

Первичные неходжкинские лимфомы яичка

О.П. Сотникова¹, Е.Н. Сорокин², И.В. Поддубная¹

¹РМАПО;

²ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Ольга Павловна Сотникова olga100va@yandex.ru

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) яичка составляют не более 7% всех злокачественных опухолей яичка и 1–2% всех экстранодальных НХЛ. Мы описали 62 случая лимфомы яичка. Химиотерапию (ХТ) на основе антрациклинсодержащих (СНОР) режимов ± ритуксимаб получили 34 (55%) больных. Сочетание ХТ и лучевой терапии применяли у 16 (25,6%) пациентов. Ранний рецидив наблюдался у 20 (57%) больных, из них генерализованный — в 8 случаях. Поздний рецидив отмечен у 15 (43%) пациентов, из них диссеминация процесса наблюдалась только у 5 больных.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, химиотерапия, яичко

Primary testicular non-Hodgkin's lymphomas

O.P. Sotnikova¹, E.N. Sorokin², I.V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education,

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Primary testis lymphoma is a rare disease, that accounts for 7% of all testis neoplasms, 1–2% of all extranodal lymphomas. In our investigation 62 patients with primary lymphoma of testis were observed. 34 patients (55%) received polychemotherapy by anthracyclins ± rituximab. 16 patients (25,6%) were treated by radiochemotherapy. Early appearing recurrence was in 20 cases (57%) with dissemination in 8 cases. Late recurrence — in 15 (43%) with dissemination in 5 cases.

Key words: primary Non-Hodgkin's testis lymphoma, polychemotherapy

Введение

Первое сообщение о первичной неходжкинской лимфоме (НХЛ) яичка было сделано в 1877 г. Malassez [1]. Первичные лимфомы яичка составляют от 1 до 2% всех НХЛ. Среди всех неоплазий яичка доля НХЛ лишь 1–7%, тем не менее они представляют большую часть опухолей у мужчин после 50 лет [2]. Приблизительно 85% пациентов старше 60 лет [3].

Какой-либо связи с аномалиями развития и другими заболеваниями не наблюдается. Билатеральное поражение выявляется в 18–20% случаев, что отличает НХЛ яичка от герминогенных опухолей, при которых билатеральное поражение составляет лишь 3–5% случаев [4]. Как правило, основной жалобой является увеличение в размере пораженного яичка, которое происходит постепенно, в течение нескольких недель и даже месяцев. По данным некоторых авторов, наличие симптомов интоксикации наблюдается в 9% случаев [5].

Первичная тестикулярная лимфома в 80–90% случаев представлена диффузным В-клеточным крупноклеточным гистологическим вариантом (ДВККЛ), с меньшей частотой (≤ 10%) наблюдается лимфома маргинальной зоны [6], в единичных случаях (< 5%) исследователями выявлена периферическая Т-клеточная лимфома [7]. Еще более редко (1%) встречаются фолликулярная лимфома и лимфома из НК/Т-клеток назального типа [8].

Доказана тенденция первичной лимфомы яичек к системному распространению с вовлечением нескольких экстранодальных органов и систем, включающих контралатеральное яичко, центральную нервную систему, кожу, кольцо Пирогова—Вальдейера, легкие, плевру, кости, мягкие ткани [9]. По данным E. Zucca и соавт., значительно чаще (57%) заболевание диагностируется на IЕ стадии, у 21% пациентов наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) — IIЕ стадия. Лечение начинается на распространенных (IIIЕ–IV) стадиях заболевания в 20% случаев [10].

Наиболее значимыми неблагоприятными факторами прогноза при лимфоме яичка являются: вовлечение регионарных ЛУ, особенно неблагоприятен прогноз при аденопатии больших размеров, больших размерах пораженного яичка (> 10 см), наличии симптомов интоксикации и развитии заболевания в возрасте старше 65 лет [11].

На протяжении многих лет тактика лечения первичных лимфом яичка была вариabельной. С учетом редкости заболевания на сегодняшний день проводится не много исследований, изучающих данную проблему. Наиболее часто на I-м этапе лечения и преимущественно при стадии IЕ проводится орхифуникулэктомия [12]. При этом она играет как диагностическую, так и лечебную роль. Однако в последующем орхиэктомия обеспечивает локальный контроль над болезнью. Пятилетняя

общая выживаемость (ОВ) после орхифуникулэктомии составляет лишь 12 % [13].

