

Клиническое наблюдение первичной лимфомы костей: интерпретация результатов позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до и после интенсивной полихимиотерапии

А.К. Морозова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, А.И. Воробьев

РЕФЕРАТ

Clinical case of primary lymphoma of bones: interpreting results of positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before and after intensive chemotherapy

A.K. Morozova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, S.K. Kravchenko, A.I. Vorob'ev

SUMMARY

The article describes a case of infrequent extranodal lymphatic tumor, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with primary multiple lesion of bones. At primary examination and at assessment of treatment results the positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) was carried out. Data of PET prior to the treatment start allowed to tap an additional locus of tumor that affected choosing therapy tactics. However, after treatment the results of PET, as well as standard methods of inspection (MRT), appeared controversial. Interpreting data of examination (PET, MRT, KT) before and after therapy in a patient with primary DLBCL of bones is presented in this article.

Keywords: primary lymphoma of bones, positron-emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

Hematology Research Center, Moscow

Контакты: anp08@mail.ru

Принято в печать: 8 апреля 2012 г.

В работе описывается клиническое наблюдение редкой экстранодальной лимфоидной опухоли — диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с множественным первичным поражением костей. При первичном обследовании и при оценке результатов лечения больной была проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Данные ПЭТ до начала лечения позволили выявить дополнительные очаги опухоли в разных костях, что повлияло на выбор тактики лечения. Однако после окончания терапии результаты ПЭТ, как и стандартных методов обследования (МРТ), оказались противоречивыми. В статье приводится интерпретация данных обследования (ПЭТ, МРТ, КТ) до и после окончания лечения у больной ДВККЛ с первичным поражением костей.

Ключевые слова:

первичная лимфома костей, позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная лимфома костей (ретикуло-клеточная саркома, остеолимфома) — редкая нозологическая форма, впервые описанная С. Oberling в 1928 г. и составляющая 2–5 % от всех первичных опухолей костей [1–7]. До 60-х годов прошлого века первичными лимфомами костей считались только случаи с локальным поражением одной кости без вовлечения мягких тканей и регионарных лимфоузлов (стадия IЕ по классификации Ann Arbor). От других злокачественных заболеваний костей лимфомы отличались длительным локальным характером роста и высокой эффективностью лучевой терапии (ЛТ) даже без радикального удаления первичной опухоли [8–12]. Согласно современным представлениям, диагноз первичной лимфомы костей (ПЛК) устанавливается и в случаях очагового поражения нескольких костей (стадия IV). Кроме того, допускается вовлечение мягких

тканей и регионарных лимфоузлов (стадия IIE). Критерием исключения служит поражение костного мозга и вовлечение отдаленных лимфоузлов [2, 9, 13].

У 90 % взрослых больных ПЛК представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) [4, 13].

Типичная локализация ПЛК — длинные трубчатые кости и окружающие мягкие ткани с характерным длительным бессимптомным течением даже при большом объеме опухоли [5, 7, 8, 14, 15].

Достоверно оценить эффективность различных методов лечения ПЛК долгое время было затруднительно. Практически все исследования ПЛК были основаны, как правило, на анализе ретроспективных данных за длительный промежуток времени. Анализ осложнялся в значительной степени небольшим числом наблюдений и отсутствием единой тактики лечения [4–7, 14–17]. Если

