Клиническая онкогематология. 2026;19(4):408–18

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-408-418

Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы

Л.А. Крамынин[1], Л.В. Филатова[1,2], И.С. Зюзгин[1], М.С. Моталкина[1], Ю.А. Никулина[1], С.С. Елхова[1], А.Г. Колготина[1], И.В. Ишматова[1], А.А. Зверькова[1], С.А. Волченков[1], Е.В. Добровольская[1], Н.С. Колупаев[1], А.О. Елисеева[1], Е.Н. Кодрул[1], Л.А. Белякова[3], Т.Ю. Семиглазова[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

[3] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Стандарты первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) до настоящего времени четко не определены. Заболевание встречается редко (2–4 % среди всех НХЛ), что обусловливает трудность набора пациентов в крупные рандомизированные исследования. Чаще всего применяется индукционная терапия по программам DA-EPOCH-R и R-CHOP, однако однозначного преимущества одного режима перед другим в рамках клинических исследований не продемонстрировано. Дискутабельным также остается место лучевой терапии (ЛТ) в лечении пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ. Кроме того, существуют альтернативные опции лечения, которые хорошо зарекомендовали себя в небольших ретроспективных исследованиях, в частности консолидация противоопухолевого ответа высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Clinical oncohematology. 2026;19(4):408–18

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-408-418

Optimization of the First-Line Therapy in Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma

L.A. Kramynin[1], L.V. Filatova[1,2], I.S. Zyuzgin[1], M.S. Motalkina[1], Yu.A. Nikulina[1], S.S. Elkhova[1], A.G. Kolgotina[1], I.V. Ishmatova[1], A.A. Zverkova[1], S.A. Volchenkov[1], E.V. Dobrovolskaya[1], N.S. Kolupaev[1], A.O. Eliseeva[1], E.N. Kodrul[1], L.A. Belyakova[3], T.Yu. Semiglazova[1]

[1] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

[2] II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

[3] First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

BACKGROUND. The standard first-line therapies for primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL) have not yet been clearly defined. This is a rare disease (2–4 % among all NHLs), which makes it challenging to enroll patients into large randomized studies. Most commonly, induction therapy with DA-EPOCH-R and R-CHOP regimens is used, however, no explicit advantage of one of them over the other was demonstrated by any clinical study. The role of radiotherapy (RT) in the treatment of newly diagnosed PMBCL also remains a subject to debate. Besides, there are alternative options which have proven to be effective by smaller retrospective studies, in particular, consolidation of antitumor response by high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

AIM. To evaluate the outcomes of the first-line therapy with the standard DA-EPOCH-R and R-CHOP regimens as well as

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

ЦЕЛЬ. Оценить результаты первой линии терапии по стандартным схемам DA-EPOCH-R и R-CHOP, а также изучить целесообразность консолидации достигнутого противоопухолевого ответа путем ЛТ или ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ в условиях реальной клинической практики одного лечебного учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое когортное ретроспективное исследование включено 180 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 2013 по 2023 г. Большинство пациентов получали лечение по программе DA-EPOCH-R (n = 159), значительно реже — R-CHOP (n = 21). При достижении полного (ПО) или частичного ответа (ЧО) по данным ПЭТ-КТ после 6 циклов лекарственного лечения пациенты оставались под наблюдением (n = 52) либо получали консолидацию ВДХТ с аутоТГКС (n = 13) или ЛТ (n = 64). Выбор режима консолидации был произвольным по усмотрению исследователя: ВДХТ с аутоТГСК чаще выполнялась у пациентов с III–IV стадией и высоким IPI; ЛТ чаще проводилась при ЧО, когда биопсия остаточного очага с повышенной ФДГ-активностью была технически невозможна.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе в целом частота общего ответа составила 76,7 % (138/180): ПО — 59,5 %, ЧО — 17,2 %; в 23,3 % случаев констатирована первичная рефрактерность заболевания. При медиане наблюдения 29 мес. (диапазон 17–56 мес.) выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 70 %, общая выживаемость (ОВ) — 86,1 %. При однофакторном анализе отдаленных результатов оказалось, что метод консолидации или ее отсутствие не отразились на показателях ВБП, которые составили 92,3 (ВДХТ с аутоТГСК), 95,3 (ЛТ) и 90,4 % (наблюдение) соответственно (p = 0,29). При оценке показателей ОВ в зависимости от наличия или отсутствия этапа консолидации получены значимые различия: 84,6, 96,9 и 96,2 % соответственно (p = 0,023), однако при многофакторном анализе эти данные оказались статистически незначимыми (p = 0,06).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность применения режима DA-EPOCH-R у пациентов с ПМВКЛ. При достижении ПО или ЧО, часто морфологически отрицательного противоопухолевого ответа, после 6 циклов DA-EPOCH-R консолидация эффекта с помощью ЛТ или ВДХТ с аутоТГСК не улучшает показатели отдаленной выживаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, DA-EPOCH-R, R-CHOP, ВДХТ с аутоТГСК, лучевая терапия.

MATERIALS & METHODS. This single-center cohort retrospective study enrolled 180 patients treated at the NN Petrov National Medical Cancer Research Center from 2013 to 2023. Most patients (n = 159) received therapy with DA-EPOCH-R regimen, R-CHOP was administered to fewer patients (n = 21). After achieving complete (CR) or partial response (PR) resulting from 6 drug therapy cycles and documented by PET/CT, patients either continued to be followed-up (n = 52) or received HDCT consolidation with auto-HSCT (n = 13) or RT (n = 64). The decision-making about the consolidation regimen was arbitrary, on researcher's opinion. HDCT with auto-HSCT was most commonly administered to patients with stage III/IV and high IPI; RT was commonly used in patients with PR when the biopsy of the residual lesion with increased FDG uptake was technically impossible.

RESULTS. In the total group, overall response rate was 76.7 % (138/180): CR 59.5 % and PR 17.2 %; in 23.3 % of cases primary refractoriness of the disease was reported. With the median follow-up of 29 months (range 17–56 months), progression-free survival (PFS) was 70.0 % and overall survival (OS) was 86.1 %. By univariate analysis of long-term outcomes, neither consolidation nor the lack of it affected PFS, which accounted for 92.3 % (HDCT with auto-HSCT), 95.3 % (RT), and 90.4 % (follow-up), respectively (p = 0.29). The evaluation of OS with and without consolidation yielded significant differences: 84.6 %, 96.9 %, and 96,2 %, respectively (p = 0.023), however, the multivariate analysis proved these data to be not significant (p = 0.06).

CONCLUSION. The results of this study demonstrate the efficacy of DA-EPOCH-R regimen for PMBCL patients. After achieving CR or PR, often morphologically negative antitumor response, resulting from 6 DA-EPOCH-R cycles, the consolidation of the effect by means of RT or HDCT with auto-HSCT does not improve long-term survival rates.

KEYWORDS: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, DA-EPOCH-R, R-CHOP, HDCT with auto-HSCT, radiotherapy.

