

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346>

### Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования

Я.К. Мангасарова<sup>1</sup>, Р.Р. Абдурашидова<sup>1</sup>,  
А.У. Магомедова<sup>1</sup>, О.В. Марголин<sup>1</sup>, Е.С. Нестерова<sup>1</sup>,  
Л.Г. Горенкова<sup>1</sup>, М.О. Багова<sup>1</sup>, Е.А. Фастова<sup>1</sup>,  
Д.С. Белкина<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>1</sup>, Н.Г. Габеева<sup>1</sup>,  
Д.А. Королева<sup>1</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>,  
Ю.А. Чабеева<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>1</sup>

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

## РЕФЕРАТ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** К настоящему времени оптимальная схема лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) не определена, как и не существует факторов неблагоприятного/благоприятного прогноза, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска в дебюте заболевания. Прогноз при ПМВКЛ определяется глубиной метаболического ответа ко времени завершения лечения, что позволяет формировать ответ-адаптированную стратегию. Кроме того, ПМВКЛ — это агрессивная опухоль, которая чаще встречается у молодых женщин детородного возраста, в связи с чем существует потребность в разработке тактики лечения в период беременности.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность ответ-адаптированной стратегии терапии ПМВКЛ, основанной на использовании в индукции ремиссии программы DA-EPOCH-R с эскалацией дозы препаратов без последующей лучевой терапии при достижении полного метаболического ответа по результатам ПЭТ-КТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее проспективное одноцентровое клиническое исследование с ноября 2012 г. по март 2023 г. включено 154 пациента. Медиана возраста составила 34 года (диапазон 19–68 лет). Мужчин было 51 (33,1 %), женщин — 103 (66,9 %), из которых 11 находились на разных сроках беременности.

## CLINICAL TRIALS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346>

### Response-Adapted Strategy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Single-Center Clinical Trial

Ya.K. Mangasarova<sup>1</sup>, R.R. Abdurashidova<sup>1</sup>,  
A.U. Magomedova<sup>1</sup>, O.V. Margolin<sup>1</sup>, E.S. Nesterova<sup>1</sup>,  
L.G. Gorenkova<sup>1</sup>, M.O. Bagova<sup>1</sup>, E.A. Fastova<sup>1</sup>,  
D.S. Belkina<sup>1</sup>, A.M. Kovrigina<sup>1</sup>, N.G. Gabeeva<sup>1</sup>,  
D.A. Koroleva<sup>1</sup>, S.K. Kravchenko<sup>1</sup>,  
Yu.A. Chabaeva<sup>1</sup>, E.E. Zvonkov<sup>1</sup>

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

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Up to now, neither the optimal treatment regimen for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), nor poor/favorable prognostic factors for risk stratification at the disease onset have been found. The prognosis of PMBCL is determined by the depth of metabolic response by the time of treatment completion, which underlies a response-adapted strategy. Besides, PMBCL is an aggressive tumor occurring more commonly in young women of reproductive age, which requires the development of treatment strategy during pregnancy.

**AIM.** To assess the efficacy of the response-adapted strategy in PMBCL treatment based on the DA-EPOCH-R program in remission induction with drug dose escalation and without subsequent radiotherapy, if a complete metabolic response is reported by PET-CT.

**MATERIALS & METHODS.** This prospective single-center clinical trial enrolled 154 patients in the period from November 2012 to March 2023. The median age of the patients was 34 years (range 19–68 years). There were 51 (33.1 %) men and 103 (66.9 %) women, 11 of whom were at various gestational ages of pregnancy.

**RESULTS.** The response-adapted treatment was completed in all 154 patients. Overall response was 93.5 % (144/154), complete remission was 78.6 % (121/154), and partial remission was 14.9 % (23/154). Progression was reported in 6.5 %

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ответ-адаптированная терапия завершена у всех 154 пациентов. Общий ответ составил 93,5 % (144/154), полная ремиссия — 78,6 % (121/154), частичная — 14,9 % (23/154). Прогрессирование констатировано у 6,5 % (10/154) больных. При сроке наблюдения 60 мес. показатели общей выживаемости, безрецидивной выживаемости, выживаемости без прогрессирования и бессобытийной выживаемости составили 93, 98, 92 и 76 % соответственно. Медиана не достигнута. В период беременности под наблюдением до начала противоопухолевого лечения находились 11 женщин в возрасте 21–37 лет (медиана 29 лет). Срок беременности ко времени диагностики ПМВКЛ варьировал от 9 до 37 нед. (медиана 26 нед.). Иммунохимиотерапию во время беременности получали 9 женщин. На сроке беременности 27–38 нед. (медиана 34 нед.) роды состоялись у 10 пациенток; они завершились рождением 11 детей. Пороков развития у детей не наблюдали. Все женщины с диагнозом ПМВКЛ, поставленным в период беременности, и дети ко времени подготовки публикации оставались под наблюдением.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ответ-адаптированная стратегия терапии ПМВКЛ по протоколу DA-EPOCH-R с эскалацией дозы препаратов продемонстрировала высокую непосредственную и долгосрочную эффективность, а также приемлемую токсичность, что послужило основанием для отказа от лучевой терапии при условии достижения полного метаболического ответа по результатам ПЭТ-КТ. Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют сформулировать основную цель терапии агрессивных лимфом в период беременности — сохранение двух жизней. Отсутствие пороков развития у новорожденных, матери которых получали иммунохимиотерапию, служит основанием к использованию программы DA-EPOCH-R при сроке беременности более 12 нед.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, DA-EPOCH-R, высокодозная химиотерапия, аутоТГСК, ингибиторы иммунных контрольных точек, ответ-адаптированная стратегия терапии, беременность.

**Получено:** 6 февраля 2024 г.

**Принято в печать:** 5 сентября 2024 г.

*Для переписки:* Яна Константиновна Мангасарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

*Для цитирования:* Мангасарова Я.К., Абдурашидова Р.Р., Магомедова А.У. и др. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2024;17(4):335–46. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.

(10/154) of patients. With a follow-up of 60 months, the overall, disease-free, progression-free, and event-free survival rates were 93 %, 98 %, 92 %, and 76 %, respectively. The median was not reached. Prior to chemotherapy, 11 pregnant women aged 21–37 (median 29 years) had been assessed. By the time of PMBCL diagnosis, the gestational age of them varied from 9 to 37 weeks (median 26 weeks). Immunotherapy was administered to 9 women during pregnancy. At the gestational age of 27–38 weeks (median 34 weeks) delivery was reported in 10 patients who gave birth to 11 children. The children showed no malformations. All women with PMBCL diagnosed during pregnancy and all their children had been followed-up by the time of this publication.

**CONCLUSION.** The response-adapted strategy of PMBCL treatment with the DA-EPOCH-R regimen and drug dose escalation showed a high immediate and long-term efficacy as well as tolerable toxicity, which provided ground for the decision against radiotherapy, if a complete metabolic response was reported by PET-CT. The results of this trial establish the main goal of treating aggressive lymphomas during pregnancy which is saving of two lives. Delivery of newborns without malformations despite immunotherapy justifies the use of the DA-EPOCH-R program at the gestational age > 12 weeks.

**KEYWORDS:** primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, DA-EPOCH-R, high-dose chemotherapy, auto-HSCT, immune checkpoint inhibitors, response-adapted strategy of therapy, pregnancy.

**Received:** February 6, 2024

**Accepted:** September 5, 2024

*For correspondence:* Yana Konstantinovna Mangasarova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

*For citation:* Mangasarova Ya.K., Abdurashidova R.R., Magomedova A.U., et al. Response-Adapted Strategy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Single-Center Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2024;17(4):335–46. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) выделена в отдельную нозологическую форму в классификации Всемирной организации здравоохранения и составляет 2–3 % всех неходжкинских лимфом [1–3]. Частота этого варианта

лимфоидной опухоли не превышает 2 случая на 1 млн населения в год, преимущественно болеют женщины фертильного возраста (медиана 35 лет) [4]. В 7 % случаев ПМВКЛ впервые диагностируется в период беременности [5, 6].