до 60-х годов прошлого века большинству больных ПЛК проводилась ЛТ, то в настоящее время стандартом считается полихимиотерапия (ПХТ). По данным литературы, ПЛК характеризуется как химиочувствительная опухоль. В качестве терапии первой линии применяют СНОР и СНОР-подобные курсы. Результаты лечения зависят от наличия факторов неблагоприятного прогноза. Так, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, множественное поражение костей с вовлечением мягких тканей, наличие В-симптомов, размер опухоли 6 см и более, локализация в позвоночнике и костях таза, вовлечение регионарных лимфоузлов снижают эффективность терапии [4, 16, 18–20]. Стадия заболевания служит одним из ведущих факторов прогноза. При локальной (IE) стадии ПЛК 5-летняя безрецидивная выживаемость после лучевой или химиолучевой терапии составляет 35–50 и 90–95 % соответственно [6, 10, 11, 21, 22]. У больных со IIE и IV стадиями ЛТ в принципе невозможна, а при проведении химиотерапии по программе СНОР 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 40 %. При сочетании распространенной стадии с другими факторами неблагоприятного прогноза показатель 5-летней безрецидивной выживаемости снижается до 20 % [4, 13, 16, 18–20, 23, 24]. Одним из путей преодоления химиорезистентности может быть первичная интенсификация ПХТ. Так, согласно исследованию группы по изучению опухолей у детей (Children's Cancer Group), при ПЛК в детском возрасте эффективной оказалась высокодозная химиотерапия [25].

ПЛК у детей отличаются агрессивным течением с быстрой генерализацией опухоли. Ко времени начала ПХТ у большинства пациентов имеет место IV стадия распространения опухоли, присутствуют симптомы интоксикации и отмечается высокая частота вторичного вовлечения ЦНС. Несмотря на очевидную разницу в течении заболевания, результаты лечения детей с ПЛК существенно лучше, чем у взрослых [4, 5, 20, 25–27]. Ранее в наших исследованиях показана высокая эффективность интенсивной ПХТ у взрослых при нодальной и некоторых формах экстранодальной ДВККЛ с поражением желудка, кишечника [28, 29]. Первый опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных ДВККЛ костей с факторами неблагоприятного прогноза в нашей клинике также оказался успешным [30].

Данные литературы указывают на значительные различия в результатах лечения пациентов с локальными стадиями ПЛК [6]. Так, P. Fidias и соавт. [19], D. Christie и соавт. [15] показали, что у больных ПЛК с локальной IE стадией заболевания, получивших СНОР и СНОР-подобные курсы в сочетании с ЛТ, 5-летняя общая выживаемость составила 90 %. В то же время, по данным P. Duesey и соавт. [31], в аналогичной группе больных этот же показатель составил 69 %. Объяснением различий в результатах лечения, вероятно, могло служить включение в группу с локальными стадиями пациентов с множественными очагами опухоли в костях, не выявленными при первичном обследовании. Так, в работе R. Reimer и соавт. [32] у 10 из 12 пациентов с первично «локальными» стадиями ПЛК при дополнительном обследовании (лимфангиография, остеосцинтиграфия) обнаружено множественное поражение костей, а также мягких тканей

и/или лимфоузлов. Поэтому, как подчеркивают авторы, при установлении локальных IE и IIE стадий ПЛК возрастают требования к комплексному обследованию с целью выявить все возможные очаги опухолевого поражения и, соответственно, правильного стадирования.

В последние годы в клинической практике применяется новый метод радионуклидной диагностики — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Этот метод используется при ПЛК для более точного стадирования и оценки результатов лечения. Однако в связи с редкостью данной формы лимфомы сообщения о применении ПЭТ у больных ПЛК единичные [22, 33, 34].

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлены собственные результаты применения ПЭТ в диагностике и оценке эффективности лечения первичной множественной лимфомы костей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная А., 16 лет, в октябре 2009 г. отметила появление опухолевого мягкотканного образования в лобной области на границе с волосистой частью головы. Обследована у паразитолога, невропатолога с подозрением на карбункул, филяриатоз. В течение последующих 3 мес. образование продолжало увеличиваться, присоединилась головная боль. При рентгенографии было выявлено очаговое разрежение структуры лобной кости с истончением коркового слоя. При компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) определялась опухоль в лобной кости с экстра- и интракраниальным распространением ее без признаков поражения ЦНС (рис. 1).

