

Экстрamediастинальное поражение у больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Яна Константиновна Мангасарова v.k.jana@mail.ru

Введение. Внеamediастинальные опухолевые очаги при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ) и вовлечение костного мозга (КМ) в дебюте заболевания являются исключением из правил, и информации в отечественной и международной литературе практически нет.

Цель исследования — охарактеризовать больных ПМВКЛ с наличием отдаленных экстраamediастинальных очагов.

Материалы и методы. С 2007 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России диагноз ПМВКЛ согласно критериям Всемирной организации здравоохранения был установлен 157 пациентам, экстраamediастинальное вовлечение констатировано у 16 (10,2 %) больных, из них 3 пациентки находились на разных сроках беременности. Медиана возраста пациентов составила 27 (23–69) лет. Больные получили разные виды терапии: *m-NHL-BFM-90*, *R-DA-EPOCH* и *VACOP-B*.

Результаты. Один экстраamediастинальный отдаленный очаг верифицирован у 11 (68,7 %) из 16 больных, множественные — у 5 (31,3 %) из 11. Наиболее часто констатировали вовлечение поджелудочной железы — 6 (37,5 %) случаев, почек — 5 (31,2 %), яичников — 3 (18,7 %), печени — 3 (18,7 %), КМ — 3 (18,7 %) и молочной железы — 2 (12 %) случая. Выявлено по 1 случаю поражения желудка, костей, мягких тканей, селезенки, а также образование малого таза и надпочечников. В 15 из 16 случаев отдаленные экстраamediастинальные очаги поражения сочетались с вовлечением передневерхнего средостения и только у 1 больной из 16 констатировали изолированное поражение мягких тканей грудной клетки без вовлечения структур средостения. При статистическом анализе данных, рассчитанных с использованием метода Каплана—Майера, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с классической ПМВКЛ, леченных по схеме *R-DA-EPOCH*, *m-NHL-BFM-90*, и в когорте больных с наличием экстраamediастинальных очагов была сопоставима и составила 93 %.

В результате проведенного анализа в 10,2 % (16 из 157) случаев констатировалось наличие отдаленных экстраamediастинальных очагов. Во всех случаях отмечено вовлечение органов и тканей, но не лимфатических узлов. В 18,7 % (3 из 16) наблюдений выявлено поражение КМ, подтвержденное молекулярными и гистологическими исследованиями.

Заключение. Вовлечение передневерхнего средостения, наличие отдаленных изолированных внеamediастинальных очагов при поражении КМ не являются критериями исключения диагноза ПМВКЛ, однако требует проведения дифференциальной диагностики с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с включением стандартных методов и молекулярного исследования. Является ли изолированное внеamediастинальное вовлечение при ПМВКЛ фактором неблагоприятного прогноза, говорить сложно из-за небольшого количества наблюдений.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома, отдаленные экстраamediастинальные очаги, поражение костного мозга

Для цитирования: Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Ковригина А.М. и др. Экстрamediастинальное поражение у больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Онкогематология 2018;13(1):21–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-21-28

Extramediastinal lesion in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma

Ya. K. Mangasarova, A. U. Magomedova, A. M. Kovrigina, I. E. Kostina, E. S. Nesterova, L. G. Gorenkova, A. E. Misyurina, O. V. Margolin, S. K. Kravchenko

National Research Center for Hematology, 4 Noviy Zykovskiy proezd, 125167 Moscow, Russia

Background. Extramediastinal and bone marrow involvement in PMBCL patients in the onset of the disease is an exception to the rules and complete information, except for the word “rare”, in Russian and international literature is not available.

Objective: to characterize PMBCL patients with extramediastinal involvement.

Materials and methods. From 2007 to 2017 diagnosis of PMBCL was established in 157 patients according to WHO criteria with extramediastinal involvement in 16 (10.2 %) patients, 3 of them were at different stages of pregnancy. The median age was 27 years (23–69). Patients received different therapy protocols: *m-NHL-BFM-90*, *R-DA-EPOCH* and *VACOP-B*.

