

Э.В. ЛУКАЧ, В.Я. ДИХТЯРУК

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ЛИМФОМА ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Отд. онкопатологии ЛОР-органов (рук. – проф. Э.В. Лукач)
ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченка АМН Украины»
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный)*

В практике отоларинголога часто приходится встречаться с опухолевыми заболеваниями, одним из которых является злокачественная лимфома.

Лимфома – это онкологическое заболевание лимфатической ткани, характеризующееся увеличением лимфатических узлов и поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление "опухолевых" лимфоцитов.

Необычность лимфомы заключается в том, что заболевание возникает в клетках иммунной системы, которая становится неспособной распознавать больные (лимфомные) клетки как чужеродные, поэтому позволяет им беспрепятственно размножаться. В одном из лимфоцитов (Т-, В- или «натуральном киллере»-НК) происходит мутация ДНК, которая приводит к появлению большого числа плохо сформированных лимфоцитов, срастающихся в опухолевые массы внутри лимфатических узлов и в других частях организма.

Точная причина мутации ДНК, ведущая к лимфоме, неизвестна.

ВИДЫ ЛИМФОМ

Термином "лимфома" обозначается большое количество различных видов заболевания, существенно отличающихся друг от друга по своим проявлениям и подходам к лечению.

Все лимфомы подразделяются на 2 большие группы: лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы.

Решение о принадлежности лимфомы к группе неходжкинских лимфом или к бо-

лезни Ходжкина принимается после гистологического исследования образца биопсированной ткани. Если при микроскопическом исследовании обнаруживаются специфические для болезни Ходжкина клетки Березовского-Штернберга-Рида, то ставится диагноз болезни Ходжкина. Если эти специфические клетки не находятся, то лимфоме относят к группе неходжкинских. Чаще всего отоларинголог встречается с неходжкинскими лимфомами.

Существует несколько классификаций лимфом. Одной из них является классификация ВОЗ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфоцитов:

- В-лимфобластная лимфома / лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников);
- В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) В-лимфоцитов;
- В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов (лимфоцитарная лимфома);
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- лимфоплазмоцитарная лимфома;
- селезеночная лимфома маргинальной зоны (+/- ворсинчатые лимфоциты);
- волосатоклеточный лейкоз;
- плазмоклеточная миелома/плазмоцитомы;
- экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа;
- нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитоподобные В-лимфоциты);

- фолликулярная лимфома;
- лимфома из клеток мантийной зоны;
- диффузная В-крупноклеточная лимфома;
- медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома;
- первичная экссудативная лимфома;
- лимфома / лейкоз Беркитта.

Т- и НК-клеточные опухоли из предшественников Т-лимфоцитов:

- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников;
- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.

Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) Т-лимфоцитов:

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов;
- агрессивный НК-клеточный лейкоз;
- Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых (HTLV1+);
- экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип;
- Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией;
- гепатолиенальная Т-клеточная лимфома;
- Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки;
- грибовидный микоз / синдром Сезари;
- анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным поражением кожи;
- периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная;
- ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома;
- анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным системным поражением.

Неходжкинские лимфомы имеют много подвидов, которые отличаются по гистологическому строению, степени злокачественности, клиническим проявлениям и подходам к лечению. Одни виды лимфом имеют медленное, благоприятное течение и длительное время не требуют назначения специального лечения. Такие лимфомы называются индолентными, ряд других, напротив, характеризуется быстрым прогрес-

сированием, они называются агрессивными. Встречаются и высокоагрессивные лимфомы, выживаемость при которых составляет лишь месяцы.

Чаще всего аномальный рост лимфоцитов начинается в лимфатических узлах, при этом развивается классический вариант лимфомы, сопровождающийся увеличением лимфатических узлов. Однако встречаются лимфомы при которых лимфатические узлы не увеличиваются, так как заболевание первично возникает не в лимфатическом узле, а в различных органах: селезенке, желудке, кишечнике, легких, головном мозге, околоносовых пазухах, полости носа, подчелюстных железах, полости рта, гортани и орбитах. Такие лимфомы называются экстранодальными.

