Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2025, Т. 14, №4, с. 107–116
https://doi.org/10.17116/onkolog202514041107

P.A. Herzen Journal of Oncology
2025, Vol. 14, №4, pp. 107–116
https://doi.org/10.17116/onkolog202514041107

Рефрактерная/рецидивирующая первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: меняющаяся парадигма лекарственной терапии

© М.А. ВЕРНЮК, А.М. ЧЕРВОНЦЕВА, И.В. ЧЕРКАШИНА, Л.С. ХАЙРУЛЛИНА, А.А. ФЕДЕНКО, А.Д. КАПРИН

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — довольно редкий вариант В-крупноклеточных лимфом и составляет около 10% из них. Несмотря на относительно удовлетворительные результаты индукционной иммунохимиотерапии ПМВКЛ, в 10—30% случаев наблюдается рефрактерность или развивается рецидив заболевания. Надежные прогностические модели для детекции пациентов с риском неудачи инициального лечения при ПМВКЛ до сих пор окончательно не разработаны. Терапия спасения рефрактерных/рецидивирующих (р/р) ПМВКЛ аналогична используемой при р/р диффузной В-крупноклеточной лимфоме и при условии химиочувствительности опухоли предполагает высокодозную консолидацию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Однако рецидивы ПМВКЛ часто оказываются химиорефрактерными и эффективные резервы традиционной терапии спасения на этом исчерпаны. С пониманием молекулярно-генетических особенностей ПМВКЛ активно изучаются новые терапевтические мишени. За последние годы накапливается все больше доказательств, достоверно свидетельствующих о высокой и долгосрочной эффективности новых терапевтических опций, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек и CAR-T-клеточная терапия, которые уже начинают интегрировать и в более ранние этапы лечения. Однако редкость ПМВКЛ ограничивает возможность проведения рандомизированных проспективных исследований по изучению новых стратегий лечения, результаты которых могут стать руководством по терапии в случае р/р течения заболевания. Поэтому р/р ПМВКЛ до сих пор представляет собой нерешенную клиническую проблему.

Ключевые слова: *первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, рефрактерность, рецидив, терапия спасения, ингибиторы иммунных контрольных точек, CAR-T-клеточная терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Вернюк М.А. — https://orcid.org/0000-0003-1497-2436
Червонцева А.М. — https://orcid.org/0000-0002-8498-6289
Черкашина И.В. — https://orcid.org/0000-0001-7096-4700
Хайруллина Л.С. — https://orcid.org/0000-0001-8520-0711
Феденко А.А. — https://orcid.org/0000-0003-4927-5585
Каприн А.Д. — https://orcid.org/0000-0001-8784-8415
Автор, ответственный за переписку: Вернюк М.А. — e-mail: vernyuk_mnioi@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В., Хайруллина Л.С., Феденко А.А., Каприн А.Д. Рефрактерная/рецидивирующая первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: меняющаяся парадигма лекарственной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2025;14(4):107–116. https://doi.org/10.17116/onkolog202514041107

Refractory/relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: a changing paradigm for drug therapy

© M.A. VERNYUK, A.M. CHERVONTSEVA, I.V. CHERKASHINA, L.S. KHAYRULLINA, A.A. FEDENKO, A.D. KAPRIN

P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

ABSTRACT

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) is a fairly rare variant of large B-cell lymphomas (LBCL) and accounts for about 10% of them. Despite the relatively satisfactory results of induction immunochemotherapy for PMBCL, in 10—30% of cases refractoriness or relapse of the disease occurs. Reliable prognostic models for identifying patients at risk of failure of initial treatment in PMBCL have not yet been fully developed. Salvage therapy for refractory/relapsed (r/r) PMBCL is similar to that used for r/r diffuse large B-cell lymphoma and, provided the tumor is chemosensitive, involves high-dose consolidation with autologous hematopoietic stem cell transplantation. However, relapses of PMBCL often turn out to be chemo-refractory and the effective reserves of traditional salvage therapy are exhausted. With the understanding of the molecular genetic features of PMBCL, new therapeutic targets are being actively studied. In recent years, more and more evidence has accumulated, reliably demonstrating the high and long-term effectiveness of new therapeutic options, such as immune checkpoint inhibitors and CAR-T cell therapies, which are already beginning to be integrated into earlier stages of treatment. However, the rarity of PMBCL limits the possibility of con-

ducting randomized prospective trials to study new treatment strategies, the results of which can guide therapy in the case of r/r disease. Therefore, r/r PMBCL still represents an unresolved clinical problem.

Keywords: *primary mediastinal large B-cell lymphoma, refractory, relapse, salvage therapy, immune checkpoint inhibitors, CAR T-cell therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Vernyuk M.A. — https://orcid.org/0000-0003-1497-2436
Chervontseva A.M. — https://orcid.org/0000-0002-8498-6289
Cherkashina I.V. — https://orcid.org/0000-0001-7096-4700
Khayrullina L.S. — https://orcid.org/0000-0001-8520-0711
Fedenko A.A. — https://orcid.org/0000-0003-4927-5585
Kaprin A.D. — https://orcid.org/0000-0001-8784-8415
Corresponding author: Vernyuk M.A. — e-mail: vernyuk_mnioi@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Vernyuk MA, Chervontseva AM, Cherkashina IV, Khairullina LS, Fedenko AA, Kaprin AD. Refractory/relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: a changing paradigm for drug therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2025;14(4):107–116. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog202514041107

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), долгое время считавшаяся подтипом диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), по совокупности специфических клинико-патоморфологических, биологических и генетических характеристик в 2001 г. была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в большой группе ВККЛ [1]. ПМВКЛ достаточно редкий вариант и составляет около 2—4% всех неходжкинских лимфом (НХЛ) [2—5] и 10% ВККЛ [2, 4], при этом является одной из наиболее частых лимфом с первичным поражением средостения среди пациентов на 3—4-м десятилетии жизни и преобладанием женщин европеоидной расы [6]. Предполагается, что ПМВКЛ развивается из трансформированных В-клеток мозгового вещества вилочковой железы [2, 4].

