

Результаты дифференциальной диагностики и терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

К.Д. Капланов, И.В. Матвеева, Т.Ю. Клиточенко, Л.С. Трегубова, О.Е. Голубева, О.В. Левина, А.Л. Шипаева, В.А. Васильева, О.Б. Калашникова

Diagnostic discordances and results of treatment of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma

K.D. Kaplanov, I.V. Matveeva, T.U. Klitochenko, L.S. Tregubova, O.E. Golubeva, O.V. Levina, A.L. Shipaeva, V.A. Vasileva, O.B. Kalashnikova

SUMMARY

Results of diagnostic work up and treatment of 42 patients admitted to our department from October 2003 to April 2009 with preliminary histological diagnosis of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma are presented. After review of histological slides and immunohistochemical evaluation of biopsied material the diagnosis of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma was verified in 36 (86%) of cases. In the rest of the patients the final diagnoses were as follows: anaplastic large T-cell lymphoma (2), T-cell lymphoblastic lymphoma (1), myeloid sarcoma (1), neuroendocrine cancer (2). The chemotherapy protocols used for treatment of patients with verified diagnosis of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma were as follows: 17 patients — R-CHOD(8)-R-EDHAP, 4 patients — R-CHOP-like chemotherapy. Without rituximab group: 9 patients — CHOD(8)-EDHAP, 3 — MACOP-B and 3 — CHOP. Overall 5-year survival for all patients treated was 83%.

Keywords

primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma, chemotherapy, rituximab, overall survival, diagnostic discordances.

Volgograd Regional Clininal Oncological Dispensary No. 1

Контакты: kamilos@mail.ru

Принято в печать: 24 мая 2010 г.

РЕФЕРАТ

Представлены данные о дифференциальной диагностике и терапии 42 пациентов, поступивших в отделение гематологии с морфологическим заключением «медиастинальная крупноклеточная лимфома», в период с октября 2003 г. по апрель 2009 г.

После иммуногистохимического исследования первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) верифицирована у 36 (86%) пациентов. У 6 пациентов ПМБКЛ не подтверждена, у 2 из них установлена Т-анаплазированная крупноклеточная лимфома, у 1 — Т-лимфобластная лимфома, у 1 — опухоль с фенотипом миелобластов и у 2 — нейроэндокринный рак. 21 больному ПМБКЛ проведена комбинированная химиотерапия с ритуксимабом: 17 пациентов получили R-CHOD(8)-R-EDHAP, 4 — CHOP-подобную терапию с ритуксимабом. 15 пациентов проходили терапию без ритуксимаба: 9 — CHOD(8)-EDHAP, 3 — MACOP-B и 3 — CHOP. Общая 5-летняя выживаемость больных ПМБКЛ составила 83%.

Ключевые слова

первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, ритуксимаб, общая выживаемость, дифференциальная диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

Среди агрессивных лимфом с исходным поражением средостения подавляющее большинство представлено первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМБКЛ). ПМБКЛ — вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы, предположительно развивающийся из тимических В-лимфоцитов и характеризующийся отличительными клиническими, иммунофенотипическими и генотипическими признаками [1].

ПМБКЛ составляет около 2–4% среди всех неходжкинских лимфом, встречается чаще у лиц молодого возраста (медиана возраста 35 лет), с преобладанием женщин в структуре заболевших (соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:2) [2].

Тимическая локализация опухоли определяет поражение передневерхнего средостения. На момент диагностики

нередко имеется большой объем опухоли, проявляющийся синдромом сдавления верхней полой вены и возможным вовлечением в процесс смежных структур — легких, плевры или перикарда. Встречается поражение надключичных и шейных лимфоузлов. Отсутствие поражения других лимфоузлов или костного мозга имеет значение для исключения генерализованной диффузной В-крупноклеточной лимфомы с преимущественным поражением средостения. Для прогрессирования и диссеминации первичной В-медиастинальной лимфомы характерно поражение почек, надпочечников, печени или ЦНС [3, 4].

Морфологическая картина опухоли представлена клетками среднего и крупного размера с обильной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами. Некоторые случаи характеризуются плеоморфными и/или

многоядерными формами, похожими на клетки Березовского—Рид—Штернберга. Гистологическое исследование в большинстве случаев выявляет в ткани опухоли тяжи фиброза [5].

Иммуногистохимическое исследование определяет экспрессию В-клеточных антигенов: CD19, CD20, CD22 и CD79a. Опухолевые клетки часто позитивны при окрашивании антителами к MUM1 (75 %), PAX5 и CD23 (70 %). Характерна отрицательная реакция при окрашивании антителами к поверхностным иммуноглобулинам [2].

