

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.27-006.441-08

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Тюрина Н.Г., Вернюк М.А., Павлова О.А.

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

Резюме. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) – самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант неходжкинских лимфом. Опухоль развивается из собственных В-клеток вилочковой железы и имеет характерные клиническое течение и пути распространения. Интенсивный локальный рост опухоли, инфильтрация прилежащих структур и органов грудной полости вызывают развитие синдрома верхней полой вены и дыхательной недостаточности у большинства больных в дебюте заболевания. В связи с отсутствием проспективных клинических исследований оптимальные лечебные подходы разработаны недостаточно. Изучаются вопросы зависимости эффективности лечения от дозоинтенсивности начальной полихимиотерапии (ПХТ) и использования ритуксимаба, целесообразности применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) и лучевой терапии. Терапия ПМВККЛ требует дифференцированного подхода. При наличии прогностически неблагоприятных факторов в дебюте заболевания и при достижении частичной ремиссии после индукционной ПХТ с включением ритуксимаба целесообразна интенсификация лечения на ранних этапах с использованием высокодозной химиотерапии и ауто-ТСКК.

Ключевые слова: *первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; MACOP-B; мабтера; лучевая терапия; опухоль передневерхнего средостения; трансплантация аутологичных стволовых клеточных клеток.*

APPROACHES TO THERAPY FOR PRIMARY MEDIASTINAL B-LARGE-CELL LYMPHOMA

Tyurina N.G., Vernyuk M.A., Pavlova O.A.

P.A.Hertzen Moscow Oncological Institute, 125284, Moscow, Russia

Summary. Primary mediastinal (thymic) B-large-cell lymphoma (PMBLCL) is a clinical morphological variant of non-Hodgkin's lymphomas. The tumor develops from thymic B-cells, is characterized by a peculiar clinical course and routes of dissemination. Intense local growth of the tumor, infiltration of the adjacent structures and thoracic organs cause the development of the vena cava superior syndrome and respiratory insufficiency in the majority of patients during the disease debut. Because of the absence of prospective clinical studies, optimal approaches to therapy have not been developed. The relationship between the treatment efficiency and initial polychemotherapy (PCT) dose intensity and rituximab use, efficiency of high-dose chemotherapy with transplantation of autologous hemopoietic stem cells (auto-HSCT) and radiotherapy are in the focus of studies. Therapy of PMBLCL requires a differentiated approach. More intense therapy at the early stages with high-dose chemotherapy and auto-BSCT should be used in cases with prognostically unfavorable factors at the debut of the disease and after attaining partial remission after induction PCT including rituximab.

Key words: *primary mediastinal B-large cell lymphoma; MACOP-B; mabtera; radiotherapy; anterosuperior mediastinal tumor; autologous hemopoietic stem cell transplantation.*

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) – отдельный клинико-иммуноморфологический вариант неходжкинских лимфом (НХЛ). Впервые подробно описанная в 1981 г. А. Lichtenstein и соавт. [1], в настоящее время ПМВККЛ выделена в самостоятель-

ный клинико-иммуноморфологический вариант НХЛ [2].

По данным разных авторов [3–5], это заболевание, наиболее часто поражающее молодых женщин, составляет 6–10% от всех типов В-крупноклеточных лимфом (В-ККЛ). Опухоль развивается из собственных В-клеток вилочковой железы и имеет характерные клиническое течение и пути распространения. Ее основными проявлениями являются быстрый рост массивного опухолевого конгломерата передневерхнего средостения с инвазией прилежащих структур и органов грудной полости без генерализованной лимфаденопатии. Интенсивный локализованный рост опухоли часто вызывает симптомы сдавления с развитием дыхательной недостаточности и синдрома верхней полой вены.

Для корреспонденции:

Тюрина Наталья Геннадьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России.
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7(495) 945-14-70
E-mail: tng-mnioi@mail.ru

Corresponding author:

Tyurina Natalia, MD, PhD (tng-mnioi@mail.ru).

