



## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения

Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, А.М. Ковригина, И.Э. Костина, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрина, О.В. Марголин, С.К. Кравченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

### Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Diagnostics of Extramediastinal Lesions and Treatment Opportunities

YaK Mangasarova, AU Magomedova, AM Kovrigina, IE Kostina, ES Nesterova, LG Gorenkova, AE Misyurina, OV Margolin, SK Kravchenko

National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### РЕФЕРАТ

**Обоснование.** Современные методы диагностики и внедрение в клиническую практику молекулярных исследований позволяют расширить представления о классической первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ).

**Цель.** Охарактеризовать больных ПМВКЛ с отдаленными экстрамедиастинальными поражениями.

**Материалы и методы.** С 2007 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в исследование включено 157 пациентов с ПМВКЛ. Анализ подвергнуты данные 16 (10,2 %; 4 мужчины и 12 женщин) из них с экстрамедиастинальными поражениями; медиана возраста составила 27 лет (диапазон 23–69 лет).

**Результаты.** Обнаружены поражения поджелудочной железы (6; 37,5 %), почек (5; 31,2 %), яичников (3; 18,7 %), печени (3; 18,7 %), костного мозга (3; 18,7 %) и молочной железы (2; 12 %); по 1 наблюдению — поражение желудка, костей, мягких тканей, селезенки, надпочечников, образование в малом тазу. В 15 из 16 наблюдений отдаленные экстрамедиастинальные очаги поражения сочетались с вовлечением передневерхнего средостения, и только у 1 больной констатировано изолированное поражение мягких тканей грудной клетки без вовлечения структур средостения. Молекулярный анализ методом ПЦР проведен у 8 из 16 больных. Во всех случаях исследуемых образцов определялась гиперэкспрессия 2 генов и более (*JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*), что позволило подтвердить, а в некоторых случаях — пересмотреть диагноз в пользу ПМВКЛ. Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с классической ПМВКЛ с местным распространением опухоли в пределах грудной клетки и в когорте больных с наличием экстрамедиастинальных очагов была сопоставима и составила 93 %. Все неблагоприятные события (прогрессирование/рецидив) в обеих группах были ранними и диагностировались в течение года после завершения лечения.

**Заключение.** У больных ПМВКЛ возможно поражение не только структур передневерхнего средостения, но

#### ABSTRACT

**Background.** Current diagnostic methods and the introduction of molecular investigations into clinical practice allow to improve the understanding of classical primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL).

**Aim.** To investigate clinical characteristics of PMBCL patients with extramediastinal lesions.

**Materials & Methods.** The study was performed from 2007 to 2017 in the National Medical Hematology Research Center and included 157 PMBCL patients. The data of 16 (10.2 %; 4 men and 12 women) patients with extramediastinal lesions were analyzed; the median age was 27 years (range 23–69).

**Results.** The extramediastinal lesions were found in pancreas (6; 37.5 %), kidneys (5; 31.2 %), ovaries (3; 18.7 %), liver (3; 18.7 %), bone marrow (3; 18.7 %), and breasts (2; 12 %); the lesions in stomach, bones, soft tissues, spleen, adrenals, and small pelvis were observed each in a single case. In 15 of 16 cases extramediastinal lesions were accompanied by involvement of superior mediastinum, and only 1 patient had an isolated lesion in thoracic soft tissues without mediastinal involvement. The samples of 8 out of 16 patients were analyzed using PCR. In all samples overexpression of 2 or more genes (*JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*) was determined which allowed to confirm, and in some cases to revise the diagnosis of PMBCL. Overall 5-year survival (93 %) of patients with classical PMBCL with thoracic involvement was similar to the cohort with extramediastinal lesions. All unfavourable events (progression/relapse) were identified at an early stage, i.e. within a year after the completion of therapy.

и наличие отдаленных экстрамедиастинальных очагов, включая поражение костного мозга. Вовлечение структур вне передневерхнего средостения требует проведения дифференциальной диагностики в первую очередь с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которая должна включать стандартные методы обследования, а в некоторых случаях также молекулярный анализ.

**Ключевые слова:** первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, отдаленные экстрамедиастинальные очаги, поражение костного мозга.

**Получено:** 22 января 2018 г.

**Принято в печать:** 15 апреля 2018 г.

*Для переписки:* Яна Константиновна Мангасарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: v.k.jana@mail.ru.

