

# Лимфома Ходжкина

 А.А. Клименко\*, А.П. Ракша\*\*, А.А. Копелев\*, Н.А. Твердова\*

\* Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Лечебного факультета РГМУ

\*\* Кафедра патологической анатомии Лечебного факультета РГМУ

Лимфомы — заболевания, при которых происходит неопластическая трансформация клеток, находящихся преимущественно в лимфоидной ткани. Злокачественные лимфомы подразделяют на **болезнь Ходжкина** (БХ, лимфогранулематоз, лимфома Ходжкина) и неходжкинские лимфомы. Оба типа лимфом обычно характеризуются злокачественным ростом **лимфатических узлов** (ЛУ) и селезенки, хотя могут быть задействованы и экстранодальные ткани.

В 2001 г. Европейская ассоциация гематологов утвердила новую **классификацию злокачественных опухолей лимфоидной ткани** (рис. 1), взяв за основу REAL-классификацию лимфом, разработанную Международной группой по изучению лимфом в 1997 г. Основным изменением стал отказ от подразделения лимфоидных опухолей на основании клинических особенностей. Однако классификация собственно лимфогранулематоза изменениям не подверглась — было решено лишь заменить термин “лимфогранулематоз” термином “болезнь Ходжкина”, или “лимфома Ходжкина”. Были отвергнуты и все предложенные варианты изменения гистологической классификации.

Источник опухоли при БХ остается неизвестным, а неходжкинские лимфомы возникают из нормальных лимфоидных клеток, которые подверглись злокачественной трансформации. БХ и неходжкинские лимфомы необходимо дифференцировать, так как течение патологического процесса, прогноз и терапия этих двух групп заболеваний отличаются.

**Болезнь Ходжкина** (описал Томас Ходжкин в 1832 г.) — заболевание неизвестной этиологии со злокачественными клетками Рид–Березовского–Штернберга, источник происхождения которых не выяснен. Ряд авторов считают, что процесс начинается с локального возникновения опухоли, которая в последующем метастазирует лимфогенным и гема-

тогенным путем. Другая точка зрения предполагает мультицентрическое возникновение опухоли (системная опухоль) в пределах опухолевого поля, которым может быть вся лимфатическая система. В патогенезе БХ существенную роль отводят иммунному дефекту, связанному с нарушением функции Т-лимфоцитов и нарастающему по мере прогрессирования болезни. Подтверждением этому служат отрицательные кожные пробы с туберкулином и повышенная подверженность вирусным инфекциям (у больных БХ часто встречаются опоясывающий лишай, корь, ветряная оспа, вирусный гепатит и др.).

В 2002 г. в России было диагностировано 3377 случаев БХ у взрослых. Заболевание встречается в любом возрасте, однако существует два пика заболеваемости — в 20–29 лет и после 60 лет. Мужчины и женщины заболевают БХ одинаково часто (среди детей младше 10 лет чаще болеют мальчики). Смертность от БХ благодаря успехам в лечении снизилась более чем вдвое по сравнению с началом 1970-х годов.

Опухолевый процесс при БХ возникает, как правило, сначала в органах лимфатической системы (ЛУ, селезенке, тимусе, миндалинах), позднее он распространяется практически на все органы.

Морфологическим субстратом любого очага при БХ является полиморфноклеточная гранулема, состоящая из лимфоидных (различной степени зрелости) и гистиоцитарных элементов, нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов; в той или иной степени выражены явления склероза. Для БХ характерно наличие **гигантских клеток Рид–Березовского–Штернберга** и их предшественников — клеток Ходжкина. Диаметр клеток Рид–Березовского–Штернберга составляет  $\geq 25$  мкм (до 80 мкм), они содержат два и более ядра; ядерный хроматин нежный, равномерно расположенный; ядрышко крупное,