В связи с относительной редкостью и отсутствием проспективных клинических исследований оптимальные лечебные подходы разработаны недостаточно. Изучаются вопросы зависимости эффективности лечения от дозоинтенсивности начальной полихимиотерапии (ПХТ) и использования ритуксимаба, целесообразности применения высокодозной химиотерапии (ХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) и лучевой терапии (ЛТ).

Большинство ранних публикаций [3, 4] свидетельствует, что ПМБККЛ является агрессивным процессом, плохо поддающимся терапии, с прогнозом менее благоприятным, чем при других крупноклеточных лимфомах. Эти результаты были опровергнуты более поздними исследованиями: частота полных ремиссий достигала 53–89% после индукционной терапии с последующей ЛТ в качестве консолидации, при этом общая выживаемость в течение 5 лет достигала 50–65% [5–9], что сопоставимо с результатами при диффузной В-ККЛ.

До недавнего времени режим СНОР, предложенный в 1970-е годы, оставался стандартной терапией для больных крупноклеточными лимфомами. В последующие годы поиск путей повышения эффективности терапии больных осуществлялся в направлении интенсификации терапии и поиска новых комбинаций химиопрепаратов.

Для ПМБККЛ выбор начальной ПХТ имеет решающее значение. Больные с рецидивами заболевания, неполным ответом на индукционную терапию, при первично-рефрактерном течении заболевания часто нечувствительны к программам ХТ спасения и имеют неблагоприятный прогноз [6]. И хотя преимущество так называемых режимов третьего поколения при диффузной В-ККЛ не было доказано, первые попытки применить такой подход при ПМБККЛ продемонстрировали многообещающие результаты. Кроме того, попытки улучшить результаты лечения ПМБККЛ базировались на стратегии применения дозоинтенсивной индукционной ПХТ с ЛТ в качестве консолидации.

В то время как американские исследователи при лечении больных ПМБККЛ отдавали предпочтение режиму СНОР, эффективность протокола МАСОР-В (метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и блеомицин), по данным нескольких Европейских центров, оказалась выше [7, 10, 11]. G. Todeschini и соавт. [12] при ретроспективном анализе крупного многоцентрового исследования, включавшего 138 больных ПМБККЛ, показали преимущество режимов третьей линии (МАСОР-В/ВАСОР-В) над СНОР: у больных из группы СНОР частота достижения полной ремиссии не превышала 51% по сравнению с 80% у больных из группы МАСОР-В/ВАСОР-В. Показатели бессобытийной и общей выживаемости также были лучше в группе МАСОР-В/ВАСОР-В.

При этом многофакторный анализ показал, что достижение полной ремиссии было самым значимым прогностическим фактором у подавляющего числа больных, которые оставались свободными от болезни в течение продолжительного периода наблюдения.

Однако в ретроспективном исследовании IELSG, включавшем 426 больных ПМБККЛ, частота достижения полной ремиссии не отличалась между группами больных, получивших режимы ПХТ третьей генерации (МАСОР-В, ВАСОР-В, ProMACE CytaBOM) и СНОР. В то же время частота рецидивов за 3 года была значительно ниже в первой группе больных, а общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования была существенно лучше в группе больных, пролеченных с использованием режимов ПХТ третьей генерации [11]. Дополнительная информация, предполагающая превосходство режимов третьей линии при ПМБККЛ, была предоставлена Агентством по изучению рака в Британской Колумбии (Канада) [13]. При анализе результатов этого исследования, в которое были включены более 150 больных ПМБККЛ, авторы показали преимущество МАСОР-В над СНОР-подобными режимами относительно общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, превосходство МАСОР-В-подобных режимов по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования было обнаружено при прямом сравнении с группой больных диффузной В-ККЛ.

Еще одним подходом для повышения эффективности лечения ПМБККЛ может быть применение ритуксимаба, который существенно улучшает результаты лечения и повышает выживаемость при различных В-клеточных лимфомах.