Results. One extramediastinal lesion was verified in 11/16 (68.7 %) patients, multiple — in 5/11 (31.3 %). The most common localizations were: pancreas — 6 (37.5 %), kidneys — 5 (31.2 %), ovaries — 3 (18.7 %), liver — 3 (18.7 %), bone marrow — 3 (18.7 %) and breast — 2 (12 %) cases. Involvement of stomach, bones, soft tissues, spleen, pelvis, adrenal gland was revealed in one case each. In 15/16 cases,

extramediastinal lesions were combined with antero-superior mediastinum involvement and only in 1 cases an isolated lesion of the soft thorax tissues without involvement of mediastinal structures was revealed. Five-year overall survival in the group of patients with classical PMBCL who received R-DA-EPOCH, m-NHL-BFM-90 and cohort of patients with extramediastinal lesions was comparable and was 93 %. As a result of the analysis, in 10.2 % (16/157) of cases extramediastinal involvement was revealed. In all cases, there is involvement of organs and tissues, but not the lymph nodes. In 18.7 % (3/16) of cases there was bone marrow involvement, confirmed by molecular and histological studies.

Conclusion. Involvement of the antero-superior mediastinum and the presence of extramediastinal lesion, bone marrow involvement is not excluding criterion for PMBCL, but requires differential diagnosis with DBCL, including standard and molecular methods. Is isolated extramediastinal involvement in PMBCL a poor prognostic factor, is uncertain because of the small number of observations.

Key words: primary mediastinal (thymic) B-cell large-cell lymphoma, distant extramediastinal lesion, bone marrow involvement

For citation: Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kovrigina A.M. et al. Extramediastinal lesion in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):21–8.

Введение

В 1980 г. А.К. Lichtenstein и соавт. представили 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) в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделена в отдельную нозологическую форму и составляет примерно 2–3 % всех неходжкинских лимфом. Возрастная медиана заболеваемости составляет 35 лет, при этом женщины болеют значительно чаще мужчин (соотношение 2:1) [2]. ПМВКЛ развивается из В-клеток вилочковой железы и имеет характерное клиническое течение, обусловленное особенностями распространения заболевания в пределах грудной клетки с вовлечением тимуса и распространением на окружающие органы и ткани. Выделение ПМВКЛ как самостоятельного варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) основана в первую очередь на клинических данных, однако дальнейшие молекулярные исследования полностью подтвердили правомерность этого выделения. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, отличным от ДВКЛ, и имеют 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* и изменения 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* (IL-13 сигнальный путь) и *TRAF1* в опухолевых клетках ПМВКЛ приводят к активации NF-κB и выживаемости Ig-негативных опухолевых клеток. В 70 % случаев в опухолевых клетках ПМВКЛ выявляется гиперэкспрессия *MAL* (2q13). Механизм

повышенной экспрессии *MAL*-белка остается до конца не изученным. Известно, что данный ген кодирует протеолипиды, участвующие в стабилизации мембран и передаче сигнала. В норме экспрессия данного протеина ассоциируется с поздней внутри тимической стадией дифференцировки Т-клеток в корковой части вилочковой железы [6, 7].

В ходе цитогенетического исследования при ПМВКЛ и ДВКЛ выявляются различные хромосомные нарушения. Так, 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 % [8–12].

Морфологическая картина ПМВКЛ характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией клетками среднего и крупного размера. Частый признак – стромальный склероз с формированием альвеолоподобного рисунка строения. Опухолевые клетки ПМВКЛ по уровню дифференцировки являются посттерминальными IgM-негативными. 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. В отличие от лимфомы Ходжкина, при которой практически все опухолевые клетки CD30 позитивны, экспрессия CD30 при ПМВКЛ слабая, неравномерная и 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 в большинстве случаев развитие синдрома сдавления верхней полой вены и дыхательной недостаточности. В ситуации, когда констатируются внемедиастинальные очаги у пациентов с ПМВКЛ, возникает вопрос: является ли экстрамедиастинальное вовлечение проявлением ПМВКЛ или это вариант генерализованной ДВКЛ?