Базисным подходом к лечению первичной В-крупноклеточной лимфомы является терапия, включающая антрациклиновые агенты. Как этап консолидации достигнутой ремиссии после химиотерапии применяется локальная лучевая терапия [6].

Наиболее крупное из опубликованных исследований отмечает общую 10-летнюю выживаемость при ПМБКЛ, равную 65 %. Кривая выживаемости выходит на плато 65 % уже после 3 лет наблюдения. Общая 10-летняя выживаемость при СНОР-подобной терапии — 44 %, в случае лечения по программам MACOP-B или ProMACE-CytaBOM — 71 %. На фоне применения высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией периферических стволовых кровяных клеток общая 10-летняя выживаемость составила 77 % [7].

Ритуксимаб (Мабтера) — моноклональное анти-CD20-антитело, широко применяемое в комбинации с химиотерапией при лечении В-клеточных лимфом. Опубликованные работы по иммунохимиотерапии ПМБКЛ характеризуются небольшим количеством и коротким сроком наблюдений, что объясняется достаточно редкой встречаемостью данной формы в структуре В-крупноклеточных лимфом [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты с первичным опухолевым поражением средостения госпитализируются в торакоабдоминальное отделение ГУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1.

После биопсии опухоли средостения при наличии гистологического заключения «медиастиальная крупноклеточная лимфома» пациенты переводятся в гематологическое отделение.

В период с октября 2003 г. по апрель 2009 г. с рабочим диагнозом «медиастиальная крупноклеточная лимфома» в отделение гематологии было переведено 42 пациента: 18 мужчин и 24 женщины. Медиана возраста больных составила 32 года (диапазон 20—79 лет), медиана наблюдения — 18 мес. (диапазон 5—68 мес.).

В табл. 1 представлены клинические характеристики 42 пациентов.

Иммуногистохимическое исследование биопсированной опухоли проведено во всех 42 случаях.

В 36 (86 %) из 42 случаев верифицирована ПМБКЛ. Опухолевые клетки демонстрировали типичную экспрессию В-клеточных маркеров: CD19, CD20, CD22, CD23 и CD79a. Экспрессия Ki-67 варьировала от 20 до 70 %.

26 (72 %) из 36 пациентов получили CHOD(8)-EDHAP — дозоинтенсивные курсы, включающие циклофосфан, доксорубин, винкристин и дексаметазон, с последующей комбинацией этопозид, высоких доз цитозара, цисплатина и дексаметазона. В курсе CHOD(8) повторное введение циклофосфана, винкристина и доксорубина осуществляется на 8-й день цикла, причем доза доксорубина аналогична таковой в программе СНОР, а доза циклофосфана уменьшена с 750 до 650 мг/м². Вместо преднизолона назначается 2-недельный прием дексаметазона.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Большая опухолевая масса	36 (86%)
Инфильтрация (прорастание) смежных структур по данным торакоскопии и КТ	35 (83%)
Синдром сдавления верхней полой вены	32 (76%)
Международный прогностический индекс	I — 8 (19%) II — 22 (52%) III — 12 (29%)
Стадия по Ann-Arbor	I — 5 (12%) II — 26 (62%) IV — 11 (26%)
В-симптомы	12 (29%)
Плеврит	9 (21%)
Перикардит	5 (12%)
Отдаленные экстраанодальные поражения	3 (7%)
Повышение активности лактатдегидрогеназы	> 1 норм — 12 (29%) > 2 норм — 5 (12%) > 3 норм — 11 (26%)

Основанием для использования такого варианта лечения был опыт Гематологического научного центра РАМН по терапии ПМБКЛ в соответствии с подобным протоколом [8] и собственный опыт лечения ПМБКЛ различными генерациями СНОР и MACOP-B в период до 2003 г.

В 17 случаях терапия CHOD(8)-EDHAP усилена добавлением Мабтеры. 4 (11 %) из 36 больных получили СНОР-подобную терапию с включением Мабтеры. Остальные 6 (17 %) пациентов получили лечение режимами без ритуксимаба — СНОР-подобными схемами и терапией по программе MACOP-B (метотрексат, доксорубин, циклофосфан, винкристин, преднизолон, блеомицетин) (рис. 1).

Режим R-CHOD(8)-R-EDHAP представлен следующим образом.

Первый блок R-CHOD(8):

- Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² в/в в 0-й день.
- Циклофосфан 650 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.
- Доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.
- Винкристин 2 мг в/в в 1-й и 8-й дни.
- Дексаметазон 10 мг внутрь в 1–14-й день.

Второй блок R-CHOD(8) начинается на 28-й день терапии.

На 56-й день лечения начинается первый блок R-EDHAP:

- Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м² в/в в 0-й день.
- Цисплатин 25 мг/м² в/в в течение 24 ч в 1–4-й день.
- Этопозид 60 мг/м² в/в в 1–4-й день.
- Цитозар 2000 мг/м² в/в капельно в течение 2 ч в 5-й день.
- Дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й день.

