Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

Г.С. Тумян, И.З. Заводнова, М.Ю. Кичигина, Е.Г. Медведовская

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса. Болезнь чаще встречается у молодых женщин и проявляется преимущественно местнораспространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. ПМВКЛ имеет специфические иммуноморфологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных, сходных по проявлениям заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны». Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимуществ одного лекарственного режима перед другим в рамках контролируемых исследований не показано. Применение новых методов визуализации (ПЭТ/КТ) позволяет надеяться на возможность отказа от лучевой терапии у определенной части больных ПМВКЛ без ухудшения показателей отдаленной выживаемости.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, первичные экстранодальные лимфомы, диагностика, патогенез, иммуноморфологическая и генетическая характеристики, лечение.

Получено: 22 августа 2016 г.
Принято в печать: 17 декабря 2016 г.

Для переписки: Гаяне Сергеевна Тумян, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478;
тел.: +7(499)324-98-29; e-mail: gaytum@mail.ru

Для цитирования: Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.
Клиническая онкогематология. 2017;10(1):13–24.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24

Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma

GS Tumyan, IZ Zavodnova, MYu Kichigina, EG Medvedovskaya

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL) is one of the primary extranodal tumors and originates from thymic medulla B cells. The disease is more common in young women and declares itself by mainly locally advanced growth within the anterior upper mediastinum with frequent involvement of chest organs. PMBCL has specific morphological, immunological, and genetic characteristics that permit to differentiate it from other similar diseases: diffuse large B-cell lymphoma, nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma, and mediastinal gray zone lymphoma. Immunochemotherapy with subsequent irradiation of the residual mediastinal tumor is the standard treatment of PMBCL. No benefits of one drug therapy over another have been demonstrated to date in controlled studies. Application of new imaging techniques (PET/CT) may result in withdrawal of the radiotherapy in some PMBCL patients without impairment of delayed survival rates.

Keywords: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, primary extranodal lymphomas, diagnosis, pathogenesis, morphological, immunological/genetic characteristics, treatment.

Received: August 22, 2016
Accepted: December 17, 2016

For correspondence: Gayane Sergeevna Tumyan, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478;
Tel: +7(499)324-98-29; e-mail: gaytum@mail.ru

For citation: Tumyan GS, Zavodnova IZ, Kichigina MYu, Medvedovskaya EG. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma.
Clinical oncohematology. 2017;10(1):13–24 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В журнале «Cancer» в 1972 г. S.P. Benjaminm и соавт. опубликовали обзорную статью, посвященную первичным лимфатическим опухолям средостения [1]. Кроме 15 случаев лимфомы Ходжина и 1 плазмоцитомы авторы представили 16 клинических наблюдений злокачественных лимфом за 20-летний период с 1950 по 1969 г. В 4 случаях имели место опухоли из незрелых лимфоцитов (в дальнейшем все эти больные умерли от острого лимфобластного лейкоза). В остальных 12 наблюдениях описывается ретикулосаркома/злокачественная лимфома с изолированным поражением средостения, инвазией опухоли в легкие, плевру, перикард. Морфологически опухоль была представлена зрелыми лимфоцитами, гистиоцитами с выраженным фиброзом. После применения лучевой терапии продолжительность жизни 4 больных составила 2–5 лет. Несколько позже, в 1980 г., A.K. Lichtenstein и соавт. [2] дали подробную характеристику 17 больных с первичной лимфомой средостения. Морфологически опухоль была представлена малодифференцированными лимфоцитами, гистиоцитами и характеризовалась диффузным ростом. Клиническими особенностями болезни являются распространение на органы и структуры внутри грудной клетки и возможное метастазирование за ее пределами. В целом первые описания этого варианта в литературе характеризуются как диффузная гистиоцитарная лимфома с обширными участками склероза и характерной клинической картиной.

В 1982 г. по инициативе Национального института рака США была разработана и опубликована новая классификационная схема WF — «Рабочая формулировка для клинического применения» («Working Formulation for clinical usage») [3]. Создание этой классификации отражало давнюю идею врачей-клиницистов упростить терминологию, разделить болезни с низкой, промежуточной и высокой степенью злокачественности, унифицировать походы к лечению и создать единую платформу для обмена информацией между специалистами. Около 10 лет WF широко применялась в США, однако попытка упрощения классификации привела к тому, что в единую группу были объединены разные по своей биологии болезни. Стало очевидно, что рамки этой классификации стесненные и не отражают всего разнообразия клинико-морфологических вариантов лимфом. С другой стороны, Кильская классификация, которой пользовались в Европе, при всей своей прогрессивности даже после модификации в 1988 г. с интеграцией Т-клеточных новообразований не учитывала клинические особенности различных форм лимфоидных опухолей [4]. Таким образом, назрела необходимость создания единой классификации, которая бы устроила как клиницистов, так и патологов Старого и Нового Света. К этому времени с внедрением иммунологии и молекулярной биологии значительно расширились представления о природе лимфоидных опухолей, были выделены и описаны новые варианты. Это создало объективные предпосылки для очередного пересмотра классификационных систем. В результате совместных согласованных усилий 19 крупным патологам во главе с N.L. Harris удалось сформулировать положения, которые легли в основу новой методологии систематизации неходжкинских лимфом [5]. В первую очередь это касалось некоторого отказа от существования «идеальной модели» соответствия каждого варианта лимфомы с его постулируемым неопухолевым аналогом — лимфоидной клетки определенного этапа дифференцировки в иммунной системе. Авторы предложили перечислить те реальные варианты заболеваний, которые имеют четко воспроизводимые клиническую, морфологическую, иммунологическую и генетическую характеристики. В дальнейшем Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей (REAL) составила основу современной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2001 г., пересмотренной в 2008 г. [6]. Одной из больших заслуг REAL было выделение и подробное описание новых иммуноморфологических вариантов лимфом, наиболее важными и клинически значимыми из которых оказались мантийноклеточная, анапластичесая крупноклеточная, MALT и первичная медиастинальная лимфомы. Последняя была обозначена как условный подвариант В-крупноклеточной лимфомы и лишь в классификации ВОЗ была выделена как самостоятельный нозологический подвариант В-крупноклеточной лимфомы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет примерно 2–3 % всех неходжкинских и 6–12 % В-крупноклеточных лимфом. Медиана возраста больных — 35–40 лет. В табл. 1 представлено примерное возрастное распределение больных ПМВКЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), согласно данным французских авторов [7]. Женщины болеют значительно чаще мужчин (соотношение 2:1).

МОРФОЛОГИЯ

Опухоль характеризуется диффузной инфильтрацией лимфоидных клеток среднего и крупного размеров с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов и иммунобластов в различных соотношениях [8] (рис. 1). Хроматин ядер обычно нежно-гранулярный с одним или несколькими заметными небольшими ядрышками. Нередко видны крупные клетки с широкой светлой артифициально разрушенной цитоплазмой, напоминающие ла-

Таблица 1. Возрастное распределение больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной и диффузной В-крупноклеточной лимфомой

	ДВКЛ GCB-тип	ДВКЛ ABC-тип	ПМВКЛ
Медиана возраста, лет	61	66	33
< 35 лет	10 %	5 %	53 %
35–60 лет	38 %	29 %	37 %
> 60 лет	52 %	66 %	9 %

