

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Аракелян Арман Вачаканович

**ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ (ТИМИЧЕСКАЯ)
В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: ФАКТОРЫ РИСКА И
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.28. Гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Тумян Гаяне Сепуговна

кандидат медицинских наук, доцент

Кирсанов Владислав Юрьевич

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. История вопроса, эпидемиология.....	12
1.2. Иммуноморфологическая характеристика ПМВКЛ.....	14
1.3. Клинические проявления, факторы прогноза.....	15
1.4. Значение позитронно-эмиссионной томографии	16
1.5. Лекарственная терапия.....	19
1.6. Лучевая терапия.....	20
1.7. Рецидивы.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Клиническая характеристика больных ПМВКЛ	29
2.2. Методы лечения больных ПМВКЛ.....	34
2.3. Статистическая обработка данных.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	38
3.1. Непосредственные и отдаленные результаты терапии больных ПМВКЛ.....	38
3.2. Влияние различных клинических и лабораторных факторов на результаты терапии больных ПМВКЛ.....	42
3.3. Влияние лучевой терапии на результаты терапии больных ПМВКЛ.....	61
3.4. Осложнения иммунохимиотерапии у больных ПМВКЛ.....	64
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ.....	67
ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ПМВКЛ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
-------------------------------	------------

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) вошла в классификацию опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как самостоятельная нозологическая единица в 2008 году. Обособление ПМВКЛ стало следствием ее уникальных клинических, иммуноморфологических и молекулярно-генетических свойств. По своей природе первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома является первичной экстранодальной опухолью, исходящей из В-клеточного пула мозгового слоя тимуса. С точки зрения клинической картины наиболее характерен локальный рост образования в переднем верхнем средостении с инвазией прилежащих структур внутри грудной клетки.

Стандартом лечения ПМВКЛ к настоящему моменту времени является иммунохимиотерапия (ИХТ) с возможной консолидирующей лучевой терапией (ЛТ) на область остаточной опухоли в средостении. Несмотря на высокую эффективность интенсивных программ ИХТ, в рамках контролируемых исследований достоверно не показано преимущество одного лекарственного режима перед другим. Основная часть данных получена либо из ретроспективных исследований, либо из субпопуляционного анализа проспективных исследований, охватывавших общую когорту больных В-крупноклеточными лимфомами.

По завершении лекарственного этапа терапии у большинства пациентов в средостении сохраняется резидуальная масса. В качестве наиболее информативного метода дифференцировки остаточной опухолевой ткани и фиброза выступает позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Важным фактором благоприятного прогноза больных ПМВКЛ является отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) после окончания ИХТ. Вместе с тем значение

различных волюметрических параметров и роль промежуточного ПЭТ/КТ требуют дальнейшего исследования.

Принимая во внимание молодой возраст пациентов, крайне важным представляется проблема поздней токсичности лечения. Одним из возможных способов снижения риска развития вторых опухолей и отдаленных кардиологических осложнений является отказ от проведения лучевой терапии, особенно в группе ПЭТ-негативных больных.

Несмотря на высокую эффективность ИХТ первой линии, прогноз больных с рецидивом и рефрактерным течением (р/р) ПМВКЛ все еще остается неблагоприятным. Применение «salvage» режимов с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) остается стандартом у молодых и соматически сохраненных пациентов. Однако у значительной доли этих больных опухоль оказывается химиорефрактерной к различным режимам второй и последующей линий терапии, что препятствует выполнению аутоТГСК.

Таким образом, на сегодняшний день нет единой стратегии терапии больных ПМВКЛ как на этапе диагностики, так и в случае развития рецидива заболевания. Все вышеперечисленное обозначает актуальность данной проблемы в онкологии и гематологии, которая представляет серьезный научный интерес и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Определить оптимальный объем программной противоопухолевой терапии у пациентов с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой как на этапе первичной диагностики, так и при развитии рецидива и/или рефрактерного течения заболевания.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность и токсичность наиболее распространенных режимов первой линии лекарственной терапии (R-CHOP, R-MACOP-B, R-DA-EPOCH).
2. Определить прогностическое значение клинических и лабораторных параметров, а также их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения.
3. Изучить значение консолидирующей лучевой терапии, а также возможность и целесообразность отказа от ее проведения у определенной группы больных ПМВКЛ.
4. Оценить прогностическое значение результатов ПЭТ/КТ, выполненной как на промежуточном этапе лечения, так и после завершения лекарственной терапии.
5. Проанализировать различные волюметрические показатели на основании данных ПЭТ/КТ ко времени установления диагноза и определить их влияние на эффективность проводимого лечения.
6. Изучить современные возможности противоопухолевой терапии с включением таргетных препаратов у пациентов с рецидивирующим и/или рефрактерным течением ПМВКЛ.

Научная новизна

На собственном обширном клиническом материале впервые проанализированы данные 218 больных с впервые диагностированной ПМВКЛ. Было выявлено, что отдаленные результаты терапии в режиме R-CHOP значимо уступают данным, полученным у пациентов при применении интенсивных режимов ИХТ. Несмотря на сопоставимую эффективность режимов R-MACOP-B и R-Da-EPOCH, ввиду меньшей частоты инфекционных осложнений наиболее

предпочтительной опцией первой линии терапии представляется программа R-Da-EPOCH.

Впервые на собственном клиническом материале было продемонстрировано, что консолидирующая лучевая терапия или отказ от нее не оказывали достоверного влияния на показатели 5-летней ВБП и ОВ у пациентов с полным метаболическим ответом после окончания ИХТ (n=122).

Результаты ПЭТ/КТ после завершения ИХТ остаются ключевым прогностическим инструментом у пациентов с ПМВКЛ: 5-летняя ВБП составила 94% в ПЭТ-негативной группе против 51% в ПЭТ-позитивной; 5-летняя ОВ – 98% и 84% соответственно. Проведен детальный анализ прогностической значимости частичного метаболического ответа, соответствующего 4 баллам по шкале Deauville (DC 4). Впервые проанализирована прогностическая роль волюметрических параметров ПЭТ/КТ, рассчитанных при диагностике и после 3 циклов ИХТ на примере 28 пациентов. Несмотря на удовлетворительные результаты терапии ПМВКЛ в целом, серьезную проблему представляют пациенты с рецидивирующим и рефрактерным течением заболевания: в этой подгруппе неудачи лечения отмечаются в сроки до 16 месяцев от начала ИХТ. Были подробно анализированы клинические данные 26 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые являлись потенциальными кандидатами для выполнения аутоТГСК. В этой группе впервые оценена эффективность и безопасность добавления новых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов, к «salvage» режимам ИХТ.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование имеет важное практическое значение, поскольку на большом клиническом материале был продемонстрирован подробный анализ результатов лечения пациентов с впервые диагностированной и р/р ПМВКЛ. Впервые оценена прогностическая значимость промежуточного ПЭТ/КТ и влияние различных волюметрических параметров на непосредственные и отдаленные результаты

терапии. Определены возможные условия для отказа от лучевой консолидации у пациентов с полным метаболическим ответом после ИХТ. Изучена эффективность и безопасность комбинации таргетной и иммунохимиотерапии при p/p ПМВКЛ.

Результаты настоящего исследования направлены на повышение эффективности и снижение токсичности терапии у больных как с впервые выявленной, так и с рецидивирующей/рефрактерной ПМВКЛ, и могут быть интегрированы в рутинную клиническую практику специализированных лечебных учреждений.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование, в которое включены данные 218 больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, проходивших терапию с 2003 по 2025 годы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основой исследования послужили отечественные и зарубежные публикации, посвященные диагностике и лечению ПМВКЛ.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Оценка включала в себя корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Кривые выживаемости строили по методике Каплана-Мейера. Многофакторный анализ проводили методом регрессии Кокса. Статистически значимыми признавали различия при значении $p < 0,05$.

Отдаленные результаты оценивали с использованием следующих определений: общая выживаемость (ОВ) – период от начала лечения до смерти от любой причины, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – период от начала лечения до прогрессирования, рецидива или смерти от любой причины. Для оценки безопасности учитывали нежелательные явления, классифицируемые

согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (R-MACOP-B и R-Da-EPOCH) имеют достоверные преимущества перед режимом R-CHOP, при этом наиболее безопасным является протокол R-Da-EPOCH.

2. Важным благоприятным прогностическим фактором при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме является достижение полного метаболического ответа после завершения иммунохимиотерапии. Достижение раннего полного метаболического ответа (после 3 циклов) может служить основанием для «деэскалации» терапии.

3. Высокий уровень общего метаболического объема опухоли (TMTV) и общего уровня гликолиза (TLG) перед началом терапии ассоциирован с худшими показателями выживаемости без прогрессирования.

4. Выполнение консолидирующей лучевой терапии в целом значительно улучшает показатели беспрогрессивной и общей выживаемости. Однако у пациентов с ПЭТ-негативным статусом после окончания ИХТ возможен отказ от облучения без потери эффективности.

5. Комбинация «salvage» режимов с таргетными препаратами (ингибиторы иммунных контрольных точек и/или брентуксимаб ведотин) при рецидивах и рефрактерном течении заболевания повышает эффективность терапии и позволяет выполнить аутоТГСК большему числу больных. Консолидация достигнутого эффекта высокодозной химиотерапией с аутоТГСК и/или лучевой терапией достоверно ассоциировалась с лучшими отдаленными результатами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации отвечают паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований пункта 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов»; а также паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, направлению исследований пункта 4. «Диагностика и изучение клинического течения наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, в том числе лучевых методов визуализации, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы обеспечиваются анализом значительного материала с применением современных статистических методов, соответствующих поставленным задачам, а также длительным периодом наблюдения. Объем и качество проанализированных данных достаточны для решения сформулированных задач.

Апробация диссертации состоялась на научной конференции с участием кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии и клеточных технологий), отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения трансплантации костного

мозга и гемопоэтических стволовых клеток, отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 статьях в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 114 источников (13 отечественных и 101 иностранных). Иллюстративный материал представлен 24 таблицами и 60 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История вопроса, эпидемиология

Отправной точкой в изучении первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы принято считать публикацию S.P. Benjamin и коллег в журнале «Cancer» за 1972 год, посвященную первичным лимфатическим опухолям средостения [1]. Детальный анализ 17 наблюдений первичной лимфомы средостения был выполнен А.К. Lichtenstein и соавторами в 1980 г. [2]. Заболевание проявлялось поражением органов и структур грудной полости с развитием компрессионного синдрома. На морфологическом уровне опухоль имела диффузный характер роста и состояла из малодифференцированных лимфоцитов и гистиоцитов.

В 1982 году на основе шести действовавших в США классификационных схем был разработан компромиссный документ – Рабочая формулировка (Working Formulation, WF) [3]. Причиной ее создания послужило отсутствие консенсуса среди экспертов относительно того, какую из существующих систем следует принять в качестве базовой для клинической практики. Выход был найден в отказе от жесткой морфологической систематики: все неходжкинские лимфомы (НХЛ) объединили в группы по степени злокачественности – на низкую, промежуточную и высокую. В США на протяжении примерно десяти лет господствовала WF, однако ее стремление к упрощению привело к объединению в одни группы новообразований с принципиально разной биологией. В Европе использовалась Кильская классификация, которая даже после пересмотра 1988 г., дополнившего ее Т-клеточными опухолями, не принимала во внимание клинические особенности заболеваний [4].

Прогресс молекулярной биологии и иммунологии углубил знания о лимфоидных опухолях, что позволило описать новые варианты и обусловило необходимость очередного пересмотра классификационных систем. Международная группа из 19 патологов под руководством N.L. Harris разработала

принципы систематизации НХЛ [5], центральным из которых стало соответствие каждой лимфомы ее предполагаемому неопухолевому аналогу – лимфоидной клетке на определенной стадии дифференцировки. Впоследствии Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей (REAL) послужила базисом для современной классификации ВОЗ [6]. Одной из заслуг REAL было выделение новых вариантов лимфом, наиболее важными из которых оказались мантийноклеточная, анапластическая крупноклеточная, MALT и первичная медиастинальная лимфома. Последняя была выделена как «условный» подвариант В-крупноклеточной лимфомы и лишь в классификации ВОЗ была отмечена как самостоятельный вариант В-крупноклеточной лимфомы.

На долю ПМВКЛ приходится около 2-4% всех неходжкинских лимфом. Заболевание чаще выявляется у женщин (46-78%) в возрасте 20-40 лет [7,8]. В таблице 1 приведена возрастная структура пациентов с ПМВКЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) по данным французских исследователей [9].

Таблица 1 – Распределение по возрасту пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и диффузной В-крупноклеточной лимфомой

	ДВКЛ ABC-тип	ДВКЛ GCB-тип	ПМВКЛ
Медиана, годы	66	61	33
младше 35 лет	5%	10%	54%
от 35 до 60 лет	29%	38%	37%
старше 60 лет	66%	52%	9%

По данным регистра SEER национального института онкологии (NCI) США преобладание женщин наблюдается только у белого населения. В то же время у афроамериканцев заболеваемость мужчин и женщин не различается [10]. Ожирение, инфекционные заболевания, иммунные нарушения, генетические и профессиональные факторы риска могут приводить к увеличению риска развития

НХЛ, однако никаких специфических для ПМВКЛ факторов риска выявлено не было [11,12]. При этом в Финляндии описан случай семейной ПМВКЛ, который, вероятнее всего, связан с мутацией 5533C > A в гене MLL [13].

1.2. Иммуноморфологическая характеристика ПМВКЛ

Морфологически ПМВКЛ характеризуется диффузным типом роста опухолевого инфильтрата и состоит из среднего размера центробластов и крупных centroцитов с обильной цитоплазмой, круглыми или овальными ядрами [14]. Иногда встречаются крупные многоядерные клетки, похожие на клетки Березовского-Рид-Штернберга. Интерстициальный склероз может присутствовать в трех различных паттернах: диффузно рассеянные очаги, широкие тяжи, разделяющие опухолевые клетки на разные «компарменты», и смешанные формы [15]. При такой картине ПМВКЛ требует дифференциальной диагностики не только с гематологическими опухолями, но и с карциномой и тимомой, что делает необходимым адекватный забор материала для всестороннего исследования.

Для опухолевых клеток характерна устойчивая экспрессия В-клеточных маркеров CD19, CD20, CD22, CD45 и отсутствие экспрессии CD10, CD21, CD68, CD138, а также маркеров латентной EBV-инфекции. Отличительной чертой первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы является частое отсутствие поверхностных и цитоплазматических иммуноглобулинов, регистрируемое вопреки позитивности корцептора CD79a, что выделяет ее на фоне других лимфом В-клеточного происхождения [16,17,18,19,20]. CD30 выявляется у большинства больных, однако его экспрессия гетерогенная, слабая и лишена характерного для анапластической крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина dot-like паттерна.

ПМВКЛ в большинстве случаев экспрессирует BCL2 (55-80%) и IRF4 (75%); экспрессия BCL6 колеблется в большом диапазоне (45-100%), тогда как CD10 определяется лишь в небольшой части наблюдений (8-32%). Экспрессия CD15 выявляется очень редко. Дифференциально-диагностическим признаком,

позволяющим отличить ПМБКЛ от ДБКЛ, служит экспрессия CD23, регистрируемая приблизительно у 70% больных ПМБКЛ. Этот антиген характерен для В-клеток мозгового вещества тимуса, что согласуется с тимической природой опухоли.

Для ПМБКЛ характерна экспрессия В-клеточных транскрипционных факторов PAX5, Oct-2, BOB.1 и MUM1, участвующих в созревании и сборке иммуноглобулинов. Тем не менее экспрессия поверхностных иммуноглобулинов опухолевыми клетками отсутствует [19,20]. С абберациями 9p24.1 связана экспрессия PD-L1 (также известного как B7-H1) и PD-L2 в клетках ПМБКЛ, причем последний является более специфичным маркером опухолевых клеток, поскольку PD-L1 экспрессируется также в опухоль-ассоциированных макрофагах [21,22].

1.3. Клинические проявления, факторы прогноза

ПМБКЛ обычно представлена большой опухолью передневерхнего средостения, распространяющейся локально в пределах грудной полости. Более чем в половине случаев возникает синдром компрессии верхней полой вены (ВПВ), проявляющийся отеком лица и верхней половины туловища, часто с тромбозом ВПВ и ее коллатералей. Рост опухоли сопровождается кашлем, одышкой, плевритом и перикардитом [23,24,25,33,34,35]. Хотя ограниченные анатомические условия приводят к раннему появлению жалоб, у некоторых больных уже на момент установления диагноза обнаруживаются экстранодальные очаги вне грудной клетки – в почках, надпочечниках, яичниках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [24,36,37]. Поражения центральной нервной системы (ЦНС) и костного мозга встречаются крайне редко на этапе первичной диагностики. Несмотря на значительный опухолевый объем, В-симптомы выявляются лишь у трети больных. Из лабораторных признаков у большинства пациентов с ПМБКЛ диагностируется повышение уровня ЛДГ.

Отсутствие периферической лимфаденопатии является характерной чертой ПМБКЛ, что делает верификацию технически трудной. Развитие компрессионного синдрома диктует необходимость безотлагательного применения диагностического алгоритма с акцентом на минимально инвазивные вмешательства – в первую очередь трансторакальную чрескожную биопсию, позволяющую быстро верифицировать опухоль.

Среди исследователей до сих пор нет единого мнения относительно стадирования ПМБКЛ: при вовлечении плевры, паренхимы легких или перикарда стадия может трактоваться как IIЕ или как IV [25,36]. Что касается прогностической оценки, то, согласно международному прогностическому индексу (PI) и его возраст-адаптированному варианту (aaPI), большинство пациентов относятся к группам низкого или промежуточного риска. В связи с ограниченной ценностью PI продолжается поиск новых прогностических конструкций. В качестве альтернативы была разработана модель, включающая лишь два фактора: промежуточный/высокий и высокий риск по PI, а также наличие плеврального/перикардального выпота. Как отметили авторы, этот прогностический индекс нуждается в оценке в проспективных исследованиях.

Факторами неблагоприятного прогноза при ПМБКЛ, согласно данным международной группы по изучению экстранодальных лимфом (IELSG), служат мужской пол, сниженный статус ECOG и распространенные стадии заболевания [39]. Кроме того, часть авторов определяет в качестве неблагоприятных признаков тяжелый общесоматический статус ($\text{ECOG} \geq 2$), повышение уровня ЛДГ выше 2 верхних границ нормы и возраст старше 40 лет [25,26,38].

1.4. Значение позитронно-эмиссионной томографии

Позитронно-эмиссионная томография – это метод метаболической визуализации, в основе которого лежит регистрация очагов накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) – радиофармпрепарата, субстратно включающегося в гликолиз [27]. Накопление меченого РФП позволяет получить

трехмерное распределение опухолевой ткани, при этом интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ коррелирует со степенью гликолитической активности [40,41,42,43].

С 2007 года, когда вышли первые рекомендации по использованию ПЭТ/КТ, метод претерпел значительную технологическую модификацию: современные гибридные сканеры обеспечивают более точное анатомическое картирование опухоли и нормальной ткани [43,44,45,46].

Интерпретация результатов ПЭТ унифицирована благодаря международным рекомендациям, которые предписывают использовать пятибалльную визуальную шкалу Deauville (2009). Этот инструмент позволяет стандартизировать оценку метаболического ответа опухоли, уменьшить субъективность заключений и обеспечить сопоставимость данных, полученных в разных центрах. В основе шкалы лежит сравнение накопления радиофармпрепарата в патологическом очаге с его накоплением в референсных зонах – средостении и печени [29,57].

Диагностическая точность ПЭТ может снижаться у пациентов с нарушениями углеводного обмена [48–56]. Помимо этого, точность может зависеть от варианта лимфопролиферативного заболевания – индолентные лимфомы обычно отличаются меньшей интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ [28].

Хотя ПЭТ/КТ является стандартом для оценки противоопухолевого эффекта при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и классической лимфоме Ходжкина, при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме ее прогностическая ценность все еще исследуется [47,57,58,59,60].

С целью преодоления ограниченной прогностической ценности позитивных результатов ПЭТ/КТ предложено выполнение сканирования в несколько временных точек. У пациентов без жизнеспособного опухолевого компонента отмечается динамика к снижению величин SUV_{max} [63]. Помимо визуальной шкалы Deauville, для интерпретации ПЭТ/КТ применяется количественный показатель $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$, который определяется как относительное уменьшение SUV_{max} в очагах поражения. ПЭТ-негативными считаются результаты со снижением SUV_{max} на 66% (промежуточное исследование) и на 71%

(заключительное). Анализ, проведенный среди пациентов с В-крупноклеточными лимфомами, выявил, что $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ на промежуточном этапе обладает прогностической ценностью в отношении общей выживаемости, а на заключительном – в отношении как общей, так и безрецидивной выживаемости [64]. В другом исследовании при пороге ПЭТ-позитивности после 2 циклов R-CHOP по $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ -66% и DC 4-5 по пятибалльной шкале, недостаточный эффект был констатирован у 45,3% пациентов по шкале DC, и только у 10,4% – при использовании $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$. Если оба параметра свидетельствовали о хорошем ответе, прогноз был благоприятным; при неудовлетворительном ответе по обоим критериям наблюдался крайне неблагоприятный прогноз. В случае DC 4-5 при негативном результате по $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ отдаленный прогноз не уступал таковому в группе с отрицательным статусом по обоим критериям. Представленные результаты указывают, что при промежуточной ПЭТ/КТ параметр $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ превосходит пятибалльную шкалу Deauville по прогностической эффективности в отношении отдаленных исходов у пациентов с В-крупноклеточными лимфомами [65].

Одним из наиболее перспективных направлений прогнозирования исхода заболевания является радиомика – это новое направление медицинской визуализации, которое позволяет извлекать количественные характеристики из ПЭТ-сканов, отражающие гетерогенность опухоли, метаболическую активность и пространственное распределение накопления РФП [30,31,32]. В отличие от традиционной интерпретации изображений, радиомика может более детально и объективно анализировать характеристики опухоли, потенциально повышая точность оценки ответа на терапию. Наиболее распространенными волнометрическими показателями считаются общий метаболический объем опухоли (TMTV) и общий уровень гликолиза (TLG). При этом TMTV и TLG являются сложными для вычисления и времязатратными, не имеют стандартизованных подходов к оконтуриванию опухолевых очагов [66].

1.5. Лекарственная терапия

Эффективность терапии первой линии выступает решающим прогностическим фактором при ПМВКЛ, поскольку исходы рецидивирующего/рефрактерного течения заболевания остаются крайне неблагоприятными. При этом молодой возраст подавляющего большинства пациентов и высокие шансы на долгосрочную выживаемость диктуют необходимость выбора оптимальной терапевтической стратегии.

Несмотря на активное использование схем третьей генерации в 1990-х годах, крупное рандомизированное исследование не подтвердило их превосходства над СНОР [67]. При ПМВКЛ складывается иная картина: рядом международных исследований независимо продемонстрировано преимущество программ третьей генерации MACOP-B и VACOP-B перед режимом СНОР [68,69,70]. Итальянские исследователи провели сравнительный анализ результатов терапии 138 больных ПМВКЛ, из которых 43 получили терапию в режиме СНОР и 95 в группу MACOP-B/VACOP-B [71]; ЛТ была проведена согласно локальной клинической практике. При медиане наблюдения 66 месяцев ОВ равнялась 39% для терапии по схеме СНОР и 75% – для программы MACOP-B.

Однако добавление ритуксимаба нивелировало разницу между эффективностью схем R-СНОР и MACOP-B [72]. Стандартом первой линии был признан R-СНОР с консолидирующей ЛТ – в силу меньшей токсичности и сопоставимой эффективности; комбинация же ритуксимаба с программами третьей генерации не привела к улучшению результатов.

Проспективное нерандомизированное исследование II фазы, оценивавшее эффективность и безопасность протокола R-Da-EPOCH, во многом способствовало пересмотру лечебных подходов при ПМВКЛ. 5-летняя бессобытийная выживаемость в этой работе достигла 93%, а необходимость в ЛТ возникла лишь у 2 из 51 больного [62]. Ограниченный объем выборки диктовал необходимость дальнейшей проверки в многоцентровом формате. Такая проверка была выполнена позже и в целом подтвердила высокую эффективность R-Da-

ЕРОСН, хотя показатели выживаемости оказались несколько ниже, чем в исходном исследовании. Наиболее значимым следствием этих результатов стала возможность исключить лучевой компонент без ущерба для отдаленных исходов, что противоречило устоявшемуся представлению об обязательности консолидации ЛТ. Предметное обсуждение данной стратегии стало возможным благодаря широкому внедрению ПЭТ/КТ.

1.6. Лучевая терапия

Целью современной лучевой терапии является уничтожение опухоли при минимальном вреде для нормальных тканей. Для ее достижения используется высокотехнологичный процесс, включающий сложное оборудование и дозиметрическое планирование. Целесообразность консолидирующего облучения средостения при ПМВКЛ остается, пожалуй, самым спорным вопросом лечебной тактики. С одной стороны, лучевая терапия ассоциирована с риском отсроченных осложнений: у молодых женщин возрастает вероятность развития рака молочной железы, а у всех пациентов – кардиопульмональной патологии. С другой стороны, рецидив или прогрессирование заболевания характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, что заставляет с осторожностью относиться к стратегиям, потенциально повышающим риск неудачи лечения. Тщательный анализ баланса риска и пользы лучевого компонента при планировании терапии обязателен. В то же время требуется накопление опыта, который позволил бы определить круг больных ПМВКЛ, способных без ухудшения онкологических результатов обойтись без лучевой терапии.

Анализ доступных публикаций демонстрирует эволюцию подходов к лучевой терапии средостения при ПМВКЛ. До середины 1990-х годов решение о ее проведении после полихимиотерапии принималось врачом индивидуально. В период с середины 1990-х до середины 2000-х годов консолидирующее облучение средостения рассматривалось как неотъемлемый компонент лечения ПМВКЛ. Начиная примерно с 2005 г. в клиническую практику стала внедряться ПЭТ/КТ,

выполняемая по завершении химиоиммунотерапии, что позволило дифференцировать остаточную опухолевую ткань от фиброзных изменений. Это привело к появлению ПЭТ-адаптированных стратегий, предусматривающих отказ от лучевой терапии у пациентов с полным метаболическим ответом [61,73].

Рядом работ продемонстрирована эффективность исключительно лекарственного подхода при ПМБКЛ. В частности, С. Moskowitz и соавторы, оценив результаты терапии по схеме R-CHOP с последующей консолидацией режимом R-ICE, опубликовали 3-летнюю ВБП на уровне 78% и высказались за отказ от ЛТ [74].

