

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

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

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

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

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

² 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 oncology. 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-CHOP, 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-CHOP ($n = 3$; 11,5 %); 1 (4 %) больная получила лечение по программе R-MACOP-B. У 3 пациентов первоначально была диагностирована кЛХ и проведено лечение по схеме BEACOPP-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}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 %)
Рефрактерное течение: прогрессирование опухоли в срок < 6 мес. от даты окончания первой линии терапии	21 (81 %)
Рецидивы: 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 χ^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).

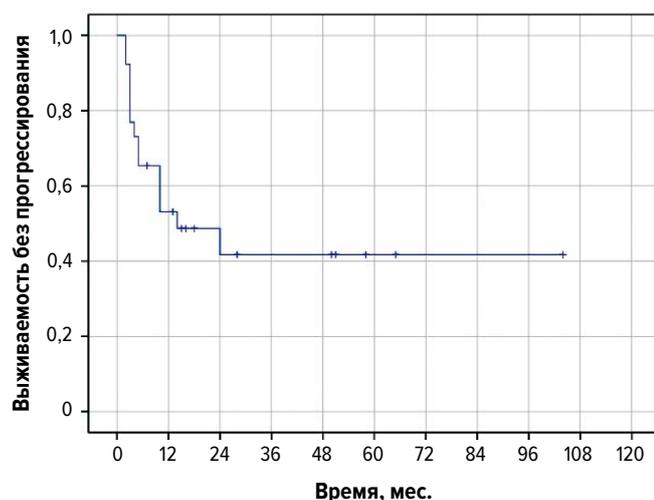


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ ($n = 26$; медиана 14 мес.)

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 ВБП 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

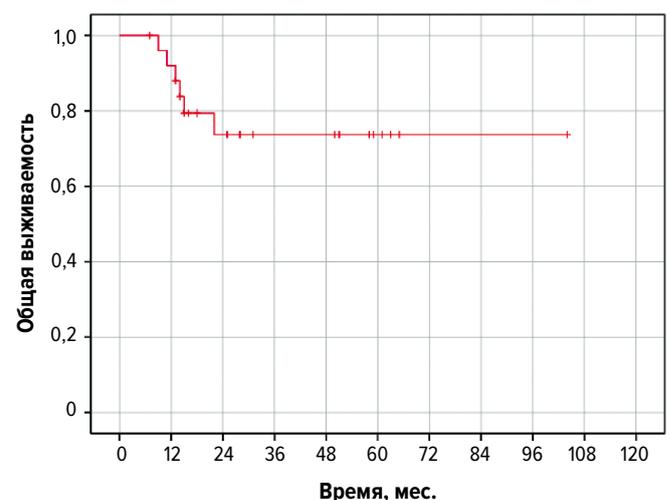


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ ($n = 26$; медиана не достигнута)

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

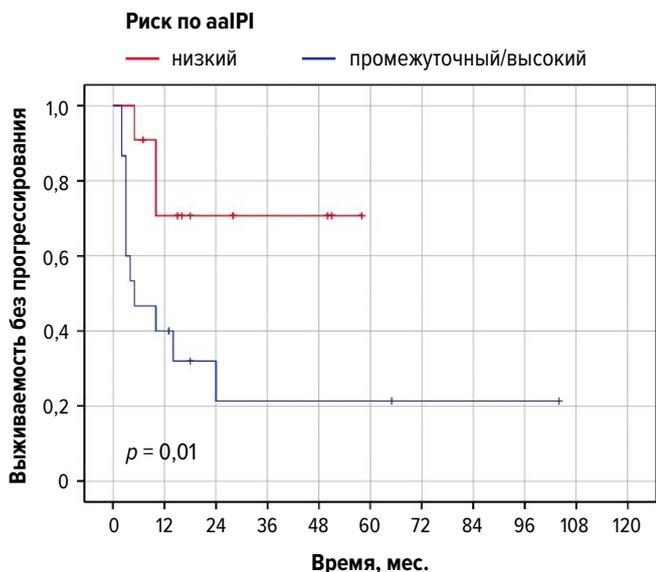


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с низким ($n = 11$) и промежуточным/высоким ($n = 15$) риском по системе aalPI

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

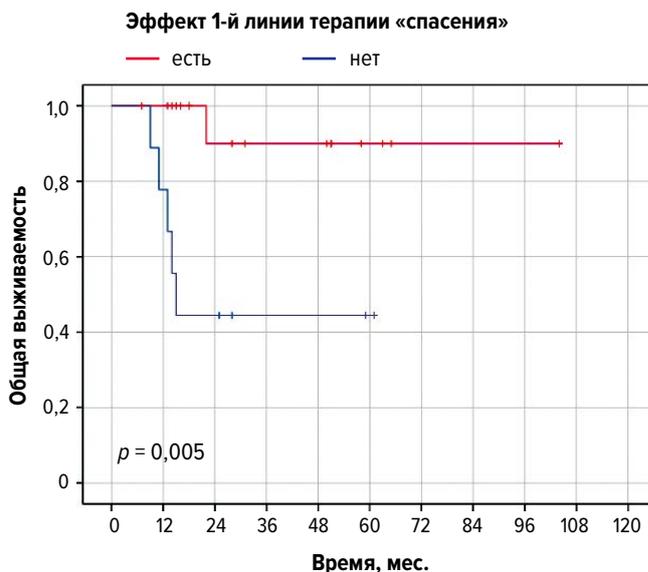


Рис. 4. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с ПР/ЧР ($n = 19$) и стабилизацией/прогрессированием ($n = 7$) после первого режима терапии «спасения»

