

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-38-50>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-38-50>

### Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы: собственные данные и обзор литературы

### Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Own Data and Literature Review

*А.В. Аракелян*<sup>1,2</sup>, *Г.С. Тумян*<sup>1</sup>, *А.А. Семенова*<sup>1</sup>,  
*М.Ю. Кичигина*<sup>1</sup>, *И.З. Заводнова*<sup>1</sup>, *Д.Н. Тупицына*<sup>1</sup>,  
*Е.В. Парамонова*<sup>1</sup>, *А.С. Антипова*<sup>1</sup>, *В.О. Шпирко*<sup>1</sup>,  
*Ю.И. Ключагина*<sup>1,2</sup>, *С.Ф. Рамазанова*<sup>1</sup>,  
*У.Г. Кошкина*<sup>1</sup>, *И.С. Монин*<sup>1</sup>, *Н.М. Золотайкина*<sup>1</sup>,  
*Г.Д. Петрова*<sup>1</sup>, *О.П. Трофимова*<sup>1</sup>, *А.С. Субботин*<sup>1</sup>,  
*М.А. Сенченко*<sup>1</sup>, *В.Ю. Кирсанов*<sup>1,2</sup>

*A.V. Arakelyan*<sup>1,2</sup>, *G.S. Tumyan*<sup>1</sup>, *A.A. Semenova*<sup>1</sup>,  
*M.Yu. Kichigina*<sup>1</sup>, *I.Z. Zavodnova*<sup>1</sup>, *D.N. Tupitsyna*<sup>1</sup>,  
*E.V. Paramonova*<sup>1</sup>, *A.S. Antipova*<sup>1</sup>, *V.O. Shpirko*<sup>1</sup>,  
*Yu.I. Klyuchagina*<sup>1,2</sup>, *S.F. Ramazanova*<sup>1</sup>,  
*U.G. Koshkina*<sup>1</sup>, *I.S. Monin*<sup>1</sup>, *N.M. Zolotaikina*<sup>1</sup>,  
*G.D. Petrova*<sup>1</sup>, *O.P. Trofimova*<sup>1</sup>, *A.S. Subbotin*<sup>1</sup>,  
*M.A. Senchenko*<sup>1</sup>, *V.Yu. Kirsanov*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

<sup>1</sup> NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

<sup>2</sup> IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

**ЦЕЛЬ.** Определить оптимальный объем противоопухолевой терапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ).

**AIM.** To determine the optimal strategy of chemotherapy for patients with relapsed/refractory (r/r) primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В основу исследования положены клинические данные 26 пациентов с р/р ПМВКЛ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 по 2024 г. Больные были в возрасте 20–48 лет (медиана 33 года), женщин — 21 (81%). У всех пациентов обнаруживалось массивное опухолевое образование в средостении (> 10 см в максимальном измерении).

**MATERIALS & METHODS.** The study is based on the clinical data from 26 patients with r/r PMBCL treated at the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 2010 to 2024. The patients were 20–48 years of age (median 33 years); there were 21 (81%) women. All patients had a bulky mediastinal tumor mass (> 10 cm in maximum dimension).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все расчеты выполнялись в объединенной группе ( $n = 26$ ), включавшей пациентов как с первично-рефрактерным течением ПМВКЛ ( $n = 21$ ), так и с рецидивами опухоли ( $n = 5$ ). Рефрактерность подтверждалась прогрессированием ПМВКЛ в срок менее 6 мес. от даты окончания первой программы терапии. Рецидивы развились в течение 2 лет после первой линии терапии. Лечение при р/р ПМВКЛ проводилось по схемам R-DHAP, R-ICE, R-BeGeV, R-B. У 24 из 26 боль-

**RESULTS.** All calculations were performed in the combined group ( $n = 26$ ) which included patients with both primary refractory PMBCL ( $n = 21$ ) and tumor relapses ( $n = 5$ ). Refractoriness was confirmed by PMBCL progressing within less than 6 months from the completion of the first therapy program. Relapses developed during 2 years after the first-line therapy. The treatment of r/r PMBCL included the R-DHAP, R-ICE, R-BeGeV, and R-B protocols. In 24 out of 26 patients, the second- or subsequent-line salvage therapy programs included immune checkpoint inhibitor (CPI; nivolumab or pembrolizumab) and immunoconjugate (brentuximab ve-

ных программы терапии «спасения» второй и последующих линий усилены добавлением препаратов из группы ингибиторов иммунных контрольных точек (CPI; ниволумаб либо пембролизумаб) и иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин, BV). CPI получали 11 (42 %) пациентов, CPI + BV — 13 (50 %). При медиане наблюдения 28 мес. в целом по группе пациентов с р/р ПМВКЛ ( $n = 26$ ) 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 41,7 % (медиана 14 мес.), а 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 73,7 % (медиана не достигнута). Лучевая терапия (ЛТ) применена у 11 (42 %) больных. 3-летняя ВБП в группе с ЛТ составила 72,7 %, ОВ — 100 %; в группе без ЛТ эти показатели оказались равными 20,3 и 56,3 % соответственно. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) выполнена у 12 (46 %) пациентов. В группе с аутоТГСК 3-летняя ОВ составила 100 %, а в группе без таковой — 51 %.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящем исследовании продемонстрировано, что добавление новых лекарственных препаратов, в частности CPI ± BV, к режимам «спасения» второй и последующих линий позволяет при р/р ПМВКЛ преодолеть первичную рефрактерность опухоли и нивелировать этот чрезвычайно неблагоприятный прогностический фактор. Высокодозная химиотерапия (кондиционирование) с последующей аутоТГСК отчетливо связана с лучшими показателями долгосрочной выживаемости. 12 пациентов с выполненной аутоТГСК ко времени подготовки настоящей публикации оставались под наблюдением без признаков опухоли. В тех случаях, когда ЛТ по разным причинам не проводилась на первоначальном этапе, при р/р ПМВКЛ именно облучение средостения имеет принципиально важное прогностически благоприятное значение и сопровождается существенным улучшением показателей ВБП и ОВ. В целом объем противоопухолевой терапии у пациентов с р/р ПМВКЛ включает известные режимы терапии «спасения» с добавлением CPI ± BV, а также аутоТГСК и ЛТ по показаниям.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, рецидив, рефрактерное течение, иммунохимиотерапия, лучевая терапия, аутоТГСК.

**Получено:** 21 июня 2024 г.

**Принято в печать:** 1 декабря 2024 г.

*Для переписки:* Арман Вачаканович Аракелян, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(916)738-80-69; e-mail: arman.ru95@gmail.com

*Для цитирования:* Аракелян А.В., Тумян Г.С., Семенова А.А. и др. Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы: собственные данные и обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2025;18(1):38–50. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-38-50.

dotin, BV) boosts. CPIs were received by 11 (42 %) patients, and CPI + BV were administered to 13 (50 %) patients. With the follow-up median of 28 months in the total group of r/r PMBCL patients ( $n = 26$ ), the 3-year progression-free survival (PFS) was 41.7 % (median 14 months), whereas the 3-year overall survival (OS) was 73.7 % (median not reached). Radiotherapy (RT) was administered to 11 (42 %) patients. The RT recipients showed the 3-year PFS of 72.7 % and OS of 100 % as compared to non-recipients with 20.3 % and 56.3 %, respectively. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 12 (46 %) patients. Auto-HSCT recipients showed the 3-year OS of 100 % as compared to non-recipients with 51 %.

**CONCLUSION.** This study demonstrated that new drugs, in particular CPI ± BV, added to the second- and subsequent-line salvage therapy protocols in r/r PMBCL can be used to overcome the primary tumor refractoriness and neutralize this extremely unfavorable factor. High-dose chemotherapy (conditioning) with subsequent auto-HSCT is clearly associated with the best long-term survival rates. By the time of drafting this paper, 12 followed-up auto-HSCT recipients remained tumor-free. In cases of RT infeasibility at the initial stage, it was mediastinal radiation in the therapy for r/r PMBCL which showed its crucial prognostically favorable value and led to considerable improvement of PFS and OS rates. In general, the capacity of chemotherapy for patients with r/r PMBCL includes CPI ± BV-boosted salvage therapy protocols as well as added auto-HSCT and RT.

**KEYWORDS:** primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, relapse, refractoriness, immunochemotherapy, radiotherapy, auto-HSCT.

**Received:** June 21, 2024

**Accepted:** December 1, 2024

*For correspondence:* Arman Vachakanovich Arakelyan, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(916)738-80-69; e-mail: arman.ru95@gmail.com

*For citation:* Arakelyan A.V., Tumyan G.S., Semenova A.A., et al. Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Own Data and Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(1):38–50. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-38-50.

