

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы (версия 2012 г.)

Г.С. Тумян¹, Е.А. Османов¹, С.К. Кравченко², Н.Б. Михайлова³, Т.И. Поспелова⁴, Т.С. Константинова⁵, В.В. Байков³, А.М. Ковригина², Ю.А. Криволапов⁶, Н.В. Кокосадзе¹, Н.Н. Тулицын¹, В.М. Сотников⁷, О.П. Трофимова¹, Д.Н. Стефанов⁸, М. Пфройндшу⁹, И.В. Поддубная⁸

По инициативе Российского общества онкогематологов (председатель — чл.-корр. РАМН, проф. И.В. Поддубная) и Национального гематологического общества (председатель — академик РАМН, профессор В.Г. Савченко) разработаны российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. В экспертный совет для работы над рекомендациями были включены известные отечественные и зарубежные специалисты в этой области онкогематологии (председатели — чл.-корр. РАМН, проф. И.В. Поддубная и проф. F. Cavalli). В процессе подготовки промежуточные варианты рекомендаций обсуждались в специально созданных рабочих группах с активным участием иностранных экспертов, а также на расширенных заседаниях российских специалистов. Многочисленные комментарии и добавления, сделанные отечественными и зарубежными специалистами, были учтены при окончательной доработке российских клинических рекомендаций. Вопросы диагностики подготовлены экспертной группой патоморфологов.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее распространенный вариант злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30 % всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 случаев на 100 000 населения в год. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана 63 года). Мужчины и женщины заболевают ДВКЛ приблизительно с равной частотой.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза

Диагноз ДВКЛ устанавливается на основании морфоиммуногистохимического исследования опухолевой ткани.

Морфологический субстрат при ДВКЛ представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными (анаплазированными) ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет ва-

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

² ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва

³ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

⁴ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск

⁵ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

⁶ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

⁷ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

⁸ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва

⁹ Университетский медицинский центр Саарланда, Германия

риант опухоли: центробластный, иммунобластный, анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов и антигенов зрелых В-клеток CD20, CD79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD37, мембранных иммуноглобулинов, CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 может экспрессироваться частью клеток с полиморфной (анапластической) морфологией. CD10 определяется в 30–60 % случаев, BCL-6 — в 60–90 %, BCL-2 — в 30–50 %, MUM.1 — в 35–65 %. CD5-позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10 % наблюдений. В таких случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к циклину D1 для исключения полиморфно-клеточного бластоидного варианта лимфомы из клеток зоны мантии. Вместе с тем до 20 % ДВКЛ могут экспрессировать циклин D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне — 40–90 % (в отдельных наблюдениях превышает 90 %). При наличии возможности в алгоритм диагностики может включаться генетическое исследование с определением перестройки генов MYC (встречается до 10 % случаев), BCL-6 (до 30 %), транслокации t(14;18)(q32;q21).

С помощью иммуногистохимического исследования могут быть выделены подгруппы (GCB и поп-GCB), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GER). Для определения иммуногистохимической подгруппы используются антитела к CD10, BCL-6, MUM.1, FOXP1.

Обследование, стадирование

Обследования, которые должны быть выполнены пациентам с установленной ДВКЛ, представлены в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом.

При поражении параназальных синусов, яичек, эпидурального пространства, молочной железы, костного мозга показана диагностическая люмбальная пункция. Вероятность вовлечения ЦНС также повышается в группе больных с высоким риском раннего прогрессирования по международному прогностическому индексу (IPI > 3).

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией, принятой в Энн Арбор (Ann Arbor).

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используется международный прогно-

стический индекс IPI (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту международный прогностический индекс aaIPI (для больных в возрасте до 60 лет).

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор тактики лечения при ДВКЛ основывается на возрасте и соматическом статусе пациентов, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемого в соответствии с критериями IPI.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения препаратов (метотрексат — 15 мг, цитарабин — 30 мг, дексаметазон — 4 мг) и 2 введения метотрексата в/в в дозе 1,5–3 г/м².

Поддерживающая терапия больным ДВКЛ не проводится.

Первая линия терапии в группах низкого и низкого/промежуточного риска раннего прогрессирования по IPI

Стандартом лечения больных ДВКЛ низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21. Такой подход, по данным крупных рандомизированных исследований, позволяет более 80 % больных пережить 5-летний рубеж.

