

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 06.02.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Ответ-адаптированная терапия первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А. У., Марголин О. В., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Багова М. О., Фастова Е. А., Ковригина А. М., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Кравченко С. К., Чабаева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время оптимальная схема лечения первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) не определена, как и не существует факторов неблагоприятного/благоприятного прогноза, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска в дебюте заболевания. Прогноз ПМВКЛ определяет глубина метаболического ответа на момент завершения лечения, что позволяет формировать ответ-адаптированную стратегию. Кроме того ПМВКЛ — это агрессивное заболевание молодых женщин детородного возраста, в связи с чем возникает потребность в разработке тактики лечения в период беременности.

Цель — оценка эффективности ответ-адаптированной стратегии терапии ПМВКЛ, основанной на использовании в индукции ремиссии протокола DA-EPOCH-R, высокодозной химиотерапии при частичной ремиссии и отказе от лучевой терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование с ноября 2012 по март 2023 гг. было включено 154 пациента. Медиана возраста составила 34 (19–68) года, мужчин – 51 (33,1%), женщин – 103 (66,9%) из которых 11 находились на разных сроках беременности.

Результаты. Ответ – адаптированную терапию завершили 154 пациента. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 144/154 (93,5%), прогрессию констатировали у 10/154 (6,5%) больных. На сроке 60 мес. общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 93%, 98% и

92% соответственно. Медиана не достигнута. Дебют заболевания в период беременности наблюдали у 11 женщин, медиана возраста которых составила 29 (21–37) лет. Медиана срока беременности на момент диагностики ПМВКЛ была 26 (9–37) нед. Иммунохимиотерапию в период беременности провели 9 женщинам. На сроках беременности 27–38 нед. (медиана 34) 10 пациенток родили 11 детей. Пороков развития у детей не наблюдали. В настоящее время все женщины и дети живы

Заключение. Ответ-адаптированная стратегия терапии ПМВКЛ продемонстрировала высокую эффективность и возможность отказаться от лучевой терапии (ЛТ) с консолидирующей целью. Полученные нами данные позволяют сформулировать основную цель в терапии агрессивных лимфом в период беременности - сохранение двух жизней. Отсутствие пороков развития у новорожденных, матери которых получали иммунохимиотерапию, дает основание к использованию протокола DA-EPOCH-R в период беременности.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, беременность, DA-EPOCH-R, высокодозная химиотерапия, ответ-адаптированная терапия, аутоТГСК, ингибиторы иммунных контрольных точек, ответ-адаптированная терапия.

Информация об авторах:

Мангасарова Яна Константиновна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., заведующая отделением, тел: +7(926)-395-82-52.

e-mail: v.k.jana@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-1936-5934>

Абдурашидова Руниза Равильевна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: abdurashidova.r@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Магомедова Аминат Умарасхабовна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, д.м.н., ведущий научный сотрудник, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: magomedova.a@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Марголин Олег Викторович - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: margolin.o@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

Нестерова Екатерина Сергеевна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение

химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: nesterova.e@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8467-2514>

Горенкова Лилия Гамилевна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: gorenkova.l@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Багова Мадина Олеговна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: bagova.m@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Фастова Екатерина Александровна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, к.м.н., врач - гематолог, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: fastova.e@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Ковригина Алла Михайловна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.б.н., заведующий патологоанатомическим отделением

e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Габеева Нелли Георгиевна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, к.м.н., старший научный сотрудник, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: dr.gabeeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Королева Дарья Александровна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, к.м.н., врач-гематолог.

e-mail: koroleva_12-12@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Кравченко Сергей Кириллович - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение

гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний, к.м.н., заведующий отделением, тел: +7(495)-613-24-46.

e-mail: kravchenko.s@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Чабаева Юлия Александровна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, информационно-аналитический отдел, к. т. н., старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела, тел: +7(495)-613-24-71.

e-mail: chabaeva.y@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Звонков Евгений Евгеньевич - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., руководитель научного отдела лимфопролиферативных заболеваний, тел: +7(495)-612-23-61.

e-mail: zvonkov.e@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Паровичникова Елена Николаевна - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., генеральный директор, тел: +7(495)-612-63-91

e-mail: parovichnikova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Концепция и дизайн: Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, Е.Е. Звонков.

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

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

Анализ и интерпретация данных: Я.К. Мангасарова.

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

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Введение.

ПМВКЛ выделена в отдельную нозологическую форму в классификации Всемирной организации здравоохранения и составляет 2–3% от всех неходжкинских лимфом [Cazals-Hatem D, 1996] [Campo E, 2022] [Alaggio R, 2022]. Частота встречаемости не превышает 2 случая на 1 млн. населения в год, преимущественно болеют женщины фертильного возраста, медиана возраста которых составляет 35 лет [Zhou H, 2023]. В 7% случаев дебют заболевания ПМВКЛ происходит в период беременности [Мангасарова ЯК, 2020] [Шмаков РГ, 2019].

На момент верификации ПМВКЛ опухоль локализуется в передне-верхнем средостении и проявляется одышкой, кашлем и болью в грудной клетке [Zinzani PL, 2002]. У 10% заболевших наблюдается распространенная стадия заболевания с наличием единичных или множественных экстрамедиастинальных очагов [Мангасарова ЯК, 2018] [Giulino-Roth L, 2017] [Магомедова АУ, 2017]. Данных о первичном поражении вещества головного мозга, лептоменингеальных оболочек в отечественной и международной литературе нет.

Неопухолевым аналогом ПМВКЛ является тимическая В-клетка. Морфологические, иммунофенотипические, генетические, эпигенетические характеристики имеют «перекрестные» признаки с классической лимфомой Ходжкина [Steidl C, 2011] [Masternak K, 2011]. Основными механизмами патогенеза ПМВКЛ, с одной стороны, является дисрегуляция в каноническом и неканоническом пути NF- κ B и JAK-STAT, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и нарушению реализации апоптоза. С другой стороны - способность опухолевых клеток «ускользать» от иммунного надзора за счет Т - клеточной анергии и иммунопривилегированного фенотипа вследствие нарушения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости [Mottok A, 2018] [Scholl T, 1997] [Savage, KJ, 2003] [Risinskaya N, 2022] [Мангасарова ЯК, 2011] [Кузнецова СА, 2020]. Хромосомные перестройки с участием классических онкогенов, а именно реаранжировка *MYC*, *BCL2-R*, *BCL6-R* и мутации в гене *TP53* (mut*TP53*/del17p) являются не характерными для ПМВКЛ [Savage KJ, 2003].

На сегодняшний день не существует рандомизированных контролируемых исследований, определяющих оптимальный протокол терапии ПМВКЛ. Большинство протоколов демонстрируют, что включение ритуксимаба в CHOP/CHOP-подобные схемы (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон) улучшает результаты терапии [Lisenko K, 2017] [Vassilakopoulos TP, 2012] [Rieger M, 2011] [Xu LM, 2013] [Тумян ГС, 2017]. Так же пациенты имели преимущества от интеграции анти-CD20 моноклонального антитела в протокол VACOP-B (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизон, блеомицин). В исследовании Avigdor A. и соавторов (n=40) наблюдали улучшение ВБП на протоколе R-VACOP-B по сравнению с VACOP-B 83% и 62% соответственно ($p=0,06$), при сопоставимых результатах по ОБ до 97% с 88% ($p=0,2$)

[Avigdor A, 2014]. Напротив, Zinzani PL и соавторы не наблюдали преимущества от включения анти-CD20 моноклонального антитела к протоколу MACOP-B (метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, преднизолон и блеомицин) или VACOP-B (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон, блеомицин) [Zinzani PL, 2009].