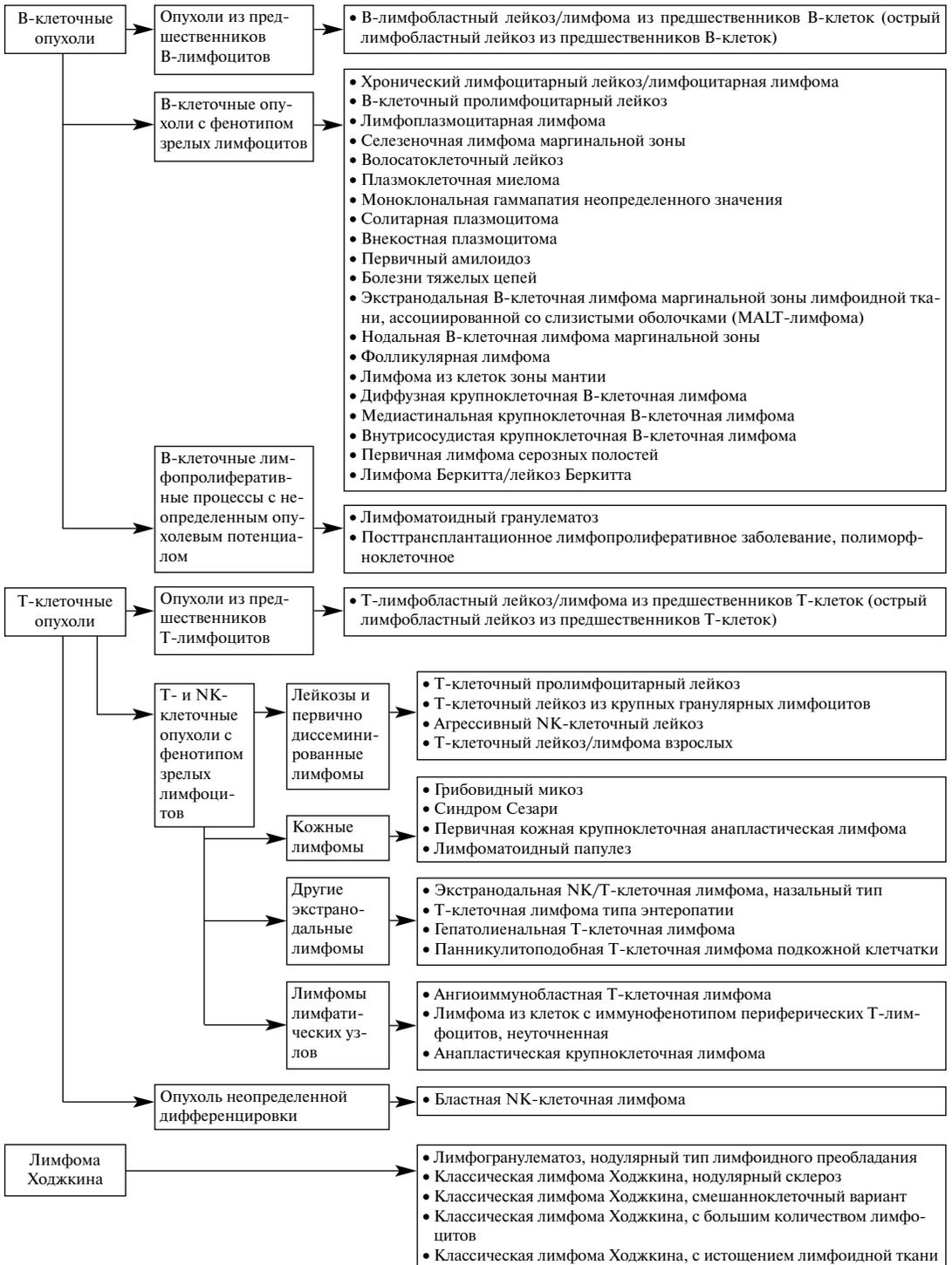


Рис. 1. Классификация опухолей лимфоидной ткани (ВОЗ, 2001 г.).

Клиническая классификация лимфогранулематоза (принята в Энн-Арборе, США, 1971)

Стадия	Распространенность процесса
I	Поражение ЛУ одной области (I) или локализованное поражение одного внемлимфатического органа/области (IE)
II	Поражение ЛУ $\geq 2$ областей по одну сторону диафрагмы (II); то же + локализованное поражение одного внемлимфатического органа/области по ту же сторону диафрагмы (IIE). Количество пораженных областей ЛУ указывается арабской цифрой (II2, II3).
III	Поражение ЛУ любых областей по обе стороны диафрагмы (III); то же + локализованное поражение одного внемлимфатического органа/области (IIIE); то же + поражение селезенки (IIIS), то же + поражение одного внемлимфатического органа/области и селезенки (IIIES)
IV	Диффузное поражение хотя бы одного органа (с поражением ЛУ или без него). Поражение печени и костного мозга всегда свидетельствует о IV стадии болезни.