Получено: 1 декабря 2025 г.
Принято в печать: 24 августа 2026 г.

Received: December 1, 2025
Accepted: August 24, 2026

Для переписки: Леонид Александрович Крамынин, ул. Ленинградская, д. 68, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация, 197758; тел.: +7(906)277-95-21; e-mail: kramleo@yandex.ru

For correspondence: Leonid Aleksandrovich Kramynin, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758; Tel.: +7(906)277-95-21; e-mail: kramleo@yandex.ru

Для цитирования: Крамынин Л.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):408–18. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-408-418.

For citation: Kramynin L.A., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., et al. Optimization of the First-Line Therapy in Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2026;19(4):408–18. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-408-418.

ВВЕДЕНИЕ

Стандарты первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) до настоящего времени четко не определены [1]. Заболевание встречается редко (2–4 % среди всех неходжкинских лимфом), что обусловливает трудность набора пациентов в крупные рандомизированные исследования [2]. Современные клинические рекомендации по лечению ПМВКЛ представлены наиболее распространенными вариантами терапии, основанными преимущественно на ретроспективных малочисленных данных, которые отличаются результатами [3–6].

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, первый этап лечения ПМВКЛ — ритуксимаб-содержащая иммунохимиотерапия (ИХТ). Наиболее часто используемыми режимами являются DA-EPOCH-R с пролонгированной инфузией химиопрепаратов, R-CHOP-21 и дозоуплотненный R-CHOP-14 [1, 7]. Эффективность этих режимов изучалась в нескольких небольших исследованиях, однако однозначного преимущества одного режима перед другим не продемонстрировано [8, 9].

С целью оценить противоопухолевый эффект после 6 циклов ИХТ рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). В случае достижения полного метаболического ответа (1–3 балла по шкале Deauville) после применения схем DA-EPOCH-R и R-CHOP-14 показано наблюдение, а после R-CHOP-21 — лучевая терапия (ЛТ) на резидуальные массы в средостении или наблюдение. После 4 циклов R-CHOP-14 также допустимо использовать альтернативную консолидацию противоопухолевого ответа 3 циклами платиносодержащей ИХТ по программе R-ICE [1, 10, 11].

При подтверждении частичного ответа (4 балла по шкале Deauville) рекомендуется биопсия метаболически активного очага. В случае отсутствия в биоптате опухолевых клеток показано наблюдение, при их обнаружении — допустима ЛТ или переход на вторую линию терапии. При выявлении по данным ПЭТ-КТ метаболически активного очага с уровнем поглощения ФДГ незначительно выше, чем в печени, также возможно активное наблюдение без повторной биопсии. Если после завершения лекарственного этапа сохраняется высокая метаболическая активность опухоли и/или отмечается прогрессирование заболевания (5 баллов по Deauville), пациентам назначают повторную биопсию и вторую линию терапии [1].

Наиболее обсуждаемой проблемой является место ЛТ у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ. В нескольких ретроспективных исследованиях представлены противоречивые данные о роли облучения после ИХТ по схеме R-CHOP [3, 12], долгое время также оставался нерешенным вопрос о необходимости консолидации достигнутого полного противоопухолевого ответа. В 2024 г. были опубликованы результаты единственного на данный момент крупного проспективного рандомизированного исследования IELSG37, которое продемонстрировало отсутствие преимущества при проведении консолидирующей ЛТ у пациентов с полным метаболическим ответом после завершения ИХТ [13]. Однако роль ЛТ в случае достижения частичного метаболического ответа остается неопределенной.

Помимо представленных выше стандартов терапии существуют альтернативные опции, которые зарекомендовали себя в отдельных небольших ретроспективных исследованиях. Примером такого подхода является консолидация достигнутого противоопухолевого ответа высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [14, 15].

Таким образом, лечебная тактика первой линии терапии ПМВКЛ остается не до конца решенной, а многообразие опций, в т. ч. возможностей консолидации противоопухолевого ответа, способствует формированию разных подходов в зависимости от медицинского учреждения, осуществляющего непосредственную курацию пациентов.

Цель настоящего исследования — оценить результаты первой линии терапии по стандартным схемам DA-EPOCH-R и R-CHOP, а также изучить целесообразность выполнения консолидации достигнутого противоопухолевого ответа с помощью ЛТ или ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ в условиях реальной клинической практики одного лечебного учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое когортное ретроспективное исследование включено 180 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2023 г. Медиана возраста составила 33 года (диапазон 18–81 год), мужчин было 77 (43 %), женщин — 103 (57 %). У всех пациентов диагноз ПМВКЛ был подтвержден в референсной лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Перед началом противоопухолевой терапии пациенты проходили полное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями (физикальный осмотр, лабораторные исследования, электрокардиография, эхокардиография, трепанобиопсия костного мозга, ПЭТ-КТ всего тела с

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПМВКЛ, получавших лечение по схемам DA-EPOCH-R и R-CHOP (*n* = 180)

Показатель	DA-EPOCH-R (*n* = 159), *n*	R-CHOP (*n* = 21), *n*	*p*
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (18–62)	30 (18–81)	0,48
Пол			0,24
Мужчины	71 (45 %)	6 (29 %)	
Женщины	88 (55 %)	15 (71 %)	
Стадия			0,20
I	3 (2 %)	0	
II	88 (55 %)	15 (72 %)	
III	14 (9 %)	3 (14 %)	
IV	54 (34 %)	3 (14 %)	
B-симптомы			0,13
Есть	100 (63 %)	9 (43 %)	
Нет	59 (37 %)	12 (57 %)	
Оценка по шкале IPI, баллы			0,38
0	25 (16 %)	5 (24 %)	
1	65 (41 %)	8 (38 %)	
2	26 (17 %)	6 (28 %)	
3	32 (20 %)	2 (10 %)	
4	10 (6 %)	0	
Массивное поражение средостения («bulky»)			0,48
Есть	135 (85 %)	16 (76 %)	
Нет	24 (15 %)	5 (24 %)	
Синдром сдавления ВПВ			0,64
Есть	96 (60 %)	11 (52 %)	
Нет	63 (40 %)	10 (48 %)	
Уровень ЛДГ			0,23
Выше нормы	122 (77 %)	13 (62 %)	
Норма	37 (23 %)	8 (38 %)	
Метаболический ответ после ИХТ по шкале Deauville, баллы			0,0003
1–3	102 (64 %)	5 (24 %)	
4	27 (17 %)	4 (19 %)	
5	30 (19 %)	12 (57 %)	

IPI — международный прогностический индекс; ВПВ — верхняя полая вена; ИХТ — иммунохимиотерапия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

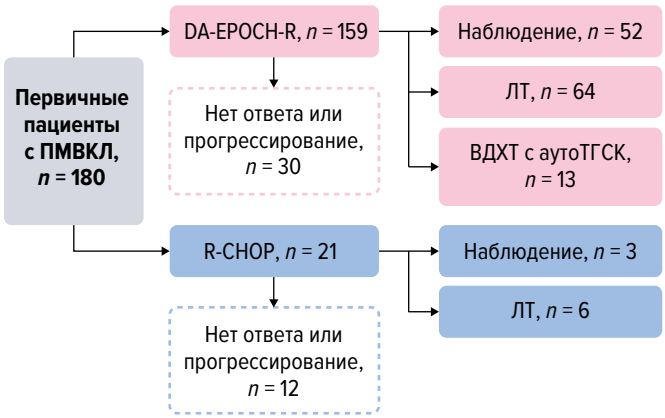

Рис. 1. Дизайн исследования и распределение пациентов с ПМВКЛ в зависимости от проводимой терапии

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

Fig. 1. Design of the study and distribution of PMBCL patients depending on therapy

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ЛТ — radiotherapy; ПМВКЛ — primary mediastinal large B-cell lymphoma.