Генетические особенности ПМВКЛ являются предметом активного изучения. Проведенные за последние два десятилетия исследования молекулярного профилирования выявили некоторые поразительно схожие биологические характеристики между ПМВКЛ и вариантом нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), в частности, такие как активация сигнальных путей JAK-STAT и NF-κB и фенотип уклонения от иммунного ответа. Активация ключевых при ПМВКЛ конститутивных путей JAK-STAT и NF-κB в результате рекуррентных соматических генных мутаций с их потенциально синергическими/аддитивными эффектами, амплификаций и структурных изменений в 9p24.1 и 2p16.1 приводит к нарушению регуляции транскрипции и иммуногенности [2]. Преобладающий фенотип уклонения от иммунного ответа достигается путем множественных различных конвергентных генетических механизмов, включая структурные изменения 9p24.1, ведущие к сверхэкспрессии лигандов рецептора программируемой клеточной смерти — PDL (programmed cell death ligands) — PD-L1 и PD-L2 [7—11] с результирующей анергией Т-клеток. При этом PD-L2 более специфичный маркер для опухолевых клеток, так как PD-L1 экспрессируют также опухолевоассоциированные макрофаги [2, 12, 13]. Иммунопривилегированный фенотип ПМВКЛ также обусловлен сниженной антигенностью из-за дефектной экспрессии главного комплекса гистосовместимости — МСН (major histocompatibility complex): МСН класса II из-за структурных перестроек/мутаций трансактиватора CIITA и МСН класса I вследствие мутаций гена *B2M*, кодирующего бета-2-микроглобулин [2, 6, 14]. Также вследствие мутаций/микроделеций CD58 нарушается взаимодействие Т- и NK-клеток [2, 6]. Кроме этого, мутации в генах *IRF* (включая hotspot IRF4), также влияют на антигенную презентацию и реакцию макрофагов, Т-и NK-клеток [2].

Терапия первой линии

Из-за редкости ПМВКЛ и относительно недавнего ее выделения в отдельную нозологическую единицу единых стандартов терапии первой линии на сегодняшний день не существует и подходы могут отличаться в зависимости от локальной клинической практики. Как правило, индукционная терапия состоит из комбинации ритуксимаба с антрациклинсодержащими режимами химиотерапии (ХТ)+/– лучевой терапии (ЛТ). Эффективность инициальной терапии составляет 75—80% с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ) 85—90% и более [2, 15—18]. ОВ в течение 5 лет при ПМВКЛ превышает таковую при ДВККЛ *de novo* [6]. Рекомендуемым методом визуализации в конце лечения является позитронно-эмиссионная томография всего тела с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ). Однако необходимо помнить о большом количестве ложноположительных результатов при ПЭТ/КТ, обусловленных неопухолевыми изменениями.

Эффективность терапии первой линии при ПМВКЛ имеет критическое значение и определяет успех лечения в целом. Для максимального улучшения результатов предпринимаются попытки ее интенсификации, однако данных рандомизированных проспективных исследований, достоверно демонстрирующих превосходство более интенсивных режимов иммунохимиотерапии (ИХТ) первой линии при ПМВКЛ, в настоящее время нет. В связи с тем что большая часть пациентов может быть излечена рутинно применяемыми протоколами индукционной терапии, а интенсивные режимы сопряжены с более выраженной токсичностью [2, 15—19], перед началом терапии необходима стратификация пациентов для выявления когорты с риском неудачи инициального лечения, объективно нуждающихся в ранней интенсификации. Необходимы надежные прогностические модели. Общепринятой практикой является экстраполяция IPI (International Prognostic Index) или aaIPI (age-adjusted IPI), разработанных для ДВККЛ, но совершенно очевидно, что при ПМВКЛ эти прогностические индексы имеют ограниченное значение [20].

Несмотря на высокую химиочувствительность ПМВКЛ, в 10—30% случаев наблюдается рефрактерность или развивается рецидив заболевания [2, 4, 6, 21, 22]. Прогноз в такой ситуации крайне неблагоприятный и показатели излечения низкие. Рецидивы ПМВКЛ в большинстве своем развиваются в течение первых 12—18 мес после окончания индукционного лечения [4, 6, 21, 23, 24] и, как правило, имеют агрессивное течение. И если на момент первичной диагностики ПМВКЛ имеет достаточно характерные клинические проявления, обусловленные быстрым локальным ростом опухоли в пределах грудной полости с компрессией магистральных сосудов и развитием синдрома верхней полой вены, инвазией прилежащих органов с плевральным или перикардиальным выпотом [4], то при прогрессировании или рецидиве заболевания опухолевые очаги нередко локализуются ниже диафрагмы и располагаются экстранодально [25, 26], в том числе и в ЦНС [4, 27].

