ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРАМЫНИН
Леонид Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Филатова Лариса Валентиновна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1 Патоморфология и иммунофенотип первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 15

1.2 Молекулярная биология и патогенез первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 17

1.3 Эволюция первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 19

1.3.1 Режимы 3-го поколения 20

1.3.2 Эра ритуксимаба, режим R-CHOP 20

1.3.3 Режим DA-EPOCH-R 22

1.3.4 Сравнение режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP 23

1.4 Лучевая терапия и ПЭТ/КТ-визуализация 26

1.4.1 Лучевая терапия 26

1.4.2 ПЭТ/КТ визуализация и ПЭТ-адаптированная лучевая терапия 28

1.5 Альтернативные опции первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 33

1.5.1 R-CHOP/R-ICE 33

1.5.2 R-CHOP-14 и R-ACVBP 35

1.5.3 Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 35

1.6 Современные стандарты первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 37

1.7 Перспективы развития первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 39

1.7.1 Ингибиторы иммунных контрольных точек 39

1.7.2 Брентуксимаб ведотин 40
1.7.3. Полатузумаб ведотин 42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 44
2.1 Дизайн исследования 44
2.2 Характеристика пациентов 46
2.3 Режимы терапии 48
2.4 Обследование пациентов 50
2.5 Конечные точки исследования 51
2.6 Статистическая обработка данных 51
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 53
3.1 Оценка эффективности индукционной иммунохимиотерапии 53
3.1.1 Выживаемость без прогрессирования в группах индукционной иммунохимиотерапии 54
3.1.2 Общая выживаемость в группах индукционной иммунохимиотерапии 55
3.2 Оценка факторов, влияющих на выживаемость, в общей группе пациентов на этапе индукционной иммунохимиотерапии 57
3.2.1 Многофакторный анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессирования 59
3.2.2 Многофакторный анализ влияния факторов на общую выживаемость 60
3.2.3 Оценка влияния эскалации доз химиопрепаратов и глубины противоопухолевого ответа на эффективность терапии DA-EPOCH-R 61
3.3 Оценка эффективности консолидации полного и частичного противоопухолевого ответа после DA-EPOCH-R 67
3.3.1 Выживаемость без прогрессирования в группах консолидации у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R 70

3.3.2 Общая выживаемость в группах консолидации у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R 72
3.3.3 Оценка факторов, влияющих на выживаемость, у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R 74
3.4 Токсичность программ первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 78
3.4.1 Гематологическая токсичность режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP 78
3.4.2 Инфекционные осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP 79
3.4.3 Другие осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP 81
3.4.4 Токсичность высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 82
3.4.5 Токсичность лучевой терапии 83
3.5 Опыт применения брентуксимаба ведотина в первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы: клинические наблюдения 83
3.5.1 Клиническое наблюдение № 1 84
3.5.2 Клиническое наблюдение № 2 91
3.6 Алгоритм первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 97
ВЫВОДЫ 102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 104
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) – редко встречающаяся группа агрессивно текущих неходжкинских лимфом, занимающая пограничное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). ПМВКЛ имеет отличительные патоморфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности, которые позволяют выделить ее в качестве самостоятельной нозологической единицы в классификации лимфоидных новообразований ВОЗ [104]. Встречается ПМВКЛ, в основном, у молодых женщин и чаще всего проявляется поражением лимфоузлов средостения с преимущественным местнораспространенным характером роста [69].

Согласно данным National Comprehensive Cancer Network (NCCN), оптимальная тактика в первой линии терапии является наиболее неопределенной и противоречивой, среди всех других лимфом [49]. Это обусловлено в большей степени редкой встречаемостью данного заболевания (2-4% всех неходжкинских лимфом), что значительно затрудняет набор пациентов в проспективные клинические исследования.

Опции в первой линии лечения включают иммунохимиотерапию (ИХТ) и консолидирующую химио- и лучевую терапию. Интенсивные режимы 3-го поколения MACOP-B и VACOP-B доказали свою эффективность во многих ретроспективных анализах, самым масштабным из которых является работа 2002 г. под руководством P.L. Zinzani [37]. В последующих исследованиях, в эпоху ритуксимаба, была продемонстрирована сопоставимая эффективность, однако намного большая токсичность MACOP-B и VACOP-B по сравнению с R-CHOP, что способствовало становлению R-CHOP в качестве стандарта первой линии терапии

[26]. Основным недостатком данного режима является необходимость использования консолидирующего облучения средостения после проведенного лечения с целью закрепления противоопухолевого ответа [76, 79].

Революционным в лечении ПМВКЛ стало исследование II фазы National Cancer Institute под руководством Dunleavy K., в котором высокую эффективность продемонстрировал режим DA-EPOCH-R, исключив необходимость проведения консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) [23].

В последующем, ряд работ предоставлял противоречивые результаты относительно эффективности DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP, а также необходимости ЛТ с лечебной или консолидирующей целью [23, 36, 78, 87].

По причине крайне малого количества проспективных исследований 3 фазы и противоречивых результатов ретроспективных исследований, на данный момент четкого общепризнанного стандарта первой линии лечения ПМВКЛ нет. Изучение различных режимов терапии, а также выявление предиктивных и прогностических факторов поможет улучшить результаты лечения и оптимизировать первую линию терапии ПМВКЛ.

Степень разработанности темы исследования

Сравнение эффективности и токсичности режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP продолжается в клинических исследованиях на протяжении последних 13 лет, однако результаты этих исследований противоречивы и не позволяют сделать вывод об однозначном преимуществе одного из режимов. Мультицентровой анализ под руководством N. Shah (2018) продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы в двухлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах R-CHOP и DA-EPOCH-R, однако у пациентов, получавших DA-EPOCH-R, была более высокая вероятность развития нейтропенической лихорадки по сравнению с пациентами, получавшими R-CHOP. В то же время режим DA-EPOCH-R исключал необходимость облучения средостения и связанные с ним отдаленные нежелательные явления: сердечно-

сосудистая и легочная токсичность, а также риск вторичных злокачественных новообразований [76]. Несколько недавно опубликованных ретроспективных исследований демонстрируют преимущество режима DA-EPOCH-R над R-CHOP как по частоте достижения полного противоопухолевого ответа, так и по показателям выживаемости [34, 35, 54].

Роль ЛТ в лечении ПМВКЛ также остается спорной. Ряд исследований подтверждает необходимость ЛТ в качестве консолидации ремиссии после проведенной лекарственной терапии [36]. Другие работы, напротив, демонстрируют отсутствие разницы в выживаемости пациентов при комбинированном лечении, и, соответственно, доказывают необоснованность назначения ЛТ [77]. При этом показания к назначению ЛТ, дозы облучения и режимы лекарственной терапии, после которых следует ее проводить, отличаются в зависимости от центра, в котором проводится лечение.

В 2024 г. были опубликованы результаты единственного крупного проспективного рандомизированного исследования IELSG37, которое продемонстрировало отсутствие влияния консолидирующей ЛТ на долгосрочные результаты лечения у пациентов с полным метаболическим ответом после ИХТ [53]. Однако роль ЛТ в случае частичного метаболического ответа, а также предпочтительный режим индукционной ИХТ, остаются неопределенными.

Помимо стандартов терапии, существуют альтернативные опции, которые зарекомендовали себя в отдельных небольших ретроспективных исследованиях. Примерами таких подходов являются последовательный режим R-CHOP-14/R-ICE [90], а также консолидация достигнутого противоопухолевого ответа курсом высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) [7, 9].

После окончания лечения с целью оценки противоопухолевого эффекта и определения показаний для последующей терапии используется позитронно-эмиссионная томография всего тела с 18-фтордезокси-D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ). Однако ее роль в качестве дифференциально-диагностического инструмента для установления дальнейшей

тактики существенно ограничена высоким уровнем ложноположительных результатов и низкой положительной прогностической ценностью [66].

Таким образом, лечебная тактика в первой линии терапии ПМВКЛ остается неопределенной, а многообразие терапевтических опций, в том числе возможностей консолидации противоопухолевого ответа, способствует формированию различных подходов в зависимости от медицинского центра, в котором проводится лечение.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы посредством оптимизации первой линии терапии.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность режимов первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы: DA-EPOCH-R и R-CHOP.
2. Оценить эффективность консолидации противоопухолевого ответа лучевой терапией и высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов после DA-EPOCH-R.
3. Сравнить токсичность различных программ первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы.
4. Изучить факторы прогноза у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомой.
5. Обосновать оптимизацию первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы с учетом эффективности, токсичности, значимых прогностических факторов.

Научная новизна исследования

1. Получены данные об эффективности и токсичности режимов первой линии терапии ПМВКЛ DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP в качестве индукционной ИХТ, а также впервые в рамках одного исследования на большой когорте пациентов проанализировано влияние консолидации лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК после режима DA-EPOCH-R у пациентов с полным и частичным противоопухолевым ответом в сравнении с группой наблюдения.
2. DA-EPOCH-R определен как наиболее эффективный режим индукционной ИХТ.
3. Определено, что консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с полным или частичным гистологически негативным противоопухолевым ответом после DA-EPOCH-R не улучшает эффективность терапии.
4. Определены факторы, влияющие на прогноз пациентов с ПМВКЛ: стадия заболевания и ИХТ в режиме R-CHOP негативно влияют на выживаемость без прогрессирования, а возраст пациента, время от постановки диагноза до начала ИХТ и прогрессирование заболевания после индукционной ИХТ значимо связаны с более низкой общей выживаемостью.
5. Впервые у пациентов с ПМВКЛ, получающих DA-EPOCH-R, определено, что эскалация доз химиопрепаратов увеличивает частоту полных ответов, а также значимого улучшает показатели выживаемости.
6. Предложен оптимальный алгоритм первой линии терапии ПМВКЛ.

Теоретическая и практическая значимость

В исследовании на большой когорте пациентов в рамках одного центра в условиях реальной клинической практики получены данные сравнительного анализа эффективности и токсичности наиболее актуальных режимов индукционной ИХТ – DA-EPOCH-R и R-CHOP, а также впервые получены

сравнительные данные эффективности консолидации достигнутого полного и частичного противоопухолевого ответа после режима DA-EPOCH-R лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК в сравнении с группой наблюдения.

С практической точки зрения, режим DA-EPOCH-R определен как наиболее эффективный режим индукционной ИХТ для пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ. На основании результатов сравнительного анализа, пациентам с полным и частичным гистологически негативным противоопухолевым ответом предлагается активное наблюдение без консолидации достигнутого ответа лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК. С целью повышения эффективности терапии в режиме DA-EPOCH-R целесообразно строго соблюдать протокол лечения и выполнять эскалацию доз химиопрепаратов в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения цикла ИХТ. Противоопухолевую терапию следует начинать в кротчайшие сроки от момента постановки диагноза с целью повышения эффективности лечения. Предложенный алгоритм позволит повысить эффективность первой линии терапии ПМВКЛ.

Положения, выносимые на защиту

1. DA-EPOCH-R является более эффективным режимом индукционной ИХТ в сравнении с R-CHOP у пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ.
2. После ИХТ в режиме DA-EPOCH-R в случае достижения полного или частичного гистологически негативного противоопухолевого ответа консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК не влияет на результаты лечения.
3. Стадия заболевания и ИХТ в режиме R-CHOP негативно влияют на выживаемость без прогрессирования. Возраст пациента, время от постановки диагноза до начала ИХТ и прогрессирование заболевания после индукционной ИХТ значимо связаны с более низкой общей выживаемостью.
4. Эскалация доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R повышает частоту достижения полных ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов.

Методология и методы исследования

Данная работа является когортным нерандомизированным одноцентровым ретроспективным исследованием с проспективным включением. В исследование было включено 180 пациентов, которые проходили лечение в отделении гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2023 годы.

На первом этапе пациентам проводили индукционную иммунохимиотерапию в режимах DA-EPOCH-R (n=159) и R-CHOP (n=21). Пациенты с полным и частичным противоопухолевым ответом после 6 циклов ИХТ DA-EPOCH-R получали консолидацию лучевой терапией (n=64), ВДХТ с аутоТГСК (n=13) или переходили под наблюдение (n=52). С целью оценки эффективности терапии в качестве непосредственных результатов лечения оценивалась частота достижения общего ответа и полного ответа, в качестве отдаленных результатов – выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Токсичность изучаемых программ терапии оценивалась по CTCAE v5.0.

В исследовании были проанализированы архивные данные электронных историй болезни из медицинской информационной системы «ВистаМед». Противоопухолевый ответ после индукционной ИХТ оценивался с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Результаты интерпретировались согласно 5-бальная шкале визуальной оценки Deauville. Пациентам в группе ЛТ проводилась 3D-конформная лучевая терапия РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 30-36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, Brainlab). Пациентам в группе ВДХТ с аутоТГСК процедура лейкоцитафереза проводилась на аппарате Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA).

Для статистического анализа применялась программа SPSS Statistics v21. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн диссертационной работы соответствует решению поставленной цели и выполнению задач исследования. Обследование и лечение пациентов проводилось в рамках актуальных международных и отечественных клинических рекомендаций. Объем выборки пациентов был адекватным (n=180) и позволил получить статистически значимые результаты. В работе использовались современные методы статистического анализа в соответствии с характеристикой оцениваемого показателя и объемом выборки.

Результаты проведенного исследования были представлены в виде устных докладов на всероссийских и международных конференциях и форумах: X Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2024» (Санкт-Петербург, 3-7 июля 2024 г.); Вебинар «Новое в онкогематологии» (Санкт-Петербург, 18 октября 2024 г.); XI Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2025» (Санкт-Петербург, 3-6 июля 2025 г.); Конкурс научных работ молодых ученых России «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 04-05 июня 2026 г.); XII Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2026» (Санкт-Петербург, 1-4 июля 2026 г.)

Публикации

По теме научно-квалификационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. 2 журнала входят в международные базы цитирования Scopus. Тезисы по основным результатам диссертационного исследования были представлены на XXII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 2025.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования изложены в научных работах и включены в практическую деятельность отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт о внедрении от 10.06.2026).

Личный вклад автора

Автор провел поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме диссертационного исследования, определил цель и задачи научно-квалификационной работы. Сформировал базу данных, провел анализ данных и интерпретацию результатов, занимался написанием текстов научных работ и представлял результаты на научно-практических конференциях. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ на всех этапах: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, определение объема диагностических процедур и интерпретация результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, назначение противоопухолевой терапии, лечение осложнений проведенной ИХТ, назначение и проведение наблюдения за пациентами после окончания лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы» соответствует п.п. 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, заключения и практических рекомендаций. Работа содержит 15 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 104 источника, из них – 4 отечественных и 100 зарубежных.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) – агрессивная НХЛ, происходящая из так называемых тимических В-лимфоцитов, локализованных в мозговом слое тимуса [42, 99]. ПМВКЛ составляет 2-3% от всех НХЛ и занимает пограничное положение между ДВКЛ и кЛХ [70]. В качестве самостоятельной нозологической единицы ПМВКЛ была выделена в классификации лимфоидных новообразований ВОЗ в 2001 году [104].

ПМВКЛ встречается, в основном, у молодых женщин, проявляется поражением лимфатических узлов средостения с преимущественным местнораспространенным характером роста и тенденцией к инвазии в близлежащие структуры, включая плевру, перикард и верхнюю полую вену [69]. Поражение костного мозга, а также экстранодальные очаги довольно редки и встречаются, главным образом, при рецидивирующем течении или прогрессировании лимфомы [40].

Ввиду редкой встречаемости, малого количества проспективных клинических исследований и неоднозначности результатов ретроспективных исследований, единые стандарты терапии ПМВКЛ, в том числе первой линии, не определены. Исход терапии при рефрактерном или рецидивирующем течении остается крайне неблагоприятным, поэтому выбор оптимального режима первой линии терапии особенно актуален [88].

1.1 Патоморфология и иммунофенотип первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Морфологическая картина ПМВКЛ достаточно неоднородна. Клетки лимфомы крупные, со светлой цитоплазмой и плеоморфными ядрами (от овальных

до многолопастных). Иногда могут встречаться гигантские многоядерные клетки, напоминающие клетки Рид-Березовского-Штернберга. Достаточно характерным для ПМВКЛ является компартментализирующий склероз, способствующий формированию отдельно лежащих групп опухолевых клеток [31].

Считается, что источником опухолевого клона при ПМВКЛ являются так называемые тимические В-клетки, что подтверждается наличием на поверхности клеток лимфомы маркеров CD23 и MAL (70%), характерных для клеток мозгового слоя тимуса. Данные маркеры используются для дифференциальной диагностики ПМВКЛ и ДВКЛ (экспрессия MAL 3%), а также ПМВКЛ и кЛХ (слабое цитоплазматическое окрашивание CD23 в 10%) [42, 99].

Фенотип ПМВКЛ положительный для В-клеточных маркеров CD19, CD20, CD22, CD79a и PAX5, но отрицательный для CD3, CD10, CD21 [58]. Определяется экспрессия иммуноглобулин-ассоциированного маркера CD79a, а также транскрипционных факторов Oct-2, BOB.1 и PU.1, ответственных за процессинг иммуноглобулинов, однако сами поверхностные иммуноглобулины (Igs) отсутствуют [18]. Такая дискордантная экспрессия специфических компонентов В-клеточного рецептора (Ig- и CD79a +) является уникальной особенностью ПМВКЛ [19].

Паттерн маркеров BOB.1, CD79a и p63 является достаточно специфичным и также используется при дифференциальной диагностике ПМВКЛ и кЛХ [11]. Напротив, общим для данных нозологий является экспрессия маркера дендритных клеток TNFAIP2, который позволяет отличить эти типы опухолей от морфологически и фенотипически сходных лимфом [8].

Важную прогностическую и терапевтическую ценность играет наличие экспрессии CD30. В большинстве случаев (80%) окрашивание CD30 положительное, однако в отличие от кЛХ, оно достаточно неоднородное, вариабельное и гетерогенное [12, 32].

1.2 Молекулярная биология и патогенез первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Долгое время ПМВКЛ являлась подгруппой ДВКЛ, имеющей отличительные клинические и иммуногистохимические особенности. Однако, данные, полученные при помощи методов молекулярной диагностики (флюоресцентная гибридизация in situ (FISH), секвенирование нового поколения (NGS), полноэкзомное секвенирование), указывают на большее сходство ПМВКЛ с кЛХ, нежели с ДВКЛ [38].

На данный момент наиболее изученными и достоверно имеющими патогенетическую связь с развитием ПМВКЛ являются NFkB, JAK-STAT, PD-L1 / PD-L2, IRF- сигнальные пути, гиперактивация которых лежит в основе инициации злокачественной трансформации, уклонении клеток лимфомы от апоптоза, а также дальнейшей неконтролируемой пролиферации опухолевого клона [97].

Отличительной особенностью данного типа лимфом является активация протоонгогенов, транслирующих белки, входящие в состав JAK-STAT и NFkB-сигнальных путей [45].

NFkB-один из важнейших транскрипционных факторов в клетке, ответственный за регуляцию пролиферации и выживания. Гиперактивация данного сигнального пути может происходить различными способами. Возможна сверхэкспрессия или амплификация начальных компонентов передачи сигнала – рецептора фактора некроза опухолей (TNF), а также белка, ассоциированного с рецептором (TRAF1) [50]. В 50% случаев ПМВКЛ описано увеличение экспрессии и амплификации локуса гена REL на хромосоме 2p16.1 (белок REL является одним из внутриклеточных трансдукторов сигнального пути) [29, 94]. Еще одним механизмом гиперактивации является появление ингибирующих мутаций в гене TNFAIP3, кодирующем белок A20, которые отмечаются в 36% случаев ПМВКЛ [100]. Белок A20 способствует убиквитин-опосредованной деградации

внутриклеточных компонентов NFkB- сигнального пути, таким образом являясь его негативным регулятором [94].

Сигнальный путь JAK-STAT, подобно NFkB, является регулятором жизненно важных клеточных процессов, таких как пролиферация и выживание, а нарушение работы данного пути лежит в основе патогенеза множества онкологических заболеваний, в том числе и лимфом. Активаторами данного пути являются интерлейкиновые рецепторы, главным образом IL-4 и IL-13, экспрессия которых в результате мутаций конститутивно активирует JAK-STAT-путь при ПМВКЛ [93, 97]. Помимо этого, к усилению передачи пролиферативного и антиапоптотического сигнала приводит активация нижестоящих эффекторов, таких как JAK2, STAT1 и STAT6. Активация последнего была идентифицирована в 36% случаев как характерная особенность ПМВКЛ по сравнению с ДВКЛ, при которой данных мутаций не обнаружено [80]. Как и при кЛХ, при ПМВКЛ обнаруживается амплификация участка 9p24.1, с участием в том числе и JAK2, что наблюдается в 63% случаев ПМВКЛ [59]. Аналогично с NFkB, инактивирующие мутации в гене супрессора пути JAK-STAT SOCS1, способствуют нарушению деградации внутриклеточных белков-трансдукторов JAK2 и STAT5, и гиперактивации сигнального пути [10].

Важную роль в патогенезе ПМБКЛ играет модификация микроокружения и уклонение опухоли от иммунного надзора. Во-первых, при ПМВКЛ отмечается снижение экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости (MHC II), одним из которых является CIITA [44]. Во-вторых, наблюдается гиперэкспрессия лигандов PD-1, в том числе за счет вышеописанной амплификации участка 9p24.1, содержащей гены PD-L1 и PDCD1LG2, что способствует анергии Т-клеточного противоопухолевого ответа и последующему истощению пула инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов [59].

Все вышеперечисленные особенности биологии ПМВКЛ доказывают ее сходство с кЛХ и играют важную роль в дифференциальной диагностике ПМВКЛ с другими морфологически сходными лимфомами. Также, описанные молекулярные механизмы могут стать важными потенциальными

прогностическими маркерами и терапевтическими мишенями для новых групп лекарственных препаратов.

1.3 Эволюция первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

В настоящее время отсутствуют единые общепризнанные стандарты лечения ПМВКЛ, в том числе, первой линии терапии. Это обусловлено рядом причин.

Во-первых, ПМВКЛ встречается относительно редко, что значительно затрудняет проведение проспективных клинических исследований. Во-вторых, большинство имеющихся исследований являются ретроспективными, имеют малочисленные и разнородные клинические группы, отличаются конечными точками и противоречивыми результатами, что препятствует их комплексной оценке и метаанализу. В-третьих, проспективные исследования, результаты которых доступны на данный момент, в основном, представляют исследования I/II фазы, благодаря которым можно говорить об эффективности исследуемых режимов, но не о признании их в качестве стандартов лечения.

Небольшое количество исследований III фазы, проводимых в основном для большинства В-клеточных лимфом (ДВКЛ, doube-/ triple-hit лимфомы, ПМВКЛ), представляют терапию ПМВКЛ только в подгрупповом анализе, при этом малая выборка пациентов не позволяет полноценно оценить эффективность исследуемого режима конкретно для ПМВКЛ.

Так как до 2001 года ПМБВЛ была подгруппой ДВКЛ, долгое время режим CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) являлся стандартом первой линии терапии [69].

1.3.1 Режимы 3-го поколения

В 2002 году более интенсивные режимы, так называемые режимы 3-поколения M/VACOP-B (метотрексат/этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин) показали свое преимущество по сравнению с CHOP во многих ретроспективных исследованиях. Самым масштабным было исследование итальянских ученых под руководством P. Zinzani (2002), включающее 426 пациентов. Прогнозируемая 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 35% в группе CHOP и 67% в группе M/VACOP-B/ProMACECytaBOM ($p<0,0001$), а общая выживаемость (ОВ) 44% и 71% соответственно ($p<0,0001$) [37]. В последующих исследованиях, например, G. Todeschini et al. (2004) [71], также было продемонстрировано значительное превосходство режимов M/VACOP-B по сравнению с CHOP и CHOP-подобными режимами. Режимы 3-го поколения с/без последующей ЛТ стали наиболее эффективной терапевтической тактикой на тот период времени. Добавление ЛТ не было стандартизировано и выполнялось в зависимости от локальных клинических рекомендаций медицинских центров.

1.3.2 Эра ритуксимаба, режим R-CHOP

После того, как комбинированные ритуксимаб-содержащие режимы показали свое безусловное преимущество по сравнению с химиотерапией для большинства В-клеточных лимфом (ДВКЛ, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток зоны мантии) [13, 14, 17, 28, 33, 81, 83, 84, 95], эффективность ИХТ стала изучаться и для ПМВКЛ.

В исследовании K. Savage et al. (2006), включающем 153 пациента с ПМВКЛ, сравнивалась эффективность терапии в группах MACOPB/VACOP, R-CHOP и CHOP. Пятилетняя ОВ у пациентов в возрасте <65 лет составила 87%, 81% и 71%

(p=0,048). Однако при сравнении ОВ в группах MACOPB/VACOPB и R-CHOP достоверных различий выявлено не было [26]. Была продемонстрирована сопоставимая эффективность различных по интенсивности и токсичности режимов MACOPB/VACOPB и R-CHOP.

Теоретически обоснованные предположения о более высокой эффективности режимов 3-го поколения в комбинации с ритуксимабом инициировали ряд исследований, основным из которых стал ретроспективный анализ P. Zinzani et al. (2009). Он продемонстрировал отсутствие значимых различий в достижении полного ответа и безрецидивной выживаемости (БРВ) в группах M/VACOPB и R-M/VACOPB [82].

Подгрупповой анализ исследования Mabthera International Trial Group (2011) показал, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии по схеме CHOP значительно увеличивает частоту полных ответов (с 54% до 80%, p=0,015), а также 3-х летнюю БРВ (с 52% до 78%, p=0,012) в группе R-CHOP по сравнению с CHOP [67], что полностью доказало нецелесообразность использования химиотерапии в режиме CHOP без ритуксимаба.

Окончательно уравнять в эффективности более интенсивные режимы 3-го поколения с R-CHOP и доказать необходимость ИХТ позволило исследование A. Avigdor et al. (2014). Пятилетняя ВБП у пациентов, получавших R-VACOP-B, R-CHOP, VACOP-B и CHOP, составила 83, 69, 62 и 20% (p=0,039). Однако сравнение групп R-VACOP-B и R-CHOP не выявило значимых различий (p=0,3). При этом у пациентов, получавших ритуксимаб-содержащие режимы, 5-летняя ВБП составила 79% и ОВ – 97% по сравнению с режимами без ритуксимаба – 58% (p=0,06) и 88% (p=0,2) [96].

Таким образом, с учетом доказанной эффективности и меньшей токсичности в сравнении с интенсивными режимами 3-го поколения, режим R-CHOP с последующей ЛТ на определенное время стал самой оптимальной терапевтической опцией для лечения ПМВКЛ в первой линии.

Однако несколько ретроспективных исследований подтверждали необходимость интенсификации терапии. По данным J. Soumerai et al. (2014),

при терапии R-CHOP была отмечена неприемлемо высокая частота первично-рефрактерных ПМВКЛ, особенно в группе высокого риска рецидива по Международному прогностическому индексу (IPI): первичная индукционная ИХТ оказалась неэффективной у 21% пациентов, а пятилетняя ВБП и ОВ составили 68% и 79% соответственно [101].

Необходимо было продолжить поиск новых подходов к терапии ПМВКЛ для уменьшения частоты первично-рефрактерных форм и отказа от облучения средостения у молодых пациентов с остаточными резидуальными массами в средостении.

1.3.3 Режим DA-EPOCH-R

Революционным в терапии ПМВКЛ стало проспективное нерандомизированное исследование II фазы National Cancer Institute под руководством K. Dunleavy (2013) по изучению эффективности комбинированного с ритуксимабом скорректированного по дозе режима EPOCH с пролонгированной инфузией химиопрепаратов (DA-EPOCH-R). Исследование включало 51 первичного пациента с ПМВКЛ. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 93%, ОВ – 97%. При наблюдении от 10 месяцев до 14 лет полная ремиссия (ПР) сохранялась у 49 (96%) из 51 пациента. Только 2 (4%) пациентам была проведена ЛТ при прогрессировании лимфомы с достижением длительной ПР. Для независимой оценки эффективности режима DA-EPOCH-R в рамках данного исследования Медицинским центром Стэнфордского университета был проведен ретроспективный анализ 16 пациентов ПМВКЛ. Трехлетняя БСВ составила 100%. ЛТ не проводилась ни одному пациенту. Поздние осложнения, а также кардиотоксичность зарегистрированы не были [23].

В дальнейшем, несколько исследований продемонстрировали сопоставимые результаты эффективности режима DA-EPOCH-R как по частоте полного ответа,

так и по отдаленным результатам терапии [41, 85]. Например, в исследовании R. Noel et al. (2025) при лечении 70 пациентов в условиях одного центра, частота полного ответа после окончания лечения составила 71%, а трехлетняя ОВ и ВБП составили 99% и 93% соответственно [41].

