

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-225-236>

### Результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы. Опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск)

*А.Ю. Терехова*<sup>1</sup>, *Н.А. Фалалеева*<sup>1</sup>,  
*А.Б. Галицына*<sup>2</sup>, *А.М. Челмаков*<sup>1</sup>,  
*А.А. Вовченко*<sup>1</sup>, *Н.А. Рябикина*<sup>1</sup>,  
*А.А. Даниленко*<sup>1</sup>, *Т.И. Богатырева*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Обнинский институт атомной энергетики, тер. Студгородок, д. 1, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249040

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить результаты противоопухолевой терапии у пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ), отражающие опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 по 2023 г.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Анализу подвергнуты данные 58 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ПМВКЛ. Больные были в возрасте 17–62 года (медиана 34 года), женщин — 39, мужчин — 19. Медиана наблюдения составила 51,2 мес. (диапазон 0,4–200,9 мес.). В соответствии со схемой противоопухолевой лекарственной терапии пациенты распределены в три группы: R-NHL-BFM-90 ( $n = 9$ ), R-CHOP ( $n = 17$ ), R-MACOP-B ( $n = 32$ ). Лучевая терапия на область средостения в СОД 30–46 Гр проведена большинству (90 %) пациентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** 5-летняя общая выживаемость в группах терапии составила 66,7, 88,2 и 100 % соответственно ( $p = 0,007$ ), выживаемость без прогрессирования — 66,7, 70,6 и 96,9 % ( $p = 0,006$ ), бессобытийная выживаемость — 66,7, 54,7 и 90,6 % ( $p = 0,038$ ). Профиль токсичности противоопухолевого лечения в целом оказался вполне приемлемым. Снижение показателей крови, а также другие нежелательные явления практически не повлияли на выполнение программы химиолучевого лечения

## LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-225-236>

### Treatment Outcomes in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. Experience of the AF Tsyb Medical Radiological Research Center (Obninsk)

*A.Yu. Terekhova*<sup>1</sup>, *N.A. Falaleeva*<sup>1</sup>,  
*A.B. Galitsyna*<sup>2</sup>, *A.M. Chelmakov*<sup>1</sup>,  
*A.A. Vovchenko*<sup>1</sup>, *N.A. Riabikina*<sup>1</sup>,  
*A.A. Danilenko*<sup>1</sup>, *T.I. Bogatyreva*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> AF Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

<sup>2</sup> MIFI National Research Nuclear University, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, 1 Studgorodok ter., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249040

## ABSTRACT

**AIM.** To assess chemotherapy outcomes in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) treated at the AF Tsyb Medical Radiological Research Center from 2016 to 2023.

**MATERIALS & METHODS.** The analysis focused on the data from 58 patients with the morphologically verified diagnosis of PMBCL. The patients were aged 17–62 years (median 34 years), there were 39 women and 19 men. The median follow-up was 51.2 months (range 0.4–200.9 months). Depending on drug chemotherapy regimens, patients were divided into 3 groups: R-NHL-BFM-90 ( $n = 9$ ), R-CHOP ( $n = 17$ ), and R-MACOP-B ( $n = 32$ ). Most patients (90 %) received mediastinal radiotherapy of total 30–46 Gy.

**RESULTS.** The 5-year overall survival in the therapy groups was 66.7 %, 88.2 %, and 100 %, respectively ( $p = 0.007$ ), progression-free survival was 66.7 %, 70.6 %, and 96.9 % ( $p = 0.006$ ), and event-free survival was 66.7 %, 54.7 %, and 90.6 % ( $p = 0.038$ ). On the whole, the toxicity profile of chemotherapy was quite acceptable. Neither low blood values nor other adverse events essentially affected a complete implementation of chemoradiotherapy program. The intermediate outcomes were based on PET-CT data after 2–4 therapy cycles in 37 (64 %) patients. PET-CT showed that at the stage of drug chemotherapy, complete response (CR)

в полном объеме. Промежуточные результаты терапии оценивались по данным ПЭТ-КТ после 2–4 циклов лекарственного лечения у 37 (64 %) больных. На этапе противоопухолевого лекарственного лечения по результатам ПЭТ-КТ полный ответ (ПО) достигнут у 27 (73 %) пациентов, частичный (ЧО) — у 4 (11 %). У 6 (16 %) больных эффекта, соответствующего критериям ПО и ЧО, не отмечено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ПМВКЛ относится к категории экстранодальных лимфом, когда первоисточником опухолевого роста служат В-клетки тимуса. ПМВКЛ отличается агрессивным течением и чрезвычайной гетерогенностью клинических проявлений. До настоящего времени остается актуальным и практически востребованным вопрос о выборе наиболее оптимальной программы противоопухолевого лечения ПМВКЛ в первой линии. В исследовании представлены непосредственные и отдаленные результаты программного химиолучевого лечения по схеме R-MACOP-B с последующей консолидирующей лучевой терапией. Полученные результаты вполне можно признать удовлетворительными, не уступающими данным отечественных и зарубежных исследователей. Несмотря на это, разработка более эффективных программ химиолучевого лечения ПМВКЛ продолжается. В этом контексте представляется перспективным включение в программу лечения у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ ингибиторов иммунных контрольных точек.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, иммунохимиотерапия, лучевая терапия, непосредственные и отдаленные результаты лечения, ПЭТ-КТ.

**Получено:** 21 ноября 2023 г.

**Принято в печать:** 5 июня 2024 г.

*Для переписки:* Алёна Юрьевна Терехова, канд. мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(910)911-44-67; e-mail: aterekhova2014@yandex.ru

*Для цитирования:* Терехова А.Ю., Фалалеева Н.А., Галицына А.Б. и др. Результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы. Опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск). Клиническая онкогематология. 2024;17(3):225–36. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-225-236.

was achieved in 27 (73 %) patients, and partial response (PR) was achieved in 4 (11 %) patients. With respect to the CR and PR criteria, there were 6 (16 %) non-responders.

**CONCLUSION.** PMBCL is one of extranodal lymphomas with thymic B-cells being primary source of tumor growth. PMBCL is characterized by aggressive course and extreme heterogeneity of clinical manifestations. Up to now, the first-line chemotherapy decision making in PMBCL has remained an issue with practical importance. This paper reports immediate and long-term outcomes of the program chemoradiotherapy regimen R-MACOP-B with subsequent consolidation radiotherapy. The results obtained can be termed quite satisfactory and noninferior to the data from national and international sources. Nevertheless, more effective chemoradiotherapy programs for PMBCL continue to be elaborated. In this context, immune checkpoint inhibitors as part of therapy programs seem to hold promise for the treatment of newly diagnosed PMBCL.

**KEYWORDS:** primary mediastinal large B-cell lymphoma, immunochemotherapy, radiotherapy, immediate and long-term treatment outcomes, PET-CT.

**Received:** November 21, 2023

**Accepted:** June 5, 2024

*For correspondence:* Alena Yurevna Terekhova, MD, PhD, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(910)911-44-67; e-mail: aterekhova2014@yandex.ru

*For citation:* Terekhova A.Yu., Falaleeva N.A., Galitsyna A.B., et al. Treatment Outcomes in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Experience of the AF Tsyb Medical Radiological Research Center (Obninsk). Clinical oncohematology. 2024;17(3):225–36. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-225-236. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является экстранодальной В-клеточной лимфомой, происходящей из В-лимфоцитов тимуса. ПМВКЛ впервые описана в 1980-е годы, причем изначально была классифицирована как вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) [1]. Трудности дифференциальной диагностики были вызваны прежде всего полиморфизмом опухолевых клеток [2]. Позднее, в 2001 г., в связи с особенными клиническими, гистологическими и молекулярными характеристиками ПМВКЛ была выделена в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как самостоятельная нозологически очерченная единица [3].