Продолжает обсуждаться вопрос о комбинированном использовании химиотерапии (ХТ) по схеме СНОР-21 и лучевой терапии (ЛТ) на зоны поражения органа и регионарных ЛУ, по некоторым данным, приводящем в 93 % случаев к 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) [14]. А. Conconi и соавт. провели анализ данных больных, получивших либо 6-недельный курс МАСОР, либо 3 курса СНОР. При этом 5-летняя ОВ составила 90,7 %, а БРВ — 88 % [15]. Некоторые авторы предлагают добавлять к схеме СНОР-21 такие препараты, как блеомицин, прокарбазин. Полная ремиссия в 1-й группе больных была достигнута в 75 %, во 2-й группе — в 100 % случаев [16]. В последнее время активно изучается роль моноклональных антител в лечении НХЛ [17].

Послеоперационная ЛТ была внедрена в практику в 1980-х годах. Лучевая терапия используется на ранних (IE–IIЕ) стадиях болезни (на область мошонки, ЛУ малого таза и парааортальных ЛУ). Суммарная очаговая доза при этом составляет 30–40 Гр. По данным различных источников, применение только лучевого лечения не дает хороших результатов. Полная ремиссия при использовании только ЛТ составляет 70 %, 5-летняя ОВ — 37,5 % [18], а 5-летняя БРВ — 47,2 % [19]. Но все же эти показатели значительно меньше, чем при экстранодальных лимфомах отличной от яичка локализации (80–95 %) [20].

Рецидив в других экстранодальных органах наблюдается в 42 % случаев.

Риск поражения контралатерального яичка отмечается в 3–35 % наблюдений в течение 15 лет у больных, не получавших ЛТ на область мошонки [21]. Существует так называемый гематотестикулярный барьер, который системная ХТ не способна преодолеть [22]. С учетом вероятности вторичного поражения рекомендуется облучение второго яичка (25–30 Гр). О. Levy и соавт. сообщили, что ЛТ на контралатеральное яичко успешно предотвращает рецидив; так, у больных, не получивших профилактического облучения, в 12,6 % случаев развился рецидив во 2-м яичке [23]. Кроме того, данный метод удовлетворительно переносится пожилыми больными.

Вторичное вовлечение в процесс центральной нервной системы (ЦНС) (рецидив или дальнейшее прогрессирование) наблюдается в 15–24 % случаев, и, по данным разных авторов, оно происходит в течение первых 10 лет. Чаще встречается очаговое поражение вещества головного мозга [24]. Использование либо ХТ, либо ЛТ в отдельности не предотвращает рецидив в ЦНС [25]. Микрометастазы в ЦНС не подвергаются полному разрушению под воздействием только химиопрепаратов, так как последние полностью не проходят через гематоэнцефалический барьер [26]. Учитывая характерную возможность дальнейшего гематогенного диссеминирования с поражением ЦНС,

на сегодняшний день считают целесообразным его профилактику в виде интратекального введения цитостатиков в сочетании с краниальным облучением (20–24 Гр) [27]. Данная позиция до сих пор остается спорной, поскольку поражение ЦНС (через много лет после первичного проявления в яичке) происходит и у больных, которым такая профилактика проводилась [28].

В целом, несмотря на достаточно агрессивные варианты лечения, прогноз все еще остается плохим, даже при локализованных стадиях. Более чем в 50 % случаев через 2 года выявляется рецидив болезни [15].

При анализе показателей выживаемости, по данным различных исследований, даже у пациентов с IE стадией заболевания и благоприятными прогностическими факторами отдаленные результаты были хуже, чем у пациентов с ДВККЛ других локализаций: медиана ОВ составила 4,8 года, медиана БРВ — 4 года [8].

Лимфома яичек характеризуется неблагоприятным прогнозом и высоким риском дальнейшего экстранодального прогрессирования даже при первично локализованном процессе (IE или IIЕ стадии).

