

Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастиальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R

Ю.Г. Аbugова, Н.В. Мякова, Д.С. Абрамов, Ю.Ю. Дьяконова,
В.В. Фоминых, Д.А. Евстратов, Л.А. Потапенко, А.Е. Руднева,
Е.Е. Курникова, Ю.Н. Ликарь, Е.В. Самочатова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В последние годы международным стандартом лечения первичной медиастиальной В-клеточной лимфомы (ПМВКЛ) стало использование химиотерапии в режиме Da-EPOCH-R. Цель работы: оценить результаты мультицентрового международного исследования у пациентов детского возраста по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R. Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследовании участвуют более 20 клиник Российской Федерации и Республики Беларусь (Минск). С января 2011 по июль 2017 года зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом «неходжкинская лимфома» (НХЛ), из них с ПМВКЛ – 18 (7,3%) детей. Среди 18 больных с ПМВКЛ 10 (55,5%) получали терапию по протоколу В-NHL-10; по протоколу Da-EPOCH-R – 8 (44,4%). Медиана наблюдения составила 3 года. Бессобытийная выживаемость по протоколу В-НХЛ-М-10 – 70%, по протоколу – Da-EPOCH-R – 67%.

Ключевые слова: первичная медиастиальная В-клеточная лимфома, Da-EPOCH-R, лучевая терапия, дети

Аbugова Ю.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 43–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-43-48

Results of multicenter international trial for pediatric primary mediastinal B-cell lymphoma treated according to protocols B-NHL-M-10 and DA-EPOCH-R

Y.G. Abugova, N.V. Miakova, D.S. Abramov, Y.Y. Diakonova, V.V. Fominih, D.A. Evstratov,
L.A. Potapenko, A.E. Rudneva, E.E. Kurnikova, Y.N. Likar, E.V. Samochatova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

During last years dose-adjusted EPOCH chemotherapy has become the most common international first-line regimen of treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL). Our goal is to evaluate results of multicentre international trial of treatment for children with PMBCL according to B-NHL-M-10 and with dose-adjusted EPOCH protocol. This study was supported by the Independent Ethical Committee of State Nature Research Institute and approved by the decision of the Academic Council. More than 20 clinics from Russian Federation and republic of Belarus are involved in this research. Since January 2011 to June 2017 246 patients with first diagnosed NHL were included in the study, 18 of them had PMBCL (7.3%). Results: 10 patients (55.5%) were treated according to BNHL protocol, 8 (44.4%) patients received Da-EPOCH-R protocol. With median follow-up of 3-year, EFS for patients with treatment according to B-NHL-M-10 protocol was 70% for other with Da-EPOCH-R – 67%.

Key words: primary B-cell lymphoma, Da-EPOCH-R, radiation therapy, children

Abugova Y.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 43–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-43-48

Контактная информация:

Аbugова Юлия Георгиевна, врач
отделения онкогематологии НМИЦ
детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: abugova_y@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia G. Abugova, MD, Department
of Hematology Dmitriy Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: abugova_y@mail.ru

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей [1]. Доля НХЛ среди злокачественных опухолей у детей составляет 5–7%, у подростков старше 15 лет – до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки – 0,6–1,5 случая на 100 000 населения; в России этот показатель находится в тех же пределах [1]. Среди заболевших детей до 14 лет преобладают мальчики. Соотношение мальчики/девочки составляет ~3,5:1; у подростков ~1,5:1 [1]. Среди всех НХЛ на долю первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (ПМБКЛ) приходится 2–3%.

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) ранее считалась подтипом диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, но в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года это отдельная нозологическая единица.

Иммуногистохимически ПМБКЛ довольно часто не экспрессирует поверхностные иммуноглобулины, но может содержать цитоплазматические иммуноглобулины. Более чем в 80% случаев экспрессируется CD30, хотя, как правило, слабо и гетерогенно по сравнению с лимфомой Ходжкина (ЛХ). В-клетки всегда экспрессируют CD20, часто они положительны в отношении экспрессии IRF4/MUM1 (75%) и CD23 (70%) и имеют вариабельную экспрессию bcl2 (55–80%) и bcl6 (45–100%); CD10 встречается реже.