СТАДИИ ЛИМФОМЫ

Определение стадии лимфомы помогает понять степень распространенности заболевания. Это важная информация для принятия правильного решения в отношении программы лечения.

В соответствии с общепринятой международной классификацией (она называется классификацией Анн-Арбор по названию города в США, где она была принята) выделяются 4 стадии заболевания: I, II, III и IV. К номеру стадии обычно добавляются буквы А или В, с помощью которых указывают на наличие или отсутствие 3 важных симптомов, которые могут встречаться у больных лимфомой: лихорадка, выраженная ночная потливость, снижение массы тела. Если используется буква А – это означает, что вышеуказанные симптомы отсутствуют, если буква В – это говорит о наличии у больного вышеуказанных симптомов.

I стадия – вовлечение в лимфомный процесс лимфатических узлов одной области.

II стадия – вовлечение в процесс лимфатических узлов двух или более областей с одной стороны диафрагмы.

III стадия – поражение лимфатических узлов с обеих сторон диафрагмы.

IV стадия – помимо лимфатических узлов, заболевание распространяется на внутренние органы: сердце, печень, почки, кишечник, костный мозг и др.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И СИМПТОМАТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В последнее десятилетие случаи заболевания лимфомой области головы и шеи значительно участились (Abbondanzo, 1995; Aisenberg, 1995). Этому способствовали такие факторы риска, как врождённый иммунодефицит, приобретенный иммунодефицит и аутоиммунные расстройства (Levine, 1992; Liang, 1995; Knowles, 1988).

Хотя чаще всего проявлением неходжкинской лимфомы является шейный лимфаденит, однако около 10% лимфом области головы и шеи локализуется в экстранодальных местах: в кольце Вальдейера, околоносовых пазух, полости носа, подчелюстных железах, полости рта, гортани и орбитах (Abbondanzo, 1995; Jacobs, 1985). Из них более половины экстранодальных лимфом области головы и шеи встречаются в кольце Вальдейера: наиболее часто в тонзиллярной миндалине, затем в носовой части глотки и основании языка (Jacobs, 1985; Jacobs, 1986). Приблизительно в одной трети случаев лимфомы области головы и шеи встречаются в экстралимфатических местах, включая околоносовые пазухи, полость носа, подчелюстные железы, полость рта, гортани и орбиты (Shibuja, 1987; Shima, 1990; Jacobs, 1998).

Экстранодальные неходжкинские лимфомы области головы и шеи чаще встречаются у лиц в возрасте от 50 до 60 лет (Jacobs, 1985; Jacobs, 1986). Соотношение заболевших мужчин и женщин – 1,6:1, у заболевших женщин чаще поражаются подчелюстные железы, орбита, щитовидная железа.

Симптомы заболевания аналогичны таковым при злокачественных новообразованиях в этих локализациях: в небной миндалине – тонзиллярный отёк и боль; в носовой части глотки – шейный лимфаденит, обтурация носового дыхания и одностороннее нарушение слуха; в области языка – ощущение инородного тела и боль при глотании.

Лимфома полости носа проявляется затруднением носового дыхания и носовыми кровотечениями, лимфома полости рта – локальным отёком, болью и язвочками,

лимфома гортани – охриплостью, нарушением дыхания, дисфагией.

Кроме локальных симптомов, характерных для поражения того или иного органа, около 15% пациентов с лимфомой имеют шейный лимфаденит, а 12% отмечают системные жалобы: повышение температуры тела, потливость, потерю в массе тела. У 20% обследуемых с лимфомой имеются множественные места локализации патологического процесса в области головы и шеи (Harris, 1994; Jacobs, 1998).