четкое, в большинстве случаев эозинофильное. Клетки Ходжкина имеют аналогичное строение, но содержат одно ядро.

Клетка Рид–Березовского–Штернберга не имеет явного нормального предшественника в процессе онтогенеза лейкоцитов, как это показано при неходжкинских лимфомах. Кроме того, эти клетки присутствуют в пораженных ЛУ в весьма малых количествах. Они окружены большим числом доброкачественных поликлональных Т-клеток, которые, возможно, реактивны по отношению к злокачественной клетке.

Существует **4 гистологических варианта** болезни Ходжкина:

- нодулярный тип с лимфоидным преобладанием;
- нодулярный склероз;
- смешанноклеточный вариант;
- лимфоидное истощение (подразделяется на ретикулярно-клеточный тип и диффузный склероз).

**Клиническая картина** БХ многообразна, что связано с поражением разных групп ЛУ и многих органов. Заболевание в большинстве случаев начинается со стойкого увеличения периферических ЛУ какой-либо области, ча-

ще надключичной. ЛУ безболезненны, имеют плотно-эластичную консистенцию, не спаяны с кожей. У некоторых больных появляются боли в ЛУ после приема алкогольных напитков. В 15–20% случаев заболевание начинается с поражения ЛУ переднего средостения. Первичное поражение селезенки проявляется увеличением ее размеров. У ряда больных (с локализацией процесса в костном мозге, печени, селезенке) первыми признаками заболевания становятся общие симптомы: лихорадка, ночные профузные поты, быстрое похудание, изменения крови как при системной воспалительной реакции. Однако в большинстве случаев общие симптомы появляются в поздних стадиях заболевания.

Постепенно патологический процесс может распространяться, при этом наиболее часто поражаются легкие, кости, печень, костный мозг, нервная система, мягкие ткани грудной клетки. Часто, особенно в терминальном периоде болезни, наблюдаются неспецифические изменения кожи, имеющие токсико-аллергическую природу: кожный зуд (расчесы могут осложняться пиодермией) и высыпания различного характера.

**Изменения крови** при БХ неспецифичны: возможны выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, увеличение СОЭ, реже – тромбоцитоз и эозинофилия. Признаками активности процесса могут служить повышение уровня  $\alpha_2$ -глобулинов (за счет церулоплазмينا и гаптоглобина) и фибриногена.

В настоящее время в клинической картине БХ выделяют **4 стадии** (таблица). В каждой из стадий выделяют 2 подстадии: отсутствие (А) или наличие (Б) хотя бы одного из общих симптомов (лихорадка неясного генеза  $\geq 38^\circ\text{C}$  продолжительностью не менее 1 нед, профузные ночные поты, снижение массы тела на 10% и более за последние 6 мес).

**Локализация поражения** в IV стадии заболевания, доказанная гистологически, обозначается следующими символами: L – легкие, H – печень, M – костный мозг, O – кости, P – плевра, D – кожа, подкожная клетчатка.

**Течение БХ** может быть острым, подострым и хроническим. Острая форма БХ, протекающая наиболее злокачественно (с высокой температурой тела, увеличением лимфа-

тических узлов, селезенки и печени, выраженной анемией) и быстро приводящая к летальному исходу, встречается крайне редко. Подострая форма БХ, наблюдающаяся в 5–10% случаев, начинается с общих симптомов и характеризуется минимальной лимфаденопатией, ранним поражением печени. В большинстве случаев заболевание протекает хронически: вначале рецидивы сменяются ремиссиями, а затем наблюдается постоянное прогрессирование.

**Диагноз лимфомы** устанавливается на основе:

- клинической картины (увеличение ЛУ, селезенки, миндалин, анемия, появление кровоизлияний и кровотечений, подавление иммунитета, что становится результатом нарушения функции органов, в которых развивается лимфома);
- обнаружения клеток лимфомы в материале биопсии ЛУ\* или органа, пораженного лимфомой (например, язвенного повреждения слизистой оболочки желудка);
- иммунофенотипического определения типа лимфомы (Т- или В-клеточная);
- хромосомного анализа клеток лимфомы;
- полного обследования для уточнения распространенности поражения по органам (ограничивается ли лимфома пределами лимфатической системы или нет).