Традиционная стратегия терапии спасения рефрактерных/рецидивирующих ПМВКЛ

Единых стандартов лечения р/р ПМВКЛ не существует. Большинство исследований по терапии р/р ПМВКЛ имеет ретроспективный наблюдательный дизайн с небольшим количеством пациентов. В реальной клинической практике лекарственная терапия спасения наиболее часто проводится с использованием платиносодержащих режимов [26, 28] или других интенсивных схем по аналогии с р/р ДВККЛ, однако результаты ее значительно хуже. По данным J. Kuruvilla и соавт. [29], при р/р ПМВКЛ частота общего ответа (ЧОО) на терапию второй линии была вдвое меньше, чем при р/р ДВККЛ, и составила всего 25% против 48% с 2-летней ОВ после диагностики р/р лишь 15% против 34% соответственно.

Учитывая молодой возраст пациентов, при условии химиочувствительности опухоли (достижение как минимум частичного ответа), терапия спасения р/р ПМВКЛ предполагает высокодозную консолидацию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2, 21, 30]. Количество исследований, оценивающих исходы в популяции пациентов р/р ПМВКЛ с намерением провести ауто-ТГСК, ограничено. В одной из наиболее ранних работ из Princess Margaret Cancer Centre, практически полностью проведенной в эпоху до использования ритуксимаба, с включением 37 пациентов с р/р ПМВКЛ ЧОО на терапию спасения составила всего 25% с 2-летней ОВ после диагностики р/р лишь 15%. Частота выполнения ауто-ТГСК в исследовании была низкой — всего 22%, но показатели 2-летней ОВ и ВБП при условии выполнения высокодозного этапа составили уже 67 и 57% соответственно, что было сопоставимо с таковыми при р/р ДВККЛ и даже несколько превышало их (53 и 36% соответственно) [29].

В более поздних исследованиях доля пациентов, леченных в первой линии ритуксимабом, была уже значительной и составляла от 40% [26] и выше [22, 31]. Существенно выросла и трансплантационная активность. Режимы предтрансплантационного кондиционирования были различными, но наиболее часто использовали протокол BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) [22, 26]. В исследовании, проведенном в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, с участием 60 пациентов с р/р ПМВКЛ трансплантационная активность составила уже 85%. Расчетные показатели 3-летней ВБП и ОВ в группе после ауто-ТГСК составили 60 и 65% соответственно. По мнению исследователей, при поражении средостения интеграция ЛТ как компонента терапии спасения до трансплантации дает хорошие результаты. При анализе факторов риска перед трансплантацией показано, что неполный ответ на индукционную терапию, генерализованная стадия при прогрессировании и недостижение хотя бы частичного ответа при терапии второй линии были независимо связаны с худшей выживаемостью. У пациентов с первично-рефрактерным течением и/или поздними стадиями были значимо более худшие результаты по сравнению с лицами, имевшими ранние стадии или рецидив заболевания [26].

Еще в нескольких сериях исследований результаты лечения р/р ПМВКЛ при условии химиочувствительности опухоли и проведении этапа высокодозной консолидации с ауто-ТГСК также были более благоприятными. Так, по сообщению T. Aoki и соавт. [22], при анализе результатов лечения 44 пациентов с р/р ПМВКЛ 4-летняя ВБП и ОВ составила 61 и 70% соответственно. Кроме более худших результатов при первично-рефрактерном заболевании, наблюдалась тенденция к более короткой ВБП и ОВ у пациентов с ранним рецидивом ПМВКЛ. Аналогичные данные были получены I. Avivi и соавт. [31] при анализе результатов ауто-ТГСК из Европейского регистра трансплантации костного мозга. Данные ВБП и ОВ пациентов с р/р ПМВКЛ (n=68) при 5-летней оценке также существенно различались в зависимости от статуса заболевания на момент выполнения ауто-ТГСК: при химиочувствительной опухоли эти показатели составили 64 и 77%, в то время как в когорте пациентов с химиорефрактерной ПМВКЛ — всего 39 и 41% соответственно. Такая же отчетливая зависимость ВБП от статуса болезни перед выполнением ауто-ТГСК была показана и в работе J. Bakos и соавт. [32].

Данные, согласующиеся с предыдущими ретроспективными отчетами по терапии спасения р/р ПМВКЛ с высокодозной консолидацией и ауто-ТГСК, относительно недавно представили H. Alkhaldi и соавт. [33] из MD Anderson Cancer Center, где был проведен анализ результатов лечения 60 пациентов. В исследовании использовали два различных режима кондиционирования: ритуксимаб-BEAM и ритуксимаб-GemBuMel (гемцитабин, бусульфан, мелфалан)+/– воринстат. 5-летние актуарные показатели ВБП и ОВ при использовании R-BEAM составили 51 и 65%, а при R-GemBuMel+воринстат — 69 и 82% соответственно. Независимыми благоприятными прогностическими факторами в отношении ВБП были ПЭТ-негативность перед ауто-ТГСК и локальное поражение средостения при рецидиве, в отношении ОВ, кроме этих факторов, был значим прием вориностата. Кроме подтверждения важной роли высокодозной ХТ с ауто-ТГСК у пациентов с химиочувствительной р/р ПМВКЛ, в этом исследовании был предложен альтернативный и хорошо переносимый режим кондиционирования даже после нескольких линий терапии спасения [21]. Абсолютно во всех вышеупомянутых работах определяющим независимым прогностическим фактором успеха высокодозной консолидации была чувствительность опухоли к терапии второй линии. Последующая ЛТ, по-видимому, целесообразна только для предупреждения рецидива в случае химиорефрактерного на момент выполнения ауто-ТГСК заболевания [31].