Частота ПМВКЛ среди неходжкинских лимфом составляет 2–3 %, среди всех В-клеточных лимфом — 6–12 % [4]. Ежегодно регистрируется 0,4 случая ПМВКЛ на 1 млн населения. Подавляющее большинство пациентов — подростки и взрослые в возрасте 30–39 лет [4, 5]. Более высокая заболеваемость отмечается у женщин. Имеются сведения относительно роли в возникновении ПМВКЛ ряда факторов, таких как ожирение и иммунодефицит [5]. Во всех случаях обнаруживается объемное образование в средостении с первичным очагом в тимусе. Кроме того, часто поражаются легкие, плевра, перикард. Дифференцировать ПМВКЛ необходимо прежде всего с ДВКЛ, классической лимфомой Ходжкина, медиастинальной лимфомой серой зоны. Из всех перечисленных заболеваний только ПМВКЛ встречается чаще у женщин [6].

Морфологический субстрат опухоли характеризуется диффузным типом роста с выраженным интерстициальным фиброзом и очагами некроза. Клетки опухоли среднего и крупного размера с умеренно выраженным полиморфизмом (могут встречаться крупные многоядерные формы типа клеток Березовского—Рид—Штернберга). При иммуногистохимическом исследовании выявляется экспрессия В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), отсутствует экспрессия CD10, CD21 и поверхностных иммуноглобулинов. В отличие от ДВКЛ опухолевые клетки ПМВКЛ экспрессируют активационный антиген CD23, который является типичным маркером В-лимфоцитов мозгового слоя тимуса. От классической лимфомы Ходжкина ПМВКЛ отличается слабой гетерогенной мембранной экспрессией антигена CD30. Клетки ПМВКЛ не экспрессируют на своей поверхности иммуноглобулины. Факторы транскрипции В-лимфоцитов, включая PAX5, OCT2, DCL6, PU1, IR4, BOB1, MAL, PD-L1, PD-L2, чаще всего положительные [4, 7]. Наиболее распространенными хромосомными нарушениями являются +9p, +12q и +Xq, что приводит к экспрессии гена *JAK2*, расположенного на 9p24, нарушению регуляции пути JAK-STAT, сверхэкспрессии лигандов (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), подавлению регуляции СИТА. Все это, в свою очередь, обуславливает выживание опухолевых клеток ПМВКЛ в клеточном микроокружении тимуса [8].

Клинически заболевание характеризуется быстрым ростом опухоли в переднем верхнем средостении (тимусе) с инфильтрацией прилежащих структур и органов. ПМВКЛ в короткие сроки приводит к появлению признаков компрессионного синдрома, включая синдром сдавления верхней полой вены, и дыхательной недостаточности. Эти симптомы развиваются быстро, чаще всего в течение нескольких недель. Появляющиеся кашель, одышка, дисфагия, а также поражение сосудов выражены по-разному. Следует отметить, что распространение опухоли за пределы средостения и генерализованная лимфаденопатия встречаются редко. Вовлечение ЦНС и костей в начале заболевания отсутствует [4]. С целью стадирования используется адаптированная для пациентов с ПМВКЛ классификация, принятая в Ann Arbor (1971 г.) и дополненная в Cotswold (1989 г.). При одиночной локальной опухоли в верхнем средостении с вовлечением плевры, перикарда, легочной ткани, мягких тканей передней грудной стенки устанавливается IЕ–IIЕ стадия заболевания. У 80 % первичных больных ПМВКЛ обнаруживается массивное («bulky») опухолевое образование в верхнем средостении [1]. По данным КТ массивным считается опухолевое образование в средостении, размер которого равен или превышает 6 см в диаметре, а медиастинально-торакальный индекс равен или превышает 0,3. Стадирование ПМВКЛ дополняется результатами оценки в соответствии с критериями международного прогностического индекса (PI) и IPI, адаптированного к возрасту.

Терапия первой линии у больных ПМВКЛ относится к наиболее спорным вопросам в сравнении с другими типами В-клеточных лимфом [6]. Это связано с тем, что из-за малочисленности пациентов

и отсутствия результатов проспективных исследований единого стандарта лечения к настоящему времени не существует. В основном имеющиеся разногласия связаны с поиском баланса между возможностью «излечения» и минимальной долгосрочной токсичностью у этой категории пациентов. Успешное первичное лечение больных имеет первостепенное значение, т. к. прогноз при рецидивах крайне неблагоприятный. Кроме того, у 10–30 % больных ПМВКЛ регистрируется первичная резистентность, что делает необходимым поиск схем второй и последующих линий терапии. Как правило, рецидивы развиваются в течение первых 12 мес. после завершения программной химиолучевой терапии, часто с поражением отдаленных органов, в т. ч. ЦНС. 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных с резистентным течением ПМВКЛ не превышает 27 % [9].

При рецидивах/прогрессировании ПМВКЛ назначается терапия «спасения» с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Однако требованиям при планировании аутоТГСК отвечает лишь 50 % пациентов [10]. Кроме того, медиана ОВ больных, у которых рецидив развился в течение 1-го года после аутоТГСК, не превышает 6 мес. [11]. Применение ингибиторов PD-1 у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ позволило значительно улучшить показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В частности, терапия пембролизумабом ассоциировалась с уровнем общего ответа 69 % и медианой ВБП 15 мес. [12]. Для пациентов с резистентным течением ПМВКЛ, а также с рецидивами, развившимися после аутоТГСК, была предложена CAR T-клеточная терапия, доступность которой пока еще ограничена. Обозначенные проблемы обуславливают чрезвычайную актуальность прежде всего поиска наиболее оптимальной терапии первой линии при ПМВКЛ. Необходимо отметить также существенные различия в эффективности существующих к настоящему времени схем лечения, что не позволяет уверенно определить наиболее предпочтительную из них [13].

Исторически первыми режимами терапии ПМВКЛ были схемы СНОР, СНОР-Bleo, M-BACOD + лучевая терапия (ЛТ), F(5-фторурацил)-MACHOP + ЛТ, MACOP-B + ЛТ, VACOP-B + ЛТ. При использовании режимов СНОР и СНОР-Bleo полного ответа достичь не удавалось вовсе [14]. Более интенсивные схемы терапии с последующим облучением (M-BACOD, F-MACHOP, MACOP-B) позволили повысить частоту полного ответа до 86,6 %. При медиане наблюдения 3 года бессобытийная выживаемость (БСВ) больных ПМВКЛ составила около 90 % [14]. По данным других авторов, схема СНОР позволяла достичь полного ответа не более чем в 36 % случаев, в то время как при применении схем MACOP-B и VACOP-B частота полного ответа составляла 75 % [15]. По завершении лекарственного этапа MACOP-B в качестве консолидации ремиссии стали проводить ЛТ с облучением области средостения в суммарной очаговой дозе (СОД) 30–36 Гр [16]. При такой химиолучевой программе лечения полный ответ удавалось достичь у 87 % пациентов, причем при медиане наблюдения 5 лет ОВ составила 87 %, а ВБП — 81 %.

В начале нового тысячелетия схемы иммунохимиотерапии MACOP-B/VACOP-B с добавлением ритуксимаба обеспечили получение впечатляющих результатов. После 6 циклов R-MACOP-B/VACOP-B полный ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), был получен у 44 % пациентов, после 12 циклов — у 62 %, а после консолидирующей ЛТ — у 80 %. В исследовании убедительно продемонстрирована целесообразность проведения консолидирующей ЛТ [17]. Результаты дальнейших исследований сочетания схем MACOP-B/VACOP-B с ритуксимабом подтвердили высокую частоту полного ответа (> 86 %) [16, 18–21].

Особый интерес представляет исследование, в котором использовались 4 программы лечения: MACOP-B, MACOP-B + ритуксимаб, MACOP-B + ритуксимаб + ЛТ, MACOP-B + ЛТ [22]. 9-летняя ВБП составила 64, 45, 94 и 93 % для каждой программы соответственно. Показатели 9-летней ОВ были 80, 62, 94 и 92 % соответственно. Частота полного ответа по данным ПЭТ-КТ составила 55, 45, 100 и 100 % соответственно. Эти результаты показали превосходство не только комбинирования химиотерапии с ритуксимабом, но и использования консолидирующей ЛТ. Такой подход позволяет добиться максимально возможного результата противоопухолевого лечения. Необходимо заметить, что лечение по схеме MACOP-B с последующей ЛТ лишь незначительно уступает по эффективности при добавлении к ней ритуксимаба. В то же время использование R-MACOP-B без последующей ЛТ дает существенные потери в результативности программы в целом [22].