ФДГ, КТ с внутривенным контрастированием, гастроскопия, обследование по сопутствующим заболеваниям).

Большинство пациентов получили 6 циклов DA-EPOCH-R (*n* = 154), значительно реже использовался режим R-CHOP (*n* = 21). В последнюю группу преимущественно входили больные, которые проходили лечение с 2013 по 2016 г., когда режим DA-EPOCH-R в клиниках не применялся. Кроме того, в группу R-CHOP были включены пациенты, у которых начало лечения было инициировано в других медицинских учреждениях (1–2 цикла ИХТ) и дальнейшая противоопухолевая терапия продолжалась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Несмотря на значимое различие по числу включенных пациентов, группы были сбалансированы по основным параметрам, что позволило в дальнейшем проводить объединенный анализ эффективности лечения. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Режим DA-EPOCH-R включал ритуксимаб 375 мг/м^2 (1-й день), этопозид 50 мг/м^2, винкристин 0,4 мг/м^2, доксорубицин 10 мг/м^2 (1–4-й день, непрерывная 96-часовая инфузия), циклофосфамид 750 мг/м^2 (5-й день), преднизолон 120 мг/м^2 (1–5-й день). Со 2-го цикла дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида корректировались в зависимости от уровня снижения показателей крови во время и после проведения ИХТ. Пациенты в группе R-CHOP получали ритуксимаб 375 мг/м^2, доксорубицин 50 мг/м^2, винкристин 0,4 мг/м^2, циклофосфамид 750 мг/м^2 (1-й день), преднизолон 100 мг (1–5-й день). Первый этап лечения включал 6 циклов ИХТ с интервалом 21 день. Противоопухолевый эффект оценивался с помощью КТ с внутривенным контрастированием после 2-го и 4-го циклов, ПЭТ-КТ через 4–6 нед. после 6-го цикла по критериям Lugano-2014 [16]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для того чтобы оценить целесообразность проведения консолидации, мы проанализировали только группу пациентов с противоопухолевым ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R (*n* = 129). Пациенты с полным (ПО; 1–3 балла по Deauville) и частичным ответом (ЧО; 4 балла по Deauville) были распределены в три группы в зависимости от наличия или отсутствия консолидации. Выбор режима консолидации был произвольным по усмотрению исследователя. Тем не менее ВДХТ с аутоТГСК (*n* = 13) чаще выполнялась у пациентов с III–IV стадией и высоким международным прогностическим индексом (IPI); ЛТ (*n* = 64) чаще проводилась при ЧО (4 балла по Deauville), когда биопсия остаточного очага с повышенной ФДГ-активностью была технически невозможна. Наблюдение (*n* = 52) рекомендовалось при метаболическом ПО и тем пациентам с ЧО, у которых морфологический анализ биопсийного материала не выявил жизнеспособной опухолевой ткани. Облучение предполагало использование 3D-конформной ЛТ с разовой очаговой дозой 1,8–2,0 Гр, суммарной дозой 30–36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, США, BrainLab, ФРГ). ЛТ подвергались резидуальные узлы в исходных зонах поражения (средостении, лимфатических узлах шеи и т. д.). Медиана количества дней от начала 6-го цикла ИХТ до начала ЛТ составила 55 дней (диапазон 20–141 день).

В случае ВДХТ с аутоТГСК мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводили в период после 5-го или 6-го цикла DA-EPOCH-R с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг (n = 6; 46 %), при стабильном кроветворении — Г-КСФ + плериксафор 0,24 мг/кг (n = 3; 23 %) или цитарабин по 400 мг/м^2 2 раза в сутки (1-й и 2-й дни) + Г-КСФ (n = 4; 31 %). Минимальным количеством ГСК, достаточным для проведения аутоТГСК, считали 2 × 10^6/кг. ВДХТ проводилась по схеме BEAM-R: кармустин 300 мг/м^2 (день –6), этопозид 200 мг/м^2 (дни с –5 по –2), цитарабин по 200 мг/м^2 2 раза в сутки (дни с –5 по –2), мелфалан 140 мг/м^2 (день –1), реинфузия ГСК (день 0), ритуксимаб 375 мг/м^2 (1-й день).

Группы были сбалансированы по основным характеристикам, однако ВДХТ с аутоТГСК чаще получали пациенты с распространенными стадиями заболевания (p = 0,04), В-симптомами (p = 0,02) и высоким показателем IPI (p = 0,0001) (табл. 2).

Первичной конечной точкой в исследовании была частота общего и полного ответа, вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время от момента начала противоопухолевой терапии до прогрессирования/рецидива или смерти по любой причине) и общая выживаемость (ОВ) (время от начала противоопухолевой терапии до смерти по любой причине).

Статистический анализ

Анализ категориальных показателей осуществлялся с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Для количественных данных проводилась проверка нормальности распределения (критерий Колмогорова—Смирнова): сравнение групп по нормально распределенным показателям выполнялось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA); для показателей с распределением, отличным от нормального, применялся критерий Манна—Уитни (для 2 групп) или критерий Краскела—Уоллиса (для 3 групп). Для анализа выживаемости использовался метод Каплана—Мейера, анализ различий между группами проводился с помощью логрангового теста. Регрессионная модель Кокса применялась для анализа взаимосвязи факторов (стадия, показатель IPI, уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы [ЛДГ] и др.) с ВБП и ОВ с определением отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Вероятность ВБП и ОВ также оценивалась в абсолютных величинах, 95% ДИ рассчитывался методом Джеффриса. Статистически значимыми считались различия при p < 0,05. Для статистического анализа применялась программа SPSS Statistics v21.