Протокол DA-EPOCH-R (преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб) разработан для терапии агрессивных лимфом и имеет три важные модификации по сравнению с протоколом R-CHOP: 1) включение этопозида; 2) непрерывная инфузия этопозида, винкристина и доксорубина; 3) персонализированная коррекция дозы этопозида, циклофосфамида и доксорубина на основании нежелательных явлений (НЯ), развившихся в предыдущем курсе химиотерапии [Wilson WH, 2002]. В 2013 г. Dunleavy K. и соавторы первыми оценили эффективность протокола DA-EPOCH-R и возможность отказа от ЛТ при ПМВКЛ. Согласно полученным данным 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ составили 93% и 97% соответственно. ЛТ с консолидирующей целью выполнили только 2/51 (4%) пациентам [Dunleavy K, 2013]. Отказ от ЛТ при ПМВКЛ также продемонстрировал и Giulino-Roth L. и соавторы. Согласно результатам многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного оценке эффективности протокола DA-EPOCH-R у молодых взрослых ($n=118$) и детей ($n=38$), ЛТ с консолидирующей целью получили только 25/156 (16%) больных. В общей когорте пациентов 3-летняя БСВ и ОВ составили 86% и 95% соответственно [Giulino-Roth L, 2017].

Остается открытым вопрос: какая схема наиболее эффективна при ПМВКЛ? Shah NN и соавторы в 2018 г. опубликовали данные ретроспективного многоцентрового исследования ($n=132$), демонстрирующего преимущество DA-EPOCH-R над R-CHOP ($n=56$). Частота достижения полной ремиссии (ПР) составила 84% и 70% соответственно ($p=0,046$) [Shah NN, 2018]. Эти данные не были подтверждены в недавнем многоцентровом, ретроспективном исследовании, сравнивающего эффективность R-CHOP с DA-EPOCH-R в качестве фронтальной терапии ПМВКЛ. Существенной разницы в 2-летней БПВ или ОВ между двумя протоколами не показало. Однако это было достигнуто благодаря значительно большему использованию лучевой терапии в рукаве R-CHOP (59% против 13%) и высокодозной химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (40% против 0) [Malenda A. 2020]

В настоящее время оптимальный протокол терапии ПМВКЛ не определен, как и не существует факторов неблагоприятного/благоприятного прогноза, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска в дебюте заболевания [Giulino-Roth L, 2017] [Malenda A, 2020] [Shah NN, 2018]. «Краеугольным камнем», определяющим прогноз ПМВКЛ, является глубина метаболического ответа на момент завершения лечения, что позволяет формировать ответ-адаптированную стратегию [Martelli M, 2014].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности ответ-адаптированной стратегии терапии ПМВКЛ, основанной на использовании в индукции ремиссии протокола DA-EPOCH-R, ВХТ при частичной ремиссии и отказе от ЛТ.

Материалы и методы.

Одноцентровое проспективное исследование было проведено с ноября 2012 по март 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с целью определения эффективности ответ-адаптированного протокола терапии ПМВКЛ и возможности отказа от лучевой терапии с целью консолидации ремиссии. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По намерению лечить в исследование включили 165 пациентов. В дальнейшем 11 пациентов были исключены из анализа в связи с пересмотром диагноза на: медиастинальная лимфома «серой зоны», тимома, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности «triple-hit», лимфома из клеток маргинальной зоны.

Анализ включал 154 пациента. Медиана возраста составила 34 (19–68) года, мужчин – 51 (33,1%), женщин – 103 (66,9%). Все пациенты имели гистологически подтвержденный диагноз заболевания. Больным до начала лечения проводили базовую оценку, включающую физикальный осмотр, лабораторное обследование, трепанобиопсию, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, диагностическую люмбальную пункцию и позитронно-эмиссионную томографию совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ). Инициальная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таб. 1. Характеристика пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Показатель	Значение
Число больных, n	154
Пол Муж, n (%) Жен, n (%)	51 (33,1) 103 (66,9)
Возраст, медиана (диапазон), лет	34 (19–68)
В-симптомы, n (%)	13 (8,4)
Стадия Ann Arbor I-II, n (%) III-IV, n (%)	131 (85,1) 23 (14,9)

ECOG	
0-2, n (%)	12 (7,8)
3-4, n (%)	142 (92,2)
NCCN IPI	
0-1, n (%)	21 (13,6)
2-3, n (%)	100 (64,9)
4-5, n (%)	30 (19,5)
6, n (%)	3 (1,9)
Экстрамедиастинальные очаги, n (%)	23 (14,9)
количество 1, n (%)	11 (7,1)
количество ≥ 2 , n (%)	12 (7,8)
Локализация экстрамедиастинального очага, n (%)	23 (14,9)
почки/надпочечники, n (%)	12 (7,8)
поджелудочная железа, n (%)	8 (5,2)
печень, n (%)	7 (4,5)
легкие, n (%)	7 (4,5)
кости, n (%)	7 (4,5)
яичники, n (%)	5 (3,2)
костный мозг, n (%)	3 (1,9)
желудок, n (%)	3 (1,9)
селезенка, n (%)	2 (1,3)
матка, n (%)	1 (0,6)
молочные железы, n (%)	1 (0,6)
Bulky disease, n (%)	148 (96,1)
Активность ЛДГ выше нормы, n (%)	132 (85,7)
Лимфопения в крови, n (%)	139 (90,2)
SUV, медиана (диапазон) в дебюте заболевания	19,9 (10–39)
Беременность на момент верификации диагноза, n (%)	11 (7,1)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ЛДГ – лактатдегидрогеназа, FISH – Fluorescence In Situ Hybridization - флуоресцентная гибридизация *in situ*; SUV – Standardized Uptake Value – стандартизованный уровень накопления; NCCN IPI - National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index - международный прогностический индекс национальной онкологической сети по борьбе с раком (США).

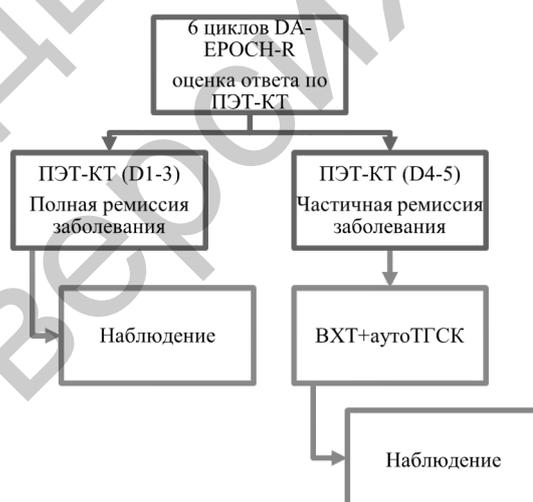
Дизайн ответ-адаптированного протокола включал проведение шести циклов иммунохимиотерапии по схеме DA-EPOCH-R (Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, день 0; Этопозид 50 мг/м²/сут в/в (непрерывная 96-часовая инфузия), дни 1-4; Доксорубин 10 мг/м²/сут в/в (непрерывная 96-часовая инфузия), дни 1-4; Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в (непрерывная 96-часовая инфузия), дни 1-4; Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5; Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5). Дозы этопозид, доксорубин и циклофосфамида корректировали относительно предыдущего цикла в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса ХТ. Эффективность протокола оценивали через 3–4 нед. после завершения последнего курса ХТ по ПЭТ-КТ, в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа, Лугано, 2014 [Cheson V.D, 2014]. В случае достижения полного

метаболического ответа D1-3 лечение завершали. При достижении частичного ответа D4-5 проводили два дополнительных курса R-DHAP (Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, день 0; Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4, Цисплатин 100 мг/м² в/в 12-часовая инфузия, день 1; Цитарабин 2 г/м² в/в x 2 раза, день 3) и выполняли аутоТГСК кондиционирование по схеме BEAM (кармустин 300 мг/м² в/в день – 6, этопозид 200 мг/м² x 2 раза в день в/в дни – 5, – 4, – 3, – 2, цитарабин 200 мг/м² в/в дни – 5, – 4, – 3, – 2, мелфалан 140 мг/м² в/в день – 1) или SEAM (ломустин 200 мг/м² внутрь день – 6, этопозид 200 мг/м² x 2 раза в/в день – 5, – 4, – 3, – 2, цитарабин 200 мг/м² в/в дни – 5, – 4, – 3, – 2, мелфалан 140 мг/м² в/в день – 1).