J. Yuan и соавт. опубликовали в 2015 г. работу, посвященную молекулярному анализу ДВКЛ, имеющей молекулярные подписи ПМБКЛ. При исследовании значительного объема ретроспективного биопсийного материала пациентов с ДВКЛ и на основании GEP (Gene expression profiling) исследования у 24 лиц диагноз был пересмотрен в пользу ПМБКЛ (в части случаев отмечались внедиастинальные отдаленные очаги). При этом в 6 наблюдениях клинически не было верифицировано вовлечения средостения. Авторы делают вывод, что для ПМБКЛ может быть характерно экстрамедиастинальное вовлечение, в том числе без включения внутригрудных структур. Возможно, данный феномен связан с эктопическими очагами тимуса или с нарушением миграции опухолевых В-клеток [14].

Внедиастинальные опухолевые очаги и вовлечение костного мозга (КМ) в дебюте заболевания — исключение из правил и информация в отечественной и международной литературе практически отсутствует [15, 16].

Цель исследования — охарактеризовать больных ПМБКЛ с наличием отдаленных экстрамедиастинальных очагов.

Материалы и методы

С 2007 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России диагноз ПМБКЛ согласно критериям ВОЗ был установлен 157 пациентам, экстрамедиастинальное вовлечение констатировано у 16 (10,2 %) лиц, из них 3 пациентки находились на разных сроках беременности. Медиана возраста — 27 (23–69) лет. Больные получили разные виды терапии: m-NHL-BFM-90, R-DA-EPOCH и VACOP-B.

У всех участников до начала лечения оценили распространенность опухолевого процесса согласно протоколу обследования при лимфопролиферативных заболеваниях: были проведены компьютерная томография головного мозга, органов грудной и брюшной полостей, билатеральная трепанобиопсия КМ и лабораторные исследования. Дополнительные методы обследования

использовали по показаниям. Беременным пациенткам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и/или ультразвуковое исследование (УЗИ).

Дифференциальный диагноз ПМБКЛ и ДВКЛ проведен на основании гистологической картины, результатов иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах и молекулярных данных. Молекулярное исследование с целью детекции уровня экспрессии генов *JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2* выполнено с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для проведения амплификации синтезированы оригинальные пары праймеров с местами посадки в разных экзонах генов *JAK2*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*, *TRAF1*.

Результаты

Отдаленные экстрамедиастинальные очаги констатированы у 16 больных, среди которых было большинство женщин. Медиана возраста — 27 (23–69) лет. Один экстрамедиастиальный отдаленный очаг верифицирован у 11 (68,7 %) из 16 больных, множественные — у 5 (31,3 %) из 11. Наиболее часто констатировали вовлечение: поджелудочной железы — 6 (37,5 %), почек — 5 (31,2 %), яичников — 3 (18,7 %), печени — 3 (18,7 %), КМ — 3 (18,7 %) и молочной железы — 2 (12 %). Выявлено по 1 случаю поражения желудка, костей, мягких тканей, селезенки, а также образование малого таза (исходящее из матки или яичника) и надпочечников (рис. 1–4). В 15 из 16 случаев отдаленные экстрамедиастинальные очаги поражения сочетались с вовлечением передневерхнего средостения и только у одной из 16 больных констатировано 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 8 из 16 больных. Во всех исследуемых образцах определялась гиперэкспрессия 2 и более генов *JAK2*, *TRAF1*, *MAL*, *PDL1*, *PDL2*, что позволило подтвердить,



Рис. 1. Опухоль передневерхнего средостения (а) и вовлечение селезенки (б), печени (в) пациента с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой (компьютерная томография)

Fig. 1. Tumor of anterior-superior mediastinum (a) and spleen involvement (б), liver involvement (в) of PMBCL patient (computed tomography)