Параллельно продолжалось изучение эффективности схемы R-CHOP у больных ПМВКЛ. Применение этой схемы в сочетании с консолидирующей ЛТ обеспечило достижение 5-летнего показателя ВБП 81 % и ОВ 89 %. Была подтверждена лучшая эффективность лечения при применении консолидирующей ЛТ: 5-летняя ВБП при ее отсутствии составила 48 %, ОВ — всего 69 % [23]. Сходные результаты, демонстрировавшие целесообразность комбинирования схем химиотерапии с ритуксимабом, были получены и в других исследованиях [24]. Полного ответа удавалось достичь у 79 % пациентов [25].

Применение высокодозной импульсной терапии, основанной на педиатрическом протоколе GMALL-ALL/NHL, позволило достичь у пациентов с ПМВКЛ высоких показателей. Однако из-за выраженной токсичности, обусловленной высокими дозами метотрексата, распространения в клинической практике это направление не получило [26–28].

В апреле 2013 г. были опубликованы результаты II фазы исследования по схеме R-DA-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб), которая начала стремительно набирать популярность благодаря высоким результатам [29]. 5-летняя БРВ составила 93 %, ОВ — 97 %. Для получения независимой оценки исследователи сотрудничали с Медицинским центром Стэндфордского университета, в котором схема R-DA-EPOCH начала использоваться еще в 2007 г. [30]. При сравнении схем R-DA-EPOCH и R-CHOP стало очевидным, что

первая демонстрирует лучшие результаты: полный ответ удалось получить у 84 и 70 % пациентов соответственно, 5-летняя ВБП составила 85 vs 76 %, ОВ — 91 vs 89 %. Вместе с тем авторы отметили бóльшую токсичность схемы R-DA-EPOCH по сравнению с R-CHOP. Фебрильная нейтропения развивалась у 33 и 13 % пациентов соответственно, инфекционные осложнения — у 21 vs 10 %, а госпитализация для лечения осложнений потребовалась в 35 vs 16 % случаев. Примечательно, что консолидирующая ЛТ после лечения по схеме R-DA-EPOCH не применялась, т. к. авторы признали уровень эффективности схемы R-DA-EPOCH вполне достаточным. Интересно, что это исследование не продемонстрировало ощутимого преимущества ЛТ и после лечения по схеме R-CHOP [31]. Такого же мнения придерживались и другие исследователи, в результате чего ЛТ была включена в программу лечения после R-DA-EPOCH лишь в 13 % случаев, в то время как при применении схемы R-CHOP — в 59 % [31].

В настоящее время Национальная объединенная онкологическая сеть США (NCCN) в качестве первой линии терапии у больных ПМВКЛ предлагает схему R-DA-EPOCH без последующей ЛТ. Как вариант первой линии рекомендуется схема R-CHOP с последующей ЛТ или R-CHOP в сочетании с консолидирующей схемой ICE, которая также комбинируется с ритуксимабом [6].

Вместе с тем, несмотря на высокие показатели ОВ и ВБП при применении режима R-DA-EPOCH, в некоторых работах результаты лечения по схемам R-DA-EPOCH и R-CHOP не только оказались одинаковыми, но даже отмечалась меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений, фебрильной нейтропении, других проявлений токсичности III–IV степени при использовании R-CHOP [31, 32]. Следует отметить, что схема R-CHOP/R-ICE в недавнем исследовании продемонстрировала высокие непосредственные и отдаленные результаты, но при меньшей токсичности лечения. Частота инфекционных осложнений, стоматита, тромбоцитопении и фебрильной нейтропении была значительно ниже, чем при использовании схемы R-DA-EPOCH [33]. В Российских клинических рекомендациях помимо режимов R-CHOP и R-DA-EPOCH в качестве терапии первой линии рекомендуется схема R-MACOP-B, причем отмечается, что лечение по этой схеме может проводиться в условиях дневного стационара [34].

Известно, что ПМВКЛ отличается высокой радиочувствительностью. В ряде исследований показано значимое улучшение результатов лечения при использовании ЛТ независимо от схемы предшествующей химиотерапии. В то же время результаты других работ свидетельствуют о том, что отказ от ЛТ не приводит к ухудшению эффективности лечения [6]. Необходимо отметить, что современные методы конформной ЛТ позволяют снизить риск развития непосредственных и отдаленных повреждений нормальных тканей. В целом вопросы применения ЛТ и ее значения в эпоху современного лекарственного лечения сохраняют свою актуальность, учитывая и то, что химиотерапия даже при использовании высокоинтенсивных комбинаций лекарственных препаратов может закончиться неудачей [14, 32]. Консолидирующая ЛТ с облучением

области средостения рекомендуется прежде всего пациентам с исходным массивным опухолевым образованием в этой зоне при достижении ремиссии по результатам индукционной химиотерапии. СОД облучения составляет 30 Гр с возможностью ее увеличения на 6–10 Гр при сохранении остаточной опухоли в средостении [34].

Особенность ПМВКЛ заключается в наличии у большинства больных остаточного объемного образования в средостении после завершения лекарственного этапа лечения. Вопрос относительно характера остаточного образования в средостении весьма важный. Наиболее информативной в этом отношении является ПЭТ-КТ. Данный метод включен в стандарты оценки эффективности лечения ПМВКЛ [35]. Установлено, что положительная прогностическая значимость отрицательных результатов ПЭТ-КТ высока и достигает 98 % [36]. Вместе с тем отмечается большое количество ложноположительных результатов, что связывают, как правило, с активностью тимуса у большинства молодых пациентов [37]. Это обстоятельство вынуждает выполнять биопсию метаболически активного остаточного очага в средостении с последующим морфологическим исследованием.

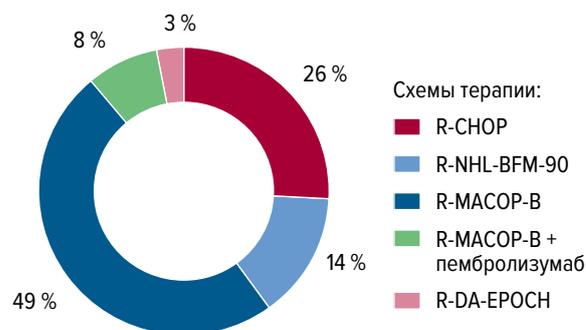
Как уже отмечалось, исход ПМВКЛ зависит прежде всего от эффективности лекарственной терапии первой линии, т. к. при развитии рецидива опухоль отличается крайне агрессивным течением. Результаты лечения рецидивов ПМВКЛ с использованием любых современных лекарственных схем, включая режимы высокодозной химиотерапии, таргетную терапию, неутешительны: 2-летняя выживаемость у этой категории пациентов составляет, по данным ряда авторов, лишь 15 % [5, 7, 8, 38].

Это обстоятельство подчеркивает принципиальное значение достижения полной ремиссии в первой линии терапии. Учитывая такие биологические особенности ПМВКЛ, как избыточная экспрессия PD-L1, PD-L2, а также успешный опыт применения ингибиторов PD-1 у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением заболевания, при разработке новых лечебных программ представляется целесообразным включать ингибиторы иммунных контрольных точек в первую линию терапии.

**Цель настоящей работы** — оценить результаты противоопухолевой терапии у пациентов с ПМВКЛ, отражающие опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 по 2023 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ включено 58 пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ, которым проводилось лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Обследование проводилось в объеме, предусмотренном для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Морфологический вариант и иммунофенотип опухолевых клеток были определены в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008/2016 гг. по результатам морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований образцов опухолевой ткани [39].



**Рис. 1.** Схемы иммунохимиотерапии, применявшиеся при ПМВКЛ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 по 2023 г.

**Fig. 1.** Immunotherapy regimens used for PMBCL treatment at the AF Tsyb Medical Radiological Research Center from 2016 to 2023

ИГХ-исследование проводилось с использованием антител к CD20, CD23, CD10, CD30, BCL-2, BCL-6, MUM1, PAX5, Ki-67.

Стадирование лимфомы выполняли в соответствии с критериями классификации Ann Arbor в модификации Cotswold.

Распределение пациентов осуществлялось по группам риска в соответствии с IPI [40].

