

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 21.11.2023

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.

Результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы. Опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

А.Ю. Терехова¹, Н.А. Фалалеева¹, А.Б. Галицына², А.М. Челмаков¹, А.А. Вовченко¹, Н.А. Рябикина¹, А.А. Даниленко¹, Т.И. Богатырева¹

1 - Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), г. Обнинск.

2 - Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ) Обнинский институт атомной энергетики (ИАТЭ), г. Обнинск.

Для переписки: Терехова Алена Юрьевна, канд.мед.наук, зав. отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов, ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба", ул. Королева, д. 4, Калужская обл., г. Обнинск, Российская Федерация, 249036, тел. моб. (910) 911-44-67, эл. почта: aterekhova2014@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМЛ) составляет 2-4% в структуре неходжкинских лимфом. До 2016 года ПМЛ входила в структуру диффузной В-крупноклеточной лимфомы, однако после изучения молекулярно-генетических характеристик была выделена в отдельное заболевание. Однозначного решения о подходах к терапии ПМЛ до настоящего момента нет.

Цель исследования. Изучить результаты терапии пациентов с ПМЛ, проходивших лечение в МРНЦ им. А.Ф.Цыба с 2006 по 2023 год по всем применявшимся в центре схемам терапии, сравнив показатели выживаемости и токсичности.

Материалы и методы. Статистическому анализу подверглись данные 60 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ПМЛ. Медиана возраста составила 34 года (17-62), медиана наблюдения - 51,2 месяца (0,4-200,9). Пациенты были разделены на 3 группы на основании схемы терапии - R-NHL-BFM-90 (9 пациентов), R-CHOP (17 пациентов), R-MACOP-B (32 пациента). Еще 2 пациента проходили терапию по схеме R-EPOCH из-за тяжести состояния. Подавляющему большинству пациентов (90%) была

проведена лучевая терапия в СОД 30-46 Гр на область средостения. Выбор схемы терапии был обусловлен историческим этапом.

Результаты. Общая выживаемость составила 66,7%, 88,2% и 100% для групп R-NHL-BFM-90, R-CHOP и R-MACOP-B соответственно ($p=0,007$). Выживаемость без прогрессирования составила 66,7%, 70,6% и 96,9% ($p=0,006$), выживаемость без рецидива – 100%, 94,1% и 96,9% соответственно ($p=0,757$). В процессе лечения лейкопения 4 степени развилась у 78%, 41% и 38% пациентов, анемия 3 степени – у 22%, 0% и 16% пациентов соответственно. Печеночная токсичность 3 степени была зарегистрирована у 78%, 6% и 34% пациентов соответственно, один эпизод токсичности 4 степени был зарегистрирован в группе R-MACOP-B. Септициемия была отмечена у 22%, 0% и 6% пациентов соответственно. Среди 60 пациентов промежуточный результат терапии оценивался по ПЭТ-КТ у 37 (61,6%). Метаболическая активность (5 баллов) была отмечена у 6 пациентов (16,2%), 3 из которых была проведена уточняющая биопсия ПЭТ-активного образования – лишь в 1 случае опухоль была верифицирована. Частичный ответ (4 балла) был получен у 4 пациентов (10,8%), полный ответ (3-1 балла) – у 27 (73%). В одном случае после получения полного ответа у пациентки был зарегистрирован ранний рецидив.

Выводы. Наибольшую результативность при приемлемой токсичности продемонстрировала схема R-MACOP-B в сочетании с лучевой терапией. Оценка ответа на терапию с помощью ПЭТ-КТ является достойным прогностическим методом для определения тактики лечения, однако немаловажно уточнение положительных результатов для оценки промежуточного ответа, что диктует необходимость поиска других методик, которые позволили бы более точно прогнозировать эффективность терапии больных ПМЛ. Включение таргетных препаратов с учетом биологических свойств ПМЛ в схему первой линии терапии может улучшить результаты лечения.

Введение

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома является экстранодальной В-клеточной лимфомой, происходящей из В-лимфоцитов тимуса. ПМЛ описана впервые в 1980-х, причем изначально была классифицирована как вариант Диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) [1]. Трудности дифференциальной диагностики были вызваны, прежде всего, полиморфизмом опухолевых клеток [2]. Позднее, в 2001 году, в связи с особенными клиническими, гистологическими и молекулярными характеристиками, ПМЛ была выделена ВОЗ как отдельная нозологическая единица [3].

Частота ПМЛ среди неходжкинских лимфом составляет 2-3%, всех В-клеточных лимфом - 6-12% [4]. Ежегодно регистрируется 0,4 случая ПМЛ на миллион населения. Подавляющее большинство пациентов – подростки и взрослые в возрасте 30-39 лет [4,5]. Более высокая заболеваемость характерна для людей кавказской расы и для женщин. Имеются сведения относительно роли в возникновении ПМЛ ряда факторов, таких как ожирение и иммунодефицит [5]. Во всех случаях обнаруживается вовлечение средостения с первичным очагом в тимусе, часто поражаются легкие, плевра и перикард. Дифференцировать ПМЛ необходимо, прежде всего, с ДБККЛ, лимфомой Ходжкина (классический вариант), медиастинальной лимфомой серой зоны. Из всех перечисленных заболеваний только ПМЛ встречается чаще у женщин [6].

Морфологический субстрат опухоли характеризуется диффузным типом роста с выраженным интерстициальным фиброзом и очагами некроза; клетки опухоли среднего и крупного размера с умеренно выраженным полиморфизмом (могут встречаться крупные многоядерные формы типа клеток Березовского-Рид-Штернберга). При иммуногистохимическом исследовании выявляется экспрессия В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a и PAX5), отсутствует экспрессия CD10, CD21 и поверхностных иммуноглобулинов. В отличие от ДБКЛ, опухолевые клетки ПМЛ экспрессируют активационный антиген CD23, который является типичным маркером для В-лимфоцитов мозгового слоя тимуса. От лимфомы Ходжкина ПМЛ отличается слабой гетерогенной мембранной экспрессией антигена CD30. Клетки ПМЛ не экспрессируют на своей поверхности иммуноглобулины. Факторы транскрипции В-лимфоцитов, включая факторы PAX5, OCT2, DCL6, PU1, IR4, BOB1, MAL, PDL1, PDL2, чаще всего положительные [4,7].

Наиболее распространенными хромосомными аномалиями являются +9p, +12q и +Xq. +9p, что приводит к аномальной экспрессии гена JAK2, расположенного на 9p24, нарушению регуляции пути JAK-STAT, сверхэкспрессии PDL1, PDL2, подавлению регуляции СИТА, что, в свою очередь, приводит к выживанию клеток ПМЛ в микроокружении тимуса [8].

Клинически заболевание характеризуется быстрым ростом опухоли в области переднего средостения (тимуса) с инфильтрацией прилежащих структур и органов, приводя в короткие сроки к появлению компрессионного синдрома, включая синдром верхней полой вены и дыхательной недостаточности. Эти симптомы развиваются быстро, чаще всего в течение нескольких недель. Появляющиеся кашель, одышка, дисфагия и поражение сосудов выражены по-разному. Следует отметить, что распространение опухоли за пределы средостения и генерализованная лимфаденопатия встречается редко. Вовлечение центральной нервной системы и костей в начале заболевания отсутствует [4]. Для стадирования ПМЛ используется классификация, принятая в Ann Arbor (1971г.), дополненная в Cotswald (1989г.), адаптированная для пациентов ПМЛ. При единичной локальной опухолевой инвазии прилежащих структур средостения, в том числе плевры, перикарда, легочной ткани и мягких тканей передней грудной стенки, устанавливается IE-IIЕ стадия заболевания. У 80% первичных больных ПМЛ размеры опухоли велики, состояние их крайне тяжелое [1]. Массивным (bulky) считается поражение средостения, если по данным компьютерной томографии (КТ) определяется опухолевое поражение, размер которого равен или превышает 6 см в диаметре и/или медиастинально-торакальный индекс равен или превышает 0,3. Стадирование ПМЛ дополняется оценкой международного прогностического индекса (International Prognostic Index - IPI) и IPI, адаптированного к возрасту (age-adjusted IPI).

Терапия первой линии больных ПМЛ является более спорным вопросом, нежели для других типов В-клеточных лимфом [6]. Это связано с тем, что из-за малочисленности пациентов и отсутствия результатов проспективных исследований единого стандарта лечения в настоящее время не существует. Основные имеющиеся разногласия связаны с поиском баланса между максимальным излечением и минимальной долгосрочной токсичностью у этой молодой популяции пациентов. Успешное первичное лечение больных имеет первостепенное значение, так как показатели излечения рецидива заболевания крайне малы. Кроме того, 10-30% больных ПМЛ являются первично химиорезистентными, что делает необходимым поиск схем 2-й и последующих линий терапии. Рецидив развивается, как правило, в течение первых 12 месяцев, часто с поражением отдаленных органов, в том числе центральной нервной системы. 5-летняя ВБП больных химиорезистентной ПМЛ не превышает 27% [9].

Начиная с 2021 года, рецидив/прогрессирование ПМЛ принято лечить спасательной химиотерапией в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга (ауто-ТКМ). Однако требованиям для выполнения ауто-ТКМ удовлетворяют лишь 50% пациентов [10]. Кроме того, ОБ больных, у которых рецидив развился в течение первого года после химиоиммунотерапии или ауто-ТКМ, не превышает 6 месяцев [11]. Применение ингибиторов PD-1 у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ПМЛ, имеющей генетические изменения в 9p24.1 и экспрессию PD-L1, позволило значительно улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. В частности, терапия пембролизумабом ассоциировалась с уровнем объективного ответа 69% и медианой выживаемости без прогрессирования 15 месяцев. Для пациентов с химиорезистентным процессом, а также с рецидивом, развившимся после ауто-ТКМ, была предложена CAR-T терапия, доступ к которой, тем не менее, весьма ограничен. Эти данные обуславливают актуальность прежде всего поиска оптимальной терапии первой линии больных ПМЛ. Необходимо отметить также существенные различия в результативности имеющихся в настоящее время схем лечения, сообщенной различными авторами, что не позволяет сделать уверенный выбор предпочтительной схемы.

