

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с моноклональной секрецией иммуноглобулинов

О.А. ГАВРИЛИНА, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, Е.Е. ЗВОНКОВ, В.В. ТРОИЦКАЯ, С.К. КРАВЧЕНКО, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Клинически охарактеризовать пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с моноклональной секрецией иммуноглобулинов и оценить эффективность интенсифицированной терапии по программе mNHL-BFM-90 или R-DA-EPOCH/R-HMA у пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ.

Материалы и методы. Представлено клиническое исследование, в котором среди 93 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ у 21 (22,6%) обнаружена моноклональная секреция иммуноглобулинов.

Результаты. Показано, что для Ig-секретирующих ДВККЛ характерны вовлечение костного мозга ($p < 0,001$), а также генерализованная форма поражения (стадия 4 по Ann Arbor) и высокий риск согласно международному прогностическому индексу ($p = 0,001$ и $p = 0,026$ соответственно). По данным анализа общей и «бессобытийной» выживаемости, пациенты с Ig-секретирующими ДВККЛ имеют неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с Ig-несекретирующими ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза даже при выполнении интенсифицированных программ терапии, а именно mNHL-BFM-90 или R-DA-EPOCH/R-HMA.

Заключение. Показана высокая ассоциация моноклональной секреции парапротеинов с вовлечением КМ при ДВККЛ ($p < 0,001$). Интенсифицированная терапия по программам mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH/R-HMA, в том числе с включением аутоТСКК, также не во всех случаях позволяет достичь стойких длительных ремиссий у пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, моноклональная секреция иммуноглобулинов, интенсифицированная полихимиотерапия, вовлечение костного мозга.

Diffuse large B-cell lymphoma with monoclonal immunoglobulin secretion

О.А. GAVRILINA, Е.Н. PAROVICHNIKOVA, Е.Е. ZVONKOV, V.V. TROITSKAYA, S.K. KRAVCHENKO, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To provide the clinical characteristics of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with monoclonal immunoglobulin secretion and to evaluate the efficiency of intensified mNHL-BFM-90 or R-DA-EPOCH/R-HMA therapy programs in patients with Ig-secreting DLBCL.

Subjects and methods. A clinical trial was conducted in 93 patients with newly diagnosed DLBCL, among whom 21 (22.6%) were found to have monoclonal immunoglobulin secretion.

Results. Ig-secreting DLBCL is shown to be characterized by bone marrow involvement ($p < 0.001$), as well as generalized injury (Ann Arbor Stage 4) and a high risk in accordance with the international prognostic index ($p = 0.001$ and $p = 0.026$, respectively). Analysis of overall and event-free survival rates has indicated that the patients have a poor prognosis versus those with non-Ig-secreting DLBCL and poor prognostic factors even when implementing intensified therapy programs, such as mNHL-BFM-90 or R-DA-EPOCH/R-HMA ones.

Conclusion. The investigation has demonstrated that there is a high association of the secretion of monoclonal paraproteins with bone marrow involvement in DLBCL ($p < 0.001$). The intensified therapy using the mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH/R-HMA programs involving autologous hematopoietic stem cell transplantation also permits the patients with Ig-secreting DLBCL to achieve long-term sustained remissions in not all cases.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, monoclonal immunoglobulin secretion, intensified polychemotherapy, bone marrow involvement.

аутоТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

БСВ — «бессобытийная» выживаемость

ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома

КМ — костный мозг

МПИ — международный прогностический индекс

ОВ — общая выживаемость

ПХТ — полихимиотерапия

ТТФ — точный тест Фишера

ХТ — химиотерапия

IgM — иммуноглобулин М

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — самая часто диагностируемая среди неходжкинских лимфом; она объединяет различные по иммунофеноти-

пическим, цитогенетическим и молекулярным признакам опухоли, которые дают различный ответ при выполнении программы R-СНОР [1]. В попытках определить необхо-

димый объем химиотерапии (ХТ) в лечении столь гетерогенной лимфомы исследователи во всем мире определяют прогностические факторы для ДВККЛ. Чаще всего их анализируют при выполнении терапии по программе R-СНОР как универсальной модели терапии, что доказательно позволяет определить значение того или иного фактора. Таким образом, к настоящему времени определены клинические [2–4], морфологические [5–7], цитогенетические [8–11], молекулярные [12, 13] факторы прогноза. Опубликованы работы, в которых отмечается, что определение моноклональной секреции IgM при ДВККЛ является крайне неблагоприятным фактором при выполнении стандартной терапии [14–16]. В литературе нет данных о значении определения секреции других иммуноглобулинов при ДВККЛ.