Зачастую ПМБКЛ клинически и морфологически трудно отличить от ЛХ (особенно при небольших биопсиях средостения) из-за обширного склероза и некроза ткани опухоли. ПМБКЛ имеет характерный профиль экспрессии генов по сравнению с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, сходный с наблюдаемым при ЛХ, а также характерный набор хромосомных aberrаций, отличных от других В-клеточных лимфом. К таким aberrациям относятся изменения хромосомы 9p24, что приводит к повышенной экспрессии генов белков «контрольных точек» – PD-L1 (PDL1) и PD-L2 (PDCD1LG2). Кроме того, характерно изменение в гене экспрессии MHC класса II, что обеспечивает механизм, позволяющий избегать иммунного ответа для ПМБКЛ, и изменение генов сигнального пути JAK-STAT [2–6].

Молекулярно-генетические исследования демонстрируют особенное положение ПМБКЛ среди других В-НХЛ и отчасти объясняют вероятность недостаточного контроля этой опухоли при стандартной терапии, что требует поиска новых таргетных препаратов [7].

С 1990 года лечение всех пациентов детского возраста с диагнозом В-НХЛ в России проводили по стандартным протоколам НХЛ-BFM 90-95 с достаточно хорошим ответом на терапию в общей группе больных (85–88%) [8]. В последние годы международным стандартом лечения ПМБКЛ стало использование химиотерапии в режиме DA-EPOCH-R (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и ритуксимаб). При данном режиме терапии бессобытийная выживаемость (EFS) составляет 86%, а общая выживаемость (OS) – 95%. Отрицательные результаты позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в конце терапии ассоциируются с улучшением EFS (95 против 60%); пациенты с положительными результатами ПЭТ/КТ имеют худший исход [9].

Положительный результат ПЭТ, свидетельствующий об активной остаточной опухоли, приводит к необходимости дальнейшей лучевой терапии (ЛТ). Существует мнение о высоком проценте ложнопозитивных ПЭТ/КТ. Но трудности, связанные с получением во всех случаях подтверждающей биопсии, и рутинное применение лучевой терапии у всех пациентов с положительным ПЭТ/КТ после DA-EPOCH-R приведут к чрезмерному лечению пациентов, подвергая их повышенному риску развития вторичных злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний от лучевой терапии [10–13].

Цель настоящей работы: предварительная оценка результатов терапии пациентов с ПМБКЛ в целом. В связи с малым количеством пациентов мы не проводим сравнения эффективности двух протоколов лечения – В-НХЛ-M-2010 и Da-EPOCH-R.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

С января 2011 года ведется мультицентровое международное исследование В-НХЛ-M-10 по лечению детей с впервые установленным диагнозом В-НХЛ. В исследовании участвуют более 20 клиник Российской Федерации и клиники Республики Беларусь (Минск) (таблица 1). В период с января 2011 по июнь 2017 года были зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом В-НХЛ, в том числе 18 (7,3%) – с ПМБКЛ. С марта 2015 года лечение пациентов с ПМБКЛ идет по отдельному рукаву – протоколу лечения DA-EPOCH-R.

Всем пациентам диагноз был установлен на основании данных гистологического заключения биоптата периферического лимфатического узла (при наличии такового) или биоптата внутригруд-

Таблица 1

Клинические центры, принимавшие участие в исследовании, и количество пациентов с впервые установленным диагнозом В-НХЛ, пролеченных в период исследования

Клиника	Количество больных
Москва, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	123
Москва, РДКБ	37
Минск, НИИ ДОГ	53
Санкт-Петербург, 31 ГКБ	7
Екатеринбург, ОДКБ	6
Пермь, ОДКБ	8
Нижевартовск, ОДКБ	9
Архангельск, ОДКБ	5
Брянск, ОДКБ	4
Нижний Новгород, ОДКБ	4
Балашиха, МООД	4
Орел, ОДКБ	4
Краснодар, Челябинск, Ставрополь, Красноярск, Рязань, Барнаул, Благовещенск, Ярославль и др.	1

ных лимфатических узлов. Всем больным проводили обследование с включением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки и брюшной полости, костномозговых пункций из нескольких точек, люмбальной пункции и ПЭТ/КТ.

Стадирование заболевания проводили по шкалам *St. Jude* или *S. Murphy*. Все пациенты с ПМВКЛ относились к 3-й группе риска (опухоли с поражением средостения).

Ответ на терапию оценивали по стандартным критериям эффективности:

- полная ремиссия (CR);
- полная ремиссия/недоказанная (CRu);
- частичная ремиссия (PR);
- стабилизация заболевания (SD);
- рецидив заболевания (RD);
- прогрессирование заболевания (PD).