Исторически первыми режимами терапии больных ПМЛ были схемы CHOP, CHOP-Bleo, M-BACOD +ЛТ, F(5-фторурацил)-MACHOП + ЛТ – MACOP-B +ЛТ, VACOP-B +ЛТ. При использовании режимов CHOP и CHOP-Bleo полного ответа достичь не удавалось вовсе [12]. Более интенсивные схемы (M-BACOD+ЛТ, F-MACHOP+ ЛТ, MACOP-B+ ЛТ) позволяли существенно повысить частоту полного ответа до 86,6%. При медиане наблюдения в 3 года

безсобытийная выживаемость (БСВ) больных ПМЛ составила около 90% [12]. По данным других авторов, схема СНОР позволяла достичь полного ответа не более, чем в 36% случаев, в то время как при применении схем MACOP-B и VACOP-B полный ответ был достигнут в 75% случаев [13]. Совместно с MACOP-B в качестве консолидации ремиссии стали проводить лучевую терапию области средостения с подведением суммарной очаговой дозы 30-36 Гр. При такой схеме лечения полный ответ удавалось достичь уже у 87% пациентов, причем ОВ составила 87%, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 81% при медиане наблюдения в 5 лет. Лучевая терапия при использовании этой схемы внесла весомый вклад – по данным ПЭТ-КТ признаки заболевания после химиотерапии оставались у 83% пациентов, в то время как последовавшая лучевая терапия позволяла сократить эту величину до 21% [14].

Появление ритуксимаба привело к добавлению его к различным режимам терапии. Так, комбинирование схемы MACOP-B/VACOP-B с ритуксимабом обеспечило получение впечатляющих результатов: после 6 циклов R-MACOP-B/VACOP-B полный ответ по ПЭТ-КТ был получен у 44% пациентов, после 12 циклов – у 62% пациентов, после проведения консолидирующей лучевой терапии – у 80% пациентов. Исследование убедительно продемонстрировало целесообразность проведения консолидирующей лучевой терапии [15]. Дальнейшие исследования сочетания схем MACOP-B/VACOP-B с ритуксимабом продолжали демонстрировать высокую частоту полного ответа (более 86% во всех приведенных работах) [14,16-19]. Особый интерес представляет исследование, в котором использовались 4 программы лечения: MACOP-B, MACOP-B + ритуксимаб, MACOP-B + ритуксимаб + лучевая терапия, MACOP-B + лучевая терапия. Медиана 9-летней выживаемости без прогрессирования составила 64%, 45%, 94% и 93% для каждой программы соответственно. 9-ти летняя ОВ достигла 80%, 62%, 94% и 92% соответственно. Полный ответ по результатам ПЭТ-КТ был получен в 55%, 45%, 100% и 100% соответственно. Эти результаты показали превосходство не только комбинирования химиотерапии с ритуксимабом, но и использования консолидирующей лучевой терапии, что позволяет добиться максимально возможного результата лечения. Необходимо заметить, что лечение по схеме MACOP-B с последующей лучевой терапией лишь незначительно уступает эффективности лечения с включением ритуксимаба и лучевой терапии, однако использование R-MACOP-B без применения лучевой терапии даёт существенные потери результативности терапии [20].

Параллельно продолжалось изучение эффективности у больных ПМЛ схемы R-CHOP. Применение этой схемы в сочетании с консолидирующей лучевой терапией обеспечило достижение уровня выживаемости без прогрессирования в 81% и общей выживаемости при 5-летней медиане наблюдения в 89%. Была подтверждена лучшая эффективность лечения при применении консолидирующей лучевой терапии – ВБП при ее отсутствии составила 48%, а ОВ при 5-летней медиане наблюдения – всего 69% [21]. Схожие результаты, демонстрировавшие целесообразность комбинирования схем химиотерапии с ритуксимабом, были получены и в других исследованиях [22]. Полного ответа удавалось добиться у 79% пациентов [23].

Применение высокодозной импульсной терапии, основанной на педиатрическом протоколе «GMALL-ALL/NHL», позволило достичь у пациентов ПМЛ высоких показателей, однако из-за выраженной токсичности, обусловленной высокими дозами метотрексата, распространения в клинической практике не получило [24-26].

В апреле 2013 года были опубликованы результаты 2-й фазы исследования по схеме R-DA-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб), которая начала стремительно набирать популярность благодаря выдающимся результатам. При 5-летней медиане наблюдения удалось достичь 93% безрецидивной выживаемости и 97% общей выживаемости. Не было обнаружено ни одного случая какого-либо серьезного осложнения лечения [27]. Для получения независимой оценки исследователи сотрудничали с Медицинским центром Стэнфордского университета, который начал использовать R-DA-EPOCH еще в 2007 г. [28]. При сравнении схем R-DA-EPOCH и R-CHOP стало очевидным, что R-DA-EPOCH демонстрирует лучшие показатели: полный ответ удалось получить у 84% и 70% пациентов соответственно, уровень выживаемости без прогрессирования 85% и 76% соответственно, ОВ составила 91% против 89%. Вместе с тем, авторы отметили большую токсичность схемы R-DA-EPOCH по

сравнению с R-CHOP: фебрильная нейтропения развивалась у 33% против 13% пациентов, инфекционные осложнения – у 21% против 10%, а госпитализация для лечения осложнений потребовалась в 35% против 16% случаев соответственно. Примечательно, что консолидирующая лучевая терапия после лечения по схеме R-DA-EPOCH не применялась, так как авторы сочли эффективность схемы R-DA-EPOCH достаточной. Интересно, то это исследование не продемонстрировало ощутимого преимущества лучевой терапии и после лечения по схеме R-CHOP, хотя лучевая терапия обеспечила несколько лучшую ВБР (95% против 88%), но корреляции с полным ответом в зависимости от применения лучевой терапии получено не было [29]. Такого же мнения придерживались и другие исследователи, в результате чего лучевая терапия была добавлена к схеме R-DA-EPOCH лишь в 13% случаев, в то время как при применении схемы R-CHOP – в 59% случаев [29].

В настоящее время Национальная объединенная онкологическая сеть (NCCN) США в качестве первой линии терапии больных ПМЛ предлагает схему R-DA-EPOCH без применения лучевой терапии. Вариантом терапии первой линии является также схема R-CHOP с последующей лучевой терапией или R-CHOP в сочетании с консолидирующей схемой ICE, которая также может быть комбинирована с ритуксимабом [6].

Вместе с тем, несмотря на высокие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при применении схемы R-DA-EPOCH, в некоторых работах результаты лечения по схемам R-DA-EPOCH и R-CHOP не только оказались одинаковыми, но и отмечалась меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений, фебрильной нейтропении, других проявлений токсичности 3-4 степени при использовании схемы R-CHOP [29-30]. Интересно, что схема R-CHOP/R-ICE в недавнем исследовании продемонстрировала результаты выживаемости и частоты полного ответа не только идентичные таковым для схемы R-DA-EPOCH, но и достигнутые при меньшей токсичности – частота инфекционных осложнений, стоматита, тромбоцитопении и фебрильной нейтропении была значительно ниже, чем при использовании R-DA-EPOCH [31]. В Российских клинических рекомендациях, помимо режимов R-CHOP и R-DA-EPOCH, рекомендована в качестве терапии первой линии схема R-MACOP-B, причём отмечено, что эта схема может быть выполнена в условиях дневного стационара [32].

Известно, что ПМЛ отличается высокой радиочувствительностью. В ряде исследований показано значимое улучшение результатов лечения при использовании лучевой терапии независимо от схемы химиотерапии. В то же время результаты других работ свидетельствуют о том, что отказ от лучевой терапии не приводит к ухудшению эффективности лечения [6]. Необходимо отметить, что современные методы конформной лучевой терапии позволяют минимизировать риски развития непосредственных и отдаленных повреждений нормальных тканей. Таким образом, применение лучевой терапии и ее значение в эпоху современного лекарственного лечения представляются актуальными, учитывая также то, что итогом химиотерапии даже при использовании современных высокоинтенсивных схем лекарственных препаратов может быть неудача лечения [30,12]. Консолидирующая лучевая терапия области средостения рекомендована, прежде всего, пациентам с исходным массивным поражением средостения при достижении ремиссии в результате индукционной химиотерапии. Суммарная очаговая доза составляет 30 Гр, с возможностью буста дозы 6-10 Гр при сохранении остаточной опухоли в средостении [32].

Особенностью ПМЛ является наличие у большинства больных большой остаточной опухолевой массы в средостении после завершения лекарственного этапа лечения. Вопрос относительно жизнеспособности остаточной опухоли весьма важен. Наиболее информативным в этом отношении является применение метода позитрон-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Этот метод включен в настоящее время в стандарты оценки эффективности лечения ПМЛ [33]. Установлено, что положительная прогностическая значимость отрицательных результатов ПЭТ-КТ высока, достигая 98% [34]. Вместе с тем, отмечается большое количество ложноположительных результатов, что связано, как правило, с активностью тимуса у большинства молодых пациентов [35]. Это обстоятельство предполагает выполнение биопсии активного очага для морфологической верификации очага повышенного метаболизма. Уровень метаболической активности оценивается в баллах по шкале Довиль (Ds).