Материалы и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1983 по 2009 г. наблюдались 708 больных с первичными экстранодальными НХЛ. Редкие формы первичных экстранодальных НХЛ (частота встречаемости < 10 %) выявлены у 403 больных. Среди них первичное поражение яичка выявлено у 62 пациентов (8,8 % от общего числа экстранодальных НХЛ и 15,4 % среди редких форм). Медиана наблюдения 30 мес. Возраст варьировал в пределах от 15 до 83 лет (медиана 56 лет): больные моложе 60 лет составили 51,6 % ($n = 32$). Диагноз был установлен в результате выполненной орхифуникулэктомии с последующим иммуногистохимическим исследованием у 56 (90 %) больных.

Результаты

Наличие в анамнезе предшествующего развитию лимфомы орхита было выявлено в 4 (6,5 %) случаях.

Во всех 62 исследуемых случаях поражение яичка наблюдалось при агрессивных вариантах лимфомы. У подавляющего большинства пациентов морфоиммунологическими вариантами поражения были агрессивные лимфомы В-клеточного происхождения — 60 (97 %) больных: значительную долю при этом занимала ДВККЛ — 52 (87 %) случая, лимфома Беркитта выявлена у 3 (5 %) пациентов, фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа — у 5 (8,3 %) больных. Периферическая Т-клеточная лимфома (анапластическая крупноклеточная лимфома — АКЛ) наблюдалась в 2 (3,3 %) случаях: АКЛ-положительный вариант и АКЛ — вариант не определен.

Поражение яичка, как правило, проявлялось увеличением его размеров (в ряде случаев значительным —

до 13 см) за счет безболезненного опухолевого образования плотноэластической консистенции. При вовлечении паховых ЛУ наблюдался отек мошонки — 42 (68 %) пациента. Массивное опухолевое поражение яичек отмечено у 31 (50 %) больного, из них была выявлена лимфома Беркитта — у 1 больного, периферическая Т-клеточная — 1 случай, фолликулярная 3-го типа — 2 больных, в 27 (87 %) случаях вариантом поражения была ДВККЛ. При наличии *bulky disease* конгломераты паховых ЛУ были выявлены у 14 (45 %) больных. Болевой синдром отмечен при наличии большой опухолевой массы. Двустороннее поражение наблюдалось у 11 (17,7 %) больных с ДВККЛ. Симптомы интоксикации присутствовали у 17 (27,4 %) пациентов.

На момент диагностики заболевания IE стадия выявлена в 22 (35,5 %) случаях; IIE стадия — у 9 (14,5 %) пациентов, IIIE стадия — у 12 (19,3 %) больных. На момент верификации лимфомы диссеминированный процесс выявлен у 19 (30,7 %) пациентов, что соответствует IV стадии болезни. В анамнезе было достоверно указано на манифестацию лимфомы в яичке и отсутствие других экстранодальных проявлений в первые 6 мес заболевания. Поражение одновременно других экстранодальных органов наблюдалось у 8 (42 %) больных. При генерализации лимфомы поражение мягких тканей отмечено у 4 (21 %) больных в период от 7 до 14 мес (в среднем 9,2 мес), ЦНС в виде нейролейкемии — у 2 (10,5 %) пациентов и носовых синусов — у 2 (10,5 %) в течение первых 6 мес. В период от 6 до 8 мес поражение легких выявлено у 2 (10,5 %) больных, еще у 2 (10,5 %) — поражение надпочечников. С одинаковой частотой — по 1 (5,3 %) случаю — встречалось поражение почки (через 10 мес), печени (через 1 год), селезенки (через 6,5 мес) и ободочной кишки (через 62 мес).

При оценке общего состояния по 5-ступенчатой шкале ECOG только 18 (29 %) больных были отнесены в группу, соответствующую относительно удовлетворительному состоянию (0–1 балл).

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, превышающий норму (> 450 ЕД/л), был зафиксирован у 46 (74 %) больных.

После всестороннего обследования каждый больной был отнесен к прогностической группе согласно Международному прогностическому индексу (МПИ). В благоприятной прогностической группе наблюдались 47 % больных. Наличие наибольшего количества неблагоприятных факторов (неблагоприятная прогностическая группа) было выявлено у 53 % пациентов. В целом соотношение больных в благоприятной и неблагоприятной прогностических группах примерно одинаковое. Но при рассмотрении в отдельности каждой из 4 подгрупп выявлено преобладание больных с высоким риском — 22 (35,5 %) пациента.