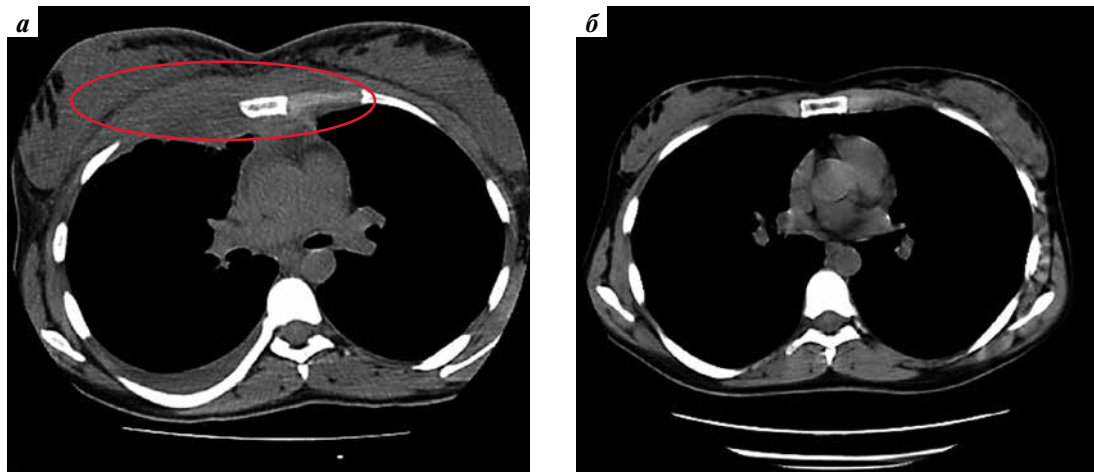


Рис. 2. Вовлечение мягких тканей до (а) и после (б) лечения пациентки с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой при отсутствии вовлечения передневерхнего средостения (компьютерная томография)

Fig. 2. Involvement of soft tissues before (a) and after (b) treatment of PMBCL patient without involvement of the antero-superior mediastinum (computed tomography)

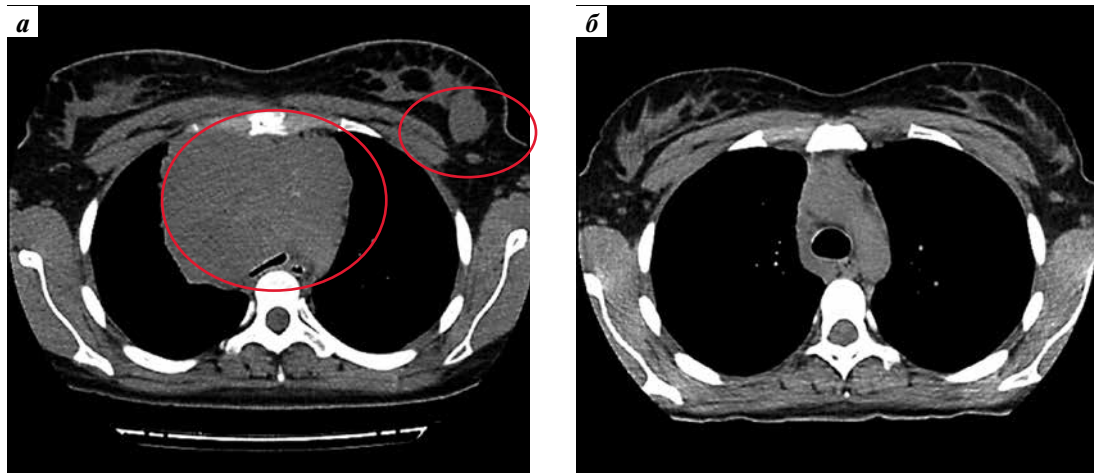


Рис. 3. Опухоль передневерхнего средостения и изолированное вовлечение молочной железы пациентки с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в дебюте заболевания (а) и после проведения полихимиотерапии (б) (компьютерная томография)