*Для цитирования:* Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Ковригина А.М. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):220–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-220-226

**Conclusion.** PMBCL patients can have not only superior mediastinum involvement, but extramediastinal lesions as well, including bone marrow. The spreading of the disease beyond superior mediastinum should be differentiated from diffuse large B-cell lymphoma using standard evaluation methods, and molecular analysis in some cases.

**Keywords:** primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, extramediastinal lesions, bone marrow involvement.

**Received:** January 22, 2018

**Accepted:** April 15, 2018

*For correspondence:* Yana Konstantinovna Mangasarova, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: v.k.jana@mail.ru.

*For citation:* Mangasarova YaK, Magomedova AU, Kovrigina AM, et al. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Diagnostics of Extramediastinal Lesions and Treatment Opportunities. Clinical oncohematology. 2018;11(3):220–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-220-226

## ВВЕДЕНИЕ

В 1980 г. А.К. Lichtenstein и соавт. дали подробную морфологическую и клиническую характеристику пациентов с первичной лимфомой средостения. Первые описания этого варианта в литературе характеризуются как диффузная гистиоцитарная лимфома с обширными участками склероза и характерной клинической картиной [1]. В дальнейшем первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) выделена в отдельную нозологическую форму в классификации ВОЗ и составляет примерно 2–3 % всех неходжкинских лимфом. Возрастная медиана заболевания составляет 35 лет, при этом женщины болеют значительно чаще мужчин (соотношение 2:1) [2]. ПМВКЛ развивается из В-клеток тимуса и имеет характерное клиническое течение, обусловленное особенностями распространения опухоли в пределах грудной клетки с вовлечением тимуса и распространением на окружающие органы и ткани. Выделение ПМВКЛ как самостоятельного варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) основывалось в первую очередь на клинических данных, однако дальнейшие молекулярные исследования полностью подтвердили обоснованность этого. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, который отличается от ДВКЛ и имеет большое сходство с молекулярным «портретом» клеток Березовского—Рид—Штернберга [3–5].

Одним из ключевых механизмов в патогенезе ПМВКЛ является амплификация гена *JAK2* (9p24). После агрегации происходят активация *JAK2*, изме-

нения роста и дифференцировки опухолевых клеток. При ПМВКЛ выявляется повышенная экспрессия генов *PDL1* и *PDL2*, что приводит к подавлению Т-клеточного ответа и росту опухолевого клона в тимусе. Повышенная экспрессия *STAT1* (сигнальный путь IL-13) и *TRAF1* в опухолевых клетках ПМВКЛ обуславливает активацию ядерного фактора NF-κB и выживаемость Ig-негативных опухолевых клеток. В 70 % случаев в опухолевых клетках ПМВКЛ выявляется гиперэкспрессия *MAL* (2q13). Механизм повышенной экспрессии белка *MAL* остается не до конца ясным. Известно, что ген *MAL* кодирует протеолипиды, участвующие в стабилизации мембран и передаче сигнала. В норме экспрессия данного белка ассоциируется с поздней внутритимической стадией дифференцировки Т-клеток [6–8].

Цитогенетическое исследование при ПМВКЛ и ДВКЛ выявляет различные хромосомные нарушения. Для ПМВКЛ характерны отчетливые генетические признаки приобретения генетического материала в областях хромосом 2 (регион 2p15), 9 (регион 9p24) и 12 (регион 12q24) — 30, 50 и 30 % случаев соответственно. При ДВКЛ определяются нарушения 3q27 (BCL6) в 40 % случаев, t(14;18)(q32;q21) — в 20–30 % [9–12].

Морфологическая картина ПМВКЛ характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией клетками среднего и крупного размера. Частым признаком является стромальный склероз с формированием альвеолоподобного рисунка строения. Опухолевые клетки ПМВКЛ по уровню дифференцировки являются постгерминальными IgM-негативными. Для ПМВКЛ кроме экспрессии основных В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a) характерно отсутствие антигенов CD10, CD21, поверхностных им-

муноглобулинов, а также слабая экспрессия молекул МНС I и II классов. Опухолевые клетки экспрессируют активационный антиген CD23. В отличие от лимфомы Ходжкина, при которой практически все опухолевые клетки CD30-позитивны, экспрессия CD30 при ПМВКЛ слабая, неравномерная, сочетается с экспрессией CD23 [13].