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток выполняли в межкурсовом периоде после курса R-DHAP. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор использовали в дозе 5–10 мкг/кг/сутки. Лейкоцитаферез начинали при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови (>10–20 клеток/мкл). Мобилизация определялась как успешная при количестве CD34+ клеток >2x10⁶/кг массы тела реципиента, собранных за 3 или менее процедур афереза.

В случае констатации прогрессии заболевания или отказе от участия в протоколе констатировали неудачу лечения и пациента исключали из протокола (рис 1).

Рис. 1. Дизайн ответ-адаптированного протокола терапии пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.



DA-EPOCH-R - ритуксимаб, этопозид, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией; ВХТ – высокодозная химиотерапия, аутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Первичными конечными точками в исследовании являлись ЧОО. Вторичными конечными точками исследования являлись ПР, ЧР, ОВ, БРВ, ВБП и БСВ. При расчете ОВ

определяли как время от первого дня терапии до дня смерти от любых причин и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. БРВ оценивали от времени достижения ремиссии до рецидива. ВБП определяли как время от начала лечения до прогрессии. БСВ - время от начала лечения до любого события.

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

Статистический анализ.

Показатели выживаемости оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана–Майера. Для оценки влияния экстрамедиастинального поражения на вероятность рецидива был выполнен регрессионный анализ. Различия в БРВ представляли в виде отношения рисков рецидива сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R 4.1 (США), а также оболочки RStudio. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

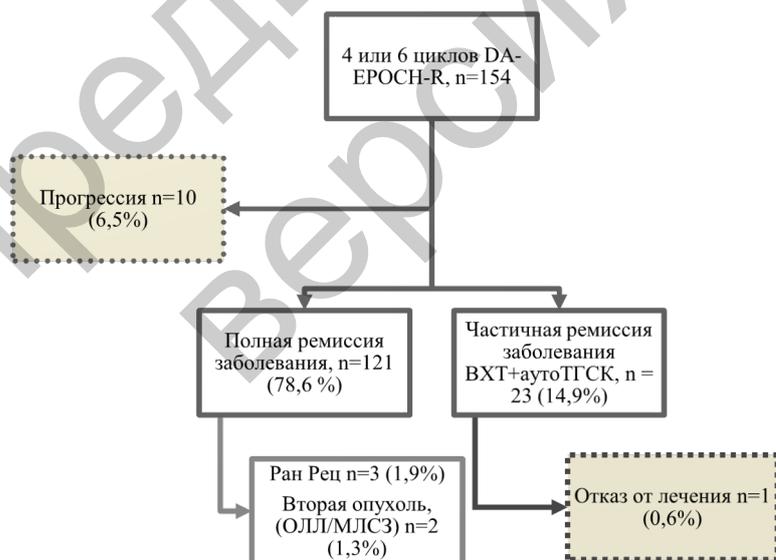
Результаты.

Ответ – адаптированную терапию завершили 154 пациента. ЧОО составила 144/154 (93,5%), прогрессию констатировали у 10/154 (6,5%) больных.

Пациентам в индукции ремиссии проводили 4 или 6 циклов ХТ по схеме DA-EPOCH-R. Больным с исходно удаленной опухолью выполнили 4 цикла DA-EPOCH-R – 3/154 (1,9%), всем остальным провели 6 – 151/154 (98%). Повышение доз доксорубицина, этопозида, циклофосамида на 20% произвели в 151/154 (98%) случае, медиана уровня повышения составила 4 (2–5) курса. Ритуксимаб не вводили 6/154 (3,9%) женщинам с ПМВКЛ, находящимся на разных сроках беременности.

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

Рис. 2. Схема распределения пациентов, включённых в ответ-адаптированный протокол терапии первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.



DA-EPOCH-R - ритуксимаб, этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосамид, преднизолон; VХТ – высокодозная химиотерапия, аутоТГСК – трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток крови; Ран Рец - ранний рецидив; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; МЛСЗ – медиастинальная лимфома «серой зоны».

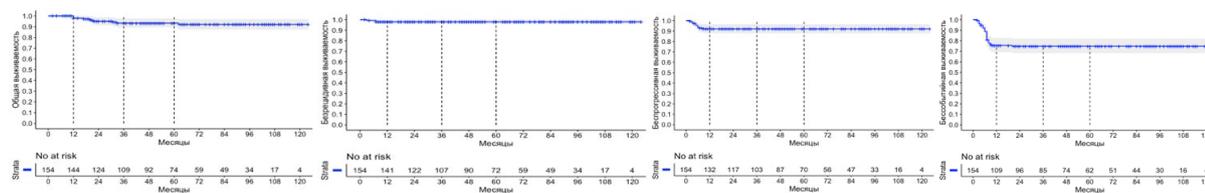
В группе пациентов с ЧР после DA-EPOCH-R высокодозную химиотерапию по схеме R-DHAP с последующей аутоТГСК (предтрансплантационный режим кондиционирования CEAM или BEAM) выполнили 22 из 23 больных. Один пациент отказался от продолжения лечения. Мобилизацию ГСК проводили после 1 цикла по схеме R-DHAP – 20, после 2 циклов – 2. Медиана ГСК составила $3,44 (2-10,8) \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела больного. В группе пациентов, достигших ЧР после индукционных протоколов DA-EPOCH-R и получивших ВХТ, неблагоприятных событий, связанных с течением основного заболевания (рецидив/прогрессия), мы не наблюдали.

У 3/154 (1,9%) пациентов после протокола DA-EPOCH-R констатировали ранний рецидив заболевания с изолированным поражением ЦНС. В дальнейшем ПР достигли у 2 больных. В 1 случае на протоколе DHAP с включением прокарбазина (100 мг/м² внутрь, дни 1–10), леналидомида (25 мг внутрь дни 1-10) и ниволумаба (40 мг в/в день 1). В другом случае в результате выполнения непрограммной ХТ (этопозид 100 мг в/в дни 1, 3, 5, 7; цисплатин 100 мг/м² в/в день 2; дексаметазон 40 мг в/в дни 2, 4, 5, 6; темозоламид 100 мг внутрь дни 1-10; ломустин 80 мг внутрь дни 1 и 3). С целью консолидации ремиссии 1 больному выполнили аутоТГСК, режим кондиционирования ТВВ (тиотепа 400 мг, в/в день – 5; кармустин 400 мг, в/в день – 4; бусульфан 4 мг/кг, внутрь день – 3 и – 2) [Королева ДА, 2023]. Смерть от Р/Р течения лимфомы наступила в 1 случае.

Прогрессию заболевания констатировали в 10/154 (6,5%) случаях, из них ПР достигли у 4 пациентов. У 2 больных в результате проведения схемы Dеха-BEAM (дексаметазон 24 мг внутрь дни 1– 10, кармустин 60 мг/м² в/в день 2, этопозид 200 мг/м² в/в день 4–7, цитарабин 100 мг/м² x 2 раза в день в/в день 4–7, мелфалан 20 мг/м² в/в день 3) с включением брентуксимаба ведотина (1,8 мг/кг в/в день 2) и ниволумаба (40 мг в/в день 1). И по 1 случаю ПР достигли после проведения: монотерапии брентуксимаба ведотином и R-DHAP. С целью консолидации ремиссии заболевания 3 больным выполнили аутоТГСК, режим кондиционирования BEAM или CEAM. Смерть от Р/Р течения основного заболевания наступила у 6 больных.

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

Рис. 3. Общая выживаемость (А), безрецидивная выживаемость (В), выживаемость без прогрессирования (С) и бессобытийная (D) больных с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в результате ответ-адаптированного протокола.