На этапах стадирования и для оценки эффективности лечения выполнялась КТ или ПЭТ-КТ в зависимости от ее доступности в процессе лечения и с учетом тяжести состояния пациента.

Ответ на терапию в группе пациентов, которым ПЭТ-КТ не проводилась, оценивали в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold 1989 г. [41]; в группе пациентов, которым выполнялась ПЭТ-КТ, — с учетом величины метаболического ответа и степени регрессии опухолевых образований в соответствии с критериями Lugano-2014 [35].

Лечение проводилось по схемам R-NHL-BFM-90, R-CHOP, R-MACOP-B (рис. 1).

При тяжелом соматическом статусе пациента, наличии сопутствующих осложнений, связанных с опухолевой нагрузкой, противоопухолевое лечение начинали с предфазы (дексаметазон, циклофосфамид) на фоне терапии сопровождения. У некоторых пациентов по жизненным показаниям с учетом диагноза, поставленного по месту жительства ( $n = 7$ ), лечение было начато по схеме R-CHOP или BEACOP-14 (1–2 цикла). После уточнения диагноза в лаборатории МРНЦ назначалась программная терапия.

В период с ноября 2016 г. по январь 2018 г. для лечения ПМВКЛ применялись схемы R-CHOP и R-NHL-BFM-90 с последующей ЛТ. Лечение по схеме R-NHL-BFM-90 получали 9 пациентов, R-CHOP — 17.

В период с января 2018 г. по апрель 2023 г. лечение осуществлялось по программе, включавшей лекарственную терапию по схеме R-MACOP-B и консолидирующую ЛТ. Лечение по этой программе проведено 32 больным.

С 2023 г. в отделении проводится лечение по протоколу «ПМЛ-23» с использованием пембролизумаба в фиксированной дозе 100 мг в сочетании со схемой R-MACOP-B и последующей ЛТ. В соответствии с протоколом пациенты получали пембролизумаб в

Таблица 1. Характеристика больных ПМВКЛ ( $n = 58$ )

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (17–62)	
Медиана (диапазон) периода наблюдения, мес.	51,2 (0,4–200,9)	
Пол		
Мужчины	19	33,0
Женщины	39	67,0
Стадия опухоли		
II	41	70,6
III	4	6,9
IV	13	22,5
В-симптомы		
Есть	31	53,4
Нет	27	46,6
Массивное поражение («bulky»)		
Есть	42	72,4
Нет	16	27,6
Экстранодальные очаги за пределами средостения		
Есть	51	88,0
Нет	7	12,0
Уровень лактатдегидрогеназы до начала лечения		
Повышен	55	94,8
Нормальный	3	5,2
Осложнения опухоли до начала лечения		
Синдром сдавливания верхней полой вены	23	39,6
Перикардит	22	37,9
Плеврит	20	34,5
Асцит	3	5,2
Инвазия сосудов	5	8,6
Тромбозы	13	22,4
Международный прогностический индекс		
Низкий риск	0	
Промежуточный низкий риск	38	65,5
Промежуточный высокий риск	18	31,0
Высокий риск	2	3,4

фиксированной дозе 100 мг в/в 1 раз в 3 нед. с 1-го дня от начала терапии по схеме R-MAOP-B, суммарно 8 введений. Из 5 пациентов, получавших лечение по протоколу «ПМЛ-23», лекарственный этап завершен только у 2. У 3 больных терапия продолжается.

ЛТ начиналась через 1–1,5 мес. после завершения лекарственного этапа и проводилась либо с целью консолидации ремиссии, либо с лечебной целью при наличии остаточных ПЭТ-положительных очагов. Облучению подвергались зоны исходной опухоли в переднем верхнем средостении.

При достижении полного ответа по данным КТ или ПЭТ-КТ СОД облучения составляла 30–36 Гр, при обнаружении ПЭТ-положительного остаточного образования (оценка по шкале Deauville [Ds] 4–5 баллов) — 46 Гр. ЛТ проводилась на линейном ускорителе с энергией фотонного пучка 6 МэВ. Расчет доз осуществляется с помощью комплекса прикладных компьютерных программ и системы 3D-планирования.

У больных с первично-резистентным течением или рецидивами ПМВКЛ в качестве терапии «спа-

сения» предусмотрено противоопухолевое лечение второй линии с последующей аутоТГСК.

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики и оценки выживаемости по методу Каплана—Мейера, данные анализировались с помощью статистического пакета SPSS 13 for Windows. Для построения кривых ОБ продолжительность жизни рассчитывалась от времени постановки диагноза до смерти по любой причине. При расчете БСВ событием считалось развитие рецидива, прогрессирование опухоли или смена режима лекарственной терапии. Отсчет времени начинался от даты постановки диагноза. Для построения кривых ВБП определяли временной интервал между постановкой диагноза и прогрессированием заболевания. При расчете БРВ учитывали время от постановки диагноза до рецидива заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

С 2016 по 2023 г. в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба лечение получали 65 пациентов с ПМВКЛ, среди которых преобладали женщины.

Характеристика 58 больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медиана возраста в группе R-NHL-BFM-90 составила 30,5 года (диапазон 17–44 года), R-CHOP — 33 года (диапазон 23–51 год), R-MAOP-B — 35 лет (диапазон 19–59 лет).

У большинства пациентов первоисточник опухолевого роста обнаруживался в переднем верхнем средостении. Опухоль отличалась местно-распространенным характером роста с вовлечением органов грудной полости. У 47 (81 %) из 58 пациентов размер образования в средостении превышал 10 см.

В соответствии с классификацией Ann Arbor II стадия установлена у 41 (70,6 %) больного, III стадия — у 4 (6,9 %), IV стадия — у 13 (22,5 %). У большинства (88 %) пациентов отмечалось вовлечение смежных экстранодальных структур (Е). Наиболее часто регистрировались экстранодальные поражения в легких ( $n = 38$ ), перикарде ( $n = 27$ ), плевре ( $n = 26$ ), магистральных сосудах ( $n = 5$ ), мягких тканях ( $n = 12$ ). Отдаленные экстранодальные поражения имели место у 16 (27,6 %) больных: у 6 — в селезенке, у 2 — в костях (позвонки, плечевая, бедренная кости), у 4 — в печени, у 4 — в почках. Кроме того, обнаружено по 1 случаю изолированного вовлечения мягких тканей затылочной области, щитовидной железы и поджелудочной железы. Ни у одного больного не было получено данных за поражение ЦНС (рис. 2).

Общее состояние 44 (75,9 %) пациентов при поступлении в клинику было расценено как тяжелое и/или средней тяжести, обусловленное осложнениями со стороны опухоли. Наиболее часто наблюдался синдром сдавливания верхней полой вены ( $n = 23$ ). Тромбозы обнаружены у 13 больных. Среди других осложнений отмечалось развитие плеврита ( $n = 20$ ) и перикардита ( $n = 22$ ). Массивный плевральный выпот

потребовал проведения плевростенноза у 10 больных. В связи с угрозой тампонады сердца вследствие гидроперикарда 2 пациентам проведен перикардиоцентез.

Симптомы опухолевой интоксикации присутствовали у 35 (60,4 %) пациентов. Повышение уровня лактатдегидрогеназы отмечалось у всех больных. При оценке в соответствии с IPI к группам низкого и промежуточного низкого риска было отнесено 44 больных, промежуточного высокого — 19, высокого — 2.

При проведении ИГХ-исследования экспрессия CD30 и CD23 отмечалась у 30 и 53 больных соответственно. Экспрессия CD20 определялась у 58 больных, MUM1 — у 43, BCL-2 — у 48, BCL-6 — у 49. Индекс пролиферативной активности Ki-67 превышал 80 % у 33 пациентов.

### Лечение ПМВКЛ

Ко времени оформления статьи программная терапия полностью завершена у 53 вошедших в исследование больных, остальные 5 находятся на завершающих этапах лечения. Таким образом, анализу подвергнуты данные 53 пациентов.