ДВККЛ с секрецией моноклональных иммуноглобулинов можно отнести к секретирующим иммуноглобулин (Ig-секретирующим) лимфомам. Ig-секретирующие лимфомы отличаются от других видов лимфом с секрецией моноклональных иммуноглобулинов, обычно класса М, реже G, очень редко А и белка Бенс-Джонса.

Об эффективности интенсифицированной терапии у больных с Ig-секретирующей ДВККЛ к настоящему времени данных нет.

Материалы и методы

С июня 2007 г. по январь 2016 г. в Гематологическом научном центре 93 пациентам с впервые установленным диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови и/или мочи. Всем пациентам проведено лечение по интенсифицированным схемам полихимиотерапии — ПХТ (по программе mNHL-BFM-90 или по схеме R-DA-EPOCH/R-HMA) в связи с наличием факторов неблагоприятного прогноза, таких как высокий международный прогностический индекс (МПИ; более 3 баллов) или массивное опухолевое поражение. У 17 (18,2%) пациентов с морфологическими и/или молекулярными признаками вовлечения костного мозга (КМ) проведена консолидирующая терапия в виде кондиционирования в режиме BEAM±R и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК).

У 21 (22,6%) из 93 пациентов выявлена моноклональная секреция иммуноглобулинов до начала ХТ. При этом у 16 (76%) больных определялась моноклональная секреция одного иммуноглобулина, а у остальных 5 (24%) — двух иммуноглобулинов. Иммуноглобулин М определен у 10 пациентов (4 — λ, 6 — κ легкие цепи), иммуноглобулин G определен у 7 пациентов (2 — λ, 5 — κ легкие цепи), белок Бенс-Джонса — у 7 пациентов (2 — λ, 5 — κ легкие цепи), а иммуноглобулин А — у 2 пациентов (1 — λ, 1 — κ легкие цепи). У 11 (52,4%) пациентов выявлена секреция более 1 г/л, у 3 (14,3%) — до 1 г/л и у 7 (33,3%) определялась лишь следовая секреция (табл. 1).

Сведения об авторах:

Паровичникова Елена Николаевна — рук. отд. химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения с трансплантацией костного мозга; e-mail: elenap@blood.ru

Звонков Евгений Евгеньевич — зав. отд-нием химиотерапии лимфом; e-mail: dr.zvonkov@gmail.com

Троицкая Вера Витальевна — зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения; e-mail: veerat@blood.ru

Кравченко Сергей Кириллович — зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов; e-mail: krav-hsc-ramn@mail.ru

Савченко Валерий Григорьевич — акад. РАН, ген. директор; e-mail: director@blood.ru

Медиана возраста пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ составила 58 лет (20–72 года). По данным статистического анализа, секреция иммуноглобулинов при ДВККЛ чаще выявляется у больных старше 60 лет ($p=0,018$). Моноклональная секреция иммуноглобулинов определяется у мужчин чаще, чем у женщин, — 16 (76%) соответственно ($p=0,055$). У 18 (85,7%) пациентов Ig-секретирующих ДВККЛ являлись нодальными, но при этом у 12 (57%) имелись 2 экстранодальных очага поражения и более. IV стадия распространения по классификации Ann Arbor определена у 15 (71%) пациентов ($p=0,001$). По иммуногистохимическим критериям в 13 (61,9%) случаях определен pop-GCB тип ДВККЛ, а индекс пролиферативной активности Ki-67 более 80% — в 11 (52,3%). У 10 (47,7%) из 21 пациента с выявленной моноклональной секрецией иммуноглобулинов данные гистологического исследования трепанобиоптата подтверждали вовлечение КМ. Известно, что вовлечение КМ при ДВККЛ является прогностически неблагоприятным фактором как при применении стандартной, так и интенсифицированной терапии [5, 17–19]. Исследование В-клеточной клональности выполнено у 19 пациентов из 21, у которых выявлена моноклональная секреция иммуноглобулинов. Вовлечение КМ согласно результатам молекулярного исследования (В-клеточная клональность) диагностировано у 17 (89,4%) пациентов из 19. Случаев ложноотрицательного определения клональности в КМ не отмечено, когда данные молекулярного исследования не подтверждали гистологическое определение поражения КМ, но в одном случае с подтвержденным морфологически вовлечением КМ, молекулярное исследование не выполнено. В 8 случаях из 17 выявлена клональность в отсутствие морфологических признаков вовлечения, что может быть обусловлено большей чувствительностью молекулярного метода по сравнению с морфологическим [19]. Таким образом, у 18 (86%) из 21 пациента с Ig-секретирующей ДВККЛ выявлено поражение КМ (табл. 2).