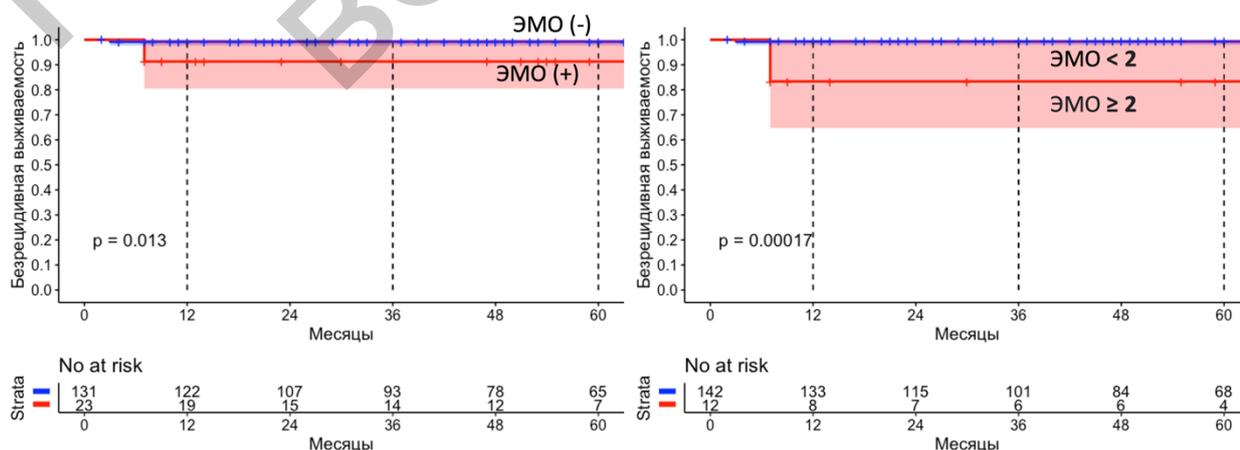
В нашем исследовании все неблагоприятные события, связанные с основным заболеванием, можно разделить на прогрессию, которую констатировали на момент итогового ПЭТ-КТ после 6 циклов DA-EPOCH-R и ранний рецидив с вторичным поражением

ЦНС. Был проведен однофакторный анализ влияния на прогноз ПМВКЛ таких параметров как: пол, ЛДГ, bulky disease, NCCIN IPI, экстрамедиастинальные очаги (ЭМО) ≥ 2 и различные локализации ЭМО и регрессионный анализ отношений рисков рецидива (hazard ration (HR)) в зависимости от наличия и локализации ЭМО (таб. 2). Значимым оказалось влияние 3 параметров как прогностических факторов риска рецидива: наличие ЭМО ≥ 2 , вовлечение почек/надпочечников и легких. Однако они не оказали влияния на ОВ и БПВ. В группе пациентов с ЭМО ≥ 2 , поражением почек/надпочечников или легких снижение БРВ с 99% до 83%, с 99% до 83% и с 99% до 71% ($p=0,00017$, HR 23,8, 95% ДИ 2,2-262,5 ($p=0,009$)), ($p<0,00017$, HR 23,8, 95% ДИ 2,2-262,5 ($p=0,009$)) и ($p<0,0001$, HR 43,2, 95% ДИ 3,9 - 477,5 ($p=0,002$)) соответственно (рис. 4-5).

Таб. 2. Частота экстрамедиастинального поражения и отношение рисков развития рецидива при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (n=154).

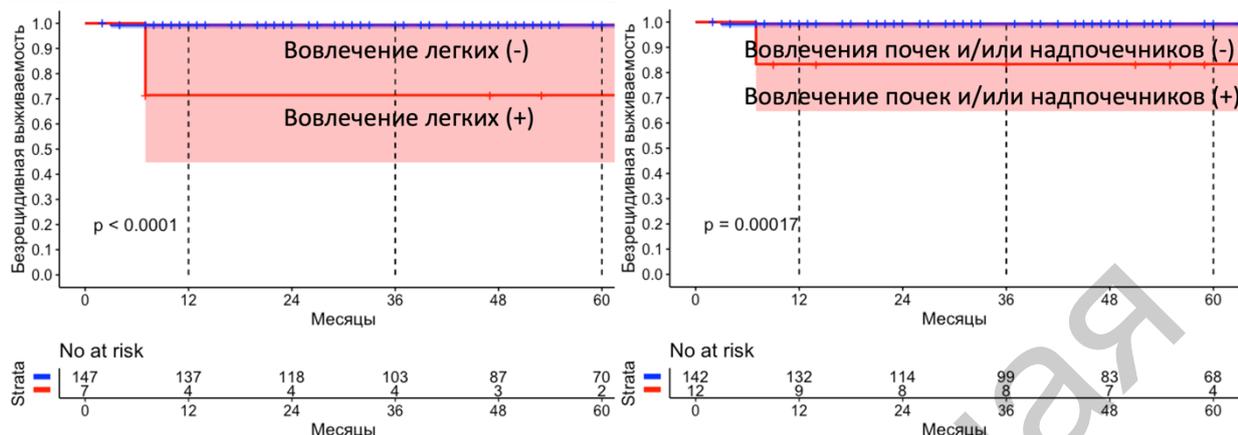
Локализация	Частота встречаемости, n (%)	Отношение рисков рецидива (Hazard ratio, HR)		
		HR	95% ДИ	p-value
Почки/надпочечники	12 (7,8)	23,8	2,2-262,5	p= 0,009
Поджелудочная железа	8 (5,2)	<0.001	0 - Inf	p=0,999
Печень	7 (4,5)	10,5	0,96 - 115,8	p=0,055
Легкие	7 (4,5)	43,2	3,9 - 477,5	p=0,002
Кости	7 (4,5)	10,5	0,95 - 115,8	p=0,054
Яичники	5 (3,2)	<0.001	0 - Inf	p=0,999
Желудок	3 (1,9)	<0.001	0 - Inf	p=0,999
Селезенка	2 (1,3)	<0.001	0 - Inf	p=0,999

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в зависимости от наличия экстрамедиастинального поражения.



ЭМО - экстрамедиастинальные очаг.

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в зависимости от локализации экстрамедиастинального очага.



НЯ в виде гематологической токсичности 3–4 ст. (NCI CTCAE, v5) наблюдали в 100% случаев как на протоколе DA-EPOCH-R, так и R-DHAP. Наиболее частыми инфекционными осложнениями 3–4 ст. в группе DA-EPOCH-R были стоматит и энтероколит у 78/154 (63,6%) и 23/154 (14,9%) пациентов соответственно. Перевод в отделение реанимации, связанный с развитием НЯ, на всех этапах терапии, включая аутоТГСК, не требовался ни в одном случае.

В рамках ответ-адаптированного протокола умерли 9/154 (5,8%) больных. Смерть, связанная с течением основного заболевания, констатировали у 7/154 (4,5%) пациентов. Летальные исходы, несвязанные с ПМВКЛ, произошли на сроке 31 мес. и 62 мес. Они были обусловлены развитием: В-ОМ *MLL+* и ОНМК.

Дебют заболевания в период беременности наблюдали у 11/154 (7,1%) женщин, медиана возраста которых составила 29 (21–37) лет. Медиана срока беременности на момент диагностики ПМВКЛ была 26 (9–37) нед. ПМВКЛ диагностировали в 2 случаях в – I ТБ, в 7 – во II ТБ и в 2 – в III ТБ. Беременным женщинам в дебюте заболевания ПЭТ-КТ не выполнили ни в одном случае. Для стадирования использовали МРТ и УЗИ. У 2 диагностировали II стадию по Ann Arbor, у 9 – IV стадия, *bulky disease* – у всех женщин.

Химиотерапию в период беременности провели 9 женщинам на разных сроках, медиана 19 (11–33) нед. Шести пациенткам до родоразрешения не вводили ритуксимаб. Медиана количества курсов ХТ до родов составила 4 (1–6). В период беременности женщинам с ПМВКЛ ХТ не проводили в 2 случаях. Одной больной на сроке беременности 33 нед. после проведения диагностической торакотомии планировалось выполнение химиотерапии. Однако, в связи с развитием дистресс-синдрома плода в период проведения диагностической торакотомии, выполнили кесарево сечение и затем химиотерапию. В одном случае лечение по схеме DA-EPOCH-R провели после медицинского аборта по

медицинским показаниям на сроке 9–10 нед. НЯ у женщин ПМВКЛ в период беременности представлены в таб 3.

Таб. 3. Отклонения от протокола и нежелательные явления у женщин с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в период беременности (n=9).

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Длительность интервала от родов до начала ХТ (дней), Ме (разброс)	14 (1–24)
Нейтропения III–IV ст, n (%)	2 (20)
Тромбоцитопения III–IV ст, n (%)	-
Анемия III–IV ст, n (%)	1 (10)
Инфекционные осложнения III–IV ст, n (%)	3 (30)

ХТ – химиотерапия; Ме – медиана.

Пяти пациенткам с ПМВКЛ после протокола R-DA-EPOCH провели высокодозную химиотерапию, что было обусловлено удлинением межкурсового интервала и нерациональностью продолжения исходной схемы, решением врача или достижением частичной ремиссии заболевания после 6 циклов ХТ. В дальнейшем трем пациенткам в ремиссии выполнили аутоТГСК. В настоящее время все женщины живы.

На сроках беременности 27–38 нед. (медиана 34) 10 пациенток родили 11 детей, у одной женщины была дихориальная диамниотическая двойня. В 1 случае роды были самостоятельными, в 9 - путем кесарева сечения. К моменту родоразрешения 3 женщины достигли полной ремиссии заболевания.

Всем детям после рождения проводили оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, масса-ростовых показателей, степени зрелости плода, соматического и неврологического статуса, а также наличия видимых пороков развития (таб. 4). Грубых пороков развития у детей выявлено не было ни в одном случае. В большинстве случаев отмечали недоношенность и морфофункциональную незрелость. Однако все вышеописанные изменения в раннем младенческом возрасте разрешились. В настоящее время все дети здоровы и развиваются соответственно возрасту. Медиана возраста составляет 5 лет и 3 мес. (от 8 мес. до 10 лет).

Таб. 4. Показатели антропометрии, оценки по шкале Апгар при рождении у детей, родившихся у женщин с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (n=11).

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Масса, гр, Ме (диапазон)	2089 (899–3290)

Длина, см, Me (диапазон)	44 (38–50)
Шкала Апгар, 1 минута, балл, Me (диапазон)	6 (1–8)
Шкала Апгар, 5 минута, балл, Me (диапазон)	7 (3–9)
Мальчики:девочки	7:4
Пороки развития	-

Me — медиана.

Обсуждение.

ПМВКЛ — это агрессивное заболевание молодых женщин детородного возраста, в связи с чем возникает потребность в разработке тактики лечения в период беременности. Органическое количество публикаций, посвященных частоте развития осложнений у детей и отдаленным характеристикам новорожденных, матери которых получали иммунохимиотерапию, сдерживает врачей в принятии решения о проведении ХТ беременным женщинам с ПМВКЛ [Amit O, 2015] [Perez CA, 2012] [Lee EJ, 2014] [Decker M, 2006] [Fiascone S, 2016] [Evens AM, 2011]. С 2009 по 2023 гг. мы наблюдали манифестацию ПМВКЛ в период беременности у 11/154 (7,1%) женщин. В 9 случаях терапию по схеме DA-EPOCH+/-R выполнили на разных сроках беременности. Отсутствие пороков развития у новорожденных, матери которых получали иммунохимиотерапию, дает основание к проведению протокола DA-EPOCH-R в период беременности.

Отличительной чертой ПМВКЛ является возможность полного излечения при достижении ремиссии [Camus V, 2021] [Ceriani L, 2017] [Vassilakopoulos TP, 2021]. Однако в случае рецидива и/или рефрактерного течения заболевания прогноз для жизни является крайне неудовлетворительным. На сегодняшний день исходные клинические и/или биологические предикторы неблагоприятного прогноза не определены, что исключает риск-адаптированную стратегию при ПМВКЛ. Единственный фактор, влияющий на течение, заболевание является полнота ремиссии. Поэтому в клинической практике можно выделить 2 основных подхода в терапии ПМВКЛ: 1) исходно интенсивное воздействие у всех пациентов и 2) интенсификация терапии только в группе больных с частичным ответом, т.е. ответ-адаптированная стратегия [Zhou H, 2020] [De Mello CA, 2011] [Мангасарова ЯК, 2016] [Габеева НГ, 2022].

В нашем исследовании все больные с ЧР (D4-5 по ПЭТ-КТ), после индукции ремиссии по схеме DA-EPOCH-R, получили ВХТ с последующей аутоТГСК. С одной стороны, ответ-адаптированная стратегия позволила нивелировать неблагоприятный прогностический фактор – отсутствие полного метаболического ответа и достигнуть длительной ремиссии заболевания. И данный подход себя оправдал: в дальнейшем в этой группе мы не наблюдали рецидива или прогрессии заболевания. С другой стороны, мы

понимаем, что часть больных имели «ложноположительный» результат ПЭТ-КТ. В проспективном исследовании IELSG-26 (International Extranodal Lymphoma Study Group) продемонстрировано, что достижение полного метаболического ответа D1-3 по сравнению с частичным ответом D4-5 предсказывало 5-летнюю ВБП и ОВ 99% против 68% ($p < 0,001$) и 100% против 83% соответственно ($p < 0,001$). Различия наблюдались и в группе «положительных» ПЭТ-КТ D4 и D5: частота прогрессий в группе D4 по сравнению с D5 составила 5/24 (20,8%) и 6/10 (60%) соответственно [Martelli M, 2014]. Melani С. и соавторы также продемонстрировали разную прогностическую значимость «позитивных» результатов D5 и D4, 8-летняя БСВ и ОВ составили 50% против 93,3% ($p = 0,0003$) и 75% против 95,9% ($p = 0,029$) соответственно [Melani С, 2018]. Высокий процент «ложноположительные» результаты в группе D4 при ПМВКЛ требует настороженности в принятии решений о продолжении терапии в этой группе и поиска дополнительных критериев полной ремиссии заболевания. Комплексная оценка глубины противоопухолевого ответа на основании ПЭТ-КТ и элиминации цоДНК возможно позволит четко определить пациентов для продолжения или «стоп» терапии [Rivas-Delgado A, 2022][Kurtz DM, 2018] [Габеева НГ, 2022]. В нашем исследовании D4 наблюдали у 14/22 (63,63%) пациентов и в дальнейшем им была выполнена ВХТ. Мы подозреваем в этой группе высокий процент «ложноположительных» результатов ПЭТ-КТ, и вероятно более точная оценка глубины ответа позволила бы ограничиться только наблюдением.

Исторически ВХТ в первой линии терапии ПМВКЛ (NHL-BFM 86/90/95, LMB2001 и FAB/LMB96) использовалась в педиатрической практике [Dourthe ME, 2022] [Seidemann K, 2003] [Gerrard M, 2013]. Исследователи из Франции оценили эффективность протокола LMB2001 у 42 пациентов с медианой возраста 15 (8–18) лет. Отличительной чертой этого протокола являлось использование высоких доз метотрексата, цитарабина, и этопозиды. Пятилетняя БСВ и ОВ составили 88,1% и 95,2% соответственно. Ритуксимаб в схемы лечения был включен в 50% случаев и демонстрировал улучшение результатов терапии (5-летняя БСВ 81,0% против 95,2%). Однако немецкая группа в 2021 году опубликовала данные, которые не выявили преимущество ВХТ над протоколом DA-EPOCH-R. Исследование длилось с 2004 по 2019 год и включало детей, подростков ($n = 116$) с ПМВКЛ медиана возраста которых была 16 лет. В группе DA-EPOCH-R, NHL-BFM-B4 и NHL-BFM-95 5-летняя БСВ составила 84%, 59% и 39% соответственно [Knörr F, 2021].