Разработка гибридной технологии G. Köhler и C. Milstein в 1975 г. [14] ознаменовала собой новую эру в использовании антител. В дальнейшем применение рекомбинантных технологий, трансгенных животных и селекции клонов антител с помощью phage-display позволило перейти от мышиных антител к "гуманизированным" (с минимальной антигенностью для человека) и наладить производство терапевтических антител. Действительно, с момента их первоначального открытия более 20 моноклональных антител были утверждены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ряда заболеваний, в том числе нескольких видов рака [15]. С появлением терапевтических антител основные усилия исследователей направлены на поиск наиболее эффективных методов их использования, а также на выявление групп пациентов, применение моноклональных антител у которых наиболее целесообразно.

В 1994 г. ритуксимаб стал первым моноклональным антителом, одобренным FDA для лечения зло-

качественных опухолей (фолликулярной лимфомы). Вскоре показания к применению ритуксимаба были распространены также на диффузную В-ККЛ и другие В-клеточные НХЛ [16]. Хотя детальный механизм противоопухолевого действия ритуксимаба еще не до конца известен, этот препарат индуцирует комплементопосредованный лизис клеток лимфомы, а также напрямую вызывает апоптоз в этих клетках. Ритуксимаб является почти идеальным вариантом иммунотерапии, так как CD20-антиген экспрессируется большинством В-клеточных лимфом и нормальными В-лимфоцитами, но его нет на поверхности стволовых, плазматических и негемопоэтических клеток. Представляет интерес тот факт, что антитела повышают чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам, что приводит к синергизму противоопухолевого эффекта [17]. В комбинации с химиотерапией ритуксимаб эффективен для лечения индолентных и агрессивных форм НХЛ, а также улучшает прогноз и безрецидивную выживаемость при целом ряде лимфатических опухолей при использовании в качестве поддерживающей терапии. Наиболее эффективные схемы терапевтического использования ритуксимаба еще не определены, и в настоящее время продолжают клинические исследования в этом направлении [18]. Попытки включить ритуксимаб в лечебные программы при агрессивных НХЛ инициировали два очень важных клинических исследования: GELA (the Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study) [19] и Международное исследование по Мабтере (the Mabthera International trial – "MinT") [20]. В многоцентровом исследовании GELA было показано превосходство R-СНОР по сравнению с СНОР без ритуксимаба в группе пожилых больных относительно частоты достижения полных ремиссий, двухлетней общей и бессобытийной выживаемости. Аналогичные результаты были получены у молодых больных в исследовании MinT. По результатам этих исследований ритуксимаб в комбинации с СНОР был одобрен FDA для лечения первичных больных диффузной В-ККЛ.

Сегодня, когда ритуксимаб принят в качестве стандартного подхода при лечении НХЛ, еще не известно, будут ли получены преимущества при использовании ритуксимаба в схемах лечения ПМБККЛ. ПМБККЛ ранее считалась подвариантом диффузной В-ККЛ и лишь недавно была выделена в отдельную нозологическую форму. С одной стороны, интенсивность экспрессии CD20-антигена на клетках ПМБККЛ достаточно высока. С другой стороны, по профилю экспрессии генов ПМБККЛ ближе к лимфоме Ходжкина, что, возможно, свидетельствует об общих биологических особенностях данных заболеваний. Таким образом, целесообразность применения ритуксимаба при первичной медиастинальной лимфоме остается неясной. От-

носительно роли ритуксимаба при ПМБККЛ опубликовано несколько исследований, результаты которых противоречивы.

В работе К. Savage и соавт. [13] не получено результатов, свидетельствующих о преимуществах R-СНОР у больных ПМБККЛ относительно 5-летней общей выживаемости, возможно, из-за небольшого числа больных и короткого периода наблюдений. Также в ретроспективном исследовании Р. Zinzani и соавт. [21] не обнаружено статистически значимых различий по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе ритуксимаб + МАСОР-В/ВАСОР-В + ЛТ по сравнению с аналогичной группой больных, получавших лечение без ритуксимаба. Более оптимистичные результаты, а также данные о роли ритуксимаба в сочетании с СНОР и ЛТ были опубликованы в нескольких сообщениях [22–24]. В проспективном одногруппном исследовании К. Dunleavy и соавт. [25] показано преимущество многокомпонентного режима третьей линии с пролонгированным введением химиопрепаратов в сочетании с ритуксимабом (DA-EPOCH-R) над аналогичным курсом ПХТ без ритуксимаба. При сроке наблюдения 63 мес показатели бессобытийной и безрецидивной выживаемости были 93 и 97% соответственно, и, за исключением 2 больных, не потребовалось последующей ЛТ в качестве консолидирующего лечения. Кроме того, в течение всего срока наблюдения (от 10 мес до 14 лет) ни у одного больного не было зарегистрировано рецидива.