Несмотря на то что яичко относится к визуальным локализациям, период времени от начала болезни до мо-

мента верификации диагноза варьировал от 1,0 до 12 мес (медиана 3,7 мес). Больные, у которых диагноз верифицирован и начато лечение в течение первых 3 мес болезни, составили 51,6 % ($n = 32$). Соотношение числа ранних и поздних стадий было одинаковым, с незначительным преобладанием поздних стадий — 17 (53 %) больных. В неблагоприятную прогностическую группу включено 19 (59 %) пациентов. Большая опухолевая масса (*bulky disease*) выявлена у 14 (44 %) больных. В период от 3 до 6 мес НХЛ выявлена у 14 (22,3 %) пациентов. Опухоль в основном наблюдалась на ранних стадиях — 8 (57 %) больных и в благоприятной прогностической группе — 8 (57 %) случаев. Большая опухолевая масса определена в 7 (50 %) случаях. В период от 6 мес до 1 года выявлено 13 (21 %) больных, с преобладанием неблагоприятной прогностической группы — 62 % пациентов. Соотношение ранних и поздних стадий было одинаково: 7 (54 %) и 6 (46 %) пациентов соответственно. *Bulky disease* выявлена в 9 (69 %) случаях. Период более 1 года от манифестации лимфомы до момента ее верификации наблюдался у 3 (4,8 %) пациентов: с высоким риском прогрессирования, анемией и уровнем ЛДГ выше нормы.

Все пациенты получили специфическое противоопухолевое лечение.

Только иммунохимиотерапия проведена 6 (9,7 %) больным. У всех пациентов при этом были ранние (IE–IIE) стадии, число курсов варьировало от 4 до 6. Общий эффект (ОЭ) — сочетание полной ремиссии (ПР) и частичной ремиссии (ЧР) — был достигнут у 4 (67 %) больных: ПР — у 3 (50 %) пациентов, ЧР отмечена у 1 больного. Стабилизация и прогрессирование констатированы в единичных случаях.

Лечение было ограничено орхифуникулэктомией у 6 (9,7 %) пациентов, на ранних стадиях — 4 (67 %) случая. При этом ОЭ, который был представлен ПР, наблюдался у 4 (67 %) больных. Прогрессирование отмечено у 2 (33 %) пациентов.

После хирургического лечения иммунохимиотерапия на основе антрациклинсодержащих и неантрациклиновых режимов была проведена 34 (55 %) больным с различными стадиями НХЛ. На ранних стадиях в основном было проведено от 3 до 6 курсов ХТ — 20 (58,8 %) больных, у 2 пациентов — 8 курсов. На поздних стадиях у всех 12 (35,3 %) больных было проведено от 6 до 10 циклов полихимиотерапии (ПХТ). Антрациклины входили в состав схемы ХТ (СНОР-21) в 26 (76 %) наблюдениях. ОЭ был достигнут в 26 (76 %) случаях: ПР наблюдалась у подавляющего большинства — 24 (71 %), а ЧР выявлена только у 2 (6 %) больных. Прогрессирование отмечено у 8 (23,5 %) пациентов.

Сочетание иммунохимиотерапии и ЛТ после орхифуникулэктомии использовано у 16 (36 %) больных. У 10 (62,5 %) пациентов ЛТ следовала за ПХТ по схеме СНОР-21. Из них облучение проводилось после

Результаты терапии НХЛ яичка I-й линии

Результат терапии	Число пациентов (%)				
	Всего	Стадии I–II	Стадии III–IV	МПИ 0–2 фактора	МПИ 3–5 факторов
Полная ремиссия	40 (64,5)	23 (57,5)	17 (42,5)	24 (60)	16 (40)
Частичная ремиссия	4 (6,5)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	2 (50)
Стабилизация	2 (3)	–	2 (100)	–	2 (100)
Прогрессирование	16 (26)	5 (31)	11 (69)	4 (25)	12 (75)
Всего	62 (100)	30 (48,4)	32 (51,6)	30 (48,4)	32 (51,6)

Примечание. МПИ — Международный прогностический индекс.