Единого мнения о роли лучевой терапии при ДВКЛ в настоящее время нет. Так, в 4 крупных рандомизированных исследованиях не удалось окончательно определить значение лучевой терапии при I–II стадии ДВКЛ. Вместе с тем в исследовании M.D. Anderson Cancer Center, опубликованном в 2010 г., было показано увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных с ранними стадиями ДВКЛ, получавших лучевую терапию с целью консолидации после 6–8 индукционных циклов R-CHOP.

При достижении полной ремиссии по окончании иммунохимиотерапии больным ДВКЛ с исходно массивными опухолевыми поражениями и с исходными экстранодальными очагами можно рекомендовать лучевую терапию с целью консолидации: разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр (иногда 1,5–1,8 Гр), суммарная очаговая доза (СОД) 30–36 Гр. При достижении частичной ремиссии СОД увеличивают до 36–40 Гр. Объем лучевой терапии — зоны исходного массивного или экстранодального поражения и/или остаточные лимфатические узлы. При выборе поперечных размеров полей облучения

Международный прогностический индекс (IPI)

Возраст старше 60 лет	0–1 фактор — низкий риск
Общий статус по ECOG \geq 2 баллов	2 фактора — низкий/промежуточный риск
Повышение ЛДГ	3 фактора — высокий/промежуточный риск
Стадии III–IV	4–5 факторов — высокий риск
> 1 экстранодальной зоны поражения	

Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту (aaIPI)

Стадии III–IV	0 факторов — низкий риск
Повышение ЛДГ	1 фактор — низкий/промежуточный риск
Общий статус по ECOG \geq 2 баллов	2 фактора — высокий/промежуточный риск
	3 фактора — высокий риск

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размер опухоли, зафиксированный после иммунохимиотерапии.

Первая линия терапии в группах промежуточного/высокого и высокого риска раннего прогрессирования по IPI

Выбор лечения больных с распространенными стадиями (группа высокого риска) определяется индивидуально. Ведущими критериями считаются возраст и общее состояние пациента. Результаты лечения детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ, получавших интенсифицированную блокковую терапию, значительно превосходят эффективность стандартной схемы R-CHOP. Однако попытки простого использования детских протоколов столкнулись с высокой их токсичностью у взрослых. В связи с этим предлагается условное разделение больных на две группы: подростки и молодые взрослые до 30 лет и пациенты в возрасте 30–60 лет.

Подростки и молодые взрослые. Подросткам и молодым взрослым с IPI ≥ 3 можно рекомендовать проведение интенсифицированной блокковой терапии, например режимы R-Нурег-CVAD или R-BFM-NHL 90. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блокковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта.

Больные 30–60 лет. Чаще всего у этой популяции больных применяется режим R-CHOP. Однако результаты его остаются неудовлетворительными. К альтернативным эффективным режимам можно отнести DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOP. Перечисленные режимы улучшают результаты лечения больных в сравнении с историческим контролем.

Больные старше 60 лет. Пожилым больным рекомендуется проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или R-CHOP-14. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано, что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-14 оказались наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости проведения полного курса лечения препаратом — 8 инфузий в дозе 375 мг/м². Таким образом, после проведения 6 циклов R-CHOP-14 необходимо 2 дополнительных введения ритуксимаба.

Больным с выраженной сопутствующей патологией и резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например R-miniCHOP. При наличии серьезной сердечно-сосудистой патологии могут использоваться режимы, не содержащие доксорубин: R-CEPP, R-CEOP и др.

Лечение рецидивов и резистентных форм

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ без выраженной сопутствующей патологии считаются схемы второй линии с последующей высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток (аутоТГСК). Режимы второй линии должны отвечать следующим требованиям: высокая эффективность, умеренная токсичность и минимальное повреждающее действие на гемопозитические стволовые клетки для обе-

спечения качественного сбора. В основном, это режимы, включающие различные производные платины, ифосфамид, гемцитабин: DHAP, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP и др. Ритуксимаб должен применяться с любым из этих режимов в том случае, если рецидив был диагностирован более чем через 6 мес. после предшествующего введения препарата.

Пожилым больным или пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые не являются кандидатами на трансплантацию, могут быть назначены те же режимы второй линии или другие схемы: R-miniBEAM, R-GemOx, R-B, R-CEPP или метрономная схема PEPC.

Лечение рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должно определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительным для них, а также для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования.

Оценка эффекта, последующее наблюдение

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине курса лечения (после 3–4-го цикла) и по его завершении. Если после этапа иммунохимиотерапии планируется лучевое лечение, тщательное обследование больного необходимо перед началом облучения и через 6–8 нед. после его завершения. Оценка ответа на лечение должна включать в себя все лучевые методы обследования, применявшиеся для первичного стадирования заболевания. Пункция и трепанобиопсия костного мозга в случае его исходного поражения должны повторно выполняться однократно после завершения всего курса иммунохимиотерапии и/или лучевого лечения.

При констатации полной ремиссии больной должен проходить контрольные обследования 1 раз в 3 мес. в течение первого года, затем каждые полгода на протяжении 2 лет, далее — 1 раз в год. Обследования должны включать клинический и биохимический анализы крови, рентгенографию грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания выполнение КТ при контрольном обследовании необязательно.

ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ДВКЛ

Лечение первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома имеет клинические, морфологические и иммунологические особенности. Заболевание отличается массивным опухолевым поражением средостения, приводящим к сдавлению его органов и структур.

Оптимальные лечебные подходы для этой группы больных до настоящего времени не определены. В качестве первого метода лекарственного противоопухолевого воздействия могут использоваться R-CHOP, R-MASOP-B, DA-EPOCH-R. При обнаружении ПЭТ-положительной резидуальной опухоли показана лучевая терапия. Вопрос о необходимости лучевой терапии у ПЭТ-отрицательных больных с остаточным объемным образованием в средостении остается открытым.

Лечение ДВКЛ с поражением яичка

ДВКЛ с первичной локализацией в яичке относится к редким формам экстранодальных лимфом и встречается в основном у лиц пожилого возраста. Особенности этого варианта ДВКЛ служат преимущественное выявление на ранних стадиях, неблагоприятное течение с высокой частотой рецидивов в экстранодальных зонах, частое вовлечение в процесс контралатерального яичка, высокая частота метастазирования в ЦНС.

С учетом этих особенностей больным с данной клинической формой ДВКЛ рекомендовано проведение 6 курсов R-CHOP-21 с добавлением 4 интратекальных и 2 системных (1,5–3 г/м² в/в) введений метотрексата. По окончании лекарственного этапа лечения обязательно проводится профилактическое облучение мошонки в дозе 24–30 Гр (РОД 2 Гр).