Таблица 2. Характеристика пациентов с полным и частичным ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R (n = 129)

Показатель	DA-EPOCH-R + ВДХТ с аутоТГСК (n = 13), n	DA-EPOCH-R + ЛТ (n = 64), n	DA-EPOCH-R + наблюдение (n = 52), n	p
Медиана (диапазон) возраста, лет	30 (19–48)	34 (18–56)	31 (18–62)	0,680
Пол				0,350
Мужчины	7 (54 %)	24 (38 %)	24 (46 %)	
Женщины	6 (46 %)	40 (62 %)	28 (54 %)	
Стадия				0,004
I	0	3 (4 %)	0	
II	3 (23 %)	44 (69 %)	26 (50 %)	
III	1 (8 %)	5 (8 %)	5 (10 %)	
IV	9 (69 %)	12 (19 %)	21 (40 %)	
В-симптомы				0,020
Есть	10 (77 %)	31 (48 %)	37 (71 %)	
Нет	3 (23 %)	33 (52 %)	15 (29 %)	
Оценка по шкале IPI, баллы				0,0001
0	1 (8 %)	13 (20 %)	6 (11 %)	
1	1 (8 %)	35 (55 %)	19 (37 %)	
2	2 (15 %)	10 (16 %)	8 (15 %)	
3	6 (46 %)	6 (9 %)	15 (29 %)	
4	3 (23 %)	0	4 (8 %)	
Массивное поражение средостения («bulky»)				0,110
Есть	10 (77 %)	52 (81 %)	48 (92 %)	
Нет	3 (23 %)	12 (19 %)	4 (8 %)	
Синдром сдавления ВПВ				0,790
Есть	7 (54 %)	40 (63 %)	30 (58 %)	
Нет	6 (46 %)	24 (37 %)	22 (42 %)	
Уровень ЛДГ				0,340
Выше нормы	9 (69 %)	47 (73 %)	43 (83 %)	
Норма	4 (31 %)	17 (27 %)	9 (17 %)	
Метаболический ответ после ИХТ перед консолидацией по шкале Deauville				0,039
1–3 балла	8 (62 %)	48 (75 %)	46 (88 %)	
4 балла	5 (38 %)	16 (25 %)*	6 (12 %)**	

IPI — международный прогностический индекс; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ВПВ — верхняя полая вена; ИХТ — иммунохимиотерапия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия.
* 3 гистологически отрицательных ответа.
** 5 гистологически отрицательных ответов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе в целом частота общего ответа (ОО) составила 76,7 % (138/180): ПО — 59,5 % (107/180), ЧО — 17,2 % (31/180), первичная рефрактерность заболевания — 23,3 % (42/180).

При сравнении показателей противоопухолевого ответа в зависимости от режима ИХТ получена статистически значимая разница: частота ОО была 81,1 % (129/159) в группе DA-EPOCH-R и 42,9 % (9/21) в группе R-CHOP; ПО — 64,2 (102/159) *vs* 23,8 % (5/21), ЧО — 17 (27/159) *vs* 19 % (4/21), рефрактерность — 18,9 (30/159) *vs* 57,1 % (12/21) в указанных группах соответственно (p = 0,0003).

Время наблюдения составило 5–112 мес., медиана (25–75%-й квартиль) в общей группе и в группе DA-EPOCH-R была 25 (17–56) мес., в группе R-CHOP — 29 (18–44) мес.

В общей группе пациентов (n = 180) зарегистрировано 54 рецидива или рефрактерного течения заболевания, 3-летняя ВБП на этот период составила 70 % (рис. 2).

В группе пациентов, получавших режим DA-EPOCH-R, рецидивы и рефрактерное течение ПМВКЛ отмечались у 38/159 пациентов, 3-летняя ВБП составила 76,2 %. В то же время в группе R-CHOP частота рецидивов и рефрактерного течения была значимо выше — 16/21, а показатели ВБП хуже — 23,8 % (p = 0,00018).

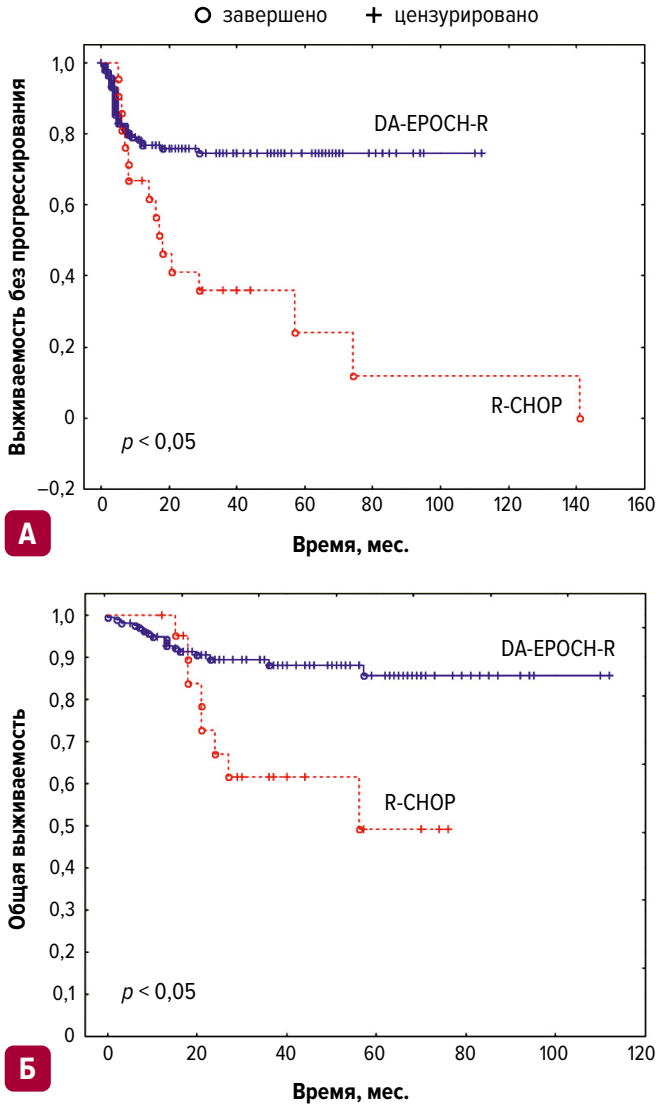

Рис. 2. (*А*) Выживаемость без прогрессирования и (*Б*) общая выживаемость пациентов с ПМВКЛ в зависимости от режима иммунохимиотерапии: DA-EPOCH-R (n = 159) и R-CHOP (n = 21)

Fig. 2. (*A*) Progression-free survival and (*Б*) overall survival of PMBCL patients depending on immunochemotherapy regimens: DA-EPOCH-R (n = 159) and R-CHOP (n = 21)

В целом у 180 пациентов с ПМВКЛ зарегистрировано 25 летальных исходов (17/159 при лечении по схеме DA-EPOCH-R и 8/21 в случае применения R-CHOP). ОВ за весь период наблюдения в группе составила 86,1 % и статистически значимо различалась в зависимости от указанных режимов лекарственной терапии (89,3 и 61,9 % соответственно; p = 0,0025).

С помощью регрессионного анализа мы оценили влияние таких факторов, как режим ИХТ, стадия заболевания, наличие В-симптомов, показатель IPI и уровень ЛДГ перед началом терапии, на показатели ВБП и ОВ (табл. 3). Единственным признаком, статистически значимо влияющим на показатели выживаемости, оказался выбор режима индукционной ИХТ (p = 0,001).