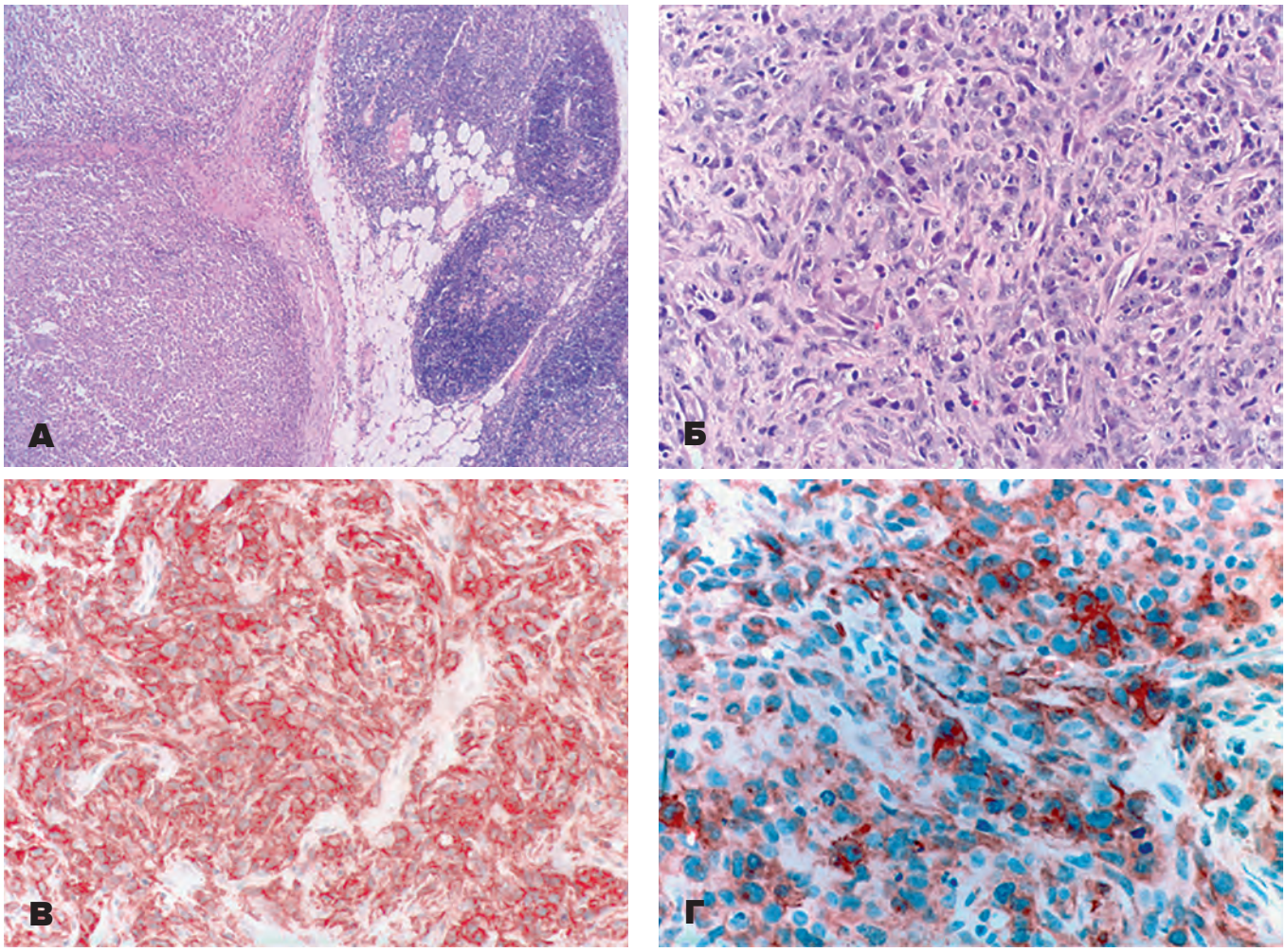

Рис. 1. Морфологическая и иммунофенотипическая характеристики первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы. (*А*) Малое увеличение. Опухоль (слева) вовлекает элементы тимуса, определяются участки нормального тимического эпителия (справа). Опухоль имеет частично нодулярное строение с участками фиброза. (*Б*) Большое увеличение. Опухолевые клетки овальной формы с пузырьковидным ядром, с одним или несколькими базофильными ядрышками в окружении фиброзных тяжей. (*В*) Опухолевые клетки ярко экспрессируют антиген CD20 и (*Г*) слабо — антиген CD30 (цит. по [8])

Fig. 1. Morphological and immunophenotypic characteristics of the primary mediastinal large B-cell lymphoma. (*A*) Low magnification. The tumor (on the left) involves elements of thymus; there are spots of normal thymic epithelium (on the right). The tumor has a partially nodular structure with areas of fibrosis. (*Б*) High magnification. Oval-shaped tumor cells with bubble-like nucleus, one or more basophilic nucleoli surrounded by fibrous bands. (*B*) Tumor cells strongly express CD20 antigen and (*Г*) poorly express CD30 antigen (cited according to [8])

кунарные. Могут встречаться крупные многоядерные клетки типа клеток Березовского—Рид—Штернберга.

Часто присутствует интерстициальный склероз в виде широких гиалиновых тяжей или деликатных фиброзных лент, которые разделяют опухолевые клетки, формируя узлы и «компартменты» (альвеолярный фиброз). В опухолевой ткани могут присутствовать тельца Гассаля или резидуальные островки тимического эпителия, которые демонстрируют реактивную пролиферацию или подвергаются кистозным изменениям с формированием множественных кист, расположенных в толще опухоли.

ИММУНОФЕНОТИП

Опухолевые клетки ПМВКЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19, CD20, CD22, CD79a и PAX5. Характерной особенностью данного заболевания является отсутствие экспрессии поверхностного иммуноглобулина при наличии Ig-ассоциированного антигена CD79a [9, 10]. Антиген CD30 определяется в большинстве случаев (80 %), однако в отличие от лимфомы Ходжкина (ЛХ) и анапластической крупноклеточной лимфомы при ПМВКЛ экспрессия его невыраженная, гетерогенная, реакция dot-like, как правило, отсутствует (см. рис. 1). Редко на опухолевых клетках выявляется антиген CD15. Клетки ПМВКЛ чаще положительны в отношении IRF4 (75 %) и BCL-2 (55–80 %), экспрессия BCL-6 вариабельна (45–100 %), а антиген CD10 обычно не определяется (8–32 %). В отличие от ДВКЛ опухолевые клетки ПМВКЛ экспрессируют активационный антиген CD23 (70 %). Данный маркер является типичным для большинства В-лимфоцитов мозгового слоя тимуса, что служит дополнительным подтверждением тимического, т. е. экстранодального, происхождения опухоли. При иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани определяется экспрессия специфических В-клеточных транскрипционных факторов, участвующих в основных процессах созревания и сборки молекул иммуноглобулинов: PAX5, OCT2, BOB.1, MUM1. Предполагается, что

утрата этих факторов при ЛХ объясняет отсутствие экспрессии элементов В-клеточного рецептора, в то же время при ПМВКЛ, несмотря на наличие данных транскрипционных факторов, опухолевые клетки не экспрессируют поверхностные иммуноглобулины [11, 12].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Определение ПМВКЛ как самостоятельного варианта ДВКЛ основывалось в первую очередь на клинических данных, однако дальнейшие молекулярные исследования полностью подтвердили обоснованность этого выделения. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, с одной стороны, отличным от ДВКЛ, с другой — имеющим большое сходство с молекулярным портретом клеток Березовского—Рид—Штернберга [13] (рис. 2).