В большинстве случаев рутинные гистологические методы недостаточно специфичны для дифференциальной диагностики внутри групп морфологически сходных лимфом. Применение классификации опухолей лимфоидной ткани ВОЗ основано на использовании **иммуногистохимического метода**. Для этого по результатам рутинного гистологического исследования биоптата должна быть сформулирована диагностическая гипотеза, на основе которой выбирают рациональный состав панели иммунологических маркеров (антител). Комбинацию позитивных и негативных результатов реакции с каждым из марке-

\* Материал для морфологического исследования ЛУ может быть получен с помощью аспирационной биопсии (взвесь клеток), пункционной биопсии (столбик ткани), открытой инцизионной биопсии (фрагмент ЛУ) или открытой эксцизионной биопсии (весь ЛУ или конгломерат ЛУ).

ров трактуют в соответствии с информацией о морфологическом строении опухоли и иммунофенотипе опухолевых клеток.

Гистологическое исследование тканевой структуры (архитектоники) ЛУ и его клеточного состава в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином (или азуром II и эозином), позволяет отнести исследуемую опухоль лимфоидной ткани к одной из групп лимфом, объединенных выраженным морфологическим сходством.

Признаки, объединяющие лимфомы в группы со сходным гистологическим строением:

- 1) пролиферация бластных клеток;
- 2) диффузная пролиферация мелких клеток;
- 3) диффузная пролиферация крупных клеток;
- 4) фолликулярный рост лимфоидной ткани;
- 5) нодулярный характер роста опухолевой ткани;
- 6) анапластическая морфология лимфоидных клеток;
- 7) диффузная полиморфноклеточная лимфоидная пролиферация;
- 8) лимфогранулематозоподобное строение опухоли.

Однако, например, нодулярные структуры могут обнаруживаться не только при БХ с нодулярным типом лимфоидного преобладания, но и в лимфоме из клеток зоны мантии, в В-клеточных лимфомах из клеток маргинальной зоны и в лимфоцитарной лимфоме. Принципиальным отличием между этими лимфомами служит клеточный состав лимфоидной ткани в узлах: при БХ с нодулярным типом лимфоидного преобладания — это массив неопухолевых лимфоидных клеток, гистиоцитов и малочисленные разрозненные крупные опухолевые клетки, тогда как при других вышеназванных лимфомах — это опухолевые В-клетки и незначительное количество клеток реактивного компонента.

Такое различие позволяет определить две ветви дифференциальной диагностики лимфом. Одно направление — анализ опухолевой ткани в соответствии с цитологическим составом и иммунофенотипом В-клеточных лимфом из мелких лимфоидных клеток, а

другое направление будет нацелено в первую очередь на изучение структуры и фенотипа крупных опухолевых клеток Рид–Березовского–Штернберга и во вторую – их микроокружения.

Для решения вопроса о направлении дифференциальной диагностики целесообразно иммуногистохимическое исследование разбить на два этапа. На первом этапе применяют антитела к пан-Т- и пан-В-клеточным антигенам (CD3 и CD20). Если в результате будут обнаружены крупные клетки с атипичными ядрами многодольчатого строения и экспрессией на клеточной мембране CD20 (часто они окружены кольцом малых Т-лимфоцитов), то дальнейшее исследование должно быть направлено на подтверждение диагноза БХ с нодулярным типом лимфоидного преобладания и на исключение классических форм БХ (CD30, EMA, CD57). Альтернативное направление дифференциальной диагностики выбирают, если обнаруживаются опухолевые узловатые структуры из мелких В-клеток (CD5, CD10, CD23, CyD1). Обнаружение хотя бы одной нодулярной структуры характерного строения в ткани, имеющей в остальном диффузный тип роста, исключает диагноз В-клеточной лимфомы с большим количеством Т-клеток.

### Клиническое наблюдение

В клинику ЛОР-болезней ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в октябре 2006 г. планово поступила пациентка 72 лет с жалобами на слабость, головокружение, шаткость походки, тошноту и рвоту при усилении головокружения, снижение слуха на правое ухо. В течение 30 лет пациентка страдает болезнью Меньера. Вышеперечисленные симптомы появились за 2 нед до госпитализации. Больная принимала бетасерк, кавинтон, ноотропил.

В отделении на фоне проводимой терапии головокружение, тошнота и рвота не беспокоили, однако отмечено повышение температуры тела до 38,5°C, выявлено снижение уровня гемоглобина крови до 106 г/л и повышение СОЭ до 65 мм/ч. Для определения причины лихорадки больная была переведена в терапевтическую клинику ГКБ № 1.