#### R-NHL-BFM-90 (группа 1)

Из 9 больных группы R-NHL-BFM-90 лечение в полном объеме получили только 7 (78 %). У 2 пациентов после 2 блоков терапии констатировано прогрессирование ПМВКЛ. Общий ответ в группе R-NHL-BFM-90 составил 77,8 % ( $n = 7$ ; полный — 1, частичный — 6). Медиана наблюдения за пациентами этой группы составила 139,2 мес. (диапазон 5,2–201,9 мес.). Консолидирующая ЛТ выполнена у 7 больных с достигнутыми полным и частичным ответами на лекарственную терапию. После завершения всей программы химиолучевого лечения полный ответ констатирован у 6 из 7 пациентов. 5-летние ОВ и ВБП составили 66,7 %. Рецидивов не зарегистрировано.

#### R-CHOP (группа 2)

Лечение по схеме R-CHOP получали 17 пациентов. Программное лечение, включавшее 6–8 циклов по схеме R-CHOP и последующую ЛТ, завершили полностью 11 (65 %) из 17 пациентов. Прогрессирование на разных этапах лекарственного лечения отмечено у 5 больных (после завершения 2 циклов — у 2, 4 циклов — у 1, 6 и 8 циклов — по одному). Этим пациентам проведена химиотерапия второй линии по различным программам (DHAP, IGEV, R-NHL-BFM-90). 2 пациента с признаками химиорезистентности умерли от прогрессирования ПМВКЛ. Высокодозная химиотерапия по программе VEAM с последующей аутоТГСК с целью консолидации проведена 1 пациенту после химиотерапии второй линии по схеме DHAP.

Общий ответ в группе R-CHOP составил 68 % ( $n = 11$ ). Полный и частичный ответы были зарегистрированы у 2 и 9 пациентов соответственно. Консолидирующая ЛТ с облучением области остаточных опухолевых очагов в средостении (СОД 30–36 Гр) выполнена 11 пациентам.

Медиана наблюдения за пациентами из группы R-CHOP составила 97,4 мес. (диапазон 10,7–196,8 мес.). 5-летние ОВ, ВБП, БВР были 88,2, 66,7 и 94,1 % соответственно.

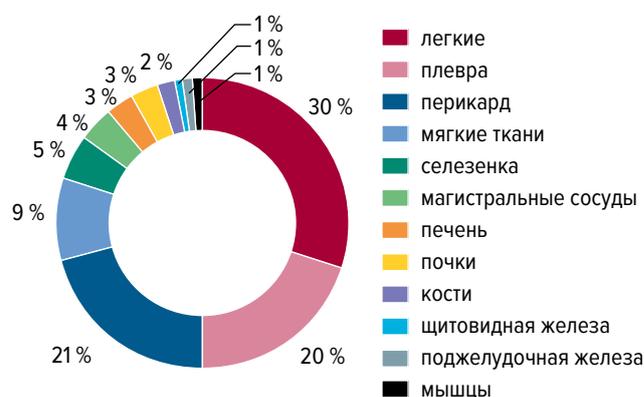


Рис. 2. Частота экстранодальных поражений у больных ПМВКЛ

Fig. 2. The incidence of extranodal lesions in PMBCL patients

#### R-MACOP-B (группа 3)

Лечение по программе R-MACOP-B с последующей ЛТ в полном объеме завершено у 29 (91 %) из 32 пациентов. У 2 больных лечение было прервано через 2 нед. от его начала в связи с развитием новой коронавирусной инфекции.

Терапия по схеме R-MACOP-B оказалась неэффективной у 1 больного этой группы.

Полный ответ в группе R-MACOP-B достигнут у 24 пациентов, частичный — у 4. Отсутствие ответа зарегистрировано у 2 больных. Таким образом, общий ответ в группе R-MACOP-B составил 96,6 % ( $n = 28$ ).

Консолидирующая ЛТ выполнена у 31 пациента. При полном ответе ( $n = 26$ ) СОД облучения составила 30–36 Гр, при частичном ( $n = 4$ ) — 36–40 Гр, при недостаточном ( $n = 1$ ) — 46 Гр.

Ко времени оформления настоящей статьи все пациенты из группы R-MACOP-B оставались под наблюдением.

Таким образом, в настоящем исследовании анализу подвергнуты данные 58 больных ПМВКЛ. Общий ответ (полный + частичный) составил 93 % ( $n = 54$ ). У 4 (7 %) больных первичное лечение оказалось неэффективным. Резистентное течение болезни констатировано у 5 пациентов. Летальность на фоне прогрессирования лимфомы составила 8,6 % ( $n = 5$ ). Рецидивы заболевания развились у 2 пациентов: у одного — после лечения по схеме R-CHOP, у другого — по схеме R-MACOP-B. Противорецидивное лечение позволило достичь повторной стойкой ремиссии.

Ко времени проведения анализа при медиане наблюдения 51,2 мес. под наблюдением оставались 55 пациентов. У всех сохранялась ремиссия заболевания. 5-летняя БРВ составила 96,7 %, ОВ — 91,7 % (рис. 3–5).

#### ПЭТ-КТ

Промежуточная и завершающая ПЭТ-КТ выполнены у всех 32 пациентов из группы R-MACOP-B, у 1 — из группы R-NHL-BFM-90, у 2 — из группы R-CHOP.

Лекарственный этап терапии завершён у 37 пациентов. Полный метаболический ответ (Ds 1–3) достигнут у 27 (73 %) из них, частичный (Ds 4) — у 4 (11 %). Высокая метаболическая активность (Ds 5) опухоли сохранялась у 6 (16 %) пациентов, что расценено как недостаточный ответ. По завершении

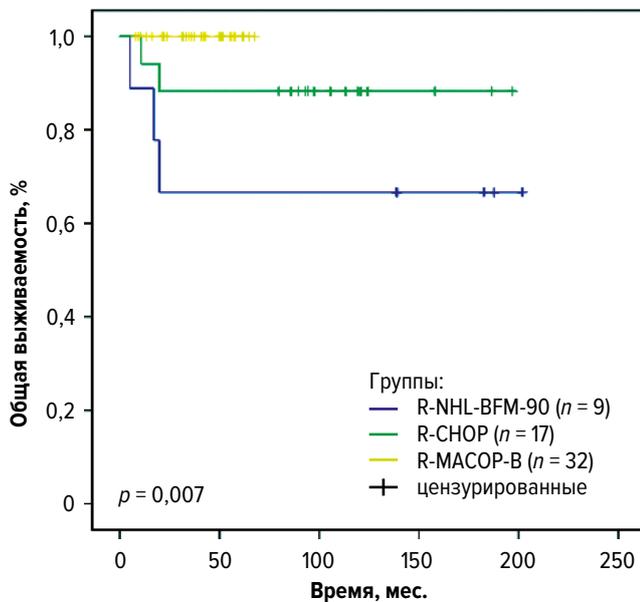


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ПМВКЛ в группах R-NHL-BFM-90, R-CHOP, R-MACOP-B

Fig. 3. Overall survival of PMBCL patients depending on the therapy regimens R-NHL-BFM-90, R-CHOP, and R-MACOP-B

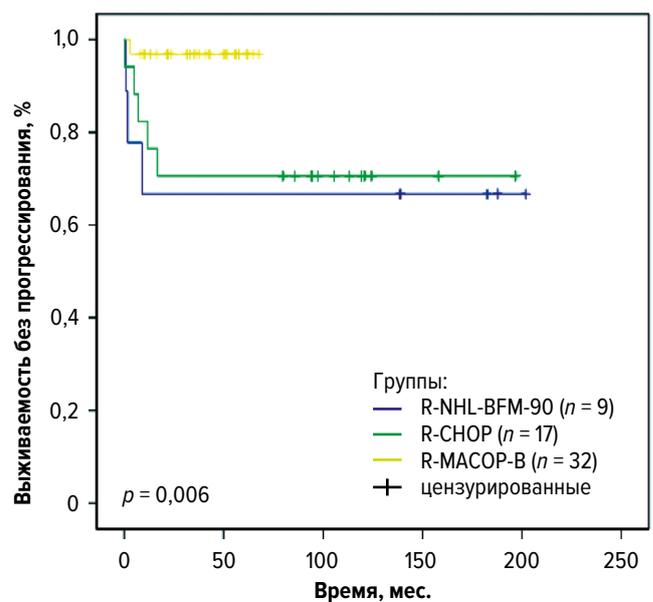


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ПМВКЛ в группах R-NHL-BFM-90, R-CHOP, R-MACOP-B