Для ПМВКЛ характерны агрессивный локальный рост опухоли в пределах грудной полости, инфильтрация прилежащих структур и органов, что уже на начальных этапах болезни вызывает у большинства больных развитие синдрома сдавления верхней полой вены и дыхательной недостаточности. В ситуациях, когда обнаруживаются экстрамедиастинальные очаги у больных ПМВКЛ, возникает логический вопрос: является ли экстрамедиастинальное вовлечение проявлением ПМВКЛ или это вариант генерализованной ДВКЛ?

В 2015 г. J. Yuan и соавт. опубликовали работу, посвященную молекулярному анализу ДВКЛ. При исследовании большого ретроспективного биопсийного материала пациентов с ДВКЛ на основании изучения профиля экспрессии генов (GEP) у 24 больных диагноз был пересмотрен в пользу ПМВКЛ (в ряде случаев отмечались экстрамедиастинальные отдаленные очаги). При этом в 6 наблюдениях клинически не было подтверждено вовлечение средостения. Авторы делают вывод, что при ПМВКЛ может быть экстрамедиастинальное повреждение, в т. ч. и без вовлечения внутригрудных структур. Возможно, данный феномен связан с эктопическими очагами тимуса или с нарушением миграции опухолевых В-клеток [14].

Экстрамедиастинальные опухолевые очаги, вовлечение костного мозга в дебюте заболевания являются исключением из правил, и полной информации, кроме слова «редко», в отечественной и международной литературе нет [15, 16].

**Цель исследования** — охарактеризовать больных ПМВКЛ с наличием отдаленных экстрамедиастинальных очагов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2007 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ диагноз ПМВКЛ, согласно критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, был установлен у 157 пациентов. Экстрамедиастинальные вовлечения констатированы у 16 (10,2 %) больных, из них 3 пациентки находились на разных сроках беременности. Медиана возраста пациентов составила 27 лет (диапазон 23–69 лет). Больные получали разные виды терапии: m-NHL-BFM-90, R-DA-EPOCH и VACOP-B.

У всех пациентов до начала лечения оценивали распространенность опухолевого процесса согласно протоколу обследования при лимфолиферативных заболеваниях: КТ головного мозга, органов грудной и брюшной полостей, двусторонняя трепанобиопсия костного мозга, лабораторные исследования. Дополнительные методы обследования использовались по показаниям. Беременным пациенткам выполняли МРТ и/или УЗИ.

Дифференциальный диагноз ПМВКЛ и ДВКЛ проводили на основании гистологической картины, результатов иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах, а также молекулярных данных. Молекулярное исследование с целью определить уровень экспрессии генов *JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2* выполнено с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для проведения амплификации были синтезированы оригинальные пары праймеров с местами посадки в разных экзонах генов *JAK2*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*, *TRAF1*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные экстрамедиастинальные очаги установлены у 16 больных, в данной группе преобладали женщины. Медиана возраста пациентов составила 27 лет (диапазон 23–69 лет). Один экстрамедиастинальный отдаленный очаг подтвержден у 11 (68,7 %) из 16 больных, множественные — у 5 (31,3 %) из 11. Наиболее часто констатировали вовлечение поджелудочной железы ( $n = 6$ , 37,5 %), почек ( $n = 5$ , 31,2 %), яичников ( $n = 3$ , 18,7 %), печени ( $n = 3$ , 18,7 %), костного мозга ( $n = 3$ , 18,7 %) и молочной железы ( $n = 2$ , 12 %). Выявили по 1 случаю поражения желудка, костей, мягких тканей, селезенки, надпочечников, образования в малом тазу (рис. 1–6).

У 15 из 16 больных отдаленные экстрамедиастинальные очаги поражения сочетались с вовлечением передневерхнего средостения, и только у 1 пациентки констатировали изолированное поражение мягких тканей грудной клетки без вовлечения структур средостения (в данном случае диагноз подтвержден молекулярным методом исследования). Данные представлены в табл. 1.

Молекулярный анализ методом ПЦР проведен у 8 из 16 больных. Во всех исследуемых образцах определялась гиперэкспрессия 2 генов и более (*JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*), что позволило подтвердить, а в некоторых случаях — пересмотреть диагноз в пользу ПМВКЛ (табл. 2).