Второй блок R-EDHAP начинается на 84-й день лечения.

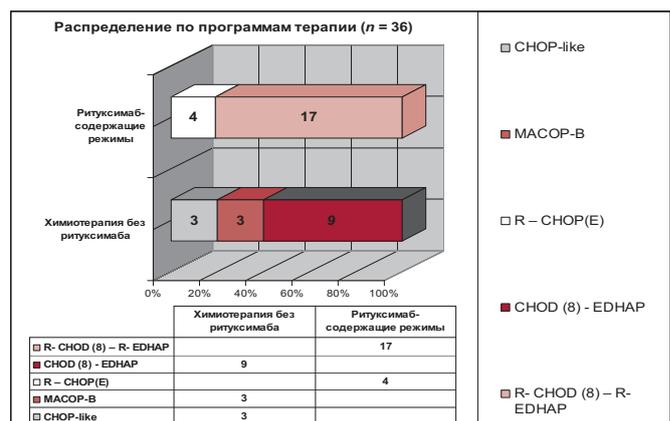


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от получаемого лечения

После двух блоков R-CHOD(8) проводили рентгенографическое исследование и КТ органов грудной клетки с контрастированием.

Окончательное рестадирование выполнялось после двух блоков R-EDHAP.

Медиана возраста пациентов, которым проводился режим R-CHOD(8)-R-EDHAP, составила 30 лет, в среднем 31 год. CHOP-подобные режимы использовались в возрастной группе старше 60 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После двух CHOD(8) ± R и двух EDHAP ± R во всей группе имело место более чем двукратное преобладание частичных ремиссий по классификации ВОЗ — 25 (69 %) из 36 случаев. Полные ремиссии — 5 (14 %). Раннее прогрессирование на фоне терапии первой линии констатировано у 2 (6 %) пациентов. Резистентность к терапии первой линии с отсутствием даже минимального сокращения опухолевой массы отмечено у 4 (11 %) пациентов.

Уменьшение массы опухоли более чем на 50 и менее чем на 100 % расценивалось как химиочувствительность опухоли. Поэтому основным лечебным мероприятием для индукции полной ремиссии у пациентов с частичной ремиссией была химиотерапия — 14 (56 %) из 25 случаев. Лучевая терапия как вариант достижения полной ремиссии проведена 6 (24 %) из 25 пациентов (рис. 2). В качестве химиотерапии 10 (47 %) из 25 пациентов продолжили терапию по программе EDHAP.

Из группы больных с установленной первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой к октябрю 2009 г. жив 31 (86 %) пациент. 5 пациентов погибли от прогрессирования заболевания в интервале 6–13 мес. от момента установления диагноза.

Общая 5-летняя выживаемость равна 83 %. Кривая Каплана—Мейера представлена на рис. 3.

В группе с частичной ремиссией 3 пациента отказались от дальнейшего лечения и живы в настоящее время, 1 пациентка погибла от прогрессирования заболевания.

Из 4 пациентов с резистентной ПМБКЛ двое погибли от прогрессирования заболевания. Процесс был резистентен к режимам второй линии, включая IGEV (ифосфамид, гемцитабин, навельбин, дексаметазон) и деха-ВЕАМ (кармустин, вепезид, цитозар, мелфалан, дексаметазон).

В одном случае после констатации устойчивости опухоли к R-EDHAP-терапии у 20-летней девушки



Рис. 2. Распределение больных с частичной ремиссией в зависимости от дальнейшей терапии PBSCT — трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток; ОМО — остаточное медиастиальное образование.

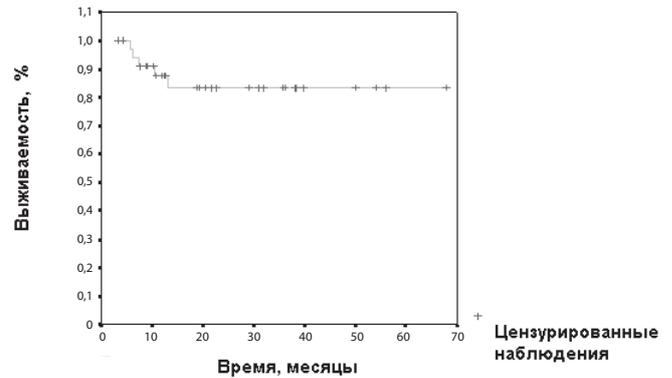


Рис. 3. Общая 5-летняя выживаемость

и определения при позитронной эмиссионной томографии активности процесса в области медиастиальных масс выполнена торакотомия с удалением медиастиального образования с последующей лучевой терапией на область средостения.