Опыт использования ВХТ в первой линии терапии не ограничивается только педиатрической практикой [Hoelzer D, 2007] [Мангасарова ЯК, 2013] [Габеева НГ, 2022]. Romejko-Jarosinska J. и соавторы представили результаты терапии 124 пациентов с ПМВКЛ средний возраст которых составил 30 (18-59) лет и период наблюдения с 2004 по 2017 год. Протокол GMALL/B-ALL/NHL2002 включал 6 циклов высокодозной иммунохимиотерапии и ЛТ с консолидирующей целью (в 77%). При медиане наблюдения 9

(1–17) лет, 5-летняя ОВ и ВБП составили 94% и 92% соответственно. Обращает внимание, что этот протокол имел низкую эффективность в группе высокого риска по IPI, 5-летняя ОВ составила 50% ($p=0,0002$). Смертность, связанная с лечением, была на уровне 0,8%. Вторичные злокачественные новообразования и позднюю кардиотоксичность наблюдали в 2,4% и 2,4% соответственно. У восьми (6%) пациентов констатировали Р/Р течение заболевания, однако вторичного поражения ЦНС не наблюдали [Romejko-Jarosinska J, 2022].

В настоящее время сравнительных исследований демонстрирующих преимущество ВХТ над протоколом DA-EPOCH-R - нет, но согласно некоторым публикациям ВХТ позволяет снизить частоту вторичного поражения ЦНС [Knörr F, 2021] [Romejko-Jarosinska J, 2022] [Romejko-Габеева НГ, 2022]. Вклад в высокую частоту НЯ ВХТ, как общих так и отдаленных, вносит ЛТ которая используется с консолидирующей целью в большинстве протоколов [Knörr F, 2021] [Hoelzer D, 2007] [Dourthe ME, 2022] [Seidemann K, 2003] [Gerrard M, 2013]. Исторически внедрение ЛТ было обусловлено неудовлетворительными результатами стандартных схем химиотерапии, которые не включали моноклональное анти-CD20 антитело [Zinzani PL, 2002].

Учитывая высокую эффективность иммунохимиотерапии и доступность ПЭТ-КТ, роль ЛТ широко обсуждается в мире, но единого консенсуса нет. Некоторые исследовательские группы продолжают эмпирически включать ЛТ в схему лечения всем пациентам [Xu LM, 2013] [Cwynarski K, 2019], другие полностью отказались [Chan EHL, 2019][Goldschmidt N, 2016] [Messmer M, 2019] [Camus V, 2021] [Dunleavy K, 2013]. Также существует опыт ограниченного использования ЛТ только в группе с частичным ответом по результатам ПЭТ-КТ [Hayden AR, 2020] [Pinnix CC, 2015] [Tai WM, 2011]. Единственное многоцентровое рандомизированное исследование ELSG37 ($n=530$) было опубликовано в 2023 году и оценило роль ЛТ при ПМВКЛ. Больные после достижения полной ремиссии заболевания (D1-3 по ПЭТ-КТ) были рандомизированы на выполнение ЛТ ($n=136$) и наблюдение ($n=132$). При медиане наблюдения 63 (48–69) мес. статистических значимых различий в двух группах получено не было и 30-мес. ОВ составила 99% [Zucca E, 2023].

В рамках ответ-адаптированной стратегии лечения ПМВКЛ нами продемонстрирована возможность отказа от ЛТ с консолидирующей целью. При медиане наблюдения 68 (11-125) мес. рецидива заболевания с вовлечением средостения мы не наблюдали ни в одном случае. При достижении ПР только у 3/154 (1,9%) больных констатировали вторичное изолированное поражение вещества головного мозга, которое развивалось на сроке от 1 до 5 месяцев. В дальнейшем у 2 больных была достигнута ПР заболевания.

В эру ритуксимаба рецидив с вовлечением вещества головного мозга при ПМВКЛ является крайнем редким событием и не превышает 2% [Vassilakopoulos TP, 2023]. Vassilakopoulos T. P. и соавт. в ретроспективном исследовании, включающем 564

больных, провели анализ факторов, влияющих на риск вторичного поражения ЦНС: схема индукционной терапии, индекс CNS-IPI, клинические и лабораторные данные. При медиане наблюдения 55 мес. изолированный рецидив в ЦНС констатировали у 8 (1,4%) пациентов. Было продемонстрировано, что на частоту рецидива достоверно влиял только один фактор - наличие или отсутствие вовлечения почек/надпочечников [Vassilakopoulos TP, 2023]. В нашем исследовании поражение почек/надпочечников наблюдалось у 12/154 (7,8%) пациентов, из них в дальнейшем вторичное поражение ЦНС констатировали в 2 случаях.

Некоторые исследователи с целью снижения частоты вторичного поражения ЦНС при агрессивных В-клеточных лимфомах рассматривают возможность использования высоких доз метотрексата (ВД-MTX) [Ferreri A, 2015] [Cheah C, 2014] [Bobillo S, 2021] [Габеева НГ, 2022]. Однако последние результаты многоцентровых, в том числе рандомизированных исследований, оказались разочаровывающими и в настоящее время метотрексат относят к категории «*non benefit*» в профилактике рецидива в ЦНС [Lees C, 2019][Magomedova A, 2022][Wilson MR, 2022][Orellana-Noia VM, 2022] [Thieblemont C, 2023][Puckrin R, 2021] [Королева ДА, 2023]. Обсуждается включения в стандартные схемы лечения различных классов новых лекарственных средств: ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуно-конъюгаты, таргетные и иммуномодулирующие препараты [Tilly H, 2022] [Younes A, 2019].

Уникальный патогенез ПМВКЛ, в основе которого лежит ускользание от иммунного надзора и сверхэкспрессия PDL1/PDL2, открывает перспективы использования анти-PD1-ингибиторов как в первую линию, так и при рецидиве заболевания. В исследовании II фазы «KEYNOTE-170» (n=53) использование пембролизумаба в монотерапии у больных с Р/Р ПМВКЛ при медиане линий терапии 3 (2–8) и наблюдении 48,7 мес., ВБП и ОВ составили 33% и 45,3% соответственно. У всех пациентов с ПР сохранился долгосрочный ответ без проведения аутоТГСК или иных методов терапии с консолидирующей целью [Zinzani P, 2023]. Способность ингибиторов иммунных контрольных точек проникать через ГЭБ возможно позволит, данную группу лекарственных препаратов рассматривать как альтернативу ВД-MTX в группе пациентов ПМВКЛ С [Wirsching HG, 2021] [Terziev D, 2018] [ClinicalTrials.gov identifier: [NCT04759586](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04759586)].

Заключение.

ПМВКЛ является одной из самых химиочувствительных агрессивных В-клеточных лимфом и на сегодняшний день достигнуты максимальные результаты в терапии, но остаются и нерешённые проблемы такие как: вторичное поражение ЦНС и высокий процент «ложноположительных» результатов ПЭТ-КТ [Dunleavy K., 2013] [Мангасарова ЯК, 2016] [Vassilakopoulos TP, 2023]. Высокая чувствительность, но низкая специфичность ПЭТ-КТ формирует потребность поиска новых методов оценки глубины ответа при ПМВКЛ [Melani C, 2018] [Martelli M, 2014]. Мониторинг клиренса цоДНК вероятно сможет дополнить прогностическую значимость ПЭТ-КТ и определить тактику ведения больного [Rivas-Delgado A, 2022][Kurtz DM, 2018][Smirnova S, 2020].