Противоположный взгляд представлен работами, в которых подчеркивается значимая роль лучевой терапии после окончания иммунохимиотерапии, где ее проведение сопровождается увеличением частоты полных ремиссий и улучшением ОВ [39,76]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, включившем 138 больных ПМБКЛ из 13 клиник Италии, было установлено, что использование ЛТ после иммунохимиотерапии улучшает результаты лечения по сравнению с только ИХТ [71]. Кроме того, J. Wang с соавторами выполнили ретроспективный анализ эффективности консолидирующей ЛТ после иммунохимиотерапии у 63 пациентов. По их данным, у 35 больных, получивших ЛТ после лекарственного этапа, пятилетняя общая выживаемость составила 87% против 58% ($n=28$) у больных без ЛТ ($p=0,001$); сходная закономерность выявлена и для пятилетней ВБП – 75% против 39% ($p=0,001$) [77]. Тем не менее, при анализе подгруппы пациентов, получавших ритуксимаб, преимущество ЛТ исчезало: пятилетняя ОВ составила 88% против 92% ($p=0,814$), а ВБП — 78% против 65% ($p=0,511$).

В 2017 г. группа из Болонского института гематологии представила результаты 20-летнего моноцентрового наблюдения за 98 пациентами с ПМБКЛ, которым в качестве первой линии был проведен режим MACOP-B. Часть больных (57 человек) дополнительно получала ритуксимаб. Консолидирующее облучение средостения было выполнено у 67 пациентов. К окончанию лекарственного лечения полная ремиссия достигнута у 61 больного, а частичная ремиссия – у 27

больных. После облучения доля полных ответов возросла до 84% (n=82), а частичных снизилась до 6% (n=6). В первые два года наблюдения рецидив зафиксирован у 11 (11%) пациентов. Показатель 17-летней общей выживаемости составил 72%. Авторы делают заключение о том, что схема МАСОР-В обладает высокой эффективностью при ПМБКЛ, а консолидирующее облучение необходимо для повышения частоты полных ремиссий и улучшения показателей выживаемости [73].

ПЭТ/КТ, выполненная после завершения ИХТ у больных ПМБКЛ, служит инструментом для разграничения остаточной опухоли и фиброзно-воспалительных изменений средостения, что позволяет обосновать необходимость консолидирующего облучения [75]. Вопрос о целесообразности консолидирующей ЛТ при полном метаболическом ответе стал предметом проспективного рандомизированного исследования III фазы IELSG-37. Было продемонстрировано, что у пациентов с ПМБКЛ, достигших полного метаболического ответа (Deauville 1–3) после завершения иммунохимиотерапии, отказ от консолидирующей ЛТ не приводит к статистически и клинически значимому ухудшению показателей бессобытийной и общей выживаемости [61,78,79].

1.8. Рецидивы

1.8.1 Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Рецидивирующее и рефрактерное течение (p/p) ПМБКЛ представляет собой наиболее сложную клиническую проблему. Прогрессирование, как правило, реализуется в зонах исходного поражения с последующей диссеминацией за пределы грудной клетки преимущественно по экстранодальным сайтам.

У молодых пациентов с сохранным соматическим статусом при рецидиве или рефрактерном течении ПМБКЛ стандартом остается проведение второй

линии терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. Японские исследователи провели ретроспективный многоцентровой анализ 44 больных р/р ПМБКЛ [80]. Всем пациентам, включая 13 с химиорефрактерным течением, была выполнена аутоТГСК. Частота общего ответа достигла 77%, полной ремиссии – 64%; четырехлетние ВБП и ОВ составили 61% и 70% соответственно. Как и следовало ожидать, химиорефрактерные больные (n=13) имели достоверно худшие результаты по сравнению с химиочувствительными: четырехлетняя ОВ составила 50% против 80% (p=0,018).

Можно заключить, что аутоТГСК у больных с химиочувствительным рецидивом ПМБКЛ обеспечивает удовлетворительные результаты ОВ и ВБП. Однако при отсутствии ответа на вторую линию лечения либо при невозможности трансплантации прогноз остается крайне неблагоприятным [81,82]. Поиск лекарственных средств и клеточных технологий, способных усилить противоопухолевый ответ при ПМБКЛ, обусловлен ее иммуноморфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками. В числе изучаемых подходов – иммуноконъюгаты (брентуксимаб ведотин), ингибиторы иммунных контрольных точек и их комбинации, биспецифические антитела и CAR-T (chimeric antigen receptor to T-cells) клеточная терапия.

1.8.2 Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме и в комбинации с иммуноконъюгатами

В локусе 9p24.1 короткого плеча 9-й хромосомы расположен ген CD274 (PD-L1), кодирующий трансмембранный белок. Хромосомные aberrации в этом регионе характерны для классической лимфомы Ходжкина (почти 100% случаев) [84] и реже встречаются при ПМБКЛ [85,86]. Они вызывают гиперэкспрессию лигандов PD-L1 и PD-L2, взаимодействующих с PD-1, что обосновывает применение ингибиторов PD-1 при ПМБКЛ [83].

Эффективность и безопасность пембролизумаба в монорежиме у пациентов с р/р ПМБКЛ (n=53) и синдромом Рихтера изучались в международном

многоцентровом исследовании II фазы KEYNOTE-170 [87]. Согласно финальному анализу, выполненному для когорты ПМБКЛ, при медиане периода наблюдения 49 месяцев общий ответ (ОО) был зарегистрирован в 42% случаев, полный ответ – в 21% [88]. К моменту анализа данных медиана продолжительности ответа не была достигнута, а среди больных с полной ремиссией не отмечено ни одного случая прогрессирования. Четырехлетние показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости равнялись 33% и 45% соответственно.

Еще одним значимым исследованием II фазы стало CheckMate 436, в котором оценивалась эффективность сочетания ниволумаба с брентуксимаб ведотином [89]. В исследование включили 30 пациентов с р/р ПМБКЛ, ранее получивших аутоТГСК или ≥ 2 линии терапии «спасения». Они получали брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг и ниволумаб 240 мг каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В 2023 г. были представлены обновленные данные: при медиане наблюдения 40 месяцев ОО достиг 73%, а частота полной ремиссии составила 40% [89]. Двухлетние показатели беспрогрессивной и общей выживаемости составили 56% и 76% соответственно. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 12 пациентам (6 аутологичных и 6 аллогенных ТКМ), причем у всех больных, которым проведена оценка эффекта через 100 дней после ТКМ (11 из 12), констатирована полная ремиссия.

1.8.3 Комбинация «чек поинт» ингибиторов с «salvage» терапией

Стремясь усилить противоопухолевый эффект «salvage» режима, китайские ученые добавили анти-PD-1 моноклональное антитело к терапии «спасения». Пациенты с р/р ПМБКЛ (n=27) были включены в однорукавное исследование II фазы, где они получали комбинацию GVD и камрелизумаба (ингибитора PD-1) [91]. Лечение проводилось каждые 3 недели до второй подтвержденной ПР либо до 12 циклов, после чего назначалась монотерапия камрелизумабом (до 1 года).

Медиана числа предшествующих линий терапии равнялась 3 (1–6), причем у 17 (63%) больных в анамнезе было три и более линии терапии. При медиане наблюдения 25 месяцев медиана проведенных циклов комбинированной терапии достигла 8 (от 2 до 12). Объективный ответ был получен у 74% (n=20), включая 15 (56%) пациентов с полной ремиссией. Медиана длительности ответа не была достигнута, а двухлетние показатели ВВП и ОВ составили 48% и 82% соответственно. Нежелательные явления (НЯ) любой степени регистрировались у 93% больных, при этом НЯ IV или V степени отмечены не были. Таким образом, комбинация камрелизумаба и GVD показала значимую эффективность у больных p/p ПМБКЛ с отягощенным анамнезом.

1.8.4 CAR T-клеточная терапия

Внедрение терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T) радикально изменило подходы к лечению В-клеточных лимфом, в том числе ПМБКЛ [92,93]. Три анти-CD19 CAR-T-препарата – axi-cel, liso-cel и tisa-cel – получили одобрение FDA для лечения рецидивирующей/рефрактерной ДБКЛ. При этом лишь в 2 из 3 регистрационных исследований CAR-T допускалось участие пациентов с p/p ПМБКЛ [94].

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) получил одобрение для терапии пациентов с p/p ДБКЛ по результатам исследования ZUMA-1, однако в данный протокол были включены лишь 8 больных с ПМБКЛ [95]. В исследовании TRANSCEND-NHL-001 терапию lisocabtagene maraleucel (liso-cel) получили 14 пациентов с p/p ПМБКЛ: объективный ответ был достигнут в 79% случаев, полный ответ по всей когорте составил 53% [96]. Что касается tisagenlecleucel (tisa-cel), то данный препарат официально не одобрен для применения при p/p ПМБКЛ, поскольку в ключевое исследование JULIET включались исключительно пациенты с ДБКЛ [97].

Смена терапевтической парадигмы при p/p ПМБКЛ связана с одобрением FDA CAR-T-клеточных препаратов для лечения В-крупноклеточных лимфом уже

во второй линии. Преимущество axi-cel перед аутологичной трансплантацией, которая служит стандартом второй линии при раннем рецидиве (<12 месяцев) или рефрактерном течении В-крупноклеточной лимфомы, было продемонстрировано в исследовании ZUMA-7. Тем не менее пациенты с ПМБКЛ в данный протокол не включались [100]. В рандомизированном исследовании III фазы TRANSFORM, где сравнивали liso-cel со стандартной терапией рецидивов, пациенты с ПМБКЛ уже были включены [101]. Медиана БСВ составила 10,1 месяца при применении liso-cel против 2,3 месяца при стандартной терапии; 12-месячная БСВ равнялась 45% и 24% соответственно. Эти данные стали основанием для одобрения liso-cel у пациентов с ПМБКЛ с рефрактерностью к первой линии или ранним рецидивом. При этом исследование BELINDA показало отсутствие преимущества tisa-cel перед стандартной терапией второй линии [102].

1.8.5 Биспецифические антитела

CAR-T-клеточная терапия эффективна у многих пациентов, но у части больных сохраняется рефрактерность или развивается рецидив после лечения. Кроме того, многие больные изначально не являются кандидатами для CAR-T. Для них перспективной альтернативой служат биспецифические антитела (БсАт), связывающиеся одновременно с опухолевым антигеном и CD3 на цитотоксических Т-клетках [98,99].

В 2023 г. FDA были одобрены два анти-CD20хCD3 биспецифических препарата (глофитамаб и эпкоритамаб) для терапии р/р ДВКЛ у пациентов, получивших не менее двух линий системного лечения. Однако в США ни один из этих препаратов не имеет отдельного показания для р/р ПМБКЛ, тогда как в некоторых других странах (Канада, Япония, ЕС) их применение одобрено в том числе при ПМБКЛ.

Эпкоритамаб представляет собой CD20хCD3 биспецифическое антитело для подкожного введения, что позволяет снизить выраженность синдрома выброса цитокинов (СВЦ). В исследовании EPCORE NHL-1 (I/II фаза) 157 больных,

включая 4 случая ПМВКЛ, получали монотерапию эпоритамабом до прогрессирования или неприемлемой токсичности [103,104]. 61 (39%) пациент ранее получал CAR-T, у 46 из них прогрессирование наступило в течение 6 месяцев. При медиане наблюдения 11 месяцев объективный ответ достиг 63%, полный – у 39%. Медиана длительности ответа составила 12 месяцев (при ПР медиана не достигнута). Наиболее частым НЯ был СВЦ – 50% (3 ст. – 2,5%); синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) – у 6% (один летальный исход).

Глофитамаб представляет собой биспецифическое моноклональное антитело, бивалентно связывающееся с CD20 на В-лимфоцитах и моновалентно – с CD3 на Т-лимфоцитах. В отличие от эпоритамаба, глофитамаб вводится внутривенно и имеет фиксированную длительность терапии. В ключевое исследование II фазы NP30179 были включены 155 больных (в том числе 6 с ПМВКЛ), получивших 12 циклов монотерапии глофитамабом [105]. CAR-T-клеточная терапия в анамнезе была у 51 пациента. При медиане наблюдения 13 месяцев объективный ответ зарегистрирован у 80 (52%) больных, из которых у 61 (39%) достигнута полная ремиссия. Двенадцатимесячные показатели ВБП и ОВ составили 37% и 50% соответственно. СВЦ оказался наиболее распространенным НЯ, отмеченным у 63% пациентов (3-4 степени – у 4%). ICANS наблюдался у 8% больных, причем в 3% случаев – 3 степени и выше.

При более длительном периоде наблюдения (медиана 18 месяцев) у большинства больных с полным ответом (67%) признаков рецидива не отмечалось; медиана продолжительности полной ремиссии достигла почти 27 месяцев [106]. Полученные данные позволяют рассматривать достижение полного ответа к моменту завершения монотерапии глофитамабом в качестве значимого предиктора благоприятного исхода: однолетние показатели беспрогрессивной и общей выживаемости в этой когорте составили 80% и 92% соответственно.

Биспецифические антитела активно изучаются при разных В-клеточных опухолях – как во второй, так и в первой линии терапии, в составе комбинаций с цитостатиками, иммуноконъюгатами, иммуномодулирующими препаратами и

моноклональными антителами. Несмотря на то что в настоящее время все одобренные показания для БсАт ограничены р/р течением после ≥ 2 линий терапии, исследования в первой линии демонстрируют обнадеживающие предварительные результаты.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных ПМВКЛ

В диссертационное исследование включены клинические данные 218 больных с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 по 2025 год. Исследование носит ретроспективный когортный дизайн и основано на информации о пациентах, завершивших терапию. Медиана наблюдения по всей выборке достигла 60,5 месяца. Женщин было 142 (65%), мужчин – 76 (35%). Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 32 года (от 17 до 70 лет), причем доля больных младше 45 лет достигла 89%. Более детально возрастная структура отражена на рисунке 1.

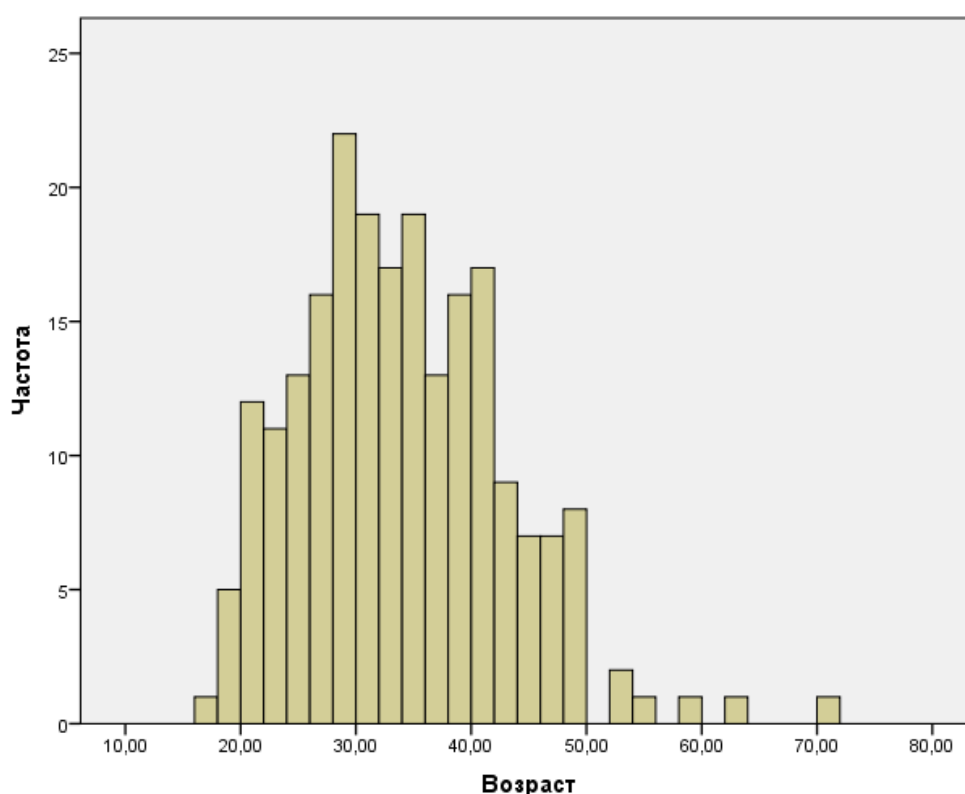


Рисунок 1 – Распределение по возрасту больных ПМВКЛ (n=218)

Для большинства пациентов с ПМВКЛ типично местно-распространенное поражение в переднем верхнем средостении с вовлечением внутригрудных структур. Распределение по стадиям: I–IIЕ – 129 (59,2%), III – 10 (4,6%), IV – 79 (36,2%). В-симптомы, включающие потерю массы тела >10% за 6 месяцев, лихорадку >38 °С и ночную проливную потливость, зафиксированы у 114 (52,3%) больных.

Вовлечение надключичных и подключичных лимфатических узлов зафиксировано приблизительно у половины пациентов – 117 (53,7%). Существенно реже в опухолевый процесс вовлекались подмышечные лимфоузлы – 39 (17,9%). Массивное (bulky) поражение средостения (размер >10 сантиметров) зарегистрировано у 151 (69,3%) из 218 больных. Вовлечение лимфоузлов ниже диафрагмы наблюдалось редко: абдоминальные – 11%, паховые – 1,8%.

Синдром компрессии верхней полой вены (ВПВ) выявлен у 133 (61%) больных. Плеврит верифицирован у 82 (38%) пациентов, перикардит – у 73 (34%). В 78 (35,8%) наблюдениях выявлялся клинически значимый тромбоз вен верхней половины тела, а в 67 (30,7%) случаях – прорастание опухоли в магистральные сосуды.

Наиболее частой локализацией экстранодального поражения была паренхима легочной ткани – 150 (69%) больных. Далее по убыванию частоты следовали: мягкие ткани передней грудной стенки – 45 (21%), кости – 20 (9%), надпочечники – 15 (7%), печень – 11 (5%), почки – 11 (5%), щитовидная железа – 11 (5%), органы желудочно-кишечного тракта – 9 (4%), яичники – 5 (2%). Поражение других органов – 12 (6%), включая поражение костного мозга у 1 больного. Вовлечение ЦНС в дебюте отсутствовало у всех больных (Рисунок 2).

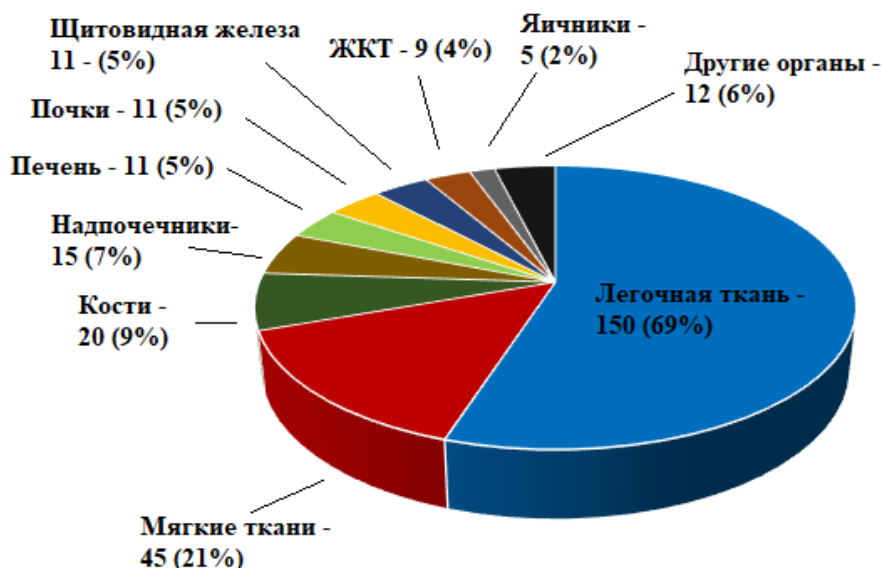


Рисунок 2 – Распределение экстранодальных зон вовлечения у 218 пациентов с ПМВКЛ

На этапе установления диагноза пациентам проводилось всестороннее обследование, включавшее физикальный осмотр и полный объем лабораторных и инструментальных исследований, предусмотренных действующими в Российской Федерации клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [107].

Перед началом терапии и с целью оценки эффективности после завершения лекарственного и лучевого этапа терапии большинству больных ($n=193$; 89%) выполнялась ПЭТ/КТ. В качестве РФП все пациенты получали 18-ФДГ. В последние годы больным проводилось промежуточное исследование после 3 циклов лекарственного лечения. Согласно критериям Deauville результаты оценивались как негативные при отсутствии метаболической активности во всех зонах первичного поражения (DC 1-3) и как позитивные при уровне накопления РФП выше печени (DC 4-5) [57].

Была выделена подгруппа из 20 пациентов с ПМВКЛ, у которых удалось определить все требуемые волюметрические показатели перед началом лечения, после 3 и 6 курсов терапии. Метаболическую активность оценивали по

максимальному и пиковому значениям стандартизованного уровня накопления (SUVmax и SUVpeak). Для оценки размеров опухолевых очагов использовались максимальный диаметр (Dmax) и произведение поперечных диаметров (PD). Дополнительно определялись общий метаболический объем (TMTV) и общий уровень гликолиза (TLG) с оконтуриванием по 40% от SUVmax. При анализе контрольных сканов вычисляли абсолютное уменьшение SUVmax и SUVpeak, степень ответа по пятибалльной шкале Deauville, а также снижение Dmax и PD.

Общий соматический и функциональный статус больных оценивался по шкале ECOG/ВОЗ [108]. Для определения стадии заболевания применялась классификация Ann Arbor (1971 г.) [109] с последующей модификацией Cotswold (1989 г.) [110], адаптированной для неходжкинских лимфом.

Среди лабораторных показателей при НХЛ наибольшее значение придается уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В нашем исследовании повышение ЛДГ зарегистрировано у 173 (79%) больных ПМВКЛ, снижение гемоглобина отмечено у 24 (11%) пациентов, лейкоцитоз свыше $15 \times 10^9/\text{л}$ – у 21 (10%).

Поскольку возраст 216 из 218 (99%) больных не превышал 60 лет, использовался возраст-адаптированный международный прогностический индекс (aaPI) [111]. Шкала включает три неблагоприятных фактора: повышение ЛДГ, ECOG ≥ 2 и стадию III-IV. В соответствии со значениями aaPI пациенты были стратифицированы по группам риска следующим образом: группа высокого риска – 13 (6%), высокого промежуточного – 77 (35%), низкого промежуточного – 63 (29%), низкого риска – 13 (6%). Преобладанием стадии IIE в выборке, вероятно, и объясняется сравнительно низкая доля пациентов высокого риска. Подробная клиническая характеристика пациентов дана в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных ПМВКЛ

Признак	Число больных (n=218)	Процент
<u>Мужчин</u>	76	35

Продолжение таблицы 2

<u>Женщин</u>	142	65
Медиана возраста – 32 года (диапазон от 17 до 70 лет)		
Стадия:		
Локальная I-II E	129	59
Распространенная III-IV	89	41
Массивное поражение средостения (более 10 см.)	151	69
Синдром ВПВ	133	61
Наличие «В-симптомов»	114	52
Повышение ЛДГ > N	173	79
<u>Экстранодальное поражение:</u>		
Легочная ткань	150	69
Перикард	90	41
Плевра	49	23
Мягкие ткани	45	21
Почки	11	5
Надпочечники	15	7
Кости	20	9
Щитовидная железа	11	5
ЖКТ	9	4
ЦНС	0	0
Костный мозг	1	0,5
Перикардит	73	34
Плеврит	82	38
Группы риска:		
Низкий	13	6

Промежуточный низкий	63	29
Промежуточный высокий	77	35
Высокий	65	30

2.2. Методы лечения больных ПМВКЛ

Учитывая, что исследование охватило период более 20 лет, тактика противоопухолевого лечения претерпевала изменения. В связи с этим в настоящей работе была проанализирована эффективность и безопасность трех программ иммунохимиотерапии: R-MACOP-B, R-CHOP и R-Da-EPOCH (детальные схемы описаны ниже).

Режим R-MACOP-B – ритуксимаб вводился внутривенно капельно в дозе 375 мг/м² на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 неделях накануне введения химиопрепаратов. В 1-й день 1, 3, 5, 7, 9 и 11-й недель вводили доксорубин 50 мг/м² и циклофосфамид 350 мг/м²; винкристин 1,4 мг/м² – в 1-й день 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й недель; блеомицин 10 мг/м² – в 1-й день 4, 8 и 12-й недель. Метотрексат применялся на 2-й, 6-й и 10-й неделях с последующим введением 15 мг лейковорина (каждые 6 часов, всего 6 введений). Из-за большого числа осложнений схему приема преднизолона пересмотрели: если до 2006 г. его назначали непрерывно по 75 мг в сутки в течение 1-10 недель с постепенной отменой на 11-12-й неделях, то в дальнейшем стали применять по 75 мг внутрь в 1–7-й дни на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й неделях [112].

Режим R-CHOP – ритуксимаб вводился внутривенно капельно в дозе 375 мг/м² накануне введения химиопрепаратов в 0-й день каждого 21-дневного цикла. В 1 день цикла применялись циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м² (с ограничением максимальной разовой дозы 2 мг). Преднизолон назначался внутрь в дозе 40 мг/м² в дни 1–5 [113].

Режим R-Da-EPOCH – ритуксимаб вводился внутривенно капельно в дозе 375 мг/м² накануне введения химиопрепаратов в 0-й день каждого 21-дневного

цикла. Схема включала 96-часовую непрерывную инфузию этопозид в дозе 50 мг/м²/сутки, доксорубицина в дозе 10 мг/м²/сутки и винкристина в дозе 0,4 мг/м²/сутки в 1-4 дни. Циклофосфамид в дозе 750 мг/м² вводили внутривенно на 5-й день – сразу после завершения непрерывной инфузии. Пероральный прием преднизолона в дозе 100 мг осуществлялся в 1-5 дни [114]. В этом режиме предусмотрена обязательная плановая профилактика нейтропении путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – филграстим в дозе 5 мкг на килограмм массы тела в сутки с дня 6 до повышения уровня нейтрофилов выше $5 \times 10^9/\text{л}$. В случае нейтропении IV степени в 1 или 2 измерениях – дозы цитостатических препаратов оставались без изменений. При нейтропении IV степени в 3-х и более последовательных измерениях или тромбоцитопении IV степени в 1 измерении – проводилось снижение ступени эскалации на одну ступень. При надире абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ дозы трех химиопрепаратов (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид) поднимали на 20%. Ни один пациент не достиг 4-й ступени эскалации доз по разным причинам (гематологическая токсичность, инфекционные осложнения), несмотря на отсутствие ограничений по их числу. Данные о распределении больных в соответствии с применявшимися режимами ИХТ приведены на рисунке 3.