Пациенты с ПО (1–3 балла по Deauville) и ЧО (4 балла по Deauville) после 6 циклов DA-EPOCH-R (n = 129) были стратифицированы на три группы: наблюдение (n = 52), ВДХТ с аутоТГСК (n = 13), ЛТ (n = 64). Выбор режима консолидации был произвольным по

Таблица 3. Факторы, влияющие на ВБП и ОВ в общей группе пациентов с ПМВКЛ (n = 180)

Фактор	ВПБ		ОВ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
DA-EPOCH-R *vs* R-CHOP	3,47 (1,69–7,14)	0,001	4,08 (1,57–10,62)	0,004
Стадия	1,61 (0,94–2,76)	0,086	1,11 (0,49–2,50)	0,800
В-симптомы	0,79 (0,40–1,56)	0,504	1,02 (0,40–2,60)	0,961
Показатель IPI	0,82 (0,50–1,34)	0,431	1,19 (0,58–2,44)	0,631
Уровень ЛДГ	1,33 (0,56–3,14)	0,518	0,94 (0,29–3,10)	0,923

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; IPI — международный прогностический индекс; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

усмотрению исследователя: ВДХТ — 8 (62 %) пациентов с ПО и 5 (38 %) с ЧО; ЛТ — 48 (75 %) с ПО и 16 (25 %) с ЧО; наблюдение — 46 (88 %) с ПО и 6 (12 %) с ЧО (p = 0,039).

Медиана наблюдения составила 25 мес. (диапазон 5–112 мес.). Следует отметить, что ВДХТ с аутоТГСК чаще выполнялась у пациентов с III–IV стадией и высоким IPI, а ЛТ чаще проводилась при ЧО, когда биопсия остаточного очага с повышенной ФДГ-активностью была технически невозможна.

В общей группе пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R рецидив ПМВКЛ был зарегистрирован у 9 из 129 пациентов, при этом 3-летняя ВБП составила 93 %. Оказалось, что показатели ВБП и частота рецидивов не различались в зависимости от метода консолидации ремиссии и составили 92,3 % при аутоТГСК, 95,3 % при проведении ЛТ и 90,4 % в случае наблюдения (p = 0,29, критерий χ^2). Среди всех 129 пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R было зарегистрировано 6 летальных исходов, 3-летняя ОВ за весь период наблюдения составила 95,4 %. Следует отметить, что показатели ОВ статистически значимо различались в зависимости от метода консолидации: 84,6 % у пациентов после ВДХТ с аутоТГСК, 96,9 % в группе с ЛТ и 96,2 % в случае наблюдения (p = 0,023, критерий χ^2) (рис. 3).

Однако многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса продемонстрировал отсутствие влияния метода консолидации на ОВ при сравнении групп ВДХТ с аутоТГСК и ЛТ с группой наблюдения поочередно. Наличие В-симптомов, показатель IPI и уровень ЛДГ также существенно не влияли на выживаемость. На показатель ОВ оказывала влияние только стадия заболевания (p = 0,031) (табл. 4).

С целью оценить влияние глубины противоопухолевого ответа на показатели выживаемости после 6 циклов DA-EPOCH-R 129 пациентов были разделены на две группы: ПО (n = 102) и ЧО (n = 27). 3-летняя ВБП в группе с ПО составила 93,1 % (7/102 случаев рецидивов), с ЧО — 92,6 % (2/27 случая рецидива), статистически значимой разницы не отмечено (p = 0,88) (рис. 4).

Аналогичные результаты были получены при анализе показателей ОВ: в группе пациентов с ПО она составила 95,1 % (5/102 случаев смерти), с ЧО — 96,3 % (1/27 случай смерти) (p = 0,90).

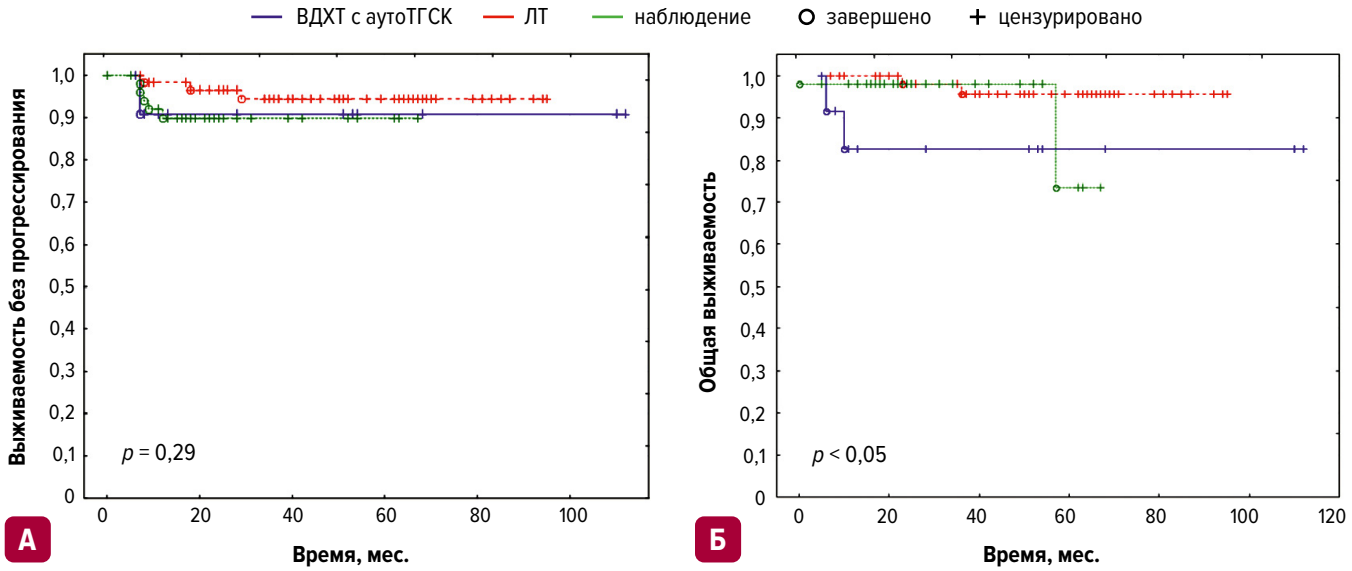

Рис. 3. (*А*) Выживаемость без прогрессирования и (*Б*) общая выживаемость пациентов с ПМВКЛ в зависимости от метода консолидации: ВДХТ с аутоТГСК (*n* = 13), ЛТ (*n* = 64) и наблюдение (*n* = 52)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

Fig. 3. (*A*) Progression-free survival and (*Б*) overall survival of PMBCL patients depending on consolidation method: HDCT with auto-HSCT (*n* = 13), RT (*n* = 64), and follow-up (*n* = 52)

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ЛТ — radiotherapy.