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — это агрессивная экстранодальная лимфоидная опухоль, которая

происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса. Несмотря на то что ПМВКЛ впервые описана как самостоятельный вариант злокачественного лимфоидного заболевания еще в 1972 г. [1], а в 2001 г. включена в классификацию опухолей

кровотворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2], наше понимание заболевания продолжает совершенствоваться по мере накопления новых данных по биологии опухоли. Хотя и первоначально ПМВКЛ классифицировалась как подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) с особенностями локализации в пределах переднего верхнего средостения, в настоящее время достоверно установлено, что биологически эта опухоль значительно отличается от ДВКЛ и в то же время по профилю экспрессии генов имеет большое сходство с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) [3, 4].

Применение антрациклин-содержащих режимов в комбинации с ритуксимабом (R-СНОР, dose-adjusted EPOCH-R и др.) с или без последующей консолидирующей лучевой терапией (ЛТ) позволяет получить удовлетворительные результаты у большинства пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ. Согласно данным ряда проспективных и ретроспективных исследований, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) больных составляют 80–93 и 84–98 % соответственно [5–9].

Несмотря на впечатляющие результаты терапии в первой линии, эффективность лечения пациентов с первично-рефрактерным течением или рецидивами ПМВКЛ остается неудовлетворительной. Как и при многих других агрессивных неходжкинских лимфомах, в таких клинических ситуациях режимы «спасения» с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) остаются стандартом у молодых и пациентов с сохранным соматическим статусом. К сожалению, у значительной части этих больных опухоль оказывается рефрактерной к различным режимам второй линии. Принимая во внимание иммуноморфологические и молекулярно-биологические особенности ПМВКЛ, основные усилия исследователей направлены на изучение новых лекарственных препаратов и клеточных продуктов, способных улучшить противоопухолевый ответ у этой сложной категории пациентов с рецидивами и рефрактерным течением (р/р) ПМВКЛ. К ним относятся прежде всего иммуноконъюгаты (брентуксимаб ведотин — BV), ингибиторы иммунных контрольных точек (CPI), а также их комбинации, биспецифические антитела (BsAb), CAR T-клеточные продукты.

До настоящего времени р/р ПМВКЛ представляет собой серьезную и актуальную клиническую проблему в онкогематологии, которая требует решения и дальнейшего изучения.

**Цель настоящего исследования** — определить оптимальный объем противоопухолевой терапии у пациентов с р/р ПМВКЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 по 2024 г. В основу работы положены клинические данные 26 больных с р/р ПМВКЛ. Пациенты были в возрасте 20–48 лет (медиана

33 года), большинство из них — лица женского пола ( $n = 21$ ; 81 %). У всех больных при первичном обращении диагноз подтвержден иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Обследование включало физикальный осмотр и весь комплекс необходимых лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. На этапе первичной диагностики у всех пациентов имело место массивное опухолевое образование в средостении ( $> 10$  см в максимальном измерении), у 20 (77 %) — заболевание дебютировало с признаками синдрома компрессии верхней полой вены. Ко времени первичной диагностики у 11 (42 %) из 26 больных была локальная стадия болезни в пределах переднего верхнего средостения. У 6 из них подтверждено изолированное поражение легочной ткани II–III стадии. У 15 (58 %) из 26 пациентов с самого начала определялся распространенный опухолевый процесс с вовлечением различных органов и тканей, чаще всего легких ( $n = 7$ ), почек ( $n = 4$ ), надпочечников ( $n = 3$ ). Необходимо отметить, что анализируемая группа больных с р/р ПМВКЛ явно отличалась от общей популяции пациентов более агрессивным течением заболевания. Это проявлялось повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у всех 26 пациентов, наличием симптомов интоксикации у 20 (77 %) из них. На этапе первичной диагностики группу высокого риска раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу, скорректированному по возрасту (aaIPI), составили 12 (46 %) из 26 больных.

В качестве первой линии терапии пациенты получали различные антрациклин-содержащие режимы. Наиболее часто использовалась комбинация R-DA-EPOCH ( $n = 19$ ; 73 %), значительно реже — R-СНОР ( $n = 3$ ; 11,5 %); 1 (4 %) больная получила лечение по программе R-МАСОР-В. У 3 пациентов первоначально была диагностирована кЛХ и проведено лечение по схеме ВЕАСОРР-14. У 2 из этих 3 больных при рецидивах заболевания выполнена повторная биопсия, пересмотрены предыдущие гистологические препараты и диагноз был скорректирован на ПМВКЛ. У третьего больного в дебюте диагностирована кЛХ, а при рецидиве — ПМВКЛ. С целью консолидации первой полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) 7 (27 %) пациентам проводилась ЛТ на область средостения (разовая очаговая доза 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30–36 Гр).

Для оценки эффективности лечения по завершении лекарственного этапа всем больным выполнялась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ). Результаты ПЭТ-КТ считались отрицательными в случае отсутствия метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленных при первичном обследовании пациентов еще до начала лечения (соответствует критерию Deauville [DC] 1–3 балла). Результаты с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (DC 4–5 баллов) трактовались как ПЭТ-положительные.

Общий ответ после завершения первой линии терапии составил 31 % ( $n = 8$ ). Только у 3 из 8 больных

**Таблица 1.** Характеристика пациентов в дебюте ПМВКЛ ( $n = 26$ )

Показатель	Число пациентов
Соотношение женщин/мужчин	21 (81 %)/5 (19 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	33 (20–48)
Стадия	
II–IIIE	11 (42 %)
III–IV	15 (58 %)
Наличие В-симптомов	20 (77 %)
Массивная опухоль в средостении (> 10 см)	26 (100 %)
Синдром компрессии ВПВ	20 (77 %)
Повышение ЛДГ	26 (100 %)
Оценка по системе aaPI	
0–1 балл — низкий риск	5 (19 %)
2 балла — промежуточный риск	9 (35 %)
3 балла — высокий риск	12 (46 %)
Режимы первой линии терапии	
R-DA-EPOCH	19 (73 %)
R-CHOP	3 (11,5 %)
R-MACOP-B	1 (4,0 %)
BEACOPP-14	3 (11,5 %)
ЛТ в составе первой линии	7 (27 %)
ПЭТ-КТ после первой линии терапии	
DC 1–3 балла	3 (12 %)
DC 4 балла	5 (19 %)
DC 5 баллов	18 (69 %)
<b>Рефрактерное течение:</b> прогрессирование опухоли в срок < 6 мес. от даты окончания первой линии терапии	21 (81 %)
<b>Рецидивы:</b> длительность ПР и ЧР ≥ 6 мес. от даты окончания первой линии терапии	5 (19 %)

aaPI — международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту; В-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; DC — критерий Deauville (по 5-балльной шкале Deauville); ВПВ — верхняя полая вена; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; ПР — полная ремиссия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ЧР — частичная ремиссия.

был достигнут полный метаболический ответ, соответствующий DC 1–3 балла. Таким образом, рассматривая популяцию больных с р/р ПМВКЛ, включенных в настоящее исследование, необходимо особо подчеркнуть, что из 26 пациентов только 5 (19 %) сохраняли полный или частичный противоопухолевый ответ более 6 мес. от даты окончания первичного лечения. У 21 (81 %) больного констатировано первично-рефрактерное течение ПМВКЛ со сроком прогрессирования менее 6 мес. от окончания программы первой линии терапии. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

В настоящем исследовании в качестве конечных точек выступали показатель общего ответа после первого режима терапии «спасения» у больных с р/р ПМВКЛ, количество нежелательных явлений (НЯ), показатели ВБП и ОВ. Эффект оценивался в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (IWG, 2014). Результаты противоопухолевой терапии у всех 26 пациентов с р/р ПМВКЛ определялись по данным промежуточной ПЭТ-КТ после 2–3 циклов терапии «спасения» (интенсивные схемы второй и последующих линий). Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых опреде-

ляли в соответствии с общими терминологическими критериями НЯ Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0.