Терапию по схеме m-NHL-BFM-90 выполнили 4 (25 %) из 16 больных, в 1 случае наступила смерть от прогрессирования заболевания. У 3 из 4 пациентов достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания.

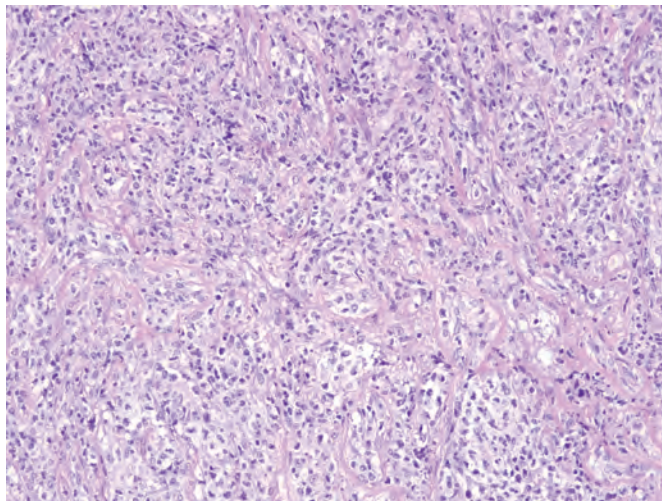
Протокол R-DA-EPOCH применяли у 11 (68,7 %) из 16 больных, из них 2 пациентки находились на разных сроках беременности. Из 11 больных ПР констатировали у 6, частичную ремиссию — у 4. В данной группе в 1 случае наступило прогрессирование заболевания. У 4 пациентов полихимиотерапия (ПХТ) была продолжена (у 2 — Деха-VEAM, у 2 — ДНАР + аутоТГСК).

У 1 (6,3 %) больной в связи с беременностью провели ПХТ по схеме VACOP-B, а после родов продолжили лечение по схеме Деха-VEAM и достигли ПР.

Медиана наблюдения за больными составила 25 мес.

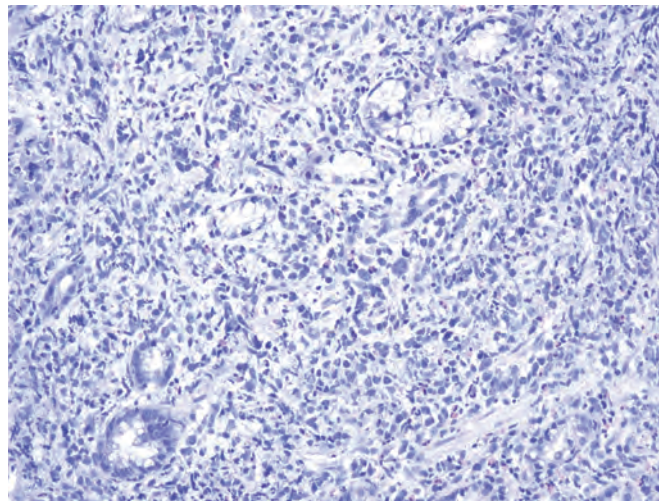
Таким образом, прогрессирование заболевания констатировали в 2 из 16 случаев: с поражением молочной железы после курса ПХТ по схеме m-NHL-BFM-90 и костного мозга после выполнения протокола R-DA-EPOCH.