Роль ЛТ на область остаточной опухоли средостения после завершения ХТ остается неуточненной. Наилучшие результаты, по данным ряда авторов [12, 26], были достигнуты при применении химиотерапевтических подходов, включающих ЛТ в план индукционной ПХТ. Подтверждением этому служат исследования, в которых было показано, что резидуальная опухоль, остающаяся после ПХТ и активно накапливающая галлий-67, становится неактивной после ЛТ, а достигнутая после завершения индукционной ПХТ частичная ремиссия была переведена в полную ремиссию после последующего проведения ЛТ у большей части больных [11, 27–29]. Однако, по данным других исследователей [30], вполне удовлетворительные результаты могут быть получены только лишь при проведении ПХТ, в том числе и высокодозной, и присоединение ЛТ не приводит к улучшению общей и безрецидивной выживаемости. Еще более затрудняет оценку необходимости ЛТ при ПМБККЛ использование ритуксимаба в схемах ПХТ. До настоящего времени рандомизированных исследований, позволяющих оценить влияние ритуксимаба на эффективность лечения ПМБККЛ и необходимость консолидирующей ЛТ, при ПМБККЛ не проводили. В исследованиях К. Dunleavy [25] и А. Avigdor [31] получены многообещающие результаты, ко-

торые свидетельствуют о том, что использование интенсивных режимов ПХТ в сочетании с ритуксимабом (ЕРОСН-R) нивелирует необходимость последующей ЛТ при ПМБККЛ. Кроме того, в эпоху ритуксимаба, позволившего существенно изменить результаты лечения крупноклеточных лимфом, особенно остро стоит вопрос об отдаленных последствиях ЛТ (кардиоваскулярные осложнения, вторые опухоли) [32, 33].

Высокодозная ХТ и ауто-ТСКК успешно используются в качестве терапии спасения при лечении рецидивов и рефрактерных форм заболеваний у больных агрессивными НХЛ [34, 35]. В единственном рандомизированном исследовании PARMA [36], включавшем 215 больных диффузной В-ККЛ с химиочувствительными рецидивами, было показано преимущество высокодозной ХТ и ауто-ТСКК: при пятилетнем периоде наблюдения бессобытийная и общая выживаемость были значительно лучше в группе больных после проведения высокодозной ХТ и ауто-ТСКК (46 против 12% и 53 против 32% соответственно).

На основании результатов этого исследования высокодозная ХТ и ауто-ТСКК были признаны терапией выбора у больных с химиочувствительными рецидивами и рефрактерными формами диффузной В-ККЛ [37].

Роль высокодозной ХТ с последующей ауто-ТСКК в качестве первой линии терапии у больных диффузной В-ККЛ широко обсуждается последние годы. До применения ритуксимаба высокодозная ХТ с ауто-ТСКК была многообещающей стратегией. Для выяснения роли высокодозной ХТ и ауто-ТСКК как терапии консолидации у молодых больных диффузной В-ККЛ из группы высокого риска было выполнено несколько рандомизированных исследований III фазы, результаты которых противоречивы. Проведенный в 2008 г. метаанализ, который включал результаты 15 исследований и данные о более чем 3000 больных, показал значительное увеличение частоты полных ремиссий при проведении высокодозной ХТ и ауто-ТСКК, однако без существенного улучшения общей и бессобытийной выживаемости [38].