В отделении при детальном опросе выяснилось, что с апреля 2006 г. больную стали

беспокоить нарастающая слабость, сонливость, снижение аппетита, отвращение к мясной пище. Пациентка похудела на “три размера”. Периодически больная ощущала озноб в вечерние часы, потливость ночью, температуру тела не измеряла, к врачу не обращалась.

**Состояние больной** при поступлении средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, высыпаний нет. Температура тела повышалась в вечерние часы до 38,8°C, колебания температуры в течение суток превышали 1°C. Отеков нет. В левой подмышечной области пальпируется плотноэластическое, безболезненное, не спаянное с кожей, подвижное образование размером 5 × 4 см. Кожа подмышечной области не гиперемирована, с образованием не спаяна. Лимфатические узлы других областей пальпаторно увеличены не были. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, в нижних отделах с обеих сторон ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 72 в 1 мин, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

В клинических анализах крови обращали на себя внимание стойкое повышение СОЭ (60–75 мм/ч), нормохромная анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 86 г/л, цветовой показатель 0,9), лейкоцитоз ( $10,4 \times 10^9/\text{л}$ ) с увеличением доли сегментоядерных нейтрофилов (80%). В одном из анализов крови выявлен тромбоцитоз ( $360 \times 10^9/\text{л}$ ). В анализе мочи без патологических изменений.

При биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы до 438 ЕД/л (в норме до 280 ЕД/л) и снижение концентрации сывороточного железа до 3,5 мкмоль/л (в норме 6–30 мкмоль/л). В сыворотке крови значительно повышены уровни С-реактивного белка – 1536 мг/л (в норме до 6 мг/л), серомукоида – 1444 Ед (в норме до 150 мг/л), циркулирующих иммунных комплексов – 138 ЕД/л (в норме до 35 ЕД/л). Электрофорез белков плазмы: уровень альбуминов снижен до 35%, уровни глобулинов повышены ( $\alpha_2$ -глобулины – 16,5%,  $\gamma$ -глобулины – 24,6%).

Анализ крови на онкомаркеры (СА-125,  $\alpha$ -фетопротеин, раково-эмбриональный антиген) отрицательный.

Результаты посевов крови и мочи на стерильность отрицательны.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки легочный рисунок деформирован за счет бронхососудистого компонента, имеются перибронхиальные уплотнения инфильтративного характера в проекции задне-базальных сегментов справа. Корни уплотнены, тяжисты.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены конкременты желчного пузыря, почек (с расширением чашечно-лоханочной системы слева). При эхокардиографии выявлялась умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. По данным этих методов исследования, а также эзофагогастроуденоскопии, колоноскопии, УЗИ органов малого таза, УЗИ щитовидной железы не было обнаружено онкологического процесса во внутренних органах, а также системных заболеваний соединительной ткани.

С учетом клинико-рентгенологических данных была заподозрена внутрибольничная пневмония в нижней доле справа, назначена терапия цефазолином 4 г/сут внутримышечно, затем цефтриаксоном 2 г/сут внутривенно. Однако лихорадка с ознобом и потливостью сохранялась. При повторной рентгенографии очаговых и инфильтративных изменений в легких не было выявлено.

С учетом клинической картины (увеличение ЛУ подмышечной области, неясная лихорадка, сохраняющаяся на фоне антибактериальной терапии, похудание, потливость, слабость, отсутствие аппетита) с целью морфологической верификации диагноза была проведена открытая эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла. Удаленный ЛУ был в капсуле, мягкой консистенции, с отложением солей кальция в стенке, размерами 5 × 4 × 3 см. При микроскопическом исследовании обнаружено стирание рисунка ЛУ за счет пролиферации лимфоцитов и гистиоцитов. Среди гистиоцитов встречались двулопастные и двуядерные клетки, имелись немногочисленные клетки Ходжкина (рис. 2) и Рид—Березовского—Штернберга

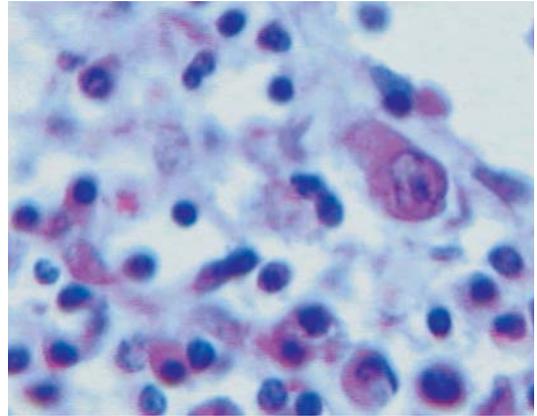


Рис. 2. Клетка Ходжкина в пролиферирующей ткани лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$ .