Лимфомы области головы и шеи чаще бывают агрессивными или высокоагрессивными, а гистологически – это диффузный В-клеточный подтип. В 10-20% случаев встречается мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома и диффузно смешанный тип. Чаще имеют место В-клеточные лимфомы. Т-клеточные лимфомы обычно локализуются в носовых ходах и околоносовых пазухах, имеют более плохой прогноз при лечении (Hoppe, 1987; Shima, 1990; Jacobs, 1998).

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза лимфомы необходимо провести следующее обследование: врачебный осмотр; общий клинический и биохимический анализы крови; сделать биопсию (хирургическое удаление или иссечение части) пораженного лимфатического узла или ткани из пораженного органа с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. Для определения стадии лимфомы используется рентгенологическое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография, которые позволяют выявить наличие опухолевых образований в различных частях тела, недоступных для выявления при внешнем осмотре. При необходимости проводится исследование костного мозга. Дополнительные методы исследования: иммунофенотипирование методом проточной цитометрии, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения – добиться полной ремиссии заболевания путём удаления максимально возможного количества злокаче-

венных лимфоцитов. Терапевтическая тактика при лимфомах разрабатывается с учётом стадии процесса, морфологического варианта опухоли, локализации опухолевого поражения, возраста больного и общего его состояния.

Существует два главных метода лечения – лучевая и химиотерапия. В случаях необходимости применяется иммунотерапия-моноклональные антитела (МКА) и трансплантация костного мозга.

Лучевая терапия назначается ежедневно по 2 Гр с суммарной дозой 30-40 Гр для вялотекущих лимфом и 50 Гр – для агрессивных лимфом. Поля облучения зависят от вида новообразования, локализации и индивидуальных анатомических особенностей больного (Н.В. Ильин, 2007; Jacobs, 1985; Норре, 1987; Dcada, 1993). Наиболее часто при лимфоме области головы и шеи для облучения используются поля, которые охватывают лимфоидную ткань носовой и ротовой частей глотки, основания языка, а также лимфатические узлы верхней части шеи, подчелюстной и затылочной областей. В облучаемое поле также вовлекаются шейные, надключичные, подключичные, аксиллярные, медиастинальные лимфоузлы (Н.В. Ильин, 2007; Jacobs, 1998; Kaminski, 1993; Smitt, 1993).

Хотя лучевая терапия является высокоэффективным методом, тем не менее она редко применяется при лимфомах в виде самостоятельного метода. Это связано с тем, что подавляющее большинство пациентов поступает на лечение с генерализованной III-IV стадией заболевания, поэтому оно применяется в основном в комбинации с химиотерапией (И.В. Поддубная, 2002; Н.И. Перевозникова, 2005; Jacobs, 1998; Aisenberg AS, 1995; Норре, 1987).

Комбинированное химиолучевое лечение всегда следует начинать с химиотерапии, которая сама по себе в I-II стадии заболевания приводит к полной ремиссии не менее чем у 70-80% больных. Несмотря на это, лучевая терапия обязательно включается в комплекс лечебных мероприятий, так как она даёт более стойкие местные лечебные результаты, а в дополнение к химиотерапии – более длительную ремиссию. Комбинированное химиолучевое лечение

проводится по следующей, так называемой методике «сэндвич»: 2-3 цикла химиотерапии лучевая терапия – 2-3 цикла – химиотерапии, проводимые последовательно (И.В. Поддубная, 2002; Н.И. Перевозникова, 2005; Pfreundschuh, 2004; Feugier, 2005). Назначается моно- или полихимиотерапия.

В зависимости от стадии лимфомы для достижения эффекта лечения, используется от 3 до 6 циклов химиотерапии, которые повторяются через каждый 21 день.

Лимфома чувствительна ко многим таким химиопрепаратам, как cyclophosphamide, chlorambucil, vincristine, prednisolone, doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, methotrexate, fludarabine.

Для определения чувствительности опухолевой ткани к каждому конкретному виду полихимиотерапии необходимо провести не менее двух циклов лечения. Если же и 2 цикла не привели к положительному результату, данный метод заменяется другим.