Следует подчеркнуть, что все расчеты в настоящем исследовании выполнялись в общей группе ( $n = 26$ ), включавшей пациентов как с первично-рефрактерным течением ПМВКЛ ( $n = 21$ ), так и с рецидивами опухоли ( $n = 5$ ). Рефрактерное течение болезни подтверждалось прогрессированием ПМВКЛ в срок менее 6 мес. от даты окончания первой программы терапии. Рецидивы развились в течение 2 лет в срок 10–22 мес. после завершения первой линии терапии по схеме R-DA-EPOCH.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов настоящей работы проводилась с применением пакета программ SPSS и собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия  $\chi^2$ . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана—Мейера. При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от начала лечения р/р ПМВКЛ до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии р/р ПМВКЛ до следующего прогрессирования, повторного рецидива или смерти по любой причине. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями aaPI ко времени констатации первичной рефрактерности или диагностики рецидива ПМВКЛ группу низкого риска составили 11 (43 %) пациентов, промежуточного — 11 (43 %), высокого — 4 (14 %). Принимая во внимание возраст и соматический статус, все пациенты рассматривались как кандидаты на проведение ВДХТ с последующей аутоТГСК при условии достижения стойкого противоопухолевого ответа. Программы терапии «спасения» при констатации первичной рефрактерности и диагностике рецидивов ПМВКЛ в анализируемой группе различались. Большинство ( $n = 20$ , 77 %) получали платиносодержащие режимы (R-DHAP — 10, R-ICE — 10), 3 (11 %) больным проводилось лечение по схеме R-BeGeV, 1 (4 %) — по схеме R-V. У 2 (8 %) пациентов с вовлечением ЦНС программы противоопухолевого лечения на основе высоких доз метотрексата включали также прокарбазин, темозоломид, преднизолон, ниволумаб.

Противоопухолевое лечение второй и последующих линий у большей части пациентов с р/р ПМВКЛ ( $n = 24$ ) было усилено добавлением новых препаратов, обладающих доказанной активностью при ПМВКЛ. CPI (ниволумаб или пембролизумаб) получали 11 (42 %) пациентов. У 13 (50 %) больных режимы химиотерапии комбинировались с одним из перечисленных выше таргетных препаратов из группы CPI и BV из группы иммуноконъюгатов. Следует особо

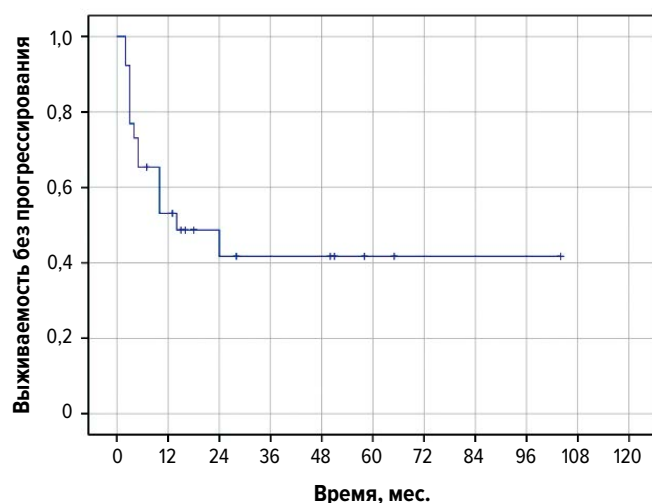
**Таблица 2.** Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ ( $n = 26$ )

Показатель	Число пациентов
Стадия	
II–IIЕ	10 (38,5 %)
III–IV	16 (61,5 %)
Экстранодальные поражения	20 (78,0 %)
Наличие В-симптомов	4 (15,0 %)
Повышение ЛДГ	16 (61,5 %)
Оценка по системе aalPI	
0–1 балл — низкий риск	11 (42,5 %)
2 балла — промежуточный риск	11 (42,5 %)
3 балла — высокий риск	4 (15,0 %)
Новые препараты	
Ниволумаб/пембролизумаб (CPI)	11 (42,0 %)
CPI + BV	13 (50,0 %)
Медиана (диапазон) линий терапии	2 (1–7)
Только одна линия терапии «спасения»	12 (46,0 %)
ЛТ в составе лечения	11 (42,0 %)
ВДХТ с аутоТГСК	13 (50,0 %)

aalPI — международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту; BV — брентуксимаб ведотин; CPI — ингибиторы иммунных контрольных точек; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.

подчеркнуть, что только один таргетный препарат (ниволумаб или пембролизумаб) применялся у пациентов, которые ответили на данное лечение. В то же время добавление комбинации CPI + BV к режимам «спасения» использовалось в случаях дальнейшего прогрессирования заболевания.

У 6 больных в рамках программы раннего доступа при прогрессировании опухоли после 3 и более линий терапии применялось БсАт CD20хCD3 (глофитамаб). У 3 из 6 больных получена ПР длительностью 31+, 61+ и 63+ мес. Одной пациентке в дальнейшем с успехом выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ ( $n = 26$ ; медиана 14 мес.)

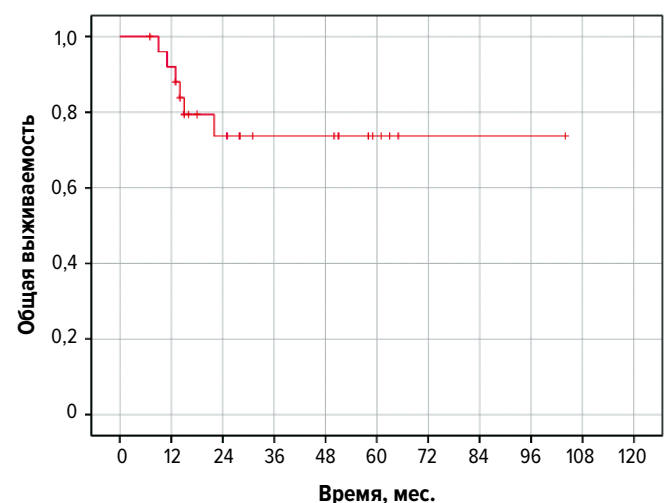
**Fig. 1.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory PMBCL ( $n = 26$ ; median 14 months)

Результаты противоопухолевого лечения при констатации первичной рефрактерности или диагностике рецидивов ПМВКЛ были оценены по данным ПЭТ-КТ после 2–3 циклов терапии «спасения». Лечение оказалось эффективным у 17 (65 %) из 26 пациентов, причем у 11 (42 %) из них был достигнут полный метаболический ответ. Пациенты, у которых результаты первого режима терапии «спасения» при р/р ПМВКЛ были признаны неудовлетворительными, продолжили лечение с применением других схем (до 7, медиана 2). ЛТ применена у 11 (42 %) из 26 больных.

У 15 (58 %) пациентов с р/р ПМВКЛ при достижении противоопухолевого ответа выполнены стандартная химиомобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В среднем было заготовлено  $3,7 \times 10^6$ /кг клеток CD34+ (диапазон  $2,45$ – $11,3 \times 10^6$ /кг), достаточных для проведения одной трансплантации. Собственно ВДХТ (кондиционирование) с последующей аутоТГСК выполнена у 12 (46 %) больных. Общая характеристика и методы лечения больных с р/р ПМВКЛ представлены в табл. 2.

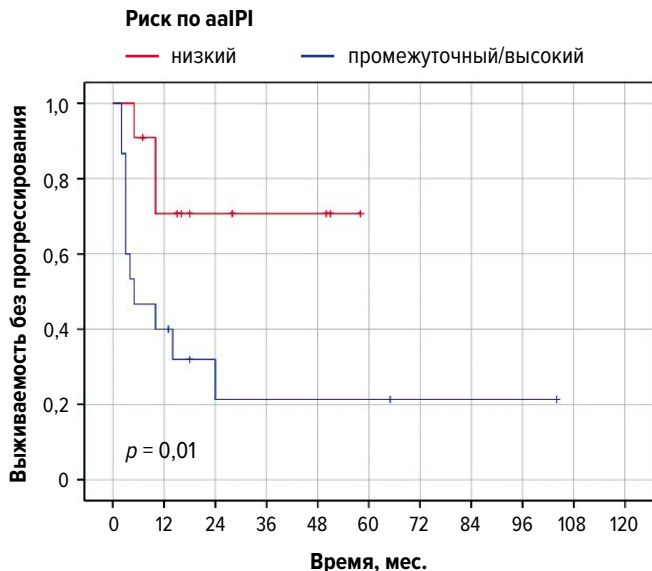
При медиане наблюдения 28 мес. в целом по группе ( $n = 26$ ) 3-летняя ВВП составила 41,7 % (медиана 14 мес.), а 3-летняя ОВ — 73,7 % (медиана не достигнута) (рис. 1 и 2).