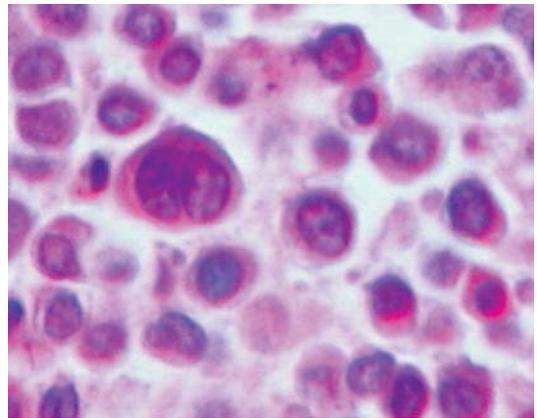
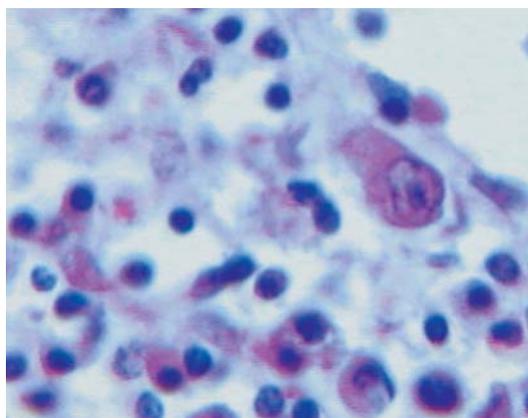


Рис. 3. Двуядерная клетка Рид—Березовского—Штернберга и лимфоидные элементы разной степени зрелости при смешанноклеточном варианте лимфогранулематоза. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$ .

(рис. 3). Среди последних определялись гигантские многоядерные клетки, отличающиеся некоторым полиморфизмом и большим количеством ядер (рис. 4). В лимфогранулематозной ткани, включающей эозинофилы и плазматические клетки, встречались очаги некроза (рис. 5). Совокупность выявленных изменений указывала на смешанноклеточный вариант лимфогранулематоза.

После удаления лимфатического узла на следующий день температура тела нормали-



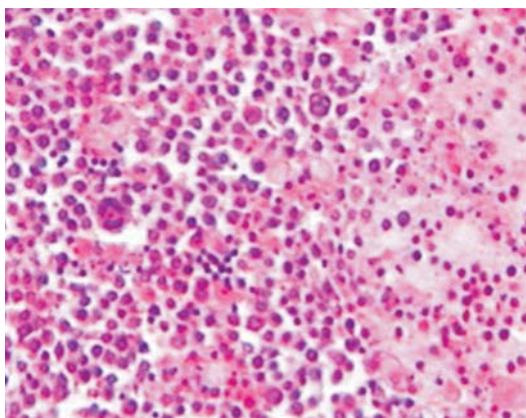
**Рис. 4.** Многоядерная гигантская клетка среди лимфоцитов и эозинофилов лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ .

зовалась. По данным компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости не было выявлено увеличений ЛУ средостения, забрюшинного пространства или внутрибрюшных ЛУ.

Поставлен следующий клинический диагноз: лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант, стадия IВ. Пациентка была выписана из стационара под наблюдение гематолога по месту жительства.

### Обсуждение

Представленный случай демонстрирует период развернутых клинических проявлений лимфогранулематоза, на что указывает наличие симптомов интоксикации – необъяснимая потеря массы тела ( $>10\%$  за 6 мес), повышение температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ , ночные поты, а также поражение ЛУ. Заподозрить диагноз позволили прежде всего подмышечная лимфаденопатия, лихорадка, ночная потливость, похудание. Известно, что поражение подмышечных ЛУ при БХ в начале заболевания не является характерным (наблюдается в 6–20% случаев). Неспецифичными, но чрезвычайно характерными для БХ изменениями в крови были значительное повышение СОЭ и анемия, а также умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. Показателем активности процесса служило значительное повышение содержа-



**Рис. 5.** Лимфогранулематозная ткань с участком некроза и многоядерными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

ния серомукоида, С-реактивного белка,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов.