При неудаче после ауто-ТГСК у пациентов с химиочувствительным к последующему лечению вариантом р/р ПМВКЛ свою потенциальную терапевтическую роль в качестве консолидации сохраняет трансплантация аллоген-

ных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако, учитывая редкость ПМВКЛ, данных о результатах применения алло-ТГСК недостаточно и в основном они представлены описанием случаев или сообщениями о небольших когортах пациентов. В одном из ранних исследований в качестве терапии спасения после неудачи ауто-ТГСК 5 пациентам была выполнена алло-ТГСК с достижением стойкой ремиссии и 4-летней ВБП и ОВ 40% [22]. В другом более крупном ретроспективном анализе многоцентровой когорты из 28 пациентов р/р ПМВКЛ с медианой предыдущих линий терапии, равной четырем, при условии достижения полной или частичной ремиссии (ПР или ЧР) на этапе до выполнения алло-ТГСК 5-летняя ВБП и ОВ составила 44 и 58% соответственно. При рефрактерном заболевании 2-летняя ВБП и ОВ равнялась 0% [34]. Эффективность алло-ТГСК при наличии объективного ответа на предтрансплантационном этапе также была подтверждена и в других работах, но с меньшим числом пациентов [32, 33, 35]. Из вышеизложенного следует, что при отсутствии химиочувствительности к терапии спасения пациенты с р/р ПМВКЛ не являются подходящими кандидатами для алло-ТГСК.

Однако далеко не все пациенты с р/р ПМВКЛ подлежат ауто- или алло-ТГСК. Что делать при невозможности проведения высокодозного этапа по объективным причинам или при рефрактерном ко всем вариантам терапии спасения течении заболевания? Какие существуют альтернативные стратегии? Оставшиеся варианты ограничиваются участием в клинических исследованиях или проведением сдерживающей терапии?

В некоторых случаях при локальном рецидиве, ограниченном средостением, как вариант лечения проводят лучевую терапию [4, 21]. Данный метод, если он не был использован на этапе индукции, нередко применяют для усиления эффекта терапии спасения, в том числе перед или после ауто-ТГСК, а также перед алло-ТГСК [2, 6, 26, 32, 34].

Альтернативные стратегии терапии р/р ПМВКЛ

Прогресс в понимании молекулярно-генетических особенностей ПМВКЛ ведет к постепенному изменению лекарственной терапии, а фокус начинает смещаться в сторону новых методов лечения. Наличие отдельных иммунофенотипических и молекулярно-генетических особенностей ПМВКЛ, поразительно схожих с кЛХ при крайне ограниченных возможностях эффективного цитостатического воздействия в случае р/р течения, послужило основанием для изучения новых перспективных терапевтических мишеней в клинических исследованиях.

В связи с тем что примерно в 70—85% случаев ПМВКЛ, хотя неоднородно и более слабо, чем при кЛХ, определяется экспрессия CD30 [2, 6, 13, 30, 36], в 2013 г. итальянскими коллегами [23] было инициировано открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы по применению брентуксимаб ведотина в качестве единственного лекарственного агента при р/р ПМВКЛ, которое было досрочно прекращено из-за крайне низкой противоопухолевой эффективности препарата: только у 13,3% пациентов был получен частичный и кратковременный ответ.

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Поскольку при ПМВКЛ определяется сверхэкспрессия PD-L1 и PD-L2 [7—11], была предположена потенциальная чувствительность опухоли в случае химиорефрактерности к блокаде PD-1.

Пембролизумаб

Доказательство противоопухолевой эффективности ингибиторов PD1 при р/р ПМВКЛ впервые было получено в международном многоцентровом многокогортном открытом исследовании фазы Ib KEYNOTE-013, в котором оценивали результаты монотерапии пембролизумабом при отдельных вариантах р/р НХЛ. В группу первичного анализа эффективности вошло 17 пациентов с р/р ПМВКЛ, у 70% из них было рефрактерное заболевание. Пембролизумаб был медианной четвертой линией терапии. После проведения фармакокинетических/фармакодинамических оценок была выбрана фиксированная доза пембролизумаба 200 мг с интервалом в 3 нед. Лечение продолжали в течение 2 лет до развития неприемлемой токсичности или до документированного прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 11,3 мес у 41,2% пациентов была достигнута ремиссия: у 11,8% полная и у 29,4% частичная. Такая ЧОО при р/р ПМВКЛ была выше, чем в более ранних ретроспективных исследованиях [29]. Профиль безопасности оказался управляемым: у 61% пациентов развились связанные с терапией нежелательные явления (НЯ) в основном 1-й или 2-й степени. Наиболее часто (у 11%) отмечались снижение аппетита, диарея, утомляемость, гипотиреоз, тошнота и лихорадка. Частота нейтропении составила 6%, и это было единственным НЯ 3-й степени. Ни один пациент не прекратил лечение из-за развития НЯ [8]. В обновленном анализе исследования KEYNOTE-013 в когорте из 21 пациента с р/р ПМВКЛ при медиане наблюдения 29,1 мес ЧОО составила 48% [7, 10, 37, 38] с частотой полного ответа 33% [7, 10, 38]. Ремиссии, достигнутые на монотерапии пембролизумабом, оказались длительными: 2 пациента с ПР, получивших весь курс терапии, сохраняли достигнутый ответ после ее прекращения через 18 мес без какого-либо дополнительного лечения. Медиана ВБП и ОВ составила 10,4 и 31,4 мес соответственно [7, 10]. Частота нейтропении, в том числе 3—4-й степени, составила 14% [10, 36]. Никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось [7].