Терапия. Пациенты с ПМВКЛ получали терапию по протоколу В-НХЛ-М-10 (за основу взят протокол В-NHL-95 с редукцией доз метотрексата (Mtx) и включением ритуксимаба) в 3-й группе риска, а именно – 4 введения ритуксимаба в режиме 1 раз в 2 недели и блоки с высокодозным Mtx/Ara-C. Первые два блока согласно дизайну прокола проводили с редукцией доз Mtx до 1 г/м²/24. По окончании двух блоков по данным МСКТ оценивали остаточную опухоль. При наличии остаточной опухоли проводили блоки с высокодозным цитозаром (Ara-C) и Mtx – 5 г/м². После четырех блоков оценивали эффект с помощью

МСКТ и ПЭТ/КТ. При наличии остаточной ПЭТ-позитивной опухоли выполняли забор периферических стволовых клеток. Далее проводили 5-й и 6-й блоки с Mtx – 5 г/м² и на основе платины (ICE). Если опухоль была ПЭТ-позитивна, проводили ауто-ТГСК и ЛТ в СОД 30 Гр. При достижении ПЭТ-негативной ремиссии после 6-го блока терапию считали законченной.

С 2015 года пациенты с ПМВКЛ получали терапию по протоколу DA-EPOCH-R (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и ритуксимаб) с оценкой эффективности по данным МСКТ после каждых двух блоков. Пациенты, достигшие клинической полной ремиссии в конце 4-го блока, получают дополнительно еще два блока – всего шесть блоков. Пациенты в частичной ремиссии при уменьшении инициального размера опухоли более чем на 80%, при условии, что эти размеры не изменились в промежутке между блоками 4 и 6 и ПЭТ была негативной, считаются достигшими клинической полной ремиссии и не получают дополнительного лечения после 6-го блока. Если между 4-м и 6-м блоками остаточное образование продолжает сокращаться, больной должен получить после 6-го блока два дополнительных с рестадированием после 8-го блока. При сохранении остаточной ПЭТ-позитивной опухоли после 8-го блока проводили ауто-ТГСК в сочетании с ЛТ с СОД 30 Гр. При достижении ПЭТ-негативной ремиссии терапию считали завершённой.

Пациентов, у которых на терапии была зарегистрирована прогрессия заболевания, переводили на терапию второй линии, включающую блоки на основе платины (ICE), таргетную терапию (*check-point* ингибиторы), ауто-ТГСК, ЛТ.

Статистика. Расчет EFS, OS и RFS (\pm SE) производили с использованием метода Каплана–Майера (медиана наблюдения – 3 года). Анализ промежуточных результатов проводили каждые 6 месяцев. Событием считалась смерть в индукции, прогрессия заболевания на терапии и рецидив заболевания. Все данные пациентов были обновлены по состоянию на сентябрь 2018 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период исследования – 5,5 года (с января 2011 по июль 2017) – были зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом НХЛ; с диагнозом ПМВКЛ – 18 человек, в основном пациенты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России – 11 человек; из Минска – 4 человека и по одному пациенту из РДКБ (Москва), Челябинска и Архангельска.

Пациенты были в возрасте от 10 до 18 лет (медиана – 15,5 года); 14 (78%) из них – старше 14 лет. Соотношение мальчики/девочки – 1,7:1.

У всех 18 пациентов с диагнозом ПМВКЛ наблюдалось поражение средостения; у 6 (33,3%) – очаговое поражение легких; у 2 (11%) – поражение перикарда; у 4 (22%) человек были поражены периферические шейные лимфоузлы; у 1 (5,5%) – надпочечник; у 1 (5,5%) – поражение костей скелета. Специфическое поражение костного мозга и ЦНС не зарегистрировано ни у одного пациента.

Среди 18 пациентов с ПМВКЛ было две группы: 10 (55,5%) человек получали терапию по протоколу В-НХЛ-М-10 и 8 (44,4%) – по протоколу Da-EPOCH-R. Характеристика пациентов каждой лечебной группы представлена в таблице 2. Эти группы небольшие, но особых различий в характеристике больных между ними нет. В обеих группах зарегистрировано больше мальчиков, чем девочек – 6:4 и 5:3 соответственно; преобладали пациенты старше 14 лет – по 7 человек в каждой лечебной группе.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Всего	В-НХЛ-10-М	Da-EPOCH-R
Всего больных		18	10	8
Пол	мальчики	11	6	5
	девочки	7	4	3
Возраст	до 14 лет	4	3	1
	старше 14 лет	13	7	7
Локализация	средостение	18	10	8
	перикард	2	1	1
	легкие	6	4	2
	шейные лимфатические узлы	4	1	3
	надпочечник	1	0	1
	кости скелета	1	1	0
Активность ЛДГ	нормальная	8	4	4
	высокая	10	6	4