4 курсов ПХТ в суммарной очаговой дозе 35 Гр на зону первичного очага и регионарные ЛУ в 8 (80 %) случаях. ОЭ достигнут в 11 (68 %) случаях: ПР достигнута у 9 (56 %) больных, а ЧР — у 2 (12,5 %) пациентов. Стабилизация наблюдалась у 1 больного, прогрессирование отмечено у 4 (25 %) пациентов.

В целом общий эффект был достигнут у 44 (71 %) больных. После терапии 1-й линии у 40 (64,5 %) пациентов достигнута ПР, при этом на ранних стадиях 23 (57,5 %) случая. Большинство пациентов, достигших ПР, были отнесены в благоприятную прогностическую группу — 24 (60 %) случая. ЧР установлена у 4 (6,5 %) больных, со II стадией — в 3 (75 %) случаях и низким риском прогрессирования. Стабилизация процесса наблюдалась у 2 (3 %) больных с IV стадией и высоким риском раннего прогрессирования. Прогрессирование выявлено у 16 (26 %) пациентов на поздних стадиях (69 %) и в неблагоприятной прогностической группе (75 %) (таблица).

Время после окончания лечения до возникновения рецидива варьировало от 3 до 82 мес (медиана 8 мес).

Развитие рецидива наблюдалось у 35 (56 %) больных. Ранний рецидив (в первые 6 мес после достижения ПР или ЧР) выявлен у 20 (57 %) пациентов, из них в 8 (40 %) случаях он был генерализованным и характеризовался высоким риском прогрессирования — 6 (75 %) пациентов. В 7 (87,5 %) случаях рецидиву предшествовала ПР. Раннее развитие локального рецидива (в яичке и регионарных ЛУ) отмечено у 12 (60 %) пациентов. Локальный рецидив выявлен у равного числа больных как на стадиях IЕ–IIE — 6 (50 %) случаев, так и на III–IV стадиях. Появлению рецидива предшествовала ПР в 11 (91 %) случаях, у 1 больного с IIE стадией рецидив развился после ЧР. В неблагоприятную группу раннего прогрессирования были отнесены 7 (58 %) пациентов, к благоприятной прогностической группе — 5 (42 %) больных. Во всех случаях морфоиммунологический вариант соответствовал ДВККЛ.

Поздний рецидив выявлен у 15 (43 %) пациентов, из них у 5 (33 %) больных возврат болезни был диссеминированным, а высокая степень раннего прогрессирования отмечена у 3 (60 %) пациентов. Во всех случаях морфоиммунологическим вариантом была ДВККЛ. При этом в 4 (80 %) наблюдениях рецидиву предшествовала ПР, ЧР — у 1 больного. Развитие локального рецидива наблюдалось у 10 (67 %) пациентов после достижения во всех случаях ПР, преобладающими были ранние (IЕ–IIE) стадии: у 9 (90 %) больных, III — 1 (10 %) пациент. Преобладающее число больных — 9 (90 %) случаев были отнесены в благоприятную прогностическую группу.

В процессе прогрессирования лимфомы или при развитии рецидива поражение ЦНС отмечалось у 20 (32 %) больных: нейтролейкемия наблюдалась в 14 (70 %) случаях, очаговое поражение ЦНС — 5 (25 %) больных, у 1 пациента — сочетание вышеуказанных изменений. Метастазы лимфомы в легких наблюдались в 12 (19,4 %) случаях. Поражение контралатерального яичка выявлено у 10 (16 %) больных. У 6 (9,7 %) пациентов отмечено вторичное поражение печени, костного мозга — в 5 (8,1 %) случаях. Множественные метастатические очаги в коже выявлены в 8 (12,9 %) наблюдениях. Метастазы в кости, плевру, надпочечники — по 5 (8,1 %) пациентов, у 4 (6,5 %) больных прогрессирование было в носовых синусах и кишке, метастатическое поражение селезенки, кольца Пирогова–Вальдейера, поджелудочной и щитовидной железы — по 1 (1,6 %) случаю.