Для подтверждения предварительных результатов, полученных в KEYNOTE-013, а также анализа связи статуса 9p24.1 с уровнем экспрессии PD-L1 и противоопухолевой активностью пембролизумаба, было проведено международное проспективное исследование фазы II KEYNOTE-170. В него было включено 53 пациента с р/р ПМВКЛ и прогрессированием после ауто-ТГСК или невозможностью ее проведения, с медианой предшествующих линий терапии, равной трем [7, 9]. У 30,2% было рефрактерное ко всем ранее проведенным режимам заболевание [9]. При первичном анализе ЧОО составила 45%, из них частота полного ответа 13%. При медиане наблюдения 12,5 мес медиана ВБП составила 5,5 мес, медиана ОВ не была достигнута [7, 10]. НЯ, связанные с лечением, были отмечены у 56,6% пациентов: наиболее частыми (5% и более) были нейтропения (19%), астения и гипотиреоз (8%), лихорадка (6%). Иммуноопосредованные НЯ наблюдались у 11% пациентов. У 22,6% респондентов были НЯ 3—4-й степени [7]. При окончательном анализе исследования KEYNOTE-170 с медианой наблюдения 48,7 мес ЧОО составила 41,5% с одинаковой частотой полного и частичного ответа 20,8%. При этом ни у одного пациента, достигшего ПР, на момент окончания сбора данных не было признаков прогрессирования. Медиана ВБП и ОВ составила 4,3 и 22,3 мес, при этом 4-летние показатели были 33 и 45,3% соответственно. Структура, ча-

стота и тяжесть НЯ, связанных с лечением пембролизумабом, были аналогичны предыдущему отчету. После 4-летнего периода наблюдения сохранялась многообещающая тенденция в отношении долгосрочной выживаемости [9]. Оценка экспрессии PD-L1 и статуса 9p24.1 была проведена в 42 и 40 образцах опухоли соответственно. Была показана тесная связь между величиной аномалии 9p24.1 и экспрессией PD-L1, уровень которой был значимо связан с ЧОО и ВБП [10, 38]. Таким образом, при более длительном периоде наблюдения в ходе исследования KEYNOTE-170 была подтверждена стойкая противоопухолевая эффективность монотерапии пембролизумабом при р/р ПМВКЛ после множества линий предшествующей терапии, включая высокодозную ХТ, с высокими и продолжительными показателями ответа, управляемым профилем безопасности в фиксированной дозе препарата 200 мг с интервалом 3 нед. Результаты этих исследований стали основанием для ускоренного одобрения FDA (управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в июне 2018 г. препарата «пембролизумаб» при р/р ПМВКЛ после 2 и более линий терапии [7, 9, 10, 39].

В ноябре 2023 г. были представлены данные исследования фазы II KEYNOTE-B68 по оценке эффективности и безопасности пембролизумаба в дозе 400 мг каждые 6 нед при р/р кЛХ и р/р ПМВКЛ в течение 18 циклов и менее до прогрессирования, неприемлемой токсичности или отмене. При медиане наблюдения 17,5 мес ЧОО и медиана ВБП были аналогичны таковым в исследовании KEYNOTE-170. Никаких новых сигналов по безопасности не было [40].

Комбинация ниволумаба с брентуксимаб ведотином

Учитывая, что при р/р кЛХ продемонстрирована высокая эффективность синергического действия комбинации ингибитора иммунных контрольных точек PD-1 ниболумаба с брентуксимаб ведотином [41], ее эффективность при р/р ПМВКЛ была протестирована в открытом многоцентровом многогрупповом исследовании I/II фазы CheckMate 436, в которое вошло 30 пациентов, получавших ранее высокодозную консолидацию либо две и более линии терапии спасения в случае невозможности проведения ауто-ТГСК. Пациенты получали ниволумаб в дозе 240 мг и брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед до появления признаков прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. При первичном анализе с медианой наблюдения 11,1 мес ЧОО на одного исследователя составила 73% с равной частотой достижения ПР или ЧР, при этом, по данным независимого обзора, полный метаболический ответ составил 43%. Медианы продолжительности ответа, ВБП и ОВ достигнуты не были. Из анализируемой когорты 11 пациентам с ответом на лечение была выполнена трансплантация ГСК: 5 ауто-ГСК и 6 алло-ГСК. Связанные с лечением НЯ были отмечены у 83% пациентов, из них 3—4-й степени у 53%: самой частой была нейтропения (у 30%), втрое реже — тромбоцитопения и периферическая полинейропатия [3]. Таким образом, была подтверждена высокая непосредственная противоопухолевая активность комбинации препаратов при р/р ПМВКЛ.