Мужчина 33 лет с уменьшением опухоли не более чем на 30 % отказался от дальнейшей терапии и сменил место жительства.

В 1 (50 %) из 2 случаев раннего прогрессирования лимфомы у 26-летней девушки был достигнут частичный регресс опухоли на фоне терапии ритуксимабом + деха-ВЕАМ с последующим удалением остаточного медиастиального образования и лучевой терапией на область средостения. Срок наблюдения от момента начала терапии — 4,5 года. Вторая пациентка с ранним прогрессированием лимфомы погибла через 6 мес. от момента начала лечения.

Все 5 пациентов с полной ремиссией, достигнутой на фоне терапии первой линии, получили консолидирующую лучевую терапию и живы в настоящее время.

Из токсических осложнений отмечается следующее: курс CHOD(8) характеризуется развитием миелотоксического агранулоцитоза II–III степени в 92 % случаев (22 пациента).

Начало агранулоцитоза находится в интервале с 10-го дня курса по 3-й день перерыва, длительность — в диапазоне 2–8 дней. Фебрильная нейтропения определялась у 18 (75 %) из 24 пациентов и разрешалась на фоне антибиотической терапии первой линии. Тромбоцитопения II степени развилась у 4 пациентов, ее длительность — 2–4 дня, не было геморрагического синдрома и необходимости заместительной трансфузионной терапии.

Режим EDHAP характеризовался развитием миелотоксического агранулоцитоза у 17 (71 %) из 24 пациентов с началом его в интервале с 6-го по 11-й день перерыва и длительностью 4–7 дней. Фебрильная нейтропения определялась у 12 (50 %) из 24 пациентов и контролировалась антибиотической терапией I линии.

Тромбоцитопения II–III степени отмечена в 8 (33 %) из 24 случаев, у 3 из этих пациентов с умеренным геморрагическим синдромом с петехиальными высыпаниями на кожных покровах. 7 (30 %) из 24 пациентов перенесли EDHAP без осложнений.

Не было ни одного случая летальности, ассоциированной с терапией. Также не было ни одного случая побочных реакций на введение ритуксимаба, потребовавших отмены препарата.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДВУХ ТИПИЧНЫХ СЛУЧАЕВ

Наблюдение 1

Пациентка П., 31 год. Поражение передневерхнего средостения (9,7 × 3,7 × 12 см) с наличием участков распада, уча-



Рис. 4. (А, Б) Компьютерные томограммы с контрастированием на момент верификации диагноза (октябрь 2008 г.)

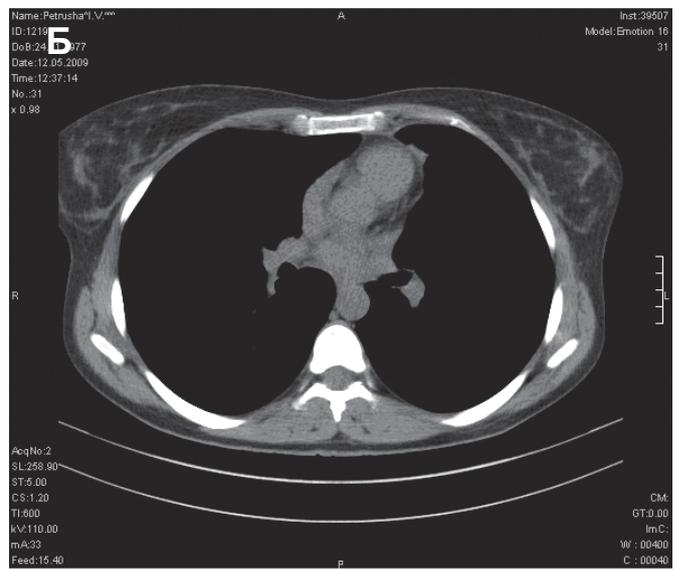
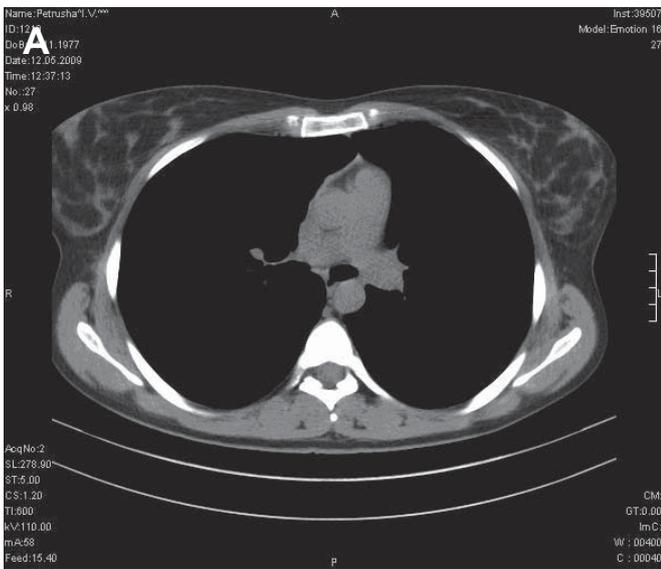


Рис. 5. (А, Б) Компьютерные томограммы с контрастированием (май 2009 г.) после лечения: полная ремиссия

сток инвазии слева S3, вокруг которого также имеется перифокальная инфильтрация легочной ткани (рис. 4).