В частности, экспрессия Т-линейно ограниченного интегрального мембранного белка MAL, кодируемого геном MAL, расположенным на длинном плече хромосомы 2, в норме обеспечивает мембранный транспорт и активацию сигнальных путей на определенных этапах созревания Т-клеток. Гиперэкспрессия белка MAL при ПМВКЛ влияет на трансформацию и дальнейшую пролиферацию злокачественных В-клеток

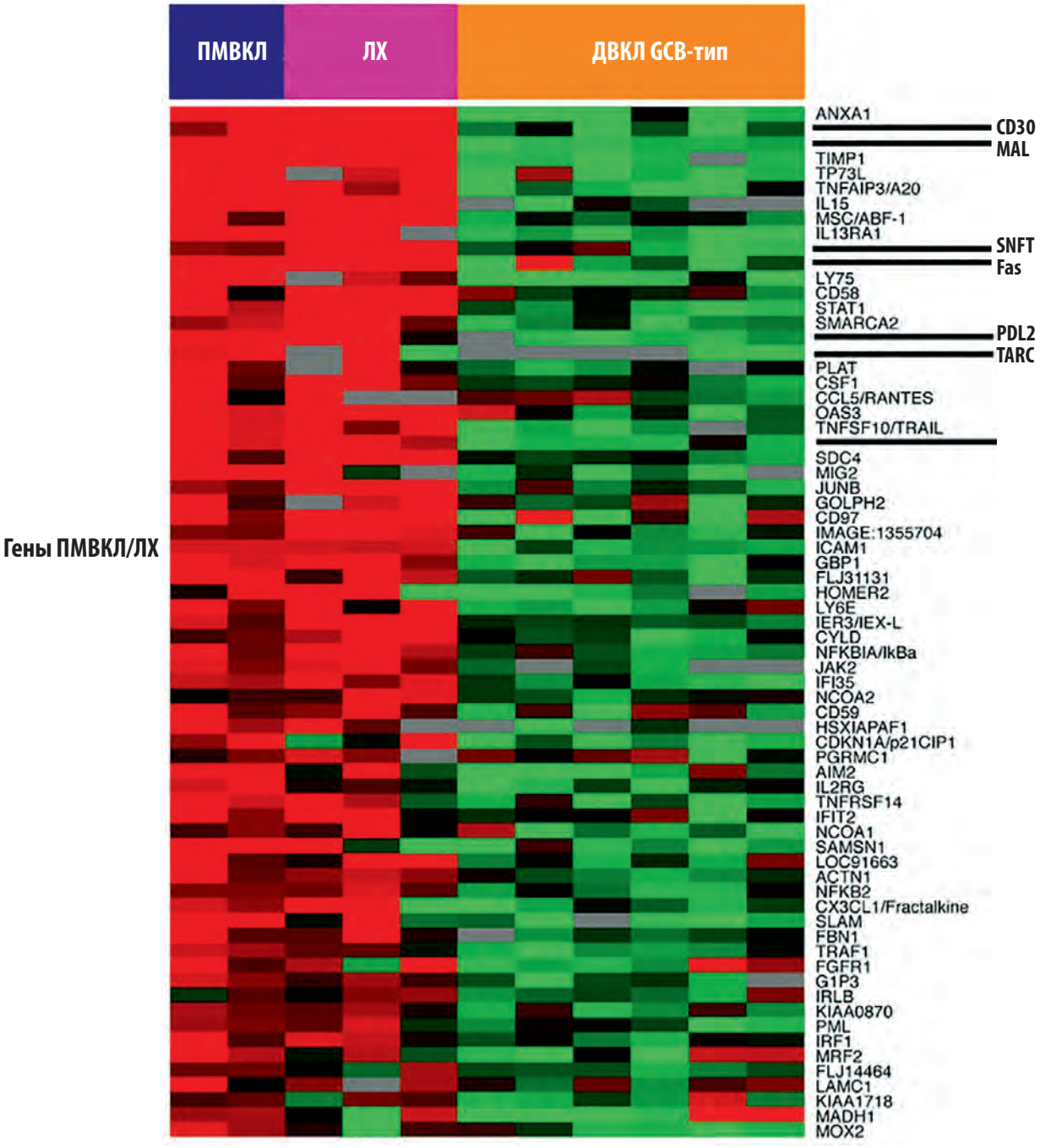

Рис. 2. Профиль экспрессии генов при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ), лимфоме Ходжкина (ЛХ), диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) (цит. по [13])

Fig. 2. Gene expression profile in the primary mediastinal large B-cell lymphoma (ПМВКЛ), Hodgkin's lymphoma (ЛХ), and diffuse large B-cell lymphoma (ДВКЛ) (cited according to [13])

мозгового слоя тимуса. При ДВКЛ экспрессия данного белка определяется крайне редко [14].

Наиболее часто при ПМВКЛ выявляются аномалии хромосом 2, 9, 12 и X [15]. Удвоение короткого плеча хромосомы 2 (2p14–16) связано с амплификацией локуса онкогена REL, ответственного за активацию ядерного транскрипционного фактора NFκB и развитие резистентности опухолевых клеток к апоптозу. Сигнальный путь NFκB играет важную роль в регуляции жизнедеятельности В-клеток в норме и при злокачественной трансформации [16]. Продукты генов, контролируемые NFκB, увеличивают выживаемость клеток путем воздействия на сигнальный путь TNF-α (фактор некроза опухолей), ингибируя FAS-опосредованный апоптоз либо апоптоз, ассоциированный с экспрессией BCL-2. Цитоплазматический онкопротеин TRAF1 (TNF Receptor Associated Factor), член суперсемейства TNF-рецепторов, участвует в передаче сигналов и способен блокировать апоптоз путем активации генов, ответственных за выживание клетки [17]. Именно сочетание ядерной локализации c-REL и клеточная экспрессия TRAF1 являются высокоспецифичными для ПМВКЛ и ЛХ. Они играют ключевую роль в патогенезе этих опухолей. При ДВКЛ экспрессия данных маркеров отличается выраженной гетерогенностью и может служить важным дифференциально-диагностическим критерием.

Другим механизмом активации сигнального пути NFκB может быть соматическая мутация гена IKBA, также расположенного на хромосоме 2p, кодирующего белок-ингибитор IκBα. В неактивном состоянии молекула NFκB находится в цитоплазме в соединении с белками-ингибиторами IκBα и IκBβ. В случае дефекта белка-ингибитора молекула NFκB становится активной и транспортируется в ядро, где инициирует транскрипцию генов-мишеней. Наличие данной соматической мутации характерно как для ПМВКЛ, так и для ЛХ.

В свою очередь, система Янус-киназы (Janus kinas — JAK) служит важным компонентом передачи рецептор-опосредованных внутриклеточных сигналов для факторов роста, гормонов и цитокинов. Определенный фосфотирозиновый домен рецептора клетки взаимодействует с фосфорилированной JAK с участием области SH2 лиганда STAT (signal transducers and activators of transcription). Поочередно происходят фосфорилирование, димеризация, последовательное проникновение в ядро и транскрипция генов-мишеней. Взаимодействие JAK2 со STAT3 и STAT5 является функционально важной частью патогенеза ПМВКЛ и ЛХ, при которых обнаружены множественные генетические аберрации с участием JAK2 и SOCS [18]. Высокий уровень амплификации 9p23–24 (локус JAK2) встречается в 75 % случаев при ПМВКЛ и в 25 % ЛХ [19]. Предполагается, что гиперэкспрессия локуса JAK2 может приводить к активации сигнальных путей интерлейкинов (IL-4 и IL-13). Киназная активность JAK2 по типу негативной обратной связи контролируется белком SOCS (suppressor of cytokine signaling). В ряде случаев ПМВКЛ отмечается делеция двух аллелей SOCS1, приводящая к изменению фосфорилирующей активности JAK2 и снятию запрета на размножение клеток. Мутация SOCS1 характерна и для ЛХ. Кроме того, важную роль в цитокиновой регуляции (IL-4, IL-13) сигнальных путей при ПМВКЛ играет высокий уровень экспрессии белка FIG1 и транскрипционного фактора STAT6 [20].