Режим DA-EPOCH-R продемонстрировал высокую эффективность без консолидирующей ЛТ и стал активно использоваться в медицинских центрах по всему миру. Однако, полученные впечатляющие результаты не подтверждены многоцентровыми рандомизированными исследованиями с большей выборкой пациентов.

1.3.4 Сравнение режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Результаты исследований сравнения эффективности режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP и необходимости последующей ЛТ оказались противоречивыми.

Ретроспективное многоцентровое исследование L. Giulino-Roth et al. (2017), включающее 156 пациентов, из которых 38 детей, подтвердило высокую эффективность режима DA-EPOCH-R. Трехлетняя БСВ составила 85,9%, ОВ – 95,4% [56].

В 2019 г. были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования E. Chan et al. (n=124) сравнения режимов R-CHOP, R-CHOP + ЛТ и DA-EPOCH-R. Пятилетняя ВБП составила 56%, 90% и 88,5% (p=0,02), что также подтвердило высокую эффективность режима DA-EPOCH-R без ЛТ [78].

Одним из самых масштабных стало ретроспективное многоцентровое исследование N. Shah et al. (2018) сравнения эффективности режимов DA-EPOCH-R (n=78) и R-CHOP (n=56). Частота ПР была выше у пациентов, получавших режим DA-EPOCH-R по сравнению с R-CHOP (84% против 70%, p=0,046). Однако статистически значимых различий в 2-летней ВБП (p=0,28) и ОВ (p=0,83) получено

не было (76% и 89% в группе R-CHOP, 85% и 91% в группе DA-EPOCH-R). Консолидирующее облучение средостения чаще проводилось после режима R-CHOP (59% против 13%, p<0,001). У пациентов, получавших DA-EPOCH-R, была более высокая частота нейтропенической лихорадки (33% против 13%, p<0,01) и госпитализаций в связи с острой токсичностью (35% против 16%, p=0,02) [76]. Было отмечено, что режимы R-CHOP и DA-EPOCH-R являются в равной степени высокоэффективными.

Анализируя данное исследование, C. Melani et al. (2018) отметили различное влияние острой токсичности химиотерапии и поздних осложнений ЛТ на прогноз, чем обосновали преимущество режима DA-EPOCH-R в первой линии терапии ПМВКЛ по сравнению с R-CHOP + ЛТ. Авторы указывают, что это не одинаково опасные последствия терапии: токсичность химиотерапии является временной и хорошо управляемой, в то время как осложнения после ЛТ создают постоянный риск хронической заболеваемости и преждевременной смерти [43].

N. Shah et al. (2019) согласились с мнением C. Melani et al., особенно для молодых пациенток с высоким риском поздних осложнений ЛТ, включая рак молочной железы и кардиотоксичность. Однако для пациентов с коморбидностью (например, пожилые пациенты с почечной недостаточностью, ожирением) наиболее предпочтительным следует считать режим R-CHOP с консолидирующим облучением. Также авторы отмечают значительно большую стоимость лечения по схеме DA-EPOCH-R, т.к. она требует использования колониестимулирующего фактора для профилактики нейтропении, 4 дней инфузии препаратов и большего количества госпитализаций как для самих введений, так и для купирования осложнений лечения [103].

Единственным проспективным исследованием по сравнению режимов R-CHOP (n=250) и DA-EPOCH-R (n=241) в первой линии терапии В-клеточных НХЛ является исследование III фазы CALGB 50303 (2019). Статистически значимой разницы в 2-летней и 5-летней ВБП, ОВ, частоте ответа не было выявлено. При сравнении режимов R-CHOP (n=20) и DA-EPOCH-R (n=15) без проведения ЛТ у пациентов с ПМВКЛ (n=35) были получены сопоставимые показатели ОВ и ВБП. Однако

полученные результаты эффективности режимов R-CHOP и DA-EPOCH-R ограничены небольшим набором пациентов с ПМВКЛ [21].

Таким образом, выбор оптимального режима первой линии терапии ПМВКЛ стал определяться индивидуальным профилем пациента (стадия, распространенность лимфомы, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии), а также возможностями и опытом лечебного учреждения.

С 2021 года по настоящее время продолжаются публикации противоречивых результатов ретроспективных, преимущественно одноцентовых исследований по сравнению режимов R-CHOP и DA-EPOCH-R. Все они представляют огромную клиническую ценность, поскольку включают пациентов с крайне редким гистологическим типом лимфом – ПМВКЛ, однако принципиально новых данных не отмечается.

Исследование 2025 года, включающее 87 пациентов, под руководством M. Makoseh продемонстрировало преимущество режима DA-EPOCH-R над R-CHOP как по частоте полного ответа (92% против 69%, p=0,007), так и по трехлетней ВБП и ОВ (86,7% против 62,2%, p=0,016; 94,4% против 69,8%, p=0,01). Частота гематологической токсичности была выше в группе DA-EPOCH-R, однако смертей, связанных с токсичностью, не было. ЛТ значительно чаще применялась в группе R-CHOP (66,6% против 15%, p<0,001) [20]. Аналогичные данные были представлены в небольшом (n=70) одноцентровом исследовании A. Piperidou et al. (2025): пятилетняя ВБП составила 91% в группе DA-EPOCH-R по сравнению с 69% в группе R-CHOP (p=0,027), а пятилетняя ОВ – 97% против 80%, однако разница оказалась статистически незначимой (p=0,063). В группе R-CHOP 69% пациентов прошли курс ЛТ, в то время как в группе DA-EPOCH-R она понадобилась только 6% пациентов [54].

Напротив, исследование S. Küçükyurt (2025) продемонстрировало сопоставимую эффективность режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP (n=157): частота ПР была одинаковой в группах R-CHOP ± ЛТ и DA-EPOCH-R ± ЛТ (75% против 76,6%, p=0,267), при этом необходимость применения ЛТ в группе R-CHOP была значимо выше (41,2% против 19,5%, p=0,002). В группе DA-EPOCH-R наблюдалась

значительно более высокая токсичность (29,9% против 16,2%, p=0,033). Статистически значимой разницы в показателях ВПБ и ОВ между двумя группами также не наблюдалось: двухлетняя ВБП составила 74% в группе R-CHOP ± ЛТ и 73,8% в группе DA-EPOCH-R ± ЛТ (p=0,703), а двухлетняя ОВ 85,3% и 89,5% соответственно (p=0,247). Авторы отмечают, что применение режима DA-EPOCH-R было сопряжено со значительно более высокой токсичностью, связанной с химиотерапией (29,9% против 16,2%, p=0,033), среди которой преобладающей была гематологическая токсичность, инфекционные осложнения и нейропатия [79].

В 2024 году был опубликован самый крупный на данный момент систематический обзор по сравнению эффективности дозоинтенсивных режимов химиотерапии (DA-EPOCH-R, M/VACOP-B +/- R, R-CHOP-14, R-CHOEP, R-HyperCVAD, R-ACVBP, R-CHOP/R-ICE и др.) с менее интенсивными режимами (CHOP-21 и R-CHOP-21). Он включает 52 клинических исследования с участием 4068 пациентов. При медиане наблюдения 56 месяцев, было продемонстрировано преимущество дозоинтенсивных режимов над менее интенсивными по ОВ: 88% по сравнению с 80% (p<0,01). При анализе только ритуксимаб-содержащих режимов ИХТ преимущество в ОВ сохранялось: 91% в группе дозоинтенсивных режимов, по сравнению с 86% в группе, получавшей R-CHOP-21 (p=0,03). Также отмечено, что использование более интенсивных режимов значительно снижало необходимость применения ЛТ в первой линии лечения: 22% против 55% в группе менее интенсивных режимов (p<0,01) [35].

1.4 Лучевая терапия и ПЭТ/КТ-визуализация

1.4.1 Лучевая терапия

Поиск эффективных программ терапии ПМВКЛ проводился путем повышения интенсивности режимов химиотерапии, добавления новых

терапевтических агентов (ИХТ), а также комбинации химиотерапии и ЛТ. Роль ЛТ в лечении ПМВКЛ до сих пор остается спорной. Ряд исследований подтверждает необходимость ЛТ с целью консолидации ремиссии. По данным National Cancer Database, применение ЛТ после системной терапии значительно улучшает 5-летнюю ОВ (93% против 83%, p=0,002). Однако важным ограничением анализа является отсутствие однозначных данных об индукционных режимах химиотерапии [36]. В исследовании E. Chan et al. применение ЛТ с режимом R-CHOP продемонстрировало улучшение 5-летней ВБП по сравнению с режимом R-CHOP и сопоставимую эффективность с режимом DA-EPOCH-R. Пятилетняя ВБП при применении режимов R-CHOP, R-CHOP + ЛТ и DA-EPOCH-R составила 56%, 90% и 88,5% (p=0,02) [78].

Другие исследования не выявили различия в выживаемости при комбинированной терапии [26, 56]. В ретроспективном исследовании M. Messmer et al. (n=43) сравнения режимов R-CHOP и R-CHOP + ЛТ частота общего ответа составила 94% и 100%, трехлетняя ВБП – 93% и 100%, ОВ – 100% [77]. Подгрупповой анализ пациентов (n=131) с ПМВКЛ исследования UNFOLDER German Lymphoma Alliance (2020) продемонстрировал отсутствие различий в ВБП и ОВ в группах R-CHOP и R-CHOP + ЛТ (90% и 96% против 95% и 98%, p=0,253, p=0,636) [87].

Неоднозначные результаты были получены в масштабном (n=474) ретроспективном исследовании S. Jiang et al. (2019), в котором 45,8% пациентов получали ЛТ. В однофакторном анализе ЛТ коррелировала с прогнозом у пациентов в возрасте 40-59 лет (34,2% от общего числа пациентов), в то время как у пациентов в возрасте 18-39 лет (65,8% от общего числа пациентов) ЛТ не оказывала существенного влияния на прогноз [39]. Крупное отечественное ретроспективное исследование 2021 года под руководством Ю. Виноградовой, которое включало 101 пациента с ПМВКЛ, продемонстрировало более высокие показатели достижения полный ответов в группе комбинированного химиолучевого лечения по сравнению только с ИХТ (97,0% против 85,3%, p<0,02), а также улучшение показателей выживаемости в группе комбинированной

терапии: 5-летняя ВБП составила 96,98% против 79,7% в группе ИХТ (p=0,0094) [2].

Одной из основных нерешенных проблем первой линии терапии ПМВКЛ является отсутствие консенсуса относительно показаний к назначению ЛТ: после какого режима ИХТ добавление ЛТ действительно влияет на результаты лечения, является ли глубина противоопухолевого ответа (полный ответ / частичный ответ) после индукционной химиотерапии фактором, влияющим на назначение ЛТ. Большинство клинических исследований, опубликованных на данный момент, помогают однозначно определить место ЛТ только после ИХТ R-CHOP: добавление ЛТ к режиму R-CHOP потенциально уравнивает эффективность такого комбинированного подхода с режимом DA-EPOCH-R, при котором в большинстве случаев добавление ЛТ не требуется, поскольку не влияет на результаты лечения [20, 23, 35, 54, 76, 78, 79]. Роль ЛТ после режима DA-EPOCH-R, а также тактика в случае частичного противоопухолевого ответа остаются спорными.

Для снижения риска поздних осложнений ЛТ (сердечно-сосудистая и легочная токсичность, вторичные злокачественные новообразования) [16, 86, 89] и определения показаний к назначению ЛТ стал активно изучаться ПЭТ-адаптированный подход.

1.4.2 ПЭТ/КТ визуализация и ПЭТ-адаптированная лучевая терапия

ПЭТ/КТ позволяет различить активную опухолевую ткань и остаточную фиброзную массу в средостении и используется для оценки раннего ответа после ИХТ [30]. В исследовании A. Hayden et al. (2020) по изучению ПЭТ-адаптированной ЛТ после режима R-CHOP 5-летняя ВПБ и ОВ для всей когорты пациентов (n=159) составила 80% и 89%. При ПЭТ (-) ответе (63% от 113 пациентов) было отмечено улучшение 5-летней ВБП и ОВ по сравнению с ПЭТ (+) ответом: 90% и 97% против 71% и 88% соответственно (p=0,0002). Также была

отмечена значимая разница в 5-летней ВБП при ПЭТ ответе 4 и 5 по Deauville – 87% и 33% (p=0,0002). Такие различия исследователи объясняют не только эффектом ЛТ, но и возможным ПЭТ-ложноположительным ответом. Это исследование продемонстрировало, что ПЭТ-адаптированный подход позволяет снизить применение ЛТ для большинства пациентов (63%) без ухудшения результатов лечения [55].

Авторы систематического обзора American Radium Society (2021) клинических исследований ПЭТ-адаптированной терапии ПМВКЛ предлагают определять дальнейшую тактику ведения в зависимости от метаболического ответа опухоли после окончания индукционной лекарственной терапии [66].

При ПЭТ-негативном ответе (1-3 по Deauville) после режима DA-EPOCH-R отказ от проведения ЛТ не влияет по показатели выживаемости [24, 56, 63]. При использовании менее интенсивных режимов, например, R-CHOP, ЛТ должна проводиться независимо от ПЭТ-ответа [6, 62, 74, 92].

В случае ПЭТ-ответа 4 по Deauville тактика неоднозначна. Общая частота рецидивов составила 18% (в общей сложности у 9 из 50 пациентов) в трех исследованиях [24, 56, 63]. Это позволяет предположить, что частичный ответ может быть вызван воспалительной реакцией после ИХТ, что приводит к высокой частоте ложноположительных результатов. При этом одни исследователи предлагают проводить консолидирующую ЛТ из-за более высокой частоты рецидивов по сравнению с ПЭТ (-) ответом, другие – активное наблюдение с выполнением ПЭТ и/или биопсии перед дальнейшим этапом лечения [88].

Наконец, ПЭТ-ответ 5 по Deauville может включать частичный ответ, стабилизацию и прогрессирование заболевания. Например, в исследовании T. Vassilakopoulos et al. сообщается о 15 пациентах с ПЭТ-ответом 5 по Deauville после терапии R-CHOP. Трем пациентам с подозрением на прогрессирование была проведена терапия второй линии, остальным 12 – консолидирующая ЛТ, в результате у 5 из 12 пациентов развился рецидив [62]. Поэтому у данной когорты пациентов, в зависимости от того, является ли результат лечения частичным ответом, стабилизацией или рецидивом заболевания, целесообразно рассмотреть

ЛТ, химиотерапию второй линии, ингибиторы иммунных контрольных точек или высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в качестве последующей терапевтической опции [66].

Такой подход – ПЭТ/КТ в конце лечения – позволяет взвесить соотношение эффекта и рисков, определить показания к ЛТ, избежать ее необоснованного назначения и нежелательных побочных эффектов, а также вовремя диагностировать первично-рефрактерное и прогрессирующее заболевание и назначить соответствующее лечение.

Однако следует учитывать, что ПЭТ/КТ в конце лечения в большинстве исследований имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, но низкую положительную прогностическую ценность, что при условии отсутствия результатов проспективных клинических исследований, существенно ограничивает его применение в качестве дифференциально-диагностического метода для определения дальнейшей тактики лечения.

Окончательно разрешить вопрос необходимости консолидирующей ЛТ при полном метаболической ответе после ИХТ позволило единственное на данный момент рандомизированное проспективное исследование IELSG37 под руководством M. Martelli, результаты которого были опубликованы в 2024 году [53]. В исследование было включено 545 пациентов, которые получали ритуксимаб-содержащую и антрациклин-содержащую ИХТ в качестве первой линии лечения. Пациенты с полным метаболическим ответом (1-3 по Deauville) по результатам ПЭТ/КТ в конце лечения (n=268) были рандомизированы в равные группы: наблюдения и ЛТ. При наблюдении на протяжении 30 месяцев, ВБП составила 96,2% в группе наблюдения и 98,5% в группе ЛТ, HR 1,47 (95%ДИ 0,34-6,28), а пятилетняя ОВ составила 99% в обеих группах, HR 0,36 (95%ДИ 0,03-4,83). Таким образом, от консолидирующей ЛТ стало возможно отказаться у пациентов с полным ответом после ИХТ без потери эффективности лечения. Важным ограничением данного исследования являются разнообразные режимы ИХТ, используемые на этапе индукции: большинство пациентов (31%) получали терапию по схеме R-V/MACOP-B, 27% пациентов – R-CHOP-14, в группах R-

CHOP-21 и DA-EPOCH-R по 15% и 16% соответственно, другие режимы ИХТ – 11%, таким образом, наиболее актуальные и изученные режимы ИХТ в данном исследовании были представлены в меньшинстве. Несмотря на это, в 2025 году был опубликован post-hoc анализ, согласно которому у пациентов, получавших R-CHOP-21, значительно чаще чем у пациентов, получавших другие схемы лечения, встречались неудачи лечения в виде сохранения высокой метаболической активности (5 по Deauville) по окончании ИХТ (23,8% против 8,2%, p<0,001), а также наблюдалась тенденция к проведению дополнительных незапланированных циклов терапии (53,2% против 46,9%, p=0,30), хотя различия в ВБП и ОВ между R-CHOP-21 и более агрессивными схемами лечения не были статистически значимыми [34]. Место ЛТ в случае частичного ответа (4 по Deauville) также не определено и остается спорным.

На рисунке 1 представлены основные этапы становления первой линии терапии ПМВКЛ.

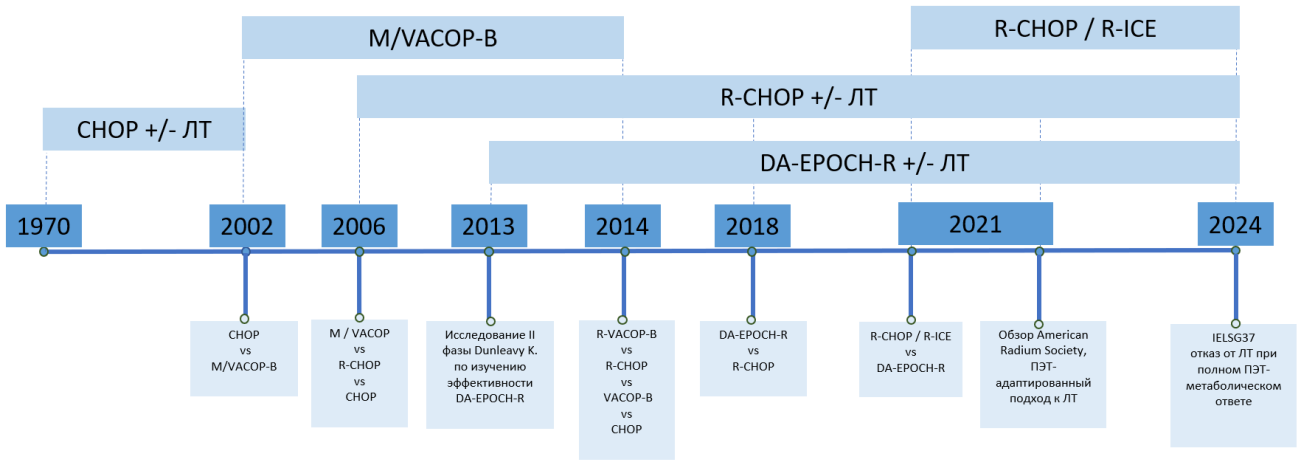


Рисунок 1 – Эволюция первой линии терапии ПМВКЛ

С целью своевременного выявления первично-рефрактерного течения заболевания и ранней коррекции терапевтической тактики, при некоторых наиболее часто встречающихся типах лимфом была предложена стратегия промежуточной ПЭТ/КТ, которая доказала свою роль в терапии кЛХ [5, 25, 46], ДВКЛ [48, 57, 64] и Т-клеточных лимфом [47]. Данная стратегия изучалась и в

терапии ПМВКЛ, но результаты проведенных ретроспективных исследований демонстрируют противоречивые результаты. Исследование A. Avigdor et al. (2014) продемонстрировало высокую отрицательную прогностическую ценность промежуточной ПЭТ/КТ: у всех пациентов, которые достигли полного ответа после 3 циклов ИХТ, сохранялся полный ответ после окончания терапии. Пятилетняя БРВ составила 94% при отрицательном результате промежуточной ПЭТ/КТ и 57% при положительном, соответственно (p=0,015) [96]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании А. Субботина с соавт.: ПЭТ-негативный статус по результатам промежуточного (после 3 циклов ИХТ) и окончательного обследования был достоверно связан с более высокими показателями ВБП и ОВ, а показатели 2-летней ВБП в группах с полным (1-3 по Deauville) и частичным противоопухолевым ответом (4 по Deauville) по окончании лечения были сопоставимы (85%) [4]. В исследовании C. Cheah et al. (2015) также подчеркивается высокая отрицательная прогностическая ценность промежуточной ПЭТ/КТ (87–88%), в то время как положительный результат (4-5 по Deauville) не являлся показателем низкой ВБП, что подтверждает низкую положительную прогностическую ценность данного подхода (12,5-15%) [98]. Таким образом, предиктивная и прогностическая ценность промежуточной ПЭТ/КТ при ПМВКЛ остается неопределенной и на данный момент она не входит в стандарты терапии.

Помимо шкалы Deauville и показателя SUV (Standardized Uptake Value – стандартизированный уровень накопления), активно ведется поиск дополнительный прогностических факторов, оцениваемых при ПЭТ-визуализации. К таким факторам относятся объемные параметры: TLG (Total Lesion Glycolysis – общий объем гликолиза) и MTV (Metabolic Tumor Volume – метаболический объём опухоли). В исследовании L. Ceriani et al. (2015) было продемонстрировано, что пациенты с исходно более высокими показатели MTV и TLG на ПЭТ/КТ до начала ИХТ имели значительно более короткую ВБП и ОВ, а показатель TLG был признан наиболее значимым независимым прогностическим фактором для пациентов с ПМВКЛ как в отношении ОВ (p<0,0027), так и в отношении БСВ (p<0,0001) [102]. Исследование Y. Liu et al. (2022) подтверждает важную

прогностическую роль исходного уровня MTV и TLG в определении худшей БСВ. По данным авторов, пороговые значения в 500 для MTV (p=0,002) и 2500 для TLG (p =0,023) соответственно коррелируют с худшей БСВ [75]. Рутинное определение данных параметров потенциально поможет стратифицировать пациентов в группу высокого риска для назначения более интенсивного лечения.

1.5 Альтернативные опции первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Кроме режимов R-CHOP с консолидирующей ЛТ и DA-EPOCH-R, существует альтернативные подходы, доказавшие эффективность в ретроспективных исследованиях, но требующие подтверждения в рандомизированных проспективных исследованиях для включения в терапевтические стандарты.

1.5.1 R-CHOP/R-ICE

С целью исключения необходимости облучения средостения после режима R-CHOP изучалась эффективность последовательного применения режимов R-CHOP (4 цикла) и R-ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) (3 цикла) с целью консолидации достигнутого противоопухолевого эффекта.

В исследовании C. Moskowitz et al. 3-летняя ВБП и ОВ составила 78% и 88% [90]. Сходные результаты были получены в израильском исследовании под руководством N. Goldschmidt (2016): 5-летняя ВБП и ОВ составила 87 и 100%. При сравнении данного режима с другими авторы отмечают значительно меньшую продолжительность госпитализации, а также отсутствие необходимости в консолидирующей ЛТ [27].

В двухцентровом ретроспективном исследование Y. Morgenstern et al. (2021), сравнивающем эффективность последовательного режима R-CHOP/R-ICE (n=25) и стандартного режима DA-EPOCH-R (n=31), также были продемонстрированы сопоставимые результаты ВБП (2,1 против 2,4 года, p=0,7667), ОВ (2,5 против 2,7 лет, p=0,8047) и частота полного ответа (80%) между двумя группами. Однако применение режима DA-EPOCH-R было связано с более длительной госпитализацией (29 против 9 дней, p<0,001) и более частыми осложнениями: частота нейтропении составила 97% против 64% (p=0,003). Инфекционные осложнения, стоматит, тромботические осложнения и количество госпитализаций, связанных с фебрильной нейтропенией, не достигли статистических различий [22].

Наиболее актуальным и самым крупным по количеству включенных пациентов (n=226) является одноцентровое исследование Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2024). При медиане наблюдения 5,5 лет не было выявлено различий в показателях ВБП и ОВ между группами R-CHOP/R-ICE и DA-EPOCH-R: пятилетняя ВБП составила 86% против 89% (p=0,53), а ОВ – 94% и 96% соответственно (p=0,63). Исследователи также отметили значительно более короткий срок госпитализации в группе R-CHOP/R-ICE, в также возможность инфузии химиопрепаратов через периферический венозный доступ [91].

Учитывая баланс между эффективностью и токсичностью, а также возможность отказаться от облучения средостения, режим R-CHOP/R-ICE можно рассматривать в качестве альтернативой DA-EPOCH-R опции терапии первой линии ПМВКЛ [49].

1.5.2 R-CHOP-14 и R-ACVBP

В 2021 году были опубликованы результаты крупного многоцентрового ретроспективного французско-бельгийского исследования LYSA по изучению эффективности режимов R-CHOP-14 (дозоуплотненный режим R-CHOP) и R-ACVBP (доксорубицин, циклофосфамид, виндезин, блеомицин, преднизолон) в сравнении со стандартным режимом R-CHOP-21. Частота достижения полного ответа после ИХТ была сопоставимой между группами: 86,3% в группе R-ACVBP, 86,8% в группе R-CHOP-14 и 76,6% в группе R-CHOP-21 (p=0,23). Однако разница в показателях выживаемости была статистически значимой: трехлетняя ВБП составила 89,4% в группе R-ACVBP, 89,4% в группе R-CHOP-14 и 74,7% в группе R-CHOP-21 (p=0,018), трехлетняя ОВ – 92,4% в группе R-ACVBP, 100% в группе R-CHOP-14 и 87,5% в группе R-CHOP-21 соответственно (p=0,0036). При применении схемы R-ACVBP по сравнению со схемой R-CHOP-14 и R-CHOP-21 наблюдалась повышенная частота фебрильной нейтропении (24,4% против 5,3% против 5,3%, p<0,001) и мукозита (22,8% против 3,9% против 1,8%; p<0,001). По результатам данного исследования режим R-CHOP-14 был включен в стандарты терапии как более эффективный, чем R-CHOP-21 [49].

1.5.3 Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

По причине того, что ПМВКЛ долгое время являлась подгруппой ДВКЛ и относилась к высокоагрессивным лимфомам, предпринимались попытки улучшить отдаленные результаты лечения при помощи агрессивных терапевтических подходов. Одним из вариантов консолидации ремиссии стала высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Исследование L. Sehn et al. (1998) подтверждает, что

ВДХТ с аутоТГСК в первой линии терапии ПМВКЛ ассоциируется с улучшением ВБП по сравнению с первично-рефрактерной формой или рецидивом [65]. Однако ценность данного исследования невелика из-за недостатка данных о режимах индукционной химиотерапии, а также отсутствия в режимах терапии ритуксимаба.

J. Rodriguez et al. (2008) также продемонстрировали высокие показатели ОВ при проведении ВДХТ с последующей аутоТГСК в первой линии терапии ПМВКЛ [72].

В эпоху ритуксимаба, в 2017 году китайские исследователи представили сравнительный анализ результатов режимов R-CHOP с консолидирующей ЛТ, R-CHOP и R-CHOP с консолидирующей ВДХТ. Показатели выживаемости в группах R-CHOP + ЛТ и R-CHOP не имели статистически значимой разницы (5-летняя ВБП: 65% против 62%, p=0,068; ОВ: 67% против 57%, p=0,053). В группе R-CHOP+ ВДХТ с аутоТГСК отмечены наиболее высокие показатели 5-летней ВБП и ОВ (94 и 100%) [7].

В исследовании I. Avivi et al. (2018) по изучению роли консолидирующей ВДХТ с аутоТГСК 3-летние показатели частоты рецидивов, ВБП и ОВ составили 6%, 94% и 100% при достижении ремиссии после индукционной терапии; 31%, 64% и 85% для химиочувствительных рецидивов или первично-рефрактерной ПМВКЛ; 52%, 39% и 41% для химиорефрактерной ПМВКЛ [9].

Недавнее исследование 2026 года под руководством T. Vollmer et al. (n=41) также продемонстрировало превосходные показатели ВБП и ОВ у пациентов в группе консолидации ВДХТ с аутоТГСК после интенсивной ИХТ с применением метотрексата (R-MTX-CHOP-14). Пятилетняя ВБП составила 96,2% в группе ВДХТ с аутоТГСК против 75% в группе без ВДХТ (p=0,03), пятилетняя ОВ – 100% против 80,1% соответственно (p=0,03) [68].

Несмотря на благоприятное влияние консолидации ВДХТ с аутоТГСК на прогноз при достижении ремиссии, применение ВДХТ с аутоТГСК в первой линии ограничено в связи с отсутствием проспективных исследований, необходимых для подтверждения полученных результатов, а также предсказуемо высокой частотой гематологических и инфекционных осложнений.

1.6 Современные стандарты первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Согласно рекомендациям NCCN (2026), оптимальная терапевтическая тактика в первой линии терапии ПМВКЛ является наиболее неопределенной и противоречивой по сравнению с другими типами лимфом [49]. Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, первым этапом лечения ПМВКЛ является ритуксимаб-содержащая ИХТ. Наиболее часто используемыми режимами являются DA-EPOCH-R с пролонгированной инфузией химиопрепаратов, R-CHOP-21 и дозоуплотненный R-CHOP-14.

После 6 циклов ИХТ пациентам рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ) с целью оценки противоопухолевого эффекта.

В случае полного метаболического ответа (1-3 балла по шкале Deauville) после DA-EPOCH-R и R-CHOP-14 рекомендовано наблюдение, а после R-CHOP-21 – лучевая терапия на резидуальные массы в средостении или наблюдение. После 4 циклов R-CHOP-14 также допустимо использовать альтернативную консолидацию противоопухолевого ответа 3 циклами платиносодержащей ИХТ ICE-R.

В случае частичного ответа (4 по Deauville) рекомендована биопсия из метаболически активного очага, при гистологически-негативном результате показано наблюдение, при обнаружении в биоптате опухолевых клеток допустима ЛТ или переход на вторую линию терапии. При обнаружении на ПЭТ/КТ метаболически активного очага с уровнем поглощения ФДГ незначительно выше, чем в печени, также допустимо активное наблюдение без повторной биопсии. В случае отсутствия противоопухолевого ответа или прогрессировании заболевания (5 по Deauville) пациентам показана повторная биопсия и переход на вторую линию лечения [49].

В отечественных рекомендациях (2024) в качестве терапии первой линии рассматриваются режимы DA-EPOCH-R, R-MACOP-B, R-CHOP. В нескольких международных и отечественных исследованиях продемонстрированы преимущества в ОВ и ВБП при использовании режимов DA-EPOCH-R и R-MACOP-B по сравнению с R-CHOP. Пациентам с исходным массивным поражением средостения после индукционной терапии рекомендуется проведение консолидирующей дистанционной ЛТ на средостение в СОД 30-36 Гр. Необходимо отметить, что уровень убедительности рекомендаций – «С» – слабая рекомендация, а уровень достоверности доказательств – 4, основанный на несравнительных исследованиях, описании клинического случая или серии случаев, исследованиях «случай-контроль» [1].

На рисунке 2 представлены клинические рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026 года по лечению ПМВКЛ.

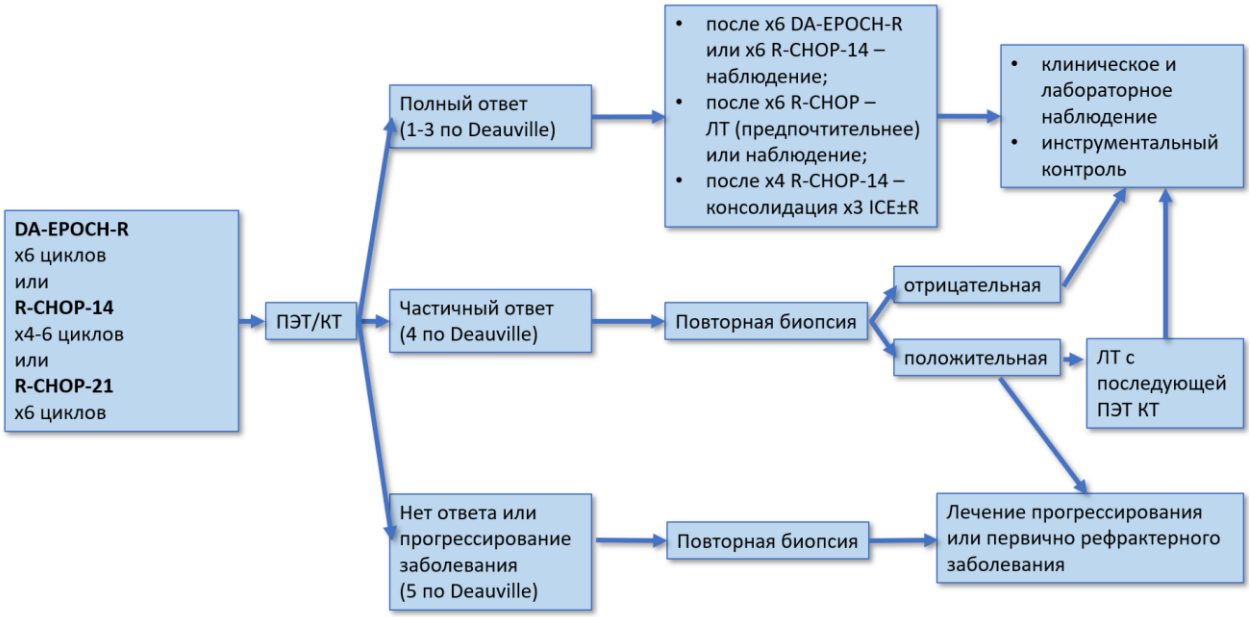


Рисунок 2 – Первая линия терапии ПМВКЛ
в соответствии с рекомендациями NCCN 2026

1.7 Перспективы развития первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Эффективность режимов терапии первой линии ПМВКЛ продемонстрирована преимущественно в ретроспективных исследованиях, однако остается необходимость подтверждения полученных результатов в проспективных клинических исследованиях, результаты которых помогут окончательно утвердить ту или иную опцию в качестве доказанного стандарта.

1.7.1 Ингибиторы иммунных контрольных точек

В последнее время активно изучаются молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунного микроокружения в качестве терапевтических мишеней. Пембролизумаб в монорежиме и ниволумаб в комбинации с брентуксимабом ведотином доказали свою высокую эффективность в терапии рецидивов и первично-рефрактерных форм ПМВКЛ [52, 60]. Инициировано несколько проспективных исследований ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с существующими стандартными режимами в терапии первой линии ПМВКЛ.

Ниволумаб (Nivo) – человеческое моноклональное антитело IgG4, ингибитор PD-1. В исследовании 2025 года под руководством Мангасаровой Я. на небольшой группе пациентов (n=23) было продемонстрировано, что добавление ниволумаба к режиму DA-EPOCH-R создает тенденцию к улучшению показателей ОВ и БСВ (p=0,018) в сравнении с режимами DA-EPOCH-R и RmNHL-BFM-90 [73]. На сегодняшний день проходят клинические исследования по изучению безопасности и эффективности ниволумаба в комбинации с режимами DA-EPOCH-R [NCT03749018] и R-CHOP [NCT03704714] при лечении пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами (ДВКЛ, ПМВКЛ, doube-/triple-hit). Также в 2021 году

было инициировано масштабное (n=192) исследование III фазы по изучению эффективности ниволумаба в терапии первой линии в комбинации с режимами: DA-EPOCH-R, R-CHOP и R-CHOP + ЛТ [NCT04759586].

Пембролизумаб (Pembro) – гуманизированное моноклональное антитело IgG4, также ингибитор PD-1. На данный момент продолжается исследование ALLG-PACIFIC по оценке эффективности и безопасности пембролизумаба в комбинации с режимом R-CHOP (n=35). Предварительные результаты исследования были опубликованы в конце 2025 года и показали удовлетворительный профиль безопасности и высокий уровень достижения полного ответа по окончании ИХТ, сопоставимый с эффективностью DA-EPOCH-R [61]. Инициированные клинические исследования первой линии терапии ПВМКЛ представлены в таблице 1.

1.7.2 Брентуксимаб ведотин

Еще одной терапевтической мишенью является CD30, экспрессируемый клетками ПМВКЛ в большинстве (80%) случаев [12, 32]. В 2021 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования (I/II фазы) под руководством J. Svoboda по изучению безопасности и эффективности брентуксимаба ведотина (BV) (иммуноконъюгата, состоящего из анти-CD30-антитела с цитотоксическим препаратом монометилауристатином E) в комбинации с режимом R-CHP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон) для лечения пациентов с CD30+ В-клеточными лимфомами (22 пациента с ПМВКЛ, 5 – с ДВКЛ, 2 – с лимфомой «серой зоны»). Частота достижения полного ответа составила 86% (95%ДИ: 68-96), а двухлетняя ВБП и ОВ составили 85% (95%ДИ: 66-94) и 100%, соответственно [12]. Результаты данного исследования способствовали активному изучению BV в терапии ПМВКЛ, в том числе, в первой линии терапии. В 2021 году инициировано исследование II фазы PACIFIC по

изучению эффективности BV в комбинации с ниволумабом и в комбинации с режимом R-CHP [NCT04745949].

Таблица 1 – Инициированные проспективные исследования первой линии терапии ПМВКЛ

Название	Фаза	Набор	Диагноз	Режимы	Статус	Финал
NCT 06188676	III	100	ПМВКЛ	DA-EPOCH-R + Nivo 40 мг vs DA-EPOCH-R	Активное, идет набор	2029
NCT 03749018	II	30	ПМВКЛ, ДВКЛ и др. CD20+ В-НХЛ	DA-EPOCH-R + Nivo	Активное, набор завершен	2026
NCT 03704714	I/II	30	ПМВКЛ ДВКЛ и др. CD20+ В-НХЛ	R-CHOP + Nivo	Стоп	
NCT 04759586	III	192	ПМВКЛ	DA-EPOCH-R +/- Nivo vs R-CHOP +/- Nivo vs R-CHOP + ЛТ +/- Nivo	Активное, набор завершен	2026
NHL35 (ALLG-Pacific)	II	35	ПМВКЛ	R-CHOP + Pembro	Активное, набор завершен	2028

Продолжение таблицы 1

Название	Фаза	Набор	Диагноз	Режимы	Статус	Финал
NCT 04745949 (PACIFIC)	II	40	ПМВКЛ	BV + Nivo +/- R-CHP	Активное, идет набор	2027
NCT 04231877	I	50	ПМВКЛ, ДВКЛ и др. CD20+ В- НХЛ	DA-EPCH + Pola +/- глофитамаб	Активное, идет набор	2031

1.7.3 Полатузумаб ведотин

Высокоэффективным в лечении ПМВКЛ в первой линии может быть еще один иммуноконъюгат – полатузумаб ведотин (Pola) (анти CD79a + MMAE). В 2020 году инициировано пилотное исследование безопасности и эффективности полатузумаба ведотина в комбинации с режимом DA-EPCH-PR (ритуксимаб, этопозид, циклофосфамид и доксорубицин с корректировкой дозы) +/- глофитамаб (биспецифическое антитело, направленное на CD20 и CD3) при первичном лечении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом, в том числе ПМВКЛ [NCT04231877].

Ожидается, что инициированные проспективные клинические исследования помогут определить необходимость применения иммуноконъюгатов, ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации со стандартной терапией с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

На данный момент, терапия ПМВКЛ в первой линии имеет ограниченное количество эффективных опций, которые основаны на результатах преимущественно ретроспективных небольших исследований. При отсутствии

результатов рандомизированных исследований, выбор первой линии лечения зависит от индивидуальных характеристик пациента, таких как соматический статус и стадия заболевания, а также от опыта и возможностей медицинского центра, в котором осуществляется лечение. По этой причине крайне важным является сбор и анализ данных о лечении пациентов с ПМВКЛ в крупных медицинских учреждениях для определения тактики лечения и оптимизации первой линии терапии.

Глава 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета (выписка № 06/235 из протокола заседания № 17 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.09.2023). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

2.1 Дизайн исследования

В когортное нерандомизированное одноцентровое ретроспективное исследование с проспективным включением было включено 180 пациентов, которые проходили лечение в отделении гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2023 год.

Критерии включения в исследование:

- наличие морфологически и иммуногистохимически верифицированного диагноза первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы, подтвержденного в отделении патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова;
- ранее не леченные пациенты с подтвержденным диагнозом ПМВКЛ;
- ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
- возраст от 18 до 85 лет;
- нормальная функция печени, почек, лёгких;
- отсутствие во время лечения острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования:

– отсутствие морфологически и иммуногистохимически верифицированного диагноза первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы, подтвержденного в отделении патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова;
– возраст менее 18 лет и более 85 лет на момент установки диагноза;
– наличие острых инфекционных заболеваний;
– наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Согласно дизайну исследования, представленному на рисунке 3, на первом этапе (индукционная ИХТ) пациенты были разделены на две группы в соответствии с режимом проводимой противоопухолевой терапии: DA-EPOCH-R и R-CHOP. Пациенты с полным (1-3 по Deauville) и частичным (4 по Deauville) метаболическим ответом по ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после 6 циклов ИХТ по схеме DA-EPOCH-R были распределены на 3 группы в зависимости от наличия/отсутствия консолидации противоопухолевого ответа и ее вида: группа ВДХТ с аутоТГСК, группа ЛТ и группа наблюдения.

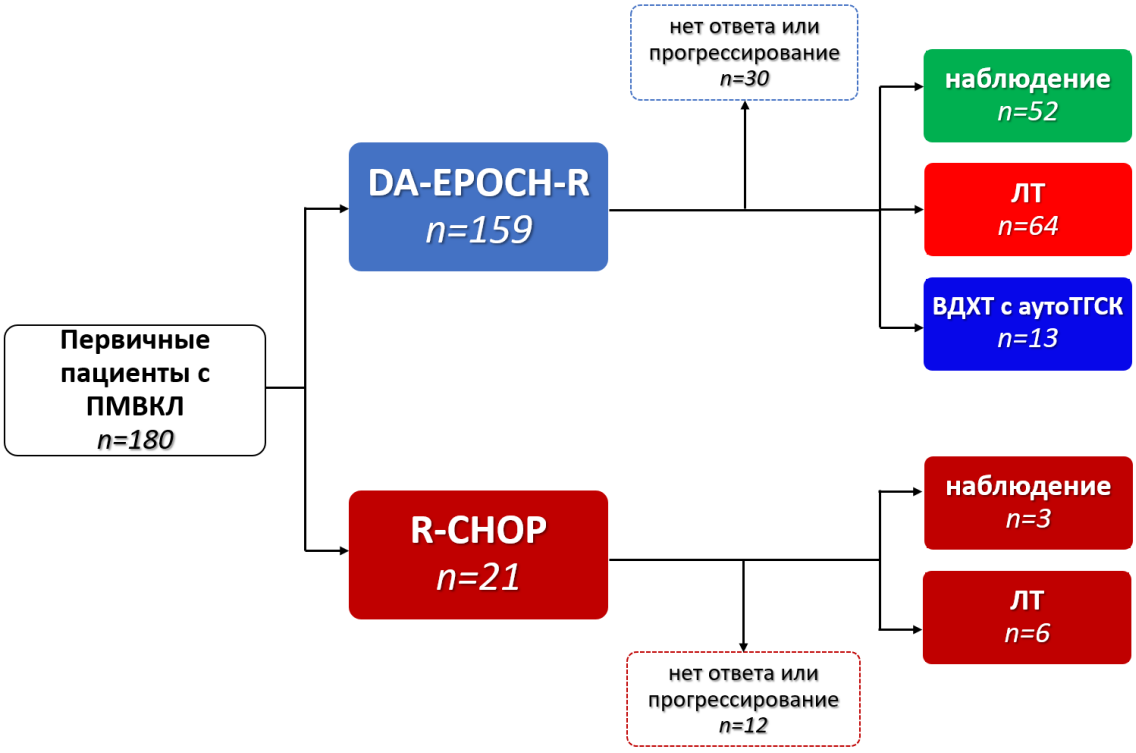


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов

В группу DA-EPOCH-R на этапе индукционной ИХТ было включено 159 пациентов, в группу R-CHOP – 21 пациент. Медиана возраста составила 34 года в группе DA-EPOCH-R и 30 лет – в группе R-CHOP. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов на этапе индукционной ИХТ

Характеристика	Параметр	DA-EPOCH-R n=159	R-CHOP n=21	p-value
Возраст	Медиана	34 (18-62)	30 (18-81)	0,48
Пол	М Ж	71 (45%) 88 (55%)	6 (29%) 15 (71%)	0,24
Ki-67	Медиана	90 (30-100)	80 (30-100)	**0,029**
CD30	Да Нет	136 (86%) 23 (14%)	16 (76%) 5 (24%)	0,33
ECOG	0 1 2 3	9 (6%) 86 (54%) 57 (36%) 7 (4%)	1 (5%) 10 (47%) 9 (43%) 1 (5%)	0,91
Стадия	I II III IV	3 (2%) 88 (55%) 14 (9%) 54 (34%)	0 15 (72%) 3 (14%) 3 (14%)	0,20
B-симптомы	Да Нет	100 (63%) 59 (37%)	9 (43%) 12 (57%)	0,13

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Параметр	DA-EPOCH-R n=159	R-CHOP n=21	p-value
IPI	0 1 2 3 4	25 (16%) 65 (41%) 27 (17%) 32 (20%) 10 (6%)	5 (24%) 8 (38%) 6 (28%) 2 (10%) 0	0,38
Массивное поражение средостения (bulky)	Да Нет	135 (85%) 24 (15%)	16 (76%) 5 (24%)	0,48
Эффузия в плевральные полости	Да Нет	86 (54%) 73 (46%)	11 (52%) 10 (48%)	0,93
Эффузия в перикард	Да Нет	65 (41%) 94 (59%)	8 (38%) 13 (62%)	0,81
Уровень ЛДГ	Выше N N	122 (77%) 37 (23%)	13 (62%) 8 (38%)	0,23
Время от постановки диагноза до начала ХТ	Медиана дней	7 (0-32)	10 (0-30)	0,21

В группу R-CHOP были включены пациенты, которым начало терапии было инициировано в других медицинских учреждениях (1-3 цикла ИХТ), дальнейшая противоопухолевая терапия продолжалась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также пациенты пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями, которые не являлись кандидатами для более интенсивной терапии, что обуславливает малое количество пациентов в группе R-CHOP. Преимущественно, в группу входили пациенты, которые проходили лечение с 2013 по 2016 год, когда режим DA-EPOCH-R еще не повсеместно вошел в клиническую практику.

Группы DA-EPOCH-R и R-CHOP были сопоставимы по основным характеристикам пациентов: возрасту, полу, статусу ECOG, стадии заболевания,

наличию В-симптомов, международному прогностическому индексу (IPI), наличию массивного поражения средостения (bulky), наличию эффузии в плевральные полости и перикард, уровню ЛДГ, времени от постановки диагноза до начала ИХТ, количеству CD30-позитивных гистологических вариантов лимфомы. Группы отличались по показателю индекса пролиферативной активность Ki-67: в группе DA-EPOCH-R медиана индекса Ki-67 составила 90%, в группе R-CHOP – 80% (p=0,029).

У пациентов с IV стадией ПМВКЛ (57 пациентов) экстранодальное поражение включало очаги в следующих органах и тканях: легкие (25/57, 44%), плевра (15/57, 26%), почки (13/57, 23%), кости (10/57, 18%), поджелудочная железа (7/57, 12%), печень (6/57, 11%), желудок (6/57, 11%), надпочечники (6/57, 11%), мягкие ткани (4/57, 7%), тонкая кишка (3/57, 5%), костный мозг (2/57, 4%), гортань (2/57, 4%), миндалины (1/57, 2%), щитовидная железа (1/57, 2%), молочные железы (1/57, 2%). У 23 из 57 пациентов с IV стадией ПМВКЛ (40%) лимфома имела несколько экстранодальных представительств в разных органах и тканях.

2.3 Режимы терапии

В качестве индукционной ИХТ пациенты получали противоопухолевую терапию по следующим схемам:

- DA-EPOCH-R (6 циклов с интервалом 21 день)

– ритуксимаб 375 мг/м^2, день 1;
– этопозид 50 мг/м^2, 1- 4 дни (непрерывная 96-часовая инфузия);
– винкристин 0,4 мг/м^2, 1-4 дни (непрерывная 96-часовая инфузия);
– доксорубицин 10 мг/м^2, 1-4 дни (непрерывная 96-часовая инфузия);
– циклофосфамид 750 мг/м^2, день 5;
– преднизолон 120 мг/м^2, 1-5 дни.

В данной дозировке проводился 1 цикл. Далее дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида корректировались относительно предыдущего цикла в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения цикла, по следующей схеме:

– нейтрофилы >0,5×10^9/л, тромбоциты >25×10^9/л – увеличение доз на 20%;
– нейтрофилы <0,5×10^9/л при 1-2 измерениях, тромбоциты >25×10^9/л – сохранение доз предыдущего цикла;
– нейтрофилы <0,5×10^9/л при 3 и более измерениях, тромбоциты <25×10^9/л – редукция доз на 20%.

- R-CHOP (6 циклов с интервалом 21 день)

– ритуксимаб 375 мг/$м^2$, день 1;
– доксорубицин 50 мг/$м^2$, день 1;
– циклофосфамид 750 мг/$м^2$, день 1;
– винкристин 1,4 мг/$м^2$ (суммарно не более 2 мг), день 1;
– преднизолон 100 мг, дни 1-5.

Пациентам с полным и частичным противоопухолевым ответом после индукционной ИХТ DA-EPOCH-R выполнялась консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК.

- Лучевая терапия

Пациентам в группе ЛТ проводили 3D-конформную лучевую терапию РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 30-36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, Brainlab). Облучению подвергались резидуальные массы в зависимости от локализации (средостение, лимфоузлы шеи и т.д.). Медиана количества дней от начала 6 цикла ИХТ до начала ЛТ составила 55 дней (20-141).

- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

В группе ВДХТ с аутоТГСК мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток проводили в период после 5 или 6 цикла DA-EPOCH-R с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) 10 мкг/кг (n=6,

46%), на стабильном кроветворении с использованием Г-КСФ + плериксафор 0,24 мг/кг (n=3, 23%) или цитарабином 400 мг/м^2 2 раза в день (1 и 2 дни) + Г-КСФ (n=4, 31%). Минимальным количеством ГСК, достаточным для проведения аутоТГСК считали 2×10^6/кг. Высокодозная химиотерапия проводилась по схеме BEAM-R (кармустин 300 мг/м^2 (-6 день), этопозид 200 мг/м^2 (с -5 по -2 дни), цитарабин 200 мг/м^2, 2 раза в день (с -5 по -2 дни), мелфалан 140 мг/м^2, (-1 день), реинфузия ГСК (0 день), ритуксимаб 375 мг/м^2 (+1 день)).

2.4 Обследование пациентов

Перед началом терапии пациентам проводили полное клиническое, лабораторное, инструментальное, рентгенологическое и радиоизотопное обследование, включающее: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), компьютерная томография головы, шеи, груди, живота, таза с внутривенным контрастированием (КТ), ПЭТ/КТ всего тела с 18-фтордезокси-D-глюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ), биопсия костного мозга (миелограмма + трепанобиопсия костного мозга), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Диагноз ПМВКЛ был верифицирован или подтверждался повторным анализом гистологических препаратов в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Всем пациентам проводили промежуточную оценку противоопухолевого эффекта посредством компьютерной томографии всего тела с внутривенным контрастированием после 2 и 4 циклов ИХТ. При наличии признаков прогрессирования заболевания, пациентам выполнялась биопсия и переход на вторую линию лечения.

Оценка противоопухолевого эффекта по окончании терапии проводилась на основании лучевых и радиоизотопных методов исследования: ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ с

оценкой по критериям Lugano 2014 и КТ головы, шеи, груди, живота, таза с внутривенным контрастированием. ПЭТ/КТ и КТ выполнялись через 4-6 недель после 6 цикла ИХТ.

Оценка нежелательных явлений производилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTCAE v 5.0. на основании клинических, лабораторных и лучевых методов исследования**.**

2.5 Конечные точки исследования

Для оценки эффективности режимов первой линии терапии в качестве первичной конечной точки оценивали частоту полного ответа (ПО) (1-3 балла по шкале Deauville на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по окончании лечения) и частоту общего ответа (ОО) (ПО + частичный ответ, то есть 1-4 балла по шкале Deauville на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по окончании лечения).

В качестве вторичных конечных точек оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время с момента начала противоопухолевой терапии до прогрессирования/рецидива или смерти от любой причины), общую выживаемость (ОВ) (время с момента начала противоопухолевой терапии до смерти от любой причины), а также токсичность изучаемых программ терапии в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTCAE v 5.0.

2.6 Статистическая обработка данных

Для статистического анализа применяли программу SPSS Statistics v21. Анализ категориальных показателей проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера или критерия Хи-квадрат Пирсона. Для количественных данных проводили проверку нормальности распределения (критерий Колмогорова-

Смирнова), сравнение групп по нормально распределенным показателям проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, использовали критерии Манна-Уитни (для 2 групп) или критерий Краскела-Уоллиса (для 3 групп).

Для анализа выживаемости использовали метод Каплана-Мейера, анализ различий между группами проводили с помощью логранг-теста. Вероятности ВБП и ОВ также сравнивали в абсолютных величинах, 95% доверительный интервал (ДИ 95%) рассчитывали методом Джеффриса (Jeffreys' CI for proportion).

Регрессионную модель Кокса применяли для анализа взаимосвязи факторов при однофакторном и многофакторном анализе с ВБП и ОВ с определением отношения рисков (HR) и его 95% доверительного интервала (ДИ 95%). При выполнении многофакторного анализа переменные включались пошагово. Взаимосвязь переменных проверяли наличием / отсутствием мультиколлинеарности соответствующим критерием в зависимости от типа данных (точный критерий Фишера, критерий Хи-квадрат, критерии Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса).

Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка эффективности индукционной иммунохимиотерапии

В общей группе пациентов частота общего ответа (ОО) составила 76,7% (138/180), полный ответ (ПО) был констатирован у 59,5% (107/180) пациентов, частичный ответ (ЧО) – 17,2% (31/180), частота рефрактерного течения или прогрессирования заболевания (Р/П) составила 23,3% (42/180).

При сравнении показателей ответа в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP получена статистически значимая разница: частота ОО составила 81,1% (129/159) в группе DA-EPOCH-R и 42,9% (9/21) в группе R-CHOP, ПО – 64,1% (102/159) против 23,8% (5/21), ЧО – 17% (27/159) против 19,1% (4/21), Р/П – 18,9% (30/159) против 57,1% (12/21) ($p_{ПО,Р/П}$=0,0003, $p_{ПО,ЧО}$=0,22, $p_{ЧО,Р/П}$=0,15).

Показатели противоопухолевого ответа в зависимости от режима ИХТ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели противоопухолевого ответа индукционной ИХТ

Ответ после индукционной ХТ	Режим индукционной ИХТ		Всего (n=180)
	DA-EPOCH-R (n=159)	R-CHOP (n=21)	
Полный ответ, n (%)	102 (64,1)	5 (23,8)	107 (59,5)
Частичный ответ, n (%)	27 (17,0)	4 (19,1)	31 (17,2)
Прогрессирование / рефрактерное течение, n (%)	30 (18,9)	12 (57,1)	42 (23,3)
Всего, n (%)	159 (100)	21 (100)	180 (100)
p=0,0003 ($p_{ПО,ЧО}$=0,22, **$p_{ПО,Р/П}$=0,0003**, $p_{ЧО,Р/П}$=0,15)			

3.1.1 Выживаемость без прогрессирования в группах индукционной иммунохимиотерапии

Время наблюдения составило от 5 до 112 месяцев, медианное время и 25% квартили в общей группе пациентов и в группе DA-EPOCH-R составили 25 (17-56) месяцев, в группе R-CHOP – 29 (18-44) месяцев.

В общей группе пациентов было зарегистрировано 55/180 случаев рефрактерного течения или рецидива заболевания (Р/Р), ВБП за весь период наблюдения составила 70% (рисунок 4).

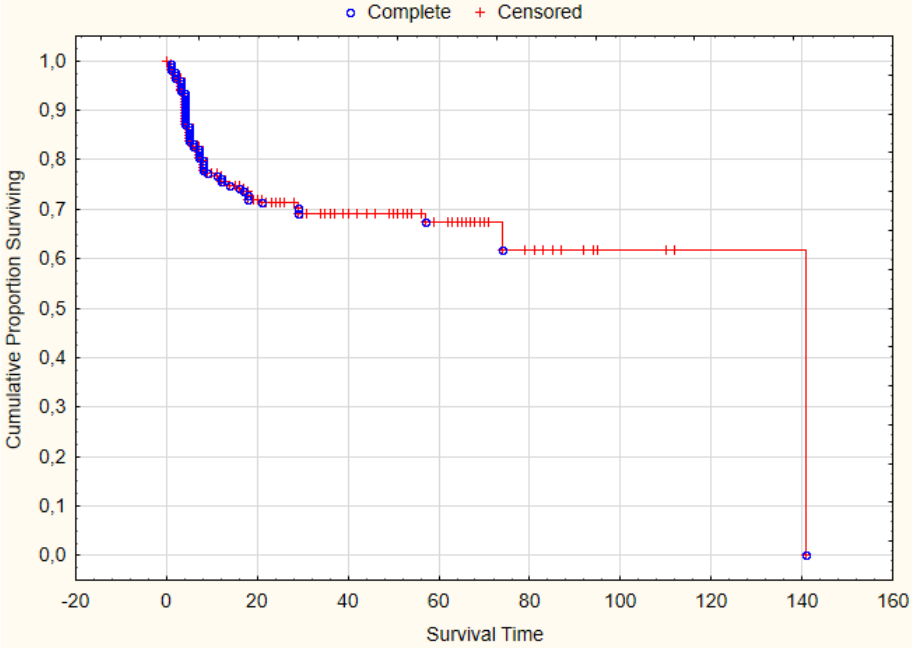


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов

В группе DA-EPOCH-R Р/Р заболевание было зарегистрировано у 39/159 пациентов, за весь период наблюдения ВБП составила 75,5%, в группе R-CHOP частота Р/Р была значимо выше – 16/21, ВБП – 23,8% (p=0,0002, рисунок 5).

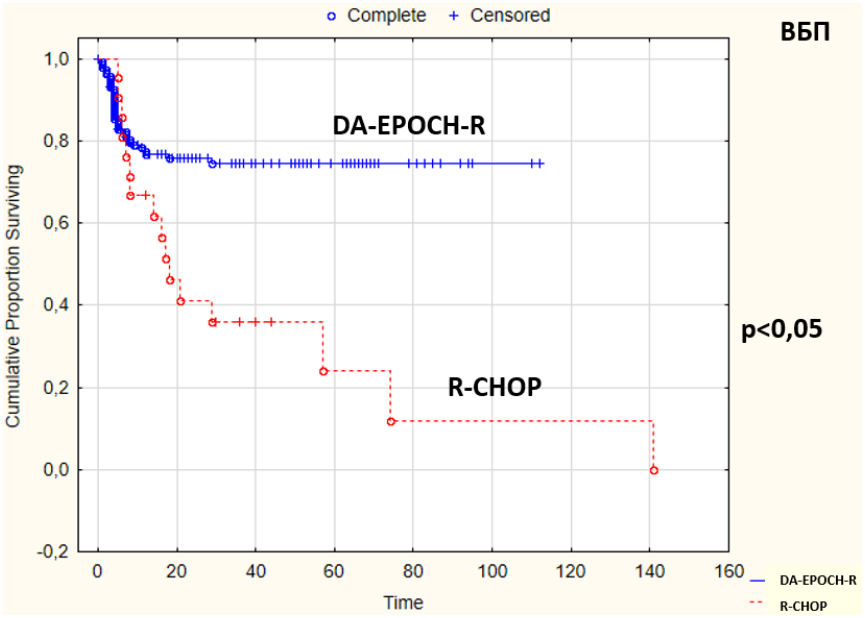


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования
в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP

3.1.2 Общая выживаемость в группах индукционной иммунохимиотерапии

Среди всех 180 пациентов было зарегистрировано 25 летальных исходов, ОВ за весь период наблюдения составила 86,1% (рисунок 6).

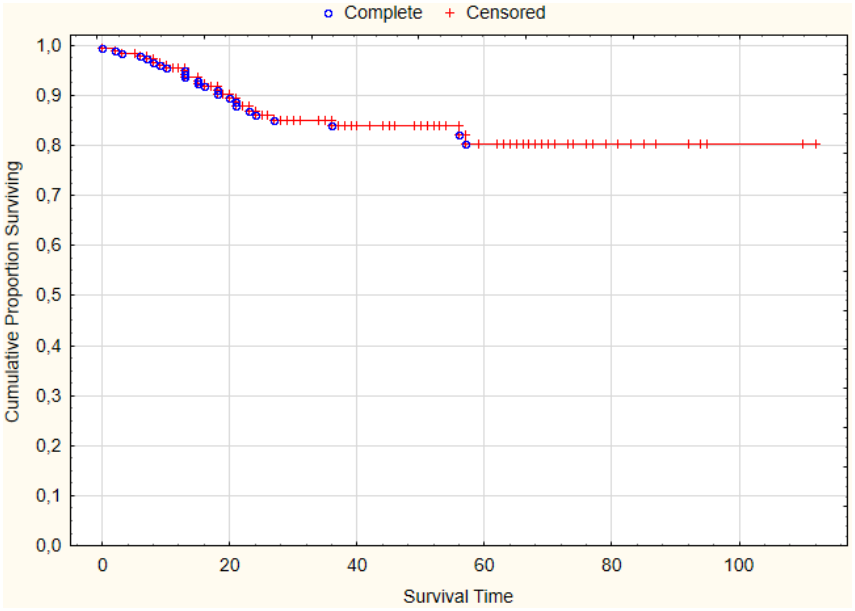


Рисунок 6 – Общая выживаемость в общей группе пациентов

В группе DA-EPOCH-R частота летальных исходов составила 17/159, ОВ за весь период наблюдения составила 89,3%, в группе R-CHOP – 8/21, ОВ – 61,9% (p=0,0025, рисунок 7).

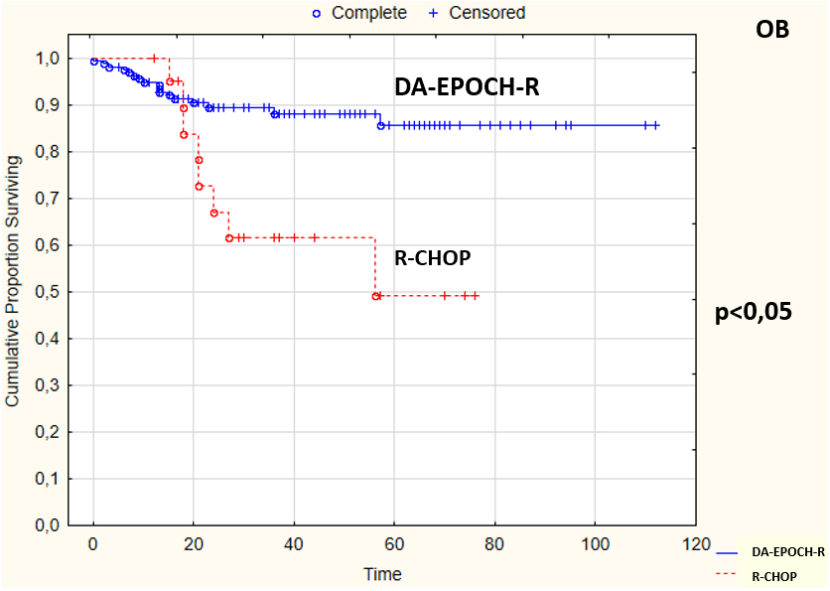


Рисунок 7 – Общая выживаемость в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP

Показатели ВБП и ОВ в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели эффективности терапии в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP

Исход	DA-EPOCH-R		R-CHOP		HR (ДИ 95%)	p
	События/ Всего	% (ДИ 95%)	События/ Всего	% (ДИ 95%)		
ВБП	39/159	75,5 (69,0;82,2)	16/21	23,8 (9,7%;44,6)	3,47 (1,69;7,14)	**0,0002**
ОВ	17/159	89,3 (83,8%;93,4)	8/21	61,9 (40,7%;80,1)	4,08 (1,57;10,62)	**0,0025**

3.2 Оценка факторов, влияющих на выживаемость, в общей группе пациентов на этапе индукционной иммунохимиотерапии

В общей группе пациентов для однофакторного и многофакторного анализа были выбраны показатели, отражающие характеристики пациента (пол, возраст), морфологические характеристики лимфомы (экспрессия CD30, индекс пролиферативной активности Ki-67), клинические особенности ПМВКЛ (стадия, наличие В-симптомов, индекс IPI, наличие массивного поражения средостения (Bulky), наличие эффузии в плевральные полости и перикард, уровень ЛДГ и СРБ), а также время от постановки диагноза до начала ИХТ (в днях). В регрессионный анализ также были включены режимы индукционной ИХТ (DA-EPOCH-R и R-CHOP) и глубина противоопухолевого ответа после индукционной ИХТ (полный ответ, частичный ответ, прогрессирование).

При однофакторном анализе ИХТ по схеме R-CHOP, а также прогрессирование заболевания после ИХТ значимо негативно влияли на ВБП. Проведение ИХТ по схеме R-CHOP увеличивало риск рецидива в 2,89 раз (95% ДИ 1,59-5,01; p=0,0005). Наличие у пациента прогрессирования лимфомы после ИХТ снижало ВБП в 41,6 раз по сравнению с полным противоопухолевым ответом (95% ДИ 18,74-92,11; p<0,0001).

На ОВ значимое влияние также оказал противоопухолевый ответ после ИХТ и возраст пациента на момент постановки диагноза. Прогрессирование лимфомы повышало риск смерти в 9,6 раз по сравнению с полным ответом (95% ДИ 3,75-24,33; p<0,0001). При увеличении возраста пациента на момент постановки диагноза на 1 год, риск смерти увеличивался на 4% (95% ДИ 1,004-1,07; p<0,028). Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты однофакторного анализа влияния морфологических и клинических факторов на ВБП и ОВ в общей группе пациентов

Фактор	ВБП		ОВ	
	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)
Пол	0,803	1,07 (0,62-1,86)	0,987	1,01 (0,45-2,24)
Возраст	0,227	1,02 (0,99-1,04)	**0,028**	1,04 (1,004-1,07)
Ki-67	0,097	0,98 (0,97-1,00)	0,902	0,998 (0,97-1,03)
CD30	0,585	0,82 (0,40-1,68)	0,151	4,33 (0,59-31,98)
Стадия	0,151	1,23 (0,93-1,63)	0,416	1,19 (0,79-1,79)
B-симптомы	0,467	1,23 (0,70-2,16)	0,912	0,96 (0,43-2,13)
IPI	0,286	1,14 (0,90-1,43)	0,196	1,25 (0,89-1,74)
Bulky	0,531	0,82 (0,42-1,57)	0,964	0,98 (0,37-2,62)
Эффузия в плевральные полости	0,371	1,28 (0,74-2,21)	0,860	1,07 (0,49-2,36)
Эффузия в перикард	0,718	1,11 (0,64-1,91)	0,671	1,19 (0,54-2,62)
ЛДГ	0,903	1,04 (0,56-1,92)	0,616	1,27 (0,50-3,18)
СРБ	0,785	1,001 (0,995-1,03)	0,942	1,00 (0,99-1,01)
Время от постановки диагноза до начала ХТ (дни)	0,893	1,002 (0,97-1,04)	0,113	1,04 (0,99-1,09)
DA-EPOCH-R vs R-CHOP	**0,0005**	2,89 (1,59-5,01)	**0,006**	3,25 (1,40-7,55)
Ответ после ИХТ				
ЧО vs ПО	0,148	2,28 (0,75-6,98)	0,776	1,26 (0,25-6,25)
Р/Р vs ПО	**<0,0001**	41,55 (18,74-92,11)	**<0,0001**	9,55 (3,75-24,33)

3.2.1 Многофакторный анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессирования

Для оценки совместного влияния факторов на ВПБ и ОВ проводился многофакторный регрессионный анализ Кокса прямым пошаговым условным методом. При многофакторном анализе факторами, статистически значимо влияющими на ВБП, оказались возраст пациента (p=0,041), режим ИХТ (p=0,001) и противоопухолевый ответ (прогрессирование по сравнению с полным ответом) (p<0,001). Однако, при проверке взаимосвязи факторов, обнаружилась мультиколлинеарность между двумя факторами: режим ИХТ был значимо взаимосвязан с показателем противоопухолевого ответа после терапии (p=0,0003, точный критерий Фишера), см. таблицу 3. Дополнительно, взаимосвязь факторов продемонстрирована на рисунке 8.

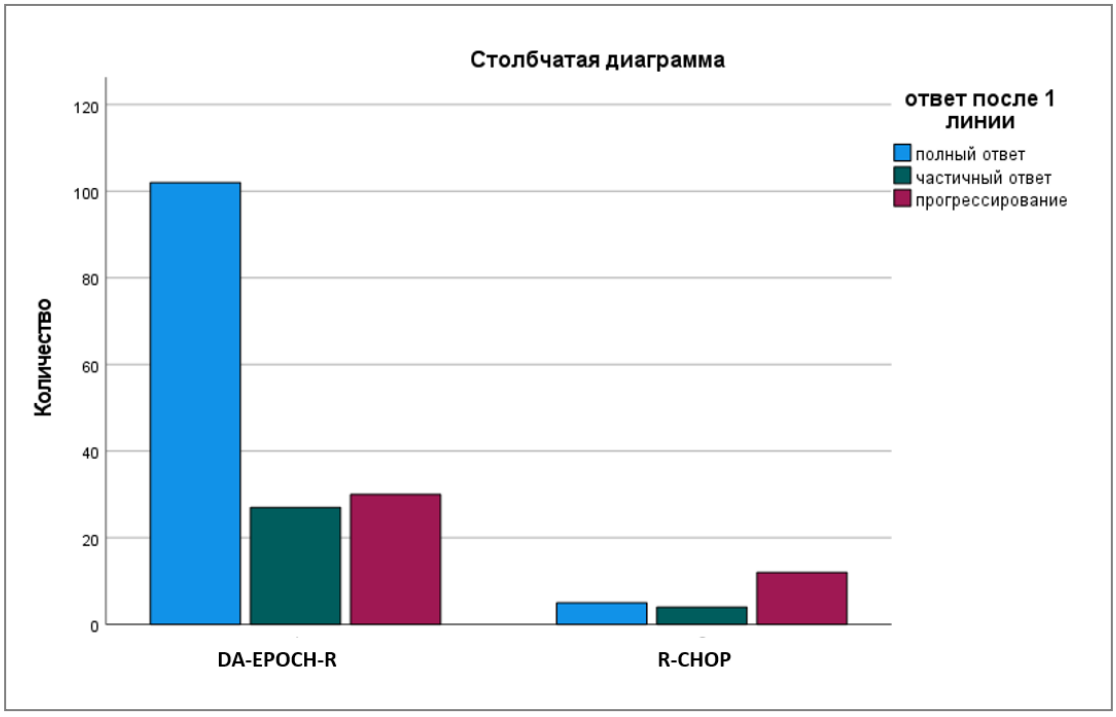


Рисунок 8 – Взаимосвязь между режимом ИХТ и противоопухолевым ответом

Учитывая значимую взаимосвязь режима ИХТ и глубины противоопухолевого ответа, а также очевидное влияние факта прогрессирования

лимфомы на ВБП, решено было фактор глубины противоопухолевого ответа исключить из дальнейшей оценки и повторить многофакторный анализ.

При повторном многофакторном анализе было продемонстрировано статистически значимое влияние режима индукционной ИХТ и стадии заболевания на момент начала противоопухолевой терапии на ВБП. Лечение в режиме R-CHOP увеличивало вероятность рецидива в 3,31 раза (95% ДИ 1,79-6,14; p<0,0001). Увеличение стадии на 1 ступень увеличивало риск рецидива на 36% (95% ДИ 1,01-1,82; p=0,043). Между показателями режима ИХТ и стадии заболевания значимой взаимосвязи не обнаружено (p=0,204). Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты многофакторного анализа влияния факторов на ВБП общей группе пациентов

Фактор	ВБП	
	p	HR (95% ДИ)
DA-EPOCH-R vs R-CHOP	**<0,001**	3,31 (1,79-6,14)
Стадия	**0,043**	1,36 (1,01-1,82)

3.2.2 Многофакторный анализ влияния факторов на общую выживаемость

При многофакторном анализе было продемонстрировано статистически значимое влияние возраста на момент постановки диагноза, времени от постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии и глубины ответа после индукционной ИХТ на ОВ. Так, при увеличении возраста на 1 год риск смерти возрастал на 4% (95% ДИ 1,004-1,08; p=0,028). При увеличении времени от постановки диагноза до начала ИХТ на 1 день риск смерти увеличивался на 6% (95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029). У пациентов с прогрессированием заболевания риск смерти

был в 12,7 раз более высоким, чем у пациентов с полным противоопухолевым ответом (95% ДИ 4,71-34,24; p <0,001). Между показателями возраста на момент постановки диагноза и временем от постановки диагноза до начала ИХТ значимой корреляции не обнаружено (p=0,185). Также не обнаружено значимой взаимосвязи между показателями ответа индукционной ИХТ и возрастом на момент постановки диагноза (p=0,66), временем от постановки диагноза до начала ИХТ (p=0,70). Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты многофакторного анализа влияния факторов на ОВ в общей группе пациентов

Фактор	ОВ	
	p	HR (95% ДИ)
Возраст	**0,028**	1,04 (1,004-1,08)
Время от постановки диагноза до начала ХТ (дни)	**0,029**	1,06 (1,006-1,11)
Ответ после ИХТ		
ЧО vs ПО	0,692	1,39 (0,28-7,01)
Р/Р vs ПО	**<0,0001**	12,69 (4,71-34,24)

3.2.3 Оценка влияния эскалации доз химиопрепаратов и глубины противоопухолевого ответа на эффективность терапии DA-EPOCH-R

Эскалация доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R

Роль влияния эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R на эффективность лечения у пациентов с ПМВКЛ остается спорной, поскольку не изучалась в клинических исследованиях. На одном из уровней эскалации повышение доз химиопрепаратов в большинстве случаев приводит к тяжелой гематологической токсичности. По этой причине соблюдение протокола эскалации

доз является вариабельным и не строго обязательным условием терапии в некоторых лечебных центрах.

В данном исследовании, у пациентов в группе DA-EPOCH-R (n=159) эскалация доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в соответствии с протоколом проводилась у 81 пациента (51%). Увеличение доз до 1 уровня проводилась 39 пациентам (48%), до 2 – 30 (37%), до 3 – 10 (13%), до 4 – 1 (1%), до 5 – 1 пациенту (1%). Из 78 пациентов (49%), которым эскалацию доз не проводили, у 48 пациентов (62%) каждый цикл ИХТ осложнялся гематологической токсичностью, не позволяющей эскалировать дозы.

Эскалация доз химиопрепаратов статистически значимо влияла на вероятность достижения полного ответа после режима DA-EPOCH-R (p=0,026). Распределение пациентов по глубине противоопухолевого ответа в зависимости от наличия эскалации продемонстрировано в таблице 8.

Таблица 8 – Влияние эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R на достижение противоопухолевого ответа

Ответ после DA-EPOCH-R	Эскалация доз DA-EPOCH-R		Всего (n=159)
	эскалация (n=81)	без эскалации (n=78)	
Полный ответ, n (%)	59 (72,8)	43 (55,2)	102 (64,2)
Частичный ответ, n (%)	13 (16,0)	14 (17,9)	27 (17,0)
Прогрессирование / рефрактерное течение, n (%)	9 (11,2)	21 (26,9)	30 (18,8)
Всего, n (%)	81 (100)	78 (100)	159 (100)
p=0,026 ($p_{ПО,ЧО}$=0,37, **$p_{ПО,Р/П}$=0,021**, $p_{ЧО,Р/П}$=0,32)			

Дополнительно распределение пациентов по группам эскалации в зависимости от глубины противоопухолевого ответа продемонстрировано на рисунке 9.

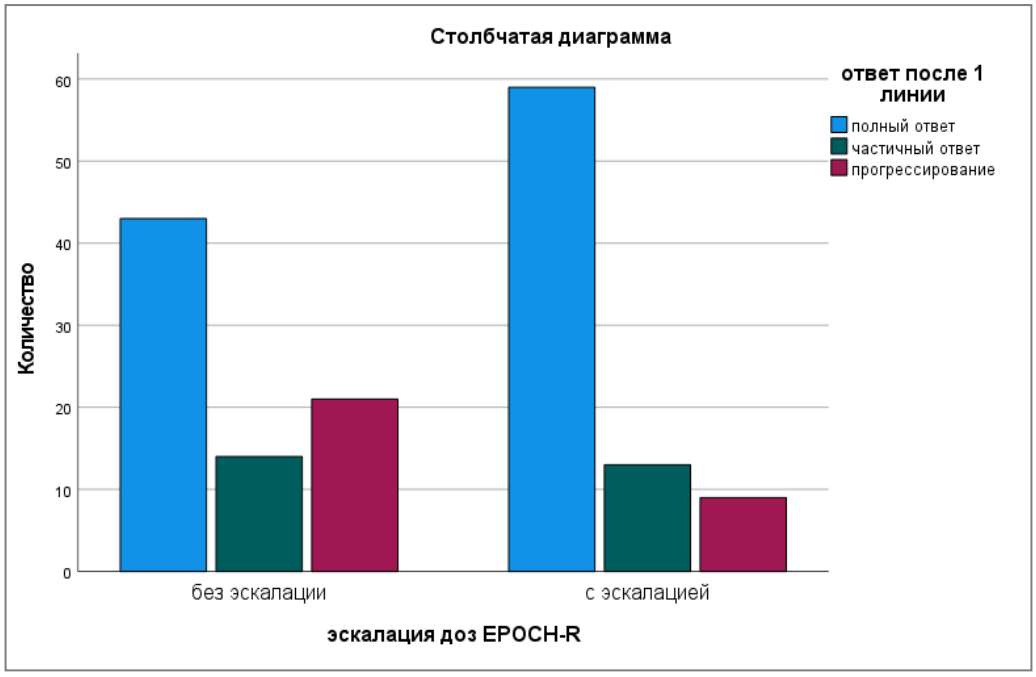


Рисунок 9 – Взаимосвязь между эскалацией доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R и глубиной противоопухолевого ответа

ВБП в группе без эскалации составила 65,4%, в группе с эскалацией – 86,4%. Группы значимо различались по ВБП (p=0,0014, рисунок 10).

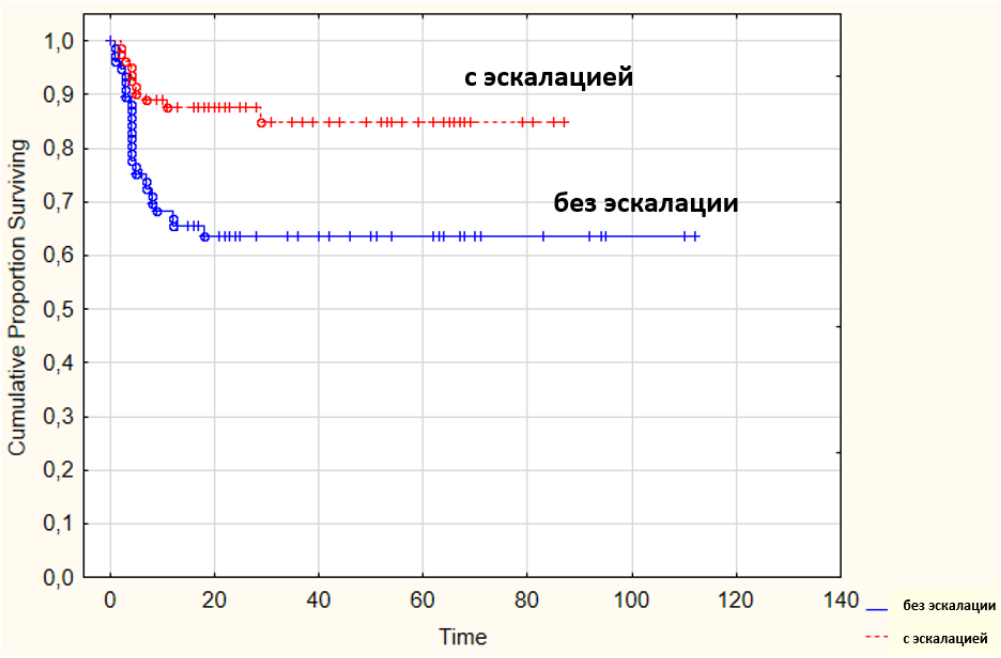


Рисунок 10 – ВБП в группах с эскалацией и без эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R

ОВ в группе без эскалации составила 80,8%, в группе с эскалацией – 97,5%. Группы значимо различались по ОВ (p=0,00092, рисунок 11).

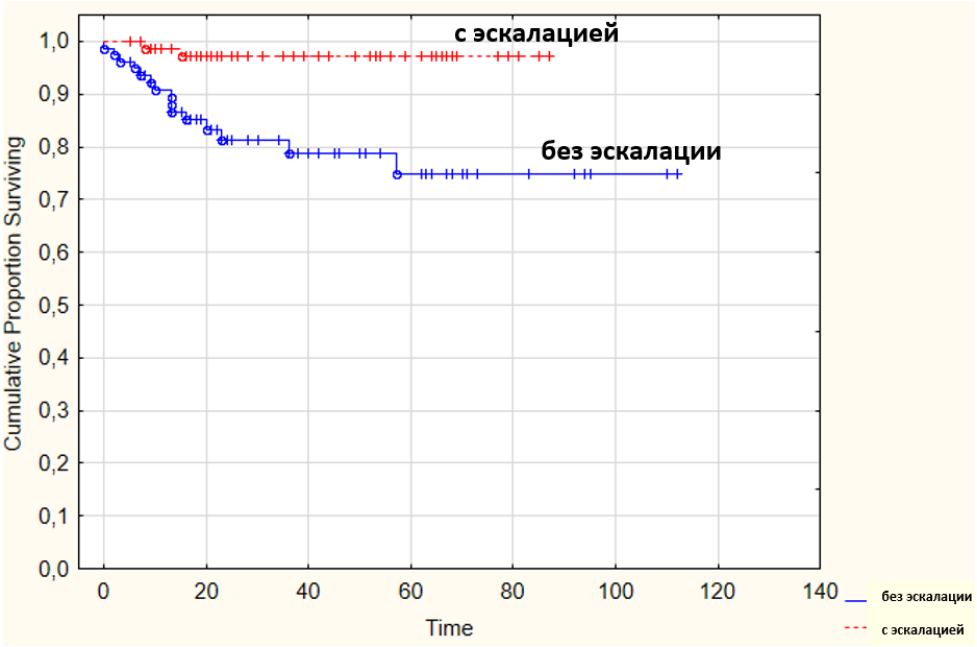


Рисунок 11 – ОВ в группах с эскалацией и без эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R

Для оценки влияния эскалации доз химиопрепаратов в группе DA-EPOCH-R на ВПБ и ОВ с учетом влияния других потенциально значимых факторов проводился многофакторный регрессионный анализ Кокса методом принудительного включения. Независимо значимо связанным с более высокой ВБП и ОВ оказался факт наличия эскалации доз химиопрепаратов, остальные факторы в модели оказались статистически не значимыми. Наличие эскалации доз в 3 раза уменьшало риск рецидива лимфомы по сравнению с отсутствием эскалации, HR 0,327 (95% ДИ 0,156-0,685; p=0,003). У пациентов с эскалацией доз риск смерти был в 9,9 раза меньше, чем у пациентов без эскалации, HR 0,10 (95% ДИ 0,021-0,479; p=0,004). Результаты многофакторного анализа влияния факторов на ВБП и ОВ в группе DA-EPOCH-R представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты многофакторного анализа влияния факторов на ВБП и ОВ в группе DA-EPOCH-R

Фактор	ВБП		ОВ	
	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)
Возраст	0,463	1,012 (0,980-1,046)	0,412	1,023 (0,968-1,082)
Пол	0,735	0,888 (0,446-1,768)	0,185	0,489 (0,169-1,410)
Ki-67	0,542	0,991 (0,964-1,020)	0,930	1,002 (0,952-1,055)
CD30	0,857	0,915 (0,348-2,405)	0,978	0,879 (0,451-1,145)
Стадия	0,634	1,154 (0,640-2,079)	0,869	0,917 (0,329-2,554)
B-симптомы	0,257	1,586 (0,714-3,520)	0,798	1,178 (0,337-4,122)
IPI	0,939	0,978 (0,562-1,702)	0,897	1,060 (0,439-2,557)
Bulky	0,519	0,725 (0,273-1,926)	0,271	0,381 (0,068-2,124)
Эффузия в плевральные полости	0,889	1,061 (0,462-2,435)	0,997	0,996 (0,211-4,720)
Эффузия в перикард	0,576	0,778 (0,323-1,877)	0,351	2,028 (0,459-8,962)
ЛДГ	0,235	1,906 (0,657-5,524)	0,103	4,924 (0,726-33,40)
СРБ	0,686	0,999 (0,992-1,006)	0,342	0,994 (0,981-1,007)
Время от постановки диагноза до начала ХТ (дни)	0,986	1,000 (0,954-1,049)	0,286	1,039 (0,969-1,114)
Эскалация доз DA-EPOCH-R	**0,003**	0,327 (0,156-0,685)	**0,004**	0,101 (0,021-0,479)

Глубина противоопухолевого ответа в группе DA-EPOCH-R

У пациентов в группе DA-EPOCH-R (n=159), ВБП в подгруппе полного ответа (n=102) составила 93,1%, в подгруппе частичного ответа (n=27) – 92,6%, в подгруппе прогрессирования (n=30) – 0% (p <0,0001). При этом, как видно

на рисунке 12, разницы в ВБП между группами частичного и полного ответа не было (p=0,767).



Рисунок 12 – ВБП в группах полного ответа, частичного ответа и прогрессирования после DA-EPOCH-R

ОВ также была значимо выше в подгруппах полного и частичного противоопухолевого ответа, чем в подгруппе прогрессирования: ПО – 95,1%, ЧО – 96,3%, в подгруппе прогрессирования – 63,3% (p<0,0001). При этом разницы в ОВ между подгруппами полного и частичного ответа также обнаружено не было (p=0,785), а разница в ОВ отдельно между подгруппами частичного ответа и прогрессирования оказалась статистически значимой (p<0,0001). ОВ по подгруппам в зависимости от глубины противоопухолевого ответа после DA-EPOCH-R представлена на рисунке 13.

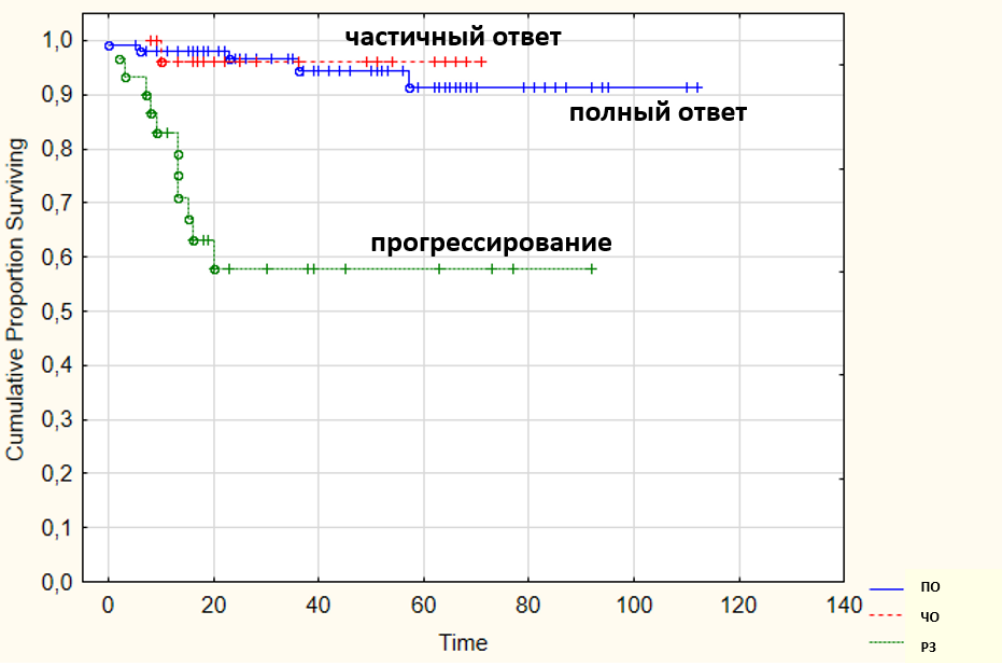


Рисунок 13 – ОВ в группах полного ответа, частичного ответа и прогрессирования после DA-EPOCH-R

3.3 Оценка эффективности консолидации полного и частичного противоопухолевого ответа после DA-EPOCH-R

Пациенты с полным и частичным противоопухолевым ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R (n=129) были разделены на 3 группы в зависимости от наличия консолидации и ее вида: группа ВДХТ с аутоТГСК (n=13), группа ЛТ (n=64) и группа наблюдения (n=52). Распределение пациентов в группы происходило в соответствии с существующими стандартами терапии на момент лечения пациентов. В 2013-2016 гг, по причине того, что ПМВКЛ относилась к высокоагрессивным лимфомам из группы ДВКЛ, особенно при распространенных стадиях заболевания, противоопухолевый ответ консолидировали ВДХТ с аутоТГСК. ЛТ назначалась в качестве консолидации полного ответа (1-3 по Deauville), а также была преимущественной у пациентов с частичным противоопухолевым ответом (4 по Deauville).

В группе ВДХТ с аутоТГСК чаще встречались пациенты с распространенными стадиями заболевания (p=0,04), В-симптомами (p=0,02), высоким прогностическим индексом IPI (p=0,0001) и высоким значением ECOG (p=0,033). Распределение пациентов по группам консолидации в зависимости от глубины ответа было неравномерным: в группе ВДХТ – 8 (62%) с ПО и 5 (38%) с ЧО, в группе ЛТ – 48 (75%) с ПО и 16 (25%) с ЧО, в группе наблюдения – 46 (88%) с ПО и 6 (12%) с ЧО (p=0,039). Распределение пациентов в зависимости от наличия выполненной биопсии резидуальных масс с умеренно повышенной ФДГ-активностью в средостении также было неравномерным: в группе наблюдения биопсию удалось выполнить 5/6 пациентов, в группе ЛТ – 3/16 пациентов, а в группе ВДХТ с аутоТГСК биопсия не выполнялась. Во всех случаях при выполнении биопсии у пациентов с частичным ответом не было обнаружено жизнеспособной опухолевой ткани. Подробная характеристика пациентов с разделением на группы консолидации представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика пациентов с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

Характеристика	Параметр	ВДХТ с аутоТГСК n=13	ЛТ n=64	Наблюдение n=52	p
Возраст	Медиана	30 (19-48)	34 (18-56)	31 (18-62)	0,68
Пол	М Ж	7 (54%) 6 (46%)	24 (38%) 40 (62%)	24 (46%) 28 (54%)	0,35
Ki-67	Медиана	90 (40-100)	88 (70-100)	90 (70-100)	0,085
CD30	Да Нет	9 (69%) 4 (31%)	56 (88%) 8 (12%)	46 (88%) 6 (12%)	0,19

Продолжение таблицы 10

Характеристика	Параметр	ВДХТ с аутоТГСК n=13	ЛТ n=64	Наблюдение n=52	p
ECOG	0 1 2 3	0 (0%) 6 (46%) 4 (31%) 3 (23%)	5 (8%) 41 (64%) 18 (28%) 0 (0%)	3 (6%) 26 (50%) 20 (38%) 3 (6%)	**0,033** **p1,2=0,03** p1,3=0,30 p2,3=0,24
Стадия	I II III IV	0 (0%) 3 (23%) 1 (8%) 9 (69%)	3 (4%) 44 (69%) 5 (8%) 12 (19%)	0 (0%) 26 (50%) 5 (10%) 21 (40%)	**0,004** **p1,2=0,006** p1,3=0,17 p2,3=0,052
B-симптомы	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	31 (48%) 33 (52%)	37 (71%) 15 (29%)	**0,02** p1,2=0,22 p1,3=1,0 **p2,3=0,04**
IPI	0 1 2 3 4	1 (8%) 1 (8%) 2 (15%) 6 (46%) 3 (23%)	13 (20%) 35 (55%) 10 (16%) 6 (9%) 0 (0%)	6 (11%) 19 (37%) 8 (15%) 15 (29%) 4 (8%)	**0,0001** **p1,2<0,0001** p1,3=0,14 **p2,3=0,010**
Массивное поражение средостения (bulky)	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	52 (81%) 12 (19%)	48 (92%) 4 (8%)	0,11
Эффузия в плевральные полости	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	30 (47%) 34 (53%)	27 (52%) 25 (48%)	0,14
Эффузия в перикард	Да Нет	9 (69%) 4 (31%)	23 (36%) 41 (64%)	21 (40%) 31 (60%)	0,08

Продолжение таблицы 10

Характеристика	Параметр	ВДХТ с аутоТГСК n=13	ЛТ n=64	Наблюдение n=52	p
Уровень ЛДГ	Выше N N	9 (69%) 4 (31%)	47 (73%) 17 (27%)	43 (83%) 9 (17%)	0,34
Время от постановки диагноза до начала ИХТ	Медиана дней	5 (0-20)	8 (0-32)	6 (0-30)	0,15
Метаболический ответ после ИХТ перед консолидацией	D 1-3 D 4	8 (62%) 5 (38%)	48 (75%) 16 (25%) (3 гист. «-»)	46 (88%) 6 (12%) (5 гист. «-»)	**0,039** p1,2=0,96 p1,3=0,11 p2,3=0,28

3.3.1 Выживаемость без прогрессирования в группах консолидации у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R

Время наблюдения за пациентами в данной группе составило от 5 до 112 месяцев, медианное время и 25% квартили составили 25 (17-62) месяцев. В общей группе пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R рецидив лимфомы был зарегистрирован у 9 из 129 пациентов, ВБП составила 93,0% (рисунок 14).

В группе ВДХТ с аутоТГСК ВБП составила 92,3% (1/13 случай рецидива), в группе ЛТ – 95,3% (3/64 случая рецидива), в группе наблюдения – 90,4% (5/52 случаев рецидива), группы значимо не различались по показателям ВБП (p=0,29, рисунок 15).

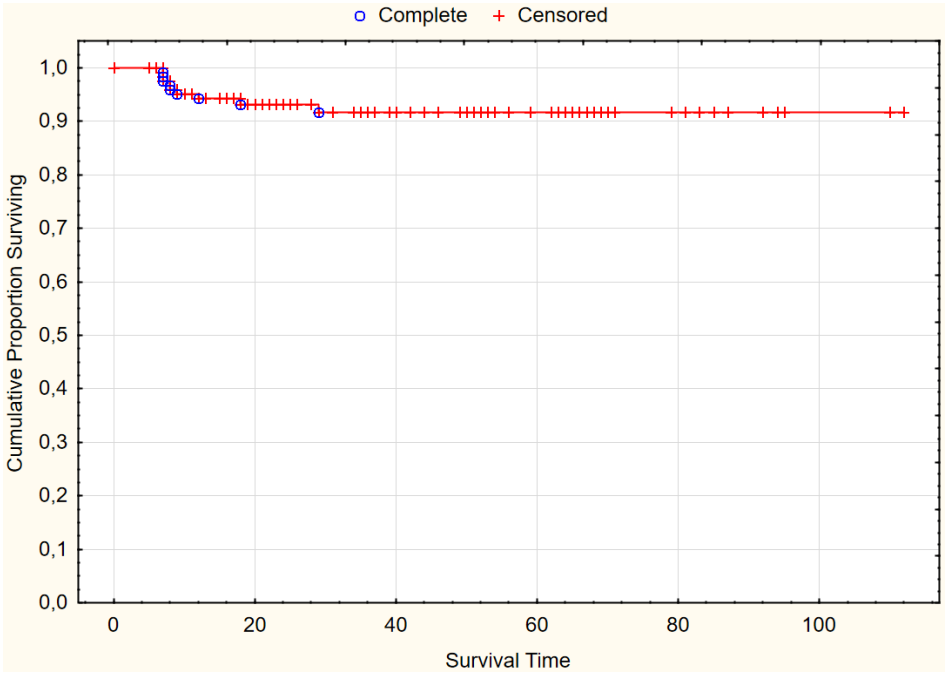


Рисунок 14 – ВБП в общей группе пациентов с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

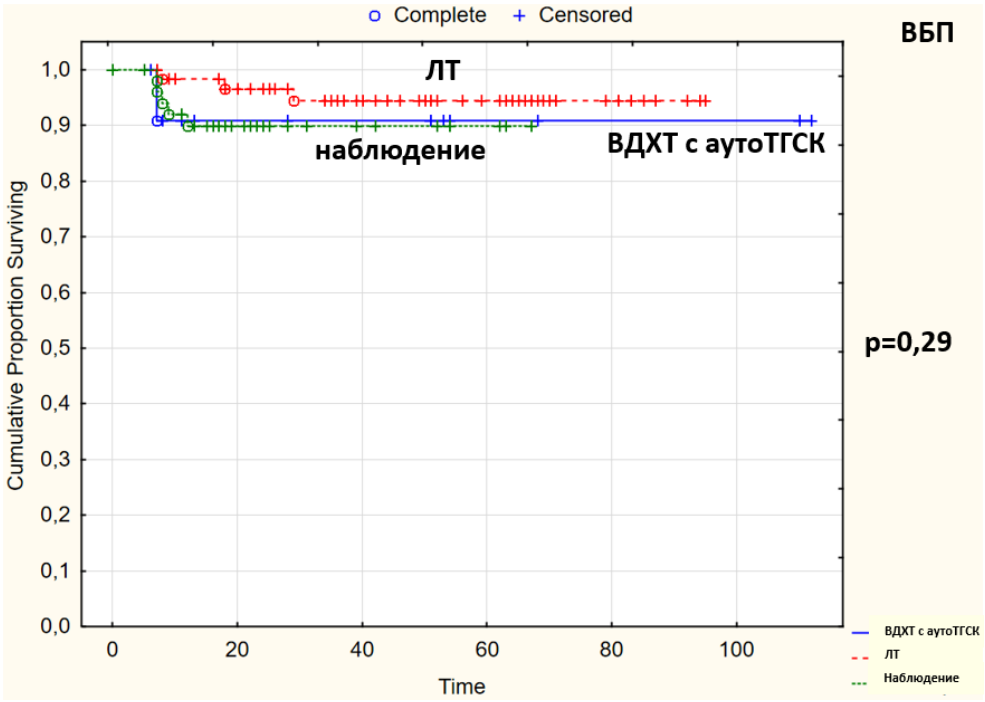


Рисунок 15 – ВБП в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения

3.3.2 Общая выживаемость в группах консолидации у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R

Среди всех 129 пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R было зарегистрировано 6 летальных исходов, ОВ за весь период наблюдения составила 95,4% (рисунок 16).

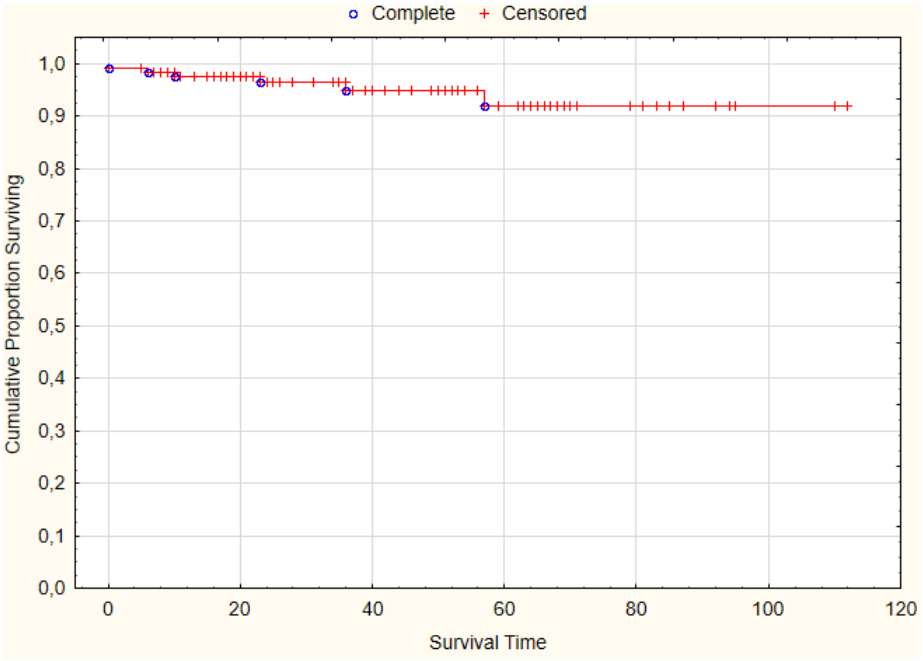


Рисунок 16 – ОВ в общей группе пациентов с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

В группе ВДХТ с аутоТГСК ОВ составила 84,6% (2/13 случая смерти), в группе ЛТ – 96,9% (2/64 случая смерти), в группе наблюдения – 96,2% (2/52 случая смерти), группы значимо различались по показателям ОВ (p=0,023). При попарных сравнениях статистически значимых различий не обнаружено: $p_{ВДХТ/ЛТ}$=0,16, $p_{ВДХТ/наблюдение}$=0,40, $p_{ЛТ/наблюдение}$=0,34 с учетом поправки Холма-Бонферрони (рисунок 17).

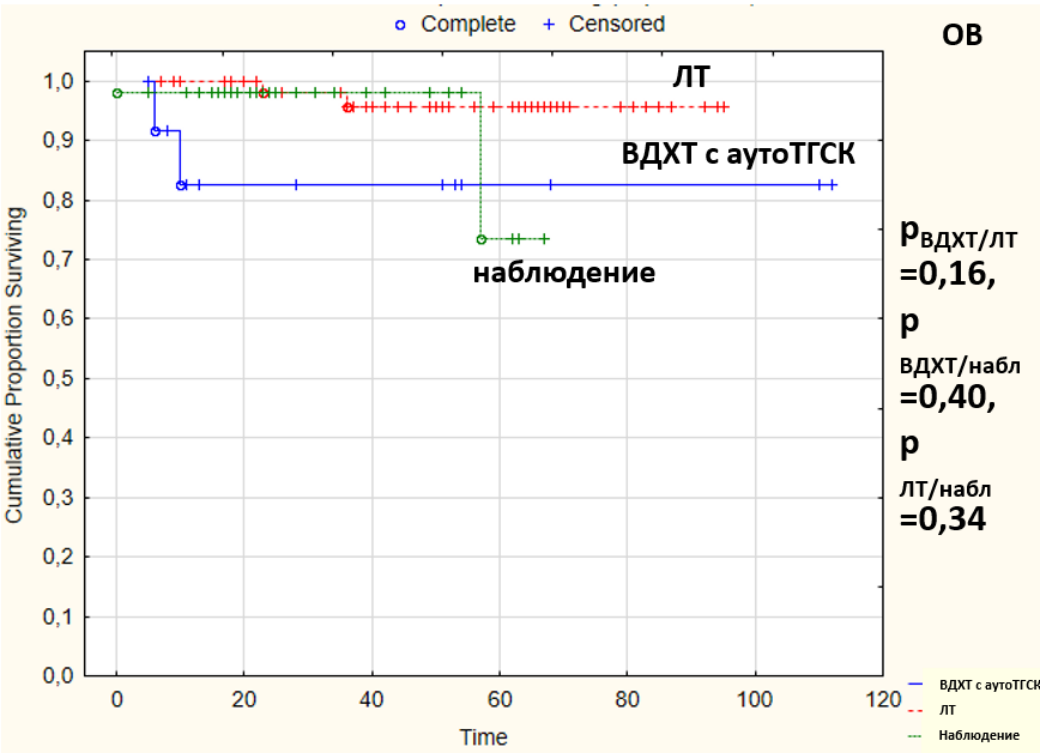


Рисунок 17 – ОВ в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения

Показатели ВБП и ОВ в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения после 6 циклов DA-EPOCH-R приведены в таблице 11.

Таблица 11 – ВБП и ОВ в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения

Исход	ВДХТ с аутоТГСК		ЛТ		Наблюдение		HR (CI 95%)
	Соб. / Всего	% (ДИ 95%)	Соб./ Всего	% (ДИ 95%)	Соб./ Всего	% (ДИ 95%)	
ВБП	1/13	92,3 (69,3; 99,2)	3/64	95,3 (88,0; 98,7)	5/52	90,4 (80,2; 96,2)	Для групп 1 и 3: 1,68 (0,14;20,38)
							Для групп 2 и 3: 0,37 (0,08;1,84)

Продолжение таблицы 11

Исход	ВДХТ с аутоТГСК		ЛТ		Наблюдение		HR (CI 95%)
	Соб. / Всего	% (ДИ 95%)	Соб./ Всего	% (ДИ 95%)	Соб./ Всего	% (ДИ 95%)	
ОВ	2/13	84,6 (59,1; 96,7)	2/64	96,9 (90,4; 99,4)	2/52	96,2 (88,2; 99,2)	Для групп 1 и 3: 11,07 (0,90;136)
							Для групп 2 и 3: 0,33 (0,03;3,28)

3.3.3 Оценка факторов, влияющих на выживаемость, у пациентов с полным и частичным ответом после DA-EPOCH-R

Однофакторный и многофакторный анализ при помощи регрессионной модели Кокса продемонстрировал отсутствие влияние консолидации на ОВ при сравнении групп ВДХТ с аутоТГСК и ЛТ с группой наблюдения поочередно. Из факторов, оказывающих значимое влияние на ОВ при однофакторном анализе, был определен только возраст пациента на момент постановки диагноза, остальные показатели не оказывали значимого влияния на ВБП и ОВ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 12.

При многофакторном анализе ни один из изучаемых факторов ни оказал значимого влияния на ВБП. На ОВ влияние оказал только возраст на момент постановки диагноза: увеличение возраста на 1 год увеличивало риск смерти на 10% (95% ДИ 1,02-1,18; p=0,014). Вид консолидации и глубина противоопухолевого ответа также не оказывали существенного влияния на ВПБ (p=0,285; p=0,681) и ОВ (p=0,066; p=0,800).

Таблица 12 – Результаты однофакторного анализа влияния факторов на ВБП и ОВ в группе с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

Фактор	ВБП		ОВ	
	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)
Консолидация				
ВДХТ с аутоТГСК vs наблюдение	0,881	0,85 (0,10-7,34)	0,268	3,09 (0,42-22,64)
ЛТ vs наблюдение	0,204	0,39 (0,09-1,67)	0,453	0,46 (0,06-3,50)
Пол	0,240	2,57 (0,53-12,35)	0,581	0,64 (0,13-3,18)
Возраст	0,188	1,04 (0,98-1,11)	**0,014**	1,10 (1,02-1,18)
Ki-67	0,968	0,97 (0,999-1,06)	0,415	0,97 (0,92-1,04)
CD30	0,871	1,19 (0,15-9,51)	0,529	1,27 (0,18-8,74)
Стадия	0,514	1,25 (0,64-2,46)	0,093	2,14 (0,88-5,21)
B-симптомы	0,323	2,21 (0,46-10,65)	0,706	1,39 (0,25-7,65)
IPI	0,507	1,21 (0,69-2,10)	0,224	1,53 (0,77-3,05)
Bulky	0,155	0,37 (0,09-1,47)	0,090	0,243 (0,05-1,25)
Эффузия в плевральные полости	0,346	0,51 (0,13-2,06)	0,35	2,25 (0,41-12,36)
Эффузия в перикард	0,726	0,78 (0,20-3,12)	0,598	1,54 (0,31-7,63)
ЛДГ	0,334	2,79 (0,35-22,35)	0,526	2,01 (0,23-17,45)
СРБ	0,465	1,004 (0,994-1,01)	0,403	1,01 (0,99-1,02)
Время от постановки диагноза до начала ХТ (дни)	0,514	1,03 (0,95-1,11)	0,220	1,06 (0,97-1,16)
Ответ после ИХТ (ЧО vs ПО)	0,884	1,12 (0,23-5,42)	0,892	0,862 (0,10-7,41)
Эскалация доз DA-EPOCH-R	0,055	0,22 (0,05-1,04)	0,192	0,012 (0,00002-9,20)

С целью демонстрации отсутствия влияния глубины противоопухолевого ответа на показатели выживаемости после 6 циклов DA-EPOCH-R, 129 пациентов были разделены на две группы: ПО (n=102) и ЧО (n=27). ВБП в группе ПО составила 93,1% (7/102 случаев рецидивов), в группе ЧО – 92,6% (2/27 случая рецидива), статистически значимой разницы получено не было (p=0,88, рисунок 18).

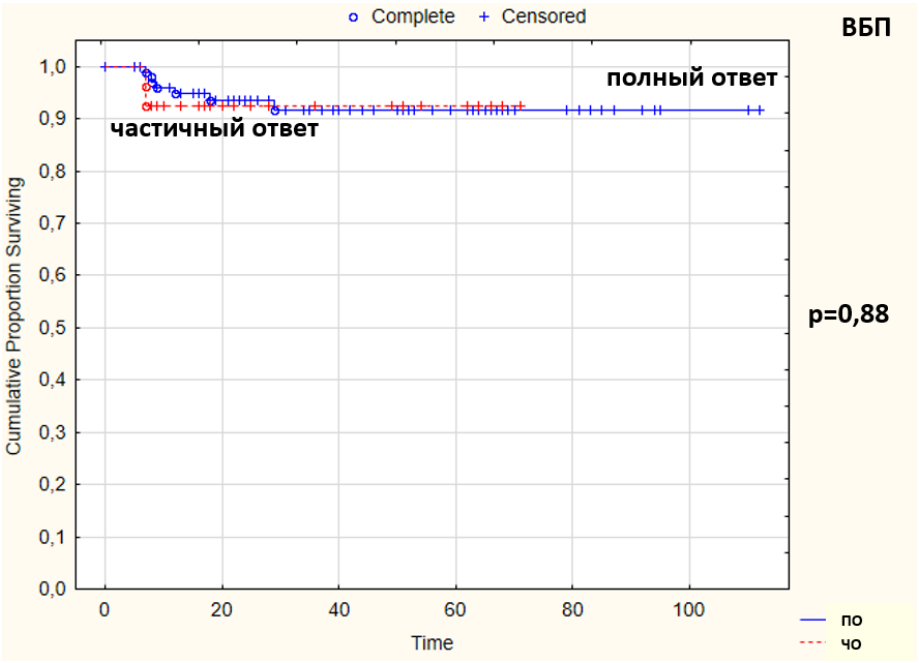


Рисунок 18 – ВБП в группах с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

Аналогичные результаты были получены при анализе общей выживаемости: ОВ в группе ПО составила 95,1% (5/102 случаев смерти), в группе ЧО – 96,3% (1/27 случай смерти) (p=0,90, рисунок 19).

По причине малого количества событий (рецидивов и смертей) в группах, для более детального анализа все случаи рецидивов лимфомы и летальных исходов можно визуализировать в зависимости от вида консолидации и глубины противоопухолевого ответа.

На рисунке 20 наглядно продемонстрировано, что наступление рецидива заболевания или летального исхода, обусловленного рецидивом лимфомы,

токсичностью проведенного лечения (сепсис после ВДХТ с аутоТКМ) или сопутствующей патологией (острый инфаркт миокарда (ОИМ)), у пациентов после 6 циклов DA-EPOCH-R, не зависело от вида консолидации и глубины противоопухолевого ответа.

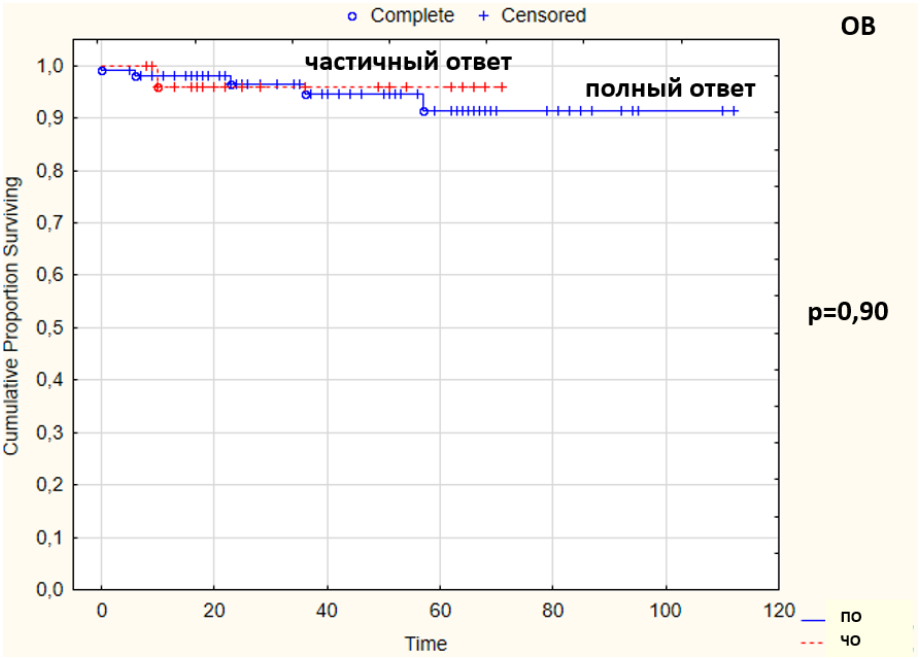


Рисунок 19 – ОВ в группах с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

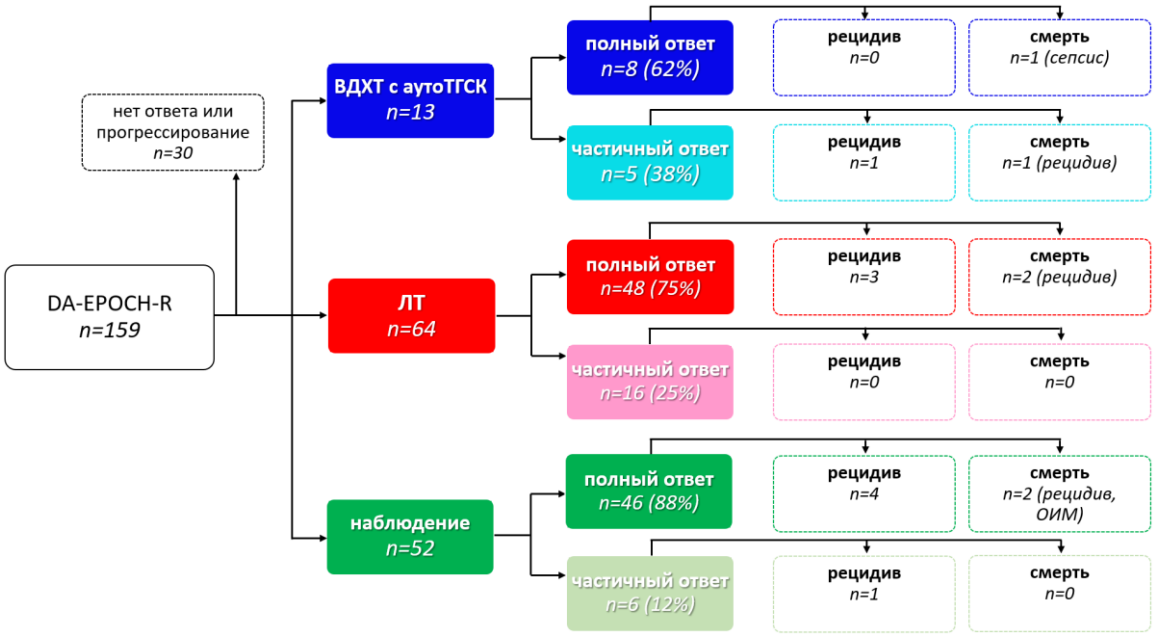


Рисунок 20 – Исходы в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения

3.4 Токсичность программ первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Токсичность изучаемых программ терапии оценивалась в соответствии со шкалой токсичности по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events 5 версии (CTCAE v5.0) [15].

Токсичность противоопухолевых препаратов в режимах DA-EPOCH-R и R-CHOP, ВДХТ с аутоТГСК и токсичность ЛТ оценивалась по частоте возникновения гематологических и инфекционных осложнений, лабораторных отклонений (например, цитолитический синдром, нефротоксичность и т.д.), а также других редких нежелательных явлений.

Трансфузии компонентов крови проводились по следующим показаниям: трансфузия эритроцитарной взвеси при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л и/или наличии анемического синдрома, трансфузия тромбоконцентрата при тромбоцитопении менее 10×10^9/л и/или наличии геморрагического синдрома.

3.4.1 Гематологическая токсичность режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

При оценке гематологической токсичности, в качестве самого частого нежелательного явления была зарегистрирована нейтропения 3 и 4 степени (уровень нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л – агранулоцитоз). Частота агранулоцитоза была значимо выше в группе DA-EPOCH-R (114/159 пациентов, 72%), чем в группе R-CHOP (3/21 пациентов, 14%) ($p<0{,}0001$). В группе DA-EPOCH-R нейтропения 3 и 4 степени являлась осложнением только одного из 6 циклов ИХТ у 44/114 пациентов (39%), двух циклов – 36/114 пациентов (31%), трех – 11/114 пациентов (10%), четырех – 12/114 пациентов (11%), пяти – 5/114 пациентов (4%), у 6/114 пациентов (5%) агранулоцитозом осложнился каждый циклов ИХТ DA-EPOCH-R. Максимальная продолжительность агранулоцитоза также была вариабельной: 1

день – у 25/114 пациентов (22%), 2 дня – у 26/114 пациентов (23%), 3 дня – у 31/114 пациентов (27%), 4 дня – у 20/114 пациентов (17%), 5 дней – у 8/114 пациентов (7%), 6 дней – у 3/114 пациентов (3%), 7 дней – у 1/114 пациентов (1%).

Тромбоцитопения 4 степени была зарегистрирована у 2/159 пациентов (1%) в группе DA-EPOCH-R, при этом трансфузия тромбоконцентрата в обоих случаях не потребовалась, в группе R-CHOP случаев тяжелой тромбоцитопении не отмечено (0%) (p=1,0).

Анемия 4 степени отмечалась у 15/159 пациентов (9%), получивших DA-EPOCH-R, и не была зарегистрирована у пациентов в группе R-CHOP (0%) (p=0,23). У всех 15 пациентов в группе DA-EPOCH-R выполнялась трансфузия эритроцитарной взвеси. Гематологическая токсичность режимов ИХТ DA-EPOCH-R и R-CHOP представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Гематологическая токсичность режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Показатель	DA-EPOCH-R (n=159)	R-CHOP (n=21)	p
Агранулоцитоз, n (%)	114 (72)	3(14)	**<0,0001**
Тромбоцитопения 4 степени, n (%)	2 (1)	0 (0)	1,0
Анемия 4 степени, n (%)	15 (9)	0 (0)	0,23

3.4.2 Инфекционные осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Частота развития инфекционных осложнений была также выше в группе DA-EPOCH-R, чем в группе R-CHOP.

Фебрильная нейтропения (ФН) была зарегистрирована у 40/159 пациентов (25%), получивших DA-EPOCH-R и у 1/21 (5%) в группе R-CHOP (p=0,0491). Из 40 случаев ФН в группе DA-EPOCH-R, 30 случаев (75%) – осложнение только

одного цикла ИХТ, 7 случаев (18%) – двух циклов ИХТ, 2 случая (5%) – трех циклов ИХТ и в 1 случае (2%) ФН развилась после четырех из 6 проведенных циклов ИХТ.

Пневмония отмечалась у 25/159 пациентов (16%), получивших DA-EPOCH-R в сравнении с 1/21 пациентом (5%) в группе R-CHOP (p=0,32). У 2 из 25 пациентов с пневмонией в группе DA-EPOCH-R (8%) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких. Все случаи пневмонии были успешно вылечены противомикробной терапией в условиях отделения гематологии и не сопровождались дыхательной недостаточностью. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также искусственная вентиляция легких не требовались.

Энтероколит был зарегистрирован у 5/159 пациентов (3%), получивших DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев энтероколита не отмечено (0%) (p=1,0).

Сепсис развился у 3/159 пациентов (2%), получивших DA-EPOCH-R. Перевод в ОРИТ и назначение вазопрессорной поддержки потребовались 1 пациенту. Только у 1 пациента был идентифицирован возбудитель сепсиса методом микробиологического исследования крови – Klebsiella pneumoniae. У всех трех пациентов сепсис разрешился на фоне противомикробной терапии. У пациентов, получавших R-CHOP случаев сепсиса не зарегистрировано (0%) (p=1,0).

Инфекционные осложнения режимов ИХТ DA-EPOCH-R и R-CHOP представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Инфекционные осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Показатель	DA-EPOCH-R (n=159)	R-CHOP (n=21)	p
Фебрильная нейтропения, n (%)	40 (25)	1 (5)	**0,0491**
Пневмония, n (%)	25 (16)	1 (5)	0,32
Энтероколит, n (%)	5 (3)	0 (0)	1,0
Сепсис, n (%)	3 (2)	0 (0)	1,0

3.4.3 Другие осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Стоматит 2-3 степени был зарегистрирован у 17/159 пациентов (11%), получивших DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев стоматита не было (0%) (p=0,23).

Гепатотоксичность в виде повышение уровня АЛТ и АСТ была зарегистрирована у 6/159 пациентов (4%) в группе DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP гепатотоксичность не отмечена (0%) (p=1,0). Из 6 пациентов у 1 пациента была гепатотоксичность 2 степени, у 5 пациентов – 3 степени. Все случаи разрешились на фоне проводимой инфузионной терапии и не требовали задержки начала очередного цикла ИХТ и коррекции доз химиопрепаратов.

Случаев нефротоксичности в обеих группах зарегистрировано не было.

Периферическая сенсорная нейропатия 2-3 степени отмечалась у 35/159 пациентов (22%), получивших DA-EPOCH-R, в сравнении с 2/21 пациентами (10%) в группе R-CHOP (p=0,26). Моторная нейропатия не была зарегистрирована в обеих группах. Винкристин-индуцированный парез кишки, как проявление вегетативной нейропатии, развился у 7/159 пациентов (4%) в группе DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев пареза кишки не зарегистрировано (0%) (p=1,0).

У двух пациентов на фоне ИХТ DA-EPOCH-R развился пароксизм фибрилляции предсердий. Случаев кардиотоксичности в виде снижения ФВЛЖ не было зарегистрировано ни в одной из групп.

Другие осложнения режимов ИХТ DA-EPOCH-R и R-CHOP представлены в таблице 15.

Необходимо отметить, что отсутствие статистически значимой разницы между группами DA-EPOCH-R и R-CHOP при сравнении различных показателей токсичности в большей степени обусловлено малым количеством пациентов в группе R-CHOP.

Таблица 15 – Другие осложнения режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP

Показатель	DA-EPOCH-R (n=159)	R-CHOP (n=21)	p
Стоматит 2-3 степени, n (%)	17 (11)	0 (0)	0,23
Гепатотоксичность, n (%)	6 (4)	0 (0)	1,0
Периферическая сенсорная нейропатия 2-3 степени, n (%)	35 (22)	2 (10)	0,26
Винкристин-индуцированный парез кишки, n (%)	7 (4)	0 (0)	1,0

3.4.4 Токсичность высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

У всех пациентов после ВДХТ развилась гематологическая токсичность: агранулоцитоз и тромбоцитопения 4 степени с необходимостью трансфузий тромбоконцентрата были зарегистрированы у 13/13 пациентов (100%). Медиана количества дней агранулоцитоза составила 8 дней (5-10). Анемия 4 степени с необходимостью трансфузий эритроцитарной взвеси отмечалась у 8/13 пациентов (62%).

У 5/13 пациентов развился мукозит: у 3 пациентов стоматит 3 степени, у 2 пациентов – стоматит и фарингит 3 степени. Все случаи мукозита требовали назначения противоболевой терапии трамадолом.

Инфекционные осложнения после ВДХТ с аутоТГСК развились у 10/13 пациентов (77%): у 3 была зарегистрирована ФН, у 4 – энтероколит (2 случая клостридиального колита), у 5 – пневмония. Один случай пневмонии осложнился сепсисом, пациент умер от полиорганной недостаточности.

3.4.5 Токсичность лучевой терапии

В качестве побочных эффектов ЛТ были зарегистрированы эзофагит 1-2 степени у 3/64 пациентов (5%) и дерматит 1-2 степени у 4/64 пациентов (6%). Случаев пульмонита, плеврита, перикардита и сердечной недостаточности зарегистрировано не было.

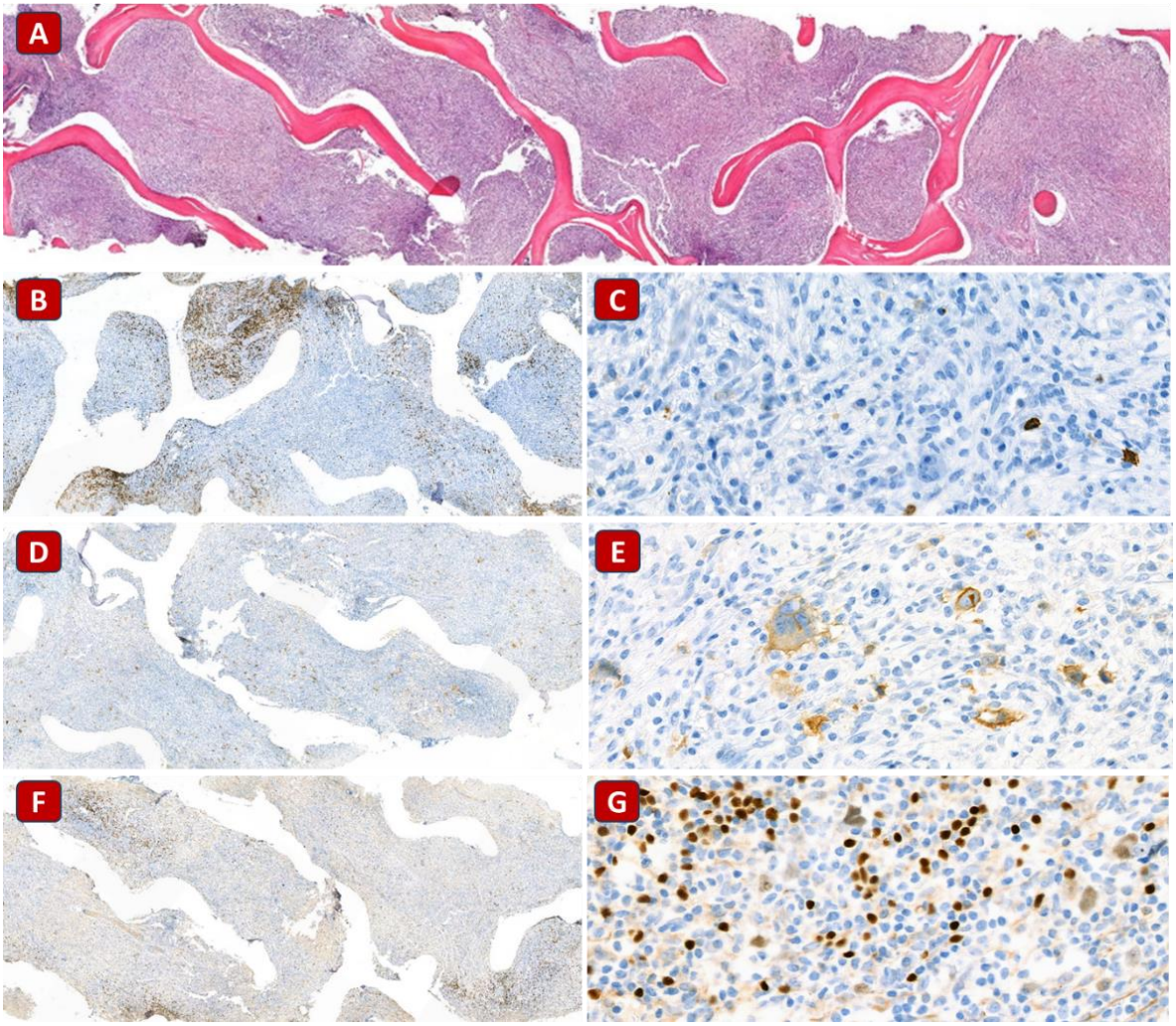
3.5 Опыт применения брентуксимаба ведотина в первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы: клинические наблюдения

Добавление брентуксимаба ведотина к терапии первой линии ПМВКЛ может повысить эффективность лечения, что было продемонстрировано в исследовании 2021 года под руководством J. Svoboda [12]. В условиях отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России двум пациенткам с CD30+ ПМВКЛ была проведена первая линия терапии по схеме EPCH-BV-R (этопозид, преднизолон, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб с пролонгированной инфузией химиопрепаратов в комбинации с брентуксимабом ведотином вместо винкристина). Данная схема продемонстрировала приемлемый уровень токсичности и высокую эффективность в лечении ПМВКЛ.

3.5.1 Клиническое наблюдение № 1.
Редкий случай дискордантной синхронной первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина

Пациентка Х., 43 лет, с октября 2023 года заметила боль в пояснице, стала сильно потеть по ночам, обращалась к неврологу, симптоматическая терапия была неэффективной. В январе 2024 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника. В теле L3 позвонка выявлены участки деструкции с мягкотканным компонентом и перифокальным уплотнением костной структуры. В марте 2024 г. в городском стационаре Санкт-Петербурга была выполнена трепанобиопсия тела L3 позвонка. По гистологическому анализу биоптата в лаборатории стационара был поставлен диагноз остеомиелит, пациентка получала комбинированную антибактериальную терапию, без эффекта. На повторной МРТ в июне 2024 г. выявлено прогрессирование деструктивных изменений в L3 позвонке, аналогичные изменения появились в Th8 позвонке и правой боковой массе крестца.

В июле 2024 г. боль в спине заметно усилилась, пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, была повторно выполнена трепанобиопсия L3 позвонка с КТ-навигацией. Гистологический анализ в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: биоптаты представлены столбиками костной ткани с инфильтратом в межбалочных пространствах, образованным малыми лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофильными гранулоцитами, на фоне которого поодиночке расположены укрупненные клетки с чертами клеток Ходжкина. Диагностические клетки CD30, PAX5 позитивны и CD5, CD20 негативны. Гистологическое заключение: классическая лимфома Ходжкина с поражением L3 позвонка (рисунок 21).

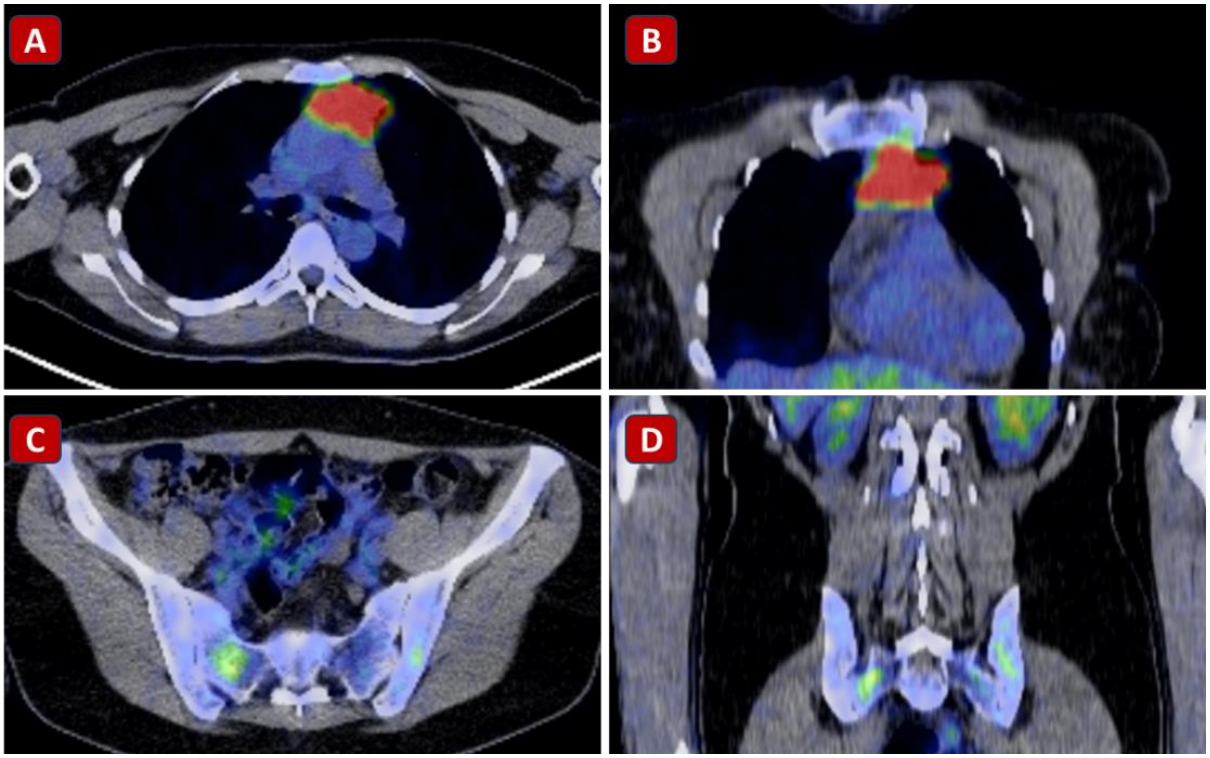


A – окраска гематоксилином и эозином;
B, C – крупные клетки с чертами клеток Ходжкина и Рид-Штернберга CD20-негативные;
D, E – CD30-позитивные; F, G – PAX-5 -позитивные.

Рисунок 21 – Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата L3 позвонка

В августе 2024 г. выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Максимальная степень накопления радиофармпрепарата (SUVmax) медиастинального пула крови 2,80, печени 4,10. В переднем средостении было обнаружено метаболически активное неоднородное новообразование размерами 51×29×36 мм, SUVmax 23,73 (5 по Deauville), распространяющееся на верхнюю долю левого лёгкого, прилежащее к аорте, легочному стволу, с распространением на левую плечеголовную вену. Также обнаружены увеличенные правые превертебральные лимфоузлы до 23×9 мм,

SUVmax 4,50 (4 по Deauville). В костях скелета участки деструктивных изменений с перифокальным уплотнением костной ткани: в правой боковой массе крестца 18×17 мм, SUVmax 4,34 (4 по Deauville); в теле L3 позвонка 19×15 мм, на фоне постбиопсийных изменений, SUVmax 4,04 (3 по Deauville); в теле Th8 позвонка 11×10 мм, SUVmax 4,19 (4 по Deauville) (рисунок 22).

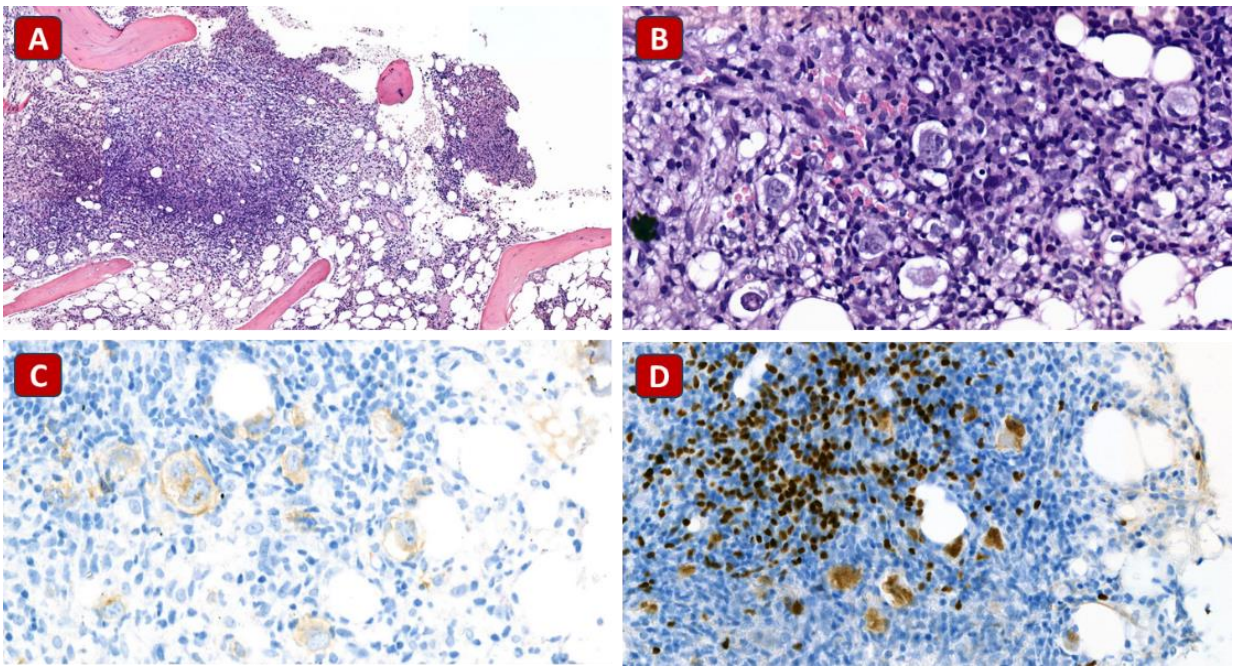


A, B – новообразование в переднем верхнем средостении, 5 по Deauville;
C, D – очаг повышенного накопления ФДГ в правой боковой массе крестца, 4 по Deauville.

Рисунок 22 – ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до начала противоопухолевой терапии

Выполнена билатеральная биопсия костного мозга из подвздошных костей. По гистологическому анализу трепанобиоптатов в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: в костномозговых полостях нормоклеточный трехростковый костный мозг, без дефицита созревания, с правильным соотношением ростков гемопоэза, фокусами фиброза со смешанноклеточной воспалительной инфильтрацией с крупными клетками по типу Ходжкина и Рид-Штернберга, поля фиброза занимают около 25% площади костномозговых полостей. CD30, PAX5 позитивны в диагностических клетках. Гистологическое

заключение: поражение костного мозга при классической лимфоме Ходжкина (рисунок 23).



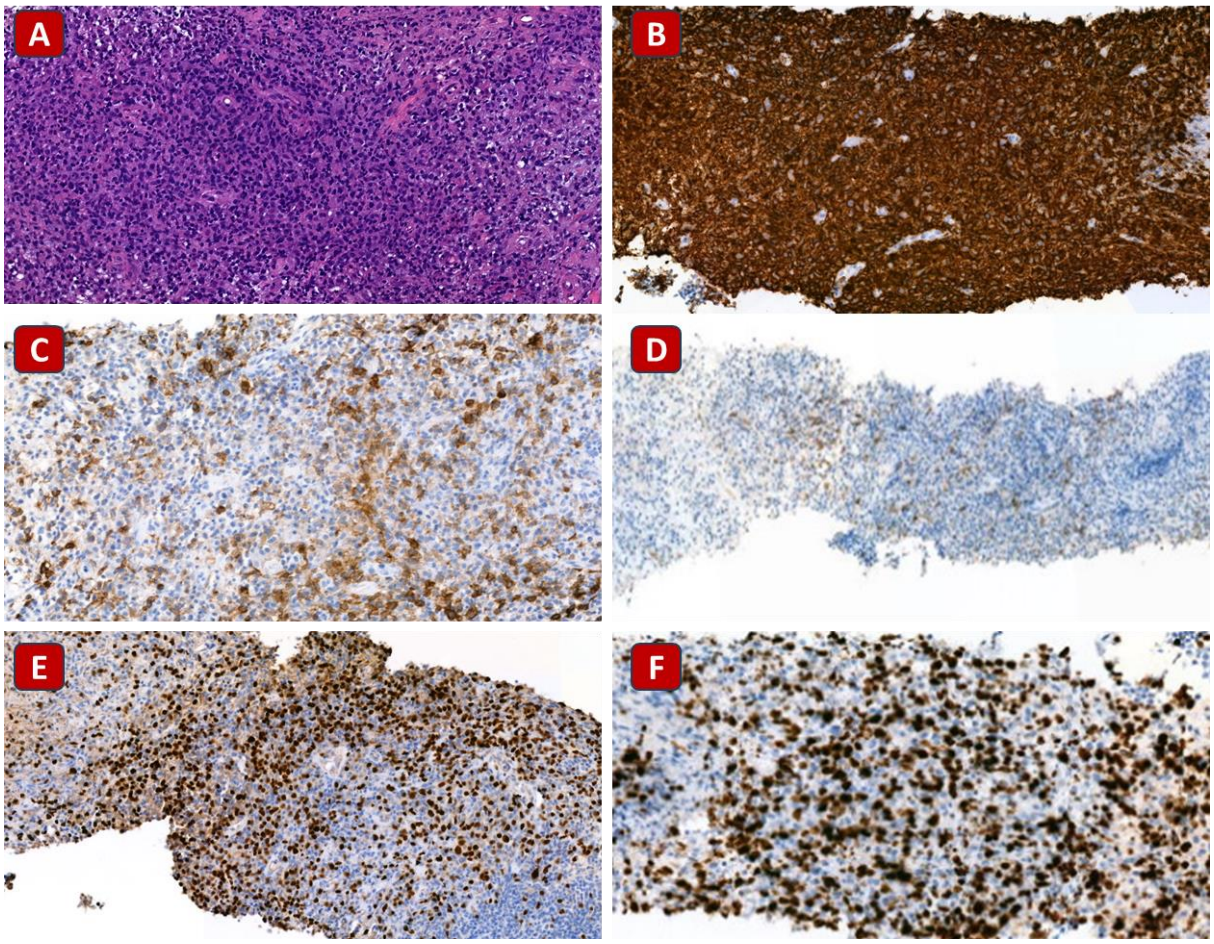
A – окраска гематоксилином и эозином; B – крупные лакунарные клетки;
C – крупные клетки с чертами клеток Ходжкина CD30-позитивные; D – PAX-5-позитивные.