После двух блоков R-CHOD(8), двух R-EDHAP констатировано достижение частичной ремиссии. Проведено еще два курса R-EDHAP, достигнута полная ремиссия (рис. 5), выполнена лучевая терапия на область средостения.

Наблюдение 2

Пациентка К., 69 лет, при КТ-исследовании в сентябре 2007 г. обнаружен опухолевый конгломерат 9 × 9 × 10 см в среднем средостении, оттесняющий трахею вправо, вызывающий компрессию левого главного бронха и левой легочной артерии (рис. 6, А) После 6 курсов R-СНОЕР (январь 2008 г.) — полная ремиссия (рис. 6, Б).

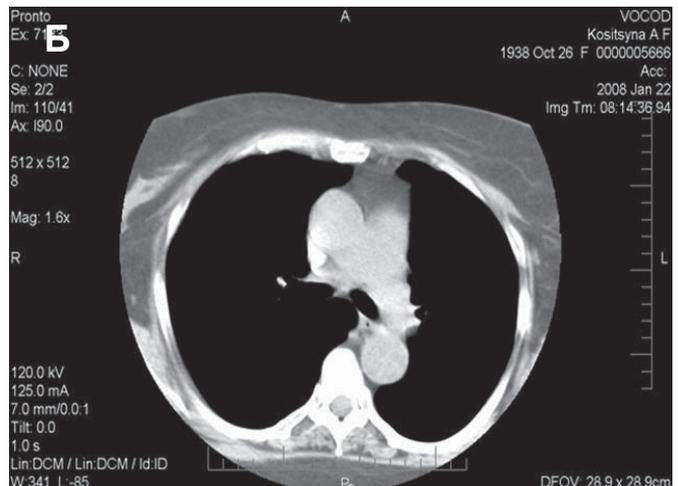
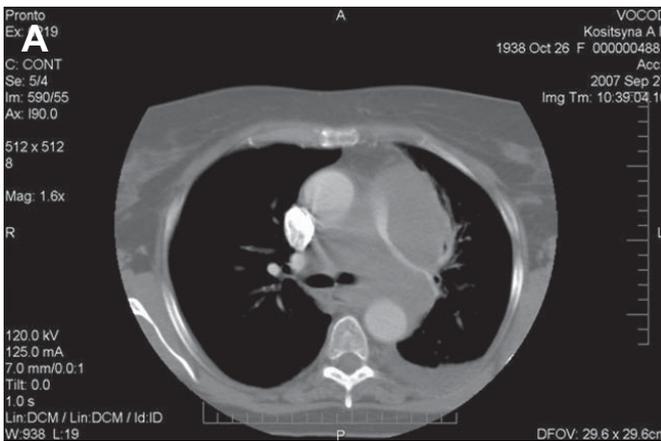


Рис. 6. Компьютерные томограммы: А — левое легкое в состоянии гиповентиляции; Б — КТ с контрастированием: полная ремиссия

РАСХОЖДЕНИЕ ДИАГНОЗОВ МЕЖДУ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Типичные случаи ПМБКЛ не представляли трудностей для диагностики. На рис. 7 и 8 представлено положительное окрашивание опухолевых клеток антителами к CD20 и CD23, что в комплексе с анализом экспрессии других В-клеточных маркеров определяло верификацию ПМБКЛ.

В 6 (14 %) из 42 случаев окрашивание на В-клеточные маркеры оказалось отрицательным. В двух из них опухолевые клетки экспрессировали линейно-специфические маркеры иммунологически зрелых Т-лимфоцитов — CD3, CD5, CD7, что в сочетании с положительным окрашиванием на антиген CD30 позволило установить Т-анапластическую крупноклеточную лимфому средостения. Один из двух пациентов получил лечение по программе МАСОР-В и находится в состоянии полной ремиссии в течение 7 лет. Во втором случае после констатации химиорезистентности процесса выполнена высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Пациент погиб от тотальной грибково-пневмоцистной пневмонии.