Общие молекулярные и генетические нарушения, наличие сходных механизмов опухолевой трансформации могут объясняться существованием единой клетки-предшественницы ПМВКЛ и ЛХ — В-клетки мозгового слоя тимуса. В пользу этой гипотезы свидетельствует существование области морфологического перекреста между двумя нозологиями в виде композитных или метахронных опухолей, одновременно или последовательно представленных ПМВКЛ и ЛХ (рис. 3). В подобных ситуациях в опухолевых клетках выявляется идентичная клональная перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов [13].

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. данные случаи выделены в отдельную нозологическую группу, которая получила название неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между ЛХ и ДВКЛ. В литературе чаще используется термин «медиастинальная лимфома серой зоны».

Однако заключение о том, что ПМВКЛ и ЛХ могут представлять собой два клинико-морфологических полюса одного и того же заболевания, было бы преждевременным. В самом деле, несмотря на упомянутые выше сходства и постоянную активацию сигнального пути NFκB, существуют серьезные различия между двумя заболеваниями. Эти различия характеризуются сохранением В-клеточной программы при ПМВКЛ в отличие от ее подавления при ЛХ, экспрессией белка BCL-6 (не обнаружена при ЛХ), а также наличием экспрессии Syk, BLNK и PCL-a2, которые обычно отсутствуют в клетках Березовского—Рид—Штернберга.

Молекулярно-генетические исследования позволили выявить ряд аномалий, включая мутации p53 и гиперэкспрессию генов BCL-2 и MAL при ПМВКЛ. Помимо клональных реаранжировок гены вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV) часто несут соматические мутации. Кроме того, определяются мутации генов BCL-6, PIM-1, TP73L, PAX5, RhoH/TTF и c-MYC. Наряду с экспрессией BCL-6 и MUM1/IRF4 мутации в генах IgHV и BCL-6 подтверждают происхождение клеток ПМВКЛ из элементов, возможно астероидных клеток тимуса, которые уже прошли созревание в герминативном центре и находятся на этапе выхода из него. Наличие мутаций перечисленных выше генов указывает на патогенетические сходства между ПМВКЛ и ДВКЛ постгерминального происхождения [8, 13, 20].

Кроме того, ПМВКЛ и ЛХ объединяет наличие гиперэкспрессии генов MAL, FIG-1, а также PD-L1 и PD-L2, которые, в свою очередь, характерным образом дисрегулированы вследствие мутаций хромосомы 9p. Опухолевые клетки ПМВКЛ должны обладать способностью уходить от иммунного надзора, осуществляемого клетками тимического микроокружения. Следовательно, под селективным давлением Т-клеток тимуса при ПМВКЛ накапливаются генетические повреждения, способствующие «маскировке» опухоли от Т-клеточного распозна-

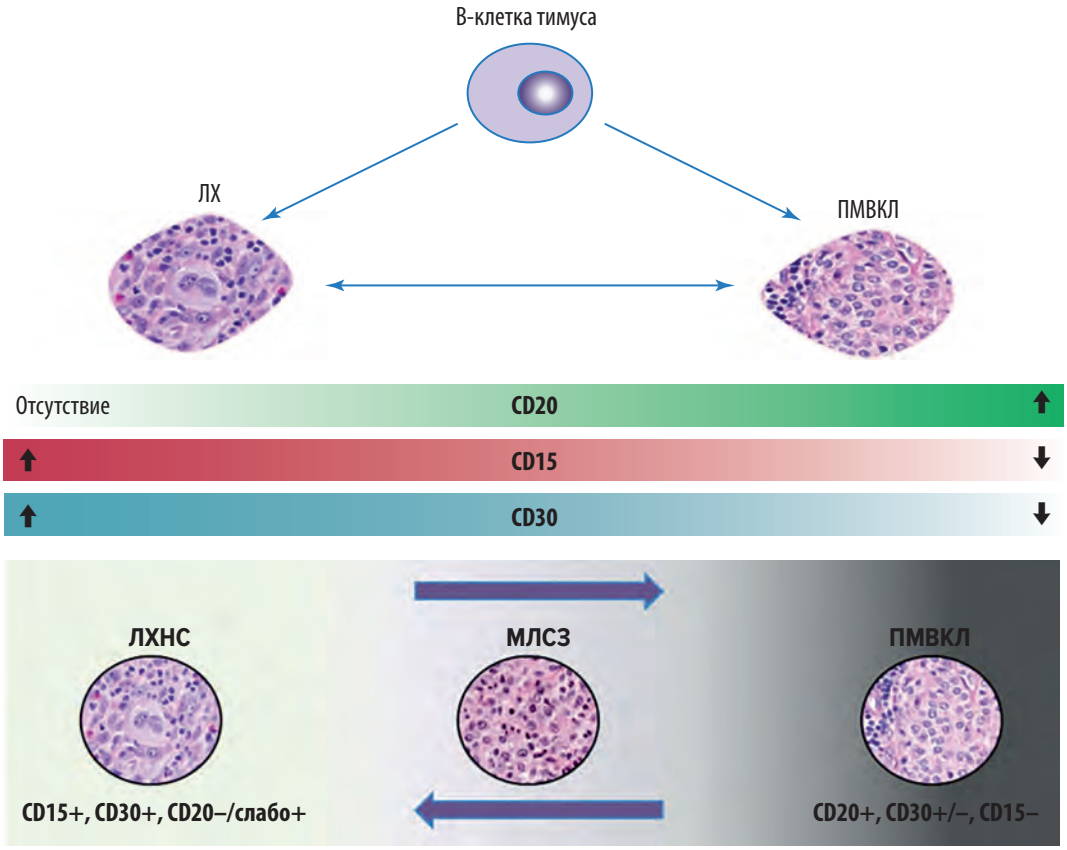

Рис. 3. Различия и сходства между медиастинальными В-клеточными опухолями: лимфомой Ходжкина (ЛХ) с нодулярным склерозом (ЛХНС), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) и медиастинальной лимфомой «серой зоны» (МЛСЗ) (цит. по [47])

Fig. 3. Differences and similarities between mediastinal B-cell tumors: nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma (ЛХНС), primary mediastinal large B-cell lymphoma (ПМВКЛ), and mediastinal gray zone lymphoma (МЛСЗ) (cited according to [47])

вания путем блокирования их активации и/или нарушения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) класса II. Транслокации с вовлечением гена CIITA (активатора генов MHC класса II), встречаются приблизительно в 40 % случаев ПМВКЛ. В результате этой цитогенетической аномалии одна копия гена CIITA инактивируется, рекомбинантный белок может также действовать доминантно-негативным образом, подавляя экспрессию молекул MHC класса II и тем самым ограничивая способность опухоли взаимодействовать с Т-клетками. В некоторых случаях ПМВКЛ ген CIITA сливается с геном PD-L1 или PD-L2. Возникающий в результате химерный белок экспрессируется на поверхности клеток и подавляет активацию Т-лимфоцитов. В ряде исследований показано, что наличие реаранжировки гена CIITA коррелирует с более короткой продолжительностью жизни больных ПМВКЛ, демонстрируя потенциальную клиническую значимость этих перестроек при данном варианте заболевания [20].

Таким образом, сходство ПМВКЛ с ДВКЛ с поражением медиастинальных лимфатических узлов и классической ЛХ с нодулярным склерозом и определяют круг основных дифференциально-диагностических проблем [21]. В ряде случаев небольшой объем материала, полученного из средостения, затрудняет правильную верификацию диагноза. Отдельного выделения требует медиастинальная лимфома «серой зоны» (МЛСЗ), которая обычно по своим клиническим и иммуноморфологическим характеристикам занимает промежуточное положение между ПМВКЛ и ЛХ (табл. 2). При МЛСЗ отсутствует экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, однако определяются В-клеточные маркеры CD20 и CD79a, PAX5, OCT2 и BOB.1. Опухоль обычно CD30+, экспрессия CD15 вариабельна. Характерным признаком МЛСЗ является асинхронность между морфологией и иммунофенотипом: те случаи, которые морфологически кажутся типичными для ПМВКЛ, имеют классический фенотип ЛХ, и наоборот.