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

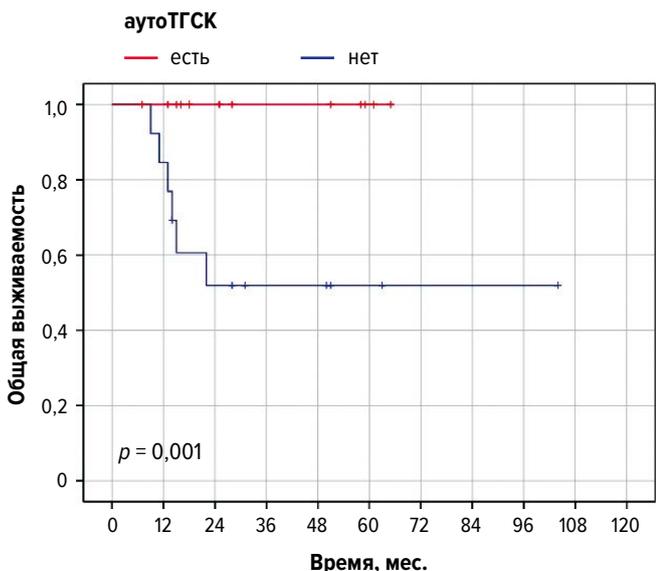


Рис. 5. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с аутоТГСК ($n = 12$) и без таковой ($n = 13$)

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; $p = 0,017$).

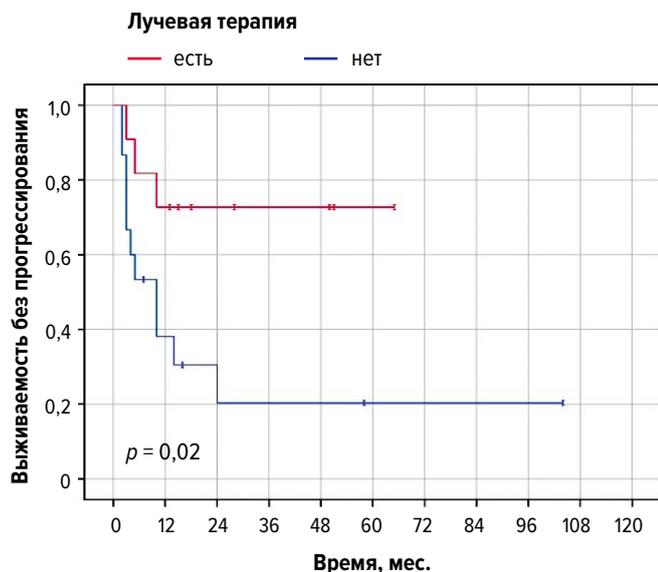


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией ($n = 11$) и без таковой ($n = 15$)

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

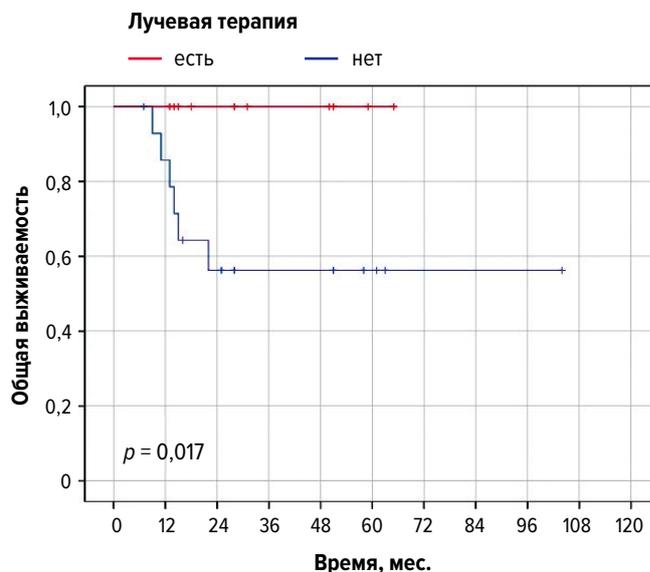


Рис. 7. Общая выживаемость при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией ($n = 11$) и без таковой ($n = 15$)

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 аутологичных 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 (≥ 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 исследование 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. Kuruwilla 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 (accessed 16.09.2024).
48. FDA. Epkinly™. Available from: 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)]