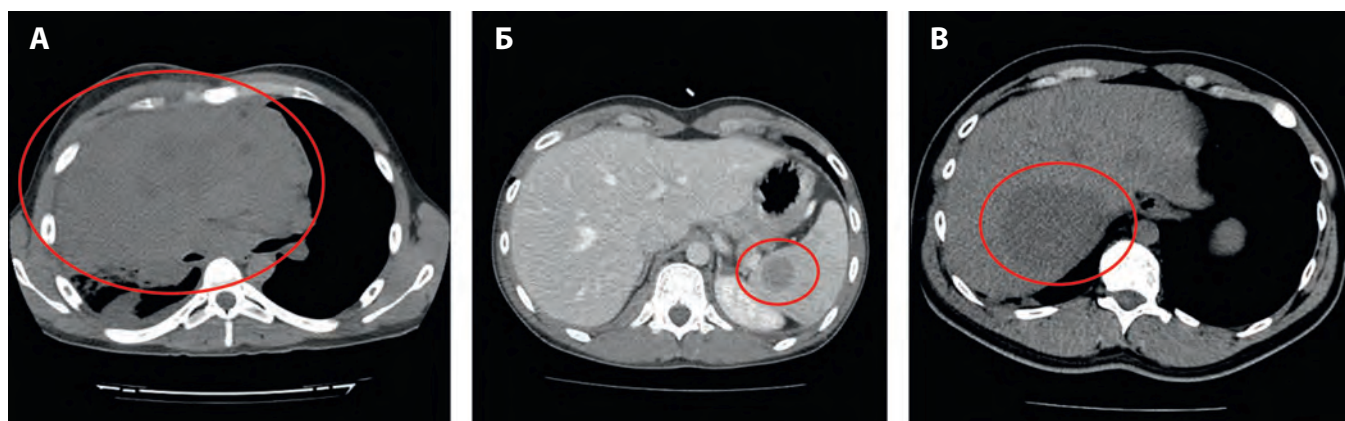
**Рис. 1.** Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Опухолевый субстрат в передневерхнем средостении представлен лимфоидными клетками среднего и крупного размера с альвеолоподобным рисунком фиброза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 1.** Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. Tumor substrate in superior mediastinum with medium and large lymphoid cells with fibrosis alveolar-like pattern. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$



**Рис. 2.** Гастроскопия. Биопсия. Экстрамедиастинальное поражение при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. В слизистой оболочке желудка морфологический субстрат крупноклеточной лимфомы с инфильтрацией отдельных желез. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 2.** Gastroscopy and biopsy. Extramedastinal lesion in primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. Gastric mucosa with morphological substrate of large B-cell lymphoma with gland infiltrations. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$



**Рис. 3.** КТ-сканы пациента с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой: А — опухоль передневерхнего средостения; Б — вовлечение селезенки; В — вовлечение печени

**Fig. 3.** CT scans of a male patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma: А — tumor in superior mediastinum; Б — spleen involvement; В — liver involvement

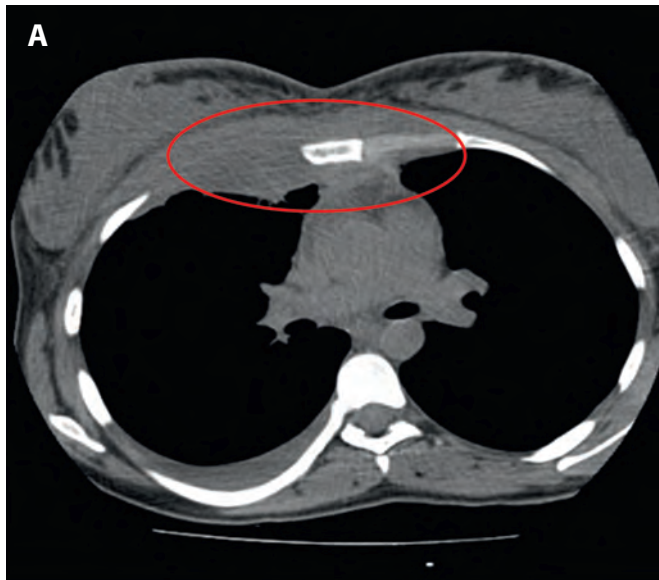
При статистическом анализе данных, рассчитанных с использованием метода Каплана—Мейера, общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с классической ПМВКЛ, которые получали лечение по схемам R-DA-EPOCH и m-NHL-BFM-90, и в когорте больных с наличием экстрамедиастинальных очагов была сопоставима и составила 93 %. Возможно, статистических различий не было получено из-за небольшого числа наблюдений. Все неблагоприятные события (прогрессирование/рецидив заболевания) в обеих группах были ранними и диагностировались в течение года после завершения лечения.

Обращает на себя внимание, что если у пациента в дебюте заболевания исходная опухоль средостения превышала 6 см, то всегда после завершения лечения визуализировалось остаточное образование. Если

отдаленные экстрамедиастинальные очаги локализовались ниже диафрагмы и их размеры также превышали 6 см, остаточное образование после завершения лечения не выявлялось.