До настоящего времени остаются неясными факторы, которые способствуют трансформации В-клетки мозгового слоя тимуса либо в ПМВКЛ, либо в ЛХ. По-видимому, между этими патологическими процессами существует некоторая взаимосвязь, которая объясняет последовательное или одномоментное появление разных болезней у одного пациента. Из-за редкости развития МЛСЗ молекулярные механизмы заболевания изучены мало.

Основные хромосомные аберрации при МЛСЗ касаются амплификации 2p16.1 (локус REL/BCL-11A) в 33 % случаев, мутаций 9p24.1 (JAK2/PD-L2) — в 55 %, перестройки 16p13.13 (CIITA) — в 27 % и 8q24 (MYC) — в 25 % [22]. Молекулярные исследования

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных вариантов крупноклеточных В-лимфом [42]

Показатель	ПМВКЛ	ДВКЛ	кЛХ НС	МЛСЗ
Морфология	Диффузный инфильтрат из крупных клеток; светлые клетки	Диффузный инфильтрат из крупных клеток	Лакунарные клетки, клетки Ходжкина и клетки Березовского—Рид—Штернберга	Диффузный инфильтрат из плеоморфных крупных клеток, отдельные клетки Ходжкина и клетки Березовского—Рид—Штернберга
Склероз	70–100 % (тонкие полоски)	Отсутствует	100 % (широкие полоски)	Фокальные полоски фиброза
CD45	Положительный	Положительный	Отрицательный	Положительный
CD30	Слабоположительный (70–80 %)	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD15	Отрицательный	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD20	Положительный	Положительный	Отрицательный	Положительный
CD79a	Положительный	Положительный	Обычно отрицательный	Положительный
PAX5	Положительный	Положительный	Слабоположительный	Часто положительный
Ig	Отрицательный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
BOB.1/OCT2	Положительный	Положительный	Отрицательный	Часто положительный
MAL+	60–70 %	< 10 %	< 20 %	30–40 %
Женщины/мужчины	2:1	1:1	1:1	1:2
Медиана возраста, лет	35	55–60	28	35
Средостение	100 %	20 %	80 %	80 %
B-симптомы	< 20 %	50 %	40 %	40 %
«Bulky»	70–80 %	10–15 %	50 %	70–80 %

ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; кЛХ НС — классическая лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом; МЛСЗ — медиастинальная лимфома «серой зоны»; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

последних лет показали, что при этом варианте лимфомы опухоль демонстрирует уникальную эпигенетическую характеристику, отличную как от ПМВКЛ, так и ЛХ [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

ПМВКЛ обычно проявляется большой опухолевой массой в переднем верхнем средостении, с местнораспространенным ростом в пределах грудной клетки. Прогрессивный рост опухоли обусловливает появление и развитие следующих симптомов: кашель, одышка, отек лица, шеи, верхних конечностей, деформация грудной клетки. Симптом компрессии верхней полой вены определяется более чем у половины больных с развитием отека лица и верхней половины туловища, набуханием и тромбозом глубоких вен шеи. Часто диагностируется плеврит, перикардит, отмечается инвазия крупных магистральных сосудов [24–26]. Характерным признаком служит отсутствие периферической лимфаденопатии, что затрудняет постановку диагноза. Наличие синдрома компрессии верхней полой вены требует немедленного использования алгоритма диагностических, желательно минимально инвазивных процедур, таких как трансторакальная чрескожная биопсия опухоли, для быстрой верификации диагноза ПМВКЛ и начала терапии. Несмотря на то что рост опухоли в пределах ограниченного пространства приводит к появлению симптомов на ранних этапах заболевания, зачастую на момент диагностики определяются эстранодальные поражения за пределами грудной клетки без увеличенных регионарных лимфатических узлов (почки, надпочечники, яичники, органы ЖКТ, печень, поджелудочная железа, ЦНС) [27, 28]. Поражение костного мозга практически не встречается. Симптомы интоксикации наблюдаются не часто, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяется у большинства больных ПМВКЛ.

План обследования больных включает весь алгоритм, принятый при агрессивных лимфомах, в т. ч. выполняется позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ). Прорастание опухоли в органы грудной клетки (легкие, плевру, перикард, мягкие ткани и кости) обычно обозначается как IIE стадия заболевания. Применение международного прогностического индекса (IPI и aaIPI) обычно ограничено возрастными характеристиками и местнораспространенным ростом опухоли. Согласно этим прогностическим особенностям, большинство больных входят в группу низкого или промежуточного риска. Некоторые противоречия в разных исследованиях связаны с трактовкой стадии заболевания (IIE *vs* IV), например, у больных с вовлечением легочной ткани, плевры или перикарда [27]. Ряд авторов указывают на неблагоприятное прогностическое значение повышения уровня ЛДГ > 2 раз относительно верхней границы нормы, соматического статуса по ECOG ≥ 2 баллов и возраста старше 40 лет [29]. В большой когорте больных ПМВКЛ, представленной международной группой по изучению экстранодальных лимфом (IELSG), мужской пол, плохой общесоматический статус и генерализованные стадии заболевания были определены как значимые неблагоприятные факторы прогноза [30].

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ И РЕЦИДИВЫ

Эффективность первой линии терапии является определяющей при ПМВКЛ, поскольку прогноз больных с

прогрессированием заболевания крайне неблагоприятный. С другой стороны, молодой возраст, хорошие шансы на отдаленную выживаемость большинства больных делают необходимым и важным определение наиболее адекватной по объему и в то же времени минимальной по токсичности программы лечения. В 1990-е годы широкое распространение получили многокомпонентные схемы 3-го поколения, однако в крупном рандомизированном исследовании при агрессивных лимфомах доказать их преимущество перед стандартной схемой CHOP не удалось [31]. Иная ситуация сложилась с ПМВКЛ. В ряде международных исследований разными авторами было показано, что в отличие от ДВКЛ при ПМВКЛ программы 3-го поколения MACOP-B или VACOP-B имеют преимущества перед CHOP [32–37]. Наиболее крупным из них является исследование IELSG по итогам лечения 426 больных ПМВКЛ [38]. Большинство пациентов получали M/VACOP-B (n = 238) или ProMACECytaBOM (n = 39). Хотя частота полных ответов в разных подгруппах была сходной, число рецидивов спустя 3 года была значительно ниже в группе больных, получавших режимы 3-го поколения (12 *vs* 23 %; p = 0,02), а прогнозируемая 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 71 и 67 %, 44 и 33 % соответственно (p = 0,0001 и p = 0,0003).

Итальянские ученые [33] провели сравнительное исследование результатов лечения 138 больных ПМВКЛ, которые получали схему CHOP (n = 43) или MACOP-B/VACOP-B (n = 95). Из анализа были исключены все больные, которые получали другие режимы химиотерапии. После завершения лекарственного лечения проводилось облучение согласно существующим на тот момент стандартам. Полные/неподтвержденные полные ремиссии были достигнуты у 51 и 80 % больных соответственно (p < 0,001). При медиане наблюдения 66 мес. общая выживаемость в группе CHOP составила 39 %, при лечении по программе типа MACOP-B — 75 % (рис. 4).