Наиболее частым осложнением при лечении больных с р/р ПМВКЛ была гематологическая токсичность (нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени). Поскольку токсичность различных режимов «спасения» типа R-DHAP или R-ICE уже давно известна и описана, мы сочли возможным рассмотреть только иммуноопосредованные осложнения, связанные с применением CPI. Так, у 1 больной на фоне комбинации ниволумаба с режимом R-BeGeV развились пневмонит II степени, колит III–IV степени тяжести, потребовавшие отмены противоопухолевой терапии. У другой пациентки на фоне терапии, включавшей ниволумаб и препараты, предусмотренные в режиме R-DHAP, отмечена кожная токсичность II степени в виде многоформной эксудативной эритемы. При этом ни у одного больного не наблюдались симптомы



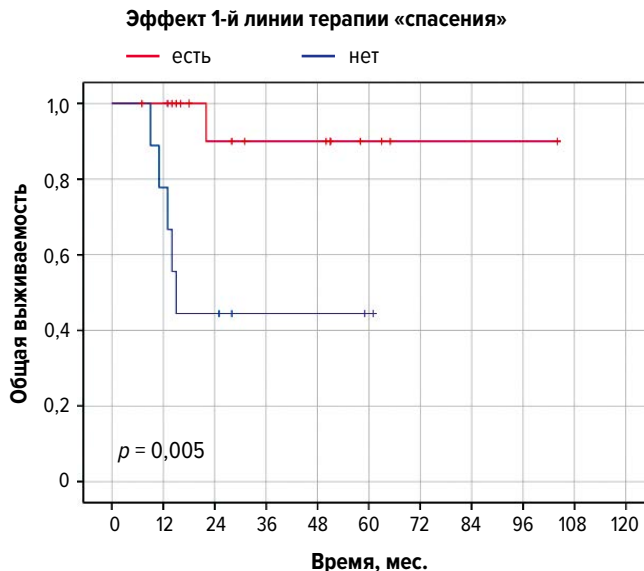
**Рис. 2.** Общая выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ ( $n = 26$ ; медиана не достигнута)

**Fig. 2.** Overall survival of patients with relapsed/refractory PMBCL ( $n = 26$ ; median not reached)



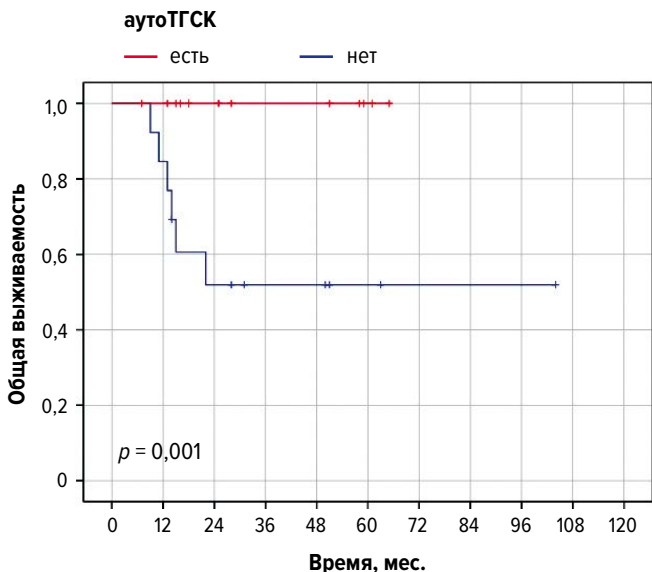
**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с низким ( $n = 11$ ) и промежуточным/высоким ( $n = 15$ ) риском по системе aalPI

**Fig. 3.** Progression-free survival of low ( $n = 11$ ) and intermediate/high ( $n = 15$ ) aalPI risk patients with relapsed/refractory PMBCL



**Рис. 4.** Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с ПР/ЧР ( $n = 19$ ) и стабилизацией/прогрессированием ( $n = 7$ ) после первого режима терапии «спасения»

**Fig. 4.** Overall survival of patients with relapsed/refractory PMBCL with CR/PR ( $n = 19$ ) and stable/progressing disease ( $n = 7$ ) after the first salvage therapy protocol



**Рис. 5.** Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с аутоТГСК ( $n = 12$ ) и без таковой ( $n = 13$ )

**Fig. 5.** Overall survival of patients with relapsed/refractory PMBCL with ( $n = 12$ ) and without auto-HSCT ( $n = 13$ )

сердечно-сосудистой, эндокринной, почечной, скелетно-мышечной или неврологической токсичности.

В настоящей работе анализу подвергнуто прогностическое значение различных факторов с точки зрения их влияния на непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения. Оказалось, что пол, стадия заболевания, наличие экстранодальных поражений, повышение уровня ЛДГ, наличие или отсутствие симптомов интоксикации ко времени начала лечения при р/р ПМВКЛ не отражались на непосредственной его эффективности. Вместе с тем

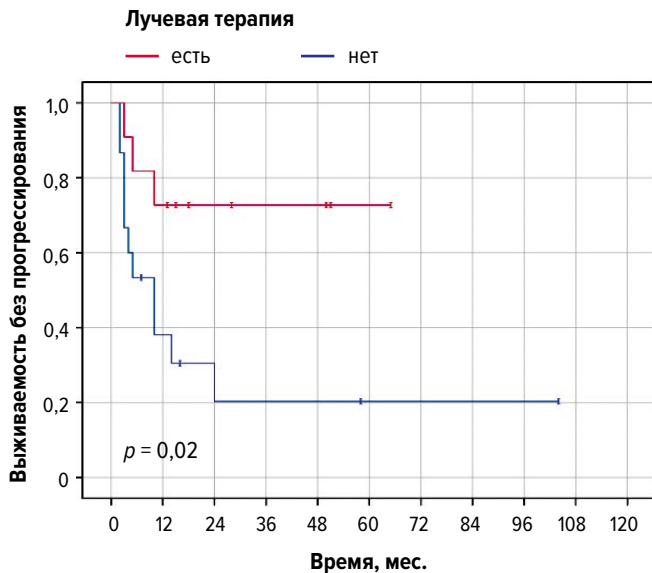
у больных с р/р ПМВКЛ из группы промежуточного/высокого риска в соответствии с aalPI отмечался худший ответ на первый режим терапии «спасения». Так, 3-летняя ВБП у больных с низким риском по aalPI составила 70,7 vs 21,3 % в объединенной группе промежуточного/высокого риска (рис. 3;  $p = 0,01$ ).

При р/р ПМВКЛ результаты первого режима терапии «спасения» оказались определяющими в дальнейшей судьбе больных. Так, при достижении противоопухолевого ответа 3-летняя ОВ составила 90 vs 44 % в случае дальнейшего прогрессирования заболевания, даже несмотря на продолжение различных циклов иммунохимиотерапии с использованием новых препаратов (рис. 4;  $p = 0,005$ ).

Важное значение для долгосрочной выживаемости больных с р/р ПМВКЛ имела консолидация полученного противоопухолевого ответа путем ВДХТ с последующей аутоТГСК. Если больных по каким-то причинам не удалось подвести к аутоТГСК, то 3-летняя ОВ составила лишь 51 %. В то же время этот показатель в группе пациентов с аутоТГСК был 100 % (рис. 5;  $p = 0,001$ ).

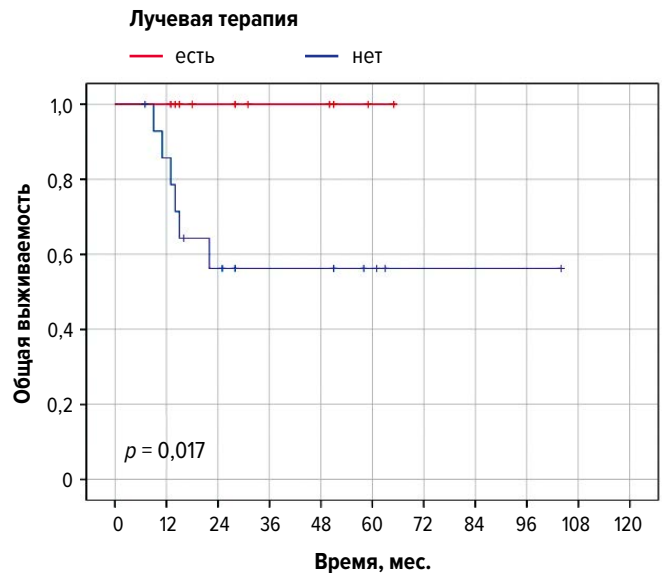
Следует отметить, что аутоТГСК была выполнена у 8 пациентов, получивших только одну линию терапии «спасения». Кроме того, дополнительно 4 больных удалось подвести к аутоТГСК после дальнейшей смены режимов иммунохимиотерапии.