Рисунок 23 – Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга

Также была выполнена трепанобиопсия новообразования средостения с КТ-навигацией. Гистологический анализ трепанобиоптатов в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: столбики фиброзной ткани с очаговым инфильтратом из крупных лимфоидных клеток с широкой светло-эозинофильной цитоплазмой и округлыми ядрами с эксцентрично расположенным ядрышком. Опухолевые клетки CD20, CD30, PAX5 (ярко) позитивны, CD23, CD5 негативны, Ki-67 около 50%. Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли наиболее соответствует первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (рисунок 24).

По причине наличия двух различных патоморфологических диагнозов и чрезвычайной редкости синхронных дискордантных лимфом, гистологические препараты пациентки были отправлены на повторный анализ в референсную

лабораторию патоморфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.



A – окраска гематоксилином и эозином; B – опухолевые клетки CD20-позитивные;
C – CD30-позитивные; D – CD23-негативные;
E – PAX-5- ярко позитивные; F – индекс пролиферации Ki-67 около 50%.

Рисунок 24 – Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов новообразования средостения

Гистологический анализ трепанбиоптатов новообразования средостения: в исследованном материале два фрагмента опухолевой ткани на фоне фиброза. Опухоль представлена тесно сомкнутыми лимфоидными клетками крупного и среднего размера с мелкодисперсным хроматином, эозинофильной цитоплазмой, в некоторых заметно 1 центрально расположенное ядрышко. Встречаются малочисленные одноядерные клетки, напоминающие отдаленно клетки Ходжкина. Заметны патологические митозы, лимфоциты мелкого размера и гистиоциты. При

иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки интенсивно экспрессируют CD20, Pax-5, слабо – CD23 и не экспрессируют CD3, CD15. В небольшой части опухолевых клеток выявлена экспрессия CD30. Гистологическое строение опухоли средостения и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

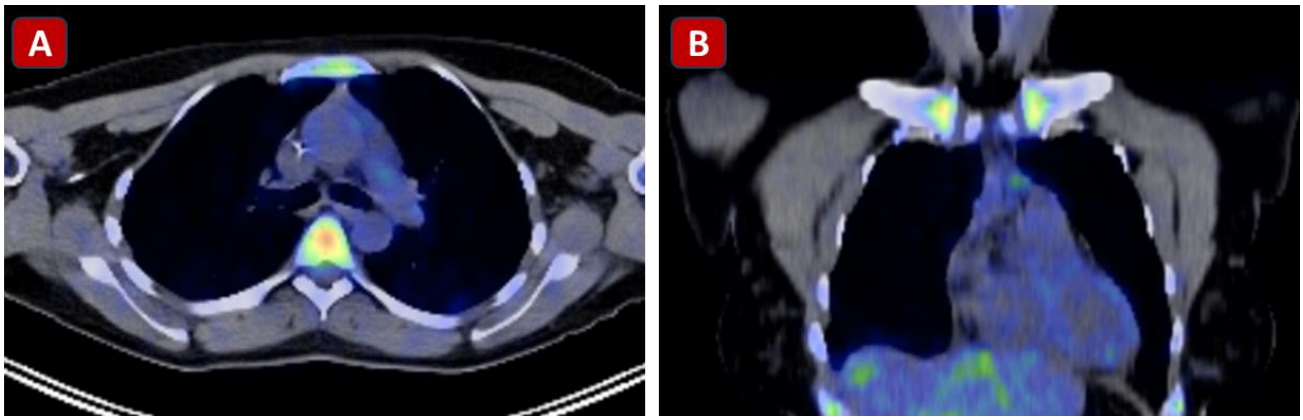
Гистологический анализ трепанобиоптата L3 позвонка: в материале фрагменты губчатой кости, костные балки неравномерной толщины, поверхность балок неровная. Все мозговые ячейки выполнены фиброзной тканью, на фоне которой обнаружены клетки с морфологическими свойствами клеток Рид-Штернберга и Ходжкина. В фиброзной ткани также рассеяны мелкие лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки и эозинофильные гранулоциты. При иммуногистохимическом исследовании в крупных атипичных клетках обнаружена экспрессия CD30, сниженная по сравнению с окружающими лимфоцитами, экспрессия PAX-5 слабая, а экспрессия CD15, CD20, CD45 отсутствует. В большинстве мелких лимфоцитов выявлена экспрессия CD3. Гистологическое заключение: в L3 позвонке картина поражения классической лимфомой Ходжкина.

Перед началом противоопухолевой терапии, в сентябре 2024 г., повторно выполнена КТ всего тела с внутривенным контрастированием: новоообразование средостения увеличилось до 58×46 мм, распространялось на верхнюю долю левого лёгкого, прилежало к аорте, легочному стволу, левой плечеголовной вене, в просвете вены появился тромб 10×8 мм. Превертебральные лимфоузлы увеличились до 24×12 мм. Появились очаги в S6 правого легкого до 7 мм, очаги в печени 9 мм, очаги в селезенке 3 мм.

Учитывая 2 морфологических диагноза – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома и классическая лимфома Ходжкина – решено было провести 6 циклов противоопухолевой химиотерапии по схеме EPCH-R (этопозид, преднизолон, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб с пролонгированной инфузией химиопрепаратов) в комбинации с брентуксимабом ведотином вместо винкристина.

После 1 цикла противоопухолевой терапии у пациентки полностью прекратилась боль в спине и ночная потливость. Каждый цикл терапии осложнялся агранулоцитозом (2-4 дня), стоматитом 2 степени, другой значимой токсичности, в том числе нейтропенической лихорадки и других инфекционных осложнений, не было.

В ноябре 2024 г., после 3 циклов терапии, была выполнена промежуточная ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ: новообразование средостения, а также очаги в легких, печени и селезенке уменьшились на 50%, метаболическая активность всех представительств лимфом снизилась до 1-2 по Deauville (рисунок 25).



А, В – новообразование в переднем верхнем средостении уменьшилось более чем в 2 раза, метаболическая активность снизилась до 2 по Deauville.

Рисунок 25 – Промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после 3 циклов EPCH-BV-R

По окончании лечения, повторно была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ: у пациентки сохранялся полный метаболический ответ, в проекции всех представительств лимфом ФДГ-активность 1-2 по Deauville. Повторная биопсия костного мозга не выявила опухолевых клеток при гистологическом исследовании в пределах трепанобиоптатов.

В результате 6 циклов комбинированной противоопухолевой терапии по схеме EPCH-BV-R была достигнута полная ремиссия ПМВКЛ и кЛХ, симптомы полностью прекратились, пациентка вернулась к повседневной жизни.

Однако на следующем контрольном обследовании через 2 месяца на ПЭТ/КТ был выявлен очаг высокой метаболической активности в теле Th7 позвонка, без изменений структуры, выполнена трепанобиопсия очага с КТ-навигацией. По результатам гистологического анализа трепанобиоптатов в лабораториях патоморфологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова выявлен рецидив классической лимфомы Ходжкина. Пациентке было проведено 2 цикла противорецидивной терапии по схеме DHAP + пембролизумаб. Достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ, который был консолидирован курсом ВДХТ по схеме BeEAM с аутоТГСК.

По результатам контрольного обследования после окончания терапии, а также при наблюдении на протяжении последующего года, данных за рецидив ПМВКЛ или кЛХ не получено.

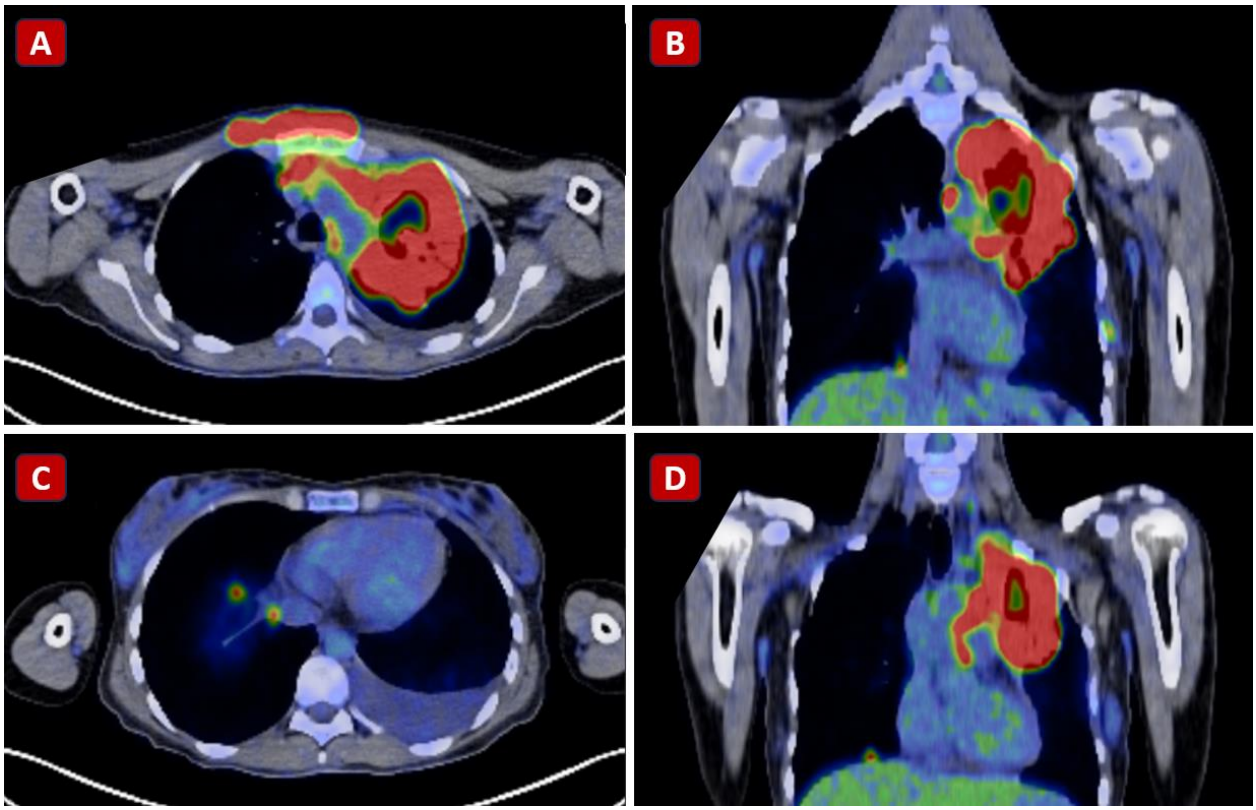
3.5.2 Клиническое наблюдение № 2. Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома IV стадии

Пациентка П., 28 лет, с марта 2024 года отметила появление постоянной усталости и общей слабости, с августа 2024 года появился частый непродуктивный кашель, одышка при обычной физической нагрузке, сильная потливость по ночам. В августе 2024 года была выполнена КТ грудной клетки: выявлено новообразование средостения с полостью распада. Пациентка обратилась в противотуберкулезный диспансер, обследована (фибробронхоскопия с бактериологическим и ПЦР исследованием бронхоальвеолярного лаважа), данных за туберкулез не получено.

В октябре 2024 года с диагностической целью была выполнена видеоторакоскопия слева, биопсия новообразования средостения. Гистологический анализ в референсной лаборатории патоморфологии клиники им.

Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова: в исследованном материале фрагменты опухолевой ткани на фоне фиброза. Опухоль представлена тесно сомкнутыми лимфоидными клетками крупного и среднего размера с мелкодисперсным хроматином, эозинофильной цитоплазмой, в некоторых встречается 1 центрально расположенное ядрышко. Заметны малочисленные одноядерные клетки, напоминающие отдаленно клетки Ходжкина. Обнаружены патологические митозы, лимфоциты мелкого размера и гистиоциты. При иммуногистохимическом исследовании все опухолевые клетки интенсивно экспрессируют CD20, CD79a, Pax-5, Oct-2, большинство опухолевых клеток – CD23, BCL-2 и не экспрессируют CD3, CD5, CD10, CD45. В части опухолевых клеток выявлена выраженная экспрессия CD30, гетерогенная – BCL-6. Экспрессия c-myc выявлена менее чем в 40% клеток. Антиген пролиферативной активности Ki-67 экспрессирован в ядрах примерно 70-80% Гистологическое заключение: гистологическое строение опухоли средостения и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

В ноябре 2024 года пациентка обратилась в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ: SUVmax медиастинального пула крови 1,48, печени 2,44. Выявлено новообразование переднего верхнего средостения с полостью распада размерами 74×89×120 мм, SUVmax 22,58 (5 по Deauville), которое распространялось на левое легкое, мягкие ткани передней грудной стенки, вовлекало легочный ствол, восходящую аорту и дугу, левую плечеголовную вену, левые главный, долевые бронхи. Определялась эффузия в левой плевральной полости 32 мм. Также визуализировались очаги в нижней доле правого легкого размерами 6 мм и 7 мм, SUVmax 5,6 (5 по Deauville) (рисунок 26).



A, B, D – новообразование в переднем верхнем средостении с полостью распада, 5 по Deauville;
C, D – очаги с высокой ФДГ-активностью в нижней доле правого легкого, 5 по Deauville.

Рисунок 26 – ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до начала противоопухолевой терапии

При повторном анализе гистологических препаратов новообразования средостения в лаборатории патоморфологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был подтвержден диагноз ПМВКЛ.

Учитывая IV стадию заболевания, с целью повышения эффективности лечения, было решено провести 6 циклов противоопухолевой терапии по схеме EPCH-BV-R (этопозид, преднизолон, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб с пролонгированной инфузией химиопрепаратов в комбинации с брентуксимабом ведотином вместо винкристина).

После 1 цикла у пациентки прекратились общая слабость, ночная потливость, кашель и одышка. После 2 цикла ИХТ на КТ с внутривенным контрастированием новообразование средостения уменьшилось в 2 раза, дальнейшая редукция определялась на КТ после 4 цикла ИХТ.

Каждый цикл ИХТ осложнялся агранулоцитозом (2-4 дня), стоматитом 2-3 степени, других, в том числе инфекционных осложнений, не было.

На контрольном обследовании после 6 цикла ИХТ у пациентки был констатирован полный метаболический ответ на ПЭТ/КТ: ФДГ-активность новообразования средостения и очагов в правом легком снизилась до 1-2 по Deauville (рисунок 27).

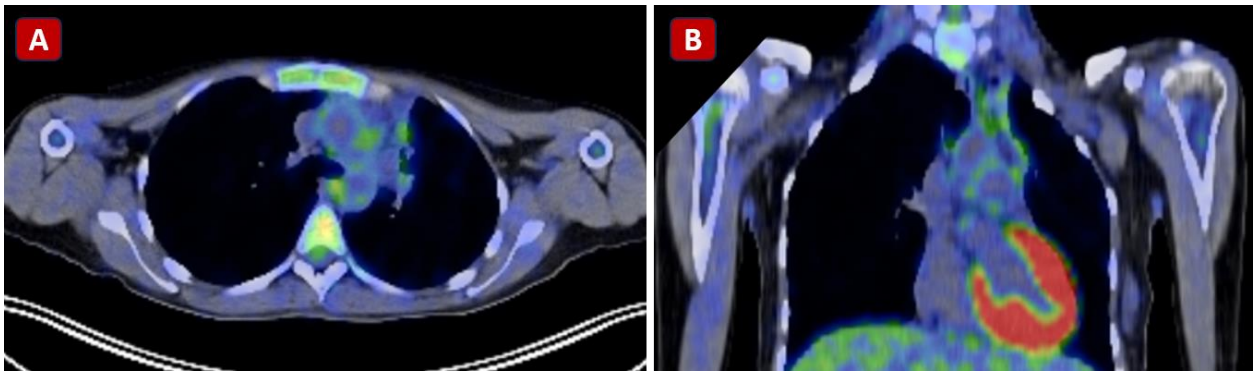


Рисунок 27 – ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после 6 циклов EPCH-BV-R

В результате 6 циклов комбинированной противоопухолевой терапии по схеме EPCH-BV-R была достигнута полная ремиссия ПМВКЛ, которая сохраняется на протяжении 1,5 лет наблюдения.

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность комбинированной с брентуксимабом ведотином ИХТ, а также приемлемый профиль токсичности. Данный подход может быть использован у пациентов с CD30+ ПМВКЛ в определенных клинических ситуациях с целью достижения стойкой ремиссии.

3.6 Алгоритм первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Учитывая доказанную в данном исследовании более высокую эффективность режима ИХТ DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP, режим DA-EPOCH-R (6

циклов) рекомендуется использовать в качестве основного в первой линии терапии ПМВКЛ. В отдельных случаях возможно добавление брентуксимаба ведотина вместо винкристина с целью повышения эффективности лечения у пациентов с CD30+ ПМВКЛ. Также особое внимание необходимо обращать на строгое соблюдение протокола эскалации доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в зависимости от показателей крови на предшествующем цикле ИХТ, поскольку наличие эскалации значимо повышает эффективность терапии, как продемонстрировано в данной работе. Противоопухолевую терапию необходимо начинать как можно раньше от момента верификации диагноза, поскольку более длительное время от постановки диагноза до начала ИХТ является фактором, неблагоприятно влияющим на общую выживаемость пациентов. Контроль противоопухолевого ответа во время терапии рекомендуется проводить по стандартному протоколу – КТ всего тела с внутривенным контрастированием после 2 и 4 циклов ИХТ с целью своевременного обнаружения первично-рефрактерного течения или прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии.

По окончании лечения рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ. В случае достижения полного противоопухолевого ответа (1-3 по Deauville) рекомендовано наблюдение, консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК не требуется. В случае частичного ответа рекомендовано выполнение биопсии из очага с повышенной ФДГ-активностью. При отсутствии жизнеспособной опухоли в пределах биоптата также рекомендовано наблюдение, при наличии – переход на вторую линию терапии. При отсутствии возможности выполнения биопсии (малый размер очага, труднодоступное расположение) рекомендовано рассмотреть наблюдение или лучевую терапию (на усмотрение лечащего врача). В случае отсутствия противоопухолевого ответа или прогрессирования заболевания (5 по Deauville) рекомендовано выполнение биопсии и переход на вторую линию лечения (рисунок 28).

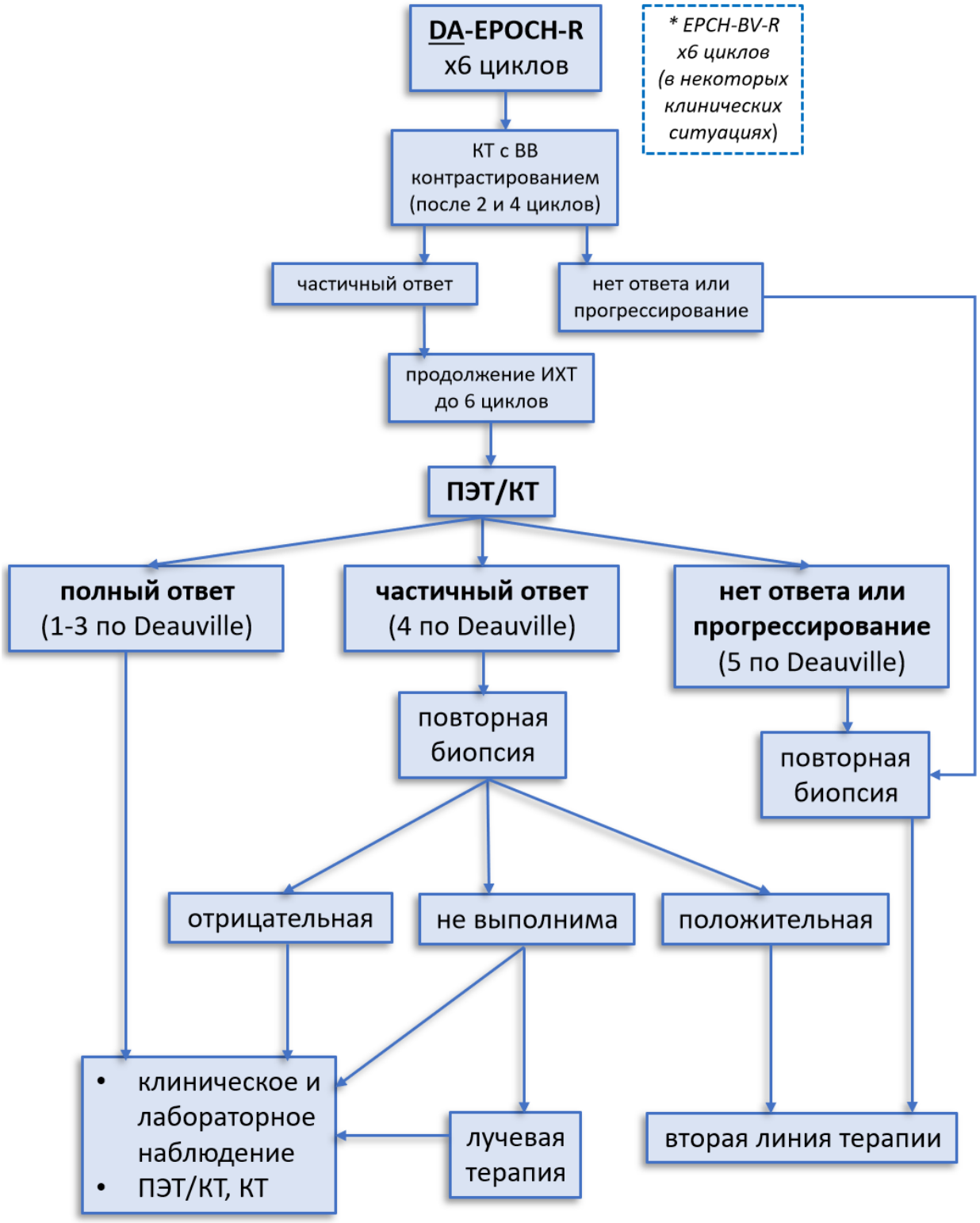


Рисунок 28 – Алгоритм первой линии терапии ПМВКЛ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном одноцентровом ретроспективном исследовании с проспективным включением были проанализированы результаты лечения 180 пациентов с ПМВКЛ в условиях реальной клинической практики, 159 из которых получили 6 циклов DA-EPOCH-R и 21 пациент – 6 циклов R-CHOP. Режим DA-EPOCH-R превзошел R-CHOP как по частоте достижения полных ответов (64,1% против 23,8%, $p_{ПО,Р/П}$=0,0003, $p_{ПО,ЧО}$=0,22, $p_{ЧО,Р/П}$=0,15), так и по ВБП (75,5%, против 23,8%, p=0,0002) и ОВ (89,3% против 61,9%, p=0,0025) за весь период наблюдения. Полученные результаты демонстрируют необходимость использования более интенсивного режима индукционной ИХТ DA-EPOCH-R с целью достижения стойкой полной ремиссии. Важным ограничением сравнительного анализа на данном этапе является количество пациентов в группе R-CHOP. Следует отметить, что в группу R-CHOP были включены пациенты, которые проходили лечение с 2013 по 2016 годы, когда режим DA-EPOCH-R еще не вошел в клиническую практику. Также в данную группу входили пациенты, у которых начало терапии было инициировано в других медицинских учреждениях (1-3 цикла ИХТ), дальнейшая противоопухолевая терапия проводилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также единичные пациенты пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями, которые не являлись кандидатами для более интенсивной терапии. Группы были сбалансированы по основным характеристикам, поэтому сравнение результатов терапии является обоснованным, несмотря на различия в количестве включенных пациентов.

Результаты регрессионного анализа для всей когорты пациентов продемонстрировали негативное влияние на ВБП терапии по схеме R-CHOP в сравнении с DA-EPOCH-R, а также стадии заболевания. На ОВ негативно влияли более старший возраст пациента на момент постановки диагноза, время от постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии, а также прогрессирующее течение заболевания.

В клинических исследованиях не изучалось влияние эскалации доз химиопрепаратов в режиме DA-EPOCH-R на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ПМВКЛ. В данной работе наличие эскалации доз доксорубицина, этопозида и циклофосфамида у пациентов в группе DA-EPOCH-R значимо влияло на частоту достижения полных ответов (p=0,026), на ВБП (p=0,0014) и ОВ (p=0,00092). Влияние эскалации доз было подтверждено регрессионным анализом, в котором наличие эскалации являлось единственным фактором, статистически значимо связанным с более высокими показателями ВБП и ОВ.

Влияние глубины противоопухолевого ответа на долгосрочные результаты лечения после ИХТ DA-EPOCH-R также остается спорным. В данном исследовании разницы в ВБП между группами полного и частичного ответа не было (p=0,767). При сравнении ОВ, пациенты с прогрессированием заболевания продемонстрировали значимо меньшие показатели ОВ, чем пациенты с полным и частичным ответом (63,3% против 95,1% и 96,3%, соответственно, p<0,0001). При этом разницы между группой полного и частичного ответа также обнаружено не было (p=0,785). Этот анализ демонстрирует, что пациенты с частичным ответом после DA-EPOCH-R (4 по Deauville) не отличаются от пациентов с полным ответом (1-3 по Deauville) по показателям выживаемости и значимо отличаются от пациентов с отсутствием ответа по ПЭТ/КТ (5 по Deauville). Это подтверждает низкую положительную прогностическую ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по окончании ИХТ и ограничивает ее использование в качестве дифференциально-диагностического метода при ПЭТ-положительном результате.

Результаты оценки токсичности исследуемых режимов ИХТ соответствуют литературным данным: гематологическая токсичность, в частности, частота развития нейтропении 3-4 степени, была статистически значимо выше в группе DA-EPOCH-R по сравнению с R-CHOP (72% против 14%, p<0,0001). Частота развития фебрильной нейтропении также была выше в группе DA-EPOCH-R, чем в группе R-CHOP (25% против 5%, p=0,0491). Различия в частоте других нежелательных явлений были статистически не значимыми, однако это, вероятно

связано с малым количеством пациентов в группе R-CHOP. Летальных исходов, вызванных токсичностью терапии, в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP не было. Несмотря на более высокую частоту нежелательных явлений в группе DA-EPOCH-R, данный режим является предпочтительным по причине его значительно более высокой эффективности по сравнению с R-CHOP.

Консолидация противоопухолевого ответа остается одним из основных нерешенных вопросов первой линии терапии ПМВКЛ. Место ЛТ в лечении ПМВКЛ также остается неопределенным. Исследование IELSG37 продемонстрировало отсутствие влияния ЛТ на ВПБ и ОВ у пациентов с ПО после ритуксимаб- и антрациклинсодержащей ИХТ, однако необходимость консолидации в случае ЧО по результатам ПЭТ/КТ остается спорной [53]. ВДХТ с аутоТГСК с целью консолидация противоопухолевого ответа при ПМВКЛ изучалась в нескольких малочисленных ретроспективных анализах [7, 9]. Было продемонстрировано преимущество в ВБП и ОВ в группе ВДХТ с аутоТГСК по сравнению с группой наблюдения и ЛТ после R-CHOP: в группах R-CHOP+ЛТ и R-CHOP не было статистически значимой разницы в 5-летней ВБП (65% против 62% (p=0,068)) и ОВ (67% против 57%, p=0,053), в то время как в группе R-CHOP+ ВДХТ с аутоТГСК показатели 5-летней ВБП и ОВ составили 94% и 100% соответственно [7]. В данном исследовании консолидация полного и частичного противоопухолевого ответа после 6 циклов DA-EPOCH-R при помощи ЛТ или ВДХТ с аутоТКМ не оказала значимого влияния на ВБП и ОВ, что было подтверждено результатами многофакторного анализа. Распределение пациентов по глубине противоопухолевого ответа в группы консолидации было неравномерным и происходило в соответствии с существующими стандартами терапии на момент лечения пациентов. В 2013-2016 гг, по причине того, что ПМВКЛ относилась к высокоагрессивным лимфомам из группы ДВКЛ, особенно при распространенных стадиях заболевания, противоопухолевый ответ консолидировали ВДХТ с аутоТГСК. ЛТ назначалась в качестве консолидации полного ответа (1-3 по Deauville), а также была преимущественной у пациентов с частичным противоопухолевым ответом (4 по Deauville).

Токсичность ВДХТ с аутоТГСК была ожидаемо высокой: частота развития нейтропении 3-4 степени и тромбоцитопении 4 степени составила 100%, инфекционные осложнения возникли у 77% пациентов, был зарегистрирован 1 летальный исход пациента с пневмонией, осложненной сепсисом. По причине отсутствия значимого влияния ВДХТ с аутоТГСК на выживаемость пациентов, а также его высокой токсичности, данный режим не рекомендуется в качестве консолидации полного и частичного противоопухолевого ответа у пациентов после DA-EPOCH-R.