После достижения полной ремиссии, назначается 2-3 цикла консолидации ремиссии, после чего лечение прекращается. При наступлении только частичной ремиссии лечение продолжают до полной ремиссии или до развития признаков токсичности.

В I-II стадии заболевания при всех типах лимфом наилучшим методом является комбинированная химиолучевая терапия, в III-IV стадии – химиотерапия. Общая стратегия лекарственного лечения и выбор химиопрепаратов в основном зависят от степени злокачественности неходжкинской лимфомы.

Для лечения при лимфомах используется много различных схем.

В качестве полихимиотерапии 1-й линии наилучшим пока остаётся сочетание СНОР: циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон (Pfreundschuh, 2004; Vose, 2004; Schmitz, 2004).

Схема СНОР

- Cyclophosphamide, 750 mg/m² В/В (i.v.) 1 день;
- Doxorubicin, 50 mg/m² В/В (i.v.) 1 день;
- Vincristine, 1.4 mg/m² В/В (i.v.) 1 день;
- Prednisolone, 50 mg/m² перорально (p.o.) 1-5 дней;

- Повторяется каждые 21 день.

Лечение по схеме СНОР легко и просто осуществимо как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

При необходимости, без ущерба для лечебной эффективности, доксорубицин в схеме СНОР может быть заменён на другие противоопухолевые антибиотики: идарубицин – в дозе 10 мг/м² (схема CIOP), эпирубицин – в дозе 70-80 мг/м² (схема FCOP), митоксантрон – в дозе 10-12 мг/м² (схема CNOP). Эти препараты обладают значительно менее выраженной кардиотоксичностью по сравнению с доксорубицином, что заслуживает особого внимания при лечении больных пожилого возраста.

К этим схемам лечения ещё можно добавлять Vleomicin или высокие дозы Methotrexate. Постоянно продолжают появляться новые химиопрепараты, включая Taxanes (paclitaxel) и ингибиторы топоизомеразы I.

В настоящее время в широкую клиническую практику вошел целый ряд противоопухолевых препаратов, созданных с использованием последних достижений генной инженерии и гибридной технологии. К таковым относятся моноклональные антитела (МКА). Принципиальным отличием МКА от химиопрепаратов является избирательность повреждающего воздействия на клетки-мишени при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани и органы хозяина. Пожалуй, наиболее исследованным и широко применяемым в клинической онкогематологии является препарат «Мабтера», производимый компанией "F.Hoffmann-La Roche Ltd."

Мабтера (ритуксимаб) – первые в мире МКА, созданные для лечения В-клеточных неходжкинских лимфом.

Структура МКА ритуксимаба: химерные человеческо-мышинные антитела, специфичные к CD20-антигену, экспрессируемые В-лимфоцитами. Мабтера синтезируется культурой клеток японского хомячка, в которые был внедрен химерный ген, полученный путем генной инженерии. Ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1, причем его молекула имеет мышинные Fab-сегменты и человеческий Fc-сегмент. Благодаря такой структуре мабтера способ-

на, во-первых, запускать каскад иммунологических реакций, приводящих к лизису CD20-позитивных клеток, во-вторых, даже при повторных курсах терапии мабтера крайне редко может вызывать образование антихимерных антител в организме реципиента.

Метод введения: мабтеру вводят в дозе 375 мг/м² при помощи дозаторов в виде длительной внутривенной инфузии 1 раз в неделю, на протяжении 4 недель. Стандартная премедикация включает в себя 1г парацетамола внутрь за 30 мин до инфузии и 20–40 мг димедрола внутривенно непосредственно перед введением препарата.

Внедрение в практику моноклональных антител ритуксимаб (мабтера) позволило существенно улучшить результаты лечения первичных больных агрессивными лимфомами за счёт сочетания их со схемой СНОР (И.В. Поддубная, 2001; А.Я. Курильников, 2002; Heinzerling, 2000; Vose, 2004). Следует помнить, что применение ритуксимаба должно осуществляться у больных с В-клеточными лимфомами с содержанием антигена CD20 (выявляется в опухоли иммуногистохимическим методом) (В.П. Иванов, 2007; Kaminski, 1993; Moskowitz, 2004).