ЛТ является важным компонентом комбинированного лечения ПМВКЛ. Нами показано, что облучение средостения в тех случаях, когда ЛТ не выполнялась на первом этапе, имеет прогностически благоприятное значение. Действительно, применение ЛТ статистически значимо ассоциировалось с лучшими показателями как 3-летней ВБП, равной 72,7 vs 20,3 % (рис. 6;  $p = 0,02$ ), так и 3-летней ОВ — 100 vs 56,3 % соответственно (рис. 7;  $p = 0,017$ ).



**Рис. 6.** Выживаемость без прогрессирования при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией ( $n = 11$ ) и без таковой ( $n = 15$ )

**Fig. 6.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory PMBCL with ( $n = 11$ ) and without radiotherapy ( $n = 15$ )



**Рис. 7.** Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией ( $n = 11$ ) и без таковой ( $n = 15$ )

**Fig. 7.** Overall survival of patients with relapsed/refractory PMBCL with ( $n = 11$ ) and without radiotherapy ( $n = 15$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПМВКЛ относится к первичным экстранодальным опухолям, чаще встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местно-распространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Использование интенсивных антрациклин-содержащих режимов позволяет получить удовлетворительные результаты примерно у 80–85 % больных с впервые диагностированной ПМВКЛ. Вместе с тем заболевание отличается высокой частотой рефрактерности ко второй и последующим линиям терапии. Кроме того, нередко развиваются рецидивы.

### Трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток

По данным ретроспективного исследования канадских ученых из Princess Margaret Hospital, в которое было включено 37 пациентов с р/р ПМВКЛ, общий ответ (ОО) на первый режим терапии «спасения» не превышал 25 %, а 2-летняя ОВ после констатации рецидива или рефрактерного течения заболевания была всего 15 % [10]. В то же время у пациентов с р/р ПМВКЛ, которым удалось выполнить аутоТГСК, 2-летние ВБП и ОВ составили 57 и 67 % соответственно. Следует отметить, что практически все пациенты в этом исследовании получали в качестве первой линии терапии режим СНОР без включения ритуксимаба (36 из 37 пациентов).

Уже позднее многоцентровое ретроспективное исследование Т. Аоки и соавт. [11] включало данные 44 пациентов с р/р ПМВКЛ. В этой работе вне зависимости от ответа на терапию «спасения» всем больным выполнялась аутоТГСК. ОО составил 77 %, ПР — 64 %; 4-летние ВБП и ОВ равнялись 61 и 70 % соответственно. Совершенно ожидаемо, что пациенты с химиорефрактерностью ( $n = 13$ ) имели значительно худшие показатели выживаемости по сравнению с теми, у кого опухоль сохраняла чувствительность к химиотерапии: 4-летняя ОВ составила 80 vs 50 % соответственно ( $p = 0,018$ ).

Сходные данные опубликованы исследователями из Memorial Sloan Kettering Cancer Center [12], ретроспективно изучившими результаты лечения 60 пациентов с р/р ПМВКЛ. Большинство больных получали режимы ICE (33 %) и R-ICE (48 %). ЛТ в качестве компонента терапии «спасения» проведена всем пациентам (90 % до аутоТГСК), за исключением 6 больных, которые ранее уже проходили облучение. До собственно этапа аутоТГСК доведен 51 (85 %) пациент, из них у 38 была констатирована химиочувствительность опухоли (23 — ПР, 15 — ЧР). Только 2 из 13 пациентов, которые оказались рефрактерными к терапии «спасения», оставались под наблюдением ко времени оценки эффекта. При медиане наблюдения 4,8 года 3-летние ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) во всей группе пациентов составили 61 и 57 % соответственно, в случае же выполнения аутоТГСК — 68 и 65 % соответственно.

Эти данные согласуются с ретроспективным исследованием коллег из Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ), в котором изучалась роль аутоТГСК при р/р ПМВКЛ [13]. В анализ включена информация о 44 пациентах, которым выполнена аутоТГСК при достижении ответа на режимы второй линии, а также о 24 больных при химиорефрактерном статусе болезни после терапии «спасения» [13]. При медиане наблюдения 5 лет получены следующие данные: 3-летние ВБП и ОВ составили 64 и 85 % соответственно в группе больных с химиочувствительным рецидивом, 39 и 41 % соот-

ветственно у пациентов, болезнь которых сохраняла рефрактерность ко второй линии терапии.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что проведение аутоТГСК при химиочувствительной р/р ПМВКЛ позволяет достичь приемлемых показателей ОВ и ВБП. Однако те пациенты, которые не ответили на режимы терапии «спасения» или не являются кандидатами на аутоТГСК, имеют крайне неблагоприятный прогноз.

### **Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

Большинство данных об эффективности аллоТГСК при р/р ПМВКЛ получено из исследований, посвященных ДВКЛ [14–16]. Однако ученые из США представили многоцентровое исследование, в которое было включено 28 пациентов только с р/р ПМВКЛ (у 20 из них ранее была выполнена аутоТГСК) [17]. У больных с достигнутой ПР или ЧР перед аллоТГСК 2-летние ВБП и ОВ составили 50 и 58 %, 5-летние ВБП и ОВ — 44 и 58 % соответственно. Все пациенты с рефрактерностью к предтрансплантационной терапии умерли к 2 годам наблюдения.

В исследование коллег из Японского общества по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (JSHCT) было включено 23 пациента с р/р ПМВКЛ, которым провели аллоТГСК [18]. Всем больным ранее выполнена аутоТГСК. При медиане наблюдения 37,2 мес. 3-летние ВБП и ОВ составили 32,6 и 48,8 % соответственно. Следует отметить, что у 6 из 15 больных, рефрактерных к проводимой ранее химиотерапии, после выполнения аллоТГСК удалось достичь ПР (у 3 из этих 6 пациентов на момент анализа отсутствовали признаки рецидива опухоли). Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) II–IV степени развилась у 11 пациентов, а хроническая РТПХ — у 3.

Аналогичные результаты опубликованы в недавнем исследовании В. Le Calvez и соавт., включавшем 33 больных с р/р ПМВКЛ, которым выполнена аллоТГСК в центрах Франции и Бельгии [19]. Из них 20 (61 %) пациентов имели в анамнезе аутоТГСК. При медиане наблюдения 78 мес. 5-летние ВБП и ОВ составили 43 и 44 % соответственно, при этом кривые выживаемости вышли на плато после 4 лет наблюдения. Таким образом, аллоТГСК является важной опцией лечения пациентов с рецидивами после аутоТГСК. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической значимости и оптимальной последовательности применения аллоТГСК в эпоху CAR T-клеточной и иммунотерапии.

### **Брентуксимаб ведотин**

Принимая во внимание иммуноморфологические и генетические особенности ПМВКЛ, основные усилия исследователей направлены на изучение различных лекарственных препаратов и клеточных продуктов, которые позволили бы улучшить противоопухолевый ответ у этой сложной категории больных. К ним относятся иммуноконъюгаты (BV), CPI, а также их комбинация, БсАт, CAR T-клеточные продукты.

Брентуксимаб ведотин — это конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела с цитостатическим агентом монометилауристатином E, мощным инги-

битором тубулина. Препарат одобрен в комбинации с химиотерапией для лечения первичных больных с КЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомой, а также в качестве монотерапии при рецидивах данных опухолей [20, 21]. Антиген CD30 экспрессируется опухолевыми клетками ПМВКЛ, однако уровень его экспрессии невысокий [22, 23].

Коллеги из Italian Lymphoma Foundation провели многоцентровое исследование II фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность монотерапии BV в лечении пациентов с гистологически подтвержденной CD30-позитивной р/р ПМВКЛ [24]. ОО составил всего 13 %: лишь у 2 из 15 больных, включенных в исследование, достигнута ЧР продолжительностью менее 3–4 мес. Первоначально в исследование планировалось включить 20 пациентов, однако набор был досрочно прекращен в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения.

Аналогичная недостаточная эффективность описана американскими учеными в исследовании II фазы, которое включало больных с р/р ДВКЛ [25]. В этой работе анализировались результаты лечения 6 пациентов с р/р ПМВКЛ. ОО составил 17 %, и только у 1 больного констатирована ПР.

### **Ингибиторы иммунных контрольных точек (монорежим)**

Хорошо известно, что на коротком плече хромосомы 9 в регионе 9p24.1 расположен ген лиганда программируемой клеточной гибели (PD-L1), который кодирует соответствующий трансмембранный белок. Нарушения в регионе 9p24.1, такие как амплификация, полисомия или транслокация, являются отличительными генетическими признаками, которые почти всегда определяются при КЛХ [26, 27], несколько реже — при ПМВКЛ [28, 29]. Эти изменения приводят к гиперэкспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2 [30]. Связывание PD-L1 или PD-L2 с рецептором PD-1, экспрессируемым реактивными Т-клетками микроокружения, усиливает ингибирующий сигнал, что приводит к снижению Т-клеточной активности и обеспечивает ускользание опухоли от иммунного надзора [31]. Эти генетические особенности послужили основанием для изучения эффективности ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) при ПМВКЛ.