В настоящее время эффективность лечения существенно улучшилась при проведении комбинированных курсов иммунохимиотерапии (ритуксимаб в сочетании СНОР и СНОР-подобными режимами) [19, 20, 39, 40], однако результаты лечения больных с высоким/промежуточным и высоким риском заболевания в соответствии с возрастающим международным прогностическим индексом остаются неудовлетворительными.

Обнадёживающие результаты применения ритуксимаба в сочетании с интенсифицированными подходами к лечению диффузной В-ККЛ (в том числе с высокодозной ХТ и ауто-ТСКК) были получены в нескольких исследованиях II фазы [41–43]. При этом

использовали различные варианты применения ритуксимаба: в комбинации с ХТ второй линии перед ауто-ТСКК, в сочетании с режимом кондиционирования и последующей поддержкой ритуксимабом, как монотерапия после ауто-ТСКК.

Таким образом, представляется вероятным, что использование ритуксимаба в сочетании с трансплантацией и после нее в качестве поддерживающей терапии дает лучшие результаты, чем только трансплантация. В целом, результаты исследований, полученные с использованием ритуксимаба, многообещающие. На их основе могут быть разработаны стратегии, более эффективные и в то же время менее токсичные, чем традиционная ХТ или трансплантация.

Анализ литературы подтверждает, что результаты применения ауто-ТСКК как консолидации первой полной/частичной ремиссии при ПМБККЛ или при рецидиве заболевания сравнимы с таковыми после использования аналогичных лечебных подходов при диффузной В-ККЛ. В 2008 г. опубликованы результаты исследования GEL-TAMO [44], в котором у 35 больных ПМБККЛ в полной ремиссии из группы неблагоприятного прогноза после высокодозной ХТ и ауто-ТСКК удалось добиться 4-летней общей и бессобытийной выживаемости 84 и 81%. Независимым фактором прогноза неудачи при ауто-ТСКК, влияющим на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, было рефрактерное к ХТ заболевание.

В ретроспективном многоцентровом исследовании ELSG, включавшем 426 больных [11], показано, что в группе больных ПМБККЛ, которым была проведена консолидация ремиссии с помощью ауто-ТСКК, частота полных ремиссий была сопоставима с таковой после режимов ХТ третьей генерации, однако у больных после ауто-ТСКК не зарегистрировано рецидивов.

Таким образом, оптимальные лечебные подходы при ПМБККЛ разработаны недостаточно. Продолжаются исследования по изучению зависимости эффективности лечения от дозоинтенсивности начальной ПХТ, применения ритуксимаба, целесообразности консолидирующей ЛТ и применения высокодозной ХТ с ауто-ТСКК как терапии консолидации. В течение длительного времени режим СНОР, предложенный в 1970-е годы, оставался стандартной терапией для больных крупноклеточными лимфомами. Повышение эффективности терапии больных ПМБККЛ шло по пути интенсификации терапии и применения новых химиопрепаратов. Преимущество режимов третьего поколения, подобных МАСОР-В/ВАСОР-В, позволило значительно улучшить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. При этом самым значимым прогностическим фактором у подавляющего числа больных было достижение полной ремиссии, что позволило оставаться свободными от болезни

в течение продолжительного периода наблюдения подавляющему числу больных.