Fig. 3. Anterior-superior mediastinal tumor and isolated involvement of the mammary gland of PMBCL patient at the onset of disease (a) and after multiagent chemotherapy (b) (computed tomography)

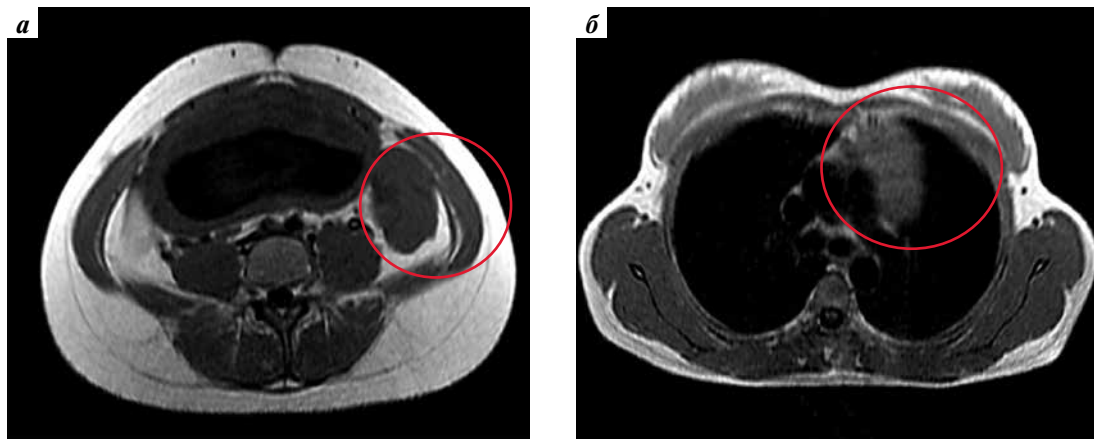


Рис. 4. Опухоль яичника (а) и средостения (б) пациентки с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой до начала лечения на 21-й нед беременности (магнитно-резонансная томография)

Fig. 4. Ovarian tumor (a) and mediastinum tumor (b) of PMBCL patient before treatment at the gestational age of 21 weeks (magnetic resonance imaging)

Таблица 1. Характеристика и результаты лечения пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой с наличием отдаленных экстрамедиастинальных очагов ($n = 16$)

Table 1. Patients characteristics and therapy results in PMBCL patients with extramediaistinal involvement ($n = 16$)

Показатель Parameter	Значение Value
Соотношение мужчины:женщины Ratio males: females	4:12
Возраст, лет Age, years	23–69
Медиана Median	27
Экстрамедиастиальный очаг, n : Extramediaistinal lesion, n :	
1	11
≥ 1	5
Вовлечение костного мозга, n Bone marrow involvement, n	3
Поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы, n The lymph nodes involvement below the diaphragm, n	0
Вовлечение органов и тканей ниже диафрагмы, n Organ and tissues involvement below the diaphragm, n	15
Опухоль средостения ≥ 6 см, n Mediastinal tumor ≥ 6 cm, n	15
Экстрамедиастиальный очаг ≥ 6 см, n Extramediaistinal lesion ≥ 6 cm, n	6
Остаточное образование после ПХТ, n : Residual tumor after MCT, n :	
в области средостения mediastinum	15
экстрамедиастиальное extramediaistinal	0
ЛДГ, n : LDH, n :	
N	3
$\uparrow N$	13
Терапия, n : Therapy, n :	
m-NHL-BFM-90	4
ПР/прогрессия/живы CR/progression/alive	4/1/3
R-DA-EPOCH	11
ПР/прогрессия/живы CR/progression/alive	10/1/10
VACOP-B	1
ПР/прогрессия/живы CR/progression/alive	1/0/1

Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПР — полная ремиссия, ПХТ — полихимиотерапия, N — нормальный уровень.

Note: LDH — lactate dehydrogenase, CR — complete remission, MCT — multiagent chemotherapy, N — normal level.