В исследовании Ib фазы KEYNOTE-13 оценивалась эффективность и безопасность монотерапии пембролизумабом при широком спектре гематологических злокачественных новообразований у больных, которые не являются кандидатами для аутоТГСК. В когорту 4A был включен 21 больной с р/р ПМВКЛ с медианой предшествующих линий терапии, равной 3 (диапазон 2–9 линий). Все пациенты получали исходно ритуксимаб, у 15 (71 %) ранее проведена ЛТ, а у 8 (38 %) выполнена аутоТГСК. При медиане наблюдения 29,1 мес. ОО составил 48 % (ПР 33 %), медиана длительности ответа не достигнута [32]. Из НЯ III–IV степени зарегистрирована лишь нейтропения ( $n = 3$ ), слабость ( $n = 1$ ). С целью подтвердить полученные многообещающие результаты было инициировано ключевое исследование KEYNOTE-170.

В многоцентровом международном исследовании II фазы KEYNOTE-170 изучалась эффективность и



безопасность монотерапии пембролизумабом в двух разных по диагнозу когортах пациентов: р/р ПМВКЛ и синдром Рихтера [33]. Больные получали пембролизумаб в дозе 200 мг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или завершения 35 циклов (примерно 2 года терапии). В когорту с р/р ПМВКЛ включено 53 пациента со сходными клиническими характеристиками у больных из исследования KEYNOTE-13: медиана возраста — 33 года, 30 (57 %) женщин; медиана предшествующих линий терапии — 3 (диапазон 2–8 линий), ЛТ в анамнезе — у 17 (32 %) пациентов, аутоТГСК — у 14 (26 %). При медиане наблюдения 12,5 мес. общая эффективность составила 45 % (ПР 13 %). Наиболее частым ( $\geq 10$  %) НЯ III–IV степени была нейтропения ( $n = 7$ ); 1 больной прекратил лечение в связи с повышением уровня аспаратаминотрансферазы. В окончательном анализе результатов исследования KEYNOTE-170 при медиане наблюдения 48,7 мес. ОО составил 41,5 % (ПР 20,8 %) [34]. Медиана длительности ответа не достигнута. При этом ни один пациент с ПР не имел признаков прогрессирования заболевания ко времени сбора данных. Показатели 4-летних ВВП и ОВ составили 33,0 и 45,3 % соответственно. На основании результатов исследований KEYNOTE-13 и KEYNOTE-170 в июне 2018 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) предоставило ускоренное одобрение пембролизумаба для лечения больных с р/р ПМВКЛ, которые получили 2 или более предшествующих линий терапии.

#### **Иммуноконъюгаты в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек**

Другим заслуживающим внимания исследованием II фазы является Checkmate-436, в котором изучалась комбинация ингибитора PD-1 (ниволумаб) с иммуноконъюгатом (BV) [35]. Всего было включено 30 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые уже имели аутоТГСК в анамнезе либо получили 2 или более линий терапии «спасения». Больным проводилось комбинированное лечение с включением BV в дозе 1,8 мг/кг в/в и ниволумаба 240 мг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 11,1 мес. ОО составил 73 % (ПР 37 %), при этом медиана продолжительности ответа, ВВП и ОВ не достигнуты. Далее в качестве консолидации 5 пациентам была проведена аутоТГСК, 6 — аллоТГСК. У 16 (53 %) пациентов наблюдались НЯ III–IV степени, наиболее распространенными среди которых были нейтропения ( $n = 9$ ), тромбоцитопения ( $n = 3$ ) и периферическая полинейропатия ( $n = 3$ ). Смертельных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. На ежегодной конференции Американской ассоциации гематологов (ASH) в 2023 г. были доложены обновленные результаты исследования Checkmate-436. При медиане наблюдения 39,6 мес. ОО составил 73 % (ПР 40 %), 2-летние ВВП и ОВ — 55,5 и 75,5 % соответственно [36]. Всего в исследовании трансплантация выполнена у 12 пациентов (6 — аутоТГСК и 6 — аллоТГСК). При этом частота ПР через 100 дней после трансплантации (11 из 12 пациентов) составила 100 %. В качестве консолидации достигнутого эффекта 2 больным проведена CAR T-клеточная терапия.

#### **Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с режимами терапии «спасения»**

С целью углубить противоопухолевый ответ китайские коллеги предприняли попытку комбинации режима терапии «спасения» с CPI. Так, в исследование II фазы было включено 27 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые получали программу GVD (гемцитабин, винорелбин и пегилированный липосомальный доксорубин) в комбинации с ингибитором PD-1 (камрелизумаб) [37]. Больным проводилась комбинированная терапия каждые 3 нед. до второй подтвержденной ПР или до 12 циклов с последующей монотерапией камрелизумабом в течение 1 года. Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (диапазон 1–6 линий), причем 17 (63 %) больных имели 3 и более линий в анамнезе; у 24 (89 %) пациентов отмечено первично-рефрактерное течение заболевания. При медиане наблюдения 24,8 мес. медиана проведенных циклов комбинированной терапии составила 8 (диапазон 2–12 циклов). Общая эффективность лечения оказалась 74,1 % ( $n = 20$ ), включая 15 (55,6 %) пациентов с ПР. 2-летние ВВП и ОВ составили 48,2 и 81,5 % соответственно. НЯ любой степени наблюдались у 93 % больных, III степени — у 33 %, а IV или V степени не были зарегистрированы. Таким образом, комбинация камрелизумаба с режимом GVD продемонстрировала высокую противоопухолевую активность у этой когорты тяжелых больных. К настоящему времени ингибитор PD-1 камрелизумаб зарегистрирован в Китае для терапии р/р КЛХ и исследуется при других В-клеточных лимфомах.

#### **CAR T-клеточная терапия**

Терапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы (CAR-T), кардинально изменила ландшафт лечения В-клеточных опухолей, включая ПМВКЛ. Этот метод клеточной терапии позволяет увеличить частоту ремиссий у крайне тяжелого контингента пациентов с рефрактерным течением заболевания. К настоящему времени три анти-CD19 CAR T-клеточных продукта (axi-cel, liso-cel, tisa-cel) одобрены FDA для лечения р/р ДВКЛ. Следует отметить, что пациенты с р/р ПМВКЛ были включены в 2 из 3 ключевых исследований CAR-T [38–40].

Аксикабтаген силолейсел (axi-cel) одобрен для лечения пациентов с р/р ДВКЛ на основании результатов исследования ZUMA-1, однако всего 8 больных с ПМВКЛ были включены в этот протокол [38]. В исследовании TRANSCEND-NHL-001 14 пациентов с р/р ПМВКЛ получали лизокабтаген маралейсел (liso-cel). ОО составил 79 % (ПР 50 %) [39]. Тисагенлеклейсел (tisa-cel) официально не был одобрен для применения у пациентов с р/р ПМВКЛ, поскольку в ключевое исследование JULIET были включены только больные с ДВКЛ [40].

Имеющиеся данные реальной клинической практики относительно эффективности CAR T-клеточной терапии у больных с р/р ПМВКЛ весьма скудные. Из 46 пациентов, получавших axi-cel в период с 2009 по 2015 г. в США, у 6 была ПМВКЛ, причем только у 5 из них можно было оценить ответ. У 2 пациентов достигнута ПР продолжительностью более 97 и 38 мес.

соответственно, еще у 2 — стабилизация заболевания и у 1 — прогрессирование (ОО 40 %) [41]. Позднее J.L. Crombie и соавт. сообщили о результатах лечения 33 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые получали axi-cel вне клинических исследований в 5 крупных американских центрах в период с 2018 по 2019 г. [42]. Медиана возраста на момент инфузии axi-cel составляла 32 года (диапазон 18–46 лет), медиана предшествующих линий терапии — 3 (диапазон 1–9 линий), массивное опухолевое поражение (> 10 см) констатировано у 42 % больных; у 30 % пациентов в анамнезе была аутоТГСК, у 67 % — ЛТ. В группе из 32 пациентов, доступных для оценки эффекта, ОО составил 78 % (ПР 69 %), а 2-летние ВВП и ОВ — 64 и 78 % соответственно. Как наиболее частое НЯ наблюдался синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) у 88 % пациентов (III–V степень имела место только у 6 % пациентов). Неврологическая токсичность отмечена у 39 % больных (у 27 % — ≥ III степени).