По данным статистического анализа (для сравнения частотных характеристик оценивали критерий χ^2 или точный тест Фишера (ТТФ) в группах с числом пациентов менее 5) молекулярное вовлечение КМ и определение моноклональной секреции при ДВККЛ являются сцепленными факторами, что дает повод ассоциировать выявление моноклональной секреции с вовлечением КМ, хотя объяснения этого фактора в настоящее время в литературе отсутствует.

Интенсифицированная терапия по программе mNHL-BFM-90 применена у 19 пациентов из группы Ig-секретирующей ДВККЛ, а по схеме R-DA-EPOCH/R-HMA — у 2. АутоТСКК после кондиционирования в режиме BEAM±R выполнялась 7 (33,3%) пациентам из тех, у кого выявлена моноклональная секреция парапротеинов. Такая высокая частота выполнения трансплантации в этой группе обусловлена увеличенным числом пациентов с признаками вовлечения КМ при Ig-секретирующих ДВККЛ.

Результаты

Медиана наблюдения за пациентами, вошедшими в анализ (93 пациента), составила 25 мес (2–95 мес). Полная ремиссия достигнута у 81 (87%) из 93 пациентов. Во время терапии в связи с развитием фатальных инфекционных осложнений умерли 4 (4,3%) пациента, у всех больных применялась терапия по программе mNHL-BFM-90. У 9 пациентов в результате терапии получена лишь частичная ремиссия с дальнейшим прогрессированием, из них 6 (6,5%) выполнена блоковая терапия по программе mNHL-BFM-90, а 3 (3,2%) — схема терапии R-DA-

Контактная информация:

Гаврилина Ольга Александровна — н.с., врач-гематолог отд-ния химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: +7(495)612-4592, e-mail: gavrulina.o@blood.ru

Таблица 1. Характеристика моноклональной секреции у больных с Ig-секретирующей ДВККЛ

№	Возраст, годы	Тип иммуноглобулина	Количество
1	63	М λ	27,1 г/л
		Белок Бенс-Джонса λ	0,1 г/сут
2	66	М κ	Следы
3	57	G λ	3,7 г/л
4	38	Белок Бенс-Джонса κ	0,11 г/сут
5	49	М κ	6,0 г/л
6	52	Белок Бенс-Джонса κ	0,31 г/сут
7	54	М λ	1 г/л
8	28	A λ	3 г/л
		Белок Бенс-Джонса λ	0,1 г/сут
9	60	М κ	Следы
10	71	М κ	1,5 г/л
11	67	G κ	3,0 г/л
12	46	A κ	Следы
13	62	М κ	Следы
		Белок Бенс-Джонса κ	0,31 г/сут
14	58	G каппа	6,1 г/л
		Белок Бенс-Джонса κ	0,07 г/сут
15	39	G лямбда	1 г/л
16	38	Белок Бенс-Джонса κ	Следы
17	72	М λ	Следы
18	67	М κ	5,4 г/л
		М λ	5,4 г/л
19	62	G κ	Следы
20	58	G κ	Следы
21	20	G κ	45,0 г/л