В 2023 г. были представлены результаты применения комбинации ниволумаба с брентуксимаб ведотином при более длительном периоде наблюдения: на момент блокировки базы данных его медиана составила 39,6 мес. ЧОО была аналогичной предыдущему отчету, и медиана продолжительности ответа также не была достигнута. Медиана ВБП составила 26 мес, при этом через 6 мес показатель ВБП составлял 63,5% и далее через 12, 18 и 24 мес сохранялся на уровне 55,5%. Медиана ОВ не была достигнута, через 18 мес показатель ОВ равнялся 75,5% и остался таким же через 24 мес. Из анализируемой когорты 18 (60%) пациентов получили последующую противоопухолевую терапию, 13 из них были без признаков прогрессирования заболевания. В качестве консолидации 6 пациентам выполнили ауто-ТГСК и 6 — алло-ТГСК с сохранением полного ответа на+100-й день. Учитывая, что ответ на терапию спасения определяет успех последующей ТГСК, комбинация ниволумаба с брентуксимаб ведотином может потенциально рассматриваться как предшествующая данному виду консолидации терапия. Данные по безопасности в целом соответствовали сообщениям в исследовании CheckMate 436, за исключением несколько большей частоты нейтропении любой степени. Это 3-летнее наблюдение наглядно продемонстрировало долгосрочную эффективность и управляемый профиль безопасности комбинации ниволумаба с брентуксимаб ведотином при р/р ПМВКЛ [35].

Аналогичные результаты были получены в ретроспективном исследовании из 7 академических центров США, в котором 13 пациентов с р/р ПМВКЛ получали ниволумаб с брентуксимаб ведотином в первой или второй линии терапии спасения. ЧОО составила 84%, из них 46% ПР и 2-летней ВБП 75% [32].

Пембролизумаб в монотерапии и ниволумаб в комбинации с брентуксимаб ведотином включены в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (категория 2B) в качестве возможных терапевтических опций при рефрактерности/рецидиве ПМВКЛ [39].

Иммунотерапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)

Высокие показатели частоты достижения и продолжительности ответа, в том числе полного, а также ВБП и ОВ при р/р ВККЛ, демонстрирует новая терапевтическая опция CAR-T-клеточная терапия. Однако количество исследований по оценке ее эффективности и безопасности при р/р ПМВКЛ крайне ограничено. В большинстве исследований анализируют результаты терапии объединенных когорт с различными вариантами р/р ВККЛ и пациентов р/р ПМВКЛ либо из них исключают, либо они представляют очень малочисленную подгруппу без проведения отдельного детального анализа в ней.

Аксикаптаген цилолеуцел

Впечатляющая эффективность аксикаптаген цилолеуцела при р/р ВККЛ была продемонстрирована в ключевом многоцентровом исследовании ZUMA-1 с ЧОО 83% и ПР 58% с расчетной 5-летней ВБП 31,8% и ОВ 42,6% [42]. Однако в анализируемой когорте было только 8 пациентов с р/р ПМВКЛ. При медиане наблюдения 27,1 мес ответ сохранялся у 3 из них [43].

Доступны результаты двух ретроспективных и одного проспективного исследования применения аксикаптаген цилолеуцела при р/р ПМВКЛ. В одном из них представлен анализ результатов лечения 33 пациентов с р/р ПМВКЛ, которые получили аксикаптаген цилолеуцел в 5 академических центрах США вне клинических исследований. Медиана предшествующих линий терапии равнялась трем, 30% пациентов была выполнена ауто-ТГСК. При медиане на-

блюдения 13,8 мес ЧОО составила 78, ПР — 69% с медианой достижения наилучшего ответа через 29 дней. Показатели 2-летней ВБП и ОВ равнялись 64 и 78%. Профиль токсичности был аналогичен наблюдаемому в других исследованиях при ВККЛ. Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) любой степени тяжести отмечался у 88%, 3-й степени и выше — у 6%. Нейротоксичность любой степени тяжести была отмечена у 39%, 3-й степени и выше — у 27%. До CAR-T-клеточной терапии 42,4% пациентов получали ингибиторы контрольных точек, 12% после и 3% до и после [44].

В ретроспективном субанализе немецкого реестра представлены результаты лечения аксикаптаген цилолеуцелом 13 пациентов с р/р ПМВКЛ. Как и в предыдущем исследовании, медиана предшествующих линий терапии равнялась трем, 18% пациентов до CAR-T-клеточной терапии получали ингибиторы контрольных точек, 92% были рефрактерны к любому методу лечения. ЧОО составила 85%, из них 54% ПР. При медиане наблюдения 35 мес 2-летняя ВБП и ОВ составила 54 и 75% соответственно. Повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был связан с худшей ВБП. СВЦ и нейротоксичность 3-й степени и более наблюдались у 15%, длительная нейтропения при ПМВКЛ регистрировалась реже, чем при ДВККЛ [5].