Как уже было отмечено, исход ПМЛ зависит, прежде всего, от эффективности лекарственной терапии первой линии, так как при развитии рецидива опухоль отличается крайней агрессивностью. Результаты лечения рецидива ПМЛ с использованием любых современных лекарственных схем, включая высокодозные режимы химиотерапии, таргетную терапию, неутешительны: 2-летняя выживаемость в случае развития рецидива составляет, по данным ряда авторов, лишь 15% [5,7,8,36].

Это обстоятельство свидетельствует о принципиальной важности достижения полной ремиссии в первой линии терапии. В настоящее время отсутствует опыт использования в первой линии терапии ПМЛ препаратов молекулярного действия. Учитывая такие биологические особенности ПМЛ, как избыточная экспрессия лигандов (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), а также успешные результаты применения ингибиторов PD-1 у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ПМЛ, представляется целесообразным при разработке новых лечебных программ учитывать целесообразность включения ингибиторов контрольных точек в первую линию терапии ПМЛ.

Целью нашей работы было оценить эффективность терапии больных ПМЛ в условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба в течение периода с 2006 по 2023 гг.

Материал и методы.

В настоящий анализ включено 65 пациентов с впервые установленным диагнозом ПМЛ, которым проводилось лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ. Обследование проводилось в объеме, предусмотренном для пациентов с лимфопролиферативным заболеванием. Морфологические варианты и иммунофенотип опухолевых клеток были определены в соответствии с критериями пересмотра классификации ВОЗ от 2008 г. на основании морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований образцов опухолевой ткани [37].

ИГХ-исследование проводилось с использованием антител к CD20, CD23, CD10, CD30, BCL2, BCL6, MUM1, PAX5, Ki-67. Субстратом исследования явился материал, полученный с помощью эксцизионной биопсии опухоли, а также игольной биопсии (4 чел.) в связи с отсутствием технической возможности проведения эксцизионной биопсии.

Стадирование лимфомы осуществлялось на основе критериев классификации Ann-Arbor в модификации Cotswold.

Распределение пациентов по группам риска устанавливали в соответствии с международным прогностическим индексом [38].

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

Оценка ответа на терапию в группе пациентов, у которых ПЭТ-КТ выполнена не была, проводили в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold 1989 г. [39].

Оценка ответа на терапию в группе пациентов, которым проводилась ПЭТ-КТ, осуществлялась с учетом величины метаболического ответа и степени регрессии образований в соответствии с критериями Lugano-2014 [40].

Лечение проводилось по схемам R-CHOP, R-NHL-BFM-90 и R-MACOP-B.

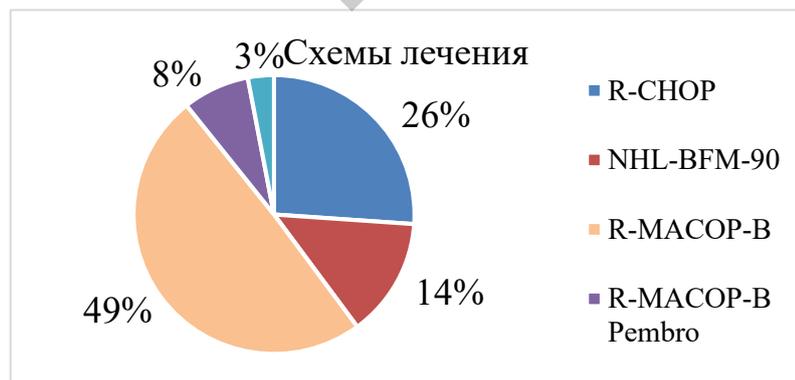


Рисунок 1. Схемы химиотерапии, применявшиеся в МРНЦ им. А.Ф. Цыба

При наличии тяжелого соматического статуса, сопутствующих осложнений, связанных с опухолевой нагрузкой, лечение начинали с предфазы (дексаметазон, циклофосфамид) на фоне терапии сопровождения. Некоторым пациентам по жизненным показаниям с учетом диагноза, установленного по месту жительства (7 больных, 10,7%), лечение было начато по схемам R-СНОР или ВЕАСОР-14 (1-2 цикла). После уточнения диагноза в лаборатории МРНЦ назначалась соответствующая схема лечения.

В период с 11.2016 по 01.2018 для лечения ПМЛ применялись схемы R-СНОР и R-NHL-BFM-90 с последующей лучевой терапией. Лечение по схемам R-NHL-BFM-90 получили 9 пациентов, R-СНОР – 17 чел.

В период с 01.2018 по 04.2023 лечение осуществлялось по программе, сочетающей терапию по схеме R-МАСОР-В и консолидирующую лучевую терапию. Лечение по этой программе проведено 32 больным.

У 2 пациентов лечение проводилось по схеме R-ЕРОСН. У одной из этих больных выбор схемы химиотерапии был обусловлен меньшей нефротоксичностью режима R-ЕРОСН в связи с острым почечным повреждением вследствие опухолевого поражения почек. Наличие тяжелой почечной недостаточности у этой пациентки явилось основанием для начала противоопухолевой лечения в условиях реанимационного отделения с применением заместительной почечной терапии.

С 2023 г. в отделении проводится лечение по протоколу «ПМЛ-23» с использованием препарата «пембролизумаб» в фиксированной дозе 100 мг в сочетании со схемой R-МАСОР и консолидирующей лучевой терапией. В соответствии с протоколом пациенты получали пембролизумаб в фиксированной дозе 100 мг 1 раз в 3 недели, начиная с 1-го дня от начала терапии по схеме R-МАСОР-В, суммарно 8 введений. Из 5 пациентов, набранных для лечения по протоколу «ПМЛ-23», лекарственный этап протокола завершен у 2-х пациентов, выполнение его продолжается у 3-х больных.

Лучевая терапия, начинавшаяся через 1-1,5 мес. после завершения лекарственного этапа, проводилась либо для консолидации ремиссии, либо с лечебной целью при наличии ПЭТ-положительных очагов. Облучению подвергались зоны исходной опухоли в переднем верхнем средостении и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см.

При достижении полного ответа по данным КТ или ПЭТ-КТ суммарная очаговая доза облучения составляла 30–36 Гр, при обнаружении ПЭТ-позитивного резидуального образования (Ds 4-5) – 46 Гр. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе с энергией фотонного пучка 6 МэВ. Расчет доз осуществляется с помощью комплекса прикладных компьютерных программ и системы 3D-планирования.

Для больных с первично-резистентным течением или рецидивом заболевания в качестве терапии спасения предусмотрено проведение химиотерапии второй линии с последующей высокодозной химиотерапией с ауто-ТСКК.

Консолидация результата терапии второй линии высокодозной химиотерапией с последующей ауто-ТСКК проведена 1 пациенту. Предтрансплационное кондиционирование осуществлялось по программе ВЕАМ (кармустин, этопозид, цитарабин и алкеран).

Статистический анализ.

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики и оценки выживаемости по методу Каплана–Майера, данные анализировались с использованием статистического пакета «SPSS 13 for Windows». Для построения кривых общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни рассчитывалась от времени установления диагноза до смерти по любой причине. Относительно бессобытийной выживаемости (БСВ) событием являлось развитие рецидива, прогрессии опухоли или смены режима лекарственной терапии. Отсчет время начинался с даты установления диагноза. Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) учитывался временной интервал между установлением диагноза и прогрессированием заболевания. Расчет выживаемости без рецидива (ВБР) учитывал время от установления диагноза до рецидива заболевания.

Результаты

Характеристика больных

В течение периода с 2006 по 2023 год в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ имени А.Ф. Цыба лечение получили 65 пациентов с ПМЛ, среди которых преобладали женщины (39/23).

Клинические и лабораторные характеристики больных представлены в Таблице 1. Медиана возраста в группе терапии по схеме R-NHL-BFM-90 составила 30,5 (17-44) лет, R-СНОР - 33 (23-51) года, R-МАСОР-В - 35 (19-59) лет.

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики больных ПМЛ

Параметр	Значение	%
Кол-во пациентов	65	100
Медиана возраста	34 (17-62) года	
Медиана наблюдения	51,2 (0,4-200,9) мес.	
Пол (м/ж)	24/41	36,9/63,1
Стадия		
II	48	73,8
III	4	6,2
IV	13	20
В-симптомы		
Имеются	35	53,8
Отсутствуют	30	46,2
Массивное поражение (Bulky)		
Имеется	47	72,3
Отсутствует	18	27,7
Экстранодальные очаги		
Имеются	58	89,2
Отсутствуют	7	10,8
Уровень ЛДГ до начала лечения		
Повышен	62	95,3
Нормальный	3	4,7
Осложнения опухоли до начала лечения		
Синдром верх. пол. вены	23	35,3
Перикардит	22	33,8
Плеврит	20	30,7
Асцит	3	4,6
Инвазия сосудов	5	7,7
Тромбозы	13	20
Международный прогностический индекс		
Низкий-промежуточный	44	67,6
Высокий-промежуточный	19	29,2
Высокий	2	3,2

У большинства пациентов процесс имел местно-распространенный характер, локализовался в пределах передне-верхнего средостения, с вовлечением органов грудной полости. У 47 из 65 (72,3%) пациентов размер образования в средостении превышал 10 см.

В соответствии с классификацией Ann Arbor II стадия установлена у 48 (73,2%), III ст. - у 4 (6,2%), IV ст. - у 13 (20%) больных. У большинства (89,2%) пациентов было установлено вовлечение смежных экстранодальных структур (E). Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легких - 38 (58,4%) чел., прорастание перикарда - 27 (41,5%) чел., плевры - 26 (40%) чел., магистральных сосудов - 5 (7,7%) чел., мягких тканей - 12 (18,4%) чел. Поражение отдаленных экстранодальных органов обнаружено у 17 (26,1%) больных: у 6 (9,2%) - селезенки, у 2 (3%) - костей (позвонки, плечевая, бедренная кости), у 4 (6,1%) - печени, у 4 (6,1%) - почек. Помимо этого, было обнаружено по одному случаю

изолированного вовлечения мягких тканей затылочной области, щитовидной железы и поджелудочной железы. Ни у одного больного не было получено данных за поражение центральной нервной системы (рис. 2).

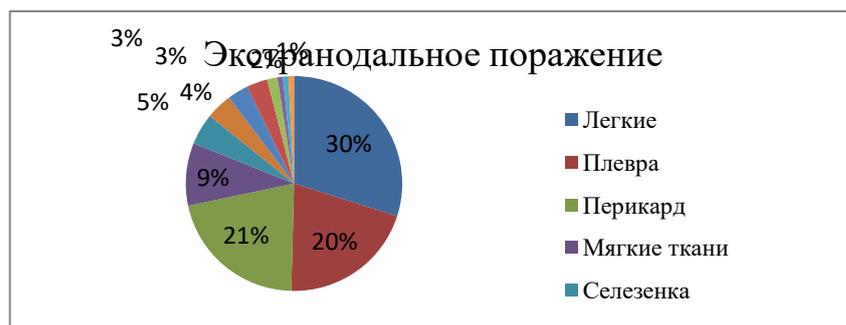


Рисунок 2. Частота поражения экстранодальных органов у больных ПМЛ

Общее состояние 44 (67,9%) пациентов при поступлении в клинику было расценено как тяжелое и/или среднетяжелое, обусловленное осложнениями со стороны опухоли. Наиболее часто наблюдался синдром верхней полой вены – у 23 (35,3%) больных. Тромбозы обнаружены у 13 (20%) больных. Среди других проявлений, осложнявших течение заболевания, отмечено развитие плеврита – у 20 (30,7%) и перикардита – у 22 (33,8%) пациентов. Массивный плевральный выпот потребовал проведения плевроцентеза у 10 человек. В связи с угрозой тампонады сердца вследствие гидроперикарда 2 пациентам проведен перикадиоцентез. В 1 случае развитие острой почечной недостаточности у пациентки на фоне тотального опухолевого поражения почек потребовало проведения коррегирующей почечной терапии и начала противоопухолевого лечения в условиях реанимационного отделения [41]. У 1 пациентки с поражением лимфомой поджелудочной железы заболевание манифестировало развитием острой механической желтухи (билирубин до 130 мкмоль/л), в связи с чем была проведена лапароскопическая холецистостомия с эндопротезированием пластиковым стентом.

Лимфома сопровождалась опухолевой интоксикацией у 35 (53,8%) пациентов. Повышение уровня лактатдегидрогеназы выявлено у 62 из 65 пациентов. При оценке в соответствии с международным прогностическим индексом к группе низкого и промежуточного низкого риска было отнесено 44 (67,6%) больных, промежуточного высокого – 19 (29,2%) и высокого – 2 (3,2%) больных. Такое соотношение обусловлено преобладанием больных молодого возраста и локализованных стадий заболевания [42].

При проведении ИГХ-исследования CD30 и CD23 экспрессировались в 30 (46,1%) и 53 (81,5%) случаев соответственно. Экспрессия CD20 определялась у 65 (100%), MUM1 – у 43 (66,1%), BCL2 – 48 (73,8%), BCL6 – у 49 (75,3%) больных. Индекс пролиферативной активности превышал 80% у 33 (50,7%) чел. Вся панель представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота экспрессии антигенов в опухолевых клетках ПМЛ

Маркер	Кол-во пациентов	%
CD20	65	100
CD10	2	3
PAX5	19	29,2
MUM1	59	91
BCL2	48	73,8
BCL6	49	75,3
CD30	52	80
CD23	79	82,2
CD15	0	0
KI-67>80%	33	50,7

Результаты лечения

К настоящему времени программная терапия полностью завершена у 60 из 65 вошедших в исследование чел., 5 больных находятся в процессе лечения по протоколу ПМЛ-2023, начатого в 2023 г. Так как ко времени обобщения материала пройден только лекарственный этап терапии ПМЛ-23, выживаемость больных оценена по данным 60 пациентов, завершивших лечение полностью.

Из 9 больных, терапия которых проводилась по схеме NHL-BFM-90, лечение в полном объеме проведено 7 (78%) пациентам. У 2 пациентов после 2 блоков терапии было констатировано прогрессирование лимфомы, у 1 из них - через 2 месяца. После полного завершения лечения по протоколу и лучевой консолидации. Эти 3 пациентов, которым проводилась спасательная терапия второй линии, умерли впоследствии от прогрессирования лимфомы. Помимо прогрессирования лимфомы, у одного из пациентов была зарегистрирована тяжелая энтеропатия. У всех больных этой группы ответ на терапию был оценен по данным СКТ. Таким образом, частота объективного ответа на терапию R-NHL-BFM90 составила 77,8% (7 из 9 больных). Медиана наблюдения пациентов этой группы составил 139,2 (5,2-201,9) мес. Консолидирующая лучевая терапия выполнена 7 больным, достигшим объективного ответа на лекарственную терапию. После завершения лечения полный ответ был констатирован у 6 (66,7%) пациентов. ОБ и ВБП составили 66,7%. Рецидивов в процессе наблюдения зарегистрировано не было.

Лечение по схеме R-CHOP было назначено 17 пациентам. Программное лечение, состоявшее из 6-8 циклов терапии по схеме R-CHOP и последующей лучевой терапии, завершили полностью 11 (65%) пациентов. Прогрессирование на разных этапах лекарственного лечения отмечено у 5 пациентов (после завершения 2 циклов - у 2, 4 циклов - у 1, 6 и 8 циклов - по одному больному). Этим пациентам была проведена химиотерапия второй линии по различным программам (DHAP, IGEV, NHL-BFM-90). Количество циклов зависело от ответа на химиотерапию и составило от 1 до 6. Двое пациентов, у которых была констатирована абсолютная химорезистентность, умерли от прогрессирования лимфомы. Высокодозная химиотерапия по программе BEAM с последующей ауто-ТСКК с целью консолидации проведена 1 пациенту после химиотерапии второй линии (DHAP). Еще 2 больным в связи с отсутствием ответа на противорецидивную терапию лечение было продолжено по другой схеме, достигнут объективный ответ, проведена консолидирующая лучевая терапия. Впоследствии у одного из этих пациентов развился рецидив, лечение которого по схеме RB и повторной лучевой терапией привело к достижению полного ответа. Оба пациента находятся в ремиссии ко времени последнего наблюдения через 7,7 и 15,6 лет после терапии соответственно. У 1 больной первый цикл терапии осложнился развитием острого панкреатита, что потребовало отмены лекарственной терапии; до разрешения осложнения была выполнена лучевая терапия (40Гр), после чего лекарственное лечение продолжено по схеме R-EPOCH, суммарно 6 циклов, без клинически значимых осложнений, что привело к достижению ремиссии.

Частота объективного ответа на терапию R-CHOP, оцененного с помощью СКТ, составила 68% (11 из 17 чел.). Полный и частичный ответы были зарегистрированы у 2 и 9 пациентов соответственно. Консолидирующая лучевая терапия области резидуальных опухолевых очагов (30-36Гр) выполнена 11 пациентам. У 1 больного ответ на лекарственную терапию оценивался по данным ПЭТ-КТ и был расценен как недостаточный (Ds 5); в качестве лечебной опции была проведена лучевая терапия (46 Гр), достигнута ремиссия.

Рецидив лимфомы был зарегистрирован у одного пациента 33 лет (стадия IIBEX) через 24 мес. после завершения программы по схеме R-CHOP и консолидирующей лучевой терапии; после проведения противорецидивного лечения достигнута ремиссия, продолжавшаяся в процессе дальнейшего наблюдения в течение 101 мес. Медиана продолжительности наблюдения пациентов этой группы - 97,4 (10,7-196,8) мес. ОБ, ВБП, ВБР составили 88,2%, 66,7%, 94,1% соответственно.

Лечение по программе R-MACOP-B с последующей лучевой терапией завершено у всех 32 пациентов. Полный объем терапии в соответствии с программой (12 недель

лекарственного лечения и лучевая терапия) выполнен у 29 (91%) пациентов. У 2 больных лечение было прервано через 2 недели от начала терапии в связи с развитием коронавирусной инфекции. У 1 из них вследствие прерывания лечения было отмечено прогрессирование опухоли. Проведена противорецидивная терапия по схеме ДНАР (4 цикла) в сочетании с ниволумабом, с достижением полного ПЭТ-негативного ответа, далее выполнен курс консолидирующей лучевой терапии, после которого продолжено лечение ниволумабом в монорежиме, до 13 курсов. Ремиссия сохранялась в течение 37 месяцев наблюдения этого пациента. У второго пациента после перерыва в лечении отмечена стабилизация процесса, терапия была продолжена по схеме R-ЕРОСН (еще 5 циклов) с последующей лучевой терапией, достигнут полный ПЭТ негативный ответ. В настоящее время при сроке наблюдения 34 месяцев сохраняется ремиссия.

Курс терапии по схеме R-МАСОР-В оказался неэффективным у 1 больного (стадия IIВХЕ). По данным ПЭТ-КТ по завершении курса лекарственного лечения этого пациента была отмечена регрессия лимфатических узлов средостения более чем на 75%, однако оставалось высокое накопление РФП (SUVmax-15, Ds5). Выполнена трансторакальная биопсия образования переднего средостения, наличие опухоли подтверждено морфо-ИГХ исследованием. Проведена консолидирующая лучевая терапия (46Гр) области ПЭТ-позитивного образования средостения. В результате контрольной ПЭТ-КТ через 3 месяца после завершения лечения констатирован полный ПЭТ-негативный ответ. В процессе наблюдения пациента в течение 26 месяцев рецидива заболевания не было.

Полный ответ на терапию по схеме R-МАСОР-В зарегистрирован у 26 пациентов, частичный (4 балла) – у 4 пациентов, отсутствии ответа (Ds5) – у 2 пациентов. Очаги с активностью Ds5 верифицированы с помощью игольной биопсии. У одного из этих больных отсутствие ответа на терапию подтверждено, у другого признаков опухоли обнаружено не было, что позволило трактовать ответ как частичный. Таким образом, частота объективного ответа на терапию по схеме R-МАСОР-В составила 96,6% (29 из 30 больных).

Консолидирующая лучевая терапия выполнена у 31 пациента. При полном ответе (n=26) суммарная очаговая доза облучения составляла 30-36 Гр, при частичном (n=5) - 36-40 Гр, при недостаточном (n=1) – 46 Гр. Одному пациенту с полным ПЭТ-негативным ответом этап лучевой терапии не состоялся из-за воспалительных изменений легочной ткани, выявленных после завершения лекарственной терапии. Пациент находится в ремиссии в течение 17 месяцев наблюдения.

По завершении полной программы лечения 31 больного у всех была достигнута ПЭТ-КТ-негативная ремиссия.

Рецидив с распространением опухолевого процесса трансдиафрагмально был зафиксирован у одной пациентки (возраст 48 лет, стадия IIХ) через 3 месяца после завершения всей программы лечения по схеме R-МАСОР-В и лучевой консолидирующей терапии. У этой больной по завершении лекарственного этапа программы был зарегистрирован полный ПЭТ-негативный ответ. Лечение рецидива началось с терапии по схеме IGEV, прерванного вследствие прогрессирования опухоли после 2 цикла. Далее было проведено 6 курсов терапии, включавшей ниволумаб в сочетании с бендамустином и ритуксимабом, в результате которых достигнут полный метаболический ответ. Введение ниволумаба было продолжено до 24 введений суммарно, период наблюдения составил 45 месяцев, рецидива заболевания не было.

В настоящее время при медиане наблюдения 41,3 (9,5-67,7 мес.) все пациенты (n=32, 100 %) живы, сохраняется ремиссия ПМЛ. ВБР составила 96,9%.

Одной пациентке в связи с тяжелым состоянием, обусловленным массивным поражением средостения, синдромом ВПВ и тяжелой почечной недостаточностью вследствие опухолевого поражения почек, лечение было начато в отделении реанимации в режиме предфазы: циклофосфамид (400мг/сутки 1-4 дни), доксорубин (80мг, день 4) на фоне интенсивной сопутствующей терапии. В процессе лечения отмечена нормализация функции почек и общего состояния пациентки, что позволило провести 6 циклов терапии по схеме R-ЕРОСН. При контрольной ПЭТ-КТ в верхушке левого отмечалась инфильтрация легочной ткани с метаболической активностью SUVmax=10,17 (Ds5). Выявленные изменения потребовали исключения возможных сопутствующих инфекционных осложнений. Так как в материале биопсии легочной ткани признаков опухоли обнаружено не было, далее проведена консолидирующая лучевая терапия (40 Гр). Стойкая ремиссия

заболевания сохранялась в течение всего периода наблюдения (40 месяцев). Еще один пациент получил 6 циклов терапии по схеме R-EPOCH с достижением полного ПЭТ негативного ответа, после чего последовала консолидирующая лучевая терапия (30 Гр).

Таким образом, из 60 больных, включенных в анализ, в результате реализации лекарственного этапа объективный ответ (полная/частичная ремиссия) получен у 56 (93.4%) человек, у 4 (6,6%) человек ответ на первичную терапию отсутствовал. Абсолютная химиорезистентность констатирована у 5 пациентов, все умерли от прогрессирования лимфомы. Рецидивы заболевания развились у 2 пациентов: у 1 после схемы R-CHOP и у 1 после схемы R-MACOP-B. Проведение этим 2 больным противорецидивного лечения привело к стойкой ремиссии.

Таким образом, ко времени проведения анализа (при медиане наблюдения 51,2 месяца) под наблюдением остаются 55 пациентов. У всех сохраняется ремиссия заболевания. Пятеро больных умерло от прогрессии заболевания. ВБР составила 96,7%, ОВ - 91,7% (рисунки 3-4, таблицы 3-5).

Рисунок 3. ОВ в зависимости от схемы лекарственной терапии, $p=0,007$

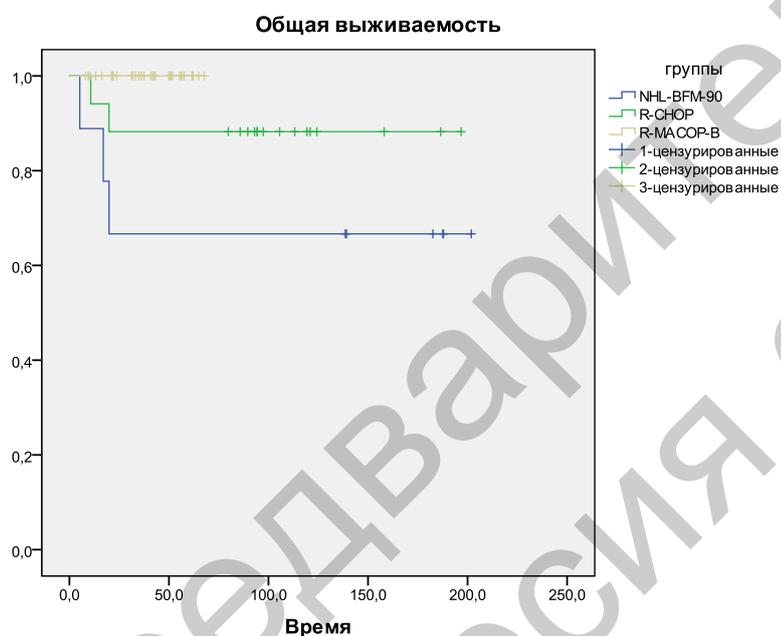


Таблица 3. ОВ по группам
Сводка обработки наблюдений

Группы	Кол-во чел.	Кол-во случаев	Цензурированные	
			Кол-во	%
1	9	3	8	66,7
2	17	2	15	88,2
3	32	0	32	100,0
Всего	58	5	53	91,4

Выживаемость без прогрессирования

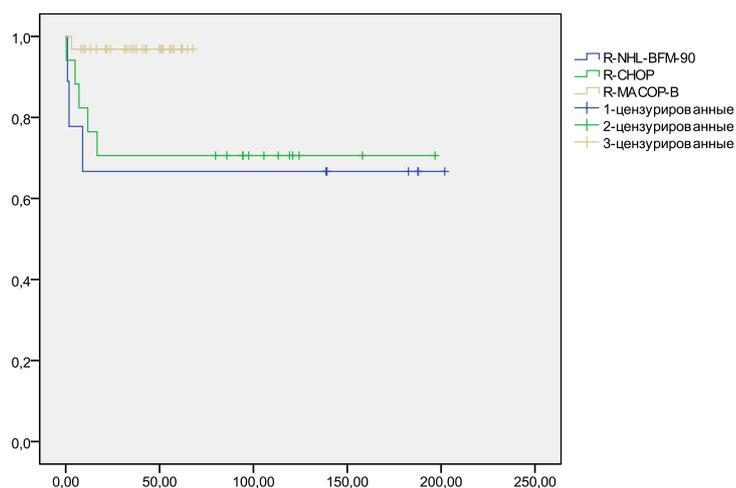


Рисунок 4. ВБП в зависимости от схемы лекарственной терапии ($p=0,006$)

Таблица 4. ВБП по группам
Сводка обработки наблюдений

Группы	Кол-во чел.	Кол-во случаев	Цензурированные	
			Кол-во	%
1	9	3	6	66,7
2	17	5	12	70,6
3	32	1	31	96,9
Всего	58	9	49	84,5

Таблица 5. Выживаемость без рецидива ($p = 0,757$)
Сводка обработки наблюдений

Группы	Кол-во чел.	Кол-во случаев	Цензурированные	
			Кол-во	%
1	9	0	9	100,0
2	17	1	16	94,1
3	32	1	3	96,9
Всего	58	2	56	96,6

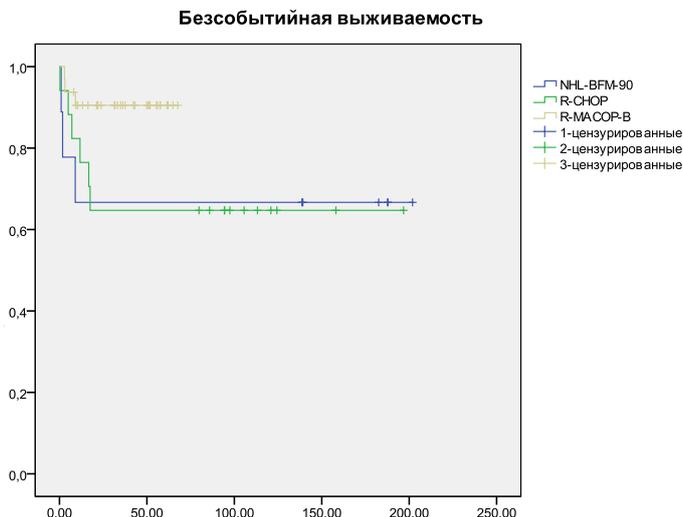


Рисунок 5. БСВ в зависимости от схемы лекарственной терапии (p=0,038)

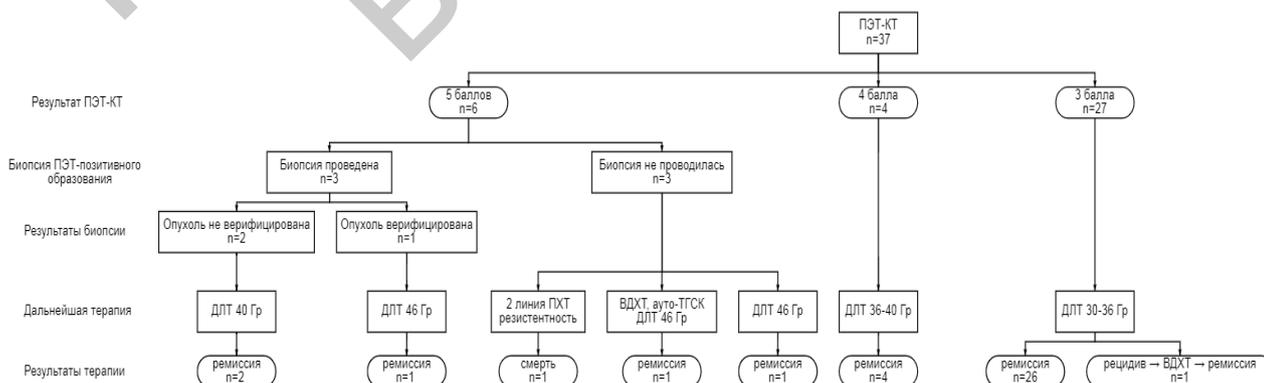
Таблица 6. БСВ
Сводка обработки наблюдений

Группы	Кол-во чел.	Кол-во случаев	Цензурированные	
			Кол-во	%
1	9	3	6	66,7
2	17	6	11	54,7
3	32	3	29	90,6
Всего	58	12	46	79,3

Результаты ПЭТ-КТ

Пациенты, для лечения которых использовались схемы R-CHOP и NHL-BFM-90, получали лечение во время ограниченной доступности ПЭТ-КТ. По этой причине оценка ответа с использованием ПЭТ-КТ в указанной группе больных выполнена только у 3 из 26 пациентов. ПЭТ-КТ для оценки ответа выполнялась 2 больным, получившим терапию по схеме R-ЕРОСН. Из 32 больных, лечение которых проводилось по схеме R-MACOP-B, ПЭТ-КТ стадирования была выполнена большинству пациентов, за исключением 5 больных вследствие тяжести состояния и необходимости скорейшего начала лечения. Промежуточная и завершающая ПЭТ-КТ были выполнены всем 32 пациентам. Роль ПЭТ-КТ в выполнении индивидуальной программы лечения показана на рисунке 6.

Рисунок 6. Влияние ПЭТ-КТ на последовательность реализации программы лечения



После завершения этапа лекарственной терапии 37 пациентов полный метаболический ответ (Ds1-3) был получен у 27 (73%) из них; частичный ПЭТ-позитивный ответ (Ds4) - у 4

(11%); высокая метаболическая активность (Ds5), выявлена у 6 (16%) пациентов и расценена как недостаточный ответ.

Согласно программе лечения при получении ПЭТ-негативного ответа всем пациентам с целью консолидации ремиссии была проведена лучевая терапия 30-36 Гр. При оценке отдаленных результатов терапии из 27 пациентов, достигших ПЭТ-негативного ответа по данным промежуточной ПЭТ-КТ, лишь у одной пациентки было выявлено прогрессирование через 3 месяца после завершения лечения; противорецидивная терапия с включением ниволумаба оказалась эффективной, был достигнут полный ПЭТ- негативный ответ. Пациентка находится в ремиссии в течение 45 месяцев наблюдения. Таким образом, при достижении ПЭТ-негативного ответа в результате этапа лекарственной терапии ОВ составила 100%, БВ - 96%.

При достижении частичного ответа (ПЭТ - Ds4) все больные получили консолидирующую лучевую терапию (36-40Гр). Ко времени обобщения материала все пациенты находятся в стойкой ремиссии. Результаты ОВ и БВ - 100%.

Наличие метаболической активности (Ds5) в медиастинальных резидуальных массах после завершения лекарственного этапа лечения было зарегистрировано у 6 (16%) пациентов; морфологическая верификация была технически выполнима в 3 случаях. В 1 случае биоптат представлял собой образец опухолевой ткани, в 2 других морфологическая картина соответствовала некрозу. Обнаружение опухоли в резидуальной ткани повлекло за собой проведение лучевой терапии (46 Гр), достигнута ремиссия. Остальным 2 пациентам (с признаками некроза в материале биопсии) выполнена консолидирующая лучевая терапия (30 Гр). К настоящему времени эти пациенты находятся в ремиссии. К 3 пациентам, биопсии у которых не была выполнена в связи с техническими сложностями, применены различные терапевтические подходы: в двух случаях назначена терапия 2 линии, в процессе которой один пациент оказался резистентен к химиотерапии и впоследствии умер от прогрессирования лимфомы, второй получил ВХТ с поддержкой ауто-ТГСК и консолидирующую ЛТ (40Гр). Еще одному пациенту была проведена ЛТ (46Гр), оба пациента находятся в ремиссии. Таким образом, ОВ в группе ПЭТ-негативных пациентов составила 83%.

Токсичность химиотерапии

Токсичность схемы NHL-BFM-90 (n=9)

Анемия 3 степени зарегистрирована у 2 из 9 пациентов, получивших лечение по схеме NHL-BFM-90, тромбоцитопения 4 степени - у 2 больных. Нейтропения 4 степени была отмечена у 7 больных. Плановое введение стимуляторов гранулоцитопозза с целью профилактики и в течение всего периода нейтропении осуществлялось у всех пациентов. Основные инфекционные осложнения, наблюдавшиеся в период агранулоцитоза, включали некротическую энтеропатию, пневмонию и стоматит. Инфекционные осложнения зарегистрированы у 5 пациентов, в том числе пневмония - у 1 человека, мукозит 1-2 степени - у 2 человек, гнойный менингит - у 1 человека, цистит - у 1 человека. Фебрильная нейтропения отмечена у 2 человек. Эпизод бактериемии зарегистрирован у 2 больных. Проявления печеночной токсичности в виде повышения печеночных ферментов 3 степени отмечено у 7 человек. У 2 пациентов зарегистрирована токсическая кардиопатия, не потребовавшая смены схемы лечения. У 1 (11%) пациента развился токсический панкреатит, у 2 больных - цитостатическая энтеропатия. Кроме того, были отмечены явления цистита (1 пациент) и нарушения толерантности к глюкозе (1 пациент).

Токсичность схемы R-CHOP (n=17)

Нейтропения достигла 4 степени у 7 из 17 больных, получивших лечение по схеме R-CHOP. Развитие нейтропении 3-4 степени сопровождалось введением стимуляторов гранулоцитопозза применялись у 10 человек. Тромбоцитопения 4 степени была отмечена у 1 пациента. Клинически значимой анемии зарегистрировано не было. Фебрильная нейтропения констатирована у 4 человек. Инфекционные осложнения зарегистрированы у 5 пациентов, в том числе мукозит 1-2 степени - у 1 человека, цистит - у 1 человека. Проявления токсичности в виде повышения печеночных ферментов 3 степени отмечено у 1 пациента. Токсический панкреатит развился у 1 больного.

Токсичность схемы R-MACOP-B (n=32)

Анемия достигла 3 степени у 16% пациентов, гемокомпонентная терапия не потребовалось. Клинически значимой тромбоцитопении зарегистрировано не было. Тромбоцитопения 3 и 4 степени отмечена у 2 (6%) и 1 (3%) пациентов соответственно. Нейтропения 4 степени констатирована у 38% больных, у 21 (66%) из них применялись стимуляторы гранулоцитопоэза. Фебрильная нейтропения была отмечена у 8 (25%) пациентов. Пневмония развилась у 2 (6%) человек, мукозит 1-2 степени - у 10 (31%) человек. Эпизод бактериемии зарегистрирован у 2 (6%) больных. Повышение уровня печеночных ферментов 3 и 4 степени отмечено у 11 (34%) и у 2 (6%) пациентов. Пароксизм мерцания предсердий возник у 1 (3%) человека, однако химиотерапия не прерывалась и была завершена благополучно на фоне проведения антиаритмической терапии. У 1 (3%) пациента развился острый тромбоз с переходом в острый окклюзивный флеботромбоз плечевых вен.



Рисунок 7. Гематологическая токсичность в зависимости от схемы терапии

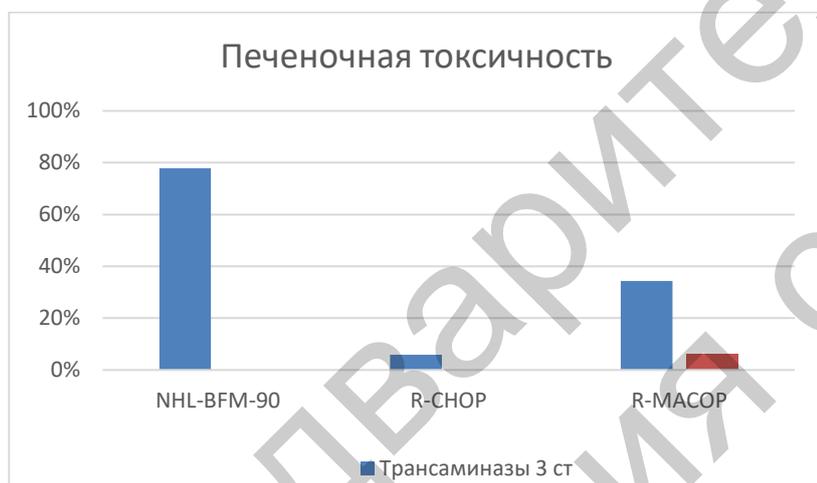


Рисунок 8. Печеночная токсичность в зависимости от схемы терапии



Рисунок 9. Прочая токсичность в зависимости от схемы терапии

Обсуждение

ПМЛ является редкой опухолью, уникальной по своим клиническим, морфологическими и молекулярными характеристикам.