Всё большее значение в лечении больных с неходжкинскими лимфомами приобретают моноклональные антитела, меченные радионуклидами (Zevalin, Ваххаг): зевалин МКА, где CD20 связаны с ⁹⁰Y. Показания к применению зевалина аналогичны мабтере, однако имеются данные, что зевалин эффективен у 74% больных, резистентных к ритуксимабу (Н.И. Перевозникова, 2005).

Отчетливый противоопухолевый ответ у пациентов с рецидивами заболевания открывает перспективу применения радиоиммунотерапии у первичных больных, или при других гистологических подтипах лимфом, как в качестве монотерапии, так и в комбинации со стандартной химиотерапией.

В настоящее время в США данный вид терапии одобрен для лечения лиц с фолликулярной лимфомой или в случае трансформации вялотекущей лимфомы в лимфому высокой степени злокачественности (Hahn, 2001; Schouten, 2003)

Кроме того, радиоиммунотерапия может использоваться как компонент предтрансплантационного лечения лимфом. Целесообразность этого изучается в клинических испытаниях.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

До недавнего времени трансплантация гемопоэтических стволовых клеток упоминалась в контексте трансплантации костного мозга, поскольку костный мозг был единственным источником гемопоэтических стволовых клеток, используемых при лечении пациентов.

Стволовые клетки – это невызревшие клетки – предшественницы кроветворения, впоследствии развивающиеся в три типа кровяных клеток – лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. В настоящее время стволовые клетки получают из костного мозга, пуповинной крови или из периферической крови донора. Независимо от источника, стволовые клетки обладают потенциальной способностью лечения различных болезней крови, костного мозга и иммунной системы.

При неходжкинской лимфоме трансплантация гемопоэтических стволовых клеток используется для лечения пациентов, у которых первично или в ходе лечения выработалась резистентность к химиопрепаратам. В целях преодоления этой резистентности применяются очень высокие дозы химиопрепаратов, которые разрушают не только злокачественные клетки, но и костный мозг пациента. Костномозговая функция восстанавливается при помощи вливания пациенту его же стволовых клеток (Hahn, 2001; Vose, 2004). Такая пересадка

называется аутологичной, и это основной тип пересадки при неходжкинской лимфоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Неходжкинская лимфома области головы и шеи чаще встречается в кольце Вальдейера и в околоносовых пазухах.
- Симптомы заболевания при неходжкинской лимфоме аналогичны таковым при раке того или иного органа.
- Биопсия является главным методом диагностики заболевания.
- Специальные иммуногистологические исследования помогают дифференцировать лимфому от недифференцированной и низкодифференцированной карциномы.
- Наиболее часто в области головы и шеи диагностируется агрессивная по течению В-диффузная крупноклеточная и агрессивная по течению лимфома.
- Терапевтическая тактика определяется и разрабатывается с учётом стадии, морфологического варианта опухоли, первичной локализации поражения, возраста и общего состояния больного.
- Для лечения пациентов с лимфомой области головы и шеи чаще всего используется комбинация лучевой и химиотерапии, а при необходимости – МКА и трансплантация костного мозга.
- Лимфома околоносовых пазух имеет более плохой прогноз, чем лимфома в других областях головы и шеи.
- Прогноз заболевания зависит от места локализации, стадии, гистологического подтипа лимфомы и адекватности лечения.

1. Курильников А.Я. Мабтера – первые моноклональные антитела в терапии неходжкинских лимфом // Современная онкология. – 2002. – Т.44, №1.
2. Иванов В.П., Трубникова Е.В., Рыжаева В.Н. Цитогенетические эффекты при злокачественных лимфомах. Серия: Высшее образование. – М.: Феникс, 2007.
3. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н., Иванова Е.И. Роль лучевой терапии в лечении больных экстранодальными злокачественными лимфомами // Современная онкология. – 2007. – Т.9, №1.