Новыми целями в лечении ПМВКЛ являются снижение токсичности и минимизация риска рецидива в ЦНС, что требует разработку новых протоколов с включением

патогенетически обоснованных препаратов. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек в первой линии возможно позволит повысить эффективность стандартных схем терапии и снизить частоту вторичного поражения ЦНС [Wirsching HG, 2021] [Terziev D, 2018] [ClinicalTrials.gov identifier: [NCT04759586](#)] [ClinicalTrials.gov identifier: [NCT06188676](#)]

Список литературы:

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–48
2. Amit O, Barzilai M, Avivi I. Management of hematologic malignancies: special considerations in pregnant women. *Drugs*. 2015;75(15):1725–38. doi: 10.1007/s40265-015-0464-0.
3. 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):1297-1304.
4. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, Mondello P, Ghione P, Caron PC, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Kumar A, Matasar MJ, Batlevi CL, Moskowitz A, Noy A, Owens CN, Palomba ML, Straus D, von Keudell G, Dogan A, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J*. 2021 Jun 16;11(6):113. doi: 10.1038/s41408-021-00506-3. PMID: 34135307; PMCID: PMC8209097.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L. et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229–53
6. Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv* 2021;5:3862-72.
7. Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv* 2021;5:3862-72.
8. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell

- lymphomas, a GELA (“Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte”) study. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(7):877–88. doi: 10.1097/00000478-199607000-00012.
9. Ceriani L, Martelli M, Conconi A, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from 18-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study. *Br J Haematol* 2017;178:588-91.
 10. 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;8:4626-32.
 11. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, Gilbertson M, Tan SY, Ritchie DS, Opat SS, Prince HM, Dickinson M, Burbury K, Wolf M, Januszewicz EH, Tam CS, Westerman DA, Carney DA, Harrison SJ, Seymour JF. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014 Sep 9;111(6):1072-9. doi: 10.1038/bjc.2014.405. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25072255; PMCID: PMC4453849.
 12. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.
 13. Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185:402-9.
 14. De Mello CA, De Andrade VP, De Lima VC, et al. Prognostic impact of MUM1 expression by immunohistochemistry on primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1495-503
 15. Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):693–4. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70797-5.
 16. Dourthe ME, Phulpin A, Auperin A, et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica* 2022;107:2173–2182.
 17. 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):1408-1416.
 18. Evens AM, Advani R, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. *Blood.* 2011;118(21):94. doi: 10.1182/blood.v118.21.94.94.

19. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, Vignati A, Scarfò L, Sassone M, Govi S, Caligaris-Cappio F. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015 Mar;168(5):654-62. doi: 10.1111/bjh.13194. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25312994.
20. Fiascone S, Datkhaeva I, Winer ES, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in pregnancy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):240-3. doi: 10.3109/10428194.2015.1049168.
21. Fiascone S, Datkhaeva I, Winer ES, Rizack T. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in pregnancy. *Leuk Lymphoma* 57: 240-243, 2016.
22. Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood* 2013;121:278-285.
23. 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):739-747.
24. 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;77:1053-60.
25. Hashimoto Y, Omura H, Tokuyasu Y, Nakamoto S, Tanaka T. Successful Management of Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma during Pregnancy. *Intern Med*. 2019 Dec 1;58(23):3455-3459. doi: 10.2169/internalmedicine.3129-19. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31391392; PMCID: PMC6928502.
26. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood* 2020;136:2803-11
27. Hoelzer, D. et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 110(11), 518 (2007).
28. Khalid S, Khalid A, Daw H, Maroo P. Management of primary mediastinal B-cell lymphoma in pregnancy. *Cureus* 10: e2215, 2018.
29. Knörr F, Zimmermann M, Attarbaschi A, Kabičková E, Maecker-Kolhoff B, Ruf S, Kühnle I, Ebinger M, Garthe AK, Simonitsch-Klupp I, Oschlies I, Klapper W, Burkhardt B, Woessmann W. Dose-adjusted EPOCH-rituximab or intensified B-NHL therapy for pediatric primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021 Dec 1;106(12):3232-3235. doi: 10.3324/haematol.2021.278971. PMID: 34498443; PMCID: PMC8634171.
30. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:2845-2853.

31. Lee EJ, Ahn KH, Hong SC, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):526–9. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.526.
32. Lees C., Keane C. 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.
33. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, et al. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2017;17(1):359
34. Magomedova A, Kravchenko S, Misyurina A, Mangasarova Y, Margolin O, Fastova E, Babaeva F, Gorenkova L, Bagova M, Nesterova E, Sychevskaya K, Moiseeva T, Kovrigina A, Obukhova T, Dvirnyk V, Galtseva I, Galuzyak V, Maryina S, Danishyan K, Kostina I, Sudarikov A, Klyasova G, Kulikov S, Chabaeva Y, Zinina E, Kryuchkova I, Sizikova S, Sergeevicheva V, Ksenzova T, Anikina E, Shelekhova T, Arzhanukhina O, Kaplanov K, Konstantinova T, Serdyuk O, Sychyova T, Chagorova T, Nechunayeva I, Anchukova L, Dzarasova O, Parovichnikova E, Savchenko V. P1207: MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED (COMPARATIVE) OPEN PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF THE R-DA-EPOCH-21 AND R-MNHL-BFM-90 ± AUTO-HSCT PROGRAMS IN PATIENTS WITH DE NOVO DIFFUSE B-CELL LAR. *Hemasphere.* 2022 Jun 23;6(Suppl):1093-1094. doi: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c. PMID: PMC9430853.
35. Malenda A, et al. Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2020;104:59–66. doi: 10.1111/ejh.13337.
36. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1769-75. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524. Epub 2014 May 5. PMID: 24799481.
37. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J, et al. CIITA is a transcriptional coactivator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. *Genes Dev.* 2000;14(9):1156–66. doi: 10.1101/gad.14.9.1156.
38. Melani C, Advani R, Roschewski M, Walters KM, Chen CC, Baratto L, Ahlman MA, Miljkovic MD, Steinberg SM, Lam J, Shovlin M, Dunleavy K, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH. 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 Aug;103(8):1337-1344. doi: 10.3324/haematol.2018.192492. Epub 2018 May 10. PMID: 29748435; PMCID: PMC6068044.
39. Messmer M, Tsai HL, Varadhan R, et al. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2019;60:1261-5.
40. Mottok A, Wright G, Rosenwald A, Ott G, Ramsower C, Campo E, Braziel RM, Delabie J, Weisenburger DD, Song JY, Chan WC, Cook JR, Fu K, Greiner T, Smeland E, Holte H, Savage KJ, Glinzmann-Gibson BJ, Gascoyne RD, Staudt LM, Jaffe ES, Connors JM, Scott DW, Steidl C, Rimsza LM. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018 Nov 29;132(22):2401-2405. doi: 10.1182/blood-2018-05-851154. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30257882; PMCID: PMC6265647.
41. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, Watkins M, Kahl BS, Spinner MA, Advani R, Voorhees TJ, Snow A, Grover NS, Ayers A, Romancik J, Liu Y, Huntington SF, Chavez JC, Saeed H, Lazaryan A, Raghunathan V, Spurgeon SE, Ollila TA, Del Prete C, Olszewski A, Ayers EC, Landsburg DJ, Echaliier B, Lee J, Kamdar M, Caimi PF, Fu T, Liu J, David KA, Alharthy H, Law J, Karmali R, Shah H, Stephens DM, Major A, Rojek AE, Smith SM, Yellala A, Kallam A, Nakhoda S, Khan N, Sohail MA, Hill BT, Barrett-Campbell O, Lansigan F, Switchenko J, Cohen J, Portell CA. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2022 Jan 20;139(3):413-423. doi: 10.1182/blood.2021012888. PMID: 34570876; PMCID: PMC8777199.
42. Perez CA, Amin J, Aguina LM, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:1-3. doi: 10.1155/2012/197347.
43. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MA, et al. Single-institution experience in the treatment of primary mediastinal B cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the setting of response assessment by 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:113-21.
44. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021 Jul 1;96(7):764-771. doi: 10.1002/ajh.26181. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33811794.
45. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, et al; MabThera International Trial (MInT) Group. 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):664-670.