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

Опыт применения в настоящее время в первой линии лечения интенсифицированных схем химиотерапии и высокодозной консолидации показывает, что они сопряжены с высокой токсичностью и повышенным риском развития отдаленных последствий, не обеспечивая при этом 100% результатов.

Например, попытки проведения интенсивной терапии по педиатрическому протоколу «GMALL-ALL/NHL» хотя и отличались высокими результатами (5-летняя БСВ 88–93%), однако высокая токсичность этой программы привела к отказу использования ее в клинической практике [24-26].

Применение высокодозной импульсной терапии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» по схеме NHL-BFM-90 в дебюте заболевания также позволило достичь высоких показателей у пациентов ПМЛ с неблагоприятными факторами прогноза (5-летняя ОВ и БРВ - 92 и 87% соответственно). Тем не менее, из-за высоких доз метотрексата выполнение этой схемы также сопровождалось выраженной токсичностью [43].

Наряду со схемами интенсивной терапии во многих центрах продолжала использоваться схема R-CHOP. Выполнение этой схемы в сочетании с консолидирующей лучевой терапией позволяла достичь при 5-летней медиане наблюдения ВБП и ОВ 81% и 89% соответственно [21]. Схожие результаты лечения по такой же программе были получены и в других исследованиях [22, 23].

В 2013 г. K. Dunleavy, et al. опубликовали результаты лечения больных ПМЛ по схеме «R-DA-EPOCH», согласно которым частота ПР достигла 94 %, а 3-летняя БСВ – 93 % [28].

Представляет интерес сравнение умеренно токсичной схемы R-CHOP со схемой R-DA-EPOCH, отличающейся эскалацией доз цитостатиков. В работе N.N. Shah, et al. в результате лечения по схеме R-DA-EPOCH частота полного ответа составила 84%, тогда как по схеме R-CHOP – 70%. Тем не менее, выполнение терапии по схеме R-DA-EPOCH отличалось не только более высокой частотой развития осложнений, но и их выраженностью по сравнению со схемой R-CHOP. В результате различие в ОВ оказалось не существенным – при 2-летней медиане наблюдения 91% и 89% для схем R-DA-EPOCH и R-CHOP соответственно. Представляется интересным, что при анализе литературных данных авторы обратили внимание на более редкое использование консолидирующей лучевой терапии после выполнения лечения по схеме R-DA-EPOCH по сравнению с R-CHOP (13% и 59% соответственно) [29]. Причину этого авторы выделили в том, что проведение лучевой терапии считалось излишним при столь высоких результатах схемы R-DA-EPOCH. Таким образом, консолидирующая лучевая терапия позволяет повысить результативность менее токсичных схем лекарственной терапии до уровня интенсивных высокодозных режимов при существенно меньшей токсичности.

Внедрение в клиническую практику схемы MACOP-B в комбинации с ритуксимабом позволило получить результаты, не уступающие схеме R-DA-EPOCH при присоединении к R-MACOP-B консолидирующей лучевой терапии. В работе P.L. Zinzani et al. полный ответ по данным ПЭТ-КТ после 6 циклов R-MACOP-B был получен у 44% пациентов, после 12 циклов – у 62% пациентов, после последовавшей лучевой терапии – у 80% пациентов [15]. Исследование продемонстрировало целесообразность комбинирования схемы R-MACOP-B с лучевой терапией области средостения, что может быть успешной альтернативой более токсичной терапии R-DA-EPOCH. Дальнейшие исследования по сочетанию схем MACOP-B с ритуксимабом продолжали демонстрировать высокие показатели полного ответа [19]. Кроме того, авторы отмечают, что при выполнении схемы R-MACOP-B токсичности 3-4 степени не было [15].

Российские клинические рекомендации предлагают в настоящее время как схемы R-CHOP и R-MACOP-B, так и интенсифицированную схему R-DA-EPOCH. В практике российского здравоохранения основной выбор при необходимости лечения больного ПМЛ клиницисту приходится делать между схемами R-CHOP и R-MACOP-B. Наше исследование демонстрирует близкую токсичность этих схем, однако результативность лечения отличается довольно сильно. Лечение по схеме R-CHOP сопровождалось утратой его эффективности (прогрессия лимфомы в процессе терапии) у 30% пациентов, что делало необходимым замену схемы терапии. При лечении R-MACOP-B это потребовалось лишь для одного

пациента, причем причиной прогрессии опухоли стало длительное прерывание терапии из-за коронавирусного заболевания. Кроме того, рецидив заболевания в течение 24 месяцев после окончания лечения по схеме R-CHOP зарегистрирован у 12% больных, в то время как по схеме R-MAOP-B - лишь у 3% пациентов. ВБП составила - 70,5% и 100% соответственно, ВБР - 88% и 97% соответственно. Таким образом, при близких показателях токсичности схема R-MAOP отличается более высокой эффективностью.

С 2016 г. в «НМИЦ гематологии» применяется вариант схемы NHL-BFM-90, модифицированной с целью снижения токсичности. В соответствии с протоколом «ПМЛ-16» пациенты получали блоки А и В схемы «R-mNHL-BFM-90» и фазу консолидации, состоящую из 4 циклов менее токсичной схемы «R-EPOCH». В дальнейшем, с июня 2019 г., лечение осуществлялось по протоколу «ПМЛ-19», в основу которого положен принцип максимальной интенсификации терапии в начальной ее фазе в сочетании с продленным введением препаратов по схеме «R-EPOCH» и включением препарата «леналидомид». В группе из 34 больных, получавших лечение по протоколу «ПМЛ-16» (18 пациентов) и «ПМЛ-19» (16 пациентов), 3- и 5-летняя ОВ и ВБП составили 100% [44].

Однако уровень осложнений терапии оставался высоким, в частности, гематологическая токсичность 3-4 степени была зарегистрирована у 100% больных протокола «ПМЛ-16» и у 87% - «ПМЛ-19». В нашем исследовании лечение по схеме NHL-BFM-90 также сопровождалось тяжелыми осложнениями у большинства пациентов. Наш опыт свидетельствует о том, что терапии по схеме NHL-BFM-90 не дает преимуществ по сравнению со схемой R-MAOP-B (ОВ 86% и 100% соответственно), однако следует отметить, что количество пациентов в группе NHL-BFM-90 было недостаточным для получения статистически достоверного результата.

С нашей точки зрения в связи с высоким риском раннего прогрессирования заболевания оправданным является применение консолидирующей лучевой терапии. Это не противоречит результатам ряда других исследований, в которых продемонстрировано значимое повышение эффективности лечения при использовании лучевой терапии независимо от схемы химиотерапии.

Вместе с тем, у определенной категории больных преимущество комбинированной химиолучевой терапии остается сомнительным. В пользу отказа от лучевой консолидирующей терапии у пациентов, достигших в результате лекарственного лечения полной ПЭТ-негативной ремиссии, являются результаты крупного проспективного исследования IELSG-37, представленные на Конгрессе Европейской Ассоциации гематологов (EHA) в июне 2023 г. В исследовании с участием 545 пациентов больные с преобладанием интенсифицированных режимов (6 циклов R-CHOP14-21, R-DA-EPOCH, Mega-CHOP, 12 циклов VACOP-B или MAOP-B) с зарегистрированным после иммунохимии ПЭТ-негативным ответом были рандомизированы на 2 группы. Первую группу составили 132 человек, оставшихся под наблюдением, вторую - 136 пациентов, которым была проведена консолидирующая лучевая терапия (30Гр). При продолжительности наблюдения 30 мес. ОВ составила в группах 96,2% и 98,5%, ВБП - 99,2% и 99,3% соответственно [45,49]. Важно отметить, что подавляющее большинство пациентов получало высокоинтенсивную терапию, поэтому данное исследование нельзя экстраполировать на результаты нашей работы.

Следует отметить, что в настоящее время в NCCN для лечения больных ПМЛ в качестве терапии первой линии рекомендованы схемы R-DA-EPOCH и R-CHOP, причём высокоинтенсивная схема R-DA-EPOCH стала стандартом терапии в США и Европе. При использовании высокоинтенсивных и, соответственно, токсичных схем лекарственного лечения отказ от лучевой терапии при достижении ПЭТ негативного ответа может быть оправданным у большей части пациентов.

Тем не менее, лучевая терапия остается актуальной даже в эпоху современного лекарственного лечения. В нашем исследовании представлен случай применения лучевой терапии как самостоятельной лечебной опции у пациента, лекарственная терапия которого оказалась неэффективной. Проведение лучевой терапии позволило достичь полного контроля над опухолью (отсутствие рецидива заболевания на протяжении 23 месяцев наблюдения). Этот случай демонстрирует высокую чувствительность ПМЛ к лучевой терапии и, следовательно, целесообразность использования ее в качестве терапевтической опции. Свидетельством эффективного местного контроля лучевой терапией является также

сохраняющийся при развитии генерализованного рецидива локальный ответ в зоне облучения средостения.

Важно отметить, что ПЭТ-негативный результат лекарственной терапии не исключает развития в дальнейшем рецидива заболевания. Чешские авторы в своём исследовании установили, что более чем у 10% пациентов, результаты лекарственной терапии которых трактовались по ПЭТ-КТ как негативные, развивались рецидивы заболевания, что свидетельствует о недостаточно высокой положительной прогностической значимости ПЭТ-КТ для больных ПМЛ [46]. В нашем исследовании это нашло подтверждение тем, что среди пациентов, ответ на лечение которых оценивался по ПЭТ, единственный рецидив был отмечен у пациентки с ПЭТ-негативным результатом лекарственной терапии. Важность этого обстоятельства диктуется тем, что решение о дальнейшей терапии применяется на основании результатов контрольной ПЭТ-КТ.