4. Перевозникова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М., 2005. – С. 467-492.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современная онкология. – 2002. – Т.4, №1.
6. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Курильников А.Я., Н.А. Пробатова Н.А., Круглова Г.В., Бо-

- родкина А.Г., Манзюк Л.В., Унукова Е.Н., Финогонова И.А. Мабтера в терапии неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности: схема R-CHOP // Современная онкология. - 2001. - Т.3, №4.
7. Abbondanzo S.L., Wenig B.M. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases // Cancer. - 1995;75:1281-1291.
 8. Aisenberg A.C. Coherent view of non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. - 1995;13:2656-2675.
 9. Dceda H., Inoue T., Teshima T., Murayama S., Kozuka T., Aozasa K. - Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma localized in the head and neck // Am. J. Clin. Oncol. - 1993;16:71-76.
 10. Feugier P., van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. - 2005;23(18):4117-26.
 11. Hahn T., Wolff S.N., Cruczman M. et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review // Biol. Blood Marrow. Transplant. - 2001;7(6):308-31.
 12. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // Blood. - 1994;84:1361-1392.
 13. Heinzerling L.M., Urbanek M., Funk J.O. et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma // Cancer. - 2000; 89: 1835-44.
 14. Hoppe R.T. The non-Hodgkin's lymphomas: pathology, staging, treatment // Curr.Probl. Cancer. - 1987;11:363-447.
 15. Jacobs C., Hoppe R.T. Non-Hodgkin's lymphomas of head and neck extranodal sites // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1985;11:357-364.
 16. Jacobs C., Weiss L., Hoppe R.T. The management of extranodal head and neck lymphomas // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1986;112:654-658.
 17. Jacobs C. and Yuen A. Lymphomas of the Head and Neck // Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Philadelphia. - 1998; 110: 1595-1603.
 18. Kaminski M.S., Zasadny K.R., Francis I.R. et al. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with anti-B1 (anti-CD20) antibody // N. Engl. J. Med. - 1993;329:459-465.
 19. Knowles D.M., Chamulak G.A., Subar M. et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986) // Ann. Intern. Med. - 1988;108:744-753.
 20. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma // Blood. - 1992;80:8-20.
 21. Liang R., Todd D., Chan T.K. et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma // J. Clin. Oncol. - 1995;13:666-670.
 22. Moskowitz C.H., Kewelramani T., Hamlin P. et al. The importance of molecular phenotype in predicting overall survival in patients with relapsed or primary refractory DLBCL treated with second line chemotherapy and ASCT // Blood. - 2004;104:7a.
 23. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas, results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // Blood. - 2004;104(3):634-41.
 24. Schmitz N., Kloess M., Reiser M. et al. Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma // Cancer. - 2006; 106(1): 136-45.
 25. Scholefield J.H., Quayle A.R., Harris S.C., Talbot C.H. Primary lymphoma of the thyroid: the association with Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Surg. Oncol. - 1992;18:89-92.
 26. Schouten H.C., Qian W., Kvaloy S. et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial // J. Clin. Oncol. - 2003;21(21):3918-27.
 27. Shibuya H., Kamiyama R., Watanabe I., Horiuchi J., Suzuki S. Stage I and II Waldeyer's ring and oral-nasal non-Hodgkin's lymphoma // Cancer. - 1987;59:940-944.
 28. Shima N., Kobashi Y., Tsutsui K. et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck // Cancer. - 1990;66:1190-1197.
 29. Smitt M.C., Donaldson S.S. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1993;26:59-66.
 30. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage // Cancer. - 1982;49:2112-2135.
 31. Vose J.M., Bierman P.J., Lynch J.C. et al. Autologous transplant event-free survival (EFS) following failure of CHOP-rituximab (CHOP-R) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the same as the EFS following failure of CHOP alone // Blood. - 2004; 104:254a.

Поступила в редакцию 10.09.07.

© Э.В. Лукач, В.Я. Дихтярук, 2008