Дифференциальная диагностика проводилась с инфекционными (специфическими и неспецифическими) и онкологическими заболеваниями, а также системными заболеваниями соединительной ткани. Только биопсия лимфатического узла с обнаружением в препарате клеток Рид–Березовского–Штернберга позволила поставить правильный диагноз.

Лечение БХ включает лучевую терапию, химиотерапию, оперативные методы лечения. Выбор метода определяется стадией заболевания и наличием благоприятных или неблагоприятных прогностических факторов. Обычно используют комплексную терапию, включающую 1–4 цикла полихимиотерапии и облучение первичных очагов поражения, с последующим назначением 2–4 дополнительных циклов полихимиотерапии для профилактики рецидива. Оперативное лечение редко применяют самостоятельно, обычно оно является составной частью комплексной терапии. Производят спленэктомию, а также операции на пищеводе, желудке, трахее и других органах – в основном по специальным показаниям, например, при угрозе асфиксии, нарушении прохождения пищи по пищеводу и др. Выявленная при БХ беременность должна быть прервана.

Прогноз зависит от особенностей течения БХ, возраста больного, клинической стадии

болезни, гистологического варианта и др. При остром и подостром течении болезни прогноз неблагоприятный: больные погибают обычно в сроки от 1 мес до 1 года. При хроническом течении БХ прогноз относительно благоприятный — выздоравливают до 60–80% больных при программном лечении. К благоприятным прогностическим факторам относят: возраст моложе 40 лет, отсутствие общих симптомов и признаков биологической активности (изменений биохимических показателей крови), выявляющиеся при гистологическом исследовании лимфогистиоцитарный тип или нодулярный склероз, размеры конгломератов ЛУ (особенно средостения)  $\leq 6$  см, наличие не более 3 локализаций поражения. При отсутствии хотя бы одного из этих факторов больно-го относят в группу с неблагоприятным прогнозом. Заболевание может протекать длительно (до 15 лет при непрерывно рецидивирующем течении, в других случаях и дольше). У 40% больных, особенно при I–II стадии и наличии благоприятных прогностических факторов, не наблюдается рецидивов в течение  $\geq 10$  лет. Трудоспособность в случае длительных ремиссий не нарушается.

У нашей пациентки присутствуют факторы неблагоприятного прогноза: возраст старше 40 лет, наличие выраженных общих симптомов и признаков активности процесса (значительное повышение содержания в плазме серомукоида, С-реактивного белка,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов), а также смешанноклеточный вариант, при котором 5-летняя выживаемость составляет в среднем 35%. Благоприятными факторами служат ранняя стадия заболевания и своевременное назначение полихимиотерапии.

### Рекомендуемая литература

- Гасилин В.С. Клинические классификации некоторых внутренних заболеваний и примеры формулировки диагнозов. М., 1995.
- Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) // Современная онкология. 2002. Т. 1. С. 29–33.
- Демина Е.А. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) // Тер. архив. 2004. Т. 1. С. 69–71.
- Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 169–175.
- Новик А.А. Лимфогранулематоз. <http://www.gemclinic.ru/limfogran.html>
- Переслегин Е.А., Филькова Е.М. Лимфогранулематоз. М., 1980.
- Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И., Лорие Ю.И. М., 1979.
- Chan J.K. Tumors of the lymphoreticular system, including spleen and thymus // Diagnostic Histopathology of Tumors / Ed. by Fletcher C.D.M. V. 2. N.Y., 2000. P. 1099.
- Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry. N.Y., 2002.
- Feller A.C., Diebold J., Lennert K. Histopathology of Nodal and Extranodal non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the WHO Classification). 3rd ed. N.Y., 2004.
- Harris N.L., Jaffe E. S., Diebold J. et al. Классификация опухолевых болезней гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения: отчет заседания клинического консультативного комитета. Airlie House, Virginia, ноябрь 1997 г. // Современная онкология. 2002. № 1. С. 13–18.
- Hayat M.A. Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods: for Light and Electron Microscopy. N.Y., 2002.
- Isaacson P.G., Norton A.J. Extranodal Lymphomas. N.Y., 1994.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2001.
- Knowles D.M. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia, 2001.
- Lennert K., Feller A.C. Histopathology of non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification). 2nd ed. N.Y., 1992.