Ко времени верификации диагноза ПМВКЛ опухоль обычно локализуется в переднем верхнем

средостении и проявляется одышкой, кашлем, болью в грудной клетке [7]. У 10 % заболевших регистрируется распространенная стадия заболевания с наличием единичных или множественных экстрамедиастинальных очагов поражения [8–10]. Сообщений о первичном поражении вещества головного мозга, лептоменингеальных оболочек в литературе нет.

Неопухолевым клеточным аналогом при ПМВКЛ является тимическая В-клетка. Морфологические, иммунофенотипические, генетические, эпигенетические характеристики имеют перекрестные общие признаки с классической лимфомой Ходжкина [11, 12]. Основной механизм патогенеза ПМВКЛ, с одной стороны, характеризуется дисрегуляцией в каноническом и неканоническом сигнальных путях NF-κB и JAK-STAT, что приводит к усилению пролиферации опухолевых клеток и нарушению реализации апоптоза. С другой стороны, существует способность опухолевых клеток ускользать от иммунного надзора за счет Т-клеточной анергии и иммунопривилегированного фенотипа вследствие нарушения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости [13–18]. Хромосомные перестройки с участием классических онкогенов, а именно реаранжировка генов *MYC*, *BCL2*, *BCL6* и мутации в гене *TP53* (*mutTP53/del17p*), для ПМВКЛ нехарактерны [15].

К настоящему времени не существует рандомизированных контролируемых исследований, определяющих оптимальный протокол терапии ПМВКЛ. Большинство протоколов демонстрирует, что включение ритуксимаба в СНОР/СНОР-подобные схемы (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) улучшает результаты терапии [19–23]. Кроме того, пациенты имели преимущества от интеграции моноклонального анти-CD20-антитела в протокол VACOP-B (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин). В своем исследовании А. Avigdor и соавт. наблюдали улучшение показателей 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении протокола R-VACOP-B по сравнению с VACOP-B — 83 и 62 % соответственно ( $p = 0,06$ ) при сопоставимых показателях 3-летней общей выживаемости [24]. Напротив, P.L. Zinzani и соавт. не отмечали преимуществ от включения моноклонального анти-CD20-антитела в протокол MACOP-B (метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин) или VACOP-B (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин) [25].

Протокол DA-EPOCH-R (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб) разработан для терапии агрессивных лимфом и имеет три важные модификации по сравнению с протоколом R-СНОР: 1) включение этопозида; 2) непрерывная инфузия этопозида, винкристина и доксорубина; 3) индивидуальная коррекция дозы этопозида, циклофосфамида и доксорубина в случае нежелательных явлений (НЯ), развившихся в предыдущем курсе химиотерапии [26]. В 2013 г. К. Dunleavy и соавт. первые оценили эффективность протокола DA-EPOCH-R и возможность отказа от лучевой терапии (ЛТ) при ПМВКЛ. Согласно полученным данным, 5-летние бессобытийная (БСВ) и общая вы-

живаемость (ОВ) составили 93 и 97 % соответственно. ЛТ с консолидирующей целью выполнили только 2/51 пациентам (4 %) [27]. Отказ от ЛТ при ПМВКЛ также продемонстрировал L. Giulino-Roth и соавт. [9]. Согласно результатам ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного оценке эффективности протокола DA-EPOCH-R у молодых взрослых ( $n = 118$ ) и детей ( $n = 38$ ), ЛТ с консолидирующей целью получили только 25/156 больных (16 %). В общей когорте пациентов 3-летние БСВ и ОВ составили 86 и 95 % соответственно [9].

Остается открытым вопрос: какая схема наиболее эффективна при ПМВКЛ? N.N. Shah и соавт. в 2018 г. опубликовали данные ретроспективного многоцентрового клинического исследования ( $n = 132$ ), в котором продемонстрировано преимущество DA-EPOCH-R перед R-СНОР ( $n = 56$ ). Частота достижения полной ремиссии составила 84 и 70 % соответственно ( $p = 0,046$ ) [28]. Эти данные не были подтверждены в недавнем ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором сравнивалась эффективность R-СНОР и DA-EPOCH-R в качестве первой линии терапии ПМВКЛ. Существенной разницы в 2-летних ВБП и ОВ между двумя протоколами не показано. Однако это было достигнуто благодаря значительно большему использованию ЛТ в группе R-СНОР (59 vs 13 %) и высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) (40 vs 0 %) [29].

К настоящему времени оптимальный протокол терапии ПМВКЛ не определен, как и не существует факторов неблагоприятного/благоприятного прогноза, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска в дебюте заболевания [9, 28, 29]. «Краеугольным камнем», определяющим прогноз ПМВКЛ, является глубина метаболического ответа на момент завершения лекарственного этапа лечения, что позволяет формировать ответ-адаптированную стратегию [30].

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность ответ-адаптированной стратегии терапии ПМВКЛ, основанной на использовании в индукции ремиссии программы DA-EPOCH-R с эскалацией дозы препаратов без последующей ЛТ при достижении полного метаболического ответа по результатам ПЭТ-КТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое клиническое исследование было проведено с ноября 2012 г. по март 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с целью определить эффективность ответ-адаптированного протокола терапии ПМВКЛ и возможности отказа от ЛТ для консолидации ремиссии. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (протокол № 289 от 30.05.2017 г.).

В исследование включено 165 пациентов. В дальнейшем 11 пациентов были исключены из анализа в связи с пересмотром диагноза на следующий: медиастинальная лимфома серой зоны, тимома, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой

Показатель	Число пациентов, n (%)
Число пациентов	154 (100)
Пол	
Мужчины	51 (33,1)
Женщины	103 (66,9)
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (19–68)
В-симптомы	13 (8,4)
Стадия по Ann Arbor	
I–II	131 (85,1)
III–IV	23 (14,9)
Статус по шкале ECOG	
0–2 балла	12 (7,8)
3–4 балла	142 (92,2)
NCCN IPI	
0–1 балл	21 (13,6)
2–3 балла	100 (64,9)
4–5 баллов	30 (19,5)
6 баллов	3 (1,9)
Экстремедиастинальные поражения	23 (14,9)
1	11 (7,1)
≥ 2	12 (7,8)
Локализация экстремедиастинальных поражений	23 (14,9)
Почки/надпочечники	12 (7,8)
Поджелудочная железа	8 (5,2)
Печень	7 (4,5)
Легкие	7 (4,5)
Кости	7 (4,5)
Яичники	5 (3,2)
Костный мозг	3 (1,9)
Желудок	3 (1,9)
Селезенка	2 (1,3)
Матка	1 (0,6)
Молочная железа	1 (0,6)
Массивное поражение («bulk»)»	148 (96,1)
Активность ЛДГ выше нормы	132 (85,7)
Лимфопения в крови	139 (90,2)
Медиана (диапазон) SUV в дебюте ПМВКЛ	19,9 (10–39)
Беременность ко времени верификации диагноза ПМВКЛ	11 (7,1)

ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа; NCCN IPI — международный прогностический индекс Национальной онкологической сети по борьбе с раком США; SUV — стандартизованный уровень накопления; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПМВКЛ — первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома.

высокой степени злокачественности «triple-hit», лимфома маргинальной зоны.