Дополнительной возможностью улучшения эффективности лечения больных ПМБККЛ является применение ритуксимаба, который принят в качестве стандартного подхода при лечении целого ряда НХЛ. Однако рандомизированных исследований, позволивших определить наиболее эффективные схемы его применения и целесообразность его использования, не проводилось. Обнадеживающие результаты применения ритуксимаба в сочетании с СНОР и режимами третьей генерации (МАСОР-В/ВАСОР-В) получены в нескольких исследованиях, показавших, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования была существенно выше в группах больных ПМБККЛ, получивших ритуксимаб, по сравнению с группами без ритуксимаба. Стратегия терапевтического использования ритуксимаба при ПМБККЛ еще не определена, и в настоящее время продолжают клинические исследования в этом направлении. Роль ЛТ на область остаточной опухоли средостения после завершения ХТ остается неуточненной. Наилучшие результаты были достигнуты при применении химиотерапевтических подходов, включающих ЛТ в план индукционной ПХТ. Однако высокая противоопухолевая эффективность интенсивных режимов ПХТ в сочетании с ритуксимабом нивелирует необходимость последующей ЛТ при ПМБККЛ. Кроме того, при применении ритуксимаба, позволившего существенно изменить результаты лечения крупноклеточных лимфом, вопросы поздних осложнений ЛТ (кардиоваскулярные осложнения, вторые опухоли) стоят особенно остро. Высокодозная ХТ и ауто-ТСКК в настоящее время признаны терапией выбора у больных с химиочувствительными рецидивами и рефрактерными формами диффузной В-ККЛ. Применение этого метода терапии у больных агрессивными вариантами НХЛ в качестве терапии консолидации до использования ритуксимаба представлялось привлекательной и многообещающей стратегией. Проведенный в 2008 г. метаанализ, который включал результаты 15 исследований и данные о более чем 3000 больных, показал значительное увеличение частоты полных ремиссий при проведении высокодозной ХТ и ауто-ТСКК, хотя и без существенного повышения общей и бессобытийной выживаемости.

Результаты применения ауто-ТСКК как консолидации первой полной/частичной ремиссии при ПМБККЛ противоречивы. Ряд исследований подтверждает, что результаты применения ауто-ТСКК как консолидации первой полной/частичной ремиссии при ПМБККЛ или при рецидиве заболевания сравнимы с таковыми после применения аналогичных лечебных подходов при диффузной В-ККЛ и позволяют добиться существенного увеличения общей и бессобытийной выживаемости. В других исследо-

ваниях частота полных ремиссий после ауто-ТСКК с целью консолидации была сопоставима с таковой после режимов ХТ третьей генерации, однако у больных ПМБККЛ после ауто-ТСКК не было зарегистрировано рецидивов.

В настоящее время мало доказанных оснований к проведению высокодозной терапии в первой линии терапии ПМБККЛ. И хотя низкая частота вовлечения костного мозга и молодой возраст больных ПМБККЛ являются благоприятной основой для хорошей переносимости процедуры высокодозной ХТ и ауто-ТСКК, результаты, достигнутые при применении режимов третьего поколения и использовании ритуксимаба, дают основание считать целесообразность проведения этого вида лечения сомнительной. Это положение особенно верно и актуально при использовании моноклональных антител, при применении ритуксимаба, который нивелирует различия в эффективности разных режимов ХТ. Кроме того, следует учитывать, что глубокая миелосупрессия, вызываемая интенсивной ХТ, может приводить к снижению эффективности ритуксимаба за счет подавления эффекторных иммунных механизмов уничтожения, главным образом антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее тестирование новых подходов к высокодозной ХТ необходимо. Для уточнения роли высокодозной ХТ при ПМБККЛ целесообразно ее проведение в рамках клинических испытаний. Планировать исследования, посвященные высокодозной терапии, надо так, чтобы роль других факторов (кроме доз) была сведена к минимуму.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R., Boswell W., Rossman S., Feinstein D.I., Lukes R.J. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am. J. Med.* 1980; 68 (4): 509–14.
2. Gaulard P., Harris N.L., Pileri S.A. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W., eds. *World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press Lyon; 2008 : 250–1.
3. Haioun C., Gaulard P., Roudot-Thoraval F., Divine M., Jouault H., Lebourgeois J.P., et al. Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis: a condition with a poor prognosis. *Am. J. Clin. Oncol.* 1989; 12(5): 425–9.
4. Trump D.L., Mann R.B. Diffuse large cell and undifferentiated lymphomas with prominent mediastinal involvement. *Cancer.* 1982; 50(2): 277–82.
5. Kim D., Mauch P., Shaffer K., Pinkus G., Shipp M.A., Kaplan W.D., et al. Large-cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11(7): 1336–43.
6. Jacobson J.O., Aisenberg A.C., Lamarre L., Willett C.G., Linggood R.M., Miketic L.M., Harris N.L. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer.* 1988; 62(9): 1893–8.