По результатам пункционной биопсии образования лобной области заподозрено лимфопрлиферативное заболевание. Больная была направлена в Гематологический научный центр МЗСР РФ, где проведена биопсия опухоли лобной области. При гистологическом исследовании среди фрагментов фиброзной ткани определялся инфильтрат, представленный атипичными лимфоидными клетками среднего размера, экспрессирующими при иммуногистохимическом исследовании антигены CD20 и BCL6. Обращал на себя внимание высокий уровень пролиферативной активности клеток опухоли (Ki-67 экспрессируется в ядрах большинства атипичных клеток). Антигены CD3, CD10, CD30, TDT опухолевыми клетками не экспрессировались. Учитывая высокий пролиферативный индекс, для исключения лимфомы Беркитта проведено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на отпечатках биоптата опухоли — перестроек гена *C-MYC* не выявлено. На основании полученных данных больной был установлен диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Результаты лабораторных исследований были следующими: гемоглобин — 115 г/л, эритроциты — $4,29 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 213×10^9 /л, щелочная фосфатаза — 70 ЕД/л, ЛДГ — 325 ЕД/л, ионизированный кальций — 3,5 ммоль/л. По данным миелограммы и двусторонней трепанобиопсии признаков поражения костного мозга не обнаружено. По данным иммунохимического исследования сыворотки и мочи патологической секреции не выявлено. При УЗИ брюшной полости, КТ грудной клетки и брюшной полости других очагов опухоли не обнаружено. По результатам ПЦР-исследования клеток костного мозга клональных

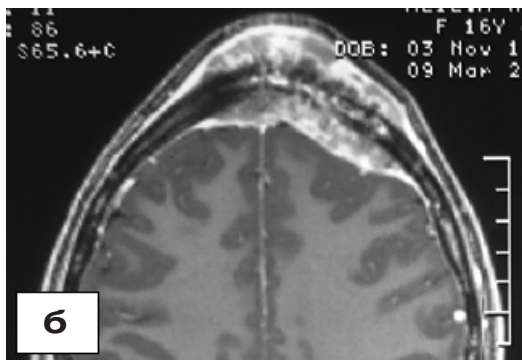
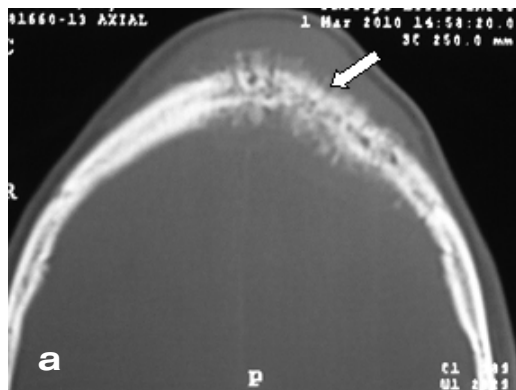


Рис. 1. Компьютерная (а) и магнитно-резонансная (б) томограммы: объемное образование в проекции лобной кости с наличием субдурального и подкожного компонентов. Определяется выраженное изменение костной структуры с формированием спикюлоподобных костных разрастаний (указано стрелкой)



Рис. 3. (а) Магнитно-резонансная томография с контрастированием костей таза: диффузно-очаговые изменения в теле правой подвздошной кости, боковых массах крестца без деструкции коркового слоя. (б) Магнитно-резонансная томография с контрастированием поясничного отдела позвоночника: патологический МР-сигнал от костного мозга II поясничного позвонка без разрушения кортикальных поверхностей и изменения формы тела позвонка

перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов не выявлено. Таким образом, у больной после стандартного обследования установлена диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением лобной кости и окружающих мягких тканей, IЕ стадия заболевания. В дальнейшем, еще до начала противоопухолевого лечения больной проведена ПЭТ, по результатам которой помимо очагов специфической активности в лобной кости выявлена

гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в теле II поясничного позвонка и костях таза (рис. 2).

С учетом данных ПЭТ проведено прицельное рентгенологическое и КТ-исследование позвоночника и костей таза — патологических изменений не выявлено. Однако результаты МРТ с контрастированием подтвердили поражение тела II поясничного позвонка и правой подвздошной кости, обнаруженное с помощью ПЭТ-исследования (рис. 3).