Больные с лимфомой яичка, по данным нашего исследования, были отнесены в крайне неблагоприятную прогностическую группу. Согласно анализу отдаленных результатов показатели как ОВ, так и БРВ были чрезвычайно низкими: 5-летняя ОВ составила 17 %, а БРВ — 12 % (рис. 1).

Достоверное влияние ($p < 0,05$) на выживаемость оказали уровень ЛДГ, наличие ранних стадий и низкого риска прогрессирования.

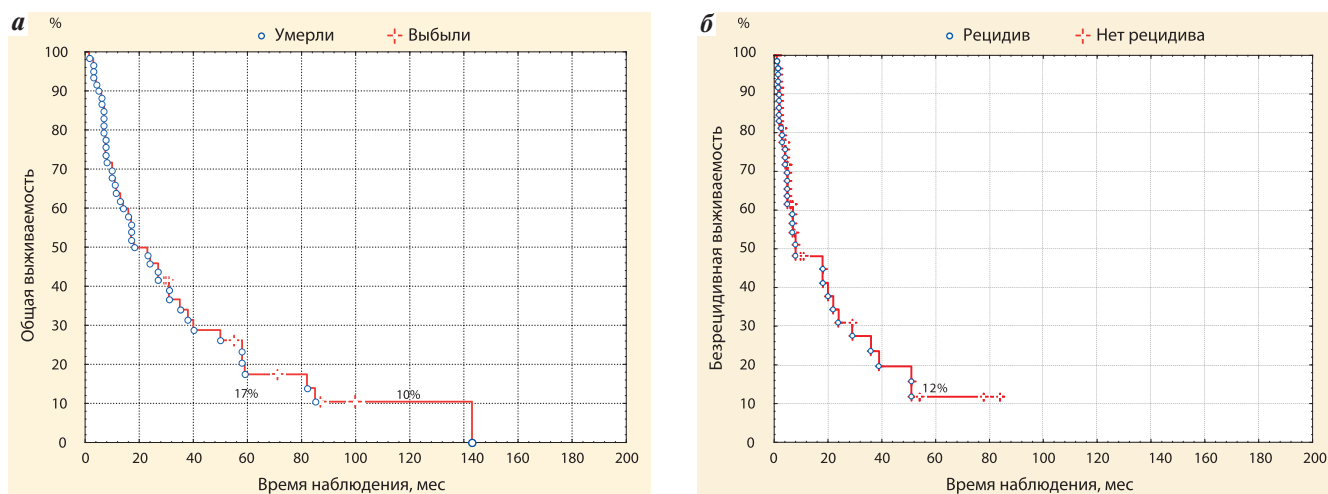


Рис. 1. Выживаемость при лимфоме яичка: а — ОВ, б — БРВ

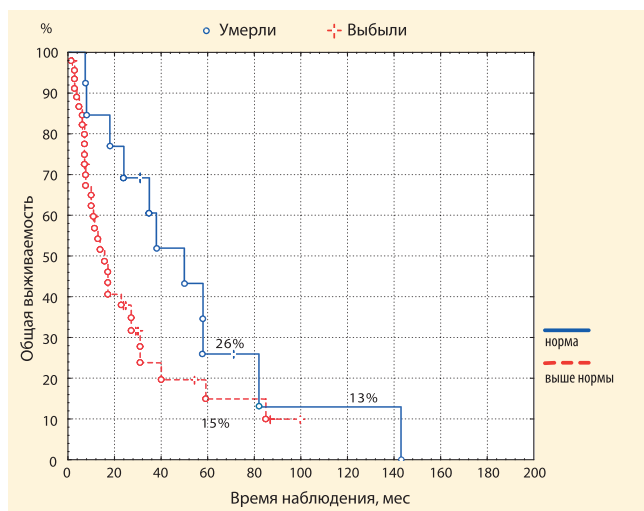


Рис. 2. Влияние уровня ЛДГ на ОРВ

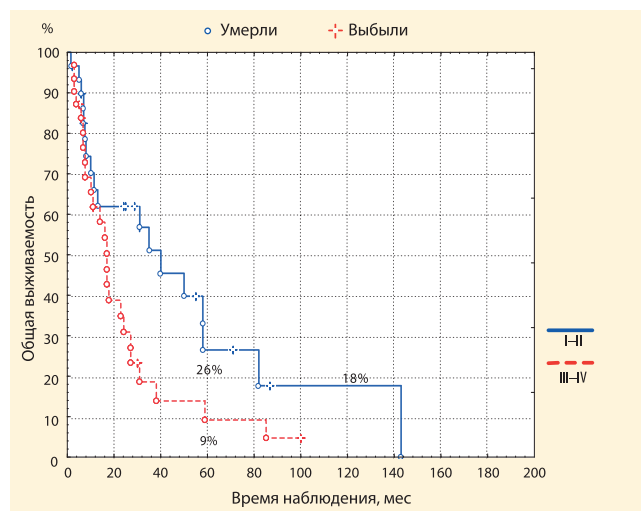


Рис. 3. Влияние стадии на ОВ

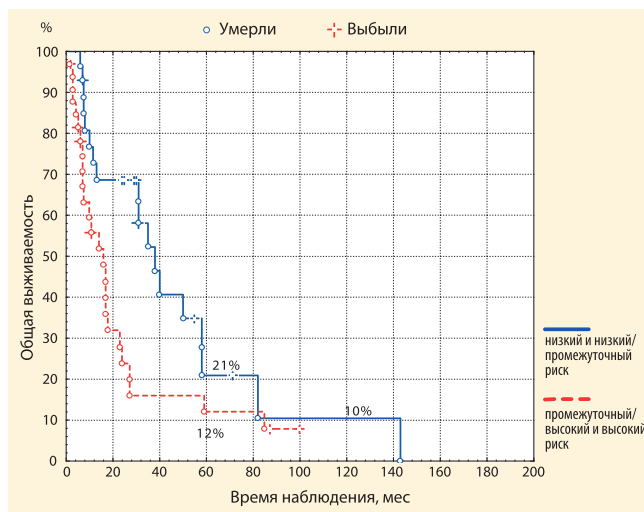


Рис. 4. Влияние МПИ на ОВ

При уровне ЛДГ в пределах нормы (≤ 450 ЕД/л) 5-летняя ОВ составила 26 %, а при ЛДГ выше нормы этот показатель был почти в 2 раза ниже (рис. 2).

Существенное влияние на показатель ОВ оказало наличие ранних стадий — 5-летняя ОВ при IЕ–IIЕ стадии составила 26 % против 9 % при диссеминированном процессе (рис. 3).

В благоприятной прогностической группе показатель 5-летней ОВ был в 2 раза выше и составил 21 % по сравнению с данным показателем в группе больных, имеющих неблагоприятный прогноз, — 12 % (рис. 4).

На момент оценки результатов лечения 43 (69 %) пациента умерли. В 38 (86 %) случаях причиной смерти явилось прогрессирование лимфомы: 12 (32 %) больных скончались на IЕ стадии, 3 (8,1 %) — на IIЕ стадии, 10 (27 %) — на III стадии и 12 (32 %) — на IV стадии. Смерть после проведения ПХТ 1-й линии наступила у 5 (11,6 %) пациентов: 1 (2,3 %) больной умер в результате

осложнения лечения в виде печеночно-почечной недостаточности в возрасте 34 лет, 1 (2,3%) пациент скончался на фоне развившегося острого инфаркта миокарда в возрасте 66 лет в процессе ПХТ. Смерть наступила в результате обострения сердечно-сосудистой недостаточности у 2 (4,7%) пациентов (83 и 76 лет соответственно), в 1 (2,3%) случае — из-за нарушения мозгового кровообращения в возрасте 58 лет.

Заключение

НХЛ яичка — редкая патология, выявляется с одинаковой частотой как на ранних, так и на поздних стадиях. Поражение органа вызывается только агрессивными ва-

риантами лимфомы. Для этой опухоли характерным является частое гематогенное распространение, особенно в ЦНС, несмотря на активную терапевтическую тактику.