7. Lazzarino M., Orlandi E., Paulli M., Sträter J., Klersy C., Gianelli U., 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(4): 1646–53.
8. Todeschini G., Ambrosetti A., Meneghini V., Pizzolo G., Menestrina F., Chilosi M., et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8(5): 804–8.
9. Rohatiner A.Z., Whelan J.S., Ganjoo R.K., Norton A.J., Wilson A., Lister T.A. Mediastinal large-cell lymphoma with sclerosis (MLCLS). *Br. J. Cancer.* 1994; 69(3): 601–4.
10. Aisenberg A.C. Primary large-cell lymphoma of the mediastinum. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11(12): 2291–94.
11. Zinzani P.L., Martelli M., Bertini M., Gianni A.M., Devizzi L., Federico 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(12): 1258–64.
12. Todeschini G., Secchi S., Morra E., Vitolo U., Orlandi E., Pasini F., 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(2): 372–6.
13. Savage K.J., Al-Rajhi N., Voss N., Paltiel C., Klasa R., Gascoyne R.D., Connors J.M. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol.* 2006; 17(1): 123–30.
14. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256(5517): 495–7.
15. Reichert J.M. Marketed therapeutic antibodies compendium. *MAbs.* 2012; 4(3): 413–5. doi: 10.4161/mabs.19931.
16. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N., Engert A., Tilly H., Ma D., et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998; 92(6): 1927–32.
17. Cartron G., Watier H., Golay J., Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood.* 2004; 104(9): 2635–42.
18. Motta G., Cea M., Moran E., Carbone F., Augusti V., Patrone F., Nencioni A. Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; 2010: 428253. doi: 10.1155/2010/428253.
19. Coiffier B., Lepage E., Briere J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R., et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(4): 235–42.
20. Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A., Pettengell R., Trnny M., Imrie K., et al.; Mabthera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mabthera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–91.
21. Zinzani P.L., Stefoni V., Finolezzi E., Brusamolino E., Cabras M. G., Chiappella A., 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(5): 381–5. doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.
22. Dunleavy K., Pittaluga S., Janik J., Grant N., Shovlin M., Steinberg S., 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 (ASH Ann. Meeting Abstr).* 2006; 108(11): 66A.
23. Avigdor A., Sirotkin T., Shemtov N., Berkowicz M., Davidovitz Y., Kneller A., 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(s1): 307. Abstr 0767.
24. Xu L.M., Fang H., Wang W.H., Jin J., Wang S.L., Liu Y.P., 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. doi: 10.3109/10428194.2012.746684.
25. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J., et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(15): 1408–16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.
26. Zinzani P.L., Martelli M., Bendandi M., De Renzo A., Zaccaria A., Pavone E., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica.* 2001; 86(2): 187–91.
27. Zinzani P. L., Martelli M, Magagnoli M., Pescarmona E., Scaramucci L., Palombi F., et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood.* 1999; 94(10): 3289–93.
28. Bieri S., Roggero E., Zucca E., Bertoni F., Pianca S., Sanna P., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLCL): the need for prospective controlled clinical trials. *Leuk. Lymphoma.* 1999; 35(1–2): 139–46.
29. Mazzarotto R., Boso C., Vianello F., Aversa M.S., Chiarion-Sileni V., Trentin L., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(3): 823–9.
30. Hamlin P.A., Portlock C.S., Straus D.J., Noy A., Singer A., Horwitz S.M., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br. J. Haematol.* 2005; 130(5): 691–9.
31. Avigdor A., Sirotkin T., Shemtov N., Berkowicz M., Davidovitz Y., Kneller A. Combination of rituximab with initial chemotherapy improves outcome of primary mediastinal B-cell lymphoma: a retrospective analysis of a single institution cohort. *Blood.* 2007; 110: Abstr. 1283.
32. Hodgson D.C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011; 2011: 323–9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.323.

33. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., Klokmans W.J., Van't Veer M.B., Bartelink H., van Leeuwen F.E. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(18): 3431–9.
34. Vose J.M., Zhang M.J., Rowlings P.A., Lazarus H.M., Bolwell B.J., Freytes C.O., et al.; Autologous Blood and Marrow Transplant Registry Lymphoma Working Committee. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(2): 406–13.
35. Vose J. M., Rizzo D.J., Tao-Wu J., Armitage J.O., Bashey A., Burns L.J., et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10(2): 116–27.
36. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van Der Lelie H., Bron D., et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(23): 1540–5.
37. Zelenetz A.D., Abramson J.S., Advani R.H., Andreadis C.B., Byrd J.C., Czuczman M.S., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8(3): 288–334.
38. Greb A., Bohlius J., Schiefer D., Schwarzer G., Schulz H., Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD004024. doi: 10.1002/14651858.CD004024.pub2.
39. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A., Gascoyne R.D., Cassileth P.A., Cohn J.B., et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(19): 3121–7.
40. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., Schmits R., Mohren M., Lengfelder E., et al.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 105–16. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
41. Fitoussi O., Belhadj K., Mounier N., Parrens M., Tilly H., Salles G., et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica.* 2011; 96(8):1136–43. doi: 10.3324/haematol.2010.038109.
42. Tarella C., Zanni M., Di Nicola M., Patti C., Calvi R., Pescarollo A., et al.; Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia.* 2007; 21(8): 1802–11.
43. Vitolo U., Chiappella A., Angelucci E., Rossi G., Liberati A.M., Cabras M.G., et al.; Gruppo Italiano Multiregionale Linfomi e Leucemie (GIMURELL). Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica.* 2009; 94(9): 1250–8.
44. Rodríguez J., Conde E., Gutiérrez A., García J.C., Lahuerta J.J., Varela M.R., et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol. Oncol.* 2008; 26(3): 171–8. doi: 10.1002/hon.858.

Поступила 11.11.13
Received 11.11.13

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание, что в связи с требованиями международных информационных систем изменились правила оформления списка литературы в нашем журнале.

1. Ссылки на литературу в тексте статьи должны быть в **порядке упоминания их** в тексте статьи.

2. В списке литературы должна быть оформлена по стандарту «National Library of Medicine».

Для статей, опубликованных в журнале (русскоязычном или иностранном) это:

Автор А.А., Автор Б.Б., Автор В.В., Автор Г.Г., Автор Д.Д., Автор Е.Е. (т.е. 6 соавторов) и др. (или et al. в иностранном источнике литературы) Название статьи. Название журнала. 2005; 10(2): 49–53. (год, том, номер, страницы от и до).

Также указывается индекс doi: если он есть (как правило, у статей, опубликованных от 2011 г.)

Для статей или глав, опубликованных в книге (русскоязычной или иностранной) это:

Автор А.А., Автор Б.Б., Автор В.В., Автор Г.Г., Автор Д.Д., Автор Е.Е. (т.е. 6 соавторов, если они есть) и др. (или et al. в иностранном источнике литературы) Название статьи. Название книги. Редактор А.А. (или Автор А.А., Автор Б.Б.), ред. Город издания: Название издательства; 2005: 49–53. (год, страницы от и до).

3. Также необходимо отдельным файлом приложить список литературы (**References**), где дать повторно список литературы, в котором русскоязычные источники литературы даны в транслитерации (ее в автоматическом режиме можно сделать на сайте www.translit.ru, настройка BGN).

Выглядит это так.

Русский вариант: Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология.* 2006; 1–2: 50–63.

Вариант в транслитерации: Maschan M.A., Myakova N.V. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Onkogematologiya.* 2006; 1–2: 50–63. (in Russian)

Необходимо перевести на английский язык название статьи (книги, диссертации), остальное дать в транслитерации.

Эти изменения связаны с импакт-фактором каждого соавтора, который определяется автоматически при ссылке на публикацию и желанием журнала войти в международные информационные системы, которые отбирают только те журналы, которые соответствуют их требованиям.