Анализ включал данные 154 пациентов. Медиана возраста составила 34 года (диапазон 19–68 лет). Мужчин было 51 (33,1 %), женщин — 103 (66,9 %). Все пациенты имели гистологически подтвержденный диагноз ПМВКЛ. Больным до начала лечения проводили базовую оценку, включавшую физикальный осмотр, лабораторные исследования, трепанобиопсию, КТ или МРТ, диагностическую спинномозговую пункцию и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн ответ-адаптированного протокола включал проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме DA-EPOCH-R (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 0;

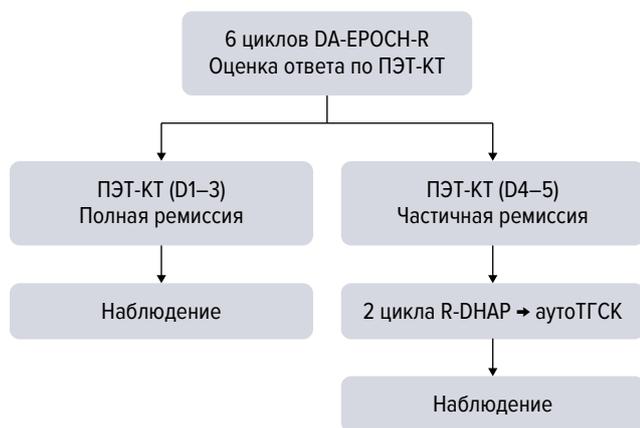
этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в непрерывная 96-часовая инфузия в 1–4-й день; доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в непрерывная 96-часовая инфузия в 1–4-й день; винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в непрерывная 96-часовая инфузия в 1–4-й день; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 5-й день; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в сутки в 1–5-й день). Дозы этопозид, доксорубина и циклофосфамида корректировали относительно предыдущего цикла в зависимости от минимального уровня показателей крови, определенных во время и после проведения цикла иммунохимиотерапии. Эффективность протокола оценивали через 3–4 нед. после завершения последнего цикла химиотерапии по результатам ПЭТ-КТ в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (Лугано, 2014) [31]. При достижении полного метаболического ответа D1–3 лечение завершали. При достижении частичного ответа D4–5 проводили два дополнительных цикла по схеме R-DHAP (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 0; дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й день; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 12-часовая инфузия в 1-й день; цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в 2 раза в сутки в 3-й день) и выполняли аутоТГСК после режима кондиционирования по схеме BEAM (кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> в/в в день –6; этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 раза в сутки в дни –5, –4, –3, –2; цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни –5, –4, –3, –2; мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в/в в день –1) или SEAM (ломустин 200 мг/м<sup>2</sup> внутрь в день –6; этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 раза в сутки в дни –5, –4, –3, –2; цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни –5, –4, –3, –2; мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в/в в день –1).

Мобилизацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполняли в межцикловой период после цикла R-DHAP. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор применяли в дозе 5–10 мкг/кг/сут. Лейкоцитаферез начинали при наличии адекватного количества клеток CD34+ в периферической крови (> 10–20/мкл). Мобилизация определялась как успешная при количестве клеток CD34+ более 2 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела реципиента, собранных за 3 или менее процедур афереза.

В случае констатации прогрессирования заболевания или отказа пациента от участия в исследовании ситуацию расценивали как неудачу лечения и больного исключали из протокола (рис. 1).

Первичной конечной точкой в исследовании был показатель общего ответа (ОО), вторичными конечными точками — полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), ОВ, ВБП, БСВ и безрецидивная выживаемость (БРВ). При расчете ОВ продолжительность жизни пациента определяли как время от 1-го дня терапии до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. При расчете БРВ продолжительность жизни определяли от времени достижения ремиссии до рецидива, ВБП — как время от начала лечения до прогрессирования, БСВ — как время от начала лечения до любого события.

Безопасность и переносимость лечения анализировали путем регистрации НЯ, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.



**Рис. 1.** Дизайн ответ-адаптированного протокола лечения пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой

DA-EPOCH-R — ритуксимаб, этопозид, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон; R-DHAP — ритуксимаб, цисплатин, дексаметазон, цитарабин; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

**Fig. 1.** The design of the response-adapted protocol for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma

DA-EPOCH-R — rituximab, etoposide, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone; R-DHAP — rituximab, cisplatin, dexamethasone, cytarabine; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПЭТ-КТ — combined positron emission tomography/computed tomography.

### Статистический анализ

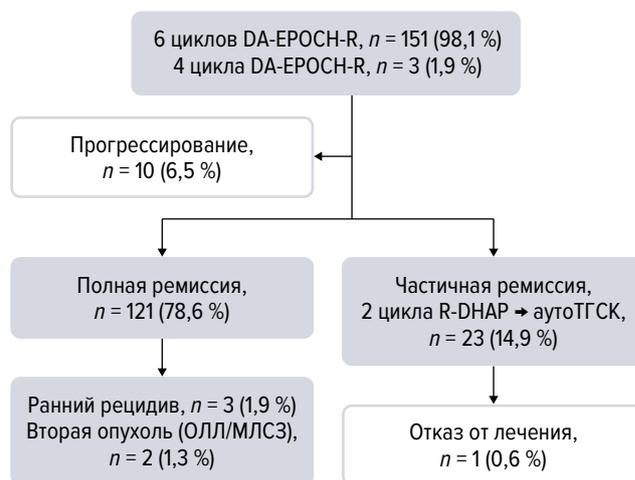
Показатели выживаемости оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана—Мейера. Для оценки влияния экстрамедиастинальных поражений на вероятность развития рецидивов выполнен регрессионный анализ. Различия БРВ представляли в виде отношения рисков (ОР) рецидивов в сравниваемых группах и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R 4.1 (США), а также оболочки RStudio. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ответ-адаптированную терапию завершили 154 пациента. ОО составил 93,5 % (144/154), прогрессирование констатировано у 10/154 больных (6,5 %).

Практически всем пациентам ( $n = 151$ ) в индукции ремиссии проводили 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме DA-EPOCH-R. Только 3 больных с исходно удаленной опухолью в средостении получили 4 цикла DA-EPOCH-R. Эскалация дозы доксорубина, этопозид, циклофосфамида на 20 % реализована у 151/154 пациентов (98 %). Медиана ступеней эскалации дозы перечисленных выше препаратов составила 4 (диапазон 2–5). Ритуксимаб не вводили 6/154 женщинам (3,9 %) с ПМВКЛ, находившимся на различных сроках беременности.

После индукции ремиссии по схеме DA-EPOCH-R ОО, ПР и ЧР составили 93,5 (144/154), 78,6 (121/154) и 14,9 % (23/154) соответственно (рис. 2).



**Рис. 2.** Распределение пациентов, включенных в ответ-адаптированный протокол терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