Fig. 4. Progression-free survival of PMBCL patients depending on the therapy regimens R-NHL-BFM-90, R-CHOP, and R-MACOP-B

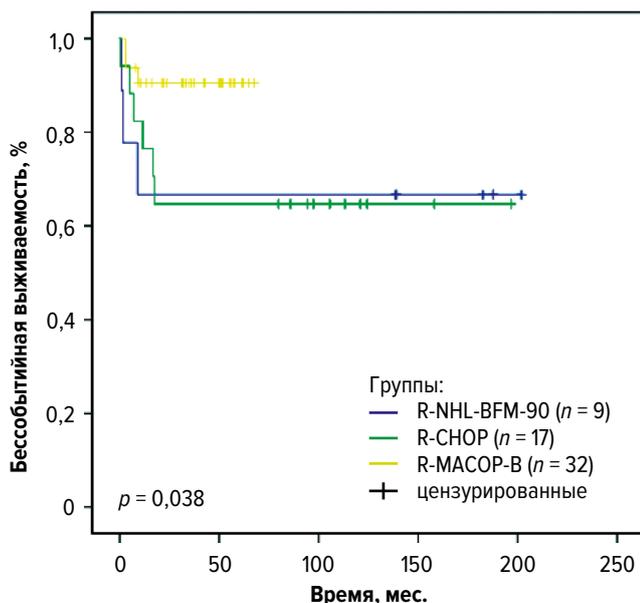


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов с ПМВКЛ в группах R-NHL-BFM-90, R-CHOP, R-MACOP-B

Fig. 5. Event-free survival of PMBCL patients depending on the therapy regimens R-NHL-BFM-90, R-CHOP, and R-MACOP-B

лекарственного тапа противоопухолевого лечения при получении ПЭТ-отрицательного ответа всем пациентам с целью консолидации ремиссии проведена ЛТ (СОД 30–36 Гр) с облучением зоны средостения.

#### Токсичность лекарственной противоопухолевой терапии

Гематологическая токсичность лекарственной противоопухолевой терапии представлена на рис. 6, а негематологическая — на рис. 7.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПМВКЛ относится к редким опухолям с уникальными морфологическими, молекулярными характеристиками и клиническими проявлениями.

Крайне неудовлетворительные результаты противорецидивной терапии ПМВКЛ свидетельствуют о том, что совершенствование лечебных подходов должно касаться прежде всего первой линии.

Применение в настоящее время в первой линии терапии ПМВКЛ интенсифицированных схем химиотерапии и высокодозной консолидации показывает, что такой подход сопряжен с высокой токсичностью и повышенным риском развития отдаленных нежелательных последствий, не обеспечивая при этом 100%-й результат. Например, попытки проведения интенсивной терапии по педиатрическому протоколу GMALL-ALL/NHL у взрослых, хотя и отличались лучшими результатами (5-летняя БСВ 88–93 %), однако высокая токсичность этой программы послужила причиной отказа от использования ее в клинической практике [26–28].

Применение высокодозной терапии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ по схеме R-NHL-BFM-90 в дебюте заболевания также позволило достичь высоких результатов у больных ПМВКЛ с неблагоприятными факторами прогноза (5-летняя ОВ и БРВ — 92 и 87 % соответственно). Тем не менее из-за высоких доз метотрексата выполнение этой программы также сопровождалось выраженной токсичностью [42].

Наряду с интенсивной противоопухолевой терапией во многих центрах продолжала использоваться схема R-CHOP. Лечение по этой схеме в сочетании с консолидирующей ЛТ позволяло при 5-летней медиане наблюдения достичь показателей ВБП и ОВ, равных 81 и 89 % соответственно [23]. Сходные

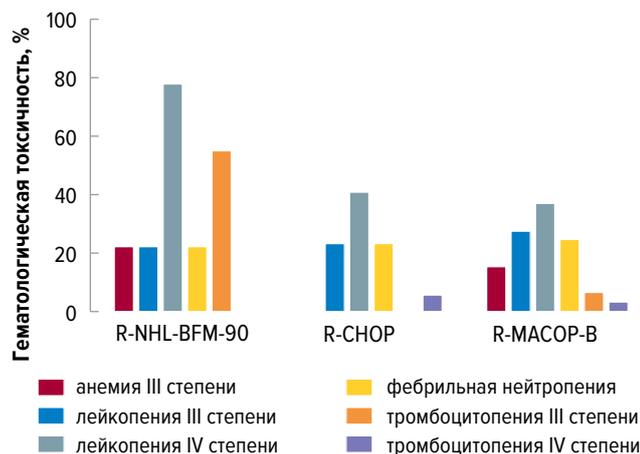


Рис. 6. Гематологическая токсичность у пациентов с ПМВКЛ в группах в соответствии со схемой лекарственной противоопухолевой терапии

Fig. 6. Hematologic toxicity in PMBCL patients depending on the drug chemotherapy regimens

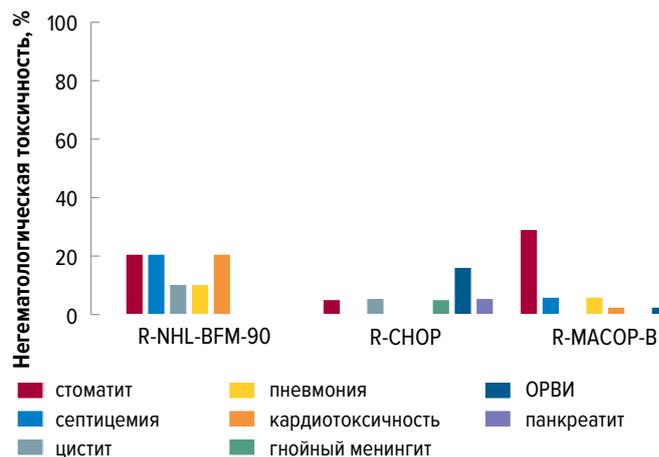


Рис. 7. Негематологическая токсичность у пациентов с ПМВКЛ в группах в соответствии со схемой лекарственной противоопухолевой терапии

Fig. 7. Nonhematologic toxicity in PMBCL patients depending on the drug chemotherapy regimens

результаты при лечении по такой же программе были получены и другими исследователями [24, 25].

В 2013 г. K. Dunleavy и соавт. опубликовали результаты лечения больных ПМВКЛ по схеме R-DA-EPOCH, согласно которым частота полного ответа достигла 94 %, а 3-летняя БСВ составила 93 % [29].

Представляет интерес сравнение умеренно токсичной схемы R-CHOP со схемой R-DA-EPOCH, отличающейся эскалацией доз цитостатических препаратов. В работе N.N. Shah и соавт. в результате лечения по схеме R-DA-EPOCH частота полного ответа составила 84 %, тогда как по схеме R-CHOP — 70 % [31]. Терапия по схеме R-DA-EPOCH отличалась более высокой не только частотой развития осложнений, но и их выраженности по сравнению со схемой R-CHOP. Различия показателей ОВ оказались несущественными: 2-летняя ОВ составила 91 и 89 % при использовании схем R-DA-EPOCH и R-CHOP соответственно. Представляется интересным, что N.N. Shah и соавт. в своем метаанализе обратили внимание на более редкое использование консолидирующей ЛТ после лечения по схеме R-DA-EPOCH по сравнению с R-CHOP (13 и 59 % соответственно) [31]. Причину этого они увидели в том, что проведение ЛТ считалось излишним при столь высоких результатах лечения по схеме R-DA-EPOCH. Таким образом, консолидирующая ЛТ позволяет повысить результативность менее токсичных схем лекарственной терапии до уровня интенсивных высокодозных режимов при существенно меньшей токсичности.

Внедрение в клиническую практику схемы MACOP-B в комбинации с ритуксимабом позволило получить результаты, не уступающие схеме R-DA-EPOCH при условии присоединения к R-MACOP-B консолидирующей ЛТ. В работе P.L. Zinzani и соавт. показано, что полный ответ по данным ПЭТ-КТ после 6 циклов R-MACOP-B был получен у 44 % пациентов, после 12 циклов — у 62 %, а после последовавшей ЛТ — у 80 % [17]. Исследование свидетельствовало о целесообразности комбинирования схемы R-MACOP-B с ЛТ на область средостения, что может быть

успешной альтернативой более токсичной терапии R-DA-EPOCH. Дальнейшие исследования по сочетанию схемы MACOP-B с ритуксимабом продолжали демонстрировать высокие показатели полного ответа [21]. Кроме того, авторы отмечают, что при лечении по схеме R-MACOP-B токсичности III–IV степени не было [17].