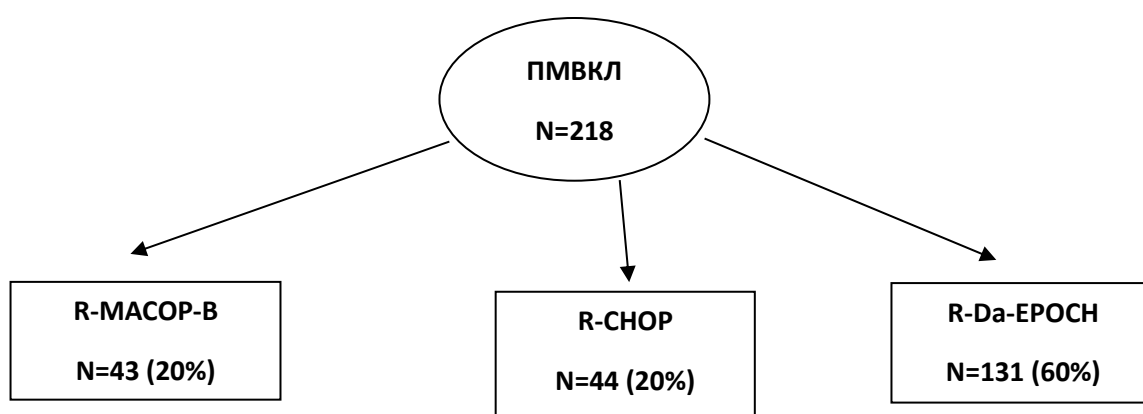


Рисунок 3 – Распределение пациентов в зависимости от режима иммунохимиотерапии

Лучевая терапия с консолидирующей целью выполнена 162 (74%) пациентам на область исходного поражения и/или резидуального опухолевого

конгломерата при остаточных размерах более 2,5 см. Срок проведения ЛТ не превышал 6 недель после окончания иммунохимиотерапии. Режим фракционирования: РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 30-44 Гр. Всем больным лучевая терапия проводилась на базе отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Распределение пациентов по режимам ИХТ приведено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных ПМВКЛ, получивших ЛТ (n=162), по режимам ИХТ

Режим ИХТ	Группа с ЛТ
R-MACOP-B	33 (20,4%)
R-CHOP	28 (17,3%)
R-Da-EPOCH	101 (62,3%)
Всего	162 (100%)

2.3. Статистическая обработка данных

Информация о наблюдении за больными собиралась посредством использования медицинских информационных систем, историй болезни и телефонного опроса.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS и SAS Studio на основе созданной базы данных. Оценка включала в себя корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Метод Каплана-Мейера служил основой для построения кривых выживаемости, а регрессия Кокса – для многофакторного анализа. Статистически значимыми признавали различия при значении $p < 0,05$.

При оценке отдаленных результатов лечения использовали следующие понятия:

- **Общая выживаемость (ОВ)** – продолжительность периода от начала

лечения до смерти от любой причины. Если пациент оставался жив, данные цензурировались по дате последнего наблюдения;

- **Выживаемость без прогрессирования (ВБП)** – продолжительность периода от начала лечения до прогрессирования, рецидива или смерти от любой причины. При отсутствии событий наблюдения цензурируются на дату последнего контакта.

Оценка безопасности и переносимости проводилась путем учета нежелательных явлений; их тяжесть и тип классифицировали согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака США версии 5.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Непосредственные и отдаленные результаты терапии больных ПМВКЛ

Непосредственная эффективность лекарственного лечения больных ПМВКЛ (n=218) оказалась высокой: общий ответ был достигнут у 86% (n=188) пациентов, из них полные ремиссии констатированы в 53% (n=115) случаев. Стабилизация или прогрессирование заболевания отмечены у 14% (n=30) пациентов. При этом непосредственная эффективность значительно различалась в зависимости от режима иммунохимиотерапии (Таблица 4): при использовании протокола R-Da-EPOCH (n=131) неудачи терапии определялись только в 8% (10/131) случаев, в то время как при лечении по схеме R-CHOP (n=44) – в 32% (14/44) случаев, а по схеме R-MACOP-B (n=43) – в 14% (6/43) случаев.

Таблица 4 – Непосредственная эффективность различных режимов иммунохимиотерапии

Эффект после завершения ИХТ	Режим иммунохимиотерапии		
	R-MACOP-B n=43 (100%)	R-CHOP n=44 (100%)	R-Da-EPOCH n=131 (100%)
Полная ремиссия	18 (42%)	22 (50%)	75 (57%)
Частичная ремиссия	19 (44%)	8 (18%)	46 (35%)
Прогрессирование	6 (14%)	14 (32%)	10 (8%)
p<0,0001			

Медиана периода наблюдения достигла 61 месяца (диапазон 3-267). У 52 больных зафиксирован рецидив или прогрессирование ПМВКЛ в сроки от 2 до 16 месяцев при медиане 6 месяцев. Пятилетний показатель беспрогрессивной выживаемости достиг 76% (медиана не достигнута, Рисунок 4), а пятилетняя ОВ составила 89,6% (медиана не достигнута, Рисунок 5).

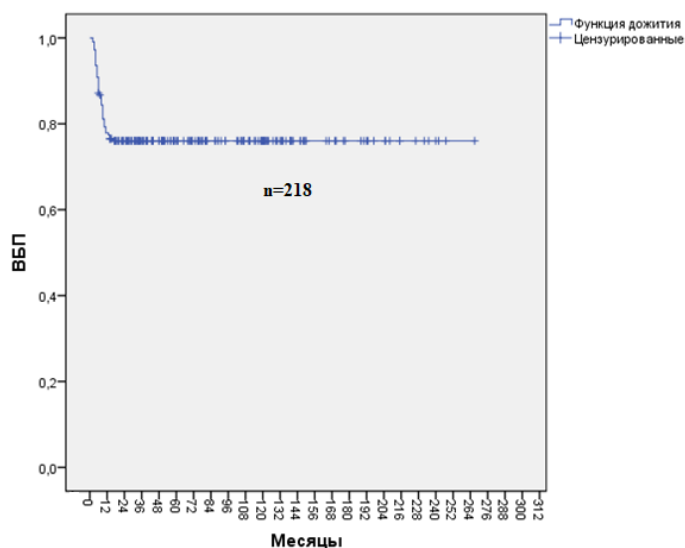


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования всей группы больных ПМВКЛ (n=218)

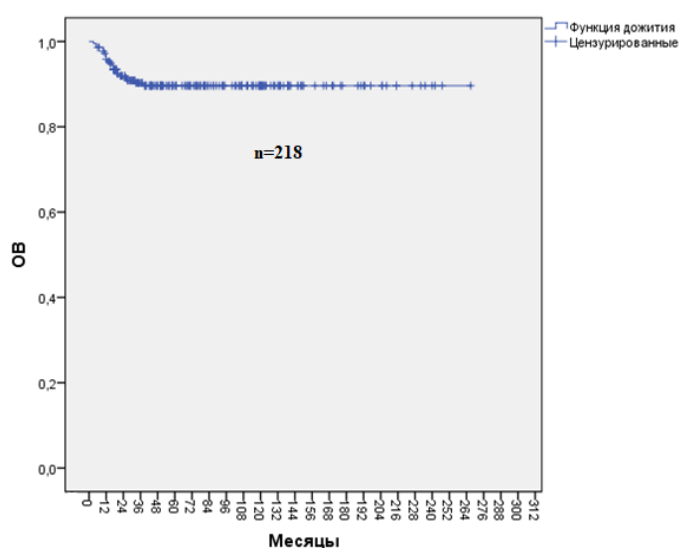


Рисунок 5 – Общая выживаемость всей группы больных ПМВКЛ (n=218)

Консолидирующая ЛТ на остаточную опухоль средостения после завершения лекарственного этапа выполнена у 74% пациентов; по группам доля облученных была сопоставимой: 33 (77%) из 43 после R-MACOP-B, 28 (64%) из 44 после R-CHOP и 101 (77%) из 131 после R-Da-EPOCH. Это дает основание в последующем анализе отдаленных исходов разделять пациентов на подгруппы исключительно по режиму ИХТ.

Выбор режима иммунохимиотерапии оказывал значимое влияние на выживаемость без прогрессирования (Рисунок 6, $p=0,03$). В группах R-MACOP-B, R-CHOP и R-Da-EPOCH пятилетняя ВБП составила соответственно 74,4%, 62,8% и 80,9%. Основной вклад в эти различия внесли менее благоприятные результаты терапии в группе R-CHOP.

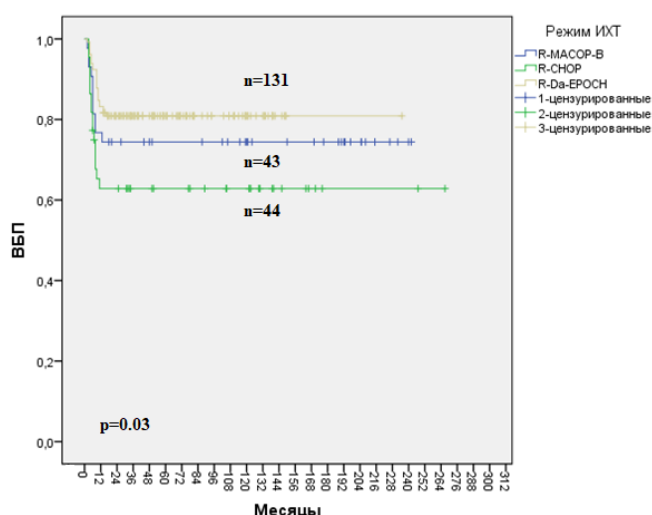


Рисунок 6 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от режима иммунохимиотерапии

Пятилетняя общая выживаемость также зависела от режима иммунохимиотерапии: 85,7% для R-MACOP-B, 69,6% для R-CHOP и 97,5% для R-Da-EPOCH (Рисунок 7, $p<0,0001$).

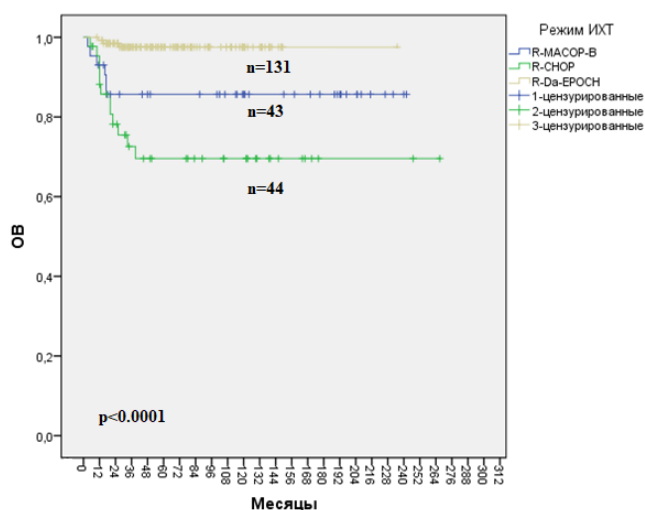


Рисунок 7 — Зависимость общей выживаемости от режима иммунохимиотерапии

После исключения из анализа 44 пациентов, получавших R-CHOP, мы сравнили эффективность интенсивных режимов R-MACOP-B и R-Da-EPOCH: статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования получено не было (Рисунок 8, $p=0,29$), однако различия в ОВ оказались достоверными (Рисунок 9, $p=0,002$).

Это можно объяснить схожей эффективностью двух режимов, а получившиеся различия в ОВ связаны, вероятнее всего, с реальным появлением новых лечебных опций и улучшением результатов терапии рецидивов ПМВКЛ в настоящий период времени.

Подводя итог вышесказанного, можно сделать важный вывод: интенсивные режимы ИХТ имеют достоверные преимущества перед режимом R-CHOP, и наиболее предпочтительной опцией лечения является протокол R-Da-EPOCH.

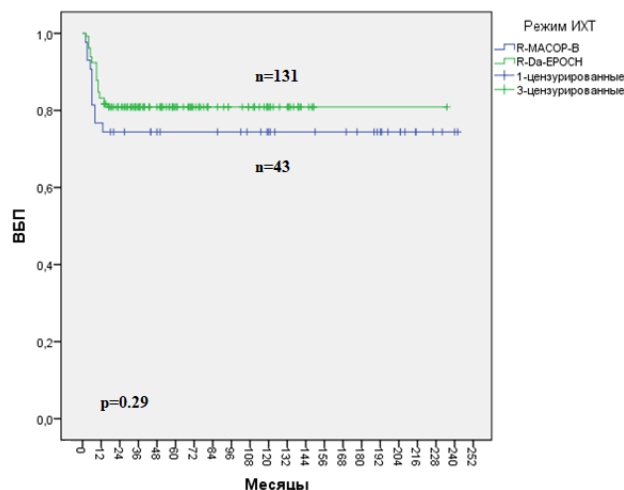


Рисунок 8 — Зависимость выживаемости без прогрессирования от режима интенсивной иммунохимиотерапии

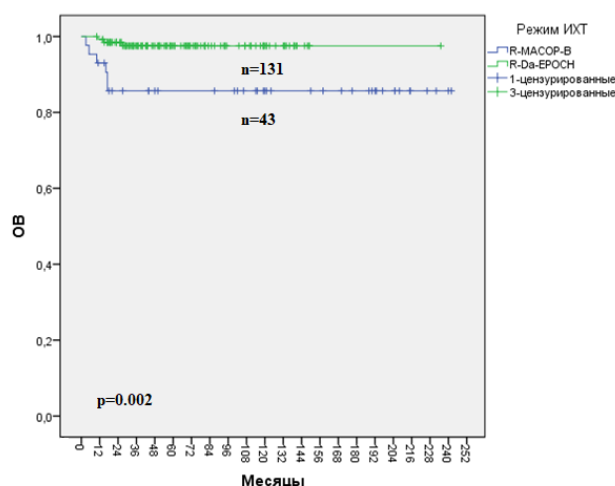


Рисунок 9 — Зависимость общей выживаемости от режима интенсивной иммунохимиотерапии

3.2. Влияние различных клинических и лабораторных факторов на результаты терапии больных ПМВКЛ

Нами проанализированы частота и взаимосвязь различных клинических и лабораторных параметров, определяемых у пациентов с ПМВКЛ, и их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Как и следовало ожидать, выявлена прямая корреляция между частотой развития синдрома ВПВ и размером

средостения: при наличии массивной опухоли в средостении (более 10 см) синдром компрессии ВПВ развивался более чем в половине случаев, а при меньших размерах опухоли – менее, чем у трети пациентов (Таблица 5).

Таблица 5 – Связь размеров опухоли средостения с синдромом верхней полой вены

Размеры опухоли средостения	Синдром ВПВ		Всего n=218 (100%)
	Нет n=85 (39%)	Есть n=133 (61%)	
От 5 см до 10 см.	38 (57%)	29 (43%)	67 (100%)
Более 10 см.	47 (31%)	104 (69%)	151 (100%)
p=0,0004			

Между частотой тромботических осложнений и прорастанием опухоли в крупные сосуды (Таблица 6), а также между тромбозом и синдромом компрессии ВПВ (Таблица 7) выявлена значимая взаимосвязь.

Таблица 6 – Связь между частотой развития тромбоза и синдромом компрессии верхней полой вены

Тромбоз	Синдром ВПВ		Всего n=218 (100%)
	Нет n=85 (39%)	Есть n=133 (61%)	
Нет	67 (48%)	73 (52%)	140 (100%)
Есть	18 (23%)	60 (77%)	78 (100%)
p=0,0003			

Таблица 7 – Связь между частотой развития тромбоза и инвазией опухоли в магистральные сосуды

Тромбоз	Инвазия опухоли в магистральные сосуды		Всего n=218 (100%)
	Нет n=151 (69%)	Есть n=67 (31%)	
Нет	113 (81%)	27 (19%)	140 (100%)
Есть	38 (49%)	40 (51%)	78 (100%)
p<0,0001			

Таким образом, наличие массивной опухоли в средостении является значимым фактором риска венозных тромбоэмболических осложнений при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. Это делает оправданным обсуждение профилактической антикоагулянтной терапии в данной группе пациентов.

Выпот в плевральной и перикардальной полостях также относится к распространенным клинически значимым проявлениям ПМВКЛ. Важно подчеркнуть, что плевральный и перикардальный выпот не всегда имеет опухолевую природу: его причиной могут выступать тромботические осложнения, нарушения гемодинамики или инфекция.

В нашем исследовании плеврит зарегистрирован у 82 (38%) больных, перикардит – у 73 (34%). У 45 пациентов отмечено одновременное развитие обоих состояний. Специфическое поражение плевры выявлено в 23% случаев (n=49) и продемонстрировало достоверную связь с появлением плеврита (Таблица 8).

Таблица 8 – Связь плеврита с опухолевым поражением плевры

Поражение плевры	Плеврит		Всего
	Нет n=136 (62%)	Есть n=82 (38%)	
Нет	116 (69%)	53 (31%)	169 (100%)
Есть	20 (41%)	29 (59%)	49 (100%)
p=0,0004			

Как и следовало ожидать, выявлена взаимосвязь между наличием тромбоза и выпота в плевральной полости (Таблица 9).

В то же время ассоциации между синдромом ВПВ и развитием плеврита не было обнаружено (p=0,154).

Таблица 9 – Связь между развитием тромбоза и плеврита

Тромбоз	Плеврит		Всего
	Нет n=136 (62%)	Есть n=82 (38%)	
Нет	101 (72%)	39 (28%)	140 (100%)
Есть	35 (45%)	43 (55%)	49 (100%)
p<0,0001			

Массивное поражение средостения часто ассоциируется с развитием плеврита и перикардита.

Взаимосвязь между размерами опухоли в средостении и наличием выпота в плевральной и перикардиальной полостях более подробно представлена в таблицах 10 и 11 соответственно.

Таблица 10 – Взаимосвязь между размерами опухоли и развитием плеврита

Размеры опухоли в средостении	Плеврит		Всего
	Нет n=136 (62%)	Есть n=82 (38%)	
От 5 см до 10 см	57 (85%)	10 (15%)	67 (100%)
Более 10 см	79 (52%)	72 (48%)	151 (100%)
p<0,0001			

Таблица 11 – Взаимосвязь между размерами опухоли в средостении и развитием перикардита

Размеры опухоли в средостении	Перикардит		Всего
	Нет n=145 (67%)	Есть n=73 (33%)	
От 5 см до 10 см	57 (85%)	10 (15%)	67 (100%)
Более 10 см	88 (58%)	63 (42%)	151 (100%)
p<0,0001			

Прорастание опухоли в околосердечную сумку или миокард обнаружено у 90 (41%) больных и достоверно сочеталось с развитием перикардита (33%). Следует особо отметить, что у 3-х больных в связи с высокой угрозой тампонады сердца по жизненным показаниям выполнено дренирование полости перикарда (Таблица 12).

Таблица 12 – Взаимосвязь между опухолевым поражением перикарда и развитием перикардита

Опухолевое поражение перикарда	Перикардит		Всего
	Нет n=145 (67%)	Есть n=73 (33%)	
Нет	93 (73%)	35 (27%)	128 (100%)

Продолжение таблицы 12

Есть	52 (58%)	38 (42%)	90 (100%)
p=0,002			

Также была установлено, что развитие перикардита ассоциировано с тромбозом (Таблица 13) и наличием синдрома ВПВ (Таблица 14).

Таблица 13 – Связь между тромбозом и развитием перикардита

Тромбоз	Перикардит		Всего
	Нет n=145 (67%)	Нет n=145 (67%)	
Нет	102 (73%)	38 (27%)	140 (100%)
Есть	43 (55%)	35 (45%)	78 (100%)
p=0,008			

Таблица 14 – Связь между синдромом ВПВ и развитием перикардита

Синдром ВПВ	Перикардит		Всего
	Нет n=145 (67%)	Нет n=145 (67%)	
Нет	66 (78%)	19 (22%)	85 (100%)
Есть	79 (59%)	54 (41%)	133 (100%)
p=0,005			

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что вовлечение перикарда при ПМВКЛ может быть обусловлено не только опухолевой инфильтрацией, но и другими механизмами – компрессией крупных вен, относящихся к системе верхней полой вены (внутренней яремной, подключичной,

плечеголовной, непарной, полунепарной вен), приводящей к выраженным нарушениям венозного оттока.

У 180 (82,6%) больных ПМВКЛ на момент установления диагноза определялось вовлечение экстранодальных сайтов, причем у 49 (22,5%) пациентов выявлены поражения экстранодальных зон за пределами средостения. При этом важно отметить, что в 78% случаев (38 из 49 больных) при вовлечении отдаленных органов не наблюдалось поражения абдоминальных лимфатических узлов (Таблица 15).

Таблица 15 – Связь между отдаленным экстранодальным поражением и вовлечением абдоминальных лимфоузлов

Экстранодальные очаги вне средостения	Поражение абдоминальных лимфатических узлов		Всего n=218 (100%)
	Нет n=194 (89%)	Есть n=24 (11%)	
Нет	156 (92%)	13 (8%)	169 (100%)
Есть	38 (78%)	11 (22%)	49 (100%)
p=0,004			

При этом наше первоначальное предположение о том, что наличие экстранодального поражения коррелирует с развитием симптомов интоксикации, не продемонстрировало статистической достоверности (Таблица 16).

Таблица 16 – Взаимосвязь между наличием симптомов интоксикации и экстранодального поражения

«Е»-стадия	Симптомы интоксикации		Всего n=218 (100%)
	Нет n=38 (17%)	Есть n=180 (83%)	
Нет	23 (61%)	15 (39%)	38 (100%)

Есть	81 (45%)	99 (55%)	180 (100%)
p=0,082			

Помимо этого, нами было изучено влияние описанных выше клинических факторов на долгосрочные показатели выживаемости. Так, пациенты с массивным опухолевым конгломератом в средостении (более 10 см.) имели худшие результаты ВБП – при массивном поражении средостения пятилетняя беспрогрессивная выживаемость равнялась 70%, в то время как без массивного поражения – 91% (Рисунок 10).

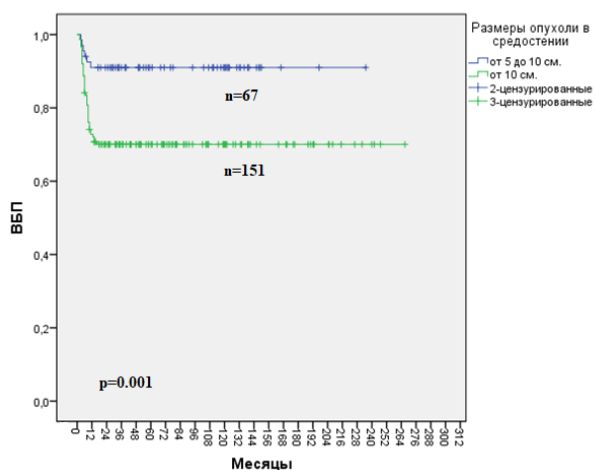


Рисунок 10 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от размера опухоли в средостении

В нашем исследовании синдром компрессии верхней полой вены и тромбоз оказались связаны с неблагоприятными отдаленными результатами: пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе с синдромом компрессии верхней полой вены достигала 71% против 86% в группе без него (Рисунок 11); 5-летняя ВБП при тромбозе – 68%, без тромбоза – 81% (Рисунок 12).

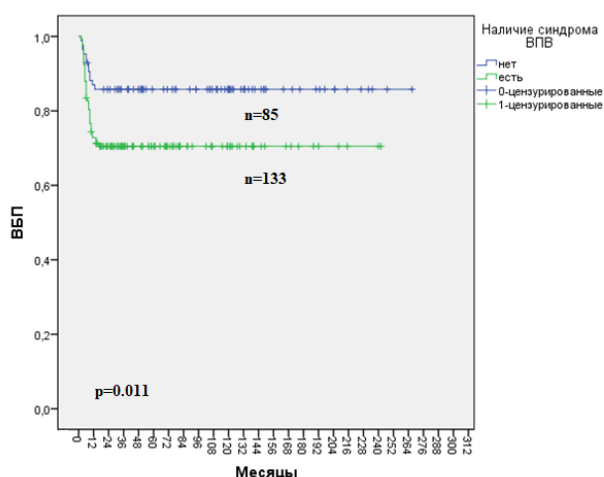


Рисунок 11 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия синдрома компрессии верхней полой вены

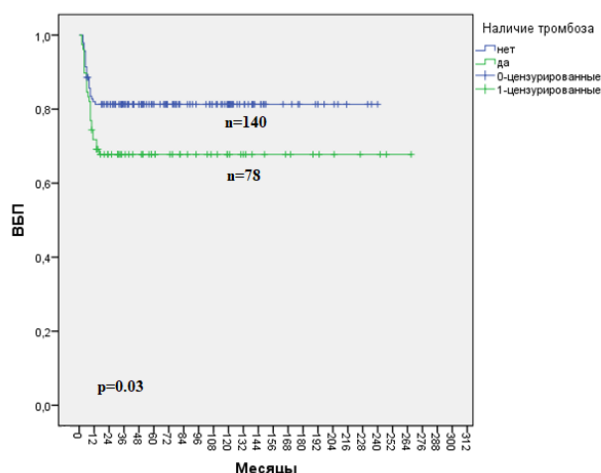


Рисунок 12 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия тромбоза

Ожидаемо больные ПМВКЛ с локальным опухолевым процессом (I-II Е стадии) имели значительно лучшие показатели беспрогрессивной выживаемости, чем больные с генерализованной стадией (III-IV) – 5-летняя ВВП составила 87% и 62% соответственно (Рисунок 13).

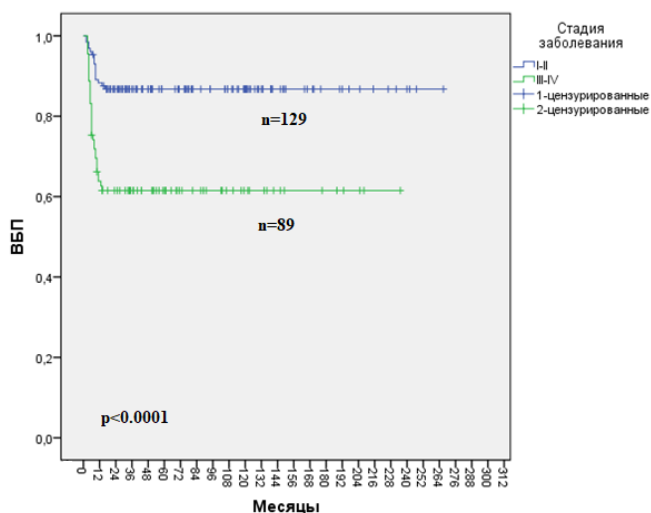


Рисунок 13 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от стадии заболевания

Значимого влияния на выживаемость без прогрессирования не показали ни экстранодальное вовлечение само по себе, ни поражение легких – самой частой экстранодальной локализации (Рисунки 14 и 15).