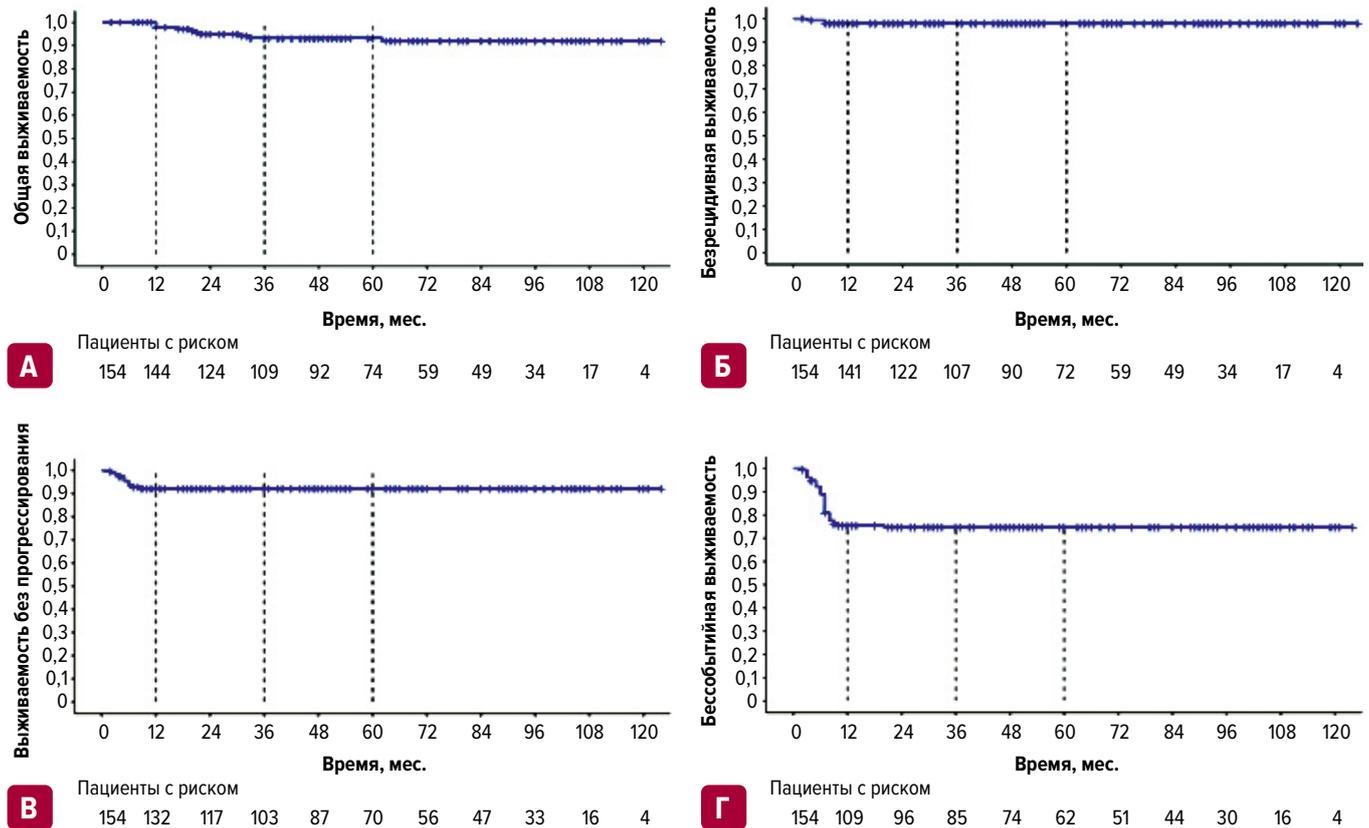
DA-EPOCH-R — ритуксимаб, этопозид, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон; R-DHAP — ритуксимаб, цисплатин, дексаметазон, цитарабин; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; МЛСЗ — медиастинальная лимфома серой зоны; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

**Fig. 2.** Distribution of patients treated with the response-adapted protocol of primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy

DA-EPOCH-R — rituximab, etoposide, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone; R-DHAP — rituximab, cisplatin, dexamethasone, cytarabine; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; МЛСЗ — mediastinal grey zone lymphoma; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia.

В группе пациентов с ЧР после DA-EPOCH-R лечение по схеме R-DHAP (2 цикла) с последующей аутоТГСК (предтрансплантационный режим кондиционирования СЕАМ или ВЕАМ) получили 22 из 23 больных. Один пациент отказался от продолжения лечения. Мобилизацию ГСК проводили после 1 ( $n = 20$ ) или 2 циклов по схеме R-DHAP ( $n = 2$ ). Медиана числа заготовленных ГСК составила  $3,44 \times 10^6$  (диапазон  $2-10,8 \times 10^6$ ) клеток CD34+/кг массы тела больного. В группе пациентов с достигнутой ЧР после индукционных циклов DA-EPOCH-R и получивших ВДХТ по схеме СЕАМ или ВЕАМ с последующей аутоТГСК неблагоприятных событий, связанных с течением ПМВКЛ (рецидив/прогрессирование), мы не наблюдали.

У 3/154 пациентов (1,9 %) после 6 циклов DA-EPOCH-R констатирован ранний рецидив с изолированным поражением ЦНС. В дальнейшем ПР достигнута у 2 больных. У 1 из них ПР зарегистрирована на фоне протокола R-DHAP с включением прокарбазина ( $100 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1 раз в сутки в 1–10-й день), леналидомида ( $25 \text{ мг/сут}$  внутрь в 1–10-й день) и ниволумаба ( $40 \text{ мг в/в}$  в 1-й день). У другого пациента ПР зафиксирована после проведения непрограммной химиотерапии (этопозид  $100 \text{ мг в/в}$  в 1, 3, 5, 7-й дни; цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в во 2-й день; дексаметазон  $40 \text{ мг в/в}$  во 2, 4, 5, 6-й дни; темозоломид  $100 \text{ мг/сут}$  внутрь в 1–10-й день; ломустин  $80 \text{ мг/сут}$  внутрь в 1-й и 3-й дни). С целью консолидации ремиссии у 1 больного выполнена аутоТГСК, режим кондиционирования ТВВ (тиотепа  $400 \text{ мг в/в}$  в день –5; кармустин  $400 \text{ мг в/в}$  в день –4; бусульфан  $4 \text{ мг/кг}$  внутрь в дни



**Рис. 3.** (А) Общая выживаемость, (Б) безрецидивная выживаемость, (В) выживаемость без прогрессирования и (Г) бессобытийная выживаемость больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой по результатам ответ-адаптированного проспективного одноцентрового клинического исследования ( $n = 154$ )

**Fig. 3.** (A) Overall survival, (B) disease-free survival, (B) progression-free survival, and (Г) event-free survival of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma as reported by the response-adapted prospective single-center clinical trial ( $n = 154$ )

-3 и -2). У 3-го пациента с поражением ЦНС смерть наступила на фоне рецидива и резистентного течения ПМВКЛ.

Прогрессирование заболевания констатировано у 10/154 больных (6,5 %), ПР достигнута у 4 из них. У 2 больных с ПР проводилось лечение по схеме ДехаВЕАМ (дексаметазон 24 мг внутрь в 1–10-й день; кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в во 2-й день; этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 4–7-й день; цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 раза в сутки в 4–7-й день; мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 3-й день) с добавлением брентуксимаба ведотина (1,8 мг/кг в/в во 2-й день) и ниволумаба (40 мг в/в в 1-й день). У 3-го и 4-го пациентов ПР достигнута после монотерапии брентуксимабом ведотином и лечения по схеме R-DHAP соответственно. С целью консолидации ремиссии заболевания у 3 из 4 больных выполнена аутоТГСК с режимом предтрансплантационного кондиционирования VEAM или SEAM. Летальный исход при первичном резистентном течении ПМВКЛ констатирован у 6 больных.

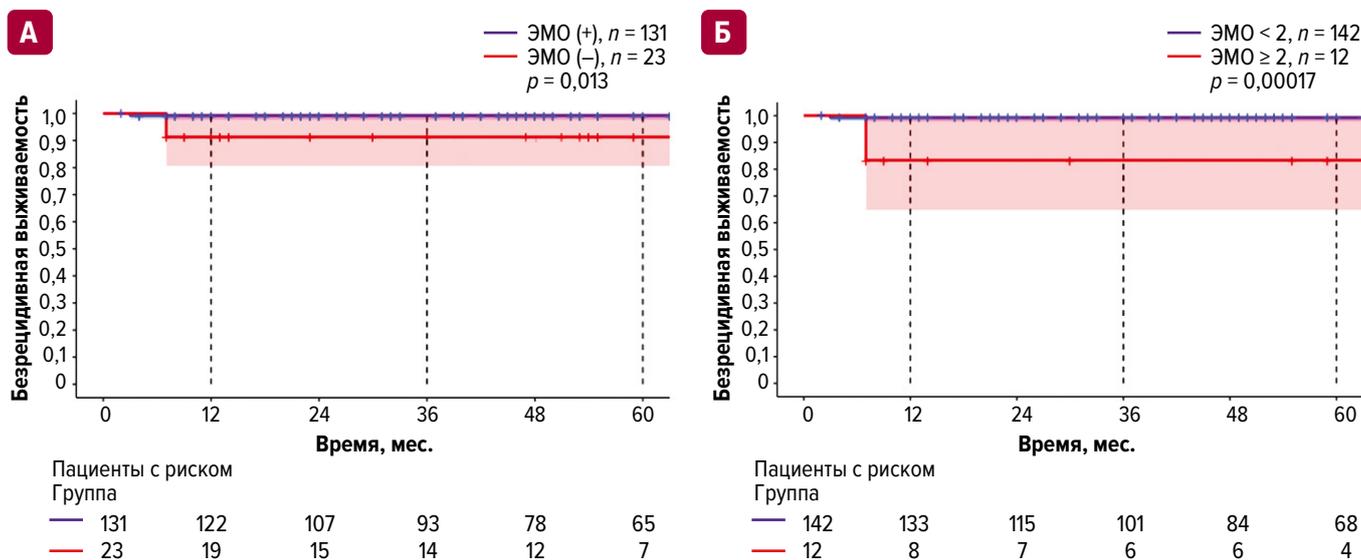
Таким образом, при медиане наблюдения 6 лет (диапазон 1–10 лет) на сроке 60 мес. показатели ОВ, БРВ, ВБП и БСВ составили 93, 98, 92 и 76 % соответственно. Медиана не достигнута (рис. 3).