В Российских клинических рекомендациях предлагаются для использования как режимы R-CHOP и R-MACOP-B, так и интенсифицированная схема R-DA-EPOCH. В практике российского здравоохранения при необходимости лечения больного ПМВКЛ клиницисту приходится делать основной выбор между R-CHOP и R-MACOP-B. Наше исследование демонстрирует сопоставимую токсичность этих схем, однако результаты лечения отличаются довольно значительно. Лечение по схеме R-CHOP сопровождалось утратой эффективности (прогрессирование лимфомы в процессе противоопухолевой терапии) у 30 % пациентов, что делало необходимым замену терапии. При лечении по схеме R-MACOP-B замена терапии потребовалась лишь у 1 пациента, причем причиной прогрессирования опухоли стал длительный перерыв из-за новой коронавирусной инфекции. Кроме того, рецидив заболевания в течение 24 мес. после окончания лечения по схеме R-CHOP зарегистрирован у 12 % больных, в то время как по схеме R-MACOP-B — лишь у 3 %. 5-летняя ВБП в указанных группах составила 70,5 и 100 % соответственно, а БРВ — 88 и 97 %. Таким образом, при сопоставимых показателях токсичности схема R-MACOP-B отличается более высокой эффективностью.

С 2016 г. в «НМИЦ гематологии» МЗ РФ применяется вариант схемы R-NHL-BFM-90, модифицированной с целью снизить токсичность. В соответствии с протоколом «ПМЛ-16» пациенты получали блоки А и В схемы R-mNHL-BFM-90 с последующей консолидацией, состоявшей из 4 менее токсичных циклов R-EPOCH. В дальнейшем, с июня 2019 г., лечение осуществлялось по протоколу «ПМЛ-19», в основу которого положен принцип максимальной интенсификации терапии в начальной ее фазе в сочетании с круглосуточным вве-

дением препаратов по схеме R-ЕРОСН и добавлением леналидомида. В группе из 34 больных, получавших лечение по протоколам «ПМЛ-16» ( $n = 18$ ) и «ПМЛ-19» ( $n = 16$ ), 3- и 5-летние ОВ и ВВП составили 100 % [43]. Однако уровень осложнений противоопухолевой терапии оставался высоким. Так, гематологическая токсичность III–IV степени была зарегистрирована у 100 % больных, получавших лечение по протоколу «ПМЛ-16», и у 87 % — по протоколу «ПМЛ-19».

В настоящем исследовании лечение по схеме R-NHL-BFM-90 также сопровождалось тяжелыми осложнениями у большинства пациентов. Наш опыт свидетельствует о том, что терапия по схеме R-NHL-BFM-90 не дает преимуществ по сравнению со схемой R-MACOP-B (5-летняя ОВ 86 и 100 % соответственно). Однако следует отметить, что группа R-NHL-BFM-90 отличалась малым числом наблюдений ( $n = 9$ ).

С нашей точки зрения, в связи с высоким риском раннего прогрессирования ПМВКЛ оправдано применение консолидирующей ЛТ. Такой подход не противоречит другим исследованиям, в которых убедительно продемонстрировано значимое повышение эффективности лечения при использовании ЛТ независимо от схемы предшествующей иммунохимиотерапии.

Вместе с тем у определенной категории больных преимущество комбинированной химиолучевой терапии остается сомнительным. В пользу отказа от консолидирующей ЛТ у пациентов с достигнутой в результате противоопухолевого лекарственного лечения полной ПЭТ-отрицательной ремиссией свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования IELSG-37, представленные на конгрессе Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) в июне 2023 г. [44]. В исследовании с участием 545 пациентов преобладали интенсифицированные режимы (6 циклов R-СНОР14-21, R-DA-ЕРОСН, Mega-СНОР, 12 циклов VACOP-B или MACOP-B) с зарегистрированным после иммунохимиотерапии ПЭТ-отрицательным ответом. Больные были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 132 пациента, оставшиеся после лекарственного этапа под наблюдением без ЛТ, вторую — 136 пациентов, которым была проведена консолидирующая ЛТ (СОД 30 Гр). При продолжительности наблюдения 30 мес. ОВ составила 96,2 и 98,5 %, ВВП — 99,2 и 99,3 % в этих группах соответственно [44, 45]. Важно отметить, что большинству пациентов проводилась высокоинтенсивная противоопухолевая терапия, поэтому полученные в исследовании данные нельзя экстраполировать на результаты нашей работы.

Следует отметить, что в NCCN для лечения больных ПМВКЛ в качестве терапии первой линии рекомендуется R-DA-ЕРОСН и R-СНОР, причем высокоинтенсивная схема R-DA-ЕРОСН стала стандартом терапии в США и Европе. При использовании высокоинтенсивных и, соответственно, более токсичных схем лекарственного лечения отказ от ЛТ при достижении ПЭТ-отрицательного ответа может быть оправданным у большей части пациентов.

Тем не менее ЛТ остается актуальной даже в эпоху современного лекарственного лечения. Под нашим наблюдением находится больной ПМВКЛ, у которого

ЛТ выполнена как самостоятельная лечебная опция после неэффективного лекарственного лечения. Метод ЛТ позволил достичь полного контроля над опухолью (отсутствие рецидива ПМВКЛ на протяжении 23 мес. наблюдения). Это клиническое наблюдение демонстрирует высокую радиочувствительность ПМВКЛ. Кроме того, следует иметь в виду, что при этой агрессивной экстранодальной злокачественной опухоли облучению всегда подвергается зона первоисточника опухолевого роста в переднем верхнем средостении. Свидетельством эффективного местного контроля ЛТ служит также сохраняющийся при развитии генерализованного рецидива местный эффект в зоне облучения средостения.

Важно отметить, что ПЭТ-отрицательный результат лекарственной терапии не исключает развития в дальнейшем рецидивов ПМВКЛ. Чешские авторы в своем исследовании установили, что у более 10 % пациентов, результаты лекарственной терапии у которых трактовались по данным ПЭТ-КТ как отрицательные, развивались рецидивы заболевания [46]. В наших наблюдениях только у 1 пациентки с ПЭТ-отрицательным результатом после этапа лекарственной терапии развился рецидив ПМВКЛ. Важность этого обстоятельства обусловлена тем, что решение о дальнейшей терапии применяется с учетом данных контрольной ПЭТ-КТ.

Кроме того, среди больных с ПЭТ-положительным результатом после лекарственной терапии довольно значительное число с ложноположительным заключением, что может послужить причиной необоснованной дополнительной противоопухолевой терапии. Интересными представляются результаты исследования, в котором у 17 (47 %) из 36 больных ПМВКЛ данные промежуточной ПЭТ-КТ, расцененные как положительные, не нашли морфологического подтверждения наличия опухоли, за исключением 1 наблюдения. Это свидетельствует о высокой частоте воспалительных процессов и/или распада опухоли [47]. Итоги этого исследования 2013 г. вполне совпадают с нашим опытом. Так, из 6 ПЭТ-положительных (Ds 5) больных биопсия активного очага в средостении выполнена у 3, при этом наличие опухоли было подтверждено только у одного из них. В 2014 г. А. Avigdor и соавт. оценили прогностическую значимость промежуточной ПЭТ-КТ при лечении ПМВКЛ по схемам R-VACOP-B и R-СНОР [48]. Полученные тогда результаты позволили авторам заключить, что ПЭТ-КТ не является идеальным ориентиром для определения дальнейшей тактики терапии у больных ПМВКЛ [48].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема выбора наиболее эффективной программы противоопухолевого лечения у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ до настоящего времени остается не решенной. В 2023 г. при создании в МРНЦ им. А.Ф. Цыба новой программы терапии ПМВКЛ учитывались клиничко-биологические характеристики опухоли, литературные данные, а также собственный клинический опыт. Биологические особенности ПМВКЛ позволяют предположить высокую чувстви-

тельность этой опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек, о чем свидетельствуют и данные литературы. Эффективность препаратов этой группы (ниволумаб, пембролизумаб) убедительно продемонстрирована при лечении рецидивов ПМВКЛ [45, 49–54]. Эти данные послужили основанием для рассмотрения нами возможности использования ингибиторов иммунных контрольных точек также и в первой линии терапии ПМВКЛ. Имеются все основания полагать, что сочетание ингибиторов иммунных контрольных точек и высокоэффективной схемы R-MAOP-B с последующей консолидирующей ЛТ позволит улучшить результаты лечения у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** The 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.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева.