46. Risinskaya N, Mangasarova Y, Nikulina E, Kozhevnikova Y, Chabaeva J, Yushkova A, Magomedova A, Kulikov S, Julhakyan H, Kravchenko S, Sudarikov A. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol*. 2022 May 10;29(5):3449-3459. doi: 10.3390/curroncol29050278. PMID: 35621668; PMCID: PMC9139229.
47. Rivas-Delgado A, Nadeu F, Andrade-Campos M, et al. Cell-free DNA for genomic analysis in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1575.
48. Romejko-Jarosinska, J., Ostrowska, B., Dabrowska-Iwanicka, A. et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep* 12, 10551 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14067-3>
49. Savage, K.J. , Monti, S. , Kutok, J.L. , Cattoretti, G. , Neuberg, D. , De Leval, L. , Kurtin, P. , Dal Cin, P. , Ladd, C. , Feuerhake, F. , Aguiar, R.C. , Li, S. , Salles, G. , Berger, F. , Jing, W. , Pinkus, G.S. , Habermann, T. , Dalla-Favera, R. , Harris, N.L. , Aster, J.C. , Golub, T.R. & Shipp, M.A. (2003) The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102, 3871–3879.
50. Savage, K.J. , Monti, S. , Kutok, J.L. , Cattoretti, G. , Neuberg, D. , De Leval, L. , Kurtin, P. , Dal Cin, P. , Ladd, C. , Feuerhake, F. , Aguiar, R.C. , Li, S. , Salles, G. , Berger, F. , Jing, W. , Pinkus, G.S. , Habermann, T. , Dalla-Favera, R. , Harris, N.L. , Aster, J.C. , Golub, T.R. & Shipp, M.A. (2003) The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102, 3871–3879.
51. Scholl T, Mahanta SK, Strominger JL. Specific complex formation between the type II bare lymphocyte syndrome-associated transactivators CIITA and RFX5. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(12):6330–4. doi: 10.1073/pnas.94.12.6330.
52. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 2003;21:1782–1789.
53. Shah NN, 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;180:534–544. doi: 10.1111/bjh.15051.
54. Smirnova S, Nikulina E, Gabeeva N, Ryzhikova N, Zvonkov E, Kulikov S, Sudarikov A. CIRCULATING FREE DNA ANALYSIS IN RUSSIAN PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL LYMPHOMA EHA-2305 (poster). *HemaSphere*. June 2020;4 (S1):p1024-1025.
55. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(10):2659–69. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538.

56. Tai WM, Quah D, Yap SP, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factors in 41 consecutive Asian patients. *Leuk Lymphoma* 2011;52:604-12.
57. Terziev D., Hutter B., Klink B., et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1): 115–8. DOI: 10.1111/ejh.13072.
58. Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F, Renaud L, Chartier L, Ketterer N, Récher C, Poeschel V, Fitoussi O, Held G, Casasnovas O, Haioun C, Morschhauser F, Glass B, Mounier N, Tilly H, Rosenwald A, Ott G, Lenz G, Molina T, Ziepert M, Schmitz N. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/DSHNHL analysis. *Blood Adv.* 2023 Aug 8;7(15):3968-3977. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008888. PMID: 36716220; PMCID: PMC10410133.
59. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904799.
60. Vassilakopoulos T.P., Panitsas F., Mellios Z., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023; 41: 97–107. DOI: 10.1002/hon.3096.
61. 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):239-249.
62. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou SG, Angelopoulou MK, et al. Positron emission tomography after response to rituximab-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma: impact on outcomes and radiotherapy strategies. *Ann Hematol* 2021;100:2279-92.
63. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, Martinez-Calle N, Preston G, Ahearne M, Schorb E, Moles-Moreau MP, Ku M, Rusconi C, Khwaja J, Narkhede M, Lewis KL, Calimeri T, Durot E, Renaud L, Øvlisen AK, McIlroy G, Ebsworth TJ, Elliot J, Santarsieri A, Ricard L, Shah N, Liu Q, Zayac AS, Vassallo F, Lebras L, Roulin L, Lombion N, Manos K, Fernandez R, Hamad N, Lopez-Garcia A, O'Mahony D, Gounder P, Forgeard N, Lees C, Agbetiafa K, Strüßmann T, Htut TW, Clavert A, Scott H, Guidetti A, Barlow BR, Tchernonog E, Smith J, Miall F, Fox CP, Cheah CY, El Galaly TC, Ferreri AJM, Cwynarski K, McKay P. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a

- multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022 Apr 21;139(16):2499-2511. doi: 10.1182/blood.2021014506. PMID: 34995350.
64. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685-2693.
65. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer*. 2021; 13(3073): 1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.
66. Xu LM, Fang H, Wang WH, et al. Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1684-1690.
67. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, Patti C, Belada D, Samoilova O, Suh C, Leppä S, Rai S, Turgut M, Jurczak W, Cheung MC, Gurion R, Yeh SP, Lopez-Hernandez A, Dührsen U, Thieblemont C, Chiattonne CS, Balasubramanian S, Carey J, Liu G, Shreeve SM, Sun S, Zhuang SH, Vermeulen J, Staudt LM, Wilson W; PHOENIX investigators. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.2018.02403. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30901302; PMCID: PMC6553835.
68. Zhou H, Xu-Monette ZY, Xiao L, Strati P, Hagemester FB, He Y, Chen H, Li Y, Manyam GC, Li Y, Montes-Moreno S, Piris MA, Young KH. Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up. *Blood Cancer J*. 2020 May 4;10(5):49. doi: 10.1038/s41408-020-0312-7. PMID: 32366834; PMCID: PMC7198569.
69. Zhou, H., Liu, Q., Lu, S. et al. Primary mediastinal/thymic diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on incidence and survival. *Ann Hematol* **102**, 1879–1886 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05225-2>
70. Zinzani P L, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, ; Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood* 2023; 142 (2): 141–145. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022019340>
71. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, et al . International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*. 2002 Dec;87(12):1258-64. PMID: 12495899.
- 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):381-385.
72. Zucca E, Davies A, Kryachok I, Ciccone G, Ceriani L, et al Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 17_suppl LBA7505; DOI [10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA7505](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA7505)
73. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А., Смольянинова А.К., Бадмажапова Д.С., Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Беляева А.В., Гемджян Э.Г., Лапин В.А., Москалец Э.Р., Костина И.Э., Мангасарова Я.К., Шутов С.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Галстян Г.М., Звонков Е.Е. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):328-350. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350>
74. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Галстян Г.М., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):398-409. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-398-409>
75. Кузнецова С.А., Обухова Т.Н., Сурин В.Л., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Абрамова Т.В., Гребенюк Л.А., Сергеева А.М., Пшеничникова О.С. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений СИТА у больных с первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой // *Гематология и трансфузиология*. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-tsitogeneticheskikh-i-molekulyarno-geneticheskikh-narusheniy-ciita-u-bolnyh-s-pervichnoy-mediastinalnoy> (дата обращения: 16.01.2024).
76. Магомедова А.У., Фастова Е.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Скидан Н.И., Мангасарова Я.К., Воробьев А.И., Кравченко С.К. ПОРАЖЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ // *Терапевтический архив*. 2017. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-kostnogo-mozga-pri-pervichnoy-mediastinalnoy-v-kрупноклетochnoy-limfome>
77. Мангасарова Я. К., Мисюрин А. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Кременецкая А. М., Воробьев А. И. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфоузлов средостения // *Клиническая онкогематология*. 2011. №2.
78. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Барях Е.А., Воробьев В.И., Марьин Д.С., Скидан Н.И., Гемджян Э.Г., Мисюрин А.В., Кременецкая А.М.,

- Воробьев А.И. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):50-56.
79. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Володичева Е.М., Воробьев В.И., Кравченко С.К. Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH – 21. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):37-42.
Mangasarova JaK, Magomedova AU, Nesterova ES, Volodicheva EM, Vorob'ev VI, Kravchenko SK. Therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma in accordance with the R-DA-EPOCH-21 program: The first results. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(7):37-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688737-42>
80. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Горенкова Л.Г., Бабаева Ф.Э., Шмаков Р.Г., Кравченко С.К. Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных // *Клиническая онкогематология*. 2020. №3.
81. Мангасарова ЯК, Магомедова АУ., Ковригина АМ. И соавторы (2018). Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*, 11 (3), 220-226.
82. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома // *Клиническая онкогематология*. 2017. №1.
83. Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Кравченко С.К., Зубков В.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМАМИ *Акушерство и гинекология*. 2019. № 7. С. 40-48.