В недавнем крупном итальянском обсервационном исследовании CART-SIE была впервые была проведена проспективная сравнительная оценка эффективности и безопасности аксикаптаген цилолеуцела у пациентов с р/р ПМВКЛ и другими ВККЛ. Когорта р/р ПМВКЛ состояла из 70 пациентов, 40% из них ранее получали терапию ингибиторами контрольных точек. При условии достижения ответа на bridging-терапию (переходную, мостовую терапию) результаты применения аксикаптаген цилолеуцела были лучше. Медиана наблюдения составила 12,17 мес. И если через 30 дней ЧОО в группах сравнения была одинаковой, то через 90 дней ЧОО при р/р ПМВКЛ была выше, чем при других р/р ВККЛ, и составила 69% с 65% ПР против 54 и 47% соответственно. Прогрессирование ПМВКЛ отмечалось значительно реже — в 21% по сравнению с 45% при других ВККЛ. Показатели 12-месячной ВБП и ОВ при р/р ПМВКЛ были существенно лучше — 62 и 86%, тогда как при других р/р ВККЛ — 48 и 71% соответственно. Доля пациентов, которые все еще отвечали на лечение через 12 мес составила 74% при р/р ПМВКЛ и 56% при других вариантах р/р ВККЛ. При р/р ПМВКЛ медиана продолжительности ответа не была достигнута, а при других р/р ВККЛ она составила 23,64 мес. СВЦ любой степени у пациентов ПМВКЛ и других ВККЛ наблюдался с одинаковой частотой — 86 и 88% соответственно, но частота СВЦ 3—4-й степени при ПМВКЛ была почти вдвое выше. Нейротоксичность при ПМВКЛ была несколько выше (39% против 32%) и чаще более выраженной. Фебрильная нейтропения при ПМВКЛ отмечалась на треть реже [11].

Еще в одном исследовании, в котором оценивали различные варианты терапии спасения при р/р ПМВКЛ, 19 пациентов получили CAR-T-клеточную терапию, 84% из них — аксикаптаген цилолеуцел. При медиане наблюдения 39,4 мес ЧОО составила 68%, из них 63% ПР, с 2-летней ВБП 68% [32].

Аксикаптаген цилолеуцел в 2017 г. был одобрен FDA для клинического применения при рецидивирующей агрессивной В-клеточной НХЛ после неудачи второй линий терапии спасения и стал первым одобренным анти-CD19 CAR-T-клеточным продуктом при р/р ПМВКЛ [5, 44]. В 2022 г. препарат был одобрен в США для терапии р/р ВККЛ в течение 12 мес после ИХТ первой линии [42].

Лизокабтаген маралеуцел

В многоцентровое многогрупповое исследование TRANSCEND NHL 001 по изучению безопасности и противоопухолевой активности лизокабтаген маралеуцела при р/р ВККЛ было включено 15 пациентов с р/р ПМВКЛ. Медиана предшествующих линий терапии равнялась трем. Из 14 пациентов, вошедших в анализ эффективности, ЧОО составила 78,6% с достижением ПР у 50%. При медиане наблюдения 12 мес медиана продолжительности ответа не была достигнута. Среди пациентов с полным ответом медианы ВБП и ОВ на момент окончания сбора данных достигнуты не были. Во всей популяции из 269 пациентов наиболее частыми НЯ, возникшими во время лечения лизокабтаген маралеуцелом, были нейтропения (63%), анемия (48%), утомляемость (44%), СВЦ (42%), тошнота (33%) и нейротоксичность (30%). Следует отметить, что применение препарата ассоциировалось с низкой частотой развития СВЦ 3—4-й степени и неврологических нарушений 2 и 10% соответственно [45].

Применение анти-CD19 CAR-T уже переходит на более ранние этапы терапии спасения. В рандомизированном открытом исследовании фазы III TRANSFORM сравнивали результаты применения лизокабтаген маралеуцела при р/р ВККЛ в качестве второй линии со стандартной терапией на основе платины с ауто-ТГСК. В когорту из 184 пациентов вошло 17 пациентов с р/р ПМВКЛ, 8 из которых получали лизокабтаген маралеуцел, а 9 — платиносодержащие режимы с последующей высокодозной консолидацией. Эффективность и безопасность оценивались во всей когорте в целом. При первичном анализе с медианой наблюдения 17,5 мес на терапии лизокабтаген маралеуцелом частота ПР составила 74%, медианы бессобытийной выживаемости (БСВ), ВБП и ОВ достигнуты не были. В группе, получавшей платиносодержащие режимы с ауто-ТГСК, эти показатели составили 43,5%, 2,4, 6,2 и 29,9 мес соответственно. СВЦ и неврологические события любой степени были отмечены у 49 и 11%, 3-й степени — у 1 и 4% соответственно [28].

В ноябре 2023 г. начато клиническое исследование II фазы (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05934448), в котором будет оценена безопасность и эффективность комбинации пембролизумаба и анти-CD19 CAR-T клеточных продуктов (аксикаптаген цилолеуцела или лизокаптаген маралейцела) при р/р ПМВКЛ. Лечение будет проводиться в течение 2 лет с последующим 5-летним наблюдением. Предполагаемая когорта 35 пациентов. Первичная конечная точка — частота ПР через 6 мес.

Обсуждение

Для определения стандарта наиболее оптимальной инициальной терапии при ПМВКЛ не хватает рандомизированных контролируемых исследований. Имеющиеся данные в основном получены из ретроспективных и реже нерандомизированных проспективных исследований, которые склонны к систематической ошибке выбора. Учитывая критическое значение эффективности терапии первой линии, абсолютно ясно, что перед ее началом необходима стратификация пациентов для выявления когорты с риском неудачи индукционного лечения. Нужны доступные

и надежные прогностические модели, которые из-за редкости ПМВКЛ до сих пор окончательно не разработаны.