**Сбор и обработка данных:** А.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, Н.А. Рябикина, А.А. Вовченко.

**Предоставление материалов исследования:** А.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, А.А. Вовченко, А.М. Челмаков, Н.А. Фалалеева.

**Анализ и интерпретация данных:** А.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, А.А. Вовченко, А.М. Челмаков.

**Подготовка рукописи:** А.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, А.А. Даниленко, Т.И. Богатырева, Н.А. Фалалеева.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.А. Фалалеева.

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

**Conception and design:** A.Yu. Terekhova, A.B. Galitsyna, N.A. Falaleeva.

**Data collection and processing:** A.Yu. Terekhova, A.B. Galitsyna, N.A. Riabikina, A.A. Vovchenko.

**Research materials provision:** A.Yu. Terekhova, A.B. Galitsyna, A.A. Vovchenko, A.M. Chelmakov, N.A. Falaleeva.

**Data analysis and interpretation:** A.Yu. Terekhova, A.B. Galitsyna, A.A. Vovchenko, A.M. Chelmakov.

**Manuscript writing:** A.Yu. Terekhova, A.B. Galitsyna, A.A. Danilenko, T.I. Bogatyreva, N.A. Falaleeva.

**Final approval of manuscript:** N.A. Falaleeva.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** Не требуется.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Not required.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

А.Ю. Терехова — <https://orcid.org/0000-0002-7458-0269>

Н.А. Фалалеева — <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

А.Б. Галицына — <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>

А.М. Челмаков — <https://orcid.org/0009-0001-0236-1390>

А.А. Вовченко — <https://orcid.org/0009-0009-6911-3322>

Н.А. Рябикина — <https://orcid.org/0009-0000-2769-0601>

А.А. Даниленко — <https://orcid.org/0000-0002-6798-6076>

Т.И. Богатырева — <https://orcid.org/0000-0003-1753-9232>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barth TFE, Leithauser F, Joos S, et al. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol.* 2002;3(4):229–34. doi: 10.1016/S1470-2045(02)00714-3.
- Glynn E, Soma L, Wu D, et al. Flow Cytometry for Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. *Methods Mol Biol.* 2019;1956:35–60. doi: 10.1007/978-1-4939-9151-8\_2.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:318–27. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009.
- Pfau D, Smith DA, Beck R, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a review for radiologists. *Am J Roentgenol.* 2019;213(5):W194–W210. doi: 10.2214/AJR.19.21225.
- Fakhri B, Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211048959. doi: 10.1177/20406207211048959.
- Noerenberg D, Briest F, Hennch C, et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. *J Clin Oncol.* 2024;42(4):452–66. doi: 10.1200/JCO.23.01053.
- Tuveri S, Debackere K, Marcellis L, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma is characterized by large-scale copy-neutral loss of heterozygosity. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(10):603–15. doi: 10.1002/gcc.23069.
- 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.
- Alkhalidi H, Reinhardt A, Barnett M, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(11):690–4. doi: 10.1016/j.jctc.2023.08.019.
- Takyar J, Raut M, Borse R, et al. Relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: a structured review of epidemiology, treatment guidelines and real-world treatment practices. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(3):275–87. doi: 10.1080/17474086.2020.1716725.
- Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEY-NOTE-170. *Blood.* 2023;142(2):141–5. doi: 10.1182/blood.2022019340.
- Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2022;140(9):955–70. doi: 10.1182/blood.202008376.
- Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol.* 1990;8(5):804–8. doi: 10.1200/JCO.1990.8.5.804.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol.* 1993;11(12):2306–13. doi: 10.1200/JCO.1993.11.12.2306.
- De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(4):1154–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.036.
- Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma:

a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381–5. doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.

18. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) gallium scan in 50 patients. *Blood*. 1999;94(10):3289–93.

19. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a Clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica*. 2001;86(2):187–91.

20. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90(2):372–6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601460.

21. Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, et al. The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol Oncol*. 2015;33(4):145–50. doi: 10.1002/hon.2172.

22. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, et al. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC Cancer*. 2017;17(1):276. doi: 10.1186/s12885-017-3269-6.

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

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

25. Soumerai JD, Hellmann MD, Feng Y, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):538–43. doi: 10.3109/10428194.2013.810738.

26. Fietz T, Knauf WU, Hanel M, et al. Treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma with an alternating chemotherapy regimen based on high-dose methotrexate. *Ann Hematol*. 2009;88(5):433–9. doi: 10.1007/s00277-008-0625–2.

27. Pohlen M, Gerth HU, Liersch R, et al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2011;86(12):61–76. doi: 10.1002/ajh.22165.

28. Wehde N, Borte G, Liebmann A, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma: Frontline treatment with an alternating chemotherapy regimen based on high dose methotrexate – A single institution experience. *J Med Soc*. 2017;31(1):8–13. doi: 10.4103/0972-4958.198427.

29. 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.

30. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome may be significantly improved by the addition of rituximab to dose-adjusted (DA)-EPOCH and obviates the need for radiation: results from a prospective study of 44 patients. *Blood*. 2006;108:66A.

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

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

33. Morgenstern Y, Aumann S, Goldschmidt N, et al. Dose-adjusted EPOCH-R is not superior to sequential R-CHOP/R-ICE as a frontline treatment for newly diagnosed primary mediastinal B-cell lymphoma: Results of a bi-center retrospective study. *Cancer Med*. 2021;10(24):8866–75. doi: 10.1002/cam4.4387.

34. Агрессивные нефоликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020 (электронный документ). Доступно по: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/129.pdf?ysclid=Iveyfue9d3790543412>. Ссылка активна на 25.04.2024. [Aggressive nonfollicular lymphomas: diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (Internet). Available from: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/129.pdf?ysclid=Iveyfue9d3790543412>. Accessed 25.04.2024. (In Russ)]

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

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

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

37. Pinnix CC, Ng AK, Dabaja BS, et al. Positron emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. *Blood Adv*. 2018;2(11):1334–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017681.

38. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol*. 2019;185(1):25–41. doi: 10.1111/bjh.15778.

39. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

40. The International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/nejm199303030291402.

41. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.

42. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. Терапевтический архив. 2013;8(7):50–6. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. The 8-year treatment experience with aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;8(7):50–6. (In Russ)]

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

44. Davies AJ, Zucca E, Ceriani L, et al. A randomized trial of observation versus radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete metabolic response after standard immunochemotherapy. *Hematol Oncol*. 2023;41(Suppl 2):48–50. doi: 10.1002/hon.3163.19.

45. National Library of Medicine. Nivolumab in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (Internet). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759586?titles=NSC%20N%20748726&rank=3> (accessed 15.11.2023).

46. Prochazka V, Henzlova L, Buriankova E, et al. Prognostic Impact of Interim and Final PET in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with Intensive Etoposide-Based Therapy. *Blood*. 2014;124(21):1729. doi: 10.1182/blood.V124.21.1729.1729.

47. Lazarovici J, Terroir M, Arfi-Rouche J, et al. Poor predictive value of positive interim FDG-PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(12):2018–24. doi: 10.1007/s00259-017-3758-5.

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

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Huang G, Huang J, Zhang Z, et al. Nivolumab plus gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin chemotherapy induce durable complete remission in relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma: a case report and literature review. *Int Med Res*. 2020;48(8):300060520945075. doi: 10.1177/0300060520945075.

54. De-la-Fuente C, Nunez F, Cortes-Romera M, et al. Pembrolizumab for refractory primary mediastinal B-cell lymphoma with central nervous system involvement. *Hematol Oncol*. 2021;39(3):419–22. doi: 10.1002/hon.2836.