В настоящем исследовании все неблагоприятные события, связанные с ПМВКЛ, можно разделить на две категории: прогрессирование, которое констатировали ко времени итоговой ПЭТ-КТ после 6 циклов DA-EPOCH-R, и ранний рецидив со вторичным поражением ЦНС. Проведен однофакторный анализ влияния на

прогноз ПМВКЛ таких параметров, как пол, активность лактатдегидрогеназы, массивное поражение («bulky»), показатель NCCN IPI, экстрамедиастинальные очаги (ЭМО)  $\geq 2$  и факт наличия ЭМО различных локализаций. Прогностически значимыми в отношении риска развития рецидивов в ЦНС оказались три параметра: наличие ЭМО  $\geq 2$ , вовлечение почек/надпочечников, вовлечение легких. Однако перечисленные факторы не оказывали влияния на показатели ОВ и ВБП. В группах пациентов с ЭМО  $\geq 2$ , поражением почек/надпочечников или легких отмечалось снижение 5-летней БРВ с 99 до 83 % (ОР 23,8; 95% ДИ 2,2–262,5;  $p = 0,009$ ), с 99 до 83 % (ОР 23,8; 95% ДИ 2,2–262,5;  $p = 0,009$ ) и с 99 до 71 % (ОР 43,2; 95% ДИ 3,9–477,5;  $p = 0,002$ ) соответственно (рис. 4 и 5).

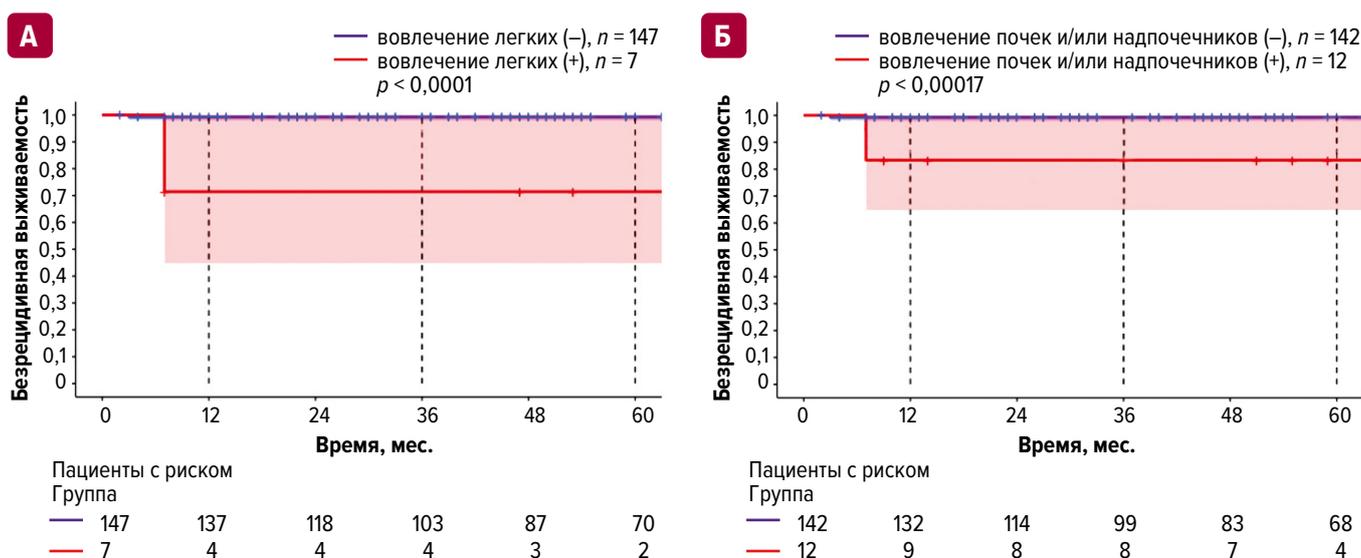
НЯ в виде гематологической токсичности III–IV степени (NCI CTCAE, v5) наблюдали в 100 % случаев как на DA-EPOCH-R, так и на R-DHAP. Наиболее частыми инфекционными осложнениями III–IV степени в группе DA-EPOCH-R были стоматит и энтероколит — у 78 (63,6 %) и 23 (14,9 %) из 154 пациентов соответственно. Перевод в отделение реанимации по причине, связанной с развитием НЯ, на всех этапах терапии, включая аутоТГСК, не потребовался ни в одном случае.

В рамках ответ-адаптированного протокола летальный исход констатирован у 9/154 больных (5,8 %). Летальность, связанная с течением ПМВКЛ, зафиксирована у 7/154 пациентов (4,5 %). Летальные исходы, не связанные с ПМВКЛ, были обусловлены



**Рис. 4.** (А, Б) Безрецидивная выживаемость больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в группах с наличием или отсутствием экстрамедиастинальных поражений  
ЭМО — экстрамедиастинальные очаги.

**Fig. 4.** (A, B) Disease-free survival of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients with and without extramediastinal lesions  
ЭМО — extramediastinal lesions.



**Рис. 5.** (А, Б) Безрецидивная выживаемость больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в группах с различными локализациями экстрамедиастинальных поражений

**Fig. 5.** (A, B) Disease-free survival of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients with various locations of extramediastinal lesions

развитием В-ОЛЛ *MLL+* и острого нарушения мозгового кровообращения у 2 больных.

ПМВКЛ впервые диагностирована в период беременности у 11/154 женщин (7,1 %), медиана возраста которых составила 29 лет (диапазон 21–37 лет). Медиана срока беременности ко времени диагностики ПМВКЛ была 26 нед. (диапазон 9–37 нед.). ПМВКЛ диагностировали у 2 женщин в I триместре беременности, у 7 — во II, у 2 — в III. Беременным в дебюте заболевания ПЭТ-КТ не выполнялась. Степень распространенности опухоли оценивали с использованием МРТ и УЗИ. У 2 женщин определена II стадия по Ann Arbor, у 9 — IV стадия. Массивное опухолевое поражение («bulky») имело место у всех 11 пациенток на разных сроках беременности.

Химиотерапия в период беременности проводилась у 9 женщин на сроке более 11 нед. (медиана 19 нед., диапазон 11–33 нед.). Ритуксимаб 6 пациенткам до родоразрешения не вводили. Медиана количества курсов химиотерапии до родов составила 4 (диапазон 1–6). В период беременности 2 пациенткам с ПМВКЛ химиотерапию не проводили. У 1 больной на сроке беременности 33 нед. после диагностической торакотомии планировалась химиотерапия, однако в связи с развитием дистресс-синдрома у плода выполнено кесарево сечение и только затем противоопухолевое лечение. Другой больной терапию по схеме DA-EPOCH-R провели после искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям на сроке 9–10 нед.