В 1 из 6 случаев, отрицательных при окрашивании на В-клеточные маркеры, у 22-летнего пациента клетки опухоли средостения оказались положительными при окрашивании на маркеры ранних предшественников Т-клеток — TdT, CD45RO, выявлено слабое окрашивание с антителами к CD3. Клетки оказались отрицательными при окрашива-

нии с антителами к CD20, CD79a, CD10, bcl-6, bcl-2, CD1a, CD5, CD34, CD1a, IgG, IgM и CD30. Верифицирована Т-лимфобластная лимфома.

На момент установления диагноза у данного больного имелась опухоль передневерхнего и среднего средостения, размером около 14 × 12 × 8 см, с инфильтрацией плевры слева и перикарда и развитием специфического плеврита и перикардита.

Пациент получал терапию, соответствующую протоколам лечения острых лимфобластных лейкозов.

У другого пациента, 34 года, по данным КТ определялся опухолевый конгломерат 8 × 8 × 16 см (последний размер вертикальный), внутри которого находились легочные артерии, восходящий отдел и дуга грудной аорты, а также измененные брахиоцефальные сосуды. В плевральной полости справа обнаружено незначительное количество жидкости. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли выявило окрашивание клеток антителами к CD117, CD68, TdT, CD15 и миелопероксидазе, что позволило верифицировать миелосаркому (рис. 9 и 10). Отмечена высокая пролиферативная активность опухоли: антиген Ki-67 определялся в 90 % клеток. Исходно признаков поражения костного мозга не было.

В дальнейшем возникла лейкемизация процесса в форме острого миелобластного лейкоза, M2-вариант. Химиорезистентность опухоли к терапии по протоколам лечения острого миелобластного лейкоза стала причиной гибели пациента через 3 мес. после диагностики миелосаркомы.