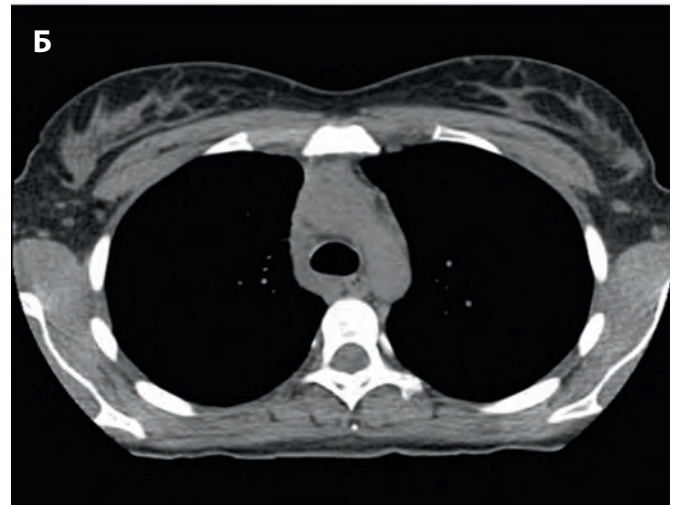
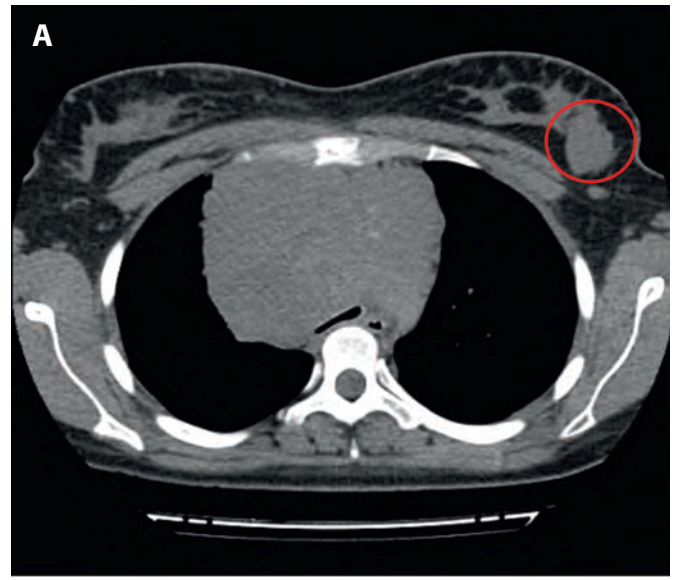
## ОБСУЖДЕНИЕ

Появление современных методов диагностики (таких, как ПЭТ-КТ), расширение иммуногистохимической панели и внедрение в клиническую практику молекулярных методов исследования позволяют улучшить наше представление о классических проявлениях ПМВКЛ. При ПМВКЛ возможно не только вовлечение структур передневерхнего средостения, но и наличие отдаленных экстрамедиастинальных



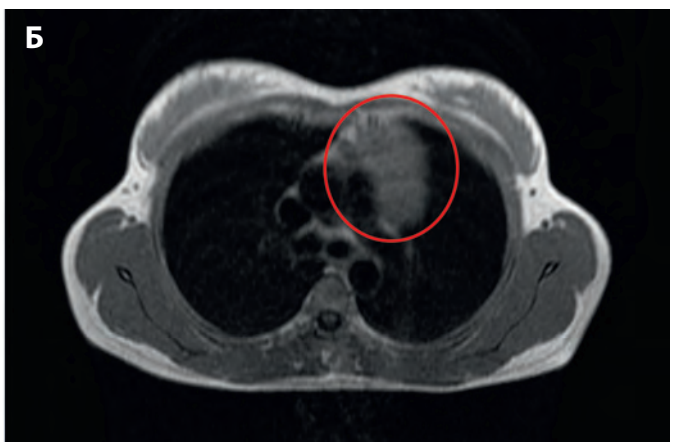
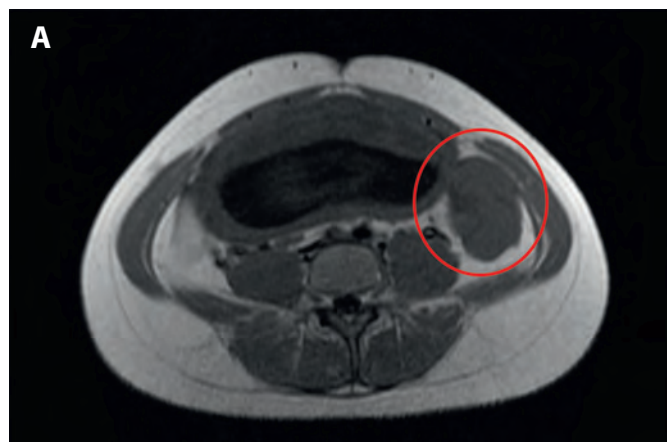
**Рис. 4.** КТ-сканы больной с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Вовлечение мягких тканей грудной клетки (А) до и (Б) после лечения при отсутствии вовлечения передневерхнего средостения