На сроке 27–38 нед. (медиана 34 нед.) у 10 из 11 пациенток беременность завершилась рождением 11 детей. У 1 женщины была дихориальная диамниотическая двойня. Грубых пороков развития у детей не выявлено. В большинстве случаев отмечалась недоношенность и морфофункциональная незрелость. У 1 пациентки роды были самостоятельными, у 9 — путем кесарева сечения. Ко времени родоразрешения у 3 женщин достигнута ПР ПМВКЛ. На дату подготовки статьи дети здоровы и развиваются соответственно возрасту. Медиана возраста составляет 5 лет и 3 мес. (диапазон 8 мес. — 10 лет).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПМВКЛ — это агрессивная злокачественная опухоль, которая наиболее часто встречается у молодых женщин детородного возраста, в связи с чем возникает потребность в разработке тактики лечения в период беременности. Ограниченное число публикаций, посвященных частоте развития осложнений у новорожденных, матери которых на разных сроках беременности получали иммунохимиотерапию, сдерживает врачей от принятия решения о проведении противоопухолевого лечения ПМВКЛ беременным в этот период [32–37]. С 2009 по 2023 г. мы наблюдали манифестацию ПМВКЛ в период беременности у 11 (7,1 %) из 154 женщин. У 9 из них терапия по схеме DA-EPOCH+/-R осуществлялась на разных сроках беременности. Отсутствие пороков развития у новорожденных, матери которых получали иммунохимиотерапию по поводу ПМВКЛ, дает основание проводить лечение по программе DA-EPOCH-R в период беременности.

Отличительная черта ПМВКЛ заключается в возможности полного излечения при условии достижения ПР в первой линии терапии [38–40]. Однако при развитии рецидивов и/или рефрактерном течении заболевания прогноз для жизни становится крайне неблагоприятным. К настоящему времени исходные клинические и/или биологические предикторы неблагоприятного прогноза не определены, что исключает риск-адаптированную стратегию терапии при ПМВКЛ. Единственным фактором, влияющим на течение заболевания, является глубина ремиссии. По этой причине в клинической практике можно выделить два основных подхода в терапии ПМВКЛ: 1) первоначальное интенсивное противоопухолевое воздействие и 2) интенсификация терапии только в группе больных с частичным ответом на первую линию терапии, т. е. реализуется ответ-адаптированная стратегия [4, 41–43].

В нашем исследовании все 22 больных с ЧР (D4–5 по ПЭТ-КТ) после индукции ремиссии по схеме DA-EPOCH-R получали ВДХТ с последующей аутоТГСК. С одной стороны, ответ-адаптированная стратегия терапии позволила нивелировать значение главного неблагоприятного прогностического фактора — отсутствия полного метаболического ответа — и достичь длительной ремиссии. Данный подход себя оправдал: в дальнейшем в этой группе мы не наблюдали рецидивов или прогрессирования ПМВКЛ. С другой сто-

роны, мы понимаем, что у части больных был ложноположительный результат ПЭТ-КТ. В проспективном исследовании IELSG-26 (International Extranodal Lymphoma Study Group) продемонстрировано, что при достижении полного метаболического ответа D1–3 по сравнению с частичным D4–5 показатели 5-летних ВБП и ОВ составили 99 vs 68 % ( $p < 0,001$ ) и 100 vs 83 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Различия наблюдались и в группах с ПЭТ-КТ D4 и D5. Частота прогрессирования в группе D4 по сравнению с D5 составила 5/24 (20,8 %) и 6/10 (60 %) соответственно [30]. С. Melani и соавт. также отметили разную прогностическую значимость ПЭТ-положительных результатов D5 и D4: 8-летние БСВ и ОВ составили 50 vs 93,3 % ( $p = 0,0003$ ) и 75 vs 95,9 % ( $p = 0,029$ ) соответственно [44]. Высокое число ложноположительных результатов в группе ПЭТ-КТ D4 при ПМВКЛ требует осторожности в принятии решений о продолжении терапии и поиска дополнительных критериев ПР. Комплексная оценка глубины противоопухолевого ответа по результатам ПЭТ-КТ и элиминации свободно циркулирующих ДНК, возможно, позволит четко определить группы пациентов для продолжения лечения или «стоп»-терапии [43, 45, 46]. В нашем исследовании ПЭТ-КТ D4 наблюдали у 14/22 пациентов (63,63 %), которые в дальнейшем получили ВДХТ саутоТГСК. Мы подозреваем, что в этой группе было высокое число ложноположительных результатов ПЭТ-КТ. Вероятно, более детальная оценка глубины ответа позволила бы ограничиться только наблюдением за больными.

Исторически интенсифицированные режимы в первой линии терапии ПМВКЛ (NHL-BFM 86/90/95, LMB2001 и FAB/LMB96) использовались в педиатрической практике [47–49]. Исследователи из Франции оценили эффективность протокола LMB2001 у 42 пациентов с медианой возраста 15 лет (диапазон 8–18 лет). Отличительная черта этого протокола заключалась в использовании метотрексата в высоких дозах, цитарабина, этопозида. 5-летние БСВ и ОВ составили 88,1 и 95,2 % соответственно. Ритуксимаб в схемы лечения включался в 50 % случаев и демонстрировал улучшение результатов терапии (5-летняя БСВ 81,0 vs 95,2 %). Однако германская группа в 2021 г. опубликовала данные, согласно которым преимуществ интенсифицированных режимов перед протоколом DA-EPOCH-R не выявлено. Исследование проводилось с 2004 по 2019 г. и включало детей, подростков ( $n = 116$ ) с ПМВКЛ, медиана возраста которых была 16 лет. В группах DA-EPOCH-R, NHL-BFM-B4 и NHL-BFM-95 5-летняя БСВ составила 84, 59 и 39 % соответственно [50].

Опыт использования интенсифицированных режимов в первой линии терапии не ограничивается только педиатрической практикой [51, 52]. J. Romejko-Jarosinska и соавт. представили результаты лечения 124 пациентов с ПМВКЛ, средний возраст которых составил 30 лет (диапазон 18–59 лет), а период наблюдения продолжался с 2004 по 2017 г. Протокол GMALL/B-ALL/NHL2002 включал 6 циклов высокодозной иммунохимиотерапии и ЛТ с консолидирующей целью. При медиане наблюдения 9 лет (диапазон 1–17 лет) 5-летние ОВ и ВБП составили 94 и 92 % соответственно. Обращает на себя внимание, что

этот протокол имел низкую эффективность в группе высокого риска по IPI: 5-летняя ОВ составила 50 % ( $p = 0,0002$ ). Смертность, связанная с лечением, была на уровне 0,8 %. Вторичные злокачественные новообразования и позднюю кардиотоксичность наблюдали у 2,4 и 2,4 % больных соответственно. У 8 (6 %) пациентов констатировали рецидивы и рефрактерное течение ПМВКЛ, однако вторичного поражения ЦНС не наблюдали [53].

В настоящее время сравнительных исследований, демонстрирующих преимущество интенсифицированных режимов перед протоколом DA-EPOCH-R, нет. В то же время, согласно некоторым публикациям, они позволяют снизить частоту вторичного поражения ЦНС [50, 53]. Вклад в высокую частоту НЯ также вносит ЛТ, которая используется с консолидирующей целью и предусмотрена в большинстве протоколов [47–59]. Исторически внедрение ЛТ было обусловлено неудовлетворительными результатами стандартных схем химиотерапии, которые не включали моноклональные анти-CD20-антитела [7].

Учитывая высокую эффективность иммунохимиотерапии и доступность ПЭТ-КТ, необходимость ЛТ широко обсуждается в мире, но консенсуса по этому вопросу пока нет. Некоторые исследовательские группы продолжают включать ЛТ в программу противоопухолевой терапии у всех пациентов с ПМВКЛ [22, 54], другие — полностью отказались от нее [27, 55–57]. Кроме того, существует опыт ограниченного использования ЛТ только в группе с частичным ответом по результатам ПЭТ-КТ [58–60]. Результаты единственного многоцентрового рандомизированного клинического исследования ELSG37 ( $n = 530$ ), в котором оценивалась роль ЛТ при ПМВКЛ, опубликованы в 2023 г. Больные после достижения ПР (D1–3 по ПЭТ-КТ) были рандомизированы в группу ЛТ ( $n = 136$ ) или наблюдения ( $n = 132$ ). При медиане наблюдения 63 мес. (диапазон 48–69 мес.) статистически значимых различий в двух группах не получено, 5-летняя ОВ составила 99 % [61].