ЕРОСН/Р-НМА. Медиана периода развития прогрессирования от начала терапии составила 4 (2–5) мес. Все пациенты, не достигшие полной ремиссии, относились к группе высокого риска согласно МПИ (3–5 баллов), массивное опухолевое поражение, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; из них у 4 имелось поражение КМ, а у 3 выявлена моноклональная секреция парапротеинов. В исследовании зарегистрировано 11 рецидивов. Медиана развития рецидива составила 12 (3–54) мес: 5 случаев отнесено к раннему рецидиву и 6 — к позднему. Один случай рецидива диагностирован у пациента через 13 мес после достижения ремиссии в результате терапии по программе R-DA-ЕРОСН/Р-НМА и аутоТСКК после кондиционирования в режиме R-ВЕАМ. Остальные 10 случаев возврата заболевания зарегистрированы после выполнения терапии по программе mNHL-BFM-90, 2 из этих пациентов выполнена также аутоТСКК. У 6 из 10 пациентов диагностировано поражение КМ в дебюте заболевания, а у 4 выявлена моноклональная секреция иммуноглобулинов. Таким образом, у 7 (33,3%) пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ зарегистрированы неудачи после интенсифицированной ПХТ, в том числе у 5 — после аутоТСКК. Зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина, а также количества секретируемого белка не выявлено. Неудачи терапии при Ig-секретирующей ДВККЛ диагностированы у пациентов с секрецией белка Бенс-Джонса κ (2 пациента), G κ (2 пациента) и M κ (1 пациент), при этом количество белка варьировало от следов до 3,7 г/л.

По данным анализа эффективности терапии при медиане наблюдения 25 (2–95) мес, общая выживаемость (ОВ) и «бессобытийная» выживаемость (БСВ) в общей группе пациентов (93 пациента) составила 73,1 и 70,4% соответственно. При выполнении анализа выживаемости в зависимости от выявления моноклональной секреции парапротеина определено, что у пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ результаты интенсифицированной терапии по программе mNHL-BFM-90 или схеме R-DA-ЕРОСН/Р-НМА были хуже. ОВ и БСВ составили для Ig-секретирующей и Ig-несекретирующей ДВККЛ 56,1 и 81% ($p=0,139$), а также 48,3 и 76,9% ($p=0,05$) соответственно (см. рисунок).

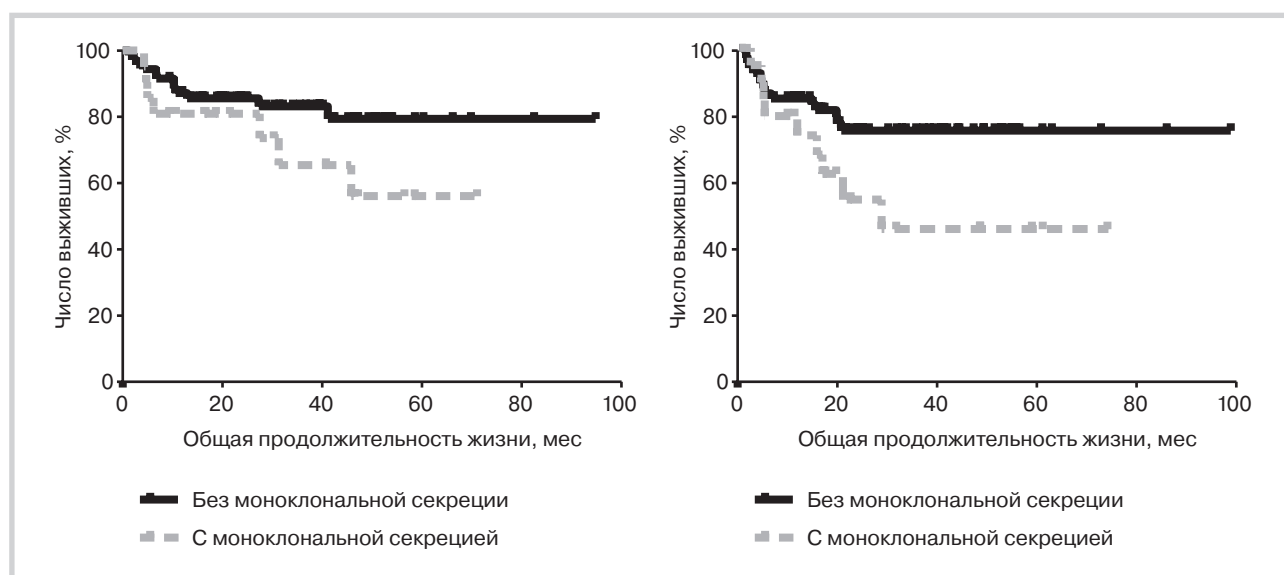
Обсуждение

Ig-секретирующая ДВККЛ составила, по данным анализа, 22,6% среди группы пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и факторами неблагоприятного прогноза. Показано, что выявление моноклональной секреции при ДВККЛ ассоциировано с вовлечением КМ ($p<0,001$). По данным литературы, частота поражения КМ при ДВККЛ варьирует от 15 до 30% в зависимости от метода применяемого для детекции его вовлечения (гистологический, иммуногистохимический, цитогенетический, молекулярный) [20–23]. Таким образом, частота выявления секреции парапротеина и вовлечения КМ сопоставима. Возможно, этой ассоциацией, патогенетически недоказанной в настоящее время связью, обусловле-

Таблица 2. Характеристика больных Ig-секретирующей и Ig-несекретирующей ДВККЛ

Признак	Ig-секретирующая ДВККЛ	Ig-несекретирующая ДВККЛ	p
Возраст, годы	58 (20–72)	44 (17–76)	0,018*
старше 60	9	13	
моложе 60	12	59	
Пол:			0,055
мужчины	16	38	
женщины	5	34	
Тип:			0,38 (ТТФ)
нодальный	18	54	
экстранодальный	3	18	
Морфологическое вовлечение КМ:			<0,001 (ТТФ)*
да	10	2	
нет	11	70	
Молекулярное вовлечение КМ:			<0,001 (ТТФ)*
да	17	4	
нет	2	68	
Иммуногистохимический тип:			0,6
GCB	6	26	
Non-GCB	13	41	
Уровень ЛДГ выше нормы:			0,28 (ТТФ)
да	17	49	
нет	4	23	
Стадия:			0,001*
4	15	24	
1–3	6	48	
Массивное опухолевое поражение:			0,45
да	6	27	
нет	15	45	
МПИ:			0,026 (ТТФ)*
4	18	25	
1–3	3	47	
Терапия:			0,51 (ТТФ)
mNHL-BFM-90	19	58	
R-DA-EPOCH/R-HMA	2	14	
АутоТСКК:			0,276
да	7	10	
нет	16	62	

Примечание. ТТФ — точный тест Фишера (для группы менее 5 пациентов), в остальных случаях определен критерий χ^2 . * — статистически значимое различие между группами Ig-секретирующей и Ig-несекретирующей ДВККЛ.



ОВ (а) и БСВ (б) в группах с Ig-секретирующей и Ig-несекретирующей ДВККЛ.

ны столь негативные результаты терапии с применением интенсифицированных протоколов ПХТ Ig-секретирующей ДВККЛ. Нельзя также исключать случаи одномоментной диагностики ДВККЛ с поражением КМ и доброкачественной моноклональной гаммапатии. В связи с этим необходимо исследовать в дальнейшем эту группу лимфом с целью объяснения их патогенеза, что может позволить определить новые высокоэффективные подходы в лечении. Возможно, применение «таргетных» препаратов, таких как ингибиторы протеасом, имеющих высокую эффективность при множественной миеломе, могут улучшить результаты терапии Ig-секретирующих ДВККЛ.