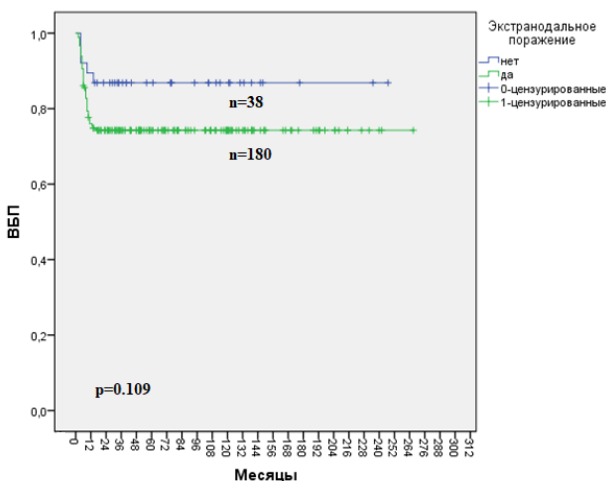


Рисунок 14 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия экстраодального поражения

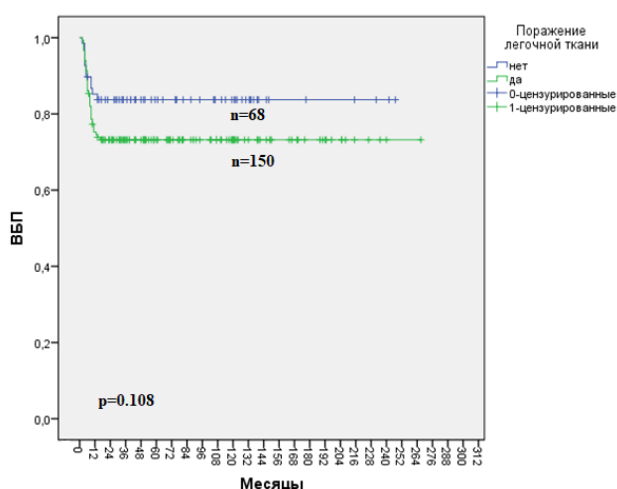


Рисунок 15 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от поражения легочной ткани

Поражение отдаленных экстранодальных зон, обнаруженное у 49 больных с распространенным процессом, выступило значимым предиктором неблагоприятного прогноза: пятилетняя ВБП в этой подгруппе составила 61%, тогда как при отсутствии таких очагов – 81% (Рисунок 16).

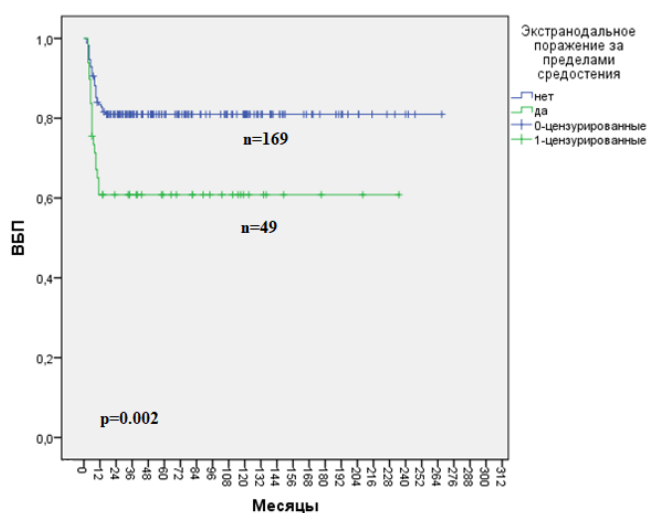


Рисунок 16 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия экстранодального поражения за пределами средостения

Плеврит и перикардит также ассоциировались со снижением беспрогрессивной выживаемости. Так, пациенты с плевритом в дебюте заболевания имели 5-летнюю ВБП, равную 67%, в то время как без него – 82% (Рисунок 17); пятилетняя ВБП составила 81% в группе без перикардита и 68% – при его наличии (Рисунок 18).

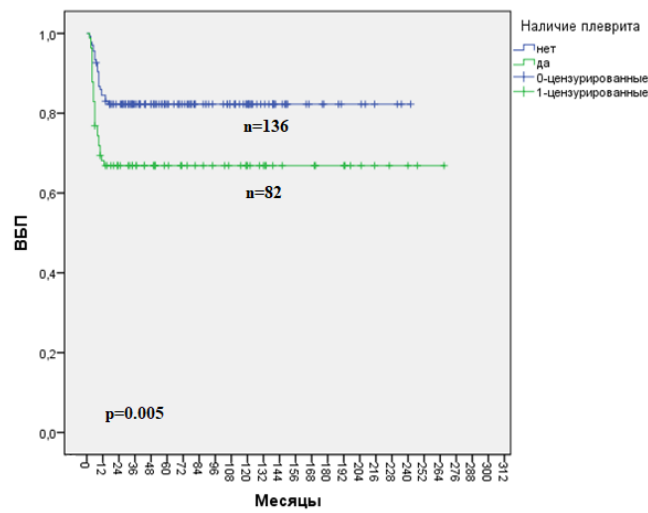


Рисунок 17 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия плеврита

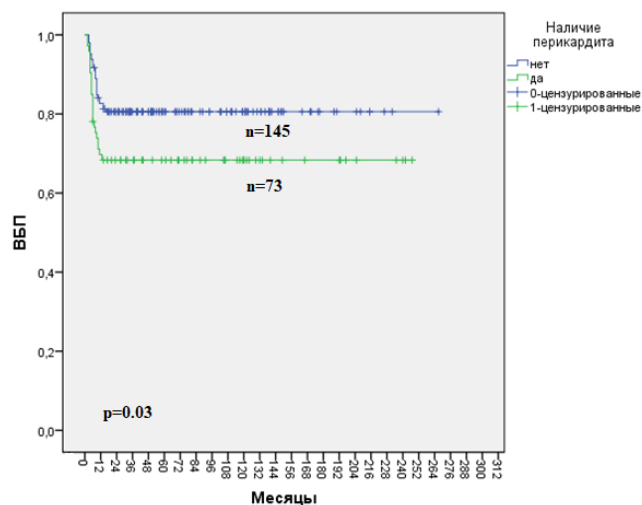


Рисунок 18 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия перикардита

Наличие симптомов интоксикации также оказалось в числе факторов риска неблагоприятного прогноза – 5-летняя ВБП для больных с «В» стадией заболевания составила 71% против 83% со стадией «А» (Рисунок 19).

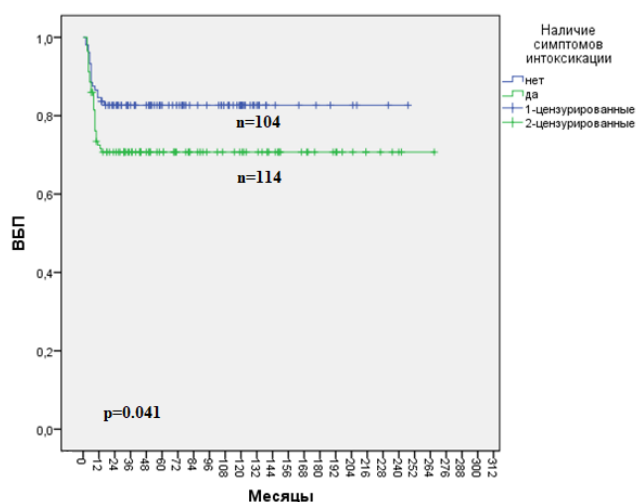


Рисунок 19 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия симптомов интоксикации

Применение международного прогностического индекса с поправкой на возраст (aaPI) выявило статистически значимые различия пятилетней выживаемости без прогрессирования: 100% – низкий риск, 89% – промежуточный низкий риск, 80% – промежуточный высокий риск, 55% – высокий риск (Рисунок 20).

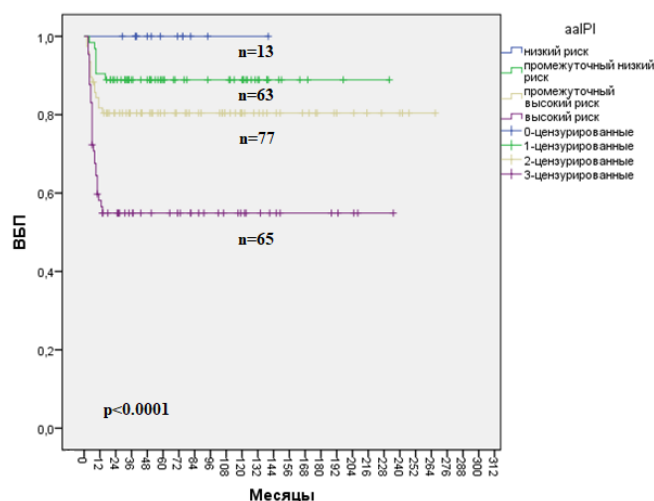


Рисунок 20 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от aalPI

Самым значимым лабораторным фактором оказалась анемия в дебюте заболевания: пятилетняя беспрогрессивная выживаемость составила 47% у больных со сниженным уровнем гемоглобина против 80% в группе с нормальным уровнем гемоглобина (Рисунок 21).

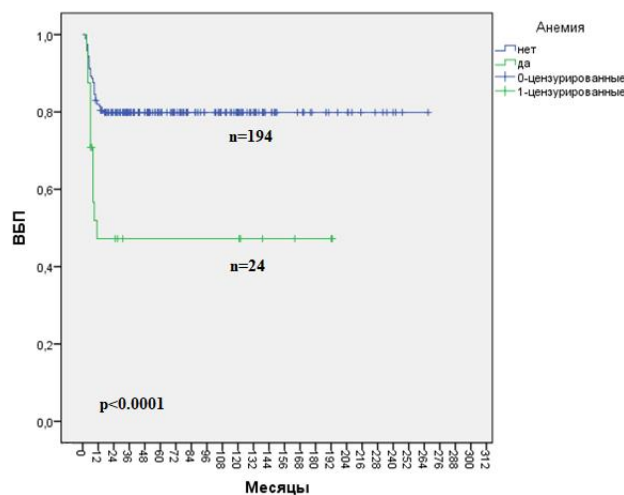


Рисунок 21 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от уровня гемоглобина

Повышенный уровень ЛДГ на момент диагностики также выступил значимым лабораторным маркером опухолевой активности: пятилетняя ВБП при

повышенном ЛДГ достигала 72%, тогда как при референсных значениях – 93% (Рисунок 22).

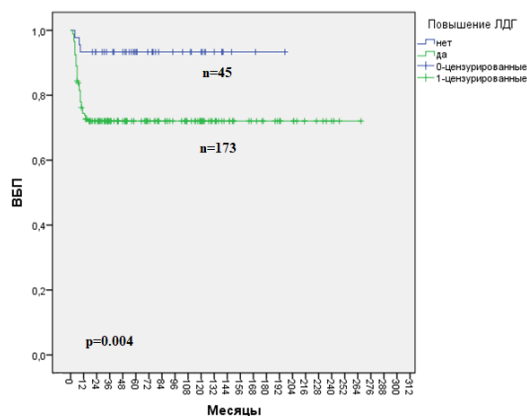


Рисунок 22 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от уровня ЛДГ

Остальные параметры – пол, возраст, исходный лейкоцитоз – не имели самостоятельного прогностического значения в отношении ВБП

Также проанализирована ассоциация всех указанных выше факторов с ОВ пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (Рисунки 23, 24, 25, 26, 27).

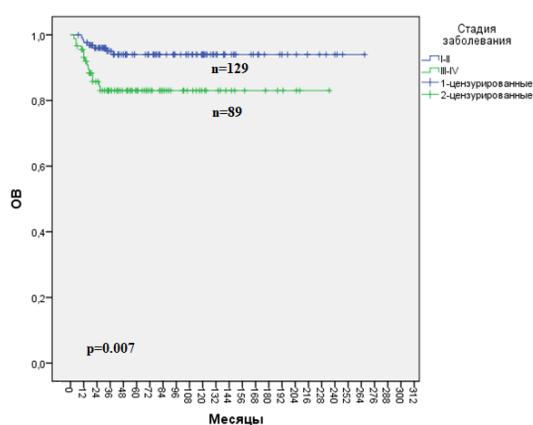


Рисунок 23 – Зависимость общей выживаемости от стадии ПМВКЛ

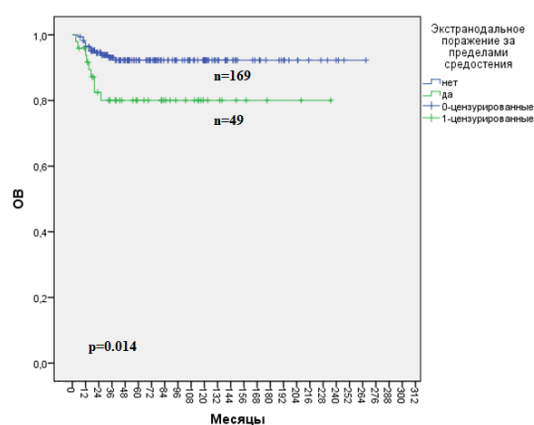


Рисунок 24 – Зависимость общей выживаемости от наличия экстранодального поражения за пределами средостения

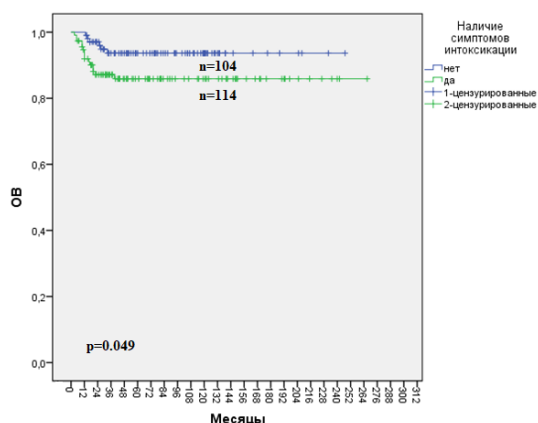


Рисунок 25 — Зависимость общей выживаемости от наличия симптомов интоксикации

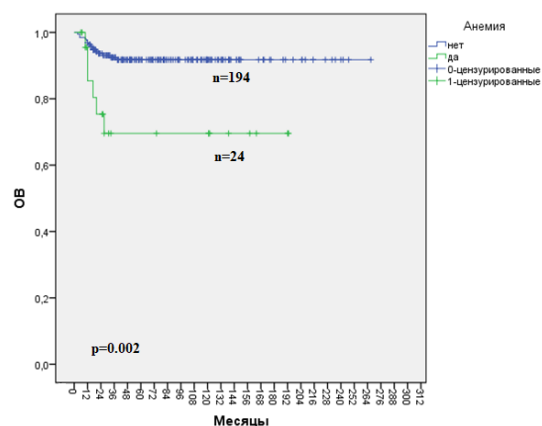


Рисунок 26 — Зависимость общей выживаемости от уровня гемоглобина в дебюте заболевания

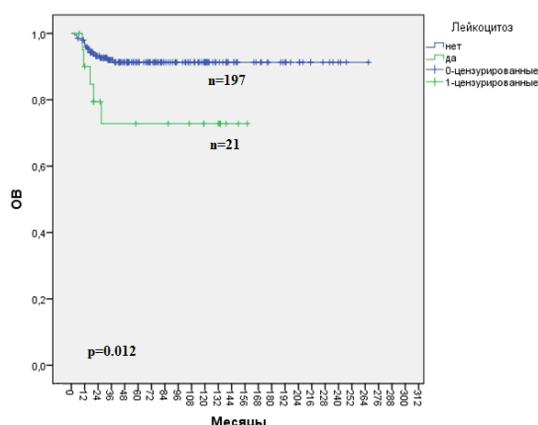


Рисунок 27 — Зависимость общей выживаемости от уровня лейкоцитов

Анализ кривых выживаемости показал, что на общую выживаемость значимо влияют распространенная стадия, наличие отдаленных экстранодальных сайтов, симптомы интоксикации, а также анемия и лейкоцитоз.

Для оценки прогностической ценности клинических и лабораторных факторов риска в отношении беспрогрессивной и общей выживаемости был также использован многофакторный регрессионный анализ.

Результаты статистического анализа факторов прогноза ВБП у больных ПМВКЛ представлены в таблице 17 и рисунке 28. Как оказалось, лишь наличие

синдрома ВПВ, лейкоцитоза на момент установления диагноза и проведение лучевой терапии достоверно влияют на беспрогрессивную выживаемость.

Таблица 17 – Результаты многофакторного анализа выживаемости без прогрессирования методом регрессии Кокса

Факторы риска	В (коэфф. регрессии)	p value	Hazard Ratio (HR)	95% ДИ (доверительный интервал)	
				От	до
Размер средостения	0,156	0,766	1,169	0,418	3,272
Симптомы интоксикации	0,365	0,273	1,441	0,75	2,768
Стадия	0,289	0,559	1,335	0,507	3,514
aaIPi	0,249	0,506	1,282	0,616	2,668
Экстранодальные зоны	-1,007	0,130	0,365	0,099	1,345
Отдал. экстранодальные зоны	0,43	0,243	1,538	0,746	3,168
Поражение легких	0,822	0,072	2,274	0,928	5,573
Синдром ВПВ	0,913	0,025	2,492	1,123	5,528
Тромбоз	0,36	0,293	1,433	0,733	2,803
Плеврит	0,423	0,248	1,526	0,745	3,127
Перикардит	-0,09	0,781	0,914	0,484	1,726
Анемия	0,235	0,593	1,265	0,535	2,992
Повышение ЛДГ	0,422	0,577	1,525	0,347	6,71
Лейкоцитоз	1,102	0,014	3,011	1,247	7,272
Режим иммунохимиотерапии	-0,265	0,162	0,767	0,529	1,113
Проведение лучевой терапии	-1,873	0,001	0,154	0,081	0,293

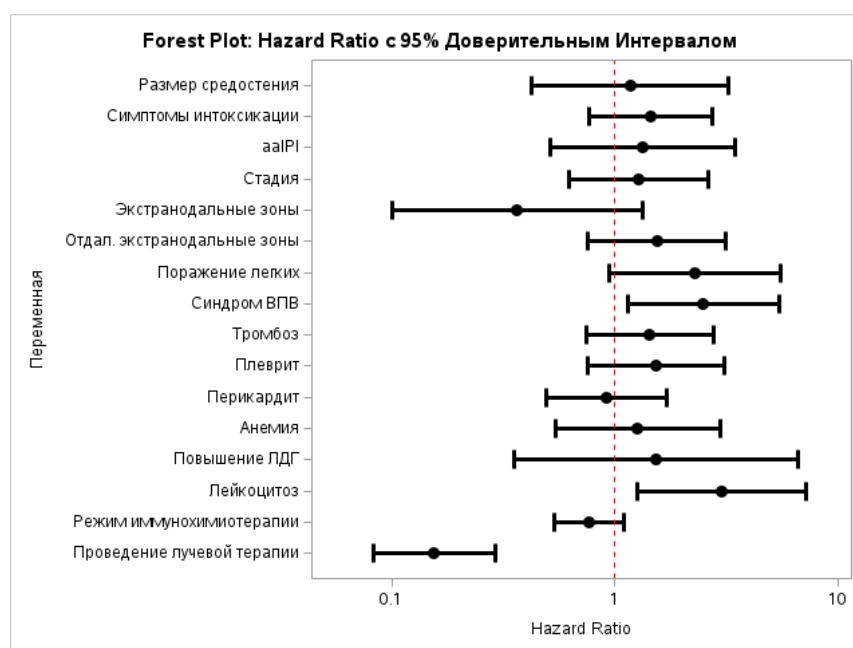


Рисунок 28 – Форест-график факторов, влияющих на показатель выживаемости без прогрессирования

На ОВ не оказали влияния клинические и лабораторные показатели до начала терапии, и в то же время выбор режима иммунохимиотерапии и факт проведения консолидирующей ЛТ ассоциировались с худшими показателями ОВ (Таблица 18 и Рисунок 29).

Таблица 18 – Результаты многофакторного анализа общей выживаемости методом регрессии Кокса

Факторы риска	В (коэфф. регрессии)	p value	Hazard Ratio (HR)	95% ДИ (доверительный интервал)	
				от	до
Размер средостения	-1,124	0,101	0,325	0,085	1,246
Симптомы интоксикации	0,891	0,102	2,438	0,837	7,096
Стадия	0,774	0,377	2,169	0,389	12,078
aaPI	0,087	0,893	1,091	0,305	3,905
Экстранодальные зоны	-0,633	0,535	0,531	0,072	3,914

Продолжение таблицы 18

Отдал. экстранодальные зоны	0,584	0,342	1,793	0,538	5,983
Поражение легких	0,561	0,441	1,752	0,421	7,301
Синдром ВПВ	0,588	0,299	1,8	0,593	5,459
Тромбоз	0,709	0,197	2,031	0,692	5,960
Плеврит	-0,219	0,732	0,803	0,23	2,809
Перикардит	0,005	0,993	1,005	0,348	2,899
Анемия	0,041	0,952	1,042	0,278	3,907
Повышение ЛДГ	-0,202	0,835	0,817	0,122	5,473
Лейкоцитоз	0,972	0,175	2,644	0,648	10,780
Режим иммунохимиотерапии	-0,917	0,003	0,4	0,218	0,733
Проведение лучевой терапии	-1,638	0,002	0,194	0,071	0,536

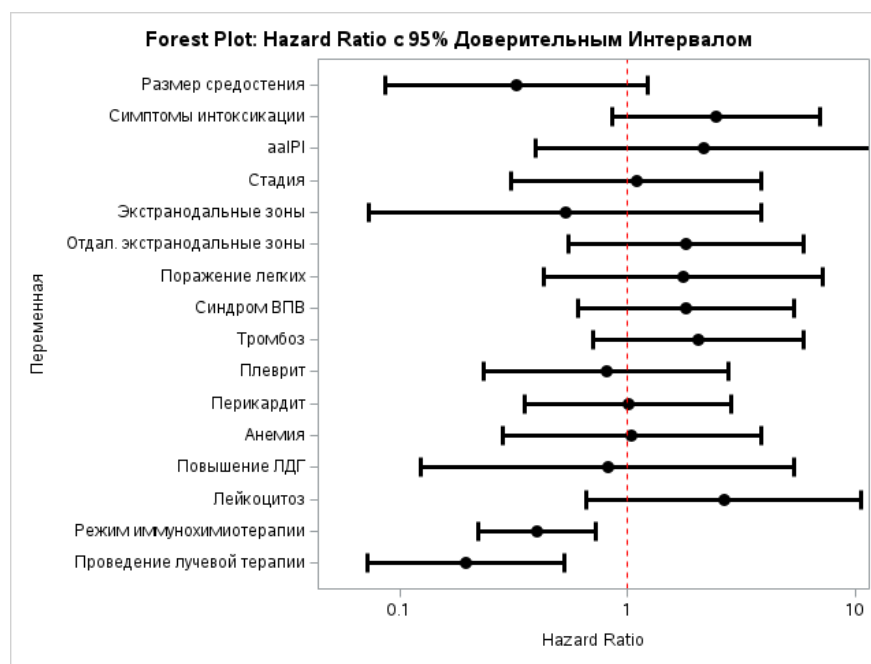


Рисунок 29 – Форест-график факторов, влияющих на показатель общей выживаемости

3.3 Влияние лучевой терапии на результаты терапии больных ПМВКЛ

Как оказалось, результаты лечения больных, получивших консолидирующую ЛТ, были значительно лучше, чем у пациентов без нее. Так, 5-летняя ВБП в группе с лучевой терапией составила 87,6% против 42,4% без лучевой терапии (Рисунок 30, $p < 0,0001$), 5-летняя общая выживаемость – 94,1% и 75,8% соответственно (Рисунок 31, $p < 0,0001$).

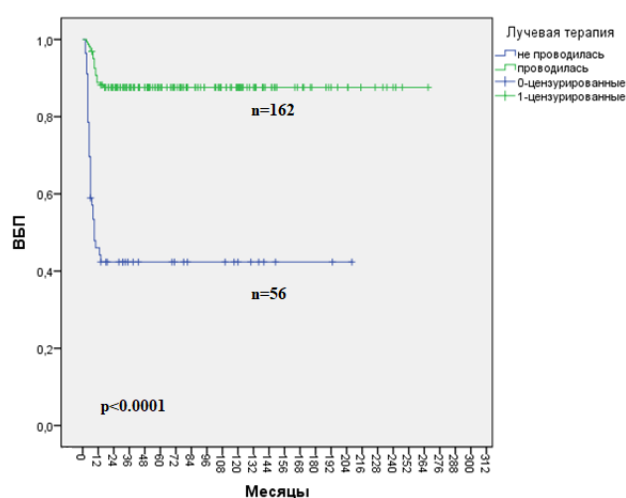


Рисунок 30 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от лучевой терапии

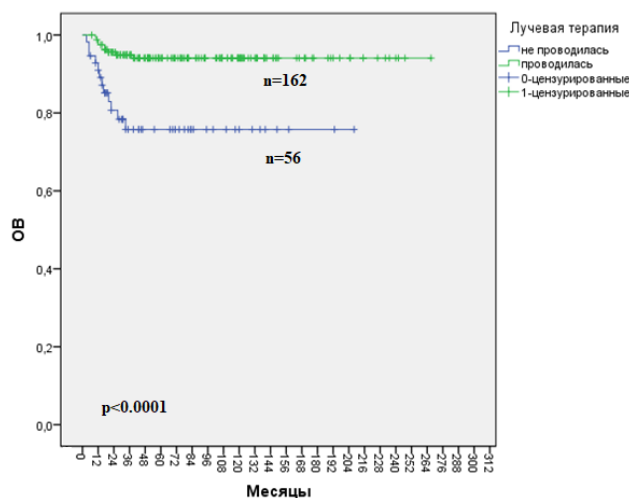


Рисунок 31 – Зависимость общей выживаемости от лучевой терапии

Однако, принимая во внимание современные мировые тенденции в виде отказа от проведения ЛТ в случае достижения полного метаболического ответа после окончания ИХТ, мы оценили влияние ЛТ на ВБП и ОВ у больных с полным и частичным метаболическим ответом.

В нашем исследовании получилось, что в группе с полным метаболическим ответом ($n=122$) лучевая терапия была проведена у 82% ($n=100$) больных и не оказала значимого влияния на 5-летнюю беспрогрессивную (Рисунок 32, $p=0,214$) и общую выживаемость (Рисунок 33, $p=0,204$). При многофакторном регрессионном анализе также было показано, что консолидирующая ЛТ у больных с ПЭТ-негативным статусом, как и другие факторы, не повлияла значимо на 5-летнюю ВБП ($p=0,672$) и 5-летнюю ОВ ($p=0,896$).