а в некоторых случаях и пересмотреть диагноз в пользу ПМВКЛ (табл. 2).

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

Протокол R-DA-EPOCH выполнили у 11 (68,7 %) из 16 пациентов, из них 2 пациентки находились на разных сроках беременности. ПР после 1 линии терапии констатировали у 6 из 11 больных, частичную ремиссию — у 4 из 11 пациентов, им была продолжена полихимиотерапия (Dexa-BEAM, 2 из 4 — DNAP + аутотрансплантация стволовых кроветворных клеток) и достигнута ПР. В данной группе в 1 из 11 случаев в результате прогрессирования заболевания наступила смерть.

Одной (6,3 %) больной в связи с беременностью провели полихимиотерапию по схеме VACOP-B, а после родов продолжили лечение по схеме Dexa-BEAM 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 выполнения курса полихимиотерапии по схеме m-NHL-BFM-90 и КМ после выполнения протокола R-DA-EPOCH.

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

Важно, что если у пациента в дебюте заболевания исходные размеры опухоли средостения превышали 6 см, то всегда после завершения лечения визуализировалось остаточное образование. Если отдаленные экстрамедиастиальные очаги локализовались ниже диафрагмы и размеры их превышали 6 см, остаточное образование после завершения лечения не выявляли.

Обсуждение

Появление позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, расширение иммуногистохимической панели и внедрение в клиническую практику молекулярных методов исследования позволяют углубить представление о классическом проявлении ПМВКЛ. У таких пациентов возможно вовлечение не только структур передневерхнего средостения и КМ, но наличие отдаленных экстрамедиастинальных очагов. Включение структур вне передневерхнего средостения требует дифференции, в первую очередь от ДВКЛ, с применением стандартных

Таблица 2. Молекулярные данные пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой с экстрамедиастинальным вовлечением**Table 2.** Molecular data of PMBCL patients with extramediastinal involvement

Пациент Patient	Гиперэкспрессия генов (полимеразная цепная реакция) Genes hyperexpression (polymerase chain reaction)	Отдаленные экстрамедиастинальные очаги Extramediastinal lesion
1	<i>TRAF1, PDL2, MAL, JAK2</i>	Опухоль средостения + молочная железа Mediastinal tumor + breast
2	<i>JAK2, TRAF1, PDL1/2</i>	Пара- и ретростеральные мягкие ткани и клетчаточные пространства (в том числе аксиллярных областей и передней грудной стенки) Para- and retrosternal soft tissues (including axillary regions and anterior thoracic wall)
3	<i>PDL1, JAK2</i>	Опухоль средостения + изолированные очаги в обоих легких, печень, поджелудочная железа, почки Mediastinal tumor + isolated lesion in both lungs, liver, pancreas, kidney
4	<i>JAK2, TRAF1, MAL</i>	Опухоль средостения + костный мозг Mediastinal tumor + bone marrow
5	<i>JAK2, TRAF1</i>	Опухоль средостения + левая доля печени, костный мозг Mediastinal tumor + liver left lobe, bone marrow
6	<i>TRAF1, MAL</i>	Опухоль средостения + костный мозг Mediastinal tumor + bone marrow
7	<i>TRAF1, PDL1/2</i>	Опухоль средостения + левая почка Mediastinal tumor + left kidney
8	<i>TRAF1, JAK2, PDL2</i>	Опухоль средостения + левый яичник Mediastinal tumor + left ovary

методов, а в некоторых случаях диагностики — и молекулярного анализа [7, 8].

Наиболее часто, в 68,7 % случаев, у больных верифицировали 1 экстрамедиастинальный очаг. При этом всегда при отдаленном изолированном экстрамедиастинальном поражении ниже диафрагмы вовлекались органы (поджелудочная железа, печень, почки и т. д.), а не лимфатические узлы. В 15 из 16 наблюдений отмечены сочетанное вовлечение передневерхнего средостения и отдаленные экстрамедиастинальные изолированные очаги, и только в 1 случае вовлечение мягких тканей, подкожно-жировой клетчатки, периферических лимфатических узлов не сопровождалось наличием массивной опухоли в передневерхнем средостении. Было проведено молекулярное исследование, в результате которого установлен диагноз ПМБКЛ.