Заключение

Моноклональная секреция определяется с высокой частотой у пациентов с поражением КМ при ДВККЛ и в

данном исследовании лишь в 2 случаях обнаружена у пациентов без признаков вовлечения КМ. Показана высокая ассоциация моноклональной секреции парапротеинов с вовлечением КМ при ДВККЛ ($p < 0,001$). Таким образом, при детекции моноклональной секреции иммуноглобулинов у пациентов с ДВККЛ результаты иммунохимического исследования могут применяться как повседневный, доступный и информативный метод определения такой неблагоприятной группы, как ДВККЛ с поражением КМ, которая имеет крайне неблагоприятный прогноз при выполнении схемы R-CHOP. Интенсифицированная терапия по программам mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH/R-HMA, в том числе с включением аутоТСКК, также не во всех случаях позволяет достичь стойких длительных ремиссий у пациентов с Ig-секретирующей ДВККЛ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
doi:10.1002/9781118853771.ch51
2. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329(14):987-994.
doi:10.1056/NEJM199309303291402
3. Muller C, Murawski N, Wiesen MH et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood.* 2012;119:3276-3284.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-380949
4. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumor (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol.* 2008;9:435-444.
doi:10.1016/S1470-2045(08)70078-0
5. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, Turner AR, Reiman T. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood.* 2007;110(4):1278-1282.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-01-070300
6. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5494-5502.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0113
7. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103:275-282.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545
8. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117(8):2319-2331.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-09-297879
9. Barrans S, Crouch S, Smith A et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol.* 2010;28:3360-3365.
doi:10.1200/JCO.2009.26.3947
10. Johnson N, Slack G, Savage K et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in R-CHOP treated diffuse large B cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012.
doi:10.1200/JCO.2011.41.0985
11. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114:3533-3537.
doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-05-220095
12. Alizadeh AA, Elsen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503-511.
doi:10.1038/35000501
13. Fernández-Rodríguez C, Bellosillo B, García-García M et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent prognostic factor for outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2014;10:2104-2106.
doi:10.1038/leu.2014.184
14. Maurer MJ, Micallef INM, Cerhan JR et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;2912:1620-1626.
doi:10.1200/JCO.2010.29.4413
15. Jardin F, Molina TJ, Copie Bergman C et al. Immunoglobulin heavy chain/light chain pair measurement is associated with survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1898-1907.
doi:10.3109/10428194.2013.767456
16. Cox MC, Di Napoli A, Scarpino S, Cavalieri E et al. Diffuse-Large-B-Cell Lymphoma Patients With Secreting IgM Monoclonal Component is A Very Poor Prognostic Subset. *Blood.* 2012;120:2659.

17. Yi S, Liu W, Lyu R, Li Z, Xu Y, Sui W, Huang W, Wang T, Deng S, Liu H, Fu M, Zou D, Qiu L. Dose-intensive immunochemotherapy with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of 29 newly diagnosed young patients with medium/high risk diffuse large B-cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;35(6):546-650. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.016
18. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
19. Гаврилина О.А. Исследование В-клеточной клональности и мутационного статуса гена *SOCS1* у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. Доступно по: <http://blood.ru/dc/gavrilina.pdf>
20. Gomyo H, Shimoyama M, Minagawa K, Yakushijin K, Urahama N, Okamura A., Yamamoto K, Ito M, Chihara K, Hayashi Y, Matsui T. Morphologic, flow cytometric and cytogenetic evaluation of bone marrow involvement in B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2003;88(12):1358-1365.
21. Kim S, Kim H, Kang H, Kim J, Eom H., Kim T, Yoon SS, Suh C, Lee D. Clinical significance of cytogenetic aberrations in bone marrow of patients with diffuse large Bcell lymphoma: prognostic significance and relevance to histologic involvement. *J Hematol Oncol*. 2013;6:76. doi:10.1186/1756-8722-6-76
22. Merli M, Arcaini L, Boveri E, Rattotti S, Picone C, Passamonti F, Tenore A, Sozzani L, Lucioni M, Varettoni M, Rizzi S, Morello L, Ferretti V, Pascutto C, Paulli M, Lazzarino M. Assessment of bone marrow involvement in nonHodgkin's lymphomas: comparison between histology and flow cytometry. *Eur J Haematol*. 2010;85(5):405-415. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01503.x
23. Talaulikar D, Shadbolt B, Dahlstrom JE, McDonald A. Routine use of ancillary investigations in staging diffuse large B-cell lymphoma improves the International Prognostic Index (IPI). *J Hematol Oncol*. 2009;22(2):49. doi:10.1186/1756-8722-2-49

Поступила 17.03.2016