Один из 18 пациентов с ПМВКЛ умер в индукции ремиссии от инфекционных осложнений проводимой терапии согласно протоколу В-НХЛ-М-10; 17 (94%) человек живы: 10 (55,5%) – в полной ремиссии: 6 (60%) и 4 (50%) по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R соответственно; 3 (16%) – в парциальной ремиссии: 1 (6%) и 2 (25%) соответственно; у 4 (22,2%) пациентов зарегистрирована прогрессия – у 2 (20%) и 2 (25%) соответственно.

Трое больных с парциальной ремиссией (один ребенок получал лечение по протоколу В-НХЛ-М-10, двое – по протоколу Da-EPOCH-R) в качестве дополнительной терапии получили ЛТ; двоим из них была проведена также ауто-ТГСК; одному – блок ICE с последующей ауто-ТГСК.

Все 4 пациента с прогрессией заболевания в качестве дополнительной линии терапии получали ЛТ: 2 пациента – в сочетании с ICE и ауто-ТГСК; один пациент – ICE в сочетании с пембролизумабом, еще один – в сочетании с ауто-ТГСК. Ни у одного пациента не зарегистрирован рецидив заболевания (таблица 3).

Таблица 3

Результаты терапии

Показатель	Всего	В-НХЛ-10-М	Da-EPOCH-R
Количество пациентов	18 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
Смерть в индукции	1 (5,5%)	1 (10%)	-
Полная ремиссия	10 (50%)	6 (60%)	4 (50%)
Частичная ремиссия	3 (16%)	1 (10%)	2 (25%)
Прогрессия заболевания	4 (22,2%)	2 (20%)	2 (25%)
Рецидив заболевания	0	0	0
Живы	17 (94%)	9 (90%)	8 (100%)

Медиана наблюдения составила 3 года, бессобытийная выживаемость по протоколу В-НХЛ-М-10 – 70%; по протоколу Da-EPOCH-R – 67% (рисунки 1, 2).

Рисунок 1

Бессобытийная выживаемость (EFS) по протоколу В-НХЛ-М-2010 в зависимости от гистологического типа НХЛ

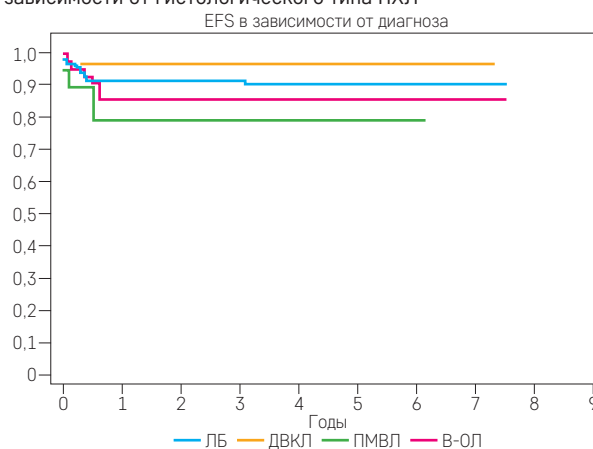
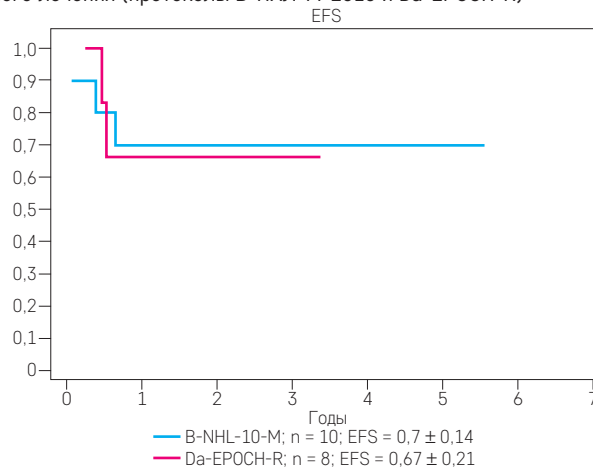