С появлением моноклональных анти-CD20-антител (ритуксимаб) в лечении В-клеточных опухолей изменения коснулись и ПМВКЛ. Противораковое агентство Британской Колумбии (BCCA) провело популяционный ретроспективный анализ у 153 пациентов с ПМВКЛ, лечение которых определялось рекомендациями, принятыми в разные исторические периоды времени: MACOP-B/VACOP-B, CHOP, R-CHOP [29]. Общая 5-летняя выживаемость больных, получавших CHOP, составила 71 %, MACOP-B — 87 % (p = 0,048). Прогнозируемым оказалось улучшение отдаленных результатов при добавлении ритуксимаба к CHOP: 5-летняя общая выживаемость больных после R-CHOP возросла до 81 % и значимо не отличалась от показателей в группе MACOP-B (рис. 5). Удивительным оказался тот факт, что результаты лечения больных по программе R-MACOP-B или MACOP-B не различались [38].

Согласно данным ретроспективного анализа итальянских авторов, 5-летняя выживаемость без прогрессирования превысила 80 % и не зависела от применения ритуксимаба (см. рис. 5). Таким образом, ритуксимаб нивелировал различия между режимами

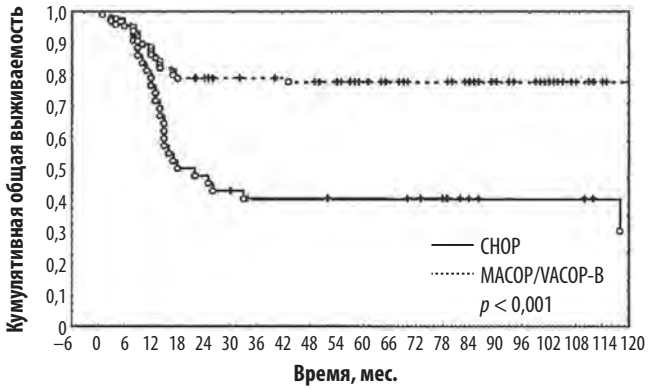

Рис. 4. Общая выживаемость больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в группах с различными режимами химиотерапии (цит. по [33])

Fig. 4. The overall survival rate of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in groups with different chemotherapy regimens (cited according to [33])

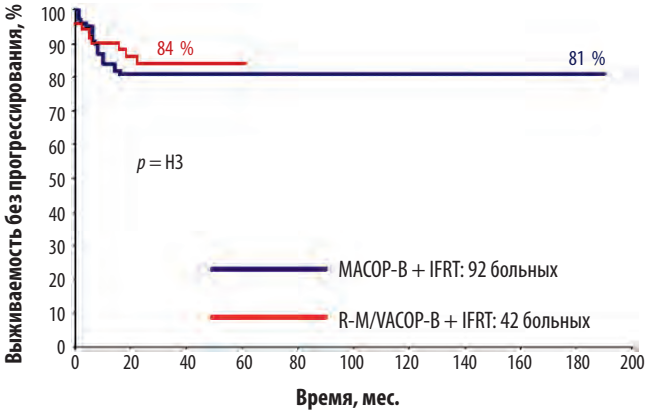

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой до и после применения ритуксимаба (цит. по [38]) IFRT — локальная лучевая терапия на пораженные зоны; НЗ — статистически незначимо.

Fig. 5. The progression-free survival rate of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma before and after administration of rituximab (cited according to [38]) IFRT — involved field radiotherapy; НЗ — not significant.

химиотерапии (R-CHOP и MACOP-B), а комбинация ритуксимаба с более интенсивными программами 3-го поколения не привела к значимому улучшению результатов. Это стало причиной того, что в большинстве центров стандартом была признана более простая и менее токсичная схема R-CHOP с последующей лучевой терапией (ЛТ).

Следующим этапом в лечении ПМВКЛ стало опубликование данных нерандомизированного исследования II фазы Национального института рака США (NCI) по эффективности использования ритуксимаба в комбинации с длительным инфузионным режимом EPOCH с адаптированными дозами (DA-EPOCH-R). Оказалось, что 3-летняя бессобытийная выживаемость достигает 93 %, причем из 51 пациента с ПМВКЛ, только 2 больных получили ЛТ [39]. Однако небольшое число наблюдений за больными, ретроспективный анализ результатов лечения, безусловно, требуют подтверждения в рамках многоцентрового

исследования. Самым важным в данном исследовании является возможность отказа от ЛТ без потери долгосрочной эффективности, поскольку все предыдущие программы указывали на необходимость облучения как важного компонента комбинированной терапии. Обсуждение такого подхода (без облучения) стало возможным после широкого внедрения в практику новых методов визуализации опухоли.

Хорошо известно, что после завершения лекарственного этапа лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется отчетливая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой и фиброзной тканей, которые всегда присутствуют при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение ПЭТ и ПЭТ/КТ. Этот метод исследования в настоящее время включен в стандарты оценки эффекта при ЛХ и ДВКЛ, однако информативность и прогностическая ценность его при ПМВКЛ пока изучаются. Так, в ретроспективное исследование Memorial Sloan-Kettering Cancer Center было включено 54 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по программе R-CHOP/ICE без ЛТ [40]. Общая 3-летняя и выживаемость без прогрессирования составили соответственно 88 и 78 % в группе ПЭТ-отрицательных больных. Промежуточное ПЭТ-исследование было выполнено у 51 из 54 больных, и у 24 (47 %) из них определялись очаги патологического накопления, однако этот факт не имел негативного влияния на дальнейшее течение заболевания.

В другом ретроспективном исследовании канадских ученых показано, что частота ПЭТ-положительных случаев после иммунохимиотерапии при ПМВКЛ выше, чем при ДВКЛ, и составляет примерно 41 % [41]. В 2007 г. IELSG инициировала проспективное исследование для анализа значения и стандартизации результатов оценки ПЭТ/КТ, включавшее 115 больных ПМВКЛ, ПЭТ-данные которых были доступны для централизованного изучения [42]. Все больные получали стандартное лечение (R-CHOP-21/14, R-MACOP-B, R-VACOP-B), 102 (89 %) пациентам проводилась затем консолидирующая ЛТ. Полный метаболический ответ (1–2 балла по шкале Deauville) был достигнут у 54 (47 %) больных. У 61 больного накопление радиофармпрепарата в остаточной опухоли было выше, чем фоновое в средостении, при этом у 27 (23 %) пациентов оно было ниже, чем в печени (3 балла по шкале Deauville), а у 34 (30 %) — значимо выше (4–5 баллов по шкале Deauville). Полный метаболический ответ оказался важным предиктором хорошего прогноза; 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 98 и 82 % (p = 0,0044), а общая выживаемость — 100 и 91 % (p = 0,0298) соответственно. Необходимо отметить, что у 27 больных с данными ПЭТ, соответствующими 3 баллам по шкале Deauville, отдаленные результаты лечения были такие же хорошие, как у ПЭТ-отрицательных больных. Авторы делают вывод, что уровень накопления препарата в печени при ПМВКЛ является наиболее информативным и прогностически значимым фактором, позволяющим выявлять пациентов с низким (1–3 балла по шкале Deauville) и высоким риском (4–5 баллов по шкале Deauville): 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 99 и 68 % (p < 0,0001), а общая выживаемость — 100 и 83 % (p = 0,0003) соответственно.

Аналогичные результаты демонстрируют американские авторы после применения программы DA-EPOCH-R. У 50 % больных ПМВКЛ после завершения иммунохимиотерапии сохраняется ПЭТ-позитивность при сравнении с фоновым уровнем в средостении (≥ 3 баллов по шкале Deauville). Тем не менее без дальнейшего лечения только у 3 из 18 пациентов отмечен рецидив заболевания, причем у всех интенсивность накопления радиофармпрепарата соответствовала 5 баллам по шкале Deauville [39].

Интересные данные были опубликованы в 2015 г. американскими исследователями из MD Anderson Cancer Center [43]. Авторы подвергли анализу данные 97 больных ПМВКЛ, которые на разных исторических этапах получали лечение по трем программам: R-CHOP (n = 50), R-HCVAD (n = 22), R-EPOCH (n = 25).