Таким образом, у больной установлена IV стадия распространения опухоли с поражением лобной кости, тела II поясничного позвонка и костей таза. Учитывая молодой возраст и наличие факторов неблагоприятного прогноза, больной начата интенсивная ПХТ по модифицированной программе mNHL-BFM-90 (табл. 1).

Всего пациентке А. проведено 4 блока интенсивного многокомпонентного цитостатического лечения по программе mNHL-BFM-90 — чередование блоков А-С-А-С. Перерыв между блоками ПХТ составил 16 дней. С целью профилактики поражения ЦНС в 1-й день первого блока ПХТ была выполнена лечебно-диагностическая спинномозговая пункция с интратекальным введением цитостатических препаратов: дексаметазон 4 мг, цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг.

ПХТ проводилась на фоне водной нагрузки 4000–5000 мл в сутки. Для профилактики эрозивного гастрита назначен омепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Для профилактики тромботических осложнений вводился гепарин в начальной дозе 250 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Введение гепарина прекращали при снижении числа тромбоцитов

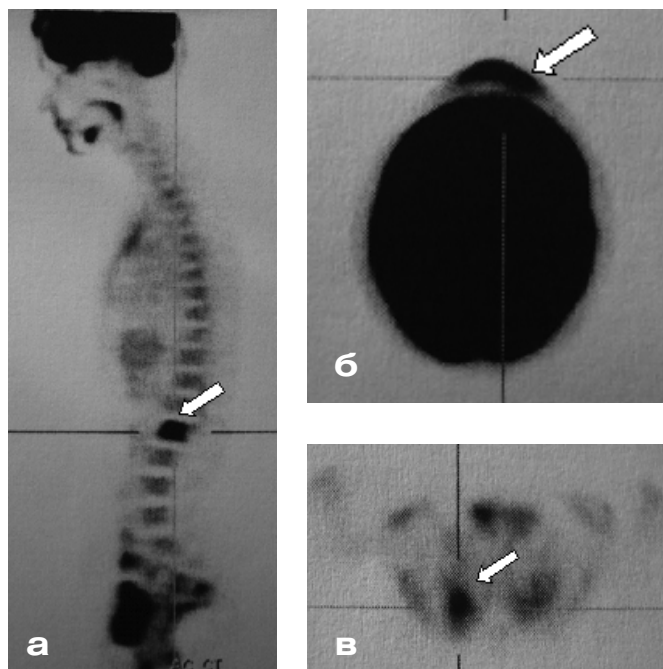


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ. Очаги гиперфиксации препарата в теле II поясничного позвонка (а), лобной кости (б) и костях таза (в)

Таблица 1. Схема лечения больной А. по программе mNHL-BFM-90 в соответствии с данными из истории болезни

Препарат	Дозы и пути введения (площадь поверхности тела 1,5 м ²)		Дни
	Рекомендуемые	Расчетные	
Блок А			
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1200 мг в/в капельно	1–5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 ч	1500 мг в/в капельно в течение 12 ч	1
Винкристин	1,4 мг/м ² в/в струйно	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в капельно	80 мг в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	250 мг в/в капельно 2 раза в сутки	4–5
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	150 мг в/в капельно	4–5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	16 мг в/в	1–5
Блок С			
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 ч	1500 мг в/в капельно в течение 12 ч	1
Винбластин	6 мг/м ² в/в струйно	10 мг в/в струйно	1
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	3000 мг в/в капельно 2 раза в сутки	4–5
Этопозид	150 мг/м ² в/в капельно	250 мг в/в капельно	4–5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	16 мг в/в	1–5

до менее 100 × 10⁹/л. Перед введением противоопухолевых препаратов назначался ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. С целью профилактики гиперурикемии и мочекаменной нефропатии больная принимала аллопуринол 600 мг в сутки внутрь. Через 6 ч после окончания инфузии метотрексата вводился лейковорин в дозе 25 мг внутрь и в/в 6 раз в сутки до снижения концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,1 мкмоль/л. С целью профилактики геморрагического цистита на фоне введения ифосфамида назначали месну по 400 мг 3 раза в сутки (параллельно с инфузией ифосфамида и через 4 и 8 ч после нее). Для защиты репродуктивной функции использовался монофазный комбинированный гестаген-эстрогенный контрацептивный препарат Регулон по 1 таблетке в день непрерывно.