Рисунок 2

Бессобытийная выживаемость (EFS) в зависимости от проводимого лечения (протоколы В-НХЛ-М-2010 и Da-EPOCH-R)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проанализировали группу пациентов с ПМБКЛ, получивших лечение по протоколам В-НХЛ и Da-EPOCH-R. Характеристики по возрасту (превалируют пациенты старше 14 лет – 78%), соотношению мальчик/девочка (1,7:1) соответствуют международной статистике. Бессобытийная выживаемость (EFS) при лечении по протоколу В-НХЛ-М-10 составила 70%, по протоколу Da-EPOCH-R – 67%. Результаты, полученные в нашем исследовании, несколько ниже, чем в международных публикациях (EFS – 86%), однако это может быть недостоверно и связано с небольшим количеством пациентов. Количество больных, которым была назначена ЛТ, в нашем исследовании несколько выше – 3 (16%) человека: 1 (10%) – по протоколу В-НХЛ и 2 (25%) – по Da-EPOCH-R; в международных исследованиях – 14,9%.

Учитывая, что группа пациентов была небольшой, пока нет возможности сделать выводы о преимуществах какого-либо протокола терапии. Однако, принимая во внимание международный опыт лечения взрослых и детей с ПМБКЛ, снижение органной токсичности за счет исключения высокодозного метотрексата, терапия Da-EPOCH-R, вероятно, оптимальна.

В нашей группе некоторые из рефрактерных пациентов успешно получали терапию ингибиторами контрольных точек; такую терапию можно рассматривать как опцию лечения, учитывая экспрессию PD-L1 и PD-L2 на клетках данной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные причины неудач в лечении ПМБКЛ – резистентность опухоли и осложнения, обусловленные токсичностью проводимой терапии. При лечении

по протоколу Da-EPOCH-R решается одна из основных проблем – снижение токсичности терапии в связи с отсутствием таких химиопрепаратов, как метотрексат и цитозар в высоких дозах (HD-Mtx и HD-Ara-C). Кроме того, учитывая генетическую схожесть ПМБКЛ у взрослых и детей, хорошие результаты лечения, полученные у взрослых, можно и в педиатрической практике придерживаться медицинских стандартов лечения взрослых пациентов и отказаться у пациентов с парциальной ремиссией от консолидации высокодозной ХТ – ауто-ТГСК.

Не решены вопросы, связанные с тактикой ведения остаточной опухоли по окончании терапии и необходимостью консолидирующей лучевой терапии. Одним из возможных решений может быть определение жизнеспособности опухоли путем проведения ПЭТ/КТ и/или биопсии, что позволит уменьшить число пациентов, получающих лучевую терапию.

У пациентов с рефрактерным течением и прогрессией заболевания проведение молекулярно-генетического исследования позволит определить возможные точки приложения таргетных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность всем центрам – участникам и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Abugova Y.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>
Miakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Diakonova Y.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Fominih V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>
Evstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>
Potapenko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0562-4720>
Rudneva A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6628-0760>
Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
Likar Y.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом. – М., 2014.
2. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2018 Dec 18. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65738/>
3. Oschlies I, Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children». *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8.
4. Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A., Ansuinelli M., Johnson P.W.M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 May; 113: 318–27. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009. Epub 2017 Jan 21.
5. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017 (1): 298–303. Doi: 10.1182/asheducation-2017.1.298
6. Rauthe S., Rosenwald A. Mediastinal lymphomas. *Pathologie* 2016 Sep; 37 (5):

- 457–64. Doi: 10.1007/s00292-016-0199-z
7. Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H., Michot J.M., Kuruville J., Balakumaran A., et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017 Jul 20; 130 (3): 267–70. Doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10.
 8. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. Лечение неходжкинских лимфом и острого лейкоза из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник. *Онкогематология* 2011; 1: 30–5.
 9. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Bartlett N.L., LaCasce A., Martin Doyle W. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017 Dec; 179 (5): 739–47. Doi: 10.1111/bjh.14951. Epub 2017 Oct 29
 10. Melani C., Roschewski M., Wilson W.H. End-Of-Treatment And Serial PET Imaging Has Prognostic Value And Clinical Utility In Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Following Dose-Adjusted EPOCH-R – Response» *Haematologica* 2018 Aug; 103: e382. Doi:10.3324/haematol.2018.199547
 11. Adams H.J., Kwee T.C. Unproven value of end-of-treatment and serial follow-up FDG-PET in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Haematologica* 2018; 103 (8): e380–1. Doi: 10.3324/haematol.2018.198523
 12. Petković I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma – an overview. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (6): 428–35. Published online 2015 Dec 16. Doi: 10.5114/wo.2015.56388. PMID: PMC4731448
 13. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J., et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013 Apr 11; 368 (15): 1408–16.