GL, et al. Therapeutic management with adriamycin-containing chemotherapy and radiotherapy of monostotic and polyostotic primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in adults. *Cancer Invest.* 1998;16(8):554–61. doi: 10.3109/07357909809032885.

63. Messina C, Christie D, Zucca E, et al. Primary and secondary bone lymphomas. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(3):235–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.02.001.

64. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci.* 2012;103(2):245–51. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02139.x.

65. Seymour JF. Extra-nodal lymphoma in rare localisations: bone, breast and testes. *Hematol Oncol.* 2013;31(Suppl 1):60–3. doi: 10.1002/hon.2081.

66. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single center experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2012;159(1):39–49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09247.x.

67. Dosoretz DE, Raymond AK, Murphy GF, et al. Primary lymphoma of bone. The relationship of morphologic diversity to clinical behavior. *Cancer.* 1982;50(5):1009–14. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<1009::aid-cnrcr2820500532>3.0.co;2-0.

68. Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, et al. Localised lymphoma of bone: prognostic factors and treatment recommendations. *The Princess*

Margaret Hospital Lymphoma Group. *Br J Cancer*. 1992;66(3):603–6. doi: 10.1038/bjc.1992.322.

- 69.** Dubey P, Ha CS, Besa PC, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1087–93. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00106-5.
- 70.** Gianelli U, Patriarca C, Moro A, et al. Lymphomas of the bone: a pathological and clinical study of 54 cases. *Int J Surg Pathol* 2002;10(4):257–66. doi: 10.1177/106689690201000403.
- 71.** Zinzani PL, Carrillo G, Ascani S, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica*. 2003;88(3):280–5.
- 72.** Bayrakci K, Yildiz Y, Saglik Y, et al. Primary lymphoma of bones. *Int Orthop*. 2001;25(2):123–6. doi: 10.1007/s002640100224.
- 73.** Horsman JM, Thomas J, Hough R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Oncol*. 2006;28(6):1571–5. doi: 10.3892/ijo.28.6.1571.
- 74.** Catlett JP, Williams SA, O'Connor SC, et al. Primary lymphoma of bone: an institutional experience. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(11):2125–32. doi: 10.1080/10428190802404030.
- 75.** Heyning FH, Hogenndoor PC, Kramer MH, et al. Primary lymphoma of bone: extranodal lymphoma with favourable survival independent of germinal centre, post-germinal centre or indeterminate phenotype. *J Clin Pathol*. 2009;62(9):820–4. doi: 10.1136/jcp.2008.063156.
- 76.** Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, et al. Primary Lymphoma of Bone in Adult Patients. *Cancer*. 2010;116(4):871–9. doi: 10.1002/cncr.24828.
- 77.** Nasiri MR, Varshoe F, Mohtashami S, et al. Primary bone lymphoma: a clinicopathological retrospective study of 28 patients in a single institution. *J Res Med Sci*. 2011;16(6):814–20.
- 78.** Christie DR, Dear K, Le T, et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for Osteolymphoma (primary bone lymphoma): results from the trans-Tasman Radiation Oncology Group 99.04 and Australasian Leukaemia and Lymphoma Group LY02 prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1164–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.036.
- 79.** Cai L, Stauder MC, Zhang YJ, et al. Early-stage primary bone lymphoma: a retrospective, multicenter rare cancer network (RCN) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):284–91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1976.
- 80.** Ventre BM, Ferreri AJM, 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(3):291–8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0249.
- 81.** Jamshidi K, Jabalameli MD, Hoseini MG, et al. Stage IE Primary Bone Lymphoma: Limb Salvage for Local Recurrence. *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(1):39–44.
- 82.** Ayed BC, Laabidi S, Said N, et al. Primary bone lymphoma: tunisian multi-centric retrospective study about 32 cases. *Tunis Med*. 2018;96(5):269–72.