**Fig. 4.** CT scans of a female patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Involvement of thoracic soft tissues (A) before and (B) after treatment without involvement of superior mediastinum



**Рис. 5.** КТ-сканы больной с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Опухоль передневерхнего средостения и изолированное вовлечение молочной железы (А) до и (Б) после лечения

**Fig. 5.** CT scans of a female patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Tumor of superior mediastinum and an isolated involvement of a breast (A) before and (B) after treatment



**Рис. 6.** МР-томограммы больной с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой до начала лечения на сроке беременности 21 нед.:

А — опухоль яичника; Б — опухоль средостения

**Fig. 6.** MRI of a female patient with primary mediastinal large B-cell lymphoma before treatment at 21-week pregnancy:

А — tumor of ovary; Б — tumor of mediastinum



**Таблица 1.** Характеристика и результаты лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой с наличием отдаленных экстрамедиастинальных очагов поражения

Показатель	Число пациентов (n = 16)
Пол мужской/женский	4/12
Возраст, лет	
Диапазон	23–69
Медиана	27
Экстрамедиастиальный очаг	
1	11
≥ 1	5
Вовлечение костного мозга	3
Поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы	0
Вовлечение органов и тканей ниже диафрагмы	15
Опухоль средостения ≥ 6 см	15
Экстрамедиастиальный очаг ≥ 6 см	6
Остаточное образование после ПХТ	
Средостение	15
Экстрамедиастиальное	0
Уровень ЛДГ	
Норма	3
↑ нормы	13
Терапия	
m-NHL-BFM-90	4
ПР/прогрессирование/остаются под наблюдением	3/1/3
R-DA-EPOCH	11
ПР/прогрессирование/остаются под наблюдением	10/1/11
VACOP-B	1
ПР/прогрессирование/остаются под наблюдением	1/0/1

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПР — полная ремиссия; ПХТ — полихимиотерапия.

очагов поражения и поражение костного мозга. Вовлечение структур вне передневерхнего средостения требует проведения дифференциальной диагностики в первую очередь с ДВКЛ, которая должна включать стандартные методы диагностики, а в некоторых случаях и молекулярный анализ [7, 8].

Наиболее часто (68,7 % случаев) у больных верифицировали один экстрамедиастиальный очаг. Обращает на себя внимание, что всегда при отдаленном изолированном экстрамедиастиальном поражении ниже диафрагмы вовлекались органы (поджелудочная железа, печень, почки и т. д.), а не лимфатические узлы. В 15 из 16 наблюдений отмечали сочетанное вовлечение передневерхнего средостения и отдаленные экстрамедиастиальные изолированные очаги, и только в 1 из 16 случаев вовлечение мягких тканей, подкожной жировой клетчатки, периферических лимфатических узлов не сопровождалось наличием массивной опухоли в передневерхнем средостении. Данная клиническая картина потребовала проведения молекулярного исследования, которое позволило установить диагноз ПМВКЛ.

Вовлечение костного мозга в наших наблюдениях было констатировано в 3 из 157 случаев. Помимо гистологического подтверждения поражения костного мозга у 2 пациентов удалось выполнить молекулярное исследование и выявить гиперэкспрессию генов *JAK2*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*, *TRAF1*.