Кроме того, среди больных с ПЭТ-КТ-положительным результатом лекарственной терапии высоко количество ложноположительных случаев, что может приводить к необоснованному проведению дополнительной агрессивной терапии. Интересным представляются результаты исследования, в котором у 17 из 36 (50%) больных ПМЛ результаты промежуточной ПЭТ-КТ, расцененные как положительные, не нашли морфологического подтверждения опухоли, за исключением одного случая, что свидетельствует о высокой частоте воспалительных процессов и/или распада опухоли. [47]. Итоги этого исследования вполне коррелируют с результатами нашего опыта. Так, из 6 ПЭТ-положительных (Ds5) больных биопсия активного очага была проведена у 3 пациентов, при этом наличие опухоли было подтверждено только у 1 больного.

Авторы еще одного исследования оценили прогностическую значимость промежуточной ПЭТ-КТ при лечении по схемам R-VACOP-B и R-CHOP. В то время как показатели отрицательной прогностической значимости промежуточной ПЭТ-КТ были высокими (100 % и 86 % соответственно), значения положительной прогностической значимости были гораздо ниже (30% и 75 % соответственно). Несмотря на низкий уровень положительной прогностической значимости, 5-летняя ВБП у ПЭТ-негативных больных (n=16) была значительно выше (94%), чем у ПЭТ-положительных (n=14) пациентов (57 %). Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что ПЭТ-КТ не является идеальным ориентиром для выбора тактики дальнейшей терапии у больных ПМЛ [48].

При включении ингибиторов иммунных точек в схемы тоже отмечается высокая частота ложно-положительных показателей ПЭТ-КТ, что также указывает на недостаточную надежность ПЭТ-КТ для предиктивной оценки результатов терапии и требует тщательной интерпретации ее результатов для решения относительно дальнейшей тактики лечения больных ПМЛ [50-52]. В выше описанном исследовании «НМИЦ Гематологии» после завершения программы лечения по протоколу «ПМЛ-19» с включением препарата леналидомид полный метаболический ответ после лечения констатирован лишь у 56% пациентов, тем не менее, при медиане наблюдения 39 мес. 3- и 5-летняя ОВ и ВБП составили 100 %, что подтверждает ограниченную ценность ПЭТ-КТ [44].

В настоящее время проводятся исследования относительно целесообразности использования в качестве предиктора эффективности лечения ПМЛ других методов. В частности, в работе Габеевой с соавт. показана возможность использования свободно циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови для прогнозирования резистентности/рецидива ПМЛ на основе определения минимальной остаточной болезни [44].

Таким образом, проблема выбора наиболее эффективной программы лечения больных ПМЛ все еще остается нерешенной.

При создании в МРНЦ новой программы терапии первой линии лечения ПМЛ мы учитывали биологические и клинические характеристики этой опухоли, литературные данные и собственный клинический опыт.

Биологические особенности ПМЛ позволяют предполагать наличие высокой чувствительности этой опухоли к ингибиторам контрольных точек, о чем свидетельствуют результаты клинических наблюдений, в которых показана высокая эффективность при приемлемой токсичности ингибиторов PD-1 в лечении рецидивирующей/рефрактерной ПМЛ. В частности, в нашем исследовании применение схемы лекарственной противорецидивной терапии больных с включением ингибитора PD-1 у двух больных

позволило обеспечить длительную ремиссию. Предполагается, что включение блокатора PD-1 в первую линию терапии может преодолеть неблагоприятные биологические характеристики опухоли связанные с избыточной экспрессией лиганд рецептора PD-1. Учитывая обнадеживающие результаты применения ингибиторов PD-1 при лечении рецидивирующих и рефрактерных вариантов ПМЛ, рассматривается возможность использования препаратов этого класса и в первой линии терапии. В настоящее время проводится рандомизированное исследование 3 фазы лечения ПМЛ в первой линии ниволумабом в сочетании с иммуно-химиотерапией (NSC № 748726) [49].

Кроме того, уже проведенные исследования продемонстрировали фармакологическую обоснованность, клиническую безопасность и эффективность применения ингибиторов PD-1 в небольших дозах также у больных другими лимфомами.

Таким образом, имеются основания полагать, что сочетание ингибиторов контрольных точек и высокоэффективной и умеренно токсичной схемой R-MACOP-B с последующей консолидирующей лучевой терапией может улучшить результаты первичного лечения ПМЛ.

Кроме того, с учетом недостаточной надежности ПЭТ-КТ в качестве предиктора результата лечения, необходим поиск других методик, которые позволили бы более точно прогнозировать эффективность терапии больных ПМЛ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн: А.Ю. Терехова, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева.

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

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

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

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

Окончательное одобрение рукописи: Н.А. Фалалеева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barth TFE, Leithäuser F, Joos S, et al. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol.* 2002;3(4):229–34.

2. Lamarre, L., Jacobson, J. O., Aisenberg, et al. (1989). Primary large cell lymphoma of the mediastinum. A histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *The American journal of surgical pathology*, 13(9), 730–739.

3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90.

4. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:318–27.

5. Pfau D, Smith DA, Beck R, Gilani KA, Gupta A, Caimi P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a review for radiologists. *Am J Roentgenol.* 2019;213(5):194–210.

6. Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Chang, J. E., et al. (2023). NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2023.

7. Giulino Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(8):782–90.

- 8.Twa DDW, Chan FC, Ben Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(13):2062–5.
- 9.Aoki, T., Shimada, K., Suzuki, R., et al. (2015) High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *BloodCancerJournal*, 5, e372.
- 10.Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., et al. (2017). Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation*, 52(2), 216–221.
- 11.Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., et al. (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130(16), 1800–1808.
- 12.Todeschini, G., Ambrosetti, A., Meneghini, V., et al. (1990). Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 8(5), 804–808.
- 13.Lazzarino, M., Orlandi, E., Paulli, M., et al. (1993). Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 11(12), 2306–2313.
- 14.De Sanctis, V., Finolezzi, E., Osti, M. F et al. (2008). MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 72(4), 1154–1160.
- 15.Zinzani, P. L., Stefoni, V., Finolezzi, E., et al. (2009). Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clinical lymphoma & myeloma*, 9(5), 381–385.
- 16.Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999; 94:3289-93.
- 17.Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a Clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 2001; 86:187-91.
- 18.Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004; 90:372-6.
- 19.Zinzani, P. L., Broccoli, A., Casadei, B., et al. (2015). The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematological oncology*, 33(4), 145–150.
- 20.Broccoli, A., Casadei, B., Stefoni, V., et al. (2017). The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC cancer*, 17(1), 276.
- 21.Vassilakopoulos, T. P., Pangalis, G. A., Katsigiannis, A., et al. (2012). Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in

primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Theoncologist*, 17(2), 239–249.

22.Rieger, M., Österborg, A., Pettengell, R., et al. (2011). Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(3), 664–670.

23.Soumerai, J. D., Hellmann, M. D., Feng, Y., et al. (2014). Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leukemia&lymphoma*, 55(3), 538–543.

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

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

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

27.Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, L. S., et al. (2013). Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 368(15), 1408–1416.

28.Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome is significantly improved by the addition of rituximab to dose adjusted (DA)-EPOCH and overcomes the need for radiation. *Blood.* 2005;106:623. abstract.

29.Shah, N. N., Szabo, A., Huntington, S. F et al. (2018). R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *British journal of haematology*, 180(4), 534–544.

30.Malenda, A., Kołkowska-Leśniak, A., Puła, B., et al. (2020). Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *European journal of haematology*, 104(1), 59–66.

31.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 Dec;10(24):8866–8875. doi: 10.1002/cam4.4387. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34816617; PMCID: PMC8683525.

32.Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, 2020

33.Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242396.

34. 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.
35. Pinnix C.C., Ng A.K., Dabaja B.S., et al. Positron emission tomography– computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. *BloodAdv*. 2018; 2(11): 1334–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017681.
36. Lees C, Keane C, Gandhi MK, et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol*. 2019;185(1):25–41.
37. Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017.
38. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin lymphoma prognostic factors project. *NEJM*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.
39. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J ClinOncol*. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.
40. 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 ClinOncol*. 2014;32(27):3059–67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
41. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *AmJ ClinOncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J ClinOncol*. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.
43. 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;7:50-56).
44. Gabeeva, et al. (2022). Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной в-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» И «ПМЛ-19» # Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologija i Transfuziologija*. 67. 328-350. 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
45. Davies, A.J., Zucca, E., Ceriani, L., et al. (2023), a randomized trial of observation versus radiotherapy in primary mediastinal b-cell lymphoma patients with complete metabolic response after standard immunochemotherapy. *HematologicalOncology*, 41: 48-50 [https://doi.org/ 10.1002/hon.3163_19](https://doi.org/10.1002/hon.3163_19)
46. Vít Procházka, Lenka Henzlová, Eva Buriánková, et al. Prognostic Impact of Interim and Final PET in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with Intensive Etoposide-Based Therapy. *Blood* 2014; 124 (21): 1729. doi: [https://doi.org/ 10.1182/blood.V124.21.1729.1729](https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.1729.1729)

47. Lazarovici, J., Terroir, M., Arfi-Rouche, J., et al. (2017). Poor predictive value of positive interim FDG-PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44(12), 2018–2024. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3758-5>
48. Avigdor, A., Sirotkin, T., Kedmi, M., et al. (2014). The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Annals of hematology*, 93(8), 1297–1304. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2043-y>
49. ClinicalTrials.gov [Интернет]. National Library of Medicine (US). 2021-02-17 – Идентификатор: NSCN# 748726, Nivolumab in Combination With Chemo-Immunotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. [процитировано 15.11.2023] Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759586?titles=NSC%20№%20748726&rank=3>
50. Armand P., Rodig S., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3291–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01389.
51. Zinzani P.L., 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.
52. Zinzani P.L., Pellegrini C., Chiappella A., et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results from a phase 2 clinical trial. *Blood.* 2017; 129(16): 2328–30. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764258.