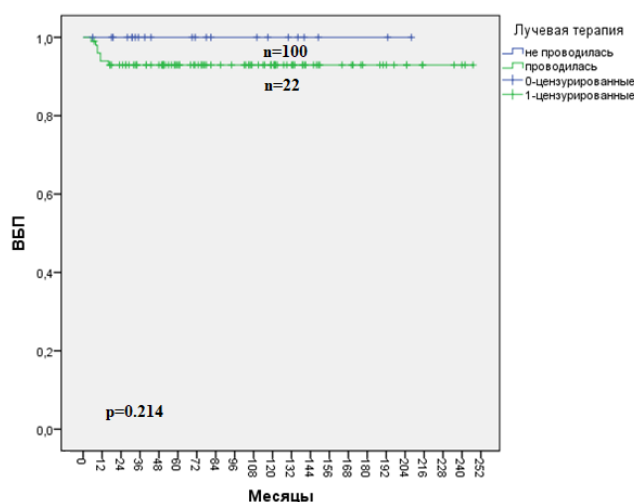


Рисунок 32 — Зависимость выживаемости без прогрессирования от проведения лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных

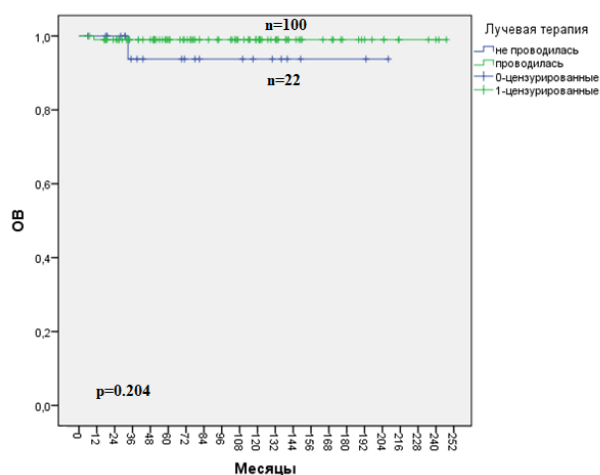


Рисунок 33 – Зависимость общей выживаемости от проведения лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных

Лучевую терапию получили 136 (81,9%) из 166 пациентов с полным/частичным метаболическим ответом. Пятилетняя ВБП при использовании ЛТ равнялась 93,3% против 76,3% в группе без нее (Рисунок 34, $p=0,002$). Эти значимые различия были подтверждены и в многофакторном регрессионном анализе ($p=0,012$). Напротив, что касается 5-летней ОВ (98,5% против 95,5% соответственно), то значимых различий в случае применения ЛТ не было получено ни при однофакторном (Рисунок 35, $p=0,467$), ни при многофакторном анализе ($p=0,603$).

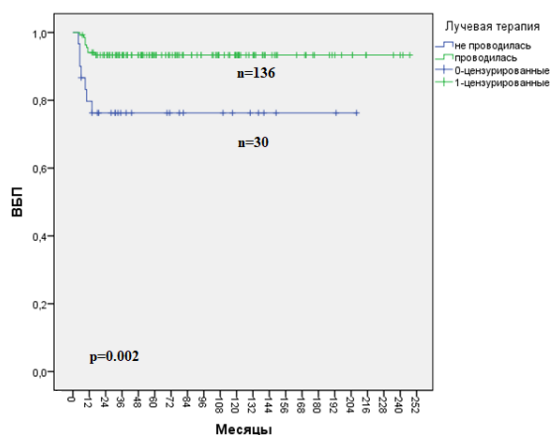


Рисунок 34 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от проведения лучевой у больных с полным и частичным метаболическим ответом

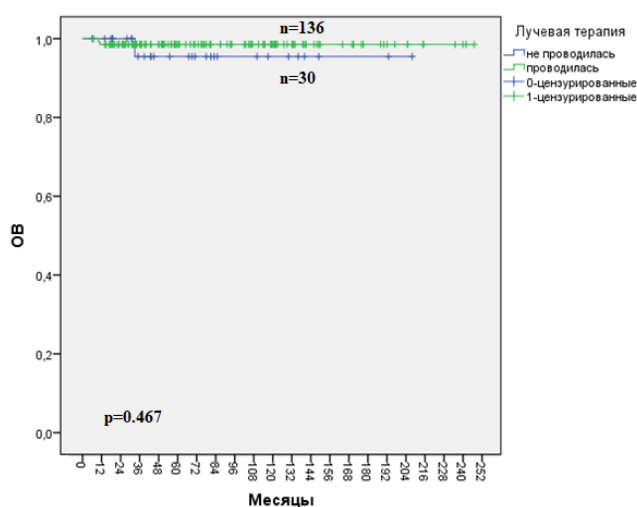


Рисунок 35 – Зависимость общей выживаемости от проведения лучевой у больных с полным и частичным метаболическим ответом

Полученные результаты, несмотря на ретроспективный характер исследования и то, что большинству больных была выполнена консолидирующая ЛТ, совпадают с мировыми данными, свидетельствующими о возможной избыточности лучевой терапии у ПЭТ-негативных пациентов после завершения ИХТ.

3.4 Осложнения иммунохимиотерапии у больных ПМВКЛ

Нежелательные явления в ходе ИХТ развились у 188 (86%) пациентов. Преобладала гематологическая токсичность 3-4 степени – 161 (74%) случай. При использовании схемы R-Da-EPOCH гематологические НЯ 3-4 степени зафиксированы у 89% больных; при применении R-MACOP-B и R-CHOP – у половины (51% и 52% соответственно) пациентов (Таблица 19).

Таблица 19 – Зависимость инфекционных осложнений и гематологической токсичности от режима иммунохимиотерапии

Режим ИХТ	Инфекционные осложнения	Гематологическая токсичность
R-CHOP (%)	17 (39%)	23 (52%)
R-Da-EPOCH (%)	64 (49%)	116 (89%)
R-MACOP-B (%)	32 (74%)	22 (51%)
p	<0,0001	0,002

У 113 (52%) пациентов отмечены негематологические НЯ инфекционного характера. В структуре этих осложнений преобладали стоматиты, инфекции верхних дыхательных путей и пневмонии; инфекции мягких тканей и мочевыводящих путей диагностировались значительно реже. Чаще всего инфекционные осложнения развивались при использовании R-MACOP-B (n=32; 74%), реже встречались после протокола R-Da-EPOCH (n=64; 49%). При этом режим R-CHOP (n=17; 39%) оказался самым безопасным (Таблица 19). Предполагаемые возбудители инфекционных осложнений перечислены в таблице 20.

Таблица 20 – Этиологический спектр инфекционных осложнений

Число больных (%)	Инфекционные осложнения		
	Бактериальные	Грибковые	Вирусные
	98 (45%)	28 (13%)	21 (10%)

Высокая частота инфекций при R-MACOP-B, вероятно, связана с продолжительным приемом больших доз глюкокортикостероидов, вследствие чего

режим приема был изменен: преднизолон назначают только на 1, 3, 5, 7, 9 и 12-й неделях.

Инфекционные осложнения удлинители межкурсовые интервалы у 114 (52%) больных, при этом у 29 пациентов перерыв составил свыше 4 недель. После разрешения инфекционных осложнений продолжение иммунохимиотерапии обеспечило достижение ремиссии у 22 из 29 больных с сохранением ее в течение всего периода наблюдения. Связи эффективности ИХТ с удлинением интервала при полной курсовой дозе не установлено.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выполнена 193 (89%) пациентам с целью определения исходной распространенности заболевания и оценки ответа на противоопухолевое лечение. Полный метаболический ответ (DC 1-3) после ИХТ достигнут у 122 (63%) больных, а у 71 (37%) сохранился ПЭТ-позитивный статус (DC 4-5).

ПЭТ/КТ продемонстрировала свою прогностическую значимость: при медиане наблюдения в 61 месяц пятилетняя беспрогрессивная выживаемость составила 94,2% у ПЭТ-негативных пациентов против 50,7% – у ПЭТ-позитивных (Рисунок 36, $p < 0,0001$).

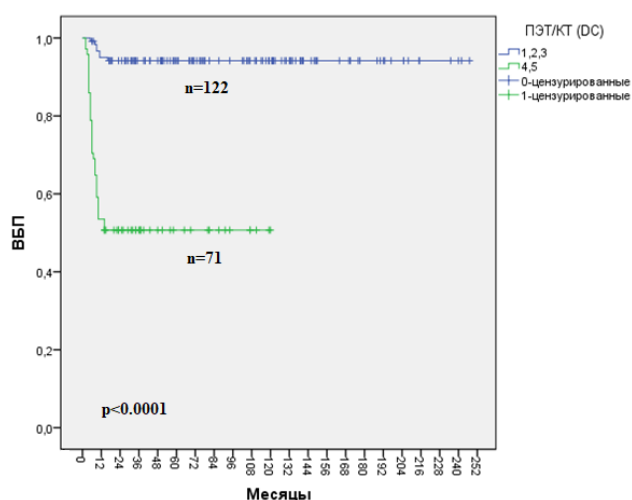


Рисунок 36 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от результатов ПЭТ/КТ (DC 1-3 против DC 4-5)

Аналогичная закономерность отмечена для 5-летней ОВ: в группе с полным метаболическим ответом она достигала 98,2%, тогда как при ПЭТ-позитивном результате – 84,2% (Рисунок 37, $p = 0,0002$).

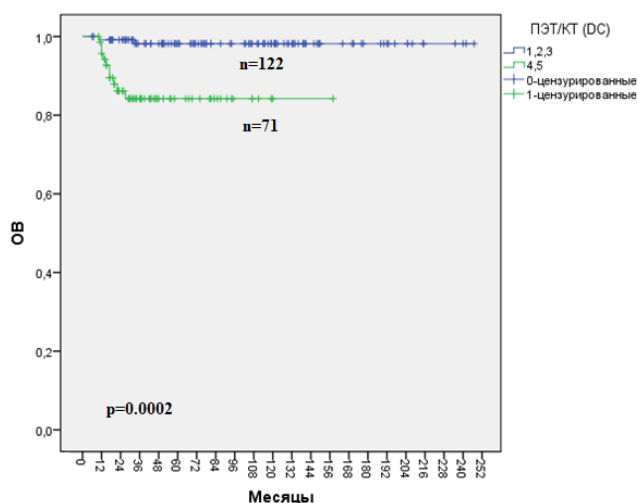


Рисунок 37 – Зависимость общей выживаемости от результатов ПЭТ/КТ (DC 1-3 против DC 4-5)

Принимая во внимание тот факт, что при ПМВКЛ возможно получение ложноположительных результатов по данным ПЭТ, особенно при наличии значительного объема резидуальной опухоли, ряд исследователей стал отмечать, что пациенты с 4 баллами по шкале Deauville имеют лучшие показатели отдаленной выживаемости, чем больные с DC 5. Частичный метаболический ответ (DC 4) в нашей работе был достигнут у 44 человек. Для оценки прогностической роли частичного метаболического ответа больные с DC 1-4 были объединены в одну когорту и сравнены с пациентами, имевшими DC 5.

В результате 5-летняя ВБП составила 90,3% (медиана не достигнута) для DC 1-4 в сравнении с 3,7% (медиана 6 месяцев) для DC 5 (Рисунок 38, $p < 0,0001$). Пятилетняя ОВ составила 98% в группе DC 1-4 против 59,5% в группе DC 5 (Рисунок 39, $p < 0,0001$).

Неблагоприятный прогноз у пациентов с DC 5 после завершения ИХТ, выявленный в нашем исследовании, согласуется с международными данными.

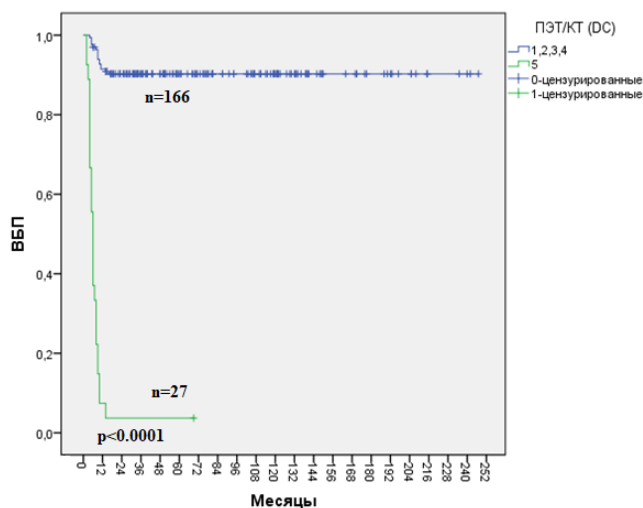


Рисунок 38 – Зависимость выживаемости без прогрессирования от метаболического ответа (DC 1-4 против DC 5)

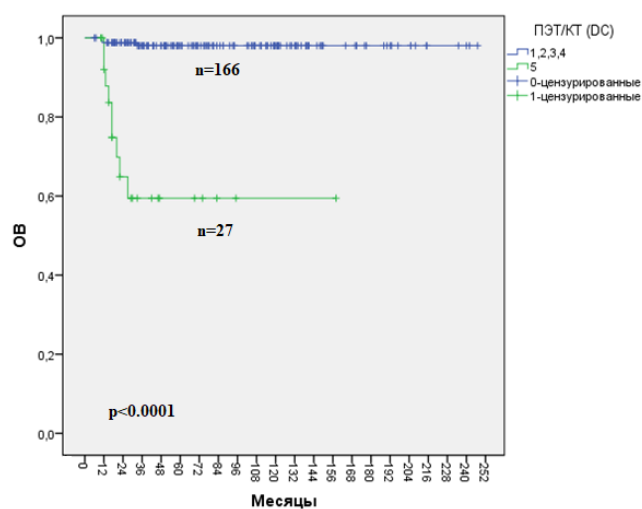


Рисунок 39 – Зависимость общей выживаемости от метаболического ответа (DC 1-4 против DC 5)

Влияние режима индукционной ИХТ на исход заболевания было исключено путем отбора для анализа только пациентов, пролеченных по программе R-Da-EPON (n=130). Полученные результаты не различались от предыдущих: 5-летняя ВБП составила 88,9% (медиана не достигнута) для группы DC 1-4 (n=117) и 7,7% (медиана 6 месяцев) для группы DC 5 (n=13), 5-летняя ОВ была 99,1% и 82,5% соответственно (Рисунок 40, p<0,0001; Рисунок 41, p=0,001).

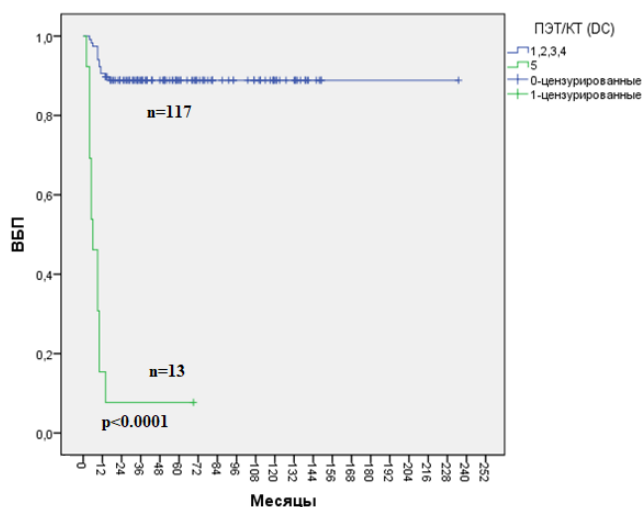


Рисунок 40 — Зависимость выживаемости без прогрессирования от метаболического ответа (DC 1-4 против DC 5) для режима R-Da-EPOCH

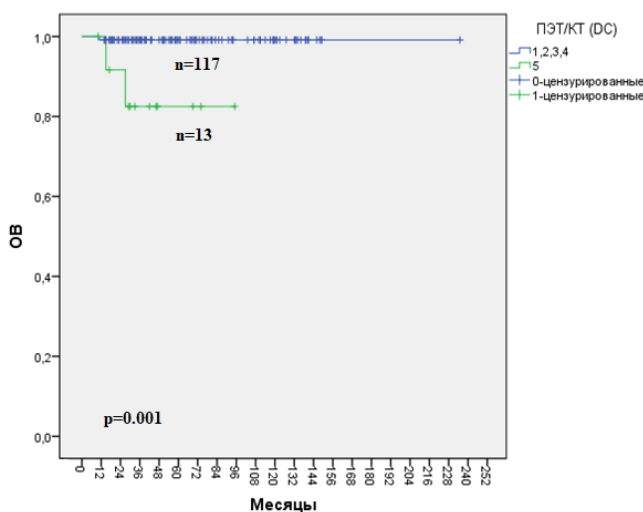


Рисунок 41 — Зависимость общей выживаемости от метаболического ответа (DC 1-4 против DC 5) для режима R-Da-EPOCH

Далее мы оценили, являются ли исходы сопоставимыми у больных с полным (DC 1-3; n=122) и частичным (DC 4; n=44) метаболическим ответом. По показателю 5-летней ВБП различия оказались статистически значимыми: 94,2% у пациентов с DC 1-3 и 79,5% при DC 4 (Рисунок 42, p=0,004). Надо отметить, что пятилетняя общая выживаемость не различалась между группами и составила

98,2% и 97,7% соответственно (Рисунок 43, $p=0,749$). При этом 82% пациентов в обеих группах получили лучевую терапию.

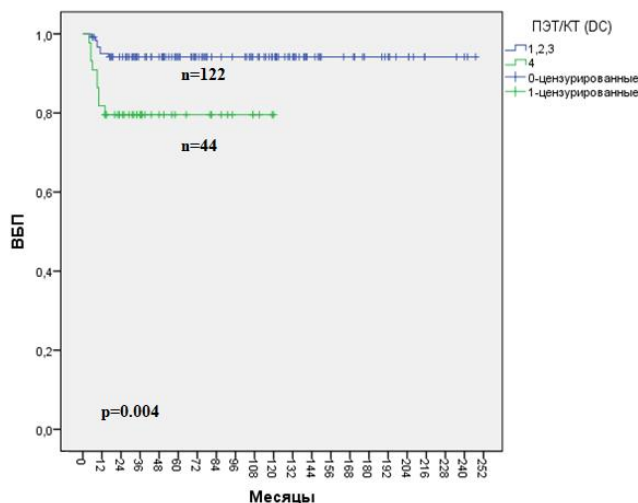


Рисунок 42 — Зависимость выживаемости без прогрессирования от метаболического ответа (DC 1-3 против DC 4)

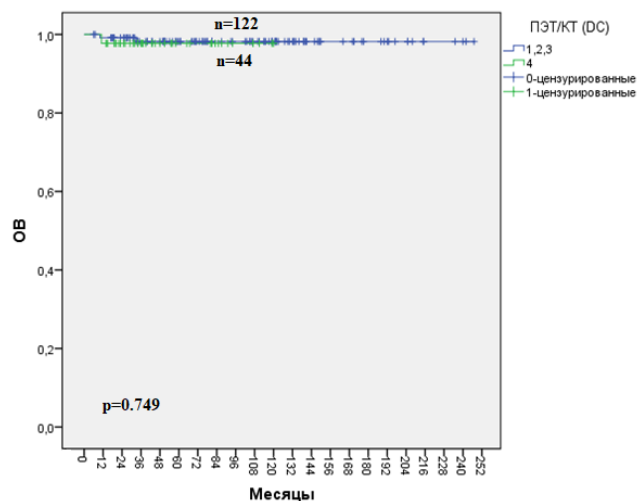


Рисунок 43 — Зависимость общей выживаемости от метаболического ответа (DC 1-3 против DC 4)

Хочется подчеркнуть, что режим ИХТ не изменил представленные выше результаты. В частности, у 117 пациентов, получавших только программу R-Da-ЕРОСН, 5-летняя ВБП составила 93,3% при условии достижения полного (DC 1-3;

n=75) и 81% при достижении частичного (DC 4; n=42) метаболического ответа (Рисунок 44, $p=0,033$). Показатель пятилетней ОБ в группе DC 1-3 равнялся 100% против 97,6% в группе DC 4; различия не достигли статистической значимости (Рисунок 45, $p=0,181$).

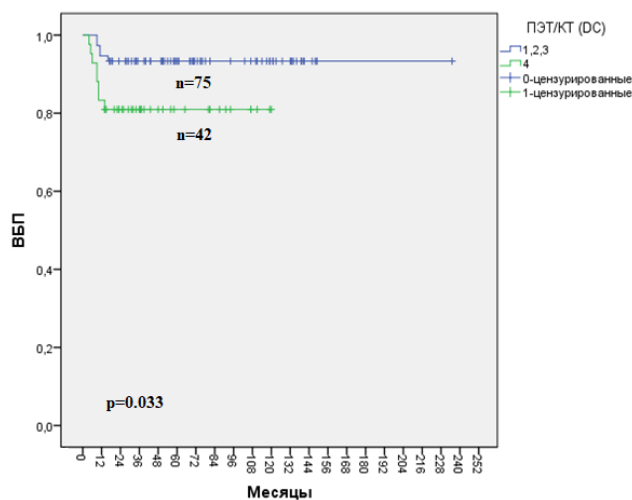


Рисунок 44 — Зависимость выживаемости без прогрессирования от метаболического ответа (DC 1-3 против DC 4) для режима R-Da-EPOCH

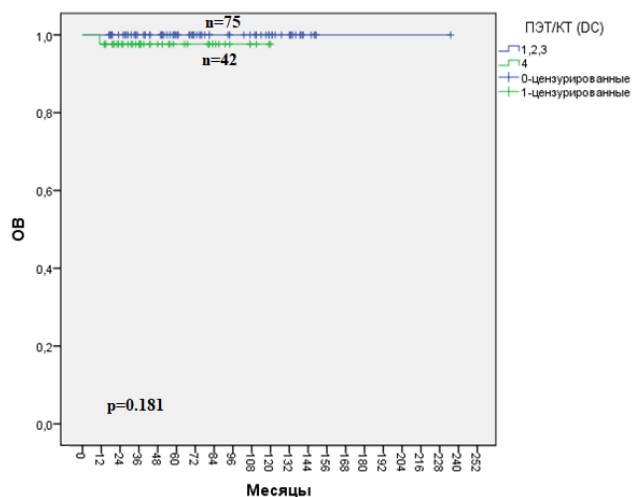


Рисунок 45 — Зависимость общей выживаемости от метаболического ответа (DC 1-3 против DC 4) для режима R-Da-EPOCH

В отличие от ПЭТ-негативного статуса (DC 1–3), сохранение частичного метаболического ответа (DC 4) после окончания ИХТ является неблагоприятным фактором, увеличивающим риск рецидива или прогрессирования заболевания. Однако разница в ВБП у пациентов с DC 1-3 и DC 4 не транслировалась в ухудшение показателей общей выживаемости. Вероятнее всего, это связано с проведением консолидирующей ЛТ у большинства пациентов и улучшением возможностей терапии р/р ПМВКЛ.

Полученные данные послужили основанием для попытки ранней идентификации пациентов с неблагоприятным прогнозом. Для достижения поставленной цели была проспективно набрана группа пациентов с ПМВКЛ (n=28), которым выполнялось ПЭТ/КТ до старта противоопухолевого лечения, после 3 циклов (промежуточный контроль) и по окончании иммунохимиотерапии. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика общей когорты с R-Da-EPON (n=130) и больных, у которых выполнено промежуточное ПЭТ/КТ (n=28)

Признак	Больные с промежуточным ПЭТ/КТ (n=28), %	Общая когорта больных (n=130), %
Мужчины	5 (18)	40 (31)
Женщины	23 (82)	90 (69)
Медиана возраста заболевания	35 (от 21 до 48)	34 (от 19 до 59)
Стадия:		
Локальная I-II E	17 (61)	72 (55)
Распространенная III-IV	11 (39)	58 (45)
Массивное поражение средостения (более 10 см.)	19 (68)	86 (66)
Синдром ВПВ	27 (96)	93 (72)
Повышение ЛДГ >N	23 (82)	96 (74)

Продолжение таблицы 21

Наличие «В-симптомов»	15 (54)	59 (45)
Экстранодальное поражение:		
Легочная ткань	19 (68)	85 (65)
Перикард	18 (64)	61 (47)
Плевра	11 (39)	26 (20)
Мягкие ткани	11 (39)	29 (22)
Почки	3 (11)	8 (6)
Надпочечники	1 (4)	9 (7)
Кости	2 (7)	15 (12)
Щитовидная железа	3 (11)	6 (5)
Органы ЖКТ	2 (7)	5 (4)
Костный мозг	0 (0)	1 (0,5)
ЦНС	0 (0)	0 (0)
Плеврит	13 (46)	43 (33)
Перикардит	8 (29)	40 (31)
Группы риска по aaIPi:		
Низкий	1 (3,6)	13 (10)
Промежуточный низкий	10 (35,7)	38 (29)
Промежуточный высокий	7 (25)	39 (30)
Высокий	10 (35,7)	40 (31)
Терапия по программе R-Da-EPOCH	28 (100)	130 (100)
Выполнена лучевая терапия	21 (75)	100 (77)

Все 28 пациентов получали в первой линии протокол R-Da-EPOCH с максимальной эскалацией доз до третьей ступени. У 21 (75%) больного с полной или частичной ремиссией выполнена консолидирующая лучевая терапия на средостение в режиме 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 30–36 Гр. Таким образом,

представленная группа по своей клинической характеристике и проводимому лечению соответствовала всей когорте из 130 пациентов ПМВКЛ.

По результатам промежуточной ПЭТ/КТ (Таблица 22) частичный метаболический ответ (DC 4) зарегистрирован у 15 (54%) больных, полный (DC 1-3) – у 9 (32%), а у 4 (14%) отмечено сохранение высокого накопления РФП (DC 5), интерпретированное как стабилизация при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

Таблица 22 – Оценка эффективности лечения больных ПМВКЛ (n=28), у которых было выполнено промежуточное ПЭТ/КТ

Показатели	Число больных, абс. (%)
Результаты промежуточного ПЭТ/КТ	
DC1-3	9 (32,1)
DC4	15 (53,6)
DC5	4 (14,3)
Результаты ПЭТ/КТ после окончания терапии	
DC1-3	13 (46,5)
DC4	13 (46,5)
DC5	2 (7)

Промежуточные результаты ПЭТ/КТ не повлияли на тактику лечения – программа осталась неизменной. После окончания 6 курсов по данным контрольной ПЭТ/КТ получены следующие результаты: DC 1-3 – 46,5%, DC 4 – 46,5%, DC 5 – 7%. Полученные изменения наглядно представлены на рисунке 46.

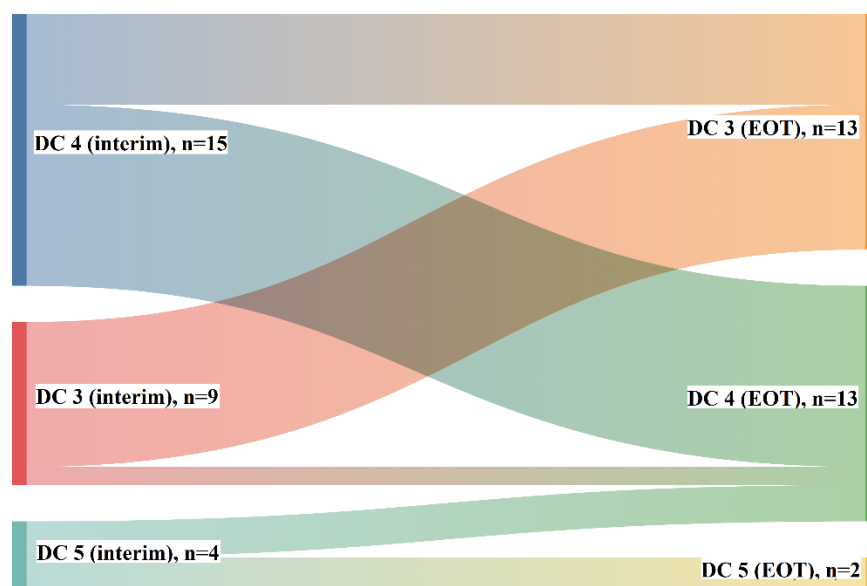


Рисунок 46 – Распределение пациентов по результатам промежуточной (interim) и финальной (EOT) ПЭТ/КТ в соответствии с 5-балльной шкалой Deauville

Ранний полный метаболический ответ (DC 1-3) при промежуточной ПЭТ/КТ был достигнут у 9 (32%) больных; ни у кого из них не было признаков рецидива или прогрессирования за все время наблюдения. Пятеро из девяти пациентов получили лучевую терапию в дозе 30 Гр. Эти данные дают основание обсуждать пересмотр лечебной тактики в сторону «деэскалации»: отказа от ЛТ и сокращения числа циклов ИХТ с 6 до 4.

В то же время больные с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4) имели худшие показатели 2-летней беспрогрессивной выживаемости по сравнению с группой промежуточного полного метаболического ответа (DC 1-3) – 100% против 73,3% соответственно (Рисунок 47, $p=0,1$). Лучевая терапия, проведенная у 13 из 15 пациентов с DC 4, не привела к увеличению выживаемости без прогрессирования. Тем не менее различия оказались статистически незначимыми, что, по-видимому, связано с ограниченным числом пациентов.

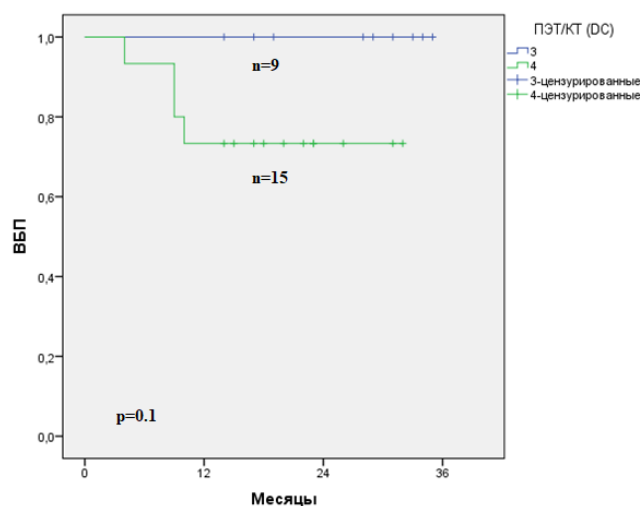


Рисунок 47 – Выживаемость без прогрессирования у больных с промежуточным полным (DC 1-3) и частичным (DC 4) метаболическим ответом

Таким образом, ПЭТ/КТ является важным прогностическим инструментом при ПМВКЛ, который позволяет уже на ранних этапах лечения стратифицировать пациентов на группы с разным исходом болезни. В частности, достижение раннего полного метаболического ответа может служить основанием для «деэскалации» лечения – уменьшения числа циклов до 4 и отказа от ЛТ. Недостаточный ответ (DC 5) может свидетельствовать о необходимости ранней интенсификации лечения: например, проведение второй линии терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. Наиболее сложной представляется группа пациентов с частичным метаболическим ответом, соответствующим DC 4, поскольку она представляется значительной по числу и гетерогенной по прогнозу. Возможно, именно для этих пациентов необходимо усиление терапии за счет добавления ингибиторов иммунных контрольных точек с последующей консолидацией лучевой терапией.

С целью поиска дополнительных маркеров для выделения группы больных с неблагоприятным прогнозом была поставлена задача изучения дополнительных показателей по ПЭТ/КТ перед началом противоопухолевого лечения. Нами детально изучены 20 пациентов с ПМВКЛ, у которых технически было возможно измерить весь необходимый набор волюметрических показателей в дебюте

заболевания, на промежуточном (interim) и финальном (EOT – end-of-treatment) этапах лечения. Наиболее распространенные волюметрические параметры – это общий метаболический объем опухоли и общий уровень гликолиза. Также были оценены такие параметры, как SUVmax, SUVpeak, Δ SUVmax, Δ SUVpeak, TMTV, TLG, Dmax, Δ Dmax, PD, Δ PD. Характеристика этих параметров представлена подробно в главе «Материалы и методы».

Использование порогового значения в 500 см³ для общего метаболического объема опухоли (TMTV) позволило выявить статистически значимые различия в отдаленных результатах лечения: при высоком TMTV 2-летняя ВБП достигала лишь 40%, в то время как при низком TMTV – 93% (Рисунок 48, $p=0,013$).

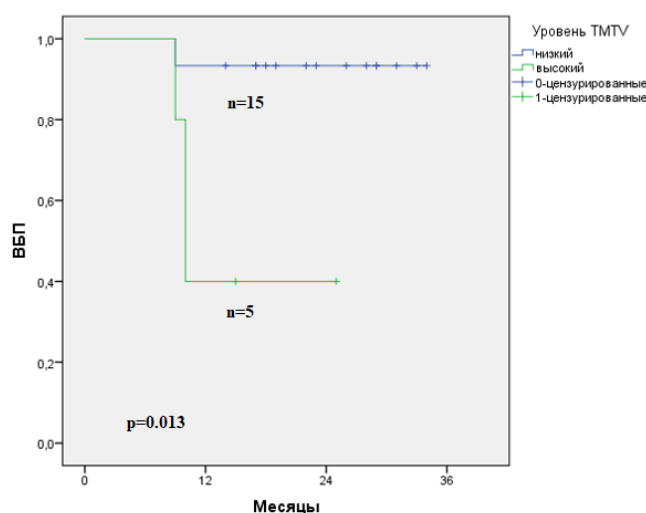


Рисунок 48 – Выживаемость без прогрессирования в группах низкого ($n=15$) и высокого ($n=5$) общего метаболического объема опухоли

Для стратификации пациентов применялось пороговое значение TLG 5814, предложенное Международной группой по изучению экстранодальных лимфом. Показатель 2-летней ВБП равнялся 57% при высоком уровне TLG и 92% – при низком. Несмотря на выраженные различия, она не достигла уровня статистической значимости ($p=0,076$), вероятно, из-за малого числа пациентов (Рисунок 49).

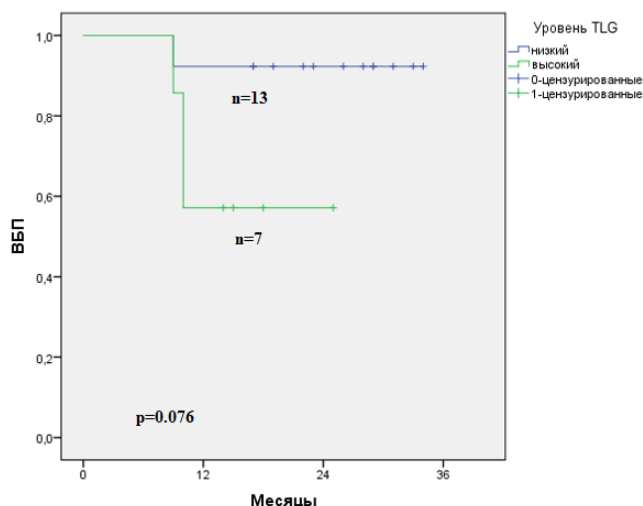


Рисунок 49 – Выживаемость без прогрессирования в группах низкого (n=13) и высокого (n=7) общего уровня гликолиза

Остальные волюметрические показатели, такие как SUVmax, Δ SUVmax, SUVpeak, Δ SUVpeak, Dmax, Δ Dmax и PD, Δ PD, значимо не влияли на ВБП.

Учитывая, что ЛТ выполнена большинству пациентов с высоким TLG (6 из 7) и всем пациентам с высоким TMTV (5 из 5), можно предположить, что лучевая терапия не может нивелировать неблагоприятное прогностическое значение этих показателей, определенных при первичном обследовании.

Принимая во внимание гетерогенность группы DC 4, мы попытались с помощью волюметрических параметров идентифицировать из них подгруппу пациентов с неблагоприятным прогнозом. Среди больных с промежуточным частичным метаболическим ответом 5 из 11 имели высокий уровень TLG, а у 3 из 11 был высокий уровень TMTV. 2-летняя ВБП составила 83,3% для низкого уровня TLG и 60% для высокого уровня TLG (Рисунок 50, $p=0,437$), а 2-летняя ВБП при низком и высоком уровне TMTV – 87,5% и 33,3% соответственно (Рисунок 51, $p=0,09$).

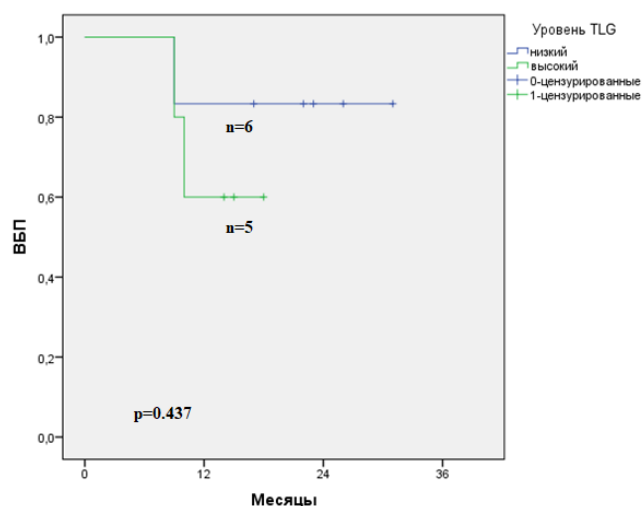


Рисунок 50 – Выживаемость без прогрессирования у больных с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4) в группе с низким и высоким общим уровнем гликолиза

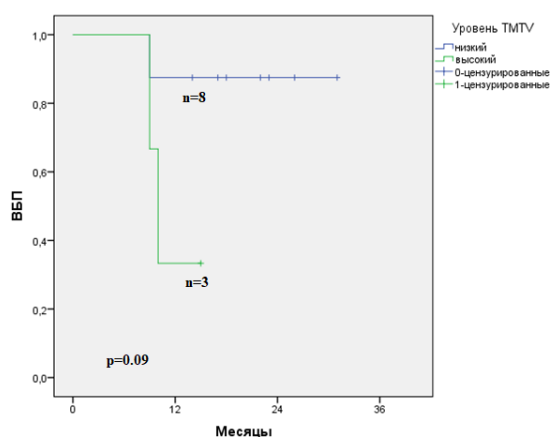


Рисунок 51 – Выживаемость без прогрессирования у больных с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4) в группе с низким и высоким общим метаболическим объемом опухоли

Мы понимаем ограниченность наших исследований в связи с небольшим числом наблюдений, однако можно отметить явную тенденцию к неблагоприятному прогнозу у пациентов с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4) и высоким уровнем TMTV и TLG. Возможно,

именно у этой группы больных показана ранняя интенсификация терапии после промежуточной ПЭТ/КТ.

Для наглядного визуального представления динамики изменений ПЭТ/КТ в настоящей работе представлены два наиболее интересных клинических наблюдения (Рисунки 52, 53).

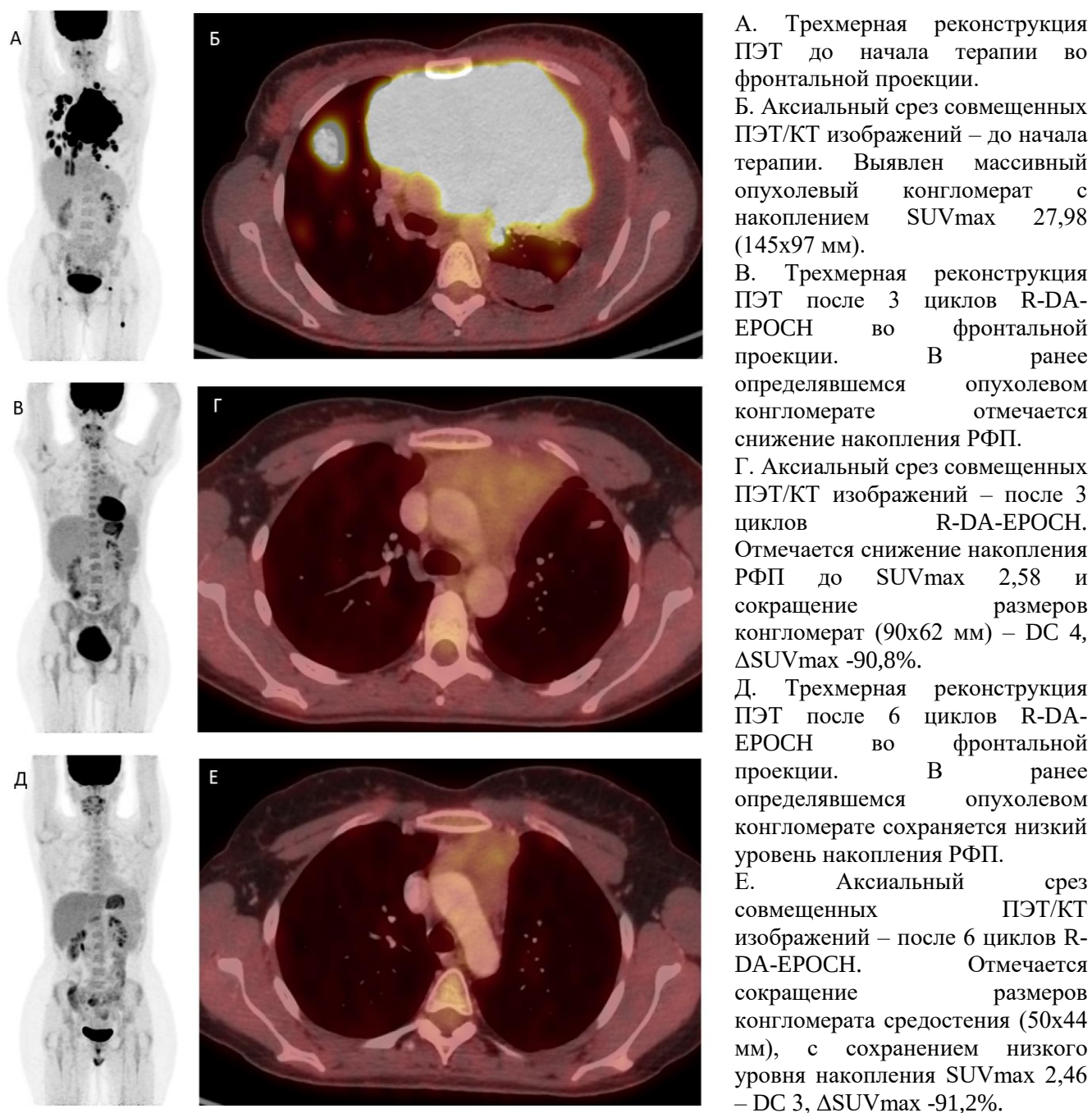
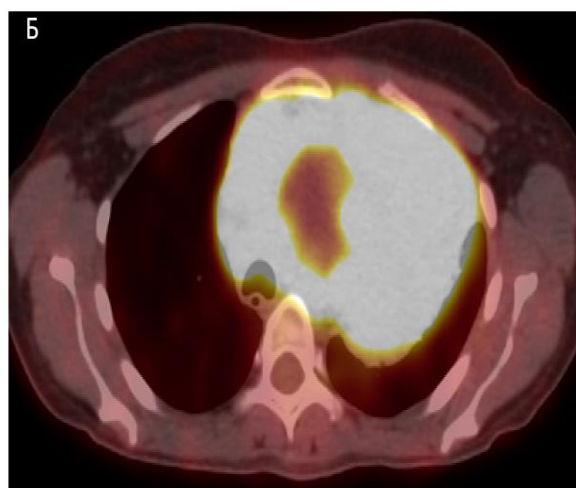
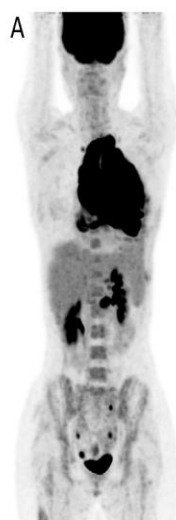
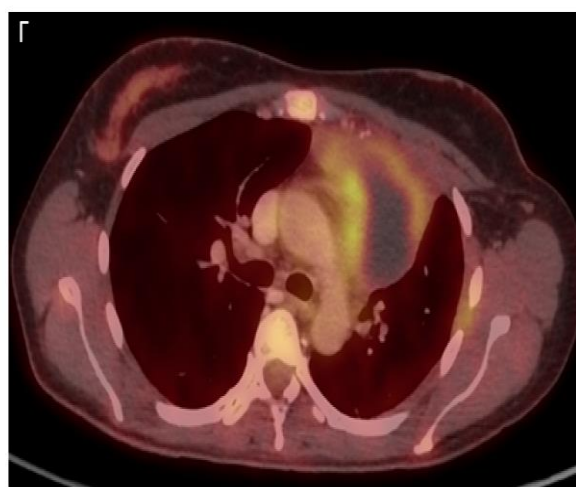


Рисунок 52 – Динамика противоопухолевого ответа по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ на промежуточном этапе (после 3 циклов) и после завершения иммунотерапии у пациентки Г., 38 лет



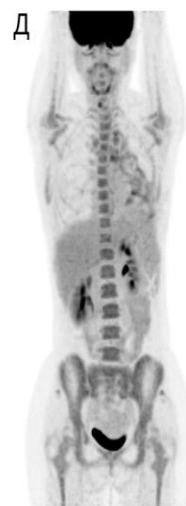
А. Трехмерная реконструкция изображений ПЭТ до начала терапии во фронтальной проекции.

Б. Аксиальный срез совмещенных ПЭТ/КТ изображений – до начала терапии. Выявлен массивный опухолевый конгломерат с накоплением SUV_{max} 27,32 (152x105 мм).



В. Трехмерная реконструкция ПЭТ после 3 циклов R-DA-EPOCH во фронтальной проекции. В ранее определявшемся конгломерате отмечается снижение накопления РФП.

Г. Аксиальный срез совмещенных ПЭТ/КТ изображений – после 3 циклов R-DA-EPOCH. Отмечается снижение накопления РФП до SUV_{max} 5,65 и сокращение размеров конгломерат (85x56 мм) – DC 4, ΔSUV_{max} -79,3%.



Д. Трехмерная реконструкция ПЭТ после 6 циклов R-DA-EPOCH во фронтальной проекции. В ранее определявшемся конгломерате сохраняется умеренное накопление РФП.

Е. Аксиальный срез совмещенных ПЭТ/КТ изображений – после 6 циклов R-DA-EPOCH. Отмечается сокращение размеров конгломерата средостения (70x47 мм), с сокращением уровня накопления до SUV_{max} 4,21 – DC 4, ΔSUV_{max} -84,6%.

Рисунок 53 – Динамика противоопухолевого ответа по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ на промежуточном этапе (после 3 циклов) и после завершения иммунотерапии у пациентки Д., 34 лет

ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ПМВКЛ

При впечатляющих результатах первой линии лечения ПМВКЛ эффективность терапии у пациентов с рецидивом или первично-рефрактерным течением по-прежнему остается низкой. Одна из задач нашего исследования – это определение оптимального объема иммунохимиотерапии у пациентов с р/р первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Для выполнения этой задачи в нашу работу были включены 26 больных ПМВКЛ с рецидивами (n=5) или рефрактерным течением заболевания (n=21). Лечение всех пациентов проходило в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и ТКМ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 года по 2025 год.

К моменту постановки диагноза возраст больных колебался от 20 до 48 лет, медиана составила 33 года. На этапе первичной диагностики у всех больных определялась массивная опухоль средостения, а в 20 (77%) случаях дебют заболевания сопровождался клиническими признаками синдрома компрессии верхней полой вены (ВПВ). В первой линии применялись различные антрациклинсодержащие режимы. Чаще всего использовался R-Da-EPOCH – его получали 19 (73%) больных; R-CHOP – 3 (11,5%) пациента, R-MASOP-B – одна больная (4%). У 3 (11,5%) пациентов первоначально диагностировали классическую лимфому Ходжкина и лечили по программе BEACOPP-14, однако впоследствии диагноз был пересмотрен в пользу ПМВКЛ. Консолидирующее облучение средостения получили 7 (27%) больных.

После завершения первой линии лечения объективный ответ зарегистрирован у 8 (31%) пациентов; полный метаболический ответ (DC 1-3) достигнут лишь у 3 из них. Важно отметить, что в целом по выборке из 26 больных р/р ПМВКЛ лишь у 5 (19%) удалось сохранить полный или частичный ответ на протяжении более 6 месяцев после окончания первой линии терапии. Характеристики пациентов в дебюте заболевания приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Характеристика пациентов в дебюте ПМВКЛ (n=26)

Показатели	Число больных, абс. (%)
Женщины / мужчины	21 (81)/5 (19)
Возраст, медиана, лет (диапазон)	33 года (20-48 лет)
Стадия	
II/IE	11 (42)
III-IV	15 (58)
Наличие «В»-симптомов	20 (77)
Массивная опухоль в средостении (более 10 см)	26 (100)
Синдром компрессии ВПВ	20 (77)
Повышение ЛДГ	26 (100)
aaIPI	
0-1 низкий риск	5 (19)
2 промежуточный риск	9 (35)
3 высокий риск	12 (46)
Режимы первой линии терапии:	
R-DA-EPOCH	19 (73)
R-CHOP	3 (11,5)
R-MACOP-B	1 (4)
BEACOPP-14	3 (11,5)
Лучевая терапии в составе первой линии	7 (27)
ПЭТ/КТ после первой линии терапии	
DC 1-3	3 (12)
DC 4	5 (19)
DC 5	18 (69)
Рефрактерное течение заболевания	21 (81)
Рецидивы	5 (19)

При стратификации по aaIPi на момент определения первичной рефрактерности или рецидива больные распределились следующим образом: низкий риск – 11 (42,3%), промежуточный – 11 (42,3%), высокий – 4 (15,4%). По возрасту и общесоматическому статусу все они были признаны потенциальными кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией при условии сохранения стойкого противоопухолевого ответа. В анализируемой когорте программы «спасения» при первичной рефрактерности или рецидиве ПМВКЛ были неоднородными. Платиносодержащие режимы применялись у большинства пациентов (n=20; 77%): R-DHAP – у 10, R-ICE – у 10. Трем (12%) больным назначалась схема R-BeGeV, одному (4%) – R-B. У двух (8%) пациентов с рецидивом в ЦНС использовались схемы на основе высоких доз метотрексата в сочетании с прокарбазином, темозоломидом и ниволумабом.

У большинства больных p/p ПМВКЛ (n=24; 92%) программы второй и последующих линий включали дополнительные препараты с подтвержденной активностью. Ингибиторы иммунных контрольных точек (CPI) – ниволумаб или пембролизумаб – применялись у 11 (42%) пациентов; еще 13 (50%) получали химиотерапию в сочетании с CPI и брентуксимабом ведотином (BV). Важно подчеркнуть, что у ответивших больных использовалась терапия одним ингибитором иммунных контрольных точек; при дальнейшем прогрессировании ПМВКЛ применялась комбинация CPI + брентуксимаб ведотин вместе с «salvage» программами.

У 6 пациентов с p/p ПМВКЛ (после ≥ 3 линий) в условиях программы раннего доступа использовалось биспецифическое антитело глофитамаб. У 3 из них получена полная ремиссия длительностью более 31, 61 и 63 месяцев. Одной больной была выполнена аллотГСК.

Эффективность программ спасения при первичной рефрактерности или рецидиве ПМВКЛ оценивали методом ПЭТ/КТ после 2-3 курсов. ОО зарегистрирован у 17 (65%) пациентов, включая полный метаболический ответ у 11 (42%). При неудовлетворительных результатах первого «salvage» режима

лечение продолжалось с использованием других схем (число линий – от 1 до 7). Из 26 пациентов лучевая терапия была проведена 11 (42%).

После достижения противоопухолевого ответа у 15 (58%) пациентов с р/р ПМБКЛ выполнены химиомобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (среднее содержание CD34+ – $3,7 \times 10^6/\text{кг}$; диапазон 2,45-11,3 $\times 10^6/\text{кг}$). ВДХТ с аутоТГСК проведена 12 (46%) больным. Характеристика больных и методы лечения приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Клиническая характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМБКЛ (n=26)

Показатели	Число больных, абс. (%)
Стадия	
II/IIIE	10 (38,5)
III-IV	16 (61,5)
Экстранодальные поражения	20 (78)
Наличие «В»-симптомов	4 (15)
Повышение ЛДГ	16 (61,5)
aaIPi	
0-1 низкий риск	11 (42,5)
2 промежуточный риск	11 (42,5)
3 высокий риск	4 (15)
Новые препараты	
Ниволумаб/Пембролизумаб	11 (42)
CPI + BV	13 (50)
Медиана линий терапии, диапазон	2 (1-7)
Только одна линия «salvage» терапии	12 (46)
Лучевая терапия в составе лечения	11 (42)
ВДХТ с аутоТГСК	12 (46)

В общей группе из 26 пациентов медиана наблюдения равнялась 28 месяцам. Показатель 3-летней ВБП составил 41,7% (медиана – 14 месяцев), 3-летней ОВ – 73,7% (медиана не была достигнута) (Рисунки 54 и 55).

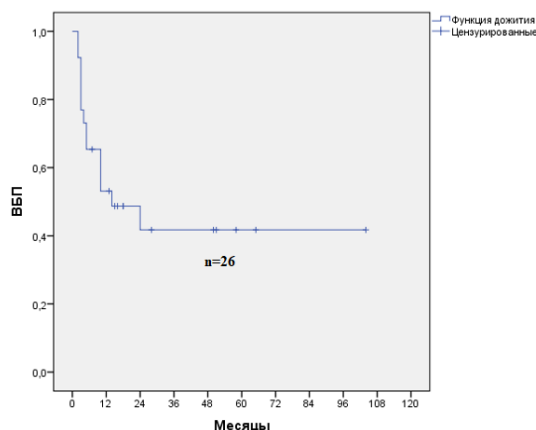


Рисунок 54 – Выживаемость без прогрессирования при рецидиве и рефрактерном течении ПМВКЛ (медиана 14 месяцев)

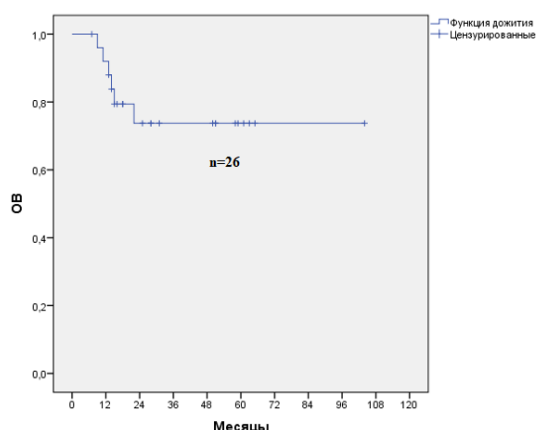


Рисунок 55 – Общая выживаемость при рецидиве и рефрактерном течении ПМВКЛ (медиана не достигнута)

При лечении р/р ПМВКЛ преобладала гематологическая токсичность – нейтропения и тромбоцитопения 3-4 степени. Поскольку токсичность стандартных программ спасения хорошо изучена, мы сосредоточились на иммуноопосредованных НЯ, связанных с СРП. У 1 пациентки, которая получила комбинацию ниволумаба и R-BeGeV, зафиксированы пневмонит 2 степени и колит 3-4 степени, что потребовало отмены лечения. Еще у 1 пациентки на фоне

комбинированной терапии ниволумабом и R-DHAP развилась кожная токсичность 2 степени в виде многоформной экссудативной эритемы. Признаков токсического поражения сердечно-сосудистой, эндокринной, мочеполовой и нервной систем ни у одного пациента не выявлено.

В работе проанализирована прогностическая ценность различных признаков применительно к непосредственному эффекту и отдаленным результатам. Было установлено, что ни один из параметров – пол, экстранодальное поражение, стадия, повышение уровня ЛДГ, наличие В-симптомов на момент начала лечения – статистически значимо не влиял на непосредственный ответ. Что касается международного прогностического индекса с поправкой на возраст, то при промежуточном/высоком риске 3-летняя ВБП равнялась 21,3% против 70,7% при низком риске (Рисунок 56, $p=0,02$).

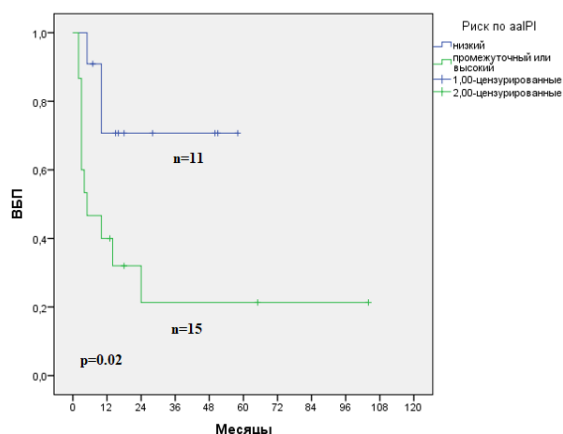


Рисунок 56 – Выживаемость без прогрессирования при р/р ПМВКЛ в подгруппах низкого ($n=11$) и промежуточного/высокого ($n=15$) риска согласно aaPI

Прогностически значимым при р/р ПМВКЛ оказался ответ на первый режим «спасения». У больных с достигнутым ответом 3-летняя ОВ составила 90%, в то время как при прогрессировании заболевания – только 44%, даже если в дальнейшем применялись различные схемы иммунохимиотерапии, включая новые препараты (Рисунок 57, $p=0,005$).

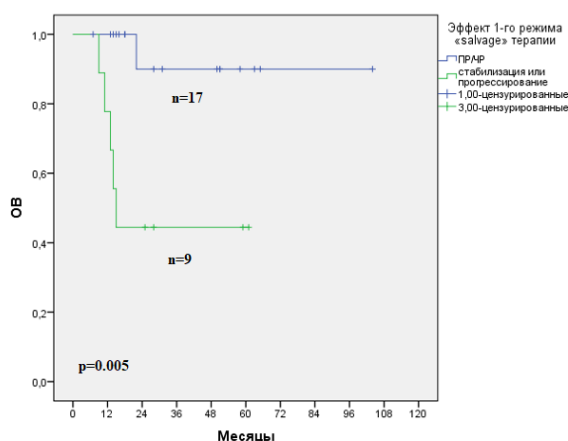


Рисунок 57 – Общая выживаемость больных р/р ПМВКЛ в зависимости от ответа на первую «salvage» программу: ПР/ЧР (n=17) против стабилизации/прогрессирования (n=9)

Консолидация достигнутого ответа высокодозной химиотерапией с аутоТГСК оказывала существенное влияние на отдаленные исходы при р/р ПМВКЛ. Если по тем или иным причинам трансплантация не выполнялась, 3-летняя ОВ равнялась лишь 51,9%; в группе больных, получивших аутоТГСК, она достигала 100% (Рисунок 58, $p=0,01$). Из 12 больных, которым выполнена аутоТГСК, 8 получили только одну линию терапии «спасения», а еще 4 – после последующей смены режимов противоопухолевой терапии.

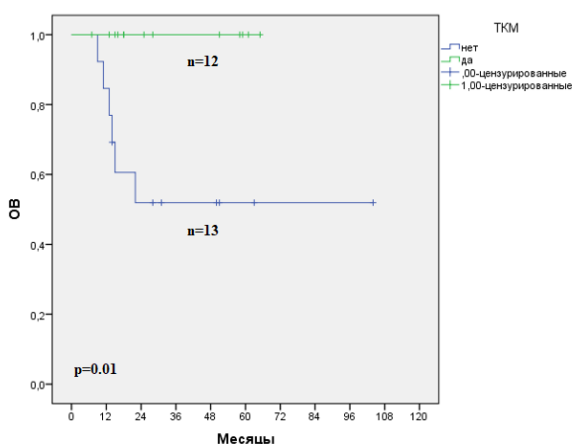


Рисунок 58 – Общая выживаемость при р/р ПМВКЛ в группах пациентов с аутоТГСК (n=12) и без таковой (n=13)

Еще одним значимым фактором долгосрочной выживаемости при р/р ПМВКЛ выступает лучевая терапия. Несмотря на то, что в первой линии наблюдается тенденция к «деэскалации» в виде отказа от облучения средостения у больных с полным метаболическим ответом, при рецидивах и рефрактерном течении ПМВКЛ облучение средостения играет принципиальную роль. В нашем исследовании ЛТ ассоциировалась с лучшими показателями 3-летней ВБП (72,7% против 20,3%; Рисунок 59, $p=0,02$) и 3-летней ОВ (100% против 56,3%; Рисунок 60, $p=0,02$).

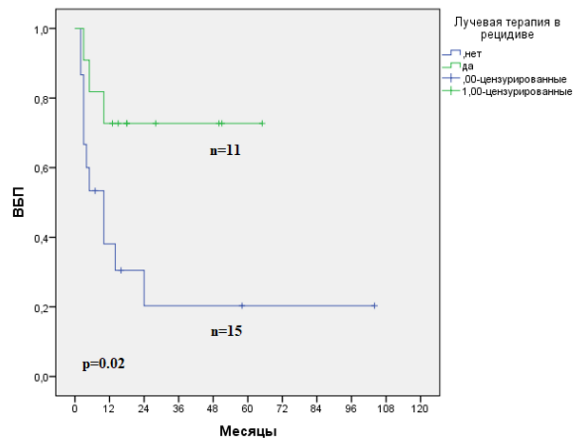


Рисунок 59 – Выживаемость без прогрессирования при р/р ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией (n=11) и без таковой (n=15)

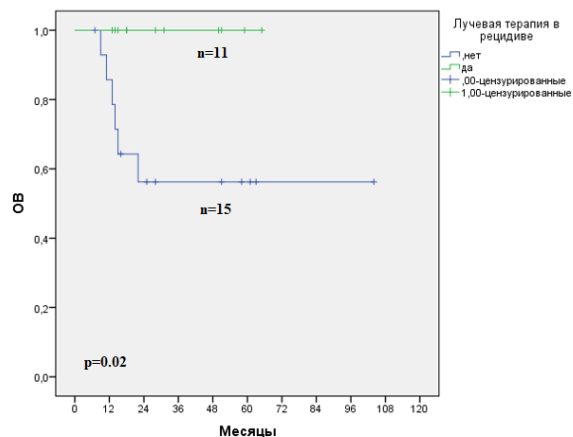


Рисунок 60 – Общая выживаемость при р/р ПМВКЛ в группах пациентов с лучевой терапией (n=11) и без таковой (n=15)

Подводя итог, можно отметить, что новые препараты (ингибиторы иммунных контрольных точек и иммуноконъюгаты) в сочетании со стандартной иммунохимиотерапией позволяют улучшить результаты у части пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома – это первичная экстранодальная опухоль, которая происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса. ПМВКЛ чаще встречается у молодых женщин и клинически характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. В случаях распространения опухолевого процесса за пределы средостения нередко поражаются такие экстранодальные органы, как яичники, почки, надпочечники, поджелудочная железа и печень.

Стандарт первой линии ПМВКЛ – это иммунохимиотерапия, которая у части пациентов дополняется облучением остаточной опухоли средостения. Несмотря на эффективность интенсивных режимов, оптимальная схема первой линии не определена. После лекарственного этапа лечения у большинства больных сохраняется остаточная масса средостения; для разграничения опухоли и фиброза наиболее точным методом является ПЭТ/КТ. Однако у значительной части больных наблюдаются ложноположительные результаты ПЭТ/КТ. Вероятнее всего, это может быть связано с собственной активностью вилочковой железы у молодых пациентов, местным воспалительным процессом, использованием ритуксимаба и стероидных гормонов.

Поскольку ПМВКЛ развивается у молодых больных с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, снижение отдаленной токсичности терапии имеет особое значение. Отказ от ЛТ у ПЭТ-негативных пациентов позволяет уменьшить риск вторых опухолей и поздних кардиологических осложнений. Однако с учетом риска раннего прогрессирования и плохого прогноза при р/р ПМВКЛ подход к выбору тактики первой линии должен оставаться взвешенным.

Целью проведенного исследования является повышение эффективности противоопухолевого лечения пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ, анализ возможности терапии рецидивов и рефрактерного течения заболевания с учетом особенностей клинического течения, результатов оценки метаболической

активности опухоли по данным ПЭТ/КТ, а также оценка необходимости проведения лучевой терапии. Достижение цели потребовало решения ряда задач: определить наиболее эффективный и наименее токсичный режим ИХТ, оценить прогностическое значение ПЭТ/КТ, рассмотреть возможность отказа от лучевой терапии у отдельных категорий пациентов и изучить современные опции терапии р/р ПМВКЛ.

Диссертационное исследование основано на клинических данных 218 пациентов с ПМВКЛ, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 по 2025 гг. Доля пациентов младше 45 лет составила 89%; медиана возраста заболевания пациентов равнялась 32 годам.

У 129 (59%) пациентов опухоль оставалась в пределах грудной полости, что соответствовало I–III стадиям. Вовлечение надключичных и подключичных лимфатических узлов зарегистрировано примерно у половины больных – 117 (54%); подмышечные лимфоузлы были поражены существенно реже – 39 (18%). Среди лимфатических узлов ниже диафрагмы преобладали абдоминальные (n=24; 11%) и паховые (n=4; 2%); экстранодальное поражение органов, расположенных ниже диафрагмы, выявлено у 49 (23%) больных. Симптомы интоксикации отмечены у 114 (52%) пациентов.

Преобладали больные с опухолевым конгломератом средостения более 10 см – 151 (69%). Синдром ВПВ выявлен у 133 (61%) пациентов, инвазия в магистральные сосуды – у 67 (31%), тромбоз в бассейне верхней полой вены – у 78 (36%).

Установлена прямая связь между частотой синдрома ВПВ и величиной опухолевого конгломерата в средостении. Кроме того, частота тромбоза достоверно ассоциировалась с прорастанием опухоли в магистральные сосуды и наличием синдрома ВПВ. На основании этих данных можно полагать, что массивное поражение средостения, особенно в сочетании с сосудистой инвазией и/или синдромом компрессии ВПВ, представляет собой фактор высокого риска тромботических осложнений и должно учитываться при назначении профилактической антикоагулянтной терапии. Что касается верифицированного

тромбоза, то в такой ситуации показано назначение антикоагулянтов в лечебной дозе.

У 180 (83%) больных выявлено экстранодальное поражение. В 78% случаев вовлечение отдаленных органов протекало без поражения абдоминальных лимфоузлов, что соответствует представлению о первично экстранодальной природе ПМВКЛ. Поражение костного мозга выявлено у одного пациента; вовлечение ЦНС на момент диагностики не отмечено. В числе прочих клинических признаков выявлялся плевральный ($n=82$; 38%) и перикардальный ($n=73$; 34%) выпот; у 45 пациентов выпот определялся одновременно в обеих полостях. Поражение плевры закономерно было ассоциировано с плевритом, а вовлечение перикарда и миокарда – с перикардитом.

Среди лабораторных отклонений преобладало повышение ЛДГ – 173 (79%) случая. По aaIPi большинство больных были отнесены к высокому промежуточному (35%) и высокому (30%) риску.

Учитывая большой период набора больных в наше исследование (более 20 лет), на разных исторических этапах противоопухолевая терапия ПМВКЛ проводилась в разных режимах: R-MACOP-B ($n=43$; 20%), R-CHOP ($n=44$; 20%), R-Da-EPOCH ($n=131$; 60%). Непосредственная эффективность ИХТ оказалась довольно высокой: общий ответ составил 86% (188 пациентов), у 53% (115 пациентов) констатирована полная ремиссия.

Непосредственная эффективность режимов ИХТ значительно различалась. Среди 30 пациентов без ответа на лечение R-Da-EPOCH получали лишь 10 (33%), R-CHOP – 14 (47%), а R-MACOP-B – 6 (20%) ($p=0,0005$). При этом в целом по выборке на долю R-Da-EPOCH приходилось 60% больных.

Наблюдение за пациентами характеризовалось медианой 60,5 месяца (от 3 до 267). У 52 больных констатирован рецидив или прогрессирование заболевания, развившиеся в диапазоне 2-16 месяцев (медиана 6 месяцев). Пятилетние показатели выживаемости оказались следующими: ВБП – 76%, ОВ – 89,6%. Консолидирующее облучение средостения после ИХТ проведено большинству (74%) больных; доля пациентов, получивших ЛТ, не различалась между группами.

Анализ выявил достоверные различия ВБП в зависимости от применявшегося режима ИХТ: 5-летний показатель составил 74,4% для R-МАСОР-В, 62,8% для R-СНОР и 80,9% для R-Da-ЕРОСН ($p=0,03$). Аналогичная закономерность прослеживалась и в отношении общей выживаемости: 85,7%, 69,6% и 97,5% соответственно ($p<0,0001$).

Подчеркнем, что схема R-СНОР достоверно уступает протоколам R-МАСОР-В и R-Da-ЕРОСН как по беспрогрессивной, так и по общей выживаемости. После исключения 44 больных, получавших R-СНОР, было проведено сравнение интенсивных схем R-МАСОР-В и R-Da-ЕРОСН: статистически значимых различий по выживаемости без прогрессирования не выявлено ($p=0,29$), в то время как по общей выживаемости различия оказались достоверными ($p=0,002$). Вероятнее всего, это связано с появлением новых эффективных лечебных опций и улучшением результатов терапии р/р ПМВКЛ (в последние годы в качестве первой линии терапии применялся режим R-Da-ЕРОСН).

Таким образом, можно заключить, что интенсивные режимы ИХТ имеют достоверные преимущества перед режимом R-СНОР, причем наиболее предпочтительной схемой является протокол R-Da-ЕРОСН.

На фоне ИХТ у 188 (86%) больных возникли нежелательные явления. Гематологические НЯ 3-4 степени зафиксированы у 161 (74%) пациента; их частота зависела от режима: 51% при R-МАСОР-В, 52% при R-СНОР и 89% при R-Da-ЕРОСН. У 113 (52%) пациентов зарегистрированы негематологические НЯ инфекционного генеза: чаще всего встречались стоматиты, инфекции верхних дыхательных путей и пневмонии, реже – инфекции мочеполовой системы и мягких тканей. На фоне R-МАСОР-В инфекционные осложнения зарегистрированы у 32 (74%) пациентов, реже – при R-Da-ЕРОСН ($n=64$; 49%) и R-СНОР ($n=17$; 39%).

Итак, несмотря на то что R-Da-ЕРОСН сопровождается более выраженной гематологической токсичностью, он выгодно отличается от R-МАСОР-В меньшей частотой инфекционных осложнений. Столь высокий уровень инфекционных

осложнений при R-МАСОР-В, вероятно, объясняется сочетанием длительной терапии высокими дозами глюкокортикостероидов с введением средних доз метотрексата. В связи с этим был изменен протокол – уменьшен период приема преднизолона.

Инфекционные осложнения стали причиной увеличения интервала между курсами примерно у половины пациентов ($n=114$; 52%). При этом при сохранении полной курсовой дозы, не было выявлено корреляции между эффективностью ИХТ и удлинением межкурсового интервала.

В настоящей работе изучено влияние различных клинических факторов на долгосрочные показатели выживаемости. Как оказалось, при однофакторном анализе пациенты с симптомами интоксикации, массивным опухолевым конгломератом в средостении, синдромом компрессии ВПВ, тромбозом, распространенной стадией заболевания, наличием экстранодальных зон поражения за пределами средостения, выпотом в плевральной и перикардальной полостях, а также промежуточным высоким и высоким риском по aaIPi имели значимо худшие результаты беспрогрессивной выживаемости. С худшими результатами ВБП статистически значимо ассоциировались два лабораторных показателя – низкий уровень гемоглобина и повышение ЛДГ на момент диагностики. Что касается пола, возраста, экстранодального поражения и исходного лейкоцитоза, то их самостоятельное влияние на ВБП не подтвердилось.

На срок жизни больных ПМВКЛ оказывали негативное влияние следующие из вышеперечисленных факторов: распространенная стадия заболевания, наличие отдаленных экстранодальных вовлечений и симптомов интоксикации, а также анемия и лейкоцитоз на момент диагностики опухоли.

В настоящей работе был также проведен многофакторный регрессионный анализ прогностической ценности клинических и лабораторных факторов риска в отношении показателей ВБП и ОВ. Как оказалось, лишь наличие синдрома ВПВ, лейкоцитоза в периферической крови и проведение ЛТ значимо влияли на сроки ВБП. В то время как на показатели ОВ оказали влияние только два параметра – режим ИХТ и факт проведения консолидирующей ЛТ.

Большинству ($n=162$; 74%) больных ПМВКЛ с целью консолидации достигнутого эффекта проводилась лучевая терапия. Учитывая современные мировые тенденции в виде отказа от ЛТ при достижении полного метаболического ответа после окончания ИХТ, мы предприняли попытку оценить влияние ЛТ на ВБП и ОВ у пациентов ПМВКЛ с полным и частичным метаболическим ответом.

В подгруппе с полным метаболическим ответом ($n=122$) ЛТ применялась у 82% пациентов, но достоверного влияния на 5-летнюю ВБП и ОВ получено не было ($p=0,214$ и $p=0,204$ соответственно). При многофакторном регрессионном анализе консолидирующая ЛТ, как и другие факторы, также не ассоциировалась с улучшением показателей ВБП ($p=0,672$) и ОВ ($p=0,896$) в группе ПЭТ-негативных больных. В объединенной группе пациентов с полным и частичным метаболическим ответом ($n=166$) лучевая терапия выполнена в 82% случаев, при этом применение лучевой терапии сопровождалось улучшением 5-летней ВБП до 93% против 76% без нее ($p=0,002$). Независимая прогностическая значимость ЛТ подтверждена многофакторным анализом ($p=0,012$). При этом значимых различий в 5-летней ОВ (99% против 96% соответственно) при применении ЛТ не было получено ни при однофакторном ($p=0,467$), ни при многофакторном анализе ($p=0,603$).

С целью оценки распространенности ПМВКЛ и эффективности ИХТ 193 (89%) пациентам выполнялась ПЭТ/КТ. После завершения лечения ПЭТ-негативный статус имели 122 (63%) больных, ПЭТ-позитивный – 71 (37%). Выявлена достоверная связь результатов ПЭТ/КТ с течением заболевания: 5-летняя ВБП равнялась 94,2% у ПЭТ-негативных больных и 50,7% – у ПЭТ-позитивных ($p<0,0001$), а 5-летняя ОВ была 98,2% и 84,2% соответственно ($p=0,0002$).

Согласно данным ряда международных исследований, у больных с частичным метаболическим ответом (DC 4) отдаленная выживаемость существенно выше, чем у пациентов с DC 5. Пациенты с полным и частичным метаболическим ответом были объединены в одну группу (DC 1-4), которую затем

сравнили с группой DC 5. Были получены значимые различия в показателях 5-летней ВБП: 90,3% (медиана не достигнута) при DC 1-4 против всего лишь 3,7% (медиана 6 месяцев) при DC 5 ($p<0,0001$), 5-летняя ОВ была 98% и 59,5% соответственно ($p<0,0001$). Эти расчеты подтверждают данные литературы о неблагоприятном прогнозе больных с DC 5 после окончания ИХТ, что говорит о необходимости ранней интенсификации лечения у этой категории пациентов.

Для исключения влияния на исход такого фактора, как разный режим индукционной ИХТ, мы отобрали только тех больных, которым проводилось лечение по программе R-Da-EPOCH ($n=130$). Полученные результаты не различались от предыдущих: 5-летняя ВБП составила 88,9% (медиана не достигнута) для группы DC 1-4 и 7,7% (медиана 6 месяцев) для группы DC 5 ($p<0,0001$), 5-летняя ОВ – 99,1% и 82,5% соответственно ($p=0,001$).

Следующим важным пунктом в наших исследованиях было показать отсутствие значимых различий в исходе заболевания у больных с полным (DC 1-3; $n=122$) и частичным (DC 4; $n=44$) метаболическим ответом. Однако, напротив, мы получили достоверные различия в показателях 5-летней ВБП: 94,2% у пациентов с DC 1-3 и 79,5% при DC 4 ($p=0,004$). В то время как 5-летняя ОВ оказалась практически одинаковой – 98,2% и 97,7% соответственно ($p=0,749$). Следует отметить, что в обеих группах у 82% больных была проведена консолидирующая ЛТ. Существенно, что выявленные различия сохранялись и в подгруппе R-Da-EPOCH. Среди 117 больных, получавших только этот режим, 5-летняя ВБП достигала 93,3% при полном метаболическом ответе (DC 1-3; $n=75$) и 81% — при частичном (DC 4; $n=42$); различия были значимыми ($p=0,033$). Показатели 5-летней ОВ составили 100% и 97,6% соответственно, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,181$).

Полученные данные позволяют заключить, что вероятность рецидива и/или прогрессирования ПМВКЛ у пациентов с частичным метаболическим ответом (DC 4) после завершения ИХТ выше по сравнению с полным метаболическим ответом (DC 1-3). Эти различия в ВБП между больными в группах DC 1-3 и DC 4 не транслировались в ухудшение показателей ОВ. Вероятнее всего, это связано с

проведением консолидирующей ЛТ у большинства пациентов и улучшением возможностей терапии р/р ПМВКЛ.

Для попытки ранней идентификации группы неблагоприятного прогноза были анализированы данные 28 больных ПМВКЛ, которым в рамках диагностического мониторинга ПЭТ/КТ проводилась трижды: перед началом терапии, после 3 циклов и по окончании ИХТ. В качестве первой линии терапии все 28 пациентов получили режим R-Da-EPOCH, 21 (75%) – проводилась ЛТ. По своей клинической характеристике и проводимой терапии представленная группа (n=28) соответствовала всей когорте из 130 больных ПМВКЛ.

Согласно результатам промежуточной ПЭТ/КТ, частичный метаболический ответ (DC 4) зарегистрирован у 15 (54%) больных, полный (DC 1-3) – у 9 (32%), а у 4 (14%) отмечено сохранение высокой метаболической активности (DC 5), которое было расценено как стабилизация без признаков прогрессирования. Вне зависимости от данных промежуточного контроля схема лечения не менялась. По завершении 6 циклов результаты повторной ПЭТ/КТ оказались более благоприятными: полный метаболический ответ (DC 1-3) достигнут в 46,5% случаев, частичный метаболический ответ (DC 4) – также в 46,5%, DC 5 – в 7%.

Важно подчеркнуть, что среди 9 (32%) больных с ранним полным метаболическим ответом по промежуточной ПЭТ/КТ за весь период наблюдения не выявлено случаев рецидива или прогрессирования. При этом 5 из 9 больных получили ЛТ на средостение в дозе 30 Гр. Эти данные дают основание обсуждать пересмотр лечебной тактики в сторону «деэскалации»: отказа от ЛТ и уменьшения числа циклов ИХТ с 6 до 4.

Другой важной задачей нашей работы было изучение прогностических параметров ПЭТ/КТ, которые бы позволяли выделить группу пациентов высокого риска еще до начала противоопухолевого лечения. Для достижения поставленной цели нами была детально изучена когорта из 20 пациентов с ПМВКЛ, у которых удалось рассчитать весь необходимый набор волюметрических показателей на исходном уровне, в промежуточной точке и по завершении терапии. По данным международных исследований, наибольшей прогностической ценностью среди

волюметрических параметров обладают общий метаболический объем опухоли (TMTV) и суммарный гликолиз опухоли (TLG).

Пороговое значение TMTV 500 см³ значимо стратифицировало больных: 2-летняя ВБП составила 40% против 93% для высокого и низкого TMTV соответственно ($p=0,013$). При оценке TLG показатели 2-летней ВБП составили 57% и 92%, но различия оказались статистически незначимыми ($p=0,076$), что, скорее всего, связано с небольшим объемом подгрупп.

Учитывая тот факт, что ЛТ была выполнена у 6 из 7 пациентов с высоким TLG и у всех 5 больных с высоким TMTV, есть основания полагать, что облучение средостения не устраняет полностью негативное прогностическое влияние этих параметров, определенных при первичной диагностике. Вместе с тем ограниченный объем подгрупп и отсутствие контрольной группы требуют осторожной интерпретации. Вероятно, для таких больных необходима ранняя интенсификация терапии – в частности, изучение возможности присоединения ингибиторов иммунных контрольных точек к R-Da-EPOCH.

Больные с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4; $n=11$), несмотря на проведение ЛТ, имеют худшие показатели 2-летней ВБП по сравнению с промежуточным полным метаболическим ответом (DC 1-3; $n=6$). Учитывая данные литературы о гетерогенности группы DC 4, мы с помощью волюметрических параметров попытались идентифицировать подгруппу пациентов с неблагоприятным прогнозом. У 5 из 11 больных с промежуточным DC 4 был высокий уровень TLG, а у 3 из 11 – высокий уровень TMTV. 2-летняя ВБП составила 83,3% для низкого уровня и 60% для высокого уровня TLG ($p=0,437$), а 2-летняя ВБП при низком и высоком уровне TMTV – 87,5% и 33,3% соответственно ($p=0,09$).

Принимая во внимание явно недостаточное количество больных для статистически значимых различий, можно только отметить явную тенденцию к неблагоприятному прогнозу у пациентов с промежуточным частичным метаболическим ответом (DC 4) и высоким уровнем TMTV и TLG. Возможно, у

этой группы больных показана ранняя эскалация терапии после результата промежуточного ПЭТ/КТ, что требует дальнейшего изучения.

Первая линия терапии ПМВКЛ высокоэффективна, но при рецидиве или рефрактерном течении результаты лечения остаются неудовлетворительными. У молодых пациентов с сохранным соматическим статусом стандартом считается «salvage» терапия с последующей ВДХТ и аутоТГСК. Вместе с тем у значительной части больных опухоль резистентна ко второй и последующим линиям терапии.

Еще одной из задач нашего исследования было определение оптимального объема ИХТ у больных с р/р ПМВКЛ. Для этого мы включили в анализ 26 пациентов с ПМВКЛ, которые имели рецидивы (n=5) или рефрактерное течение (n=21) заболевания. К моменту установления диагноза медиана возраста больных равнялась 33 годам; преобладали женщины – 21 (81%). Анализируемая когорта р/р ПМВКЛ характеризовалась более агрессивным течением по сравнению с общей выборкой: повышение ЛДГ отмечено в дебюте у всех 26 пациентов, симптомы интоксикации – у 20 (77%), в группу высокого риска по aaIPi вошли 12 (46%) из 26 больных. Объективный ответ на первую линию ИХТ составил 31% (8 больных), полный метаболический ответ (DC 1-3) – лишь у 3 из них.