Таблица 4. Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость в группе пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R

Фактор	ВБП		ОВ	
	ОР (95% ДИ)	*p*	ОР (95% ДИ)	*p*
ВДХТ с аутоТГСК *vs* наблюдение	1,68 (0,14–20,38)	0,684	11,07 (0,90–136,01)	0,060
ЛТ *vs* наблюдение	0,37 (0,08–1,84)	0,225	0,33 (0,03–3,28)	0,345
Стадия	1,62 (0,49–5,33)	0,432	4,20 (1,14–15,47)	0,031
B-симптомы	0,59 (0,11–3,19)	0,539	1,83 (0,24–13,73)	0,557
Показатель IPI	0,52 (0,15–1,79)	0,298	0,33 (0,10–1,17)	0,087
Уровень ЛДГ	5,45 (0,41–71,78)	0,197	90,74 (0,47–203,43)	0,142

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; IPI — международный прогностический индекс; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛТ — лучевая терапия; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

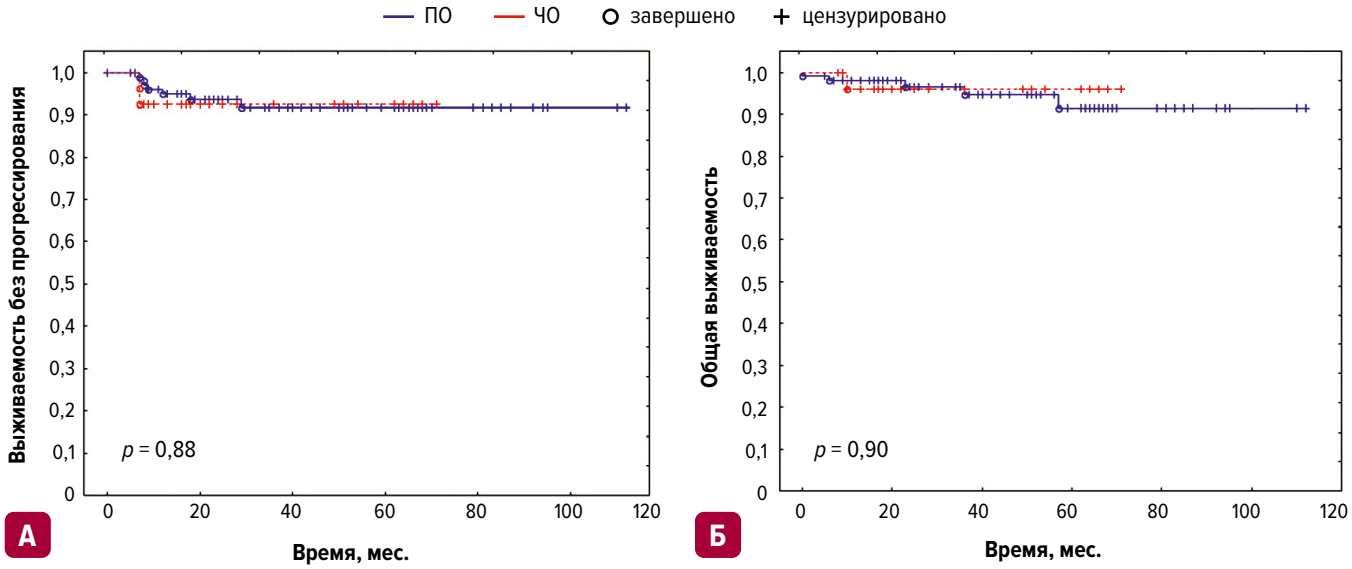

Рис. 4. (*А*) Выживаемость без прогрессирования и (*Б*) общая выживаемость пациентов с ПМВКЛ в группах с полным (ПО; *n* = 102) и частичным (ЧО; *n* = 27) противоопухолевым ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R

Fig. 4. (*A*) Progression-free survival and (*Б*) overall survival of PMBCL patients with complete (ПО; *n* = 102) and partial (ЧО; *n* = 27) antitumor response after 6 DA-EPOCH-R cycles

Отдаленные результаты лечения пациентов с ПМВКЛ по программе DA-EPOCH-R с учетом метода консолидации и глубины противоопухолевого ответа представлены на рис. 5.

На рис. 5 наглядно продемонстрировано, что наступление рецидива ПМВКЛ или летального исхода, связанного с прогрессированием заболевания, токсичностью проведенного лечения (сепсис после ВДХТ с аутоТГСК) или сопутствующей патологией (острый инфаркт миокарда), у пациентов после 6 циклов DA-EPOCH-R не зависело от метода консолидации и глубины противоопухолевого ответа.

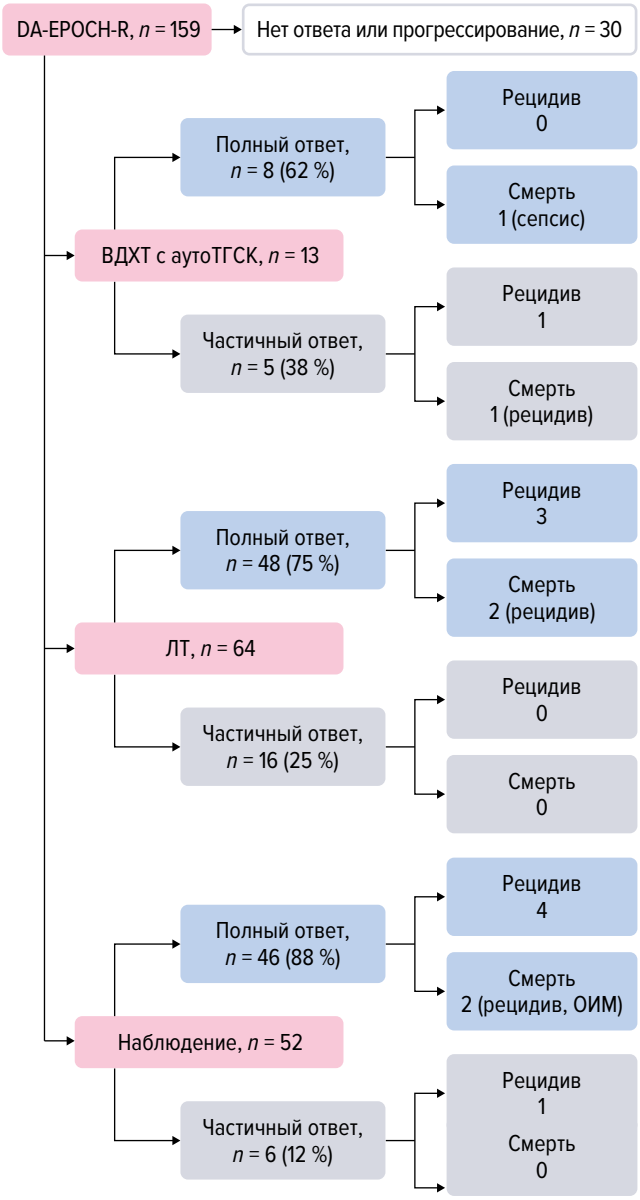

Рис. 5. Отдаленные результаты лечения ПМВКЛ в группах пациентов с ВДХТ и аутоТГСК, ЛТ и наблюдением