Парадигма терапии рефрактерной ПМВКЛ меняется в свете одобрения FDA CAR T-клеточных продуктов для лечения больных с В-крупноклеточными лимфомами уже во второй линии. В исследовании ZUMA-7 доказано превосходство axi-cel по сравнению с аутоТГСК (стандарт второй линии) при раннем рецидиве (< 12 мес.) или рефрактерном течении В-крупноклеточной лимфомы. Однако в протокол не были включены больные с ПМВКЛ [43]. Между тем в исследовании III фазы TRANSFORM, в котором сравнивалась терапия liso-cel vs стандартное лечение рецидивов, были включены пациенты с р/р ПМВКЛ [44]. Медиана БСВ оказалась значительно выше в группе liso-cel (10,1 мес.) по сравнению со стандартным лечением (2,3 мес.), 12-месячная БСВ составила 45 и 24 % соответственно. Полученные результаты послужили основанием к одобрению liso-cel для лечения пациентов с рефрактерной к терапии первой линии ПМВКЛ или при развитии ранних рецидивов опухоли [45]. Следует отметить, что в исследовании BELINDA другой CAR T-клеточный продукт (tisa-cel) не показал преимущества перед стандартной терапией второй линии [46].

### Биспецифические антитела

Несмотря на успешное применение CAR T-клеточных продуктов, определенная часть пациентов оказывается рефрактерной к данному методу лечения или же имеет рецидивы после него. Кроме того, многие больные изначально не являются кандидатами для CAR T-клеточной терапии по разным причинам. Для этой категории пациентов многообещающей опцией могут служить БсАт, которые одновременно связываются с опухолеспецифическим антигеном на поверхности опухолевой клетки и с антигеном CD3 на цитотоксических Т-лимфоцитах. В 2023 г. FDA одобрило два БсАт CD20хCD3 (глофитамаб и эпоритамаб) для лечения р/р ДВКЛ после двух линий системной терапии [47, 48]. Следует отметить, что ни один из них не получил специального одобрения при р/р ПМВКЛ.

Эпоритамаб представляет собой БсАт CD20хCD3 с подкожным путем введения, который по сравнению с внутривенным может способствовать снижению побочных эффектов, связанных с СВЦ. В регистраци-

онное исследование I–II фазы (EPCORE NHL-1) было включено 157 пациентов (4 — с ПМВКЛ), которые получали эпоритамаб в монорежиме до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [49]. У 61 (38,9 %) больного в анамнезе была CAR T-клеточная терапия, причем у 46 наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 6 мес. после ее завершения. При медиане наблюдения 10,7 мес. общая эффективность составила 63,1 % с частотой ПР 38,9 %. Медиана длительности ответа равна 12 мес. (не достигнута у больных с ПР). Наиболее частым НЯ был СВЦ у 49,7 % больных (III степени — у 2,5 %). Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), наблюдался у 6,4 % пациентов (у 1 — летальный исход). При более длительной медиане наблюдения (20 мес.) ОО и частота ПР практически не изменились — 63,1 и 39,5 % соответственно [50].

Глофитамаб — это БсАт, которое бивалентно связывается с CD20 на В-лимфоците и моновалентно с CD3 на Т-лимфоците. В отличие от эпоритамаба глофитамаб вводится внутривенно и характеризуется фиксированной длительностью терапии. В базовое исследование II фазы (NP30179) включено 155 пациентов (среди них 6 больных с р/р ПМВКЛ), которые получили 12 циклов монотерапии глофитамабом [51]. CAR T-клеточная терапия ранее проводилась у 51 больного. С целью снизить вероятность развития СВЦ за 7 дней до первого введения глофитамаба в качестве предфазы применялся обинутузумаб. При медиане наблюдения 12,6 мес. противоопухолевый ответ наблюдался у 80 (51,6 %) больных, из которых у 61 (39,4 %) констатирована ПР. ВВП и ОВ на срок 12-месяцев составили 37 и 50 % соответственно. Наиболее распространенным НЯ ожидаемо оказался СВЦ, который развился у 63 % пациентов (III–IV степени — у 4 %). ICANS отмечен у 8 % пациентов (≥ III степени — у 3 %).

Следует отметить, что у 77,6 % пациентов с ПР ответ сохраняется через 12 мес. наблюдения. При более длительном сроке (18,2 мес.) большинство больных (67 %) с ПР также не имели признаков рецидива заболевания; медиана длительности ПР составила 26,9 мес. [52]. Таким образом, достижение ПР ко времени окончания монотерапии глофитамабом является важным предиктором благоприятного прогноза заболевания: 12-месячные ВВП и ОВ у этой когорты больных составили 80 и 94 % соответственно.

БсАт продолжают интенсивно исследоваться при различных вариантах В-клеточных опухолей в качестве второй и даже первой линии терапии в комбинации как с химиопрепаратами, так и с другими лекарственными средствами (иммуноконъюгатами, иммуномодулирующими средствами, моноклональными антителами).

Таким образом, обзор современной научной литературы наглядно демонстрирует, что арсенал терапевтических возможностей при р/р ПМВКЛ продолжает расширяться. К сожалению, некоторые опции (CAR T-клеточная терапия, БсАт) остаются недоступными. По этой причине стандартом лечения для этой сложной категории больных пока считается ВДХТ с аутоТГСК. Основным условием выполнения

аутоТГСК является достижение стойкого противоопухолевого ответа, что особенно актуально для пациентов с рефрактерностью к первому режиму лекарственной терапии.

Обратимся вновь к результатам нашей работы. Ее основу составили клинические данные 26 пациентов с ПМВКЛ, которые имели рецидивы ( $n = 5$ ) или рефрактерное течение опухоли ( $n = 21$ ). К началу терапии р/р ПМВКЛ у большинства больных имелись различные прогностически неблагоприятные признаки: распространенная стадия заболевания (62 %), экстранодальные поражения в пределах грудной клетки либо по обе стороны диафрагмы (78 %), повышение уровня ЛДГ (61 %). В соответствии с критериями aaIPi объединенную группу промежуточного/высокого риска составили 57 % пациентов ( $n = 15$ ).

В качестве первого режима терапии «спасения» 76 % пациентов с р/р ПМВКЛ ( $n = 20$ ) получали платиносодержащие программы (R-DHAP, R-ICE). У 62 % больных ( $n = 16$ ) режим «спасения» был усилен добавлением CPI и BV. Такой подход позволил улучшить результаты лечения по сравнению с историческим контролем и описанными выше данными литературы. Общая эффективность составила 65 %, полный метаболический ответ достигнут у 42 % пациентов ( $n = 11$ ).

В целом при медиане наблюдения 28 мес. 3-летние ВВП и ОВ по всей группе больных с р/р ПМВКЛ ( $n = 26$ ) составили 41,7 и 73,7 % соответственно. Абсолютно очевидно, что дальнейшая судьба больных с р/р ПМВКЛ определялась именно результатами первой программы терапии «спасения». Это подтверждается и в настоящем исследовании: при достижении противоопухолевого ответа 3-летняя ОВ составила 90 ( $n = 19$ ) vs 44 % ( $n = 7$ ) в случае дальнейшего прогрессирования заболевания, даже несмотря на последующие разнообразные линии противоопухолевого лечения (медиана 2 линии, диапазон 1–7 линий).

Обзор литературы свидетельствует, что ВДХТ с последующей аутоТГСК четко связаны с лучшими показателями долгосрочной выживаемости. Эти данные подтверждаются и в нашем исследовании. Все 12 пациентов с выполненной аутоТГСК ко времени подготовки публикации оставались под наблюдением без признаков заболевания: 3-летняя ОВ составила 100 % в сравнении с 51 % в группе без аутоТГСК ( $n = 13$ ) ( $p = 0,001$ ).

Не менее весомым фактором, влияющим на долгосрочную выживаемость у этой категории пациентов, остается ЛТ. Следует отметить, что с целью снизить отдаленные осложнения тенденцией последних лет стал отказ от облучения средостения у первичных больных ПМВКЛ при условии достижения полного метаболического ответа после первой программы лекарственного лечения. Однако необходимо подчеркнуть, что при р/р ПМВКЛ именно облучение средостения имеет принципиально важное значение и существенно отражается на показателях 3-летней ВВП и ОВ. Так, 3-летняя ВВП пациентов с р/р ПМВКЛ в группе, получавшей ЛТ, составила 72 % ( $n = 11$ ), в группе без таковой ( $n = 15$ ) — 20 % ( $p = 0,02$ ), а ОВ — 100 и 56 % соответственно ( $p = 0,017$ ).