**Таблица 2.** Результаты молекулярных исследований у больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой с экстрамедиастиальными поражениями (n = 8)

Пациент №	Гиперэкспрессия генов (ПЦР)	Отдаленные экстрамедиастиальные очаги
1	<i>TRAF1</i> , <i>PDL2</i> , <i>MAL</i> , <i>JAK2</i>	Опухоль средостения + молочная железа
2	<i>JAK2</i> , <i>TRAF1</i> , <i>PDL1/2</i>	Пара- и ретростеральные мягкие ткани и клетчаточные пространства (в т. ч. аксиллярных областей и передней грудной стенки)
3	<i>PDL1</i> , <i>JAK2</i>	Опухоль средостения + изолированные очаги в обоих легких, печени, поджелудочной железе, почке
4	<i>JAK2</i> , <i>TRAF1</i> , <i>MAL</i>	Опухоль средостения + костный мозг
5	<i>JAK2</i> , <i>TRAF1</i>	Опухоль средостения + левая доля печени, костный мозг
6	<i>TRAF1</i> , <i>MAL</i>	Опухоль средостения + костный мозг
7	<i>TRAF1</i> , <i>PDL1/2</i>	Опухоль средостения + левая почка
8	<i>TRAF1</i> , <i>JAK2</i> , <i>PDL2</i>	Опухоль средостения + левый яичник

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вовлечение передневерхнего средостения и наличие отдаленных изолированных экстрамедиастиальных очагов поражения, а также вовлечение костного мозга не являются критерием исключения диагноза ПМВКЛ, но требуют проведения дифференциальной диагностики с ДВКЛ с включением стандартных методов и молекулярного исследования. Является ли изолированное экстрамедиастиальное вовлечение при ПМВКЛ фактором неблагоприятного прогноза, говорить сложно из-за небольшого числа наблюдений.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова.

**Сбор и обработка данных:** Я.К. Мангасарова.

**Предоставления материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова.

**Подготовка рукописи:** Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** А.У. Магомедова, С.К. Кравченко.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980;68(4):509–14. doi: 10.1016/0002-9343(80)90294-6.
2. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659–69. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538.
7. Joos S, Granzow M, Holtgreve-Grez H, et al. Hodgkin's lymphoma cell lines are characterized by frequent aberrations on chromosomes 2p and 9p including REL and JAK2. *Int J Cancer.* 2003;103(4):489–95. doi: 10.1002/ijc.10845.
8. Мангасарова Я.К., Мисюрин А.В., Магомедова А.У. и др. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфатических узлов средостения. *Клиническая онкогематология.* 2011;4(2):142–5. [Mangasarova YaK, Misyurin AV, Magomedova AU, et al. Molecular diagnostics of primary mediastinal B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with primary involvement of mediastinal lymph nodes. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2011;4(2):142–5. (In Russ)]
9. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123(13):2062–5. doi: 10.1182/blood-2013-10-535443.
10. Bentz M, Barth TF, Bruderlein S, et al. Gain of chromosome arm 9p is characteristic of primary mediastinal B-cell lymphoma (MBL): comprehensive molecular cytogenetic analysis and presentation of a novel MBL cell line. *Genes Chromos Cancer.* 2001;30(4):393–401. doi: 10.1002/1098-2264(2001)9999:9999::aid-gcc1105>3.0.co;2-i.
11. Huang J, Sanger G, Greiner T, et al. The t(14;18) defines a unique subset of large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood.* 2002;99(7):2285–90. doi: 10.1182/blood.v99.7.2285.
12. Barans S, Connor S, Evans P, et al. Rearrangement of the BCL-6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Hematol.* 2002;117(2):322–32. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03435.x.
13. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007; 108–24. [Kovrigina AM, Probatova NA. Limfoma Khodzhkina i krupnokletochnye limfomy. (Hodgkin's lymphoma and large cell lymphomas.) Moscow: MIA Publ.; 2007. pp. 108–24. (In Russ)]
14. Yuan J, Wright G, Rosenwald A, et al. Identification of Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma at Nonmediastinal Sites by Gene Expression Profiling. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(10):1322–30. doi: 10.1097/PAS.0000000000000473.
15. 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. doi: 10.1200/jco.1999.17.8.2479.
16. Магомедова А.У., Фастова Е.А., Ковригина А.М. и др. Поражение костного мозга при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. *Терапевтический архив.* 2017;89(7):65–8. doi: 10.17116/terarkh201789765-68. [Magomedova AU, Fastova EA, Kovrigina AM, et al. Bone marrow involvement in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(7):65–8. doi: 10.17116/terarkh201789765-68. (In Russ)]