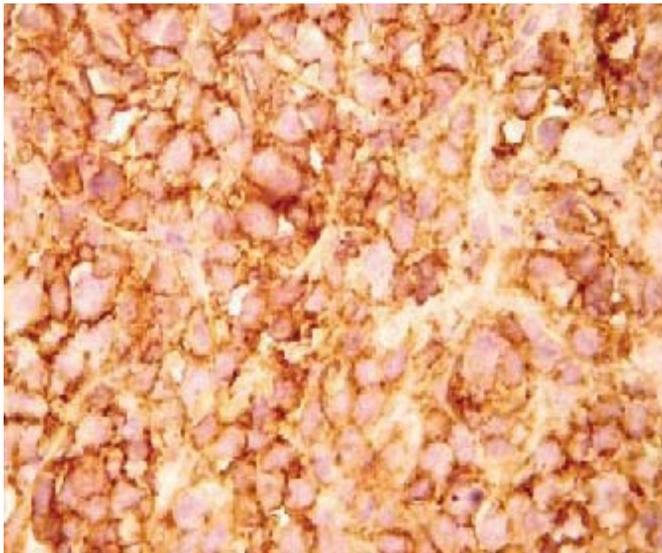


Рис. 7. Экспрессия опухолевыми клетками антигена CD20

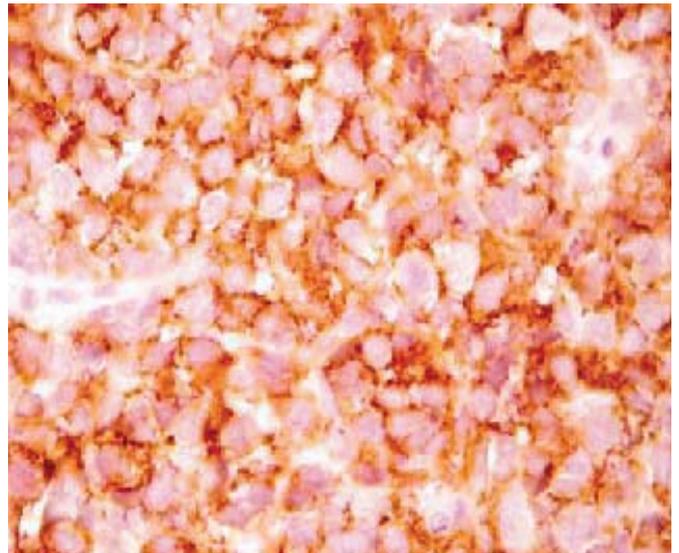


Рис. 8. Экспрессия опухолевыми клетками антигена CD23

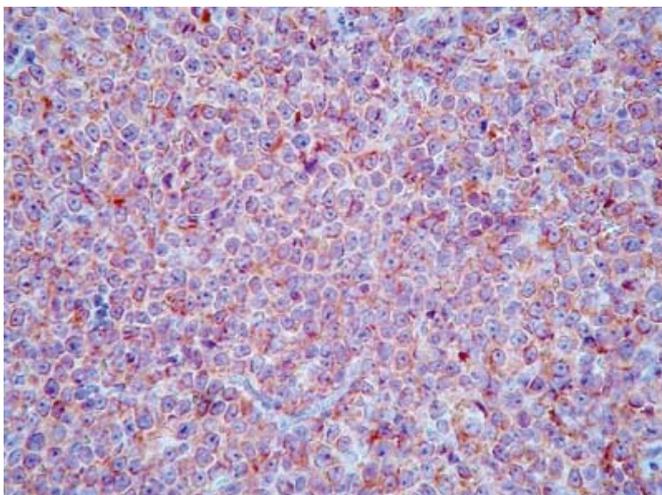


Рис. 9. Экспрессия опухолевыми клетками миелопероксидазы

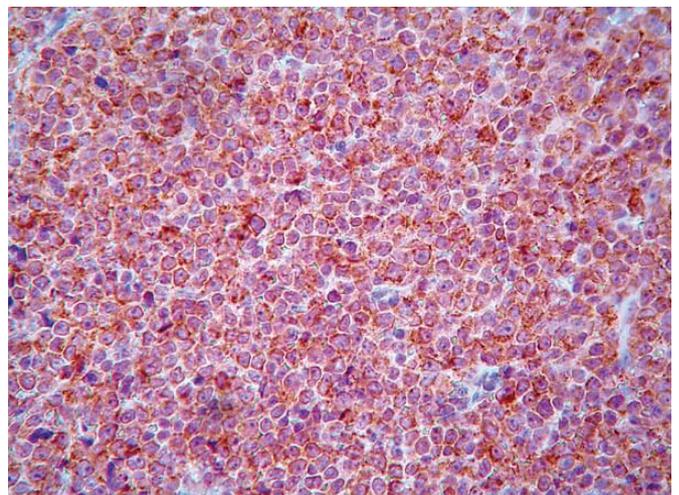


Рис. 10. Экспрессия опухолевыми клетками антигена CD117

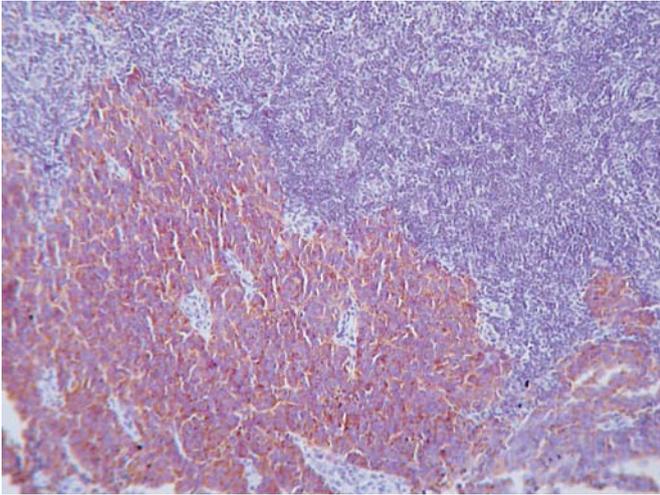


Рис. 11. Экспрессия опухолевыми клетками синаптофизина (иммуногистохимическое окрашивание, En-Vision, $\times 100$). Отсутствие экспрессии синаптофизина в лимфоидных клетках

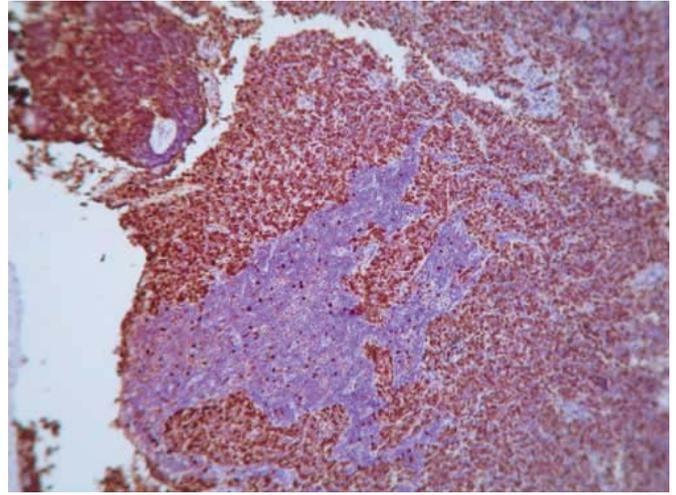


Рис. 12. Экспрессия опухолевыми клетками Ki-67 (En-Vision, $\times 100$)

В следующих 2 из 6 случаев, отрицательных при окрашивании на В-клеточные маркеры, были установлены опухоли негемопозитического происхождения.