После завершения лекарственного лечения 72 (74 %) больных получали ЛТ согласно стандартам, принятым на тот период времени. Необходимо отметить, что ЛТ была проведена у 84 % пациентов в группе R-CHOP и у 77 % — в группе R-HCVAD. В отличие от них только 20 % больных получили ЛТ в качестве консолидации при лечении по схеме R-EPOCH. Эффективность трех различных режимов терапии оказалась одинаковой (рис. 6). После завершения лекарственного этапа 68 из 97 больных выполнена ПЭТ/КТ, 62 % из них имели очаги патологического накопления радиофармпрепарата (> 3 баллов по шкале Deauville). Однако только у 9 больных определялись рецидив (n = 1) или прогрессирование опухоли (n = 8), причем все они имели 4–5 баллов по шкале Deauville.

Таким образом, при ПМВКЛ отмечается большое число ложноположительных результатов, что может быть связано с применением ритуксимаба и с активностью собственного тимуса у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения промежуточных данных ПЭТ при ПМВКЛ. Было бы логично предположить, что для нивелирования воспалительной

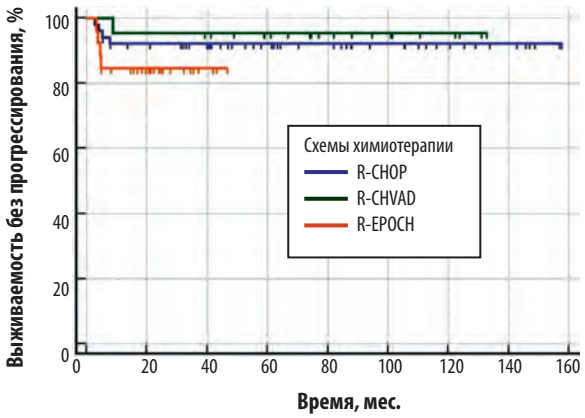

Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в группах с различными режимами химиотерапии (цит. по [43])

Fig. 6. The progression-free survival rate of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in groups with different chemotherapy regimens (cited according to [43])

реакции желательно выполнять исследование на более поздних сроках после завершения иммунохимиотерапии. Однако потеря преимущества в применении ЛТ у тех больных, которым она действительно показана, делает сомнительной целесообразность этой рекомендации. Очевидно одно: необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить возможность изменения программы лечения или отказа от ЛТ у больных ПМВКЛ с учетом результатов ПЭТ.

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемым аспектом при ПМВКЛ. На одной чаше весов — увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных; на другой — крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива или прогрессировании опухоли. Исторически наилучшие результаты были получены при применения химиолучевого лечения. Согласно данным IELSG, глубина противоопухолевого ответа значительно возрастает после применения облучения, причем независимо от вида химиотерапии: частота полных ремиссий после химиотерапии составляет 51 %, после ЛТ — 74 % [38]. Позднее многие исследовательские группы показали переход ПЭТ-позитивности в ПЭТ-негативность после применения облучения. С другой стороны, в литературе немало данных о безболезненной для больных возможности избежать облучения.

В ретроспективном исследовании канадских авторов рутинное применение ЛТ в качестве консолидации после иммунохимиотерапии не улучшило отдаленных результатов [29]. Согласно их данным, 96 больных ПМВКЛ получали лечение по программе R-CHOP. До 2005 г. всем пациентам проводилось облучение, позднее ЛТ получило только 24 (41 %) из 59 больных, которые имели ПЭТ-положительные результаты после лекарственного лечения. При медиане наблюдения более 5 лет выживаемость больных в разных группах оказалась одинаковой, что подтверждает вывод о возможности отказа от ЛТ при определенных условиях. Этот вывод подтверждают американские исследователи: 3-летняя бессобытийная выживаемость после программы DAEPOCH-R составляет 93 %, при этом ЛТ была проведена только 2 больным [39]. По-видимому, эти противоречивые данные литературы будут разрешены после обнародования результатов крупного международного исследования (IELSG 37), дизайн которого включает централизованную оценку результатов ПЭТ и рандомизацию ПЭТ-отрицательных больных после иммунохимиотерапии на дальнейшее наблюдение или консолидирующую ЛТ.

Необходимо отметить, что современные возможности ЛТ позволяют значительно снизить токсичность, предотвратить повреждение нормальных тканей. Так, по данным американских ученых, ранняя токсичность I–II степени после ЛТ в виде эзофагита и кожных реакций имела место у 56 % больных. Авторы подчеркивают, что небольшие сроки наблюдения не позволяют оценить частоту поздних осложнений, но совершенствование методов ЛТ, использование конформного облучения с защитой кардиальных структур позволяет надеяться на снижение отдаленной токсичности данного метода. Авторы подчеркивают, что отказ от ЛТ при ПМВКЛ должен быть тщательно продуманным и обоснованным, поскольку у определенной небольшой категории больных сохраняется высокий риск раннего прогрессирования даже после интенсивных программ лекарственного лечения [43].

Этот факт был подтвержден в конце 1990-х годов, еще до эры ритуксимаба и появления более информативных методов визуализации опухоли в виде ПЭТ/КТ. Учитывая неблагоприятный прогноз больных после применения CHOP, испанские авторы предложили выполнять высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой линии терапии ПМВКЛ [44]. Тогда же было показано, что ВДХТ в полной ремиссии позволяет достичь хороших отдаленных результатов у 83 % больных ПМВКЛ. Однако эти результаты сопоставимы с современными данными лечения больных по программе R-CHOP/MACOP-B. В настоящее время ВДХТ с аутоТГСК в первой линии терапии в качестве консолидации достигнутой ремиссии не применяется. Вместе с тем в той же работе было показано, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования у больных, которым ВДХТ с аутоТГСК выполнялись в рецидиве заболевания, составляет лишь 27 % [44].

Рецидивы ПМВКЛ — наиболее серьезная проблема для клиницистов. Чаще всего прогрессирование опухоли наблюдается в исходных зонах с распространением на другие органы и ткани за пределами грудной клетки с вовлечением почек, надпочечников, ЦНС. Интересен тот факт, что кривая выживаемости без прогрессирования выходит на плато после 24 мес. наблюдения, а это говорит о том, что большинство больных ПМВКЛ можно излечить. Наиболее неблагоприятной бывает ситуация при вовлечении ЦНС: сроки жизни больных не превышают 5–12 мес. P.C. Bishop и соавт. [28] показали, что частота вовлечения ЦНС у первичных пациентов с ПМВКЛ составляет 4 %, а в случае развития рецидива увеличивается до 11 % и обычно характеризуется поражением вещества головного мозга без лептоменингеальных проявлений.

Лечение рецидивов предполагает использование режимов второй линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В ретроспективном исследовании J. Kuruvilla и соавт. проанализированы данные 180 больных с рецидивами агрессивных лимфом (37 ПМВКЛ и 143 ДВКЛ), которым проводилась ВДХТ с аутоТГСК [45]. Общая эффективность режимов терапии «спасения» составила 25 и 48 % соответственно (p = 0,01), а 2-летняя общая выживаемость после установления рецидива была вдвое ниже у больных ПМВКЛ (15 *vs* 34 %; p = 0,018). В том случае, если больные ПМВКЛ сохраняли чувствительность ко второй линии терапии, отдаленные результаты после ВДХТ с аутоТГСК при разных вариантах лимфом не различались (67 *vs* 53 %; p = 0,78).