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Fig. 5. Long-term outcomes of PMBCL treatment including HDCT with auto-HSCT, RT, and follow-up

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ЛТ — radiotherapy; ОИМ — acute myocardial infarction.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМВКЛ — редкий агрессивный вариант неходжкинских лимфом, который встречается преимущественно у молодых женщин и часто характеризуется изолированным поражением переднего верхнего средостения. Экстранодальные проявления заболевания редки и наблюдаются в основном при прогрессировании или рецидиве лимфомы [17]. Несмотря на агрессивное течение, ПМВКЛ отличается высокой чувствительностью к ИХТ, что в большинстве случаев при использовании интенсивных режимов лекарственной терапии (например, DA-EPOCH-R) приводит к полному противоопухолевому ответу и обеспечивает высокие показатели отдаленной выживаемости [6, 8, 9]. Однако в случае применения менее интенсивных схем (например, R-CHOP) эффективность терапии снижается [8, 9, 19]. Исследования, посвященные сравнению данных подходов, ретроспективные, разнородные, результаты их различаются, что не позволяет однозначно утверждать о превосходстве одного режима над другим. Тем не менее большинство исследований подтверждает, что использование режима R-CHOP требует обязательной консолидации с ЛТ, в то время как интенсивная программа DA-EPOCH-R позволяет избежать облучения [6, 18].

В настоящем исследовании в условиях реальной клинической практики было пролечено 180 пациентов с ПМВКЛ, 154 из которых получили 6 циклов DA-EPOCH-R, 21 больной — 6 циклов R-CHOP. Наши результаты подтверждают необходимость использования более интенсивного режима DA-EPOCH-R с целью достичь стойкой полной ремиссии. Следует отметить, что в группу R-CHOP были включены пациенты, у которых начало лечения (1–2 цикла ИХТ) было инициировано в других медицинских учреждениях, дальнейшая противоопухолевая терапия проводилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, а также лица пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями, которые не были кандидатами для более интенсивной терапии, что обусловливает малое число пациентов в группе R-CHOP.

Стандартом оценки противоопухолевого ответа при лимфомах после ИХТ является ПЭТ-КТ. При ПМВКЛ ПЭТ-КТ характеризуется высокой отрицательной, но низкой положительной прогностической ценностью, что было подтверждено в нескольких ретроспективных клинических исследованиях [20–22]. Согласно метаанализу American Radium Society (2021), достижение ПО (1–3 балла по шкале Deauville) характеризуется высокими показателями выживаемости и низкой частотой рецидивов лимфомы. Оценки 4 и 5 баллов по шкале Deauville, расцениваемые при большинстве лимфом как недостаточный противоопухолевый ответ, при ПМВКЛ следует принципиально разграничивать, поскольку в группе с 4 баллами по Deauville (ЧО) рецидив заболевания был диагностирован только у 18 % (9/50) пациентов [23]. Эти данные подтверждаются результатами проспективного исследования IELSG37, которое продемонстрировало значительную разницу в частоте рецидивов в группах с 4 (20,8 %) и 5 баллами (60 %) по шкале Deauville

[13]. Таким образом, повышенная метаболическая активность опухоли, соответствующая ЧО, может быть вызвана воспалительной реакцией в резидуальных массах средостения после ИХТ, что и обусловливает высокую частоту ложноположительных результатов [23]. На сегодня низкая положительная прогностическая ценность существенно ограничивает применение ПЭТ-КТ в качестве единственного дифференциально-диагностического метода в случае ПЭТ-положительного результата для определения дальнейшей тактики лечения после окончания ИХТ. Для выявления жизнеспособной опухолевой ткани рекомендуется выполнение биопсии резидуальных масс в средостении.

Место ЛТ в лечении ПМВКЛ также остается неопределенным. В рандомизированном исследовании IELSG37 не получено различий в показателях ВБП и ОВ у пациентов с ПО в зависимости от применения ЛТ после ритуксимаб- и антрациклин-содержащей ИХТ. В то же время необходимость консолидирующей ЛТ в случае ЧО по результатам ПЭТ-КТ остается спорной [13].

В нашем исследовании после 6 циклов ИХТ высокая метаболическая активность, соответствующая 5 баллам по шкале Deauville, расценивалась как отсутствие ответа или прогрессирование заболевания. Всем пациентам назначали биопсию остаточных масс и переход на вторую линию терапии. В группе с ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R распределение пациентов в зависимости от факта выполнения биопсии было неравномерным: в группе наблюдения биопсию удалось провести у 5/6 пациентов, в группе ЛТ — у 3/16, а в группе ВДХТ с аутоТГСК биопсия не проводилась. Во всех случаях при биопсии в группе с ЧО жизнеспособной опухолевой ткани не обнаружено. Несбалансированность групп по количеству доказанных гистологически отрицательных случаев была обусловлена технической невозможностью выполнения биопсии из-за малого размера или труднодоступной локализации остаточных масс с умеренной ФДГ-активностью. По этой причине отсутствие статистически значимой разницы в ВБП и ОВ в группах может объясняться как истинным отсутствием влияния глубины ответа на долгосрочные результаты лечения, так и нивелированием влияния ЧО проведенной консолидацией.

ВДХТ с аутоТГСК с целью консолидации противоопухолевого ответа при ПМВКЛ изучалась в нескольких малочисленных ретроспективных анализах [14, 15]. Было продемонстрировано преимущество в показателях ВБП и ОВ при выполнении ВДХТ с аутоТГСК по сравнению с группой наблюдения и ЛТ после терапии R-CHOP: в группах R-CHOP + ЛТ и R-CHOP не было статистически значимой разницы в 5-летней ВБП (65 *vs* 62 %; $p = 0{,}068$) и ОВ (67 *vs* 57 %; $p = 0{,}053$), в то время как в группе R-CHOP + ВДХТ с аутоТГСК показатели 5-летней ВБП и ОВ составили 94 и 100 % соответственно [14]. В нашем исследовании мы оценивали роль ВДХТ с аутоТГСК в небольшой группе пациентов после 6 циклов DA-EPOCH-R ($n = 13$). Полученные показатели ВБП и ОВ были сопоставимы с группой наблюдения: 92,3 *vs* 90,4 % ($p = 0{,}29$) и 84,6 *vs* 96,2 % ($p = 0{,}06$) соответственно.

Перспективным направлением лечения пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ является применение ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов, которые доказали свою эффективность при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ. Изучается эффективность ниволумаба в комбинации с режимами DA-EPOCH-R (NCT03749018) и CHOP-R (NCT03704714), а также инициировано 6-групповое исследование по оценке эффективности комбинаций DA-EPOCH-R ± ниволумаб, R-CHOP ± ниволумаб, R-CHOP + ЛТ ± ниволумаб (NCT04759586). Комбинация брентуксимаба ведотина (BV) с ниволумабом показала высокую эффективность во второй линии терапии [24], что способствовало инициации исследования PACIFIC по изучению эффективности BV + ниволумаб в комбинации с режимом R-CHP (NCT04745949). Еще одним перспективным препаратом в лечении ПМВКЛ является полатузумаб ведотин, эффективность которого исследуется в комбинации с DA-EPCH-R (NCT04231877).