В рамках ответ-адаптированной стратегии лечения ПМВКЛ нами продемонстрирована возможность отказа от ЛТ с консолидирующей целью. При медиане наблюдения 68 мес. (диапазон 11–125 мес.) рецидивов ПМВКЛ в переднем верхнем средостении мы не наблюдали ни в одном случае. При достижении ПР только у 3/154 больных (1,9 %) констатировали вторичное изолированное поражение вещества головного мозга в течение 1–5 мес. после завершения иммунохимиотерапии. В дальнейшем у 2 больных с поражением ЦНС достигнута ПР.

В эру ритуксимаба рецидив с вовлечением вещества головного мозга при ПМВКЛ является крайне редким событием и не превышает 2 % [62]. T.P. Vassilakopoulos и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 564 больных, провели анализ факторов, влияющих на риск вторичного поражения ЦНС, таких как схема индукционной терапии, индекс CNS-IPI, клинические и лабораторные данные. При медиане наблюдения 55 мес. изолированный рецидив в ЦНС констатирован у 8 (1,4 %) пациентов. Показано, что на частоту рецидивов статистически значимо влиял только один фактор — наличие или отсутствие вовлечения почек/надпочечников [62]. В нашем исследо-

вании поражение почек/надпочечников наблюдалось у 12/154 пациентов (7,8 %), у 2 из них в дальнейшем констатировано вторичное поражение ЦНС.

Некоторые исследователи с целью снизить частоту вторичного поражения ЦНС при агрессивных В-клеточных лимфомах рассматривают возможность использования метотрексата в высоких дозах (ВД-МТХ) [43, 63–65]. Однако последние результаты многоцентровых, в т. ч. рандомизированных клинических, исследований оказались разочаровывающими; в настоящее время метотрексат относят к категории «non benefit» в профилактике рецидивов в ЦНС [66–71]. Обсуждается включение в стандартные схемы лечения различных классов новых лекарственных средств: ингибиторов иммунных контрольных точек, иммуноконъюгатов Брутон-тирозинкиназы, иммуномодулирующих препаратов [72–75].

Уникальный патогенез ПМВКЛ, в основе которого лежит ускользание от иммунного надзора и гиперэкспрессия PD-L1/PD-L2, открывает перспективы для использования анти-PD1-ингибиторов как в первую линию, так и при рецидивах. В исследовании II фазы KEYNOTE-170 ( $n = 53$ ) использование пембролизумаба в монорежиме у больных с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ при медиане линий противоопухолевой терапии 3 (диапазон 2–8) и сроке наблюдения 48,7 мес. ВВП и ОВ составили 33,0 и 45,3 % соответственно. У всех пациентов с ПР сохранялся долгосрочный ответ без проведения аутоТГСК или иных методов терапии с консолидирующей целью [76]. Способность ингибиторов иммунных контрольных точек проникать через гематоэнцефалический барьер, возможно, позволит рассматривать данную группу лекарственных препаратов как альтернативу ВД-МТХ у пациентов с ПМВКЛ [75–77].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМВКЛ является одной из самых химиочувствительных агрессивных В-клеточных злокачественных опухолей. К настоящему времени при этой болезни достигнуты максимальные результаты в терапии. Однако остаются и нерешенные проблемы, такие как вторичное поражение ЦНС и высокое число ложноположительных результатов по данным ПЭТ-КТ [27, 42, 62]. Высокая чувствительность, но недостаточная специфичность метода ПЭТ-КТ обуславливают потребность в поиске дополнительных методов оценки глубины ответа при ПМВКЛ [30, 40]. В этом контексте мониторинг клиренса свободно циркулирующих опухолевых ДНК, вероятно, может иметь дополнительное прогностическое значение и учитываться при определении тактики ведения больного [45, 46, 78].

В качестве новых целей в лечении ПМВКЛ может выступать снижение токсичности и минимизация риска развития рецидивов в ЦНС, что требует разработки новых протоколов с включением патогенетически обоснованных препаратов. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек в первой линии при ПМВКЛ, возможно, позволит повысить эффективность стандартных схем терапии и снизить частоту вторичного поражения ЦНС [45, 46, 78].

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** A.M. Kovrigina, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом. **Концепция и дизайн:** Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, Е.Е. Звонков.

**Сбор и обработка данных:** Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова.

**Предоставление материалов исследования:** Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова.

**Анализ и интерпретация данных:** Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова.

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

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** Ya.K. Mangasarova, A.U. Magomedova, E.E. Zvonkov.

**Data collection and processing:** Ya.K. Mangasarova, R.R. Abdurashidova.

**Research materials provision:** Ya.K. Mangasarova, R.R. Abdurashidova.

**Data analysis and interpretation:** Ya.K. Mangasarova, R.R. Abdurashidova.

**Manuscript writing:** Ya.K. Mangasarova, A.U. Magomedova, E.E. Zvonkov.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from all patients.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 30.05.2017 г. (протокол № 289).

**ETHICS APPROVAL.** This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 30.05.2017 (protocol #289).

### ORCID

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

Р.Р. Абдурашидова — <https://orcid.org/0000-0002-5148-8355>

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

О.В. Марголин — <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

Е.С. Нестерова — <https://orcid.org/0000-0001-8467-2514>

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

М.О. Багова — <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Е.А. Фастова — <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Д.С. Белкина — <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

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

Н.Г. Габеева — <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Д.А. Королева — <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

С.К. Кравченко — <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Ю.А. Чабаяева — <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Е.Е. Звонков — <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–53. doi: 10.1182/blood.2022015851.
3. 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: 10.1097/0000478-199607000-00012.
4. Zhou H, Liu Q, Lu S, et al. Primary mediastinal/thymic diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on incidence and survival. *Ann Hematol*. 2023;102(7):1879–86. doi: 10.1007/s00277-023-05225-2.
5. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С. и др. Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(3):316–21. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-316-321. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Nesterova E.S., et al. Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas in Pregnancy. *Clinical oncohematology*. 2020;13(3):316–21. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-316-321. (In Russ)]
6. Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С. и др. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомам. *Акушерство и гинекология*. 2019;7:40–8. doi: 10.18565/aig.2019.7.40-48. [Shmakov R.G., Akhmedova A.I., Polushkina E.S., et al. Modern principles of pregnancy management in patients with lymphomas. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;7:40–8. doi: 10.18565/aig.2019.7.40-48. (In Russ)]
7. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*. 2002;87(12):1258–64.
8. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Ковригина А.М. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):220–6. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-220-226. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kovrigina A.M., et al. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Diagnostics of Extramediaastinal Lesions and Treatment Opportunities. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):220–6. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-220-226. (In Russ)]
9. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017;179(5):739–47. doi: 10.1111/bjh.14951.
10. Магомедова А.У., Фастова Е.А., Ковригина А.М. и др. Поражение костного мозга при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):65–8. doi: 10.17116/terarkh201789765-68. [Magomedova A.U., Fastova E.A., Kovrigina A.M., et al. Bone

marrow involvement in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(7):65–8. doi: 10.17116/terarkh201789765-68. (In Russ)]

11. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(10):2659–69. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538.

12. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J, et al. CIITA is a transcriptional coactivator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. *Genes Dev*. 2000;14(9):1156–66. doi: 10.1101/gad.14.9.1156.

13. Mottok A, Wright G, Rosenwald A, et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018;132(22):2401–5. doi: 10.1182/blood-2018-05-851154.

14. Scholl T, Mahanta SK, Strominger JL. Specific complex formation between the type II bare lymphocyte syndrome-associated transactivators CIITA and RFX5. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(12):6330–4. doi: 10.1073/pnas.94.12.6330.

15. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):3871–9. doi: 10.1182/blood-2003-06-1841.

16. Risinskaya N, Mangasarova Y, Nikulina E, et al. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3449–59. doi: 10.3390/currenco29050278.

17. Мангасарова Я.К., Мисурин А.В., Магомедова А.У. и др. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфоузлов средостения. Клиническая онкогематология. 2011;4(2):142–5. [Mangasarova Ya.K., Misyurin A.V., Magomedova A.U., et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with primary involvement of mediastinal lymph nodes. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011;4(2):142–5. (In Russ)]

18. Кузнецова С.А., Обухова Т.Н., Сурин В.Л. и др. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений CIITA у больных с первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2020;65(1):158–9. [Kuznetsova S.A., Obukhova T.N., Surin V.L., et al. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities of CIITA in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1):158–9. (In Russ)]

19. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, et al. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):359. doi: 10.1186/s12885-017-3332-3.

20. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist*. 2012;17(2):239–49. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0275.

21. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):664–70. doi: 10.1093/annonc/mdq418.

22. Xu LM, Fang H, Wang WH, et al. Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1684–90. doi: 10.3109/10428194.2012.746684.

23. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):13–24. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24. [Tumyan G.S., Zavadnova I.Z., Kichigina M.Yu., Medvedovskaya E.G. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. *Clinical oncology*. 2017;10(1):13–24. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24. (In Russ)]

24. Avigdor A, Sirotkin T, Kedmi M, et al. The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1297–304. doi: 10.1007/s00277-014-2043-y.

25. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381–5. doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.

26. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685–93. doi: 10.1182/blood.v99.8.2685.

27. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408–16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.

28. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018;180(4):534–44. doi: 10.1111/bjh.15051.

29. Malenda A, Kolkowska-Lesniak A, Pula B, et al. Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2020;104(1):59–66. doi: 10.1111/ejh.13337.

30. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemioimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1769–75. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524.

31. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin

lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

32. Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of Hematologic Malignancies: Special Considerations in Pregnant Women. *Drugs*. 2015;75(15):1725–38. doi: 10.1007/s40265-015-0464-0.

33. Perez CA, Amin J, Aguina LM, et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma during Pregnancy. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:197347. doi: 10.1155/2012/197347.

34. Lee EJ, Ahn KH, Hong SC, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(6):526–9. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.526.

35. Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):693–4. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70797-5.

36. Fiascone S, Datkhaeva I, Winer ES, Rizack T. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in pregnancy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):240–3. doi: 10.3109/10428194.2015.1049168.

37. Evens AM, Advani R, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. *Blood*. 2011;118(21):94. doi: 10.1182/blood.v118.21.94.94.

38. Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv*. 2021;5(19):3862–72. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004778.

39. Ceriani L, Martelli M, Conconi A, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from 18-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study. *Br J Haematol*. 2017;178(4):588–91. doi: 10.1111/bjh.14728.

40. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou SG, Angelopoulou MK, et al. Positron emission tomography after response to rituximab-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma: impact on outcomes and radiotherapy strategies. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2279–92. doi: 10.1007/s00277-021-04421-2.

41. De Mello CA, De Andrade VP, De Lima VC, et al. Prognostic impact of MUM1 expression by immunohistochemistry on primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(8):1495–503. doi: 10.3109/10428194.2011.573032.

42. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С. и др. Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):37–42. doi: 10.17116/terarkh201688737-42. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Nesterova E.S., et al. Therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma in accordance with the R-DA-EPOCH-21 program: The first results. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(7):37–42. doi: 10.17116/terarkh201688737-42. (In Russ)]

43. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):328–50. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350. [Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(3):328–50. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350. (In Russ)]

44. Melani C, Advani R, Roschewski M, et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica*. 2018;103(8):1337–44. doi: 10.3324/haematol.2018.192492.

45. Rivas-Delgado A, Nadeu F, Andrade-Campos M, et al. Cell-Free DNA for Genomic Analysis in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(7):1575. doi: 10.3390/diagnostics12071575.

46. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845–53. doi: 10.1200/JCO.2018.78.5246.

47. Dourthe ME, Pulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica*. 2022;107(9):2173–82. doi: 10.3324/haematol.2021.280257.

48. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1782–9. doi: 10.1200/JCO.2003.08.151.

49. Gerrard M, Waxman IM, Spoto R, et al. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood*. 2013;121(2):278–85. doi: 10.1182/blood-2012-04-422709.

50. Knorr F, Zimmermann M, Attarbaschi A, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab or intensified B-NHL therapy for pediatric primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(12):3232–5. doi: 10.3324/haematol.2021.278971.

51. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High Survival Rate in Adult Burkitt's Lymphoma/Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Mediastinal Involvement. *Blood*. 2007;110(21):518. doi: 10.1182/blood.v110.11.518.518.

52. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восемилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):50–6. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. Eight-year experience in treating aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(7):50–6. (In Russ)]

53. Romejko-Jarosinska J, Ostrowska B, Dabrowska-Iwanicka A, et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022;12(1):10551. doi: 10.1038/s41598-022-14067-3.
54. Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2019;185(3):402–9. doi: 10.1111/bjh.15731.
55. Goldschmidt N, Kleinstern G, Orevi M, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP-RICE regimen without radiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(5):1053–60. doi: 10.1007/s00280-016-3024-8.
56. Messmer M, Tsai HL, Varadhan R, et al. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(5):1261–5. doi: 10.1080/10428194.2018.1519812.
57. Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021;5(19):3862–72. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004778.
58. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood.* 2020;136(24):2803–11. doi: 10.1182/blood.2019004296.
59. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MA, et al. Single-institution experience in the treatment of primary mediastinal B cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the setting of response assessment by 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):113–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006.
60. Tai WM, Quah D, Yap SP, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factors in 41 consecutive Asian patients. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(4):604–12. doi: 10.3109/10428194.2010.550073.
61. Zucca E, Davies A, Kryachok I, et al. Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(17\_suppl):LBA7505. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA7505.
62. Vassilakopoulos TP, Panitsas F, Mellios Z, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023;41(1):97–107. doi: 10.1002/hon.3096.
63. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654–62. doi: 10.1111/bjh.13194.
64. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1072–9. doi: 10.1038/bjc.2014.405.
65. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J.* 2021;11(6):113. doi: 10.1038/s41408-021-00506-3.
66. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019;185(1):25–41. doi: 10.1111/bjh.15778.
67. Magomedova A, Kravchenko S, Misyurina A, et al. P1207: Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-MNHL-BFM-90 ± auto-HSCT programs in patients with de novo diffuse B-cell lar. *Hemisphere.* 2022;6(Suppl):1093–4. doi: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c.
68. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood.* 2022;139(16):2499–511. doi: 10.1182/blood.2021014506.
69. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood.* 2022;139(3):413–23. doi: 10.1182/blood.2021012888.
70. Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F, et al. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/DSHNL analysis. *Blood Adv.* 2023;7(15):3968–77. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008888.
71. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, et al. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2021;96(7):764–71. doi: 10.1002/ajh.26181.
72. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Галстян Г.М. и др. Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология.* 2023;68(3):398–409. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-398-409. [Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Galstyan G.M., et al. Successful treatment of relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma with central nervous system involvement. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2023;68(3):398–409. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-398-409. (In Russ)]
73. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351–63. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
74. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285–95. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
75. Wirsching HG, Weller M, Balabanov S, Roth P. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):3073. doi: 10.3390/cancers13123073.
76. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood.* 2023;142(2):141–5. doi: 10.1182/blood.2022019340.
77. Terziev D, Hutter B, Klink B, et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):115–8. doi: 10.1111/ejh.13072.
78. Smirnova S, Nikulina E, Gabeeva N, et al. Circulating free DNA analysis in Russian with primary mediastinal lymphoma EHA-2305 (poster). *HemaSphere.* 2020;4(S1):1024–5.