Больным с рефрактерным течением заболевания можно рекомендовать аллогенную трансплантацию. В настоящее время изучаются возможности применения новых агентов и лекарственных средств, вовлеченных в патогенез развития ПМВКЛ. Так, амплификация гена 9p24.1/JAK2 относится к наиболее ча-

стому цитогенетическому нарушению и определяется примерно в 70 % случаев ПМВКЛ и ЛХ. Это приводит к гиперэкспрессии JAK2 и активации сигнального пути JAK2/STAT. Показано *in vitro* и *in vivo*, что селективный ингибитор JAK2 (федратиниб), который активно используются в лечении миелопролиферативных заболеваний, способен подавить рост опухоли при ПМВКЛ и ЛХ [46]. Моноклональное анти-CD30-антитело, к которому через линкер присоединен химический агент монометил ауристатин Е (брентуксимаб ведотин), показал высокую активность при ЛХ и в настоящее время активно изучается и при других CD30-позитивных опухолях, в частности при рецидивах ПМВКЛ [47]. Другим перспективным направлением является применение ингибиторов «иммунных чекпойнтов» (PD-L1, PD-L2) в лечении ПМВКЛ. Клиническое исследование по изучению эффективности пембролизумаба и пидилизумаба продолжается [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМВКЛ относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса. Опухоль чаще встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местнораспространенным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Морфологическая картина ПМВКЛ отличается диффузной лимфоидной инфильтрацией клеток среднего и крупного размера. Частым признаком является стромальный склероз с формированием альвеолоподобного рисунка строения. Для ПМВКЛ кроме экспрессии основных В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a) характерно отсутствие антигенов CD10, CD21, поверхностных иммуноглобулинов, а также слабая экспрессия молекул МНС I и II классов. Опухолевые клетки экспрессируют активационный антиген CD23, определяется гомогенная реакция на CD30. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, в целом отличным от ДВКЛ и имеющим большое сходство с молекулярным портретом клеток Березовского—Рид—Штернберга. Использование схем 3-го поколения (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных анти-CD20-антител с CHOP (R-CHOP), применение интенсивных инфузионных режимов (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ, однако преимущества одного режима перед другим не были тестированы в рамках контролируемых клинических исследований. После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза наиболее информативным в подобной ситуации является применение ПЭТ/КТ. Отсутствие патологического накопления служит важным предиктором хорошего прогноза. Однако именно при этом варианте опухоли отмечается большое число ложноположительных результатов. Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости, наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения, и в частности отказ от ЛТ при ПЭТ-отрицательных результатах после лекарственного противоопухолевого этапа. Вместе с тем риск раннего прогрессирования опухоли, крайне неблагоприятные результаты лечения рецидивов требуют взвешенного подхода к принятию решения и определения адекватной тактики первой линии терапии при ПМВКЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Г.С. Тумян, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: Г.С. Тумян.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin SP, McCormack LJ, Effler DB, et al. Primary lymphatic tumors of the mediastinum. Cancer. 1972;30(3):708–12. doi: 10.1002/1097-0142(197209)30:3<708::AID-CNCR2820300318>3.0.CO;2–5.

2. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. Am J Med. 1980;68(4):509–14. doi: 10.1016/0002-343(80)90294-6.

3. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer. 1982;49(10):2112–35. doi: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2–2.

4. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet. 1988;1(8580):292–3. doi: 10.1016/S0140-6736(88)90367-4.

5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361–92. doi: 10.1016/S0968-6053(00)80051-4.

6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. doi: 10.1002/9781118853771.ch51.

7. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol. 1996;20(7):877–88. doi: 10.1097/00000478-199607000-00012.

8. Harris NL. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. Mod Pathol. 2013;26(Suppl 1):S57–70. doi: 10.1038/modpathol.2012.182.

9. Kanavaros P, Gaulard P, Charlotte F, et al. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B cell lymphomas. Am J Pathol. 1995;146(3):735–41.

10. Pileri SA, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2003;44(Suppl 3):S21–6. doi: 10.1080/10428190310001623810.

11. Loddenkemper C, Anagnostopoulos I, Hummel M, et al. Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. J Pathol. 2004;202(1):60–9. doi: 10.1002/path.1485.

12. De Leval L, Ferry JA, Falini B, et al. Expression of bcl-6 and CD10 in primary Mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? Am J Surg Pathol. 2001;25(10):1277–82. doi: 10.1097/00000478-200110000-00008.

13. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003;198(6):851–62. doi: 10.1084/jem.20031074.

14. CopieBergman C, Plonquet A, Alonso MA, et al. MAL expression in lymphoid cells: further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas. Mod Pathol. 2002;15:1172–80. doi: 10.1097/01.MP.0000032534.81894.B3.

15. Joos S, Otano-Joos MI, Ziegler S, et al. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. Blood. 1996;87(4):1571–8.

16. Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NFkappaB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. Blood. 2005;106(4):1392–9. doi: 10.1182/blood-2004-12-4901.

17. Zhang B, Wang Z, Li T, et al. NF-kappaB2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. Blood. 2007;110(2):743–51. doi: 10.1182/blood-2006-11-058446.

18. Meier C, Hoeller S, Bourgau C, et al. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. Mod Pathol. 2009;22(3):476–87. doi: 10.1038/modpathol.2008.207.

19. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Aberrant somatic hypermutation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Leukemia. 2005;19(12):2363–6. doi: 10.1038/sj.leu.2403982.

20. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastial large B-cell lymphoma. Blood. 2011;118(10):2659–69. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538.

21. Martelli M, Di Rocco A, Russo E, et al. Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options. Expert Rev Hematol. 2014;8(2):173–86. doi: 10.1586/17474086.2015.994604.

22. Eberle FC, Salaverria I, Steidl C, et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. Mod Pathol. 2011;24(12):1586–97. doi: 10.1038/modpathol.2011.116.

23. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Haematologica. 2011;96(4):558–66. doi: 10.3324/haematol.2010.033167.

24. Moller P, Lammler B, Herrmann B, et al. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. Immunology. 1986;59(3):411–7. doi: 10.1007/bf00705408.

25. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, 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. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x.

26. Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, et al. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. Cancer. 1988;62(9):1893–8. doi: 10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1893::AID-CNCR2820620904>3.0.CO;2-X.

27. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, 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. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, et al. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2479–85.

29. Savage K, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006;17:123–30. doi: 10.1016/s0360-3016(00)80463-0.

30. Zinzani PL, 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(12):1258–6. doi: 10.3816/clm.2009.n.074.

31. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;328(14):1002–6. doi: 10.1056/NEJM199304083281404.

32. Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. Cancer. 1982;50(11):2486–92. doi: 10.1002/1097-0142(19821201)50:11<2486::AID-CNCR2820501138>3.0.CO;2-G.

33. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. J Clin Oncol. 1990;8(5):804–8.

34. Bertini M, Orsucci L, Vitolo U, et al. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. Ann Oncol. 1991;2(10):733–7.

35. Falini B, Venturi S, Martelli M, et al. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. Br J Haematol. 1995;89(4):780–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08415.x.

36. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. J Clin Oncol. 2001;19(6):1855–64.

37. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, 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.

38. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. Clin Lymph Myel. 2009;9(5):381–5. doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.

39. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, 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.

40. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(11):1896–903. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5942.

41. Savage KJ, Yenson PR, Shenkier T, et al. The outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. Blood. 2012;120(Suppl 1–2): Abstract 303.

42. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. J Clin Oncol. 2014;32(17):1769–75. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524.

43. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MAet al. Single-institution experience in the treatment of primary mediastinal B cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the setting of response assessment by ^{18}fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):113–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006.

44. Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. Blood. 1998;91(2):717–23.

45. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008;49(7):1329–36. doi: 10.1080/10428190802108870.

46. Hao Y, Chapuy B, Monti S, Sun HH. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. Clin Cancer Res. 2014;20(10):2674–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3007.

47. Dunleavy K, Wilson W. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? Blood. 2015;125(1):33–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-575092.

48. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. Clin Cancer Res. 2008;14(10):3044–51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4079.