Пациенту, 48 лет, была удалена опухоль переднего средостения размером 12 см в диаметре. С гистологическим заключением «крупноклеточная лимфома» больной переведен в гематологическое отделение. При иммуногистохимическом исследовании отмечено отрицательное окрашивание опухолевых клеток с антителами к CD45, CD20, CD3 и цитокератинам. Однако имела место выраженная экспрессия хромогранина и синаптофизина. Это позволило констатировать нейроэндокринный рак.

Пациент, 53 года, после исследования биопсированного участка неоперабельной опухоли средостения переведен в гематологическое отделение с гистологическим заключением «крупноклеточная лимфома». При госпитализации определялась опухоль передневерхнего средостения $9 \times 8 \times 7$ см с прорастанием в корень правого легкого, увеличением трахеобронхиальных и бронхопульмональных лимфоузлов до 2×2 см. Иммуногистохимическое исследование исключило лимфатическую принадлежность опухоли. Отмечена высокая пролиферативная активность (Ki-67 90 %). Опухолевые клетки интенсивно экспрессировали синаптофизин и Ki-67 (рис. 11 и 12). Установлен нейроэндокринный рак.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение СНОР-подобных программ при лечении ПМБКЛ характеризуется худшими результатами по сравнению с таковыми при диффузной В-крупноклеточной лимфоме других локализаций. Несколько исследований демонстрирует преимущество программы МАСОР-В перед СНОР при лечении ПМБКЛ [9]. Предпринимались попытки улучшения результатов лечения за счет выполнения высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией CD34+ стволовых кроветворных клеток в первой линии [10]. Включение в терапию ритуксимаба реализовано в программах R-ЕРОСН и R-СНОР. В исследовании К. Dunleavy ритуксимаб в комбинации с ЕРОСН получило 26 пациентов. Общая 4-летняя выживаемость составила 100 % [11].

Альтернативой СНОР-подобным режимам для молодых пациентов нами был выбран режим CHOD(8)-EDHAP [8,12]. Один курс CHOD(8), также называемый 2-недельный CHOD, включает двукратное введение доксорубина в дозе 50 мг/м^2 с недельным интервалом, что само по себе значительно интенсифицирует лечение, и 2-недельный курс при-

ема дексаметазона. После двух курсов CHOD \pm R(8) и двух EDHAP \pm R результаты рестадирирования определили частичную ремиссию в 69 % случаев. Высокая частота частичных ремиссий по данным КТ при медиастинальной лимфоме описывается в большинстве работ. По данным разных авторов, по окончании терапии первой линии (МАСОР-В, САР-ВОР и др.) частота частичной ремиссии колеблется от 40 до 90 % [13]. Возможно, широкое применение позитронной эмиссионной томографии позволит несколько пересмотреть критерии полной и частичной ремиссии при ПМБКЛ. Программа EDHAP, традиционно считающаяся режимом второй линии, стала базисной терапией для пациентов после двух CHOD(8). При сокращении опухолевой массы после двух EDHAP, но отсутствии полной ремиссии возможно проведение еще 2 курсов с последующим рестадирированием. Подход с ранней интенсификацией лечения пациентов с медиастинальной лимфомой по программе CHOD(8)-EDHAP используется в Гематологическом научном центре РАМН [8, 12].

Добавление ритуксимаба к химиотерапии согласуется с современной практикой лечения агрессивных В-клеточных лимфом вообще и ПМБКЛ в частности.

Наши результаты по анализу общей 5-летней выживаемости подтверждают высокую частоту длительной полной ремиссии, а возможно, и выздоровления пациентов с ПМБКЛ при лечении с применением более интенсивных лечебных программ, чем стандартная программа СНОР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC-press, 2008: 250–1.
2. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 non-mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. Am. J. Surg Pathol. 1996; 20: 877–88.
3. Barth T.F., Leithausser F., Joosse S. et al. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? Lancet Oncol. 2002; 3: 229–34.
4. 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.
5. Paulli M., Strater J., Gianelli U. et al. Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. Hum. Pathol. 1999; 30: 178–87.
6. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 751–2.
7. Zinzani P.L., Martelli M., Bertini M. et al. 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.
8. Джумабаева Б.Т., Кременецкая А.М., Готман Л.Н. и др. Эффективность различных программ химиотерапии, показания к хирургическому ле-

чению и лучевой терапии при медиастиальной В-клеточной лимфосаркоме. Тер. арх. 2005; 8: 78–81.

9. *Nguyen L.N., Ha C.S., Hess M. et al.* The outcome of combined-modality treatments for stage I and II primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1281–5.

10. *Cairolì R., Grillo G., Tedeschi A. et al.* Efficacy of an early intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 473–7.

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 [abstract]. *Blood* 2006; 108: Abstract 209.

12. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003; 2: 107–8.

13. *Besien K., Kelta M., Bahaguna P. et al.* Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1855–64.