После двух блоков противоопухолевого лечения по данным КТ и МРТ с контрастированием выявлено уменьшение объема всех очагов опухолевого поражения на 70%. После завершения четвертого блока

ПХТ достигнута полная регрессия образований в лобной кости и костях таза с сохранением зоны повышенного МР-сигнала в теле II поясничного позвонка (рис. 4, а).

Результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, проведенной через месяц после окончания ПХТ, свидетельствовали о наличии остаточной активности опухоли: наряду с полным исчезновением специфической ткани в костях таза и черепа сохранялось повышение метаболической активности в теле II поясничного позвонка, которое, однако, существенно снизилось в сравнении с исходным ПЭТ-исследованием (рис. 4, б).

Морфологической верификации характера остаточных изменений в теле II поясничного позвонка не проводилось. Обсуждался вопрос выбора дальнейшей тактики: продолжение ПХТ или наблюдение. Учитывая отсутствие очевидных признаков прогрессирования опухоли (удовлетворительное состояние больной, сохраняющаяся полная регрессия опухолей лобной кости и костей таза, тенденция к снижению метаболической активности во II поясничном позвонке), выбрана тактика динамического наблюдения. При повторной МРТ с в/в контрастированием через 2 мес. после окончания лечения выявлено дальнейшее снижение интенсивности и уменьшение зоны накопления контраста в теле II поясничного позвонка. По результатам ПЭТ, проведенной в те же сроки, что и МРТ, также отмечалась положительная динамика в виде снижения метаболической активности в теле пораженного позвонка. Дальнейшее постепенное уменьшение патологических изменений, подтвержденное данными МРТ и ПЭТ, после прекращения противоопухолевой терапии в течение всего периода наблюдения длительностью 2 мес. позволило сделать вывод о неопухолевой природе процесса в теле II поясничного позвонка. Продолжение наблюдения подтвердило высказанное предположение. Через 7 мес. после окончания ПХТ по результатам ПЭТ и МРТ с контрастным усилением установлена полная регрессия ДВККЛ с первичным поражением костей и мягких тканей (рис. 5).

Поскольку ко времени установления диагноза у больной выявлено множественное поражение нескольких



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника (а) и позитронно-эмиссионная томография (б) через 1 мес. после окончания полихимиотерапии



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника (а) и позитронно-эмиссионная томография (б) через 7 мес. после окончания полихимиотерапии. Патологические изменения отсутствуют

(лобная, таз, позвоночник) костей, консолидирующая ЛТ после окончания ПХТ не проводилась. Лечение закончено в июле 2010 г. К настоящему времени у больной сохраняется полная ремиссия, подтвержденная данными ПЭТ и МРТ, длительностью 20 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, только комплексное обследование, включающее все современные методы диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ), дает возможность достоверно определить степень распространения, т. е. стадию, злокачественной лимфоидной опухоли костей. Это позволяет выбрать адекватную лечебную тактику, а также правильно интерпретировать промежуточные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения.

В описанном клиническом наблюдении после стандартного обследования выявлено только изолированное поражение лобной кости, что привело к ошибочному установлению локальной IЕ стадии заболевания. Результаты ПЭТ свидетельствовали о множественном опухолевом поражении нескольких костей, и в дальнейшем эти данные были подтверждены при МРТ с контрастным усилением. Заключение об отсутствии соответствующих патологических изменений в позвоночнике и костях таза при КТ и рентгенографии, скорее всего, обусловлены локализацией опухолевой инфильтрации в костном мозге без вовлечения кортикального слоя [35–37].

Особенность приведенного клинического наблюдения заключается в наличии остаточных изменений в пораженном позвонке по результатам МРТ и ПЭТ на протяжении 7 мес. после окончания противоопухолевого лечения. Хорошо известен факт длительного существования патологической структуры пораженных злокачественной опухолью костей. Эти изменения, которые выявляются методами структурной диагностики (МРТ, КТ, УЗИ, рентгенография), могут быть обусловлены как остаточной опухолью, так и процессами костной репарации. Подобные изменения могут определяться на протяжении нескольких месяцев или даже в течение всей жизни больного, что существенно ограничивает точность указанных методов диагностики в оценке эффективности лечения [5, 38]. Проведение эксцизионной биопсии остаточного образования не всегда возможно и не исключает получения ложноотрицательных результатов. Данные остеосцинтиграфии в качестве критерия установления ремиссии заболевания также малоинформативны [30, 38]. Как показано в описанном нами наблюдении, изменения в костях после проведенного лечения могут выявляться и при ПЭТ. Настоящий пример ложноположительного результата ПЭТ после окончания терапии первичной лимфомы костей служит редким наблюдением, тогда как при лимфомах другой локализации подобные случаи уже описаны [39, 40].

Таким образом, приведенный клинический пример дает основание для дальнейшего изучения роли ПЭТ в первичной диагностике и оценке результатов лечения у больных ПЛК. Рациональным представляется проведение сравнительного анализа результатов ПЭТ и стандартных методов обследования в группах больных с большим числом наблюдений лимфомы с первичным поражением костей.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке статьи В.Е. Мамонову, канд. мед. наук А.В. Губкину, канд. мед. наук Т.Н. Обуховой, А.М. Кременецкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parker F., Jackson H. Primary reticulum cell sarcoma of bone. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1939; 68: 45–53.
2. Gill P., Wenger D.E., Inwards D.J. Primary lymphomas of bone. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2005; 6(2): 140–2.
3. Freeman C., Berg J.W., Cutler S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252–60.
4. Lewis V.O., Primus G., Anastasi J. et al. Oncologic outcomes of primary lymphomas of bone in adults. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2003; 415: 90–7.
5. Baar J., Burkes R.L., Bell R. et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone. *Cancer* 1994; 73: 1194–9.
6. Sweet D.L., Mass D.P., Simon M.A. et al. Histiocytic lymphoma (reticulum-cell sarcoma) of bone: Current strategy for orthopedic surgeons. *J. Bone Joint Surg.* 1981; 63A: 79–84.
7. Sangeeta D., Nirmala A.J., Chitralekha S.S., Suresh H.A. Primary Lymphoma of Bone: A Clinicopathologic Study of 25 Cases Reported Over 10 Years. *J. Surg. Oncol.* 1991; 46: 265–9.
8. Boston H.C. Jr., Dahlin D.C., Ivins J.C., Cupps R.E. Malignant Lymphoma (so-called reticulum cell sarcoma) of bone. *Cancer* 1974; 34(5): 1796–805.
9. Shoji H., Miller T.R. Primary reticulum cell sarcoma of bone: Significance of clinical features upon the prognosis. *Cancer* 1971; 28: 1234–44.
10. Bradley L.C., Norman L.H., Groesbeck H.P. Primary reticulum-cell sarcoma of bone. *Radiology* 1950; 55: 641–58.
11. Francis K.C., Higinbotham N.L., Coley B.L. Primary reticulum cell sarcoma of bone. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1954; 92(2): 142–6.
12. Wang C.C. Treatment of primary reticulum-cell sarcoma of bone by radiation. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278(24): 1331–2.
13. Ramadan K.M., Shenkier T., Sehn L.H. 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.* 2007; 18: 129–35.
14. Huvos A.G. Bone Tumors. Diagnosis Treatment and Prognosis. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1979: 393.
15. Christie D., Dear K., Le T. et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for Osteolympoma (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: 1164–70.
16. Ostrowski M.L., Unni K.K., Banks P.M. et al. Malignant Lymphoma of Bone. *Cancer* 1986; 58: 2646–55.
17. 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: 1468–72.
18. 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.
19. Fidiás P., Spiro I., Scobczak M.L. et al. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 1213–38.
20. Jawad M.U., Schneiderbauer M.M., Min E.S. et al. Primary Lymphoma of Bone in Adult Patients. *Cancer* 2010; 116(4): 871–9.
21. Marhal D.T., Amdur R.J., Scarborough M.T. et al. Stage 1E primary non Hodgkin lymphoma of bone. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2002; 26(4): 216–22.
22. Singh T., Satheesh C., Lakshmaiah C. et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *Br. Commun.* 2010; 6(3): 296–8.
23. Brown T.C., Peters M.V., Bergsagel D.E. et al. A retrospective analysis of the clinical results in relation to the Rappaport histological classification. *Br. J. Cancer* 1975; 31(Suppl.): 174–86.
24. Fairbanks R.K., Bonner J.A., Inwards C.Y. et al. Treatment stage 1E primary lymphoma of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28: 363–72.
25. Lones M.A., Perkins Sh.L., Sposto R. et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Arising in Bone in Children and Adolescents Is Associated With an Excellent Outcome: A Children's Cancer Group Report. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(9): 2293–301.
26. Doll C., Wulff B., Rossler J. et al. Primary B-cell lymphoma of bone in children. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160: 239–42.
27. White L., Siegel S.E., Quah T.C. Non-Hodgkin's lymphomas in children: I. Patterns of disease and classification. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1992; 13: 55–71.
28. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M. Diffuse large B-cell lymphoma: modified NHL-BFM-90 program in adult patients. *Haematologica* 2006; 2: 30.
29. Zvonkov E., Kremenetskaya A., Kravchenko S. NHL-BFM-90 modified in treatment of extranodal aggressive lymphomas of adults. *Haematologica* 2008; 93: 529.

- 30.** Морозова А.К., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первый опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 в лечении первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы костей и мягких тканей с факторами неблагоприятного прогноза. Тер. арх. 2009; 7: 61–6.
- 31.** Duesey P., Ha S.C., Besa E.C. et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37(5): 1087–93.
- 32.** Remier R.R., Bruce A.C., Yong R.C. et al. Lymphoma Presenting in Bone. Results of Histopathology, Staging, and Therapy. *Ann. Intern. Med.* 1977; 87: 50–5.
- 33.** Schaefer N.G., Strobel K., Taverna C. et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34(1): 60–7.
- 34.** Park Y.H., Choi S.J., Ryoo B.Y. et al. PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose for primary lymphoma of bone. *Clin. Nucl. Med.* 2005; 30(2): 131–4.
- 35.** Vincent J.M., Ng Y.Y., Norton A. J. et al. Case Report: Primary Lymphoma of Bone—MRI Appearances With Pathological Correlation. *Clin. Radiol.* 1992; 45: 407–9.
- 36.** Krishnan A., Shirkhoda A., Tehranzadeh J. et al. Primary Bone Lymphoma: Radiographic–MR Imaging Correlation. *Radio. Graph.* 2003; 23: 1371–87.
- 37.** Bohm P., Yousry T., Kraus B. Role of magnetic resonance imaging in the radiological management of musculoskeletal tumors. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1991; 110: 127–31.
- 38.** Zinzani P.L., Carrillo G., Ascani S. et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica* 2003; 88(3): 280–5.
- 39.** Ильин И.В., Плостанова М.С., Ходжибекова М.М. и др. Клиническая оценка позитронно-эмиссионной томографии всего тела с 18-F-ФДГ при злокачественных лимфомах. *Клин. Онкогематол.* 2010; 3(2): 130–7.
- 40.** Jerusalem G., Hustinx R., Beguin Q. et al. Positron emission tomography imaging for lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2005; 17: 441–5.