ЛИТЕРАТУРА

- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3835–49.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
- Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103(1): 275–82.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 987–94.
- Kridel R., Dietrich P.Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1258–66.
- Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379–91.
- Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(1): 21–6.
- Shenkier T.N., Voss N., Fairey R. et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(1): 197–204.
- Horning S.J., Weller E., Kim K. et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(15): 3032–8.
- Bonnet C., Fillet G., Mounier N. et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(7): 787–92.
- Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J. et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(27): 4170–6.
- Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология* 2011; 1: 20–30.
- Rumyantsev A.G., Ptushkin V.V., Semochkin S.V. Puti uluchsheniya rezultatov lecheniya zlokachestvennykh opukholey u podrostkov i molodykh vzroslykh [Approaches to improvement of treatment outcomes in adolescents and young adults with malignancies. In: *Oncohematology*]. *Onkogematologiya* 2011; 1: 20–30.
- Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999; 94(10): 3294–306.
- Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л. и др. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология* 2009; 4: 4–11.
- Bobkova M.M., Semochkin S.V., Ivanova V.L. et al. Effektivnost primeneniya intensivnoy polikhimioterapii v lechenii molodykh bolnykh s diffuznoy V-krupnokletочноy limfomoy iz kletok germinalnogo tsentra [Efficacy of intensive polychemotherapy in young patients with diffuse large B-cell lymphoma from germinal center. In: *Oncohematology*]. *Onkogematologiya* 2009; 4: 4–11.
- Wilson W.H., Dunleavy K., Pittaluga S. et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(16): 2717–24.
- Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–42.
- Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. et al. Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 460–8.
- Chao N.J., Rosenberg S.A., Horning S.J. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990; 76(7): 1293–8.
- Moccia A.A., Schaff K., Hoskins P. et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 408.
- Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(23): 1540–5.
- Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P. et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71(1): 117–22.
- Velasquez W.S., McLaughlin P., Tucker S. et al. ESHAP — an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(6): 1169–76.
- Crump M., Baetz T., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004; 101(8): 1835–42.
- Kuruvilla J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106(2): 353–60.
- Zelenetz A.D., Hamlin P., Kewalramani T. et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003; 14(Suppl. 1): i5–10.
- Coiffier B., Haioun C., Ketterer N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92(6): 1927–32.
- Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичным вовлечением лимфоузлов средостения: диагностика и лечение. *Тер. арх.* 2010; 7: 61–5.
- Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Diffuznaya V-krupnokletочноy limfoma s pervichnym вовлечением limfouzlov sredosteniya: diagnostika i lecheniye [Diffuse large B-cell lymphoma with primary involvement of mediastinal lymph nodes: diagnosis and treatment. In: *Ther. archive*]. *Ter. arkh.* 2010; 7: 61–5.
- Кичигина М.Ю., Тумян Г.С., Ковригина А.М. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: обзор литературы и собственные данные. *Тер. арх.* 2011; 83(7): 38–46.
- Kichigina M.Yu., Tumyan G.S., Kovrigina A.M. et al. Pervichnaya mediastinalnaya (timicheskaya) V-krupnokletочноy limfoma: obzor literatury i sobstvennyye dannye [Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: literature review and our own findings. In: *Ther. archive*]. *Ter. arkh.* 2011; 83(7): 38–46.
- Savage K.J., 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(1): 123–30.
- Zinzani P.L., Stefani 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.
- Rieger M., Osterborg A., Pettengell R. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the MabThera International Trial Group study. *Ann. Oncol.* 2011; 22(3): 664–70.
- Vassilakopoulos T.P., Angelopoulou M.K., Galani Z. et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and Radiotherapy (RT) for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108: Abstract 2745.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Janik J. et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBL) Outcome May Be Significantly Improved by the Addition of Rituximab to Dose-Adjusted (DA)-EPOCH and Obviates the Need for Radiation: Results from a Prospective Study of 44 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108: Abstract 209.
- Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. Клиническая онкогематология. *Фунд. исслед. и клин. практик.* 2008; 1(3): 206–10.
- Tumyan G.S., Sorokin Ye.N., Kovrigina A.M. et al. Diffuznaya V-krupnokletочноy limfoma s pervichnoy lokalizatsiyey v yaichke [Diffuse large B-cell lymphoma with primary testicular involvement. In: *Clinical hematology. Fund. stud. & clin. pract.*]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fund. issled. i klin. prakt.* 2008; 1(3): 206–10.
- Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология* 2012; 1: 88–94.

Sotnikova O.P., Sorokin Ye.N., Poddubnaya I.V. Pervichnye nekhodzhkinskiye limfomy yaichka [Primary non-Hodgkin's testicular lymphomas. In: Oncourology]. Onkourologiya 2012; 1: 88–94.

36. Gundrum J.D., Mathiason M.A., Moore D.B., Go R.S. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. J. Clin. Oncol. 2009; 27(31): 5227.

37. Mazloom A., Fowler N., Medeiros L.J., Iyengar P. et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Leuk. Lymphoma 2010; 51(7): 1217–24.

38. Vitolo U., Ferreri A.J., Zucca E. Primary testicular lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008; 65(2): 183–9.

39. Hasselblom S., Ridell B., Wedel H. et al. Testicular lymphoma e a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. Acta Oncol. 2004; 43(8): 758–65.

40. Пересторонина Т.Н., Кравченко С.К., Губкин А.В. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома яичка с вовлечением центральной нервной системы. Гематол. и трансфузиол. 2009; 54(3): 25–7.

Perestoronina T.N., Kravchenko S.K., Gubkin A.V. i dr. Pervichnaya diffuznaya V-kрупnokletochnaya limfosarkoma yaichka s вовлечением tsentralnoy nervnoy sistemy [Primary diffuse large B-cell testicular lymphosarcoma with involvement of central nervous system. In: Hematol. & transfuziol.]. Gematol. i transfuziol. 2009; 54(3): 25–7.

41. Vitolo U., Chiappella A., Ferreri A.J. et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. J. Clin. Oncol. 2011; 29(20): 2766–72.

42. Ahmad S.S., Idris S.F., Follows G.A., Williams M.V. Primary Testicular Lymphoma. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). 2012; 24(5): 358–65.