В нашем исследовании наглядно продемонстрировано, что добавление новых лекарственных

препаратов, в частности CPI, к стандартному режиму химиотерапии позволяет преодолеть первичную рефрактерность опухоли и нивелировать этот крайне неблагоприятный прогностический фактор. Ранее, в опубликованном нами в 2019 г. исследовании, были представлены клинические данные 131 больного с ПМВКЛ [53]. Результаты первой линии терапии оказались эффективными у большинства из них, однако у 17 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания в срок до 13 мес. от начала противоопухолевого лечения. Результаты дальнейшей терапии «спасения» у этой рефрактерной группы больных были крайне неудовлетворительными: 12-месячная ОВ не превысила 37 %. По результатам настоящего исследования показатель 3-летней ОВ у 21 больного с первично-рефрактерным течением ПМВКЛ в современных условиях с применением CPI ± BV составил 68 % (медиана не достигнута). Полученные данные отчетливо свидетельствуют об улучшении результатов лечения в сравнении историческим контролем, когда препараты из группы CPI и иммуноконъюгатов не применялись.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома относится к первичным экстранодальным опухолям и отличается специфическими клиническими, иммуноморфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии с возможным последующим облучением остаточной опухоли в средостении позволяют получить удовлетворительные результаты у более 80 % больных с впервые диагностированной ПМВКЛ. Основную проблему при этой экстранодальной лимфоидной опухоли составляют пациенты с первично-рефрактерным течением и ранним рецидивом. Поздних рецидивов при этом варианте заболевания практически не наблюдается. Режимы второй линии терапии малоэффективны. Добавление к программам терапии «спасения» таргетных препаратов, в частности CPI (ниволумаб либо пембролизумаб) ± BV из группы иммуноконъюгатов, позволяет улучшить результаты противоопухолевого лечения и подвести большее число пациентов к выполнению аутоТГСК. В настоящем исследовании показано, что эффективность лечения этой сложной категории пациентов значительно превосходит данные исторического контроля, полученные нами до применения CPI и иммуноконъюгатов. При р/р ПМВКЛ консолидация достигнутого противоопухолевого эффекта ВДХТ (кондиционирование) с последующей аутоТГСК, а также лучевой терапией по показаниям коррелирует с достоверно лучшими отдаленными результатами.

---

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Г.Д. Петрова, А.А. Семенова, Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая

онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** G.D. Petrova, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, members 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:** А.В. Аракелян, Г.С. Тумян.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** А.В. Аракелян, Г.С. Тумян.

**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:** A.V. Arakelyan, G.S. Tumyan.

**Data collection and processing:** all authors.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** all authors.

**Manuscript writing:** A.V. Arakelyan, G.S. Tumyan.

**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.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

А.В. Аракелян — <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>

Г.С. Тумян — <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

М.Ю. Кичигина — <https://orcid.org/0000-0002-2715-2528>

И.З. Заводнова — <https://orcid.org/0000-0001-6674-8634>

Д.Н. Тупицына — <https://orcid.org/0009-0003-4830-1160>

Е.В. Парамонова — <https://orcid.org/0009-0008-7886-7671>

А.С. Антипова — <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

В.О. Шпирко — <https://orcid.org/0000-0002-2300-0332>

Ю.И. Ключагина — <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

С.Ф. Рамазанова — <https://orcid.org/0009-0008-7084-0060>

У.Г. Кошкина — <https://orcid.org/0009-0000-1023-5426>

И.С. Монин — <https://orcid.org/0000-0001-7297-6932>

Н.М. Золотайкина — <https://orcid.org/0000-0002-1227-5605>

Г.Д. Петрова — <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>

О.П. Трофимова — <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

А.С. Субботин — <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

М.А. Сенченко — <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

В.Ю. Кирсанов — <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benjamin SP, McCormack LJ, Effler DB, Groves LK. Primary lymphatic tumors of the mediastinum. *Cancer*. 1972;30(3):708–12. doi: 10.1002/1097-0142(197209)30:3<708::aid-cnrcr2820300318>3.0.co;2-5.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (World Health Organization). Lyon: IARC Press; 2001. pp. 119–88.
- 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.
- Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268–77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gleeson M, Hawkes EA, Cunningham D, et al. R-CHOP in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBL): Results from the UK NCRI R-CHOP 14 v 21 Trial. *Blood*. 2015;126(23):2689. doi: 10.1182/blood.V126.23.2689.2689.
- 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.
- Kuruwilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7):1329–36. doi: 10.1080/10428190802108870.
- Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12):e372. doi: 10.1038/bcj.2015.101.
- Vardhana S, Hamlin PA, Yang J, et al. Outcomes of Relapsed and Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B Cell Lymphoma Treated with Second-Line Therapy and Intent to Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2133–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.009.
- Avivi I, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(8):1001–9. doi: 10.1038/s41409-017-0063-7.
- Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol*. 2016;174(2):235–48. doi: 10.1111/bjh.14046.
- Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*. 2012;120(20):4256–62. doi: 10.1182/blood-2012-06-436725.
- Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):757–66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70161-5.

17. Herrera AF, Chen L, Khajavian S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2383–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041.
18. Kondo E, Shimizu-Koresawa R, Chihara D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for primary mediastinal large B-cell lymphoma patients relapsing after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: data from the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation registry. *Br J Haematol.* 2019;186(6):e219–e223. doi: 10.1111/bjh.16115.
19. Le Calvez B, Tessoulin B, Renaud L, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with primary mediastinal B cell lymphoma: a SFGM-TC and LYSA study. *Acta Oncol.* 2022;61(11):1332–8. doi: 10.1080/0284186X.2022.2130709.
20. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183–9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
21. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2017;130(25):2709–17. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049.
22. 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.
23. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.) *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: WHO; 2008. pp. 250–1.
24. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood.* 2017;129(16):2328–30. doi: 10.1182/blood-2017-01-764258.
25. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015;125(9):1394–402. doi: 10.1182/blood-2014-09-598763.
26. Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major histocompatibility complex Class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):942–50. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3994.
27. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
28. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123(13):2062–5. doi: 10.1182/blood-2013-10-535443.
29. Shi M, Roemer MG, Chapuy B, et al. Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):1715–23. doi: 10.1097/PAS.0000000000000297.
30. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2018;26:677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
31. Wang Y, Wenzl K, Manske MK, et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019;9(9):73. doi: 10.1038/s41408-019-0233-5.
32. Kuruvilla J, Armand P, Hamadani M, et al. Pembrolizumab for patients with non-Hodgkin lymphoma: phase 1b KEYNOTE-013 study. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(1):130–9. doi: 10.1080/10428194.2022.2136956.
33. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3291–9. doi: 10.1200/JCO.19.01389.
34. 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.
35. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3081–9. doi: 10.1200/JCO.19.01492.
36. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up. *Blood Adv.* 2023;7(18):5272–80. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010254.
37. Mei Q, Zhang W, Liu Y, et al. Camrelizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(17):4521–30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0514.
38. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleuce CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
39. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleuce for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
40. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45–56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
41. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3805–15. doi: 10.1200/JCO.20.01467.
42. Crombie JL, Nastoupil LJ, Redd R, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleuce in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(18):3563–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004880.
43. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleuce as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
44. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleuce versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10343):2294–308. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
45. FDA. FDA approves lisocabtagene maraleuce for second-line treatment of large B-cell lymphoma. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lisocabtagene-maraleuce-second-line-treatment-large-b-cell-lymphoma> (accessed 16.09.2024).
46. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):629–39. doi: 10.1056/NEJMoa2116596.
47. FDA. Columvi™. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf#page=19](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf#page=19) (accessed 16.09.2024).
48. FDA. Epkinly™. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761324s000lbl.pdf#page=26](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761324s000lbl.pdf#page=26) (accessed 16.09.2024).
49. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238–47. doi: 10.1200/JCO.22.01725.
50. Karimi Y, Ghesquieres H, Jurczak W, et al. Effect of follow-up time on the ability of subcutaneous epcoritamab to induce deep and durable complete remissions in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Updated results from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):7525. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.7525.
51. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220–31. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
52. Falchi L, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab monotherapy in pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): Extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study. *J Clin Oncol.* 2023; (16\_suppl):7550. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.7550.
53. Заводнова И.Э., Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: опыт лечения 131 пациента в условиях одного Национального медицинского исследовательского центра России. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(1):59–67. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-59-67. [Zavodnova I.Z., Kichigina M.Yu., Paramonova E.V., et al. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Experience in Treating 131 Patients at a National Medical Research Center in Russia. *Clinical oncohematology.* 2019;12(1):59–67. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-59-67. (In Russ)]