Учитывая редкость данной патологии, наше исследование имеет большую клиническую ценность и представляет результаты первой линии терапии ПМВКЛ в стандартных, наиболее часто используемых режимах в условиях реальной клинической практики. Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер, отличие исследуемых групп по числу включенных пациентов, а также неравномерное распределение пациентов по глубине противоопухолевого ответа и количеству выполненных биопсий у пациентов с ЧО после терапии по схеме DA-EPOCH-R.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность использования более интенсивного режима DA-EPOCH-R в качестве высокоэффективного протокола лечения пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ. Применение ЛТ или ВДХТ с аутоТГСК в качестве консолидации достигнутого эффекта не влияет на отдаленные результаты терапии в группах пациентов с полным и частичным, гистологически отрицательным, противоопухолевым ответом по окончании ИХТ по схеме DA-EPOCH-R. Инициированные в настоящее время новые клинические исследования направлены на определение места ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов в первой линии терапии ПМВКЛ. Их применение потенциально может улучшить эффективность существующих стандартов лечения.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. 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: Л.А. Крамынин, М.С. Моталкина, И.С. Зюзгин.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова.
Анализ и интерпретация данных: Л.А. Крамынин, А.Г. Колготина, Ю.А. Никулина, С.С. Елхова.
Подготовка рукописи: Л.А. Крамынин.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Concept and design: L.A. Kramynin, M.S. Motalkina, I.S. Zyuzgin.
Data collection and processing: all authors.
Research materials provision: I.S. Zyuzgin, L.V. Filatova.
Data analysis and interpretation: L.A. Kramynin, A.G. Kolgotina, Yu.A. Nikulina, S.S. Elkhova.
Manuscript writing: L.A. Kramynin.
Final approval of manuscript: all authors.

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

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

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ 23.09.2023 г. (протокол № 3/380).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the NN Petrov National Medical Cancer Research Center 23.09.2023 (protocol #3/380).

ORCID

Л.А. Крамынин — https://orcid.org/0000-0003-4542-8353
Л.В. Филатова — https://orcid.org/0000-0002-0728-4582
И.С. Зюзгин — https://orcid.org/0000-0001-9597-4593
М.С. Моталкина — https://orcid.org/0000-0002-6711-8017
Ю.А. Никулина — https://orcid.org/0009-0005-5458-6865
С.С. Елхова — https://orcid.org/0000-0002-1691-0549
А.Г. Колготина — https://orcid.org/0009-0001-2174-9083
И.В. Ишматова — https://orcid.org/0009-0004-2898-9823
А.А. Зверькова — https://orcid.org/0009-0008-8457-0487
С.А. Волченков — https://orcid.org/0000-0002-2463-2024
Е.В. Добровольская — https://orcid.org/0000-0002-8759-5136
Н.С. Колупаев — https://orcid.org/0000-0002-0291-4928
А.О. Елисеева — https://orcid.org/0009-0009-4176-6444
Е.Н. Кодрул — https://orcid.org/0009-0009-7940-1555
Л.А. Белякова — https://orcid.org/0000-0003-2457-1169
Т.Ю. Семиглазова — https://orcid.org/0000-0002-4305-6691

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Guidelines Version 3.2025. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (accessed 11.03.2026).
2. 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.
3. Piperidou A, Angelopoulou MK, Chatzidimitriou C, et al. Optimally Delivered R-da-EPOCH Versus R-CHOP-21 in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Real-Life Comparison in a Single Academic Center. Cancers (Basel). 2025;17(10):1699. doi: 10.3390/cancers17101699.
4. Messmer M, Tsai HL, Varadhan R, et al. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2019;60(5):1261–5. doi: 10.1080/10428194.2018.1519812.
5. Held G, Thurner L, Poeschel V, et al. Role of radiotherapy and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal B-cell lymphoma: A subgroup analysis of the unfolder trial of the German Lymphoma Alliance (GLA). J Clin Oncol 2020;38(15_suppl);8041. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8041.
6. 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.
7. Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество, Российское общество онкогематологов, Ассоциация онкологов России, Национальное общество детских гематологов, онкологов, 2024. (электронный документ) Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3. Ссылка активна на 30.04.2026. [Aggressive non-follicular lymphomas: diffuse large B-cell lymphoma, B-cell high-grade lymphoma with c-MYC и BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, mediastinal grey zone lymphoma, Burkitt lymphoma, plasmablastic lymphoma. Clinical Guidelines. National Society of Hematologists, Russian Society of Oncohematologists, Russian Oncology Association, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, 2024. (Internet) Available from https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3. Accessed 30.04.2026. (In Russ)]
8. Chan EHL, Koh LP, Lee J, et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. Cancer Med. 2019;8(10):4626–32. doi: 10.1002/cam4.2347.
9. 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 multicentre analysis. Br J Haematol. 2018 Feb;180(4):534–44. doi: 10.1111/bjh.15051.
10. 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.
11. 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.
12. Held G, Thurner L, Poeschel V, et al. Radiation and Dose-densification of R-CHOP in Primary Mediastinal B-cell Lymphoma: Subgroup Analysis of the UNFOLDER Trial. Hemasphere. 2023;7(7):e917. doi: 10.1097/HS9.0000000000000917.
13. Martelli M, Ceriani L, Ciccone G, et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. J Clin Oncol. 2024;42(34):4071–83. doi: 10.1200/JCO-24-01373.
14. Liu X, Deng T, Guo X, et al. A retrospective analysis of outcomes for primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with RCHOP followed by radiotherapy or front-line autologous stem cell transplantation. Hematology. 2017;22(5):258–64. doi: 10.1080/10245332.2016.1258846.
15. 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.
16. 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.
17. Johnson PWM, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2008;2008(1):349–58. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.349.

18. Мангасарова Я.К., Абдурашидова Р.Р., Магомедова А.У. и др. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2024;17(4):335–46. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346. [Mangasarova Ya.K., Abdurashidova R.R., Magomedova A.U., et al. Response-Adapted Strategy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Single-Center Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2024;17(4):335–46. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346. (In Russ)]

19. Cook MR, Williams LS, Dorris CS, et al. Improved survival for dose-intensive chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 4,068 patients. Haematologica. 2024;109(3):846–56. doi: 10.3324/haematol.2023.283446.

20. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. Br J Haematol. 2017;179(5):739–47. doi: 10.1111/bjh.14951.

21. 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.

22. 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.

23. Hoppe BS, Advani R, Milgrom SA, et al. Primary mediastinal B cell lymphoma in the positron-emission tomography era executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;111(1):36–4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.035.

24. 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.