Точно определить наличие жизнеспособной опухолевой ткани позволяет только гистологический анализ биоптата резидуальных масс в средостении. Пациенты с частичным ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R также были неравномерно распределены в зависимости от наличия выполненной биопсии: в группе наблюдения биопсию удалось выполнить 5/6 пациентов с ЧО, в группе ЛТ – 3/16 пациентов, а в группе ВДХТ с аутоТГСК биопсия не выполнялась. Во всех случаях при выполнении биопсии в группе частичного ответа не было обнаружено жизнеспособной опухолевой ткани. Несбалансированность групп по количеству доказанных гистологически негативных случаев была обусловлена технической невозможностью выполнения биопсии по причине малого размера или труднодоступной локализации остаточных масс с умеренной ФДГ-активностью. По этой причине, отсутствие статистически значимой разницы в ВБП и ОВ в группах может объясняться как истинным отсутствием влияния глубины ответа на долгосрочные результаты лечения, так и нивелированием влияния частичного ответа посредством консолидации. В данном исследовании результаты многофакторного анализа, включающего в том числе показатели глубины противоопухолевого ответа и тип консолидации, не продемонстрировали существенного влияния данных факторов на ВБП и ОВ.

Перспективными направлениями первой линии терапии является включение иммуноконъюгатов и ингибиторов иммунных контрольных точек в стандартные протоколы лечения. На примере двух пациенток в данной работе была продемонстрирована высокая эффективность и приемлемая токсичность режима

EPCH-BV-R (этопозид, преднизолон, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб с пролонгированной инфузией химиопрепаратов в комбинации с брентуксимабом ведотином вместо винкристина) в качестве альтернативного подхода в некоторых клинических ситуациях.

Учитывая редкую встречаемость ПМВКЛ, данное исследование представляется большую клиническую ценность и демонстрирует результаты первой линии терапии ПМВКЛ в стандартных наиболее часто используемых режимах в условиях реальной клинической практики. Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер, отличие исследуемых групп по количеству включенных пациентов. Малое количество пациентов в группе R-CHOP не позволяет однозначно оценить токсичность данного режима в сравнении с DA-EPOCH-R. Неравномерное распределение пациентов в группы консолидации и наблюдения после DA-EPOCH-R по глубине противоопухолевого ответа и количеству выполненных биопсий не позволяет однозначно говорить об отсутствии необходимости ЛТ у пациентов с частичным ответом, у которых выполнение биопсии было технически невозможным.

ВЫВОДЫ

1. Иммунохимиотерапия в режиме DA-EPOCH-R является более эффективной, чем в режиме R-CHOP:

а) частота достижения общего ответа 81,1% против 42,9%, частота достижения полного ответа 64,1% против 23,8% (p=0,0003);

б) выживаемость без прогрессирования: 75,5% против 23,8% (p=0,0002);

в) общая выживаемость: 89,3% против 61,9% (p=0,0025).

2. Консолидация полного и частичного противоопухолевого ответа высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток или лучевой терапией после иммунохимиотерапии DA-EPOCH-R не повышает эффективность лечения по сравнению с группой наблюдения:

а) выживаемость без прогрессирования: 92,3% против 95,3% и 90,4% (p=0,29);

б) общая выживаемость: 84,6% против 96,9% и 96,2% (p=0,023, при многофакторном анализе p=0,066).

3. При терапии в режиме DA-EPOCH-R частота нейтропении 3-4 степени была выше, чем в группе R-CHOP: 72% против 14% (p<0,0001). Частота фебрильной нейтропении была выше в группе DA-EPOCH-R по сравнению с R-CHOP: 25% против 5% (p=0,0491). При высокодозной химиотерапии частота нейтропении 3-4 степени и тромбоцитопении 4 степени составила 100%, инфекционные осложнения возникли у 77% пациентов. При лучевой терапии частота эзофагита 1-2 степени составила 5%, дерматита 1-2 степени 6%.

4. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза:

а) на выживаемость без прогрессирования негативно влияют иммунохимиотерапия в режиме R-CHOP (HR 3,31; 95% ДИ 1,79-6,14; p<0,0001) и стадия заболевания (HR 1,36; 95% ДИ 1,01-1,82; p=0,043);

б) с более низкой общей выживаемостью значимо связаны возраст пациента (HR 1,04; 95% ДИ 1,004-1,08; p=0,028), время от постановки диагноза до начала терапии (HR 1,06; 95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029) и прогрессирование заболевания

после индукционной иммунохимиотерапии (HR 12,69; 95% ДИ 4,71-34,24; p<0,0001).

5. Эскалация доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R повышает эффективность лечения:

а) частота достижения полных ответов: в группе с эскалацией 72,8% против 55,2% без эскалации (p=0,026);

б) выживаемость без прогрессирования: в группе с эскалацией 86,4% против 65,4% без эскалации (p=0,0014);

в) общая выживаемость: в группе с эскалацией 97,5% против 80,8% без эскалации (p=0,00092).

6. Предложенный алгоритм может оптимизировать первую линию терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы посредством повышения эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленной ПМВКЛ в качестве режима первой линии терапии рекомендуется назначать DA-EPOCH-R (6 циклов).

2. Рекомендуется соблюдение протокола DA-EPOCH-R: эскалация доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в зависимости от показателей крови после проведения предыдущего цикла ИХТ.

3. Начинать терапию рекомендуется как можно раньше от момента постановки диагноза с целью повышения эффективности лечения (1 день увеличивает риск смерти на 6%, 95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029).

4. У пациентов с полным ответом (1-3 по Deauville) после 6 циклов DA-EPOCH-R рекомендовано наблюдение, при частичном ответе (4 по Deauville) необходимо выполнение биопсии из очага с повышенной метаболической активностью. В случае отсутствия жизнеспособной опухоли рекомендовано наблюдение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимы крупные рандомизированные клинические исследования, которые помогли бы определить роль лучевой терапии в группе пациентов с частичным противоопухолевым ответом, поскольку именно эта группа пациентов потенциально может получить эффект от добавления лучевой терапии, но в то же время остается самой малочисленной.

Низкая положительная прогностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ существенно ограничивает применение этого исследования в качестве единственного дифференциально-диагностического метода в случае положительного результата для определения дальнейшей тактики лечения после окончания иммунохимиотерапии. Точно определить наличие жизнеспособной опухолевой ткани позволяет только гистологический анализ биоптата резидуальных масс в средостении, однако выполнение биопсии довольно часто невозможно по причине малого размера или труднодоступной локализации остаточных масс с умеренной ФДГ-активностью. Необходим поиск менее инвазивных, но чувствительных и специфичных методик, которые могли бы оценивать глубину противоопухолевого ответа и потенциально предсказывать вероятность рецидива. Примером такой методики является жидкостная биопсия (определение циркулирующей опухолевой ДНК, внеклеточных нановезикул), которая активно изучается при других более распространенных типах лимфом (лимфома Ходжкина, фолликулярная лимфома, ДВКЛ).

Требуется изучение добавления ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин, полатузумаб ведотин) к стандартным режимам терапии первой линии (DA-EPOCH-R и R-CHOP) в рамках крупных клинических исследований с целью повышения эффективности и снижения токсичности этих подходов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДВКЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ДИ – доверительный интервал

ИХТ – иммунохимиотерапия

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОО – объективный ответ

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПМВКЛ – первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома

ПО – полный ответ

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезокси-с ^{18}F-ФДГ D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией

Р/П – рефрактерное течение или прогрессирование заболевания

Р/Р – рефрактерное течение или рецидив заболевания

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧО – частичный ответ

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

BEAM-R – схема химиотерапии (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан, ритуксимаб)

Bulky – массивное поражение средостения

BV – брентуксимаб ведотин

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DA-EPOCH-R – схема химиотерапии (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб)

Deauville – пятибальная шкала оценки противоопухолевого ответа

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

FISH – Fluorescence In Situ Hybridization

HR – Hazard Ratio – отношение рисков

IPI – International Prognostic Index

MACOP-B – схема химиотерапии (метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин)

MHC – Major Histocompatibility Complex

MTV – Metabolic Tumor Volume (метаболический объём опухоли)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NGS – Next Generation Sequencing

R-ACVBP – схема химиотерапии (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, виндезин, блеомицин, преднизолон)

R-CHOEP – схема химиотерапии (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, этопозид, доксорубицин, преднизолон)

R-CHOP – схема химиотерапии (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон)

R-HyperCVAD – схема химиотерапии (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон

R-ICE – схема химиотерапии (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид)

SUV – Standardized Uptake Value (стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата)

TLG – Total Lesion Glycolysis (общий объем гликолиза)

VACOP-B – схема химиотерапии (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома : Клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Региональная общественная организация «Общество онкогематологов», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», Региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/129_3 (дата обращения 20.05.2026).
2. Особенности и результаты терапии больных первичной медиастинальной в-клеточной крупноклеточной лимфомой / Ю.Н. Виноградова, В.В. Рябчикова, А.И. Чумаченко [и др.] // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 59-71. – doi: 10.31917/2201059.
3. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования / Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова, А.У. Магомедова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 335-346. – doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.
4. Прогностическое значение результатов позитронно-эмиссионной томографии в лечении пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой / А.С. Субботин, А.В. Аракелян, Г.С. Тумян [и др.]. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 4. – С. 326-339. – doi: 10.21320/ 2500-2139-2025-18-4-326-339.

5. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma / J.J. Cerci, L.F. Pracchia, C.C. Linardi [et al.] // J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 51, № 9. – P. 1337-1343. – doi: 10.2967/ jnumed.109.073197.
6. [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 / M. Martelli, L. Ceriani, E. Zucca [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 17. – P. 1769-1775. – doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524.
7. A retrospective analysis of outcomes for primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with RCHOP followed by radiotherapy or front-line autologous stem cell transplantation / X. Liu, T. Deng, X. Guo [et al.] // Hematology. – 2017. – Vol. 22, № 5. – P. 258-264. – doi: 10.1080/10245332.2016.1258846.
8. Aberrant expression of the dendritic cell marker TNFAIP2 by the malignant cells of Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma distinguishes these tumor types from morphologically and phenotypically similar lymphomas / S. Kondratiev, S. Duraisamy, C.L. Unitt [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2011. – Vol. 35, № 10. – P. 1531-1539. – doi: 10.1097/PAS. 0b013e31822bd476.
9. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / I. Avivi, A. Boumendil, H. Finel [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2018. – Vol. 53, № 8. – P. 1001-1009. – doi: 10.1038/s41409-017-0063-7.
10. Biallelic mutation of SOCS-1 impairs JAK2 degradation and sustains phospho-JAK2 action in the MedB-1 mediastinal lymphoma line / I. Melzner, A.J. Bucur, S. Brüderlein [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 6. – P. 2535-2542. – doi: 10.1182/blood-2004-09-3701.
11. BOB.1, CD79a and cyclin E are the most appropriate markers to discriminate classical Hodgkin's lymphoma from primary mediastinal large B-cell lymphoma / S.

Hoeller, D. Zihler, I. Zlobec [et al.] // Histopathology. – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 217-228. – doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03462.x.

12. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas / J. Svoboda, S.M. Bair, D.J. Landsburg [et al.] // Haematologica. – 2021. – Vol. 106, № 6. – P. 1705-1713. – doi: 10.3324/haematol. 2019.238675.
13. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma / B. Coiffier, E. Lepage, J. Briere [et al.] // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, № 4. – P. 235-242.
14. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trumper, A. Osterborg [et al.] // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 379-391.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27 / US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. – URL: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf (дата обращения 15.05.2026).
16. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study / N. Bhakta, Q. Liu, F. Yeo [et al.] // Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17. – P. 1325-1334.
17. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma / R. Marcus, K. Imrie, A. Belch [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 4. – P. 1417-1423.
18. Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas / C. Loddenkemper, I. Anagnostopoulos, M. Hummel [et al.] // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202, № 1. – P. 60-69. – doi: 10.1002/path.1485.

19. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B cell lymphomas / P. Kanavaros, P. Gaulard, F. Charlotte [et al.] // Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 146, № 3. – P. 735-741.
20. Dose adjusted EPOCH-R is superior to RCHOP in frontline treatment of mediastinal large B cell lymphoma / M. Ma'koseh, A. Yaseen, N.A. Abed [et al.] // Hematology. – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 2515337. – doi: 10.1080/16078454. 2025.2515337.
21. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303 / N.L. Bartlett, W.H. Wilson, S.H. Jung [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 21. – P. 1790-1799. – doi: 10.1200/JCO. 18.01994.
22. 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 / Y. Morgenstern, S. Aumann, N. Goldschmidt [et al.] // Cancer Med. – 2021. – Vol. 10, № 24. – P. 8866-8875. – doi: 10.1002/cam4.4387.
23. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma / K. Dunleavy, S. Pittaluga, L.S. Maeda [et al.] // N Engl J. Med. – 2013. – Vol. 368, № 15. – P. 1408-1416. – doi: 10.1056/NEJMoa1214561.
24. 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 / C. Melani, R. Advani, M. Roschewski [et al.] // Haematologica. – 2018. – Vol. 103, № 8. – P. 1337-1344. – doi: 10.3324/haematol.2018.192492.
25. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus 4 Consensus Recommendations: Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours / C. Nanni, C. Kobe, B. Baeler [et al.] // Lancet Haematol. – 2023. – Vol. 10. – P. e367-e381.
26. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience / K.J. Savage, N. Al-Rajhi, N. Voss [et al.] // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 123-130. – doi: 10.1093/ annonc/mdj030.

27. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP-RICE regimen without radiotherapy / N. Goldschmidt, G. Kleinstern, M. Orevi [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2016. – Vol. 77. – P. 1053-1060.
28. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with CHOP alone: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group / W. Hiddemann, M. Kneda, M. Dreyling [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 12. – P. 3725-3732.
29. Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein / M.A. Weniger, S. Gesk, S. Ehrlich [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 406-415. – doi: 10.1002/ gcc.20420.
30. Giulino-Roth, L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma / L. Giulino-Roth // Blood. – 2018. – Vol. 132, № 8. – P. 782-790.
31. Harris, N.L. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications / N.L. Harris // Mod. Pathol. – 2013. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. S57-S70. – doi: 10.1038/modpathol. 2012.182.
32. Higgins, J.P. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma / J.P. Higgins, R.A. Warnke // Am. J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 112, № 2. – P. 241-247.
33. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group / G. Lenz, M. Dreyling, E. Hoster [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 1984-1992. – doi: 10.1200/JCO.2005.08.133.

34. Impact of immunochemotherapy regimens on outcomes of patients with primary mediastinal B-cell lymphoma in the IELSG37 trial / E. Zucca, L. Ceriani, G. Ciccone [et al.] // Blood. – 2025. – Vol. 146, № 23. – P. 2758-2764. – doi: 10.1182/blood.2025028823.
35. Improved survival for dose-intensive chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 4,068 patients / M.R. Cook, L.S. Williams, C.S. Dorris [et al.] // Haematologica. – 2024. – Vol. 109, № 3. – P. 846-856. – doi: 10.3324/haematol.2023.283446.
36. Improved survival with combined modality therapy in the modern era for primary mediastinal B-cell lymphoma / M.W. Jackson, C.G. Rusthoven, B.L. Jones [et al.] // Am. J. Hematol. – 2016. – Vol. 91, № 5. – P. 476-480. – doi: 10.1002/ajh.24325.
37. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Bertini [et al.] // Haematologica. – 2002. – Vol. 87, № 12. – P. 1258-1264.
38. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma / A. Mottok, S.S. Hung, E.A. Chavez [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 134, № 10. – P. 802-813. – doi: 10.1182/blood.2019001126.
39. Jiang, S. Role of Radiation Therapy in Younger and Older Adults with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma in Rituximab Era: A U.S. Population-Based Analysis / S. Jiang, H. Zhen, H. Jiang // J. Adolesc. Young Adult Oncol. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 623-627. – doi: 10.1089/jayao.2019.0018.
40. Johnson, P.W.M. Primary mediastinal B-cell lymphoma / P.W.M. Johnson, A.J. Davies // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2008. – Vol. 2008, № 1. – P. 349-358. – doi: 10.1182/asheducation-2008.1.349.
41. Long-Term Outcomes and Management Strategies With DA-R-EPOCH in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Insights From a Single-Center Experience / R. Noel, C.M. Oca, P. Sfumato [et al.] // Hematol Oncol. – 2025. – Vol. 43, № 3. – P. e70060. – doi: 10.1002/hon.70060.

42. MAL expression in lymphoid cells: further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas / C. Copie-Bergman, A. Plonquet, M.A. Alonso [et al.] // Mod. Pathol. – 2002. – Vol. 15, № 11. – P. 1172-1180.
43. Melani, C. What is the standard of care for primary mediastinal b-cell lymphoma; R-CHOP or DA-EPOCH-R? / C. Melani, W.H. Wilson, M. Roschewski // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 184, № 5. – P. 836-838. – doi: 10.1111/bjh.15185.
44. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers / C. Steidl, S.P. Shah, B.W. Woolcock [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 471, № 7338. – P. 377-381. – doi: 10.1038/nature09754.
45. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma / A. Rosenwald, G. Wright, K. Leroy [et al.] // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 198, № 6. – P. 851-862. – doi: 10.1084/jem.20031074.
46. NCCN Guidelines Version 1.2026. Hodgkin Lymphoma. – URL: https://www.nccn. org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (дата обращения 14.03.2026).
47. NCCN Guidelines Version 2.2026. T-Cell Lymphomas. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf (дата обращения 14.03.2026).
48. NCCN Guidelines Version 4.2026. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (дата обращения 20.06.2026).
49. NCCN Guidelines Version 4.2026. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (дата обращения 20.06.2026).
50. NF-kappaB2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis / B. Zhang, Z. Wang, T. Li [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 2. – P. 743-751. – doi: 10.1182/blood-2006-11-058446.

51. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study / P.L. Zinzani, A. Santoro, G. Gritti [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 33. – P. 3081-3089. – doi: 10.1200/JCO. 19.01492.
52. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up / P.L. Zinzani, A. Santoro, G. Gritti [et al.] // Blood Adv. – 2023. – Vol. 7, № 18. – P. 5272-5280. – doi: 10.1182/ bloodadvances.2023010254.
53. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results / M. Martelli, L. Ceriani, G. Ciccone [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 34. – P. 4071-4083. – doi: 10.1200/JCO-24-01373.
54. Optimally Delivered R-da-EPOCH Versus R-CHOP-21 in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Real-Life Comparison in a Single Academic Center / A. Piperidou, M.K. Angelopoulou, C. Chatzidimitriou [et al.] // Cancers (Basel). – 2025. – Vol. 17, № 10. – P. 1699. – doi: 10.3390/cancers17101699.
55. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach / A.R. Hayden, P. Tonseth, D.G. Lee [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, № 24. – P. 2803-2811. – doi: 10.1182/blood.2019004296.
56. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R / L. Giulino-Roth, T. O'Donohue, Z. Chen [et al.] // Br J. Haematol. – 2017. – Vol. 179, № 5. – P. 739-747. – doi: 10.1111/ bjh.14951.
57. Overview and recent advances in PET/CT imaging in lymphoma and multiple myeloma / L. Zanoni, F. Mattana, D. Calabrò [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2021. – Vol. 141. – P. 109793. – doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109793.
58. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma / S.A. Pileri, P.L. Zinzani, G. Gaidano [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2003. – Vol. 44, Suppl. 3. – P. S21-S26. – doi: 10.1080/10428190310001623810.
59. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma / R. Yamamoto, M. Nishikori, T. Kitawaki [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 6. – P. 3220-3224. – doi: 10.1182/blood-2007-05-085159.

60. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170 / P.L. Zinzani, C. Thieblemont, V. Melnichenko [et al.] // Blood. – 2023. – Vol. 142, № 2. – P. 141-145. – doi: 10.1182/blood.2022019340.
61. Pembrolizumab (Pembro) plus R-CHOP is efficacious as first-line therapy for primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) with high rates of ctdna negativity – interim efficacy analysis of the ALLG-Pacific (NHL35) trial / K. Lewis, P. Blombery, N.P. Sungala [et al.] // Blood. – 2025. – Vol. 146, Suppl. 1. – P. 1016-1017. – doi: https://doi.org/10.1182/blood-2025-1016.
62. PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma responding to rituximab-CHOP: An analysis of 106 patients regarding prognostic significance and implications for subsequent radiotherapy / T.P. Vassilakopoulos, G.A. Pangalis, S. Chatziioannou [et al.] // Leukemia. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 238-242. – doi: 10.1038/leu.2015.120.
63. Positron emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL / C.C. Pinnix, A.K. Ng, B.S. Dabaja [et al.] // Blood Adv. – 2018. – Vol. 2, № 11. – P. 1334-1343. – doi: 10.1182/ bloodadvances.2018017681.
64. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial / U. Dührsen, S. Müller, B. Hertenstein [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 20. – P. 2024-2034. – doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093.
65. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation / L.H. Sehn, J.H. Antin, L.N. Shulman [et al.] // Blood. – 1998. – Vol. 91, № 2. – P. 717-23.
66. Primary mediastinal B cell lymphoma in the positron-emission tomography era executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria / B.S. Hoppe, R. Advani, S.A. Milgrom [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2021. – Vol. 111, № 1. – P. 36-44. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.035.

67. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study / M. Rieger, A. Osterborg, R. Pettengell [et al.] // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 664-670. – doi: 10.1093/annonc/mdq418.
68. Primary mediastinal B-cell lymphoma: upfront high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation results in favorable long-term outcome and may spare radiotherapy / T. Vollmer, T. Strüßmann, F. Glatzki [et al.] // Ann. Hematol. – 2026. – Vol. 105. – P. 250. – doi: 10.1007/s00277-026-07009-w.
69. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 43 Patients From the Nebraska Lymphoma Study Group / A.A. Abou-Elella, D.D. Weisenburger, J.M. Vose [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17, № 3. – P. 784-790. – doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.784.
70. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / M. Martelli, A. Ferreri, A. Di Rocco [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2017. – Vol. 113. – P. 318-327. – doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009.
71. 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 / G. Todeschini, S. Secchi, E. Morra [et al.] // Br. J. Cancer – 2004. – Vol. 90, № 2. – P. 372-376. – doi: 10.1038/sj.bjc.6601460.
72. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience / J. Rodríguez, E. Conde, A. Gutiérrez [et al.] // Hematol Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 171-178. – doi: 10.1002/hon.858.
73. Prognostic impact of biomarkers in PMBCL: rationale for early integration of immune checkpoint inhibitors / Y.K. Mangasarova, R.R. Abdurashidova, N.V. Risinskaya [et al.] // Explor Target Antitumor Ther. – 2025. – Vol. 6. – P. 1002318. – doi: 10.37349/etat.2025.1002318.
74. Prognostic Role of Pre-Radiation Therapy (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Primary Mediastinal B-Cell Lymphomas Treated with R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy Plus Radiation / A.R. Filippi, C. Piva,

M. Levis [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2016. – Vol. 95, № 4. – P. 1239-1243. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.057.

75. Prognostic significance of clinical characteristics and ^{18}Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography quantitative parameters in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma / Y. Liu, J. Jiang, L. Liu [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2022. – Vol. 50, № 1. – P. 3000605211063027. – doi: 10.1177/03000605211063027.
76. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis / N.N. Shah, A. Szabo, S.F. Huntington [et al.] // Br. J. Haematol. – 2018. – Vol. 180, № 4. – P. 534-544. – doi: 10.1111/bjh.15051.
77. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma / M. Messmer, H.L. Tsai, R. Varadhan [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2019. – Vol. 60, № 5. – P. 1261-1265. – doi: 10.1080/10428194.2018.1519812.
78. 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 / E.H.L. Chan, L.P. Koh, J. Lee [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 4626-4632. – doi: 10.1002/cam4.2347.
79. Real-world outcomes and prognostic factors in primary mediastinal B-cell lymphoma: a multicenter study of 157 patients / S. Küçükyurt, O. Koca, E. Terzi Demirsoy [et al.] // Ann. Hematol. – 2025. – Vol. 104, № 9. – P. 4679-4690. – doi: 10.1007/s00277-025-06644-z.
80. Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma / O. Ritz, C. Guiter, F. Castellano [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 6. – P. 1236-1242. – doi: 10.1182/blood-2009-03-209759.
81. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: East German Study Group Hematology and Oncology Study / M. Heroid, A. Haas, S. Srock [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 15. – P. 1986-1992. – doi: 10.1200/JCO.2006.06.4618.

82. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study / P.L. Zinzani, V. Stefoni, E. Finolezzi [et al.] // Clin. Lymphoma Myeloma. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 381-385. – doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.
83. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial / M.H. van Oers, R. Klasa, R. Marcus [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 10. – P. 3295-3301.
84. Rituximab-CHOP versus CHOP alone without or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma / T. Habermann, E. Weller, V.A. Morrisone [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 19. – P. 3121-3127. – doi: 10.1200/JCO.2005.05.1003.
85. Rituximab-dose-adjusted epoch (r-da-epoch) in primary mediastinal large b-cell lymphoma (pmlbcl): real-life experience on 225 patients from 4 countries / T. Vassilakopoulos, B. Ferhanoglu, N.A. Horowitz [et al.] // Hemasphere. – 2022. – Vol. 6, Suppl. – P. 1114-1115. – doi: 10.1097/01.HS9.0000847780.61937.3d.
86. Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis / G. Smith, B.V. Raj, P. Ranjan [et al.] // Am. J. Hematol. – 2015. – Vol. 90, № 11. – P. 1052-1054. – doi: 10.1002/ajh.24172.
87. Role of radiotherapy and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal B-cell lymphoma: A subgroup analysis of the unfolder trial of the German Lymphoma Alliance (GLA) / G. Held, L. Thurner, V. Poeschel [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2020 – Vol. 38, № 15_suppl. – P. 8041.
88. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma / J. Kuruvilla, M. Pintilie, R. Tsang [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1329-1336. – doi: 10.1080/10428190802108870.

89. Second cancer risk up to 40 years after treatment for hodgkin's lymphoma / M. Schaapveld, B.M. Aleman, A.M. van Eggermond [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373. – P. 2499-2511.
90. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma / C.H. Moskowitz, P.A. Hamlin, J. Maragulia [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2010. – Vol. 118. – Abstract 420.
91. Sequential R-CHOP/(R)-ICE and dose-adjusted EPOCH-R are both appropriate frontline treatments for newly diagnosed primary mediastinal B-cell lymphoma: Results of a retrospective analysis [abstract] / K.S. Bantilan, E. Luttwak, C.H. Moskowitz [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 144. – Abstract 4485.
92. 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 / C.C. Pinnix, B. Dabaja, M.A. Ahmed [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2015. – Vol. 92, № 1. – P. 113-121. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006.
93. Somatic IL4R mutations in primary mediastinal large B-cell lymphoma lead to constitutive JAK-STAT signaling activation / E. Viganò, J. Gunawardana, A. Mottok [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 131, № 18. – P. 2036-2046. – doi: 10.1182/blood-2017-09-808907.
94. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma / C. Steidl, R.D. Gascoyne // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 10. – P. 2659-2669. – doi:10.1182/blood-2011-05-326538.
95. The addition of rituximab to FCM significantly increase the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group / R. Forstpointner, M. Dreyling, R. Repp [et al.] // Blood. – 2004. – Vol. 104, № 10. – P. 3064-3071.
96. The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma / A. Avigdor, T. Sirotkin, M. Kedmi [et al.] //

Ann. Hematol. – 2014. – Vol. 93, № 8. – P. 1297-1304. – doi: 10.1007/s00277-014-2043-y.

97. 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 / K.J. Savage, S. Monti, J.L. Kutok [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 102, № 12. – P. 3871-3879. – doi:10.1182/blood-2003-06-1841.
98. The utility and limitations of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma: single institution experience and literature review / C.Y. Cheah, M.S. Hofman, J.F. Seymour [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 49-56. – doi: 10.3109/10428194.2014.910656.
99. The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma / M.E. Salama, M. Rajan Mariappan, K. Inamdar [et al.] // Int. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 18. – P. 121-128.
100. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma / R. Schmitz, M.L. Hansmann, V. Bohle [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 5. – P. 981-989. – doi: 10.1084/jem. 20090528.
101. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease / J.D. Soumerai, M.D. Hellmann, Y. Feng [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 538-543. – doi: 10.3109/ 10428194.2013.810738.
102. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma / L. Ceriani, M. Martelli, P.L. Zinzani [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126, № 8. – P. 950-956. – doi: 10.1182/blood-2014-12-616474.
103. What is the standard of care for primary mediastinal B cell lymphoma; R-CHOP or DA-EPOCH-R? – Response to Melani et al. / N.N. Shah, T.S. Fenske, M. Hamadani,

J. Svoboda // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 184, № 5. – P. 838-840. – doi: 10.1111/bjh.15183.

104. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman, eds. – Lyon : IARC Press, 2001.