Согласно нашим данным лимфома яичка относится к крайне неблагоприятной прогностической группе экстранодальных лимфом, что подтверждают результаты как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения. Использование сочетания хирургического метода и иммунохимиотерапии повышает ОЭ от лечения по сравнению с добавлением к данной схеме ЛТ. Таким образом, использование ЛТ в сочетании с операцией и ХТ не улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bacon C.M., Ye H., Diss T.C. et al. Primary follicular lymphoma of the testis and epididymis in adults. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1050–8.
2. Streubel B., Scheucher B., Valencak J. et al. Molecular cytogenetic evidence of t(14;18) (IGH;BCL2) in a substantial proportion of primary cutaneous follicle center lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:529–36.
3. Henson J.W. Intraocular lymphoma: Lymphoma of the Nervous System. In: J.W. Henson, T.T. Batchelor. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2004; p.183–8.
4. Libra M., Gasparotto D., Gloghini A. et al. Hepatitis C virus (HCV) I hepatitis C virus (HCV) infection and lymphoproliferative disorders. *Front Biosci* 2005;10:2460–71.
5. Ming-kun C., Ding-zuan Z., Zi-ke Q. et al. Analysis of clinical and pathological feature of testicular diffuse large B cell lymphoma (a report of 21 cases). *J Pract Oncol* 2009;51:20.
6. Quartuccio L., De Re V., Fabris M. et al. Atypical lymphoproliferation progressing into B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis treated with different biological agents: clinical course and molecular characterization. *Haematologica* 2006;91:691–4.
7. Willemze R., Jansen P.M., Cerroni L. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838–45.
8. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24:5711–5.
9. Morales P., Torres J., Perez-Enguix D. et al. Lymphoproliferative disease after lung and heart-lung transplantation: first description in Spain. *Transplant Proc* 2005; 37(9):4059–63.
10. Zucca E., Conconi A., Mughal T.I. et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Primary testicular DLCL*. 2007; p. 20–6.
11. Van Oers M.H., Klasa R., Marcus R. et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006;108(10): 3295–301.
12. Stafford S.L., Kozelsky T.F., Garrity J.A. et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol* 2001;59(2):139–44.
13. Jay C., Nemunaitis J., Chen P. et al. miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer DNA Cell. *Biology* 2007; 26:293–300.
14. Linzhu Z., Shusen W., Yan H. et al. A retrospective clinical analysis of 30 patients with primary testicular non-hodgkin lymphoma. *Chinese J Clin Oncol* 2007; 11.
15. Heroid M., Haas A., Srock S. et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1986–92.
16. Seymour J.F., Solomon B., Wolf M.M. et al. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: A retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001;2:109–15.
17. Lawrie C.H. MicroRNAs and haematology: small molecules, big function. *Brit J Haematol* 2007;137:503–12.
18. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007; с. 153–62.
19. Менделеева Л.П., Савченко В.Г. Трансплантация гемопоэтических клеток в Российской Федерации (Отчет межрегионального Регистра трансплантации гемопоэтических клеток за 1996 — 2006 гг.). Гематол и трансфузиол 2007;52(6):31–5.
20. Lawrie C.H., Soneji S., Marafioti T. et al. MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Intl J Cancer* 2007; 121:1156–61.
21. Signorelli M., Maneo A., Cammarota G. et al. Conservative management in primary genital lymphomas: the role of chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:416–21.
22. Никитин Е.А. Патогенез В-клеточных лимфатических опухолей. В кн.: Е.А. Никитин, А.В. Баранова. Клиническая онкогематология (ред. М.А. Волковой). М.: Медицина, 2007; с. 645–79.
23. Levy O., Deangelis L.M., Filippa D.A. et al. Bcl-6 predicts improved prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2008;112:151–6.
24. Yoshida S., Nakamura N., Sasaki Y. et al. Primary breast diffuse large B cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype. *Modern Pathol* 2005;18:398–405.
25. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Incidence of lymphoma in a large primary-care derived cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:617–22.
26. Fabris M., Quartuccio L., Sacco S. et al. B-Lymphocyte stimulator (BLyS) up-regulation in mixed cryoglobulinaemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology* 2007;46:37–43.
27. Jung Jun H., Seog Kim W., Hyun Yang J. Orbital infiltration as the first site of relapse of primary testicular T-cell lymphoma. *Canc Res Treatmt* 2007;39(1):40–43.
28. Rubenstein J.L., JFridlyand., Shen A. et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006;107:3716–23.