Вовлечение КМ, по нашим наблюдениям, констатировано в 3 из 157 случаев. Помимо гистологического подтверждения поражения КМ, в 2 наблюдениях удалось выполнить молекулярное исследование и выявить гиперэкспрессию генов *JAK2, MAL, PDL1, PDL2, TRAF1*.

Заключение

Таким образом, вовлечение передневерхнего средостения с наличием отдаленных изолированных внемедиастинальных очагов при поражении КМ не является критерием исключения диагноза ПМБКЛ. В подобных случаях необходима дифференциальная диагностика с ДБКЛ с использованием стандартных методов и молекулярного исследования. Является ли изолированное внемедиастинальное вовлечение при ПМБКЛ фактором неблагоприятного прогноза, говорить сложно из-за небольшого количества наблюдений.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R. et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68(4):509–14. DOI: 10.1016/0002-343(80)90294-6. PMID: 6892753.
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. PMID: 8669537.
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):851–862. DOI: 10.1084/jem.20031074. PMID: 12975453.
4. Zhang B., Wang Z., Li T. et al. NF-kappa-B2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood* 2007;110(2):743–51. DOI: 10.1182/blood-2006-11-058446. PMID: 17405906.
5. Meier C., Hoeller S., Bourgaud 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. PMID: 19136931.
6. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2011;118(10):2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538. PMID: 21700770.
7. Joos S., Granzow M., Holtgreve-Grez H. et al. Non-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. PMID: 12478664.
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;4:142–5. [Mangasarova Ya.K., Misyurin A.V., Magomedova A.U. et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma and diffuse B-large-cell lymphoma with primary involvement of mediastinum lymph nodes. *Klinicheskaya onkologematologiya* = *Clinical oncohematology* 2011;4:142–5 (In Russ.)].
9. Twa D.D., Chan F.C., 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. PMID: 24497532.
10. Bentz M., Barth T.F., 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. *Gen Chromos Cancer* 2001;30(4):393–401. PMID: 11241792.
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):285–90. DOI: 10.1182/blood.V99.7.2285. PMID: 11895757.
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. PMID: 11972514.
13. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007. С. 108–124. [Kovrigina A.M., Probatova N.A. Hodgkin's lymphoma and large-cell lymphomas. М.: MIA, 2007. P. 108–124 (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. PMID: 26135560.
15. Bishop P.C., Wilson W.H., 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. PMID: 10561312.
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. [Magomedova A.U., Fastova E.A., Kovrigina A.M. et al. Bone marrow involvement in primary mediastinal B-large-cell lymphoma. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic archive* 2017;89(7):65–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789765–68. PMID: 28766543.

Вклад авторов

Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова: концепция и дизайн, предоставление материалов для исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка рукописи;

А.М. Ковригина, И.Э. Костина, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрина, О.В. Марголин, С.К. Кравченко: предоставление материалов для исследования.

Authors' contributions

Ya.K. Mangasarova, A.U. Magomedova: concept and design, provision of materials for research, analysis and interpretation of obtained data, preparation of the article;

A.M. Kovrigina, I.E. Kostina, E.S. Nesterova, L.G. Gorenkova, A.E. Misyurina, O.V. Margolin, S.K. Kravchenko: provision of materials for research.

ORCID авторов

Я.К. Мангасарова: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

А.У. Магомедова: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

А.М. Ковригина: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

И.Э. Костина: <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

Е.С. Нестерова: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Л.Г. Горенкова: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

А.Е. Мисюрина: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>

С.К. Кравченко: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

ORCID of authors

Ya. K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

A. U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

A. M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

I. E. Kostina: <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

E. S. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

L. G. Gorenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

A. E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>

S. K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.