Относительно недавно были представлены две потенциальные клинические прогностические модели, показавшие более лучшие результаты при ПМВКЛ, чем IPI и aaIPI. Первая модель, значимо связанная со временем, свободным от прогрессирования, включает экстранодальное поражение/IV стадию и повышение уровня ЛДГдо 2 норм и более, вторая, связанная с выживаемостью при лимфоме, — экстранодальное поражение/IV стадию и медиастинальную опухоль 10 см и более [15].

Мощными предикторами исхода индукционного лечения ПМВКЛ могут быть базовые количественные параметры ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ. Предполагается, что идентифицировать пациентов с более короткой ВБП можно с помощью модели, в которой исходный общий гликолиз поражения (TLG) сочетается с промежуточным индексом Довиля [46]. Потенциальным прогностическим маркером химиорефрактерности также может быть высокая гетерогенность распределения внутриопухолевого поглощения ^{18}F-ФДГ. Показана отчетливая корреляция исходной метаболической гетерогенности (МН) опухоли с результатами инициальной терапии ПМВКЛ: 5-летняя ВБП в группе с высокой гетерогенностью составила 73% против 94% в группе с низкой. Использование TLG и МН при построении прогностической модели ведет к раннему и точному выявлению пациентов ПМВКЛ с высоким риском прогрессирования [47].

Одним из способов повысить прогностическую ценность клинической модели риска может стать интеграция биомаркеров, многообещающим из которых является циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (цоДНК). В работе D.M. Kurtz и соавт. [48] была показана прогностическая значимость уровня цоДНК до лечения в контексте БСВ и ОВ при ВККЛ, включая ПМВКЛ. Это оказалось справедливым не только для первичных пациентов, но и в процессе терапии спасения: достижение молекулярного ответа предсказывало 2-летнюю БСВ 100% против 13% при его отсутствии. В многофакторном анализе молекулярный ответ и результаты промежуточной ПЭТ/КТ были независимыми прогностическими факторами выживаемости, но оценка в отдельных подгруппах ВККЛ не проводилась.

В случае прогрессирования или рецидива ПМВКЛ проводимая по аналогии с ДВККЛ терапия второй линии дает неудовлетворительные результаты с быстро развивающейся химиорефрактерностью [46]. Высокодозная ХТ с ауто-ТГСК эффективна только при наличии объективного ответа на терапию спасения и выполнима лишь у части пациентов. Наблюдается отчетливая зависимость долгосрочных результатов от глубины ответа на предтрансплантационном этапе: при достижении ПР 2-летняя ВБП составляет 100% против 55% при стабилизации/ЧР [32]. При неудаче после ауто-ТГСК и химиочувствительности опухоли к последующему лечению свою потенциальную терапевтическую роль сохраняет алло-ТГСК [34]. Однако длительные стойкие ремиссии достигаются менее чем у половины реципиентов, а при рефрактерном заболевании показатели 2-летней ВБП и ОВ равны 0 [34]. Таким образом, при отсутствии химиочувствительности к терапии спасения пациенты с р/р ПМВКЛ не являются подходящими кандидатами для ауто- и алло-ТГСК.

С прогрессом в понимании молекулярно-генетических особенностей ПМВКЛ, появились новые перспективные терапевтические мишени. В исследованиях KEYNOTE-013 и KEYNOTE-170 была наглядно продемонстрирована высокая и стойкая противоопухолевая эффективность пембролизумаба в монотерапии при р/р ПМВКЛ после множества линий предшествующей терапии с управляемым профилем безопасности. При медиане наблюдения 29,1 мес (KEYNOTE-013) и 48,7 мес (KEYNOTE-170) медианы продолжительности ответа не были достигнуты [7, 9], при этом ответ в течение 12 мес и более сохранялся у 78 и у 76% пациентов соответственно [10]. Ремиссии, достигнутые при использовании пембролизумаба, оказались длительными, в то время как ответ на предшествующую терапию, в том числе и высокодозную, у этих пациентов был очень кратковременным [7, 9]. Долгосрочные результаты монотерапии пембролизумабом при р/р ПМВКЛ, в частности глубина и продолжительность ответа, убедительно свидетельствуют о лечебном потенциале препарата у этой категории пациентов и при условии достижения полного ответа делают возможным проведение в последующем наблюдение без высокодозной консолидации с ауто-ТГСК [9].

Комбинация ниволумаба с брентуксимаб ведотином в исследовании CheckMate 436 [3] показала более лучшие результаты ЧОО, ВБП и ОВ, чем монотерапия пембролизумабом в KEYNOTE-170 [9]. При последующем наблюдении с медианой 39,6 мес показатели выживаемости попрежнему оставались более высокими [35]. Это наблюдение, по-видимому, свидетельствует о целесообразности добавления второго агента к ингибиторам контрольных точек. Однако следует отметить, что частота НЯ 3—4-й степени, в том числе нейтропении, на комбинации ниволумаба с брентуксимаб ведотином была существенно больше [3, 35], чем в аналогичной когорте пациентов на монотерапии пембролизумабом [10].

В настоящее время недