

Опыт лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

М.А. Вернюк, Н.Г. Тюрина, О.А. Павлова, А.М. Червонцева, Н.В. Жуков

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

Контакты: Мария Андреевна Вернюк Vernyuk_mnoi@mail.ru

В связи с относительной редкостью первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВККЛ) оптимальные подходы к ее лечению разработаны недостаточно. Изучается возможность улучшения результатов лечения ПМВККЛ за счет интенсификации индукционной химиотерапии (ХТ) и использования ритуксимаба, целесообразность применения высокодозной ХТ с трансплантацией аутологических стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) и лучевой терапии (ЛТ). Целью данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости индукционной терапии по программе MACOP-B с или без ритуксимаба у больных ПМВККЛ.

В исследование включено 34 пациента с ПМВККЛ, получивших лечение по программе MACOP-B ($n = 10$) или R-MACOP-B ($n = 24$) в ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ за период с января 2006 по август 2013 г. После завершения программы MACOP-B \pm ритуксимаб частичная/полная ремиссия была достигнута у 28 (82,4 %) больных. При недостаточном ответе (большой остаточной опухоли) или первично-резистентном варианте ПМВККЛ лечение было интенсифицировано: проведена ХТ 2-й линии и/или ауто-ТСКК. После завершения ХТ 25 пациентам была проведена ЛТ на резидуальную опухоль. По окончании всей программы лечения ремиссия была достигнута у 32 (94,1 %) пациентов: полная у 27 (79,4 %) и частичная у 5 (14,7 %). Рецидив заболевания развился у 3 (8,8 %) больных. При медиане наблюдения 36,5 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 93 %, бессобытийная — 75 %, общая — 90 %.

Таким образом, режим MACOP-B \pm ритуксимаб при лечении ПМВККЛ обладает высокой эффективностью и удовлетворительной переносимостью. Вопрос о необходимости консолидации первой ремиссии с помощью ауто-ТСКК и ЛТ остается открытым.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, MACOP-B, ритуксимаб, трансплантация аутологических стволовых клеток крови

Own experience of primary mediastinal B-large cell lymphoma treatment

M.A. Vernyuk, N.G. Tyurina, O.A. Pavlova, A.M. Chervontseva, N.V. Zhukov

P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia

Due to the relative low incidence of primary mediastinal B-large cell lymphoma (PM BLCL) optimal approaches to its treatment is still not well developed. Possibility to improve PM BLCL clinical outcomes by intensifying induction chemotherapy (CT) and the use of rituximab, the usefulness of high-CT with autologous stem cells transplantation (autologous HSCT) and radiotherapy (RT) is currently being studied.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of induction therapy MACOP-B with or without rituximab in patients with PM BLCL.

34 patients with PM BLCL, received MACOP-B ($n = 10$) or R-MACOP-B ($n = 24$) in P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology during January 2006 and August 2013, were included in the study. 28 patients (82.4 %) achieved partial/complete remission after MACOP-B \pm rituximab completing. In case of insufficient response (large residual tumor) or primary resistance patients received the second line chemotherapy and/or autologous HSCT. 25 patients received radiotherapy for residual tumor mass after CT completion. After completion of full treatment program remission was achieved in total of 32 patients (94.1 %): complete remission in 27 (79.4 %) and partial remission in 5 (14.7 %). Relapse occurred in 3 patients (8.8 %). With a median follow-up of 36.5 months, 3-year disease-free survival was 93 %, event-free survival — 75 % and overall survival — 90 %.

Thus, the "MACOP-B \pm rituximab" program was highly effective and acceptable tolerated in PM BLCL patients. The necessity of auto-HSCT and radiotherapy remains debatable.

Key words: primary mediastinal B-large cell lymphoma, MACOP-B, rituximab, autologous stem cell transplantation

Введение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) впервые подробно была описана А. Lichtenstein более 20 лет назад [1]. Считавшаяся ранее подвариантом диффузной крупноклеточной лимфомы, в настоящее время ПМВККЛ выделена в самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) [2].

Опухоль развивается из собственных В-клеток вилочковой железы и имеет характерное клиническое течение, обусловленное особенностями распространения заболевания. С одной стороны, для ПМВККЛ характерен агрессивный локальный рост в пределах грудной полости, инфильтрация прилежащих структур и органов, что уже на начальных этапах болезни вызывает у большинства больных развитие синдрома верхней полой вены и дыхательной недостаточности.

С другой – опухолевые очаги за пределами грудной клетки и генерализованная лимфаденопатия в дебюте заболевания встречаются крайне редко. Таким образом, даже при очень большой опухолевой массе и выраженном влиянии на состояние пациента, по распространенности большинство опухолей представлены локализованными стадиями болезни (I–II стадия).

В связи с относительной редкостью ПМВККЛ (6–10 % всех типов В-крупноклеточных НХЛ) и отсутствием проспективных клинических исследований оптимальные лечебные подходы разработаны недостаточно.

Предложенный в 70-е годы прошлого столетия режим СНОР длительное время оставался «золотым стандартом» лечения всех крупноклеточных НХЛ. Повысить эффективность индукционной противоопухолевой терапии пытались путем применения новых комбинаций химиопрепаратов и интенсификации лечения, однако в проведенных рандомизированных исследованиях показать преимущество новых режимов над СНОР не удалось. Следует отметить, что в тот период все В-крупноклеточные лимфомы рассматривались (и оценивались в клинических исследованиях) как единое заболевание, что, возможно, не позволило выявить преимущество новых режимов при отдельных их подтипах.

При выделении ПМВККЛ из общей группы В-крупноклеточных лимфом оказалось, что при данном заболевании так называемые режимы 3-го поколения позволяют добиться многообещающих результатов. Хотя преимущество МАСОР-В над СНОР-подобными режимами по частоте достижения полной ремиссии показано не во всех сравнительных исследованиях, долгосрочные результаты (общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ)) оказались существенно лучше в группе больных ПМВККЛ, леченных режимами химиотерапии (ХТ) 3-й генерации [3–7]. Несмотря на то, что проспективных сравнительных исследований, включавших только пациентов с ПМВККЛ, до настоящего времени нет, режимы 3-й генерации стали активно использоваться для лечения этого заболевания.

Другой возможностью улучшения результатов лечения больных ПМВККЛ является использование таргетной терапии. В связи с высокой экспрессией CD20 антигена на опухолевых клетках ПМВККЛ предпринимались попытки повысить эффективность лечения за счет добавления к ХТ моноклональных антител к этому антигену (ритуксимаба). Ритуксимаб sensibilizes опухолевые клетки к различным цитостатическим препаратам, а также обладает синергизмом с рядом химиопрепаратов и глюкокортикоидами [8]. В комбинации с ХТ ритуксимаб сегодня применяют для лечения целого ряда индолентных и агрессивных вариантов НХЛ. Однако до настоящего времени нет однозначных данных о том, приводит ли добавление ритуксимаба к улучшению результатов лечения при ПМВККЛ. Результаты применения ритуксимаба при ПМВККЛ достаточно противоречивы

[7, 9–13]. По данным одних исследователей, статистически значимых различий по ОВ и выживаемости без прогрессирования при ПМВККЛ в группе ритуксимаб + МАСОР-В/ВАСОР-В по сравнению с группой больных без ритуксимаба не получено [9], по данным других, 5-летняя выживаемость без прогрессирования существенно выше в группе больных ПМВККЛ, получивших ритуксимаб [13].

Широко обсуждается роль высокодозной ХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) в качестве консолидации первой полной/частичной ремиссии при ПМВККЛ. Подобный подход исторически обосновывался представлением о ПМВККЛ как о неблагоприятном варианте В-клеточных крупноклеточных лимфом. Однако в настоящее время показано, что прогноз при ПМВККЛ как минимум не хуже, чем при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ). Эффективность применения высокодозной ХТ с ауто-ТСКК по ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) больных ПМВККЛ из группы неблагоприятного прогноза, по данным литературы, сопоставима с результатами при ДВККЛ [14]. По данным ретроспективного многоцентрового исследования ELSG, частота достижения полных ремиссий при ПМВККЛ после консолидации высокодозной ХТ с последующей ауто-ТСКК не выше, чем при применении режимов ХТ 3-й генерации, однако после ауто-ТСКК реже возникают рецидивы [5].

Материалы и методы

За период с января 2006 по август 2013 г. в отделении высокодозной ХТ с блоком трансплантации костного мозга ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ получили противоопухолевое лечение 34 больных ПМВККЛ (23 женщины и 11 мужчин). Медиана возраста составила 33 года (от 19 до 64 лет). Диагноз во всех случаях был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Время от появления первых симптомов до установления диагноза в среднем составило 4 мес (от 1 до 23,5 мес). У 3 пациентов до начала ХТ опухоль средостения была хирургически удалена (у 2 полностью, у 1 частично). До поступления в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ 4 больным была проведена ХТ (СНОР, ВЕАСОРР), но не более 1 курса.

С целью определения распространенности опухолевого процесса всем пациентам до начала лечения было проведено комплексное обследование по протоколу лимфопролиферативных заболеваний: компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей, ультразвуковое исследование всех групп периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, билатеральная трепанобиопсия костного мозга. Дополнительные методы обследования использовались по показаниям. Стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Энн Арбор.

Лечение

Всем пациентам был проведен курс МАСОР-В (в/в доксорубин 50 мг/м² 1, 3, 5, 7, 9, 11-я нед; циклофосфан 350 мг/м² 1, 3, 5, 7, 9, 11-я нед; метотрексат 400 мг/м² и лейковорин по схеме 2, 6, 10-я нед; винкристин 2 мг 2, 4, 6, 8, 10, 12-я нед; блеомицин 10 мг/м² 4, 8, 12-я нед и р. о. преднизолон 75 мг/день 1, 3, 5, 7, 9, 11 нед), у 24 (70,6 %) из них с включением ритуксимаба (в дозе 375 мг/м² 1, 4, 8, 12-я нед).

В связи с наличием большой остаточной опухоли в средостении после индукционного лечения 14 (41,2 %) из 34 больных была проведена ХТ 2-й линии (ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон), ESHAP (этопозид, цисплатин, цитарабин, метилпреднизолон), mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и алкеран)). Для больных с первично-резистентным течением заболевания в качестве терапии спасения планировалось проведение высокодозной ХТ с ауто-ТСКК. Решение о выполнении высокодозной ХТ с последующей ауто-ТСКК (ранняя интенсификация) у больных, достигших ремиссии, принималось в индивидуальном порядке в зависимости от исходной распространенности опухоли и/или размеров резидуального образования. Высокодозная ХТ с последующей ауто-ТСКК с целью консолидации проведена 14 больным: 11 после ХТ 2-й линии и 3 непосредственно по завершении курса МАСОР-В ± ритуксимаб. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось по программе BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и алкеран). В качестве завершающего этапа после окончания лекарственной терапии 25 пациентам была проведена лучевая терапия (ЛТ) на резидуальные опухолевые очаги (суммарная очаговая доза (СОД) 30–36 Гр).

Определения

Непосредственную эффективность лечения оценивали в соответствии со следующими критериями.

Полная ремиссия – полное отсутствие клинических проявлений заболевания (при их наличии до лечения), сокращение размеров опухоли средостения от исходных более чем на 75 % и отдельных лимфатических узлов ≤ 15 мм по наибольшему диаметру, если до начала лечения их размеры были больше. Допустимо наличие любого размера остаточного образования в средостении при негативном результате позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Эффект должен был сохраняться более 3 мес после завершения противоопухолевого лечения.

Частичная ремиссия – уменьшение опухолевой массы в средостении более чем на 50 % от исходной, но менее чем на 75 %.

Стабилизация – уменьшение опухоли в средостении более чем на 25 %, но менее чем на 50 % от исходной при отсутствии новых очагов и длительности наблюдения более 3 мес.

Прогрессирование – увеличение опухоли в средостении более чем на 25 % от исходной или появление новых очагов.

Как первично-резистентных расценивали пациентов, не достигших частичной ремиссии после завершения терапии или имевших прогрессирование в процессе лечения или в сроки менее 3 мес от его завершения. Под рецидивом понимали появление новых очагов поражения и/или увеличение резидуальных опухолевых очагов.

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим показателям.

ОВ оценивалась как время, прошедшее с момента начала лечения до смерти больных от любых причин или до последнего наблюдения за пациентом.

БРВ оценивалась только у больных, достигших в результате лечения полной или частичной ремиссии, как время, прошедшее с момента начала лечения до рецидива заболевания или смерти от любых причин (неблагоприятное событие) или до последнего наблюдения за пациентом.

БСВ оценивалась как время, прошедшее с момента начала лечения до неблагоприятного события (недостижение полной или частичной ремиссии после ауто-ТСКК, смерть от любых причин, рецидив) или даты последнего наблюдения за больным.

Статистический анализ

Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера, данные анализировались с использованием статистического пакета SPSS 13 for Windows.

Результаты и их обсуждение

Из 34 больных, включенных в исследование, у 11 (32,4 %) была установлена I стадия болезни, у 17 (50 %) – II, с III и IV стадией было по 3 пациента. Несмотря на то, что у 28 (82,4 %) больных имелись локализованные стадии заболевания, местная распространенность процесса была значительна: инфильтрация легких по прилежанию была выявлена у 26 пациентов, прорастание перикарда диагностировано у 27 больных, плевры – у 28, магистральных сосудов – у 29. Тромбоз сосудов системы верхней полой вены был обнаружен у 18, прорастание мягких тканей грудной стенки у 16 пациентов. Одно- или двусторонний гидроторакс был диагностирован у 22 больных, гидроперикард – у 16. На момент установления диагноза у 32 (94,1 %) из 34 пациентов в средостении определялось массивное опухолевое образование (≥ 7,5 см).

При поступлении в клинику состояние 23 (67,6 %) пациентов было расценено как среднетяжелое, что в основном было обусловлено проявлениями синдрома верхней полой вены. У 15 из 34 больных наблюдались симптомы опухолевой интоксикации. Повышение уровня лактатдегидрогеназы выявлено у 18 из 34 пациентов.

Однако при оценке в соответствии с международным прогностическим индексом, 29 (85,3 %) из 34 больных были отнесены к группе низкой и промежуточной/низкой степени риска, что было обусловлено молодым возрастом пациентов и локализованной, несмотря на большой объем опухолевой массы, стадией заболевания.

Из 10 больных, получавших терапию по схеме MACOP-B, после ее завершения полная ремиссия была констатирована у 2 (у 1 из них опухоль средостения была полностью оперативно удалена до начала курса ХТ), частичная ремиссия — у 6 пациентов. В 2 случаях констатирована первичная резистентность заболевания. Таким образом, частота объективного ответа на терапию MACOP-B составила 80 % (8 из 10 больных).

После курса R-MACOP-B полный ответ был зарегистрирован у 5 пациентов (у 1 из них было произведено частичное удаление опухоли перед началом лечения), частичный — у 15, у 4 констатирована первичная резистентность. Частота достижения объективного ответа на терапию R-MACOP-B составила 83,3 % (20 из 24 пациентов). Суммарная непосредственная эффективность после завершения программы составила 82,4 % (28 из 34 больных).

Из 28 больных, достигших частичной/полной ремиссии, некоторые в последующем не получали дополнительного лечения ($n = 2$) или получили только ЛТ на область остаточной опухоли ($n = 15$). Улучшить непосредственные результаты индукционного лечения (перевести частичную ремиссию в полную) после проведения ЛТ удалось у 7 из 15 больных. Одна пациентка погибла в процессе ЛТ, все остальные больные живы в полной/частичной ремиссии на момент проведения анализа.

У 8 больных (у 3 после MACOP-B, у 5 после R-MACOP-B) несмотря на формальное достижение частичной ремиссии в средостении определялась большая остаточная опухоль, и эффект индукционного лечения у них был расценен как недостаточный. Всем этим пациентам, а также больным с первично-резистентным течением заболевания, была проведена ХТ 2-й линии по различным программам (DHAP, ESHAP, mini-VEAM). Количество курсов зависело от ответа на ХТ и составило от 1 до 3.

Из 14 пациентов, которым была проведена ХТ 2-й линии, у 1 больного была констатирована абсолютная резистентность опухолевого процесса, и он погиб от прогрессии заболевания. Еще 1 пациенту в связи с отсутствием эффекта была проведена ХТ 3-й линии, однако существенного уменьшения размеров образования в средостении отмечено не было. Этому больному было выполнено полное удаление остаточной опухоли, при гистологическом исследовании которой был выявлен лечебный патоморфоз IV степени. До настоящего времени у этого пациента сохраняется полная ремиссия заболевания (наблюдение 35 мес). У остальных 12 больных (8 с частичной ремиссией

и 4 с первично-резистентным процессом) после проведения ХТ 2-й линии был отмечен выраженный противоопухолевый эффект. У всех пациентов с первично-резистентным течением заболевания была достигнута ремиссия: у 3 — частичная, у 1 — полная (подтверждено ПЭТ).

С целью консолидации первой полной/частичной ремиссии 14 (41,2 %) из 34 больных была проведена высокодозная ХТ по программе VEAM с последующей ауто-ТСКК: 11 пациентам после ХТ 2-й линии и 3 непосредственно после окончания MACOP-B ± ритуксимаб. После курса VEAM у 4 из 14 пациентов частичная ремиссия была переведена в полную, у 1 пациента с первично-резистентным течением заболевания полная ремиссия была достигнута перед высокодозной консолидацией; у остальных 9 больных сохранялся частичный ответ.

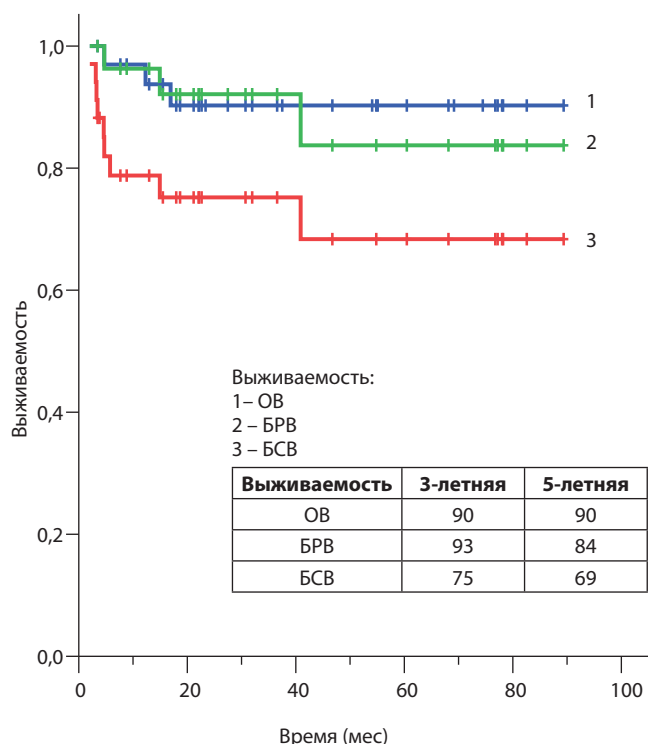
С учетом 15 больных, получивших ЛТ непосредственно после MACOP-B ± ритуксимаб (см. выше), суммарно ЛТ была проведена 25 пациентам (СОД 30–36 Гр). Десяти больным ЛТ была проведена в качестве завершающего этапа лечения после ауто-ТСКК.

Таким образом, по окончании всей программы лечения из 34 больных, включенных в исследование, ремиссия была достигнута у 32 (94,1 %), из них полная у 27 (79,4 %) больных, частичная — у 5 (14,7 %). У 1 пациента была констатирована резистентность заболевания, он погиб; еще 1 больной в настоящее время только что закончил курс R-MACOP-B, достигнута частичная ремиссия и планируется ЛТ на остаточное образование. Окончательный эффект будет оценен после завершения химиолучевого лечения.

Рецидивы заболевания развились у 3 (8,8 %) больных. У 2 из них после проведения противорецидивного лечения (курсы R-ICE, блоковая ХТ) была достигнута частичная ремиссия, которая сохраняется в настоящее время.

На момент анализа (при медиане наблюдения 36,5 мес) под наблюдением остается 31 больной. У всех этих пациентов сохраняется ремиссия заболевания: у 26 — полная и у 5 — частичная. Трое пациентов погибли: 2 — от прогрессии заболевания и 1 — от других причин. Трехлетняя БРВ составила 93 %, БСВ — 75 % и ОВ — 90 % (рисунок). Различий в выживаемости в зависимости от включения ритуксимаба в программу индукционной ХТ не было, что, возможно, связано с небольшим числом пациентов. Однако рецидивы были отмечены в группе без ритуксимаба, несмотря на проведение химиолучевого лечения с включением высокодозной ХТ.

Таким образом, в качестве терапии первой линии при ПМВККЛ режим MACOP-B/R-MACOP-B является достаточно эффективным: в нашем исследовании после курса ХТ полная/частичная ремиссия достигнута у 82,4 % больных. Переносимость программы MACOP-B/R-MACOP-B относительно удовлетвори-



Эффективность режима MACOP-B/R-MACOP-B

тельная, развившиеся осложнения были курабельны, летальность составила 0 %.

Улучшить результаты лечения (перевести частичную ремиссию в полную или преодолеть первичную резистентность) мы пытались с помощью проведения ЛТ на область остаточной опухоли или путем интенсификации лекарственного лечения ± ЛТ. После проведения дополнительного лечения частота ремиссий увеличилась до 94,1 %. Следует отметить, что у некоторых больных полная ремиссия была констатирована

не сразу после завершения всей программы лечения, а только через несколько месяцев наблюдения, так как отмечалось дальнейшее уменьшение резидуальной опухоли в средостении. В связи с этим нам представляется, что наличие остаточного образования в средостении после завершения индукционной терапии не всегда диктует необходимость интенсификации лечения. Учитывая вероятность остаточного фиброза (в том числе и больших размеров) и высокую токсичность «терапии спасения», целесообразно подтверждение жизнеспособности опухоли: проведение ПЭТ или биопсии. При сохраняющейся активной опухоли показана дальнейшая интенсификация лечения. В случае выявления фиброзной ткани оправдана наблюдательная тактика.

Выводы

Использование режима MACOP-B/R-MACOP-B в качестве индукционной терапии при ПМВКЛ позволяет добиться удовлетворительных непосредственных и долгосрочных результатов. В нашем исследовании полный/частичный ответы достигнуты у 82,4 % больных, после дополнительного лечения (ЛТ, интенсификация ХТ) частота ремиссий возросла до 94,1 %. В результате 3-летняя БРВ составила 93 %, БСВ — 75 %, ОВ — 90 %.

Вопрос о необходимости высокодозной консолидации первой ремиссии остается открытым. В настоящее время использовавшийся нами чрезмерно агрессивный подход представляется не всегда оправданным. Наличие резидуального образования в средостении после завершения индукционного лечения не всегда диктует необходимость интенсификации лечения. Учитывая вероятность остаточного фиброза и высокую токсичность терапии спасения, целесообразно подтверждение жизнеспособности опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R. et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68:509–14.
- Gaulard P., Harris N.L., Pileri S.A. et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W., eds.). IARC Press Lyon, France, 2008. Pp. 250–251.
- Lazzarino M., Orlandi E., Paulli M. et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1646–53.
- Aisenberg A.C. Primary large-cell lymphoma of the mediastinum. *J Clin Oncol* 1993;11:2291–4.
- Zinzani P.L., Martelli M., Bertini M. et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87:1258–64.
- Todeschini G., Secchi S., Morra E. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90:372–6.
- Savage K.J., Al-Rajhi N., Voss N. et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006;17:123–30.
- Cartron G., Watier H., Golay J. and Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635–42.
- Zinzani P.L., Stefoni V., Finolezzi E. et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:381–5.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Janik J. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome is significantly improved by the addition of rituximab to dose adjusted (DA) — EPOCH and overcomes the need for radiation. *Blood* 2005;106:929.

11. Dunleavy K., Pittaluga S., Janik J. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome may be significantly improved by the addition of rituximab to dose-adjusted (DA) – EPOCH and obviates the need for radiation: results from a prospective study of 44 patients. *Blood* 2006;108:209.
12. Xu L.M., Fang H., Wang W.H. et al. Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1684–90.
13. Avigdor A., Sirotkin T., Shemtov N. et al. Combination of rituximab with initial chemotherapy improves the outcome of patients with primary mediastinal B-cell lymphoma: a retrospective analysis of a single institution cohort. *Haematologica* 2008;93:307.
14. Rodríguez J., Conde E., Gutiérrez A. et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol Oncol* 2008;26:171–8.