Учитывая возраст и общесоматический статус, все пациенты были признаны потенциальными кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией при условии достижения противоопухолевого ответа. Большинство (n=20; 77%) получали платиносодержащие режимы: R-DHAP — 10 человек, R-ICE — 10 человек. Режим R-BeGeV применялся у 3 (11%) больных, R-B — у 1 (4%). Двум (8%) пациентам с вовлечением ЦНС проводилась терапия, включавшая высокие дозы метотрексата.

У 24 (92%) пациентов терапия второй и последующих линий была дополнена препаратами, активными при ПМВКЛ. CPI (ниволумаб или пембролизумаб) в комбинации с «salvage» режимом получали 11 (42%) больных, тогда как 13 (50%) – комбинацию CPI и брентуксимаба ведотина с «salvage» режимом. Ингибиторы иммунных контрольных точек с терапией «спасения»

применялись ответившим на вторую линию, а брентуксимаб ведотин добавлялся при дальнейшем прогрессировании.

Оценка эффективности ИХТ проводилась по ПЭТ/КТ после 2-3 циклов терапии «спасения». Общий ответ был достигнут у 17 (65%) больных, в том числе полный метаболический – у 11 (42%). При неудовлетворительном результате первого «salvage» режима лечение продолжалось с использованием альтернативных схем (медиана – 2 линии). Лучевая терапия проведена 11 (42%) пациентам; ВДХТ с последующей аутоТГСК – 12 (46%).

Медиана наблюдения составила 28 месяцев. В целом по выборке 3-летняя ВБП достигла 41,7% (медиана – 14 месяцев), 3-летняя ОВ – 73,7% (медиана ОВ не достигнута). Оценка прогностической роли отдельных параметров показала, что такие факторы, как пол, стадия, экстранодальные очаги, повышение ЛДГ и В-симптомы к началу лечения, не оказывали влияния на эффективность терапии р/р ПМВКЛ. В то же время у больных промежуточного/высокого риска по aaIPi ответ на первый «salvage» режим был достоверно хуже: 3-летняя ВБП – 70,7% против 21,3% ($p=0,01$).

Исход первого «salvage» режима определял дальнейший прогноз при р/р ПМВКЛ: 3-летняя ОВ достигала 90% у ответивших на лечение и лишь 44% – при последующем прогрессировании ($p=0,005$).

Важным фактором долгосрочной выживаемости больных с р/р ПМВКЛ являлась консолидация достигнутого ответа высокодозной химиотерапией с последующей аутоТГСК. Выполнение аутоТГСК сопровождалось значимым улучшением 3-летней ОВ – 100% против 52% у больных без трансплантации ($p=0,001$).

Еще одним фактором, определяющим долгосрочную выживаемость при р/р ПМВКЛ, выступает лучевая терапия. Если при первичном лечении при полном метаболическом ответе наметилась тенденция к отказу от облучения средостения, то при рецидиве и рефрактерности ЛТ играет принципиальную роль. В нашем исследовании она значимо ассоциировалась с лучшей 3-летней ВБП (72,7% против 20,3%; $p=0,02$) и 3-летней ОВ (100% против 56,3%; $p=0,02$).

Итак, включение в схемы иммунохимиотерапии новых агентов – ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов – способствует улучшению исходов у больных с первичной рефрактерностью ПМВКЛ и ослабляет неблагоприятное прогностическое значение этого фактора.

Резюмируя полученные данные, ПМВКЛ следует отнести к первично экстранодальным лимфомам, обладающим характерными клиническими, иммуноморфологическими и молекулярно-генетическими признаками. Применение интенсивных схем ИХТ (в частности, R-Da-EPOCH) с возможной консолидирующей ЛТ на остаточную опухоль средостения обеспечивает 5-летнюю ОВ свыше 80%. Поздние рецидивы при ПМВКЛ редки; основную проблему составляют больные с первичной рефрактерностью и ранним рецидивом.

Важным прогностическим инструментом при ПМВКЛ являются результаты ПЭТ/КТ, которые позволяют, с одной стороны, определить группу пациентов, у которых возможна деэскалация лечения в виде отказа от ЛТ, с другой – выделить наиболее неблагоприятную по течению когорту, которой показана ранняя интенсификация терапии.

Поскольку стандартные режимы второй линии при р/р ПМВКЛ обладают ограниченной эффективностью, перспективным направлением представляется добавление к «salvage» терапии препаратов с доказанной активностью – ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаба или пембролизумаба) и/или брентуксимаба ведотина. Это может улучшить непосредственные результаты и увеличить долю больных, подведенных к аутоТГСК. Именно консолидация полученного противоопухолевого эффекта высокодозной химиотерапией с аутоТГСК и облучение средостения ассоциируются с достоверно лучшими отдаленными результатами.

ВЫВОДЫ

1. Результаты лечения пациентов с ПМВКЛ в целом следует признать удовлетворительными: 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 76%, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 90%.

2. Интенсивные режимы R-MACOP-B и R-Da-EPOCH имеют значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP: 5-летняя ВБП составила 74% (R-MACOP-B), 63% (R-CHOP) и 81% (R-Da-EPOCH), $p=0,03$; 5-летняя ОВ – 86%, 70% и 98% соответственно, $p<0,0001$. При сопоставлении эффективности и токсичности наиболее оптимальным представляется режим R-Da-EPOCH.

3. При многофакторном регрессионном анализе показано, что наличие синдрома компрессии ВПВ, лейкоцитоза и консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) значимо влияет на показатели ВБП; сроки ОВ зависели от выбора режима ИХТ и проведения ЛТ. В то же время отказ от ЛТ у пациентов с полным метаболическим ответом не ассоциировался с ухудшением показателей ВБП ($p=0,672$) и ОВ ($p=0,896$).

4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при ПМВКЛ: 5-летняя ВБП при ПЭТ-негативном статусе составила 94% против 51% у ПЭТ-позитивных больных ($p<0,0001$), 5-летняя ОВ – 98% и 84% соответственно ($p=0,0002$).

5. Волюметрические параметры ПЭТ/КТ, такие как общий метаболический объем опухоли (TMTV) и общий уровень гликолиза (TLG), являются крайне перспективными маркерами оценки прогноза при ПМВКЛ: 2-летняя ВБП в группе с высоким и низким TMTV составила 40% и 93% ($p=0,013$), 2-летняя ВБП при высоком и низком TLG равнялась 57% и 92% соответственно ($p=0,076$).

6. Комбинация «salvage» режимов с таргетными препаратами (ингибиторы иммунных контрольных точек и/или брентуксимаб ведотин) с возможной консолидацией аутоТГСК и/или ЛТ является наиболее эффективной стратегией лечения пациентов с рецидивом и рефрактерным течением ПМВКЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве первой линии терапии ПМВКЛ рекомендован интенсивный режим R-Da-EPOCH как оптимальный по эффективности и безопасности.
2. Достижение полного метаболического ответа по данным ПЭТ/КТ после завершения лекарственного этапа позволяет без потери общей эффективности отказаться от применения консолидирующей лучевой терапии.
3. Добавление ингибиторов иммунных контрольных точек и/или брентуксимаба ведотина к «salvage» режимам улучшает результаты лечения и увеличивает число пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ПМВКЛ, которым в качестве консолидации в дальнейшем проводится аутоТГСК.
4. Определение общего метаболического объема опухоли и общего уровня гликолиза на этапе диагностики, а также выполнение промежуточной ПЭТ/КТ имеют важное прогностическое значение при ПМВКЛ и могут быть рекомендованы для практического применения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПМВКЛ – Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИХТ – Иммунохимиотерапия

ЛТ – Лучевая терапия

ПЭТ/КТ – Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФП – Радиофармпрепарат

ВДХТ – Высокодозная химиотерапия

АутоТГСК – Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ПР – Полная ремиссия

ОВ – Общая выживаемость

ВБП – Выживаемость без прогрессирования

кЛХ – Классическая лимфома Ходжкина

ДВКЛ – Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ИГХ – Иммуногистохимия

МЛСЗ – Медиастинальная лимфома серой зоны

кБРШ – Клетки Березовского-Рид-Штернберга

АллоТГСК – Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЦНС – Центральная нервная система

НЯ – Нежелательные явления

ОО – Общий ответ

БСВ – Бессобытийная выживаемость

СВЦ – Синдром высвобождения цитокинов

БсАт – Биспецифические антитела

ВПВ – Верхняя полая вена

ЛДГ – Лактатдегидрогиназа

МТИ – Медиастинально-торакальный индекс

TMTV – Total metabolic tumor volume – общий метаболический объем опухоли

TLG – Total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза

WF – Working Formulation – рабочая формулировка

REAL – Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms – Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей

NCI – National Cancer Institute – Национальный институт рака США

PD-1 – Programmed cell death 1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1

PD-L1 – Programmed death-ligand 1 – лиганд 1 программируемой клеточной смерти

PD-L2 – Programmed death-ligand 2 – лиганд 2 программируемой клеточной смерти

IPI – International Prognostic Index – Международный прогностический индекс

aaIPI – Age-adjusted International Prognostic Index – международный прогностический индекс с поправкой на возраст

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа

IELSG – International Extranodal Lymphoma Study Group – международная группа по изучению экстранодальных лимфом

18F-ФДГ – 18F-fluorodeoxyglucose – фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором

SUV_{max} – Standardized Uptake Value Maximum – максимальное стандартизированное значение накопления

CAR-T – Chimeric antigen receptor T-cell – Т-клетка с химерным антигенным рецептором

BV – Brentuximab vedotin – брентуксимаб ведотин

FDA – Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Axi-cel – Axicabtagene ciloleucel – Аксикабтаген цилолейсел

Liso-cel – Lisocabtagene maraleucel – Лизокабтаген маралейсел

Tisa-cel – Tisagenlecleucel – Тизагенлеклейсел

ICANS – Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome – синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками

Bulky – Bulky disease – опухолевый конгломерат размером в 10 см. и более в наибольшем измерении

DC – Deauville criteria – критерии Довиль

SUVpeak – Standardized Uptake Value Peak – пиковое стандартизированное значение накопления

Dmax – Maximum diameter – максимальный диаметр

PD – product of transverse diameters of lesions – произведение поперечных диаметров очагов

EOT – End-of-treatment – окончание лечения

CPI – Checkpoint inhibitors – ингибиторы иммунных контрольных точек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Primary lymphatic tumors of the mediastinum / S. P. Benjamin, L. J. McCormack, D. B. Effler [et al.] // *Cancer*. – 1972. – Vol. 30. – № 3. – P. 708–712.
2. Primary mediastinal lymphoma in adults / A. K. Lichtenstein, A. Levine, C. R. Taylor [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1980. – Vol. 68. – № 4. – P. 509–514.
3. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage / S. A. Rosenberg, C. W. Berard, B. W. Brown Jr. [et al.] // *Cancer*. – 1982. – Vol. 49. – № 10. – P. 2112–2135.
4. Updated Kiel classification for lymphomas / A. G. Stansfeld, J. Diebold, H. Noel [et al.] // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1. – № 8580. – P. 292–293.
5. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group / N. L. Harris, E. S. Jaffe, H. Stein [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – № 5. – P. 1361–1392.
6. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / edited by S. H. Swerdlow [et al.]. – 4th ed. – Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2008. – 439 p. – ISBN 978-92-832-2431-0. – Текст : непосредственный.
7. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / V. R. Bhatt, R. Mourya, R. Shrestha, J. O. Armitage // *Cancer Treatment Reviews*. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. 476–485.
8. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / M. Martelli, A. Ferreri, A. Di Rocco [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2017. – Vol. 113. – P. 318–327.
9. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (“Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte”) study / D. Cazals-Hatem, E. Lepage, P.

Brice [et al.] // The American Journal of Surgical Pathology. – 1996. – Vol. 20. – № 7. – P. 877–888.

10. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis / P. P. Liu, K. F. Wang, Y. Xia [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – № 27. – P. e4054.

11. Non-Hodgkin lymphoma / J. O. Armitage, R. D. Gascoyne, M. A. Lunning, F. Cavalli // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – № 10091. – P. 298–310.

12. Dabrowska-Iwanicka, A. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / A. Dabrowska-Iwanicka, J. A. Walewski // Current Hematologic Malignancy Reports. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. 273–283.

13. Primary mediastinal large B-cell lymphoma segregating in a family: exome sequencing identifies MLL as a candidate predisposition gene / S. Saarinen, E. Kaasinen, M. L. Karjalainen-Lindsberg [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121. – № 17. – P. 3428–3430.

14. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127. – № 20. – P. 2375–2390.

15. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features / M. Lazzarino, E. Orlandi, M. Paulli [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 11. – № 12. – P. 2306–2313.

16. Реаранжировки генов иммуноглобулинов в опухолевых клетках у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой / Я. К. Мангасарова, Ю. В. Сидорова, А. У. Магомедова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – № 3. – С. 271–277.

17. 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.] // The American Journal of Pathology. – 1995. – Vol. 146. – № 3. – P. 735–741.

18. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma / S. A. Pileri, P. L. Zinzani, G. Gaidano [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – Suppl. 3. – P. S21–S26.
19. 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.] // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 202. – № 1. – P. 60–69.
20. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? / L. de Leval, J. A. Ferry, B. Falini [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2001. – Vol. 25. – № 10. – P. 1277–1282.
21. Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes / P. K. Panjwani, V. Charu, M. DeLisser [et al.] // *Human Pathology*. – 2018. – Vol. 71. – P. 91–99.
22. Мутации в гене TP53 и цитогенетические нарушения в опухолевых клетках у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой / Я. К. Мангасарова, Б. В. Бидерман, Т. Н. Обухова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2025. – Т. 70. – № 1. – С. 27–39.
23. Клиническое наблюдение течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы / И. А. Камаева, И. Б. Лысенко, Н. В. Николаева [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2021. – Т. 67. – № 5. – С. 718–723.
24. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома / Г. С. Тумян, И. З. Заводнова, М. Ю. Кичигина, Е. Г. Медведовская // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2017. – Т. 10. – № 1. – С. 13–24.
25. Заводнова, И. З. Индивидуализация программ терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы : специальность 14.01.12 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Заводнова Инга Зурабовна ; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.

Н. Блохина» Минздрава России. – Москва, 2019. – 127 с. – Текст : непосредственный.

26. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (обзор литературы) / И. А. Крячок, Я. А. Степанишина, А. В. Мартынчик [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2017. – Т. 5. – № 2. – С. 52–60.

27. Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 1 / А. В. Леонтьев, Н. А. Рубцова, А. И. Халимон [и др.] // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 114–130.

28. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах / И. П. Асланиди, О. В. Мухортова, Т. А. Катунина [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 13–25.

29. Meignan, M. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma / M. Meignan, A. Gallamini, C. Haioun // Leukemia & Lymphoma. – 2009. – Vol. 50. – № 8. – P. 1257–1260.

30. ^{18}F -FDG PET/CT Radiomics for Predicting Therapy Response in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Bi-Centric Pilot Study / F. Esposito, L. Manco, L. Urso [et al.] // Cancers. – 2025. – Vol. 17. – № 11. – P. 1827.

31. Diagnostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT Radiomics in Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Liu, J. Zhao, H. Zhang, X. Ni // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2025. – Vol. 24. – P. 15330338251342860.

32. Understandings ^{18}F FDG PET radiomics and its application to lymphoma / L. Ceriani, L. Milan, S. Chauvie, E. Zucca // British Journal of Haematology. – 2025. – Vol. 206. – № 6. – P. 1546–1559.

33. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression / P. Möller, B. Lämmle, B. Herrmann [et al.] // Immunology. – 1986. – Vol. 59. – № 3. – P. 411–417.

34. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan

Kettering from 1980 to 1999 / P. A. Hamlin, C. S. Portlock, D. J. Straus [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 130. – № 5. – P. 691–699.

35. Mediastinal large cell lymphoma: An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy / J. O. Jacobson, A. C. Aisenberg, L. Lamarre [et al.] // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62. – № 9. – P. 1893–1898.

36. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by ⁶⁷Gallium scan in 50 patients / P. L. Zinzani, M. Martelli, M. Magagnoli [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – № 10. – P. 3289–3293.

37. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma / P. C. Bishop, W. H. Wilson, D. Pearson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17. – № 8. – P. 2479–2485.

38. 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.] // *Annals of Oncology*. – 2006. – Vol. 17. – № 1. – P. 123–130.

39. 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.

40. Wood, K. A. Positron emission tomography in oncology: a review / K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. I. Saunders // *Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 19. – № 4. – P. 237–255.

41. Cheson, B. D. Role of functional imaging in the management of lymphoma / B. D. Cheson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 14. – P. 1844–1854.

42. Collins, C. D. PET in lymphoma / C. D. Collins // *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*. – 2006. – Vol. 6. – Spec. No. A. – P. S63–S70.

43. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma / Ö. Ömür, Y. Baran, A. Oral, Y. Ceylan // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 185–192.
44. Role of whole-body [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma / E. Pelosi, P. Pregno, D. Penna [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2008. – Vol. 113. – № 4. – P. 578–590.
45. FDG-PET in the staging and prognosis of T-cell lymphoma / C. Casulo, J. Maragulia, A. D. Zelenetz [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 15_suppl. – P. e18502.
46. Radiation-associated cardiovascular disease / M. J. Adams, P. H. Hardenbergh, L. S. Constine, S. E. Lipshultz // *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. – 2003. – Vol. 45. – № 1. – P. 55–75.
47. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0 / R. Boellaard, M. J. O'Doherty, W. A. Weber [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – № 1. – P. 181–200.
48. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma / S. Fuertes, X. Setoain, A. López-Guillermo [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – Vol. 40. – № 4. – P. 496–504.
49. Prognostic impact of ^{18}F -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group / C. Bodet-Milin, C. Touzeau, C. Leux [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – № 9. – P. 1633–1642.
50. ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group / X. Cahu, C. Bodet-Milin, E. Brissot [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 705–711.

51. Early determination of prognosis by interim 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine PET in patients with non-Hodgkin lymphoma / H. Lee, S.-K. Kim, Y.-I. Kim [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol. 55. – № 2. – P. 216–222.
52. Diagnostic and prognostic impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in follicular lymphoma / L. Le Dortz, S. De Guibert, S. Bayat [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – № 12. – P. 2307–2314.
53. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma / E. Lopci, L. Zanoni, A. Chiti [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – № 5. – P. 864–871.
54. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma / C. H. Moskowitz, H. Schöder, J. Teruya-Feldstein [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 11. – P. 1896–1903.
55. [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.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 17. – P. 1769–1775.
56. 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.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2015. – Vol. 92. – № 1. – P. 113–121.
57. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification / B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 27. – P. 3059–3067.
58. ¹⁸F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients / M. Weiler-Sagie, O. Bushelev, R. Epelbaum [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 25–30.

59. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group / S. F. Barrington, N. G. Mikhaeel, L. Kostakoglu [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 27. – P. 3048–3058.

60. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma / M. E. Juweid, S. Stroobants, O. S. Hoekstra [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 5. – P. 571–578.

61. Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы / Л. А. Крамынин, Л. В. Филатова, М. С. Моталкина [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2025. – Т. 71. – № 1. – С. 128–135.

62. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma / K. Dunleavy, S. Pittaluga, L. S. Maeda [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368. – № 15. – P. 1408–1416.

63. 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.

64. Early ^{18}F -FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis / C. Lin, E. Itti, C. Haioun [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2007. – Vol. 48. – № 10. – P. 1626–1632.

65. Interim PET Evaluation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Published Recommendations: Comparison of the Deauville 5-Point Scale and the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Method / J. Rekowski, A. Hüttmann, C. Schmitz [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 37–42.

66. Baseline PET radiomics outperforms clinical risk scores in predicting primary mediastinal B-cell lymphoma outcome: insights from the IELSG37 study / L.

Ceriani, L. Milan, L. Cascione [et al.] // Hematological Oncology. – 2023. – Vol. 41. – Suppl. 2. – P. 90–91.

67. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma / R. I. Fisher, E. R. Gaynor, S. Dahlberg [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – № 14. – P. 1002–1006.

68. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens / B. Falini, S. Venturi, M. Martelli [et al.] // British Journal of Haematology. – 1995. – Vol. 89. – № 4. – P. 780–789.

69. van Besien, K. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Review of Pathology and Management / K. van Besien, M. Kelta, P. Bahaguna // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19. – № 6. – P. 1855–1864.

70. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy / P. L. Zinzani, M. Martelli, M. Bendandi [et al.] // Haematologica. – 2001. – Vol. 86. – № 2. – P. 187–191.

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.] // British Journal of Cancer. – 2004. – Vol. 90. – № 2. – P. 372–376.

72. 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.] // Clinical Lymphoma & Myeloma. – 2009. – Vol. 9. – № 5. – P. 381–385.

73. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients / A. Broccoli, B. Casadei, V. Stefoni [et al.] // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 276.

74. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell

lymphoma / C. Moskowitz, P. A. Hamlin Jr., J. Maragulia [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 21. – P. 420. – (52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4–7, 2010).

75. 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.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2021. – Vol. 111. – № 1. – P. 36–44.

76. MACOP-B and Involved-Field Radiotherapy Is an Effective and Safe Therapy for Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma / V. De Sanctis, E. Finolezzi, M. F. Osti [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2008. – Vol. 72. – № 4. – P. 1154–1160.

77. Role of radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma / J. Wang, X. Liu, F. Ma [et al.] // *Oncology Letters*. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. 2925–2930.

78. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results / M. Martelli, L. Ceriani, G. Ciccone [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 34. – P. 4071–4083.

79. 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.

80. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma / T. Aoki, K. Shimada, R. Suzuki [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2015. – Vol. 5. – № 12. – P. e372.

81. 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 Transplantation*. – 2018. – Vol. 53. – № 8. – P. 1001–1009.

82. Outcomes of patients with relapsed or refractory primary mediastinal B-cell lymphoma after frontline DA-EPOCH-R / B. Hess, A. Moskowitz, J. A. Davis [et al.] // *Haematologica*. – 2026. – Vol. 111. – № 4. – P. 1389–1395.

83. PD-L2 is associated with lineage-related transcriptional programs distinct from PD-L1 in primary mediastinal large B-cell lymphoma / M. Caillot, A. Da Rocha, M. Lafenêtre [et al.] // *Leukemia*. – 2026. – Vol. 40. – № 9. – P. 1901–1915.

84. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma / M. R. Green, S. Monti, S. J. Rodig [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 17. – P. 3268–3277.

85. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma / D. D. W. Twa, F. C. Chan, S. Ben-Neriah [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – № 13. – P. 2062–2065.

86. Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain / M. Shi, M. G. M. Roemer, B. Chapuy [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2014. – Vol. 38. – № 12. – P. 1715–1723.

87. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma / P. Armand, S. Rodig, V. Melnichenko [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 34. – P. 3291–3299.

88. 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.

89. 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.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 33. – P. 3081–3089.

90. 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 Advances*. – 2023. – Vol. 7. – № 18. – P. 5272–5280.
91. Camrelizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Trial / Q. Mei, W. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26. – № 17. – P. 4521–4530.
92. Рефрактерная/рецидивирующая первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: меняющаяся парадигма лекарственной терапии / М. А. Вернюк, А. М. Червонцева, И. В. Черкашина [и др.] // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. – 2025. – Т. 14. – № 4. – С. 107–116.
93. Lap, C. J. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Latest Advances in the Management of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma / C. J. Lap, K. Dunleavy // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. – 2025. – Vol. 25. – № 8. – P. 543–557.
94. Updates on Chimeric Antigen Receptor T-Cells in Large B-Cell Lymphoma / K. Saleh, N. Khalife, A. Arbab [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 12. – P. 2810.
95. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma / S. S. Neelapu, F. L. Locke, N. L. Bartlett [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 26. – P. 2531–2544.
96. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study / J. S. Abramson, M. L. Palomba, L. I. Gordon [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10254. – P. 839–852.
97. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma / S. J. Schuster, M. R. Bishop, C. S. Tam [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 1. – P. 45–56.

98. Gerhard, G. M. Bispecific antibody therapy for lymphoma / G. M. Gerhard, G. von Keudell // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2024. – Vol. 37. – № 4. – P. 101598.

99. Солопова, О. Н. Биспецифические антитела в клинике и клинических исследованиях (обзор литературы) / О. Н. Солопова, В. А. Мисюрин // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 125–144.

100. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma / F. L. Locke, D. B. Miklos, C. A. Jacobson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 7. – P. 640–654.

101. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / M. Kamdar, S. R. Solomon, J. Arnason [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399. – № 10343. – P. 2294–2308.

102. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma / M. R. Bishop, M. Dickinson, D. Purtill [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 7. – P. 629–639.

103. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial / C. Thieblemont, T. Phillips, H. Ghesquieres [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 12. – P. 2238–2247.

104. Effect of follow-up time on the ability of subcutaneous epcoritamab to induce deep and durable complete remissions in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Updated results from the pivotal EPCORE NHL-1 trial / Y. Karimi, H. Ghesquieres, W. Jurczak [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 16_suppl. – P. 7525.

105. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma / M. J. Dickinson, C. Carlo-Stella, F. Morschhauser [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387. – № 24. – P. 2220–2231.

106. Glofitamab monotherapy in pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): Extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study / L. Falchi, C. Carlo-Stella, F. Morschhauser [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 16_suppl. – P. 7550.

107. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – Москва : РПОО : РМАПО : НГО, 2018. – 356 с. – ISBN 978-5-4465-1990-3. – EDN YNNVSH. – Текст : непосредственный.

108. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology*. – 1982. – Vol. 5. – № 6. – P. 649–655.

109. Moormeier, J. A. The staging of non-Hodgkin's lymphomas / J. A. Moormeier, S. F. Williams, H. M. Golomb // *Seminars in Oncology*. – 1990. – Vol. 17. – № 1. – P. 43–50.

110. Gupta, R. K. Clinical Evaluation and Staging of Hodgkin's Disease / R. K. Gupta, M. K. Gospodarowicz, T. A. Lister // *Hodgkin's Disease* / ed. by P. M. Mauch, J. O. Armitage, V. Diehl, R. T. Hoppe, L. M. Weiss. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 223–240. – ISBN 0-7817-1502-4. – Текст : непосредственный.

111. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma / The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project // *The New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329. – № 14. – P. 987–994.

112. Klimo, P. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma / P. Klimo, J. M. Connors // *Annals of Internal Medicine*. – 1985. – Vol. 102. – № 5. – P. 596–602.

113. Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma / E. M. McKelvey, J. A. Gottlieb, H. E. Wilson [et al.] // *Cancer*. – 1976. – Vol. 38. – № 4. – P. 1484–1493.

114. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma / W. H. Wilson, G. Bryant, S. Bates [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 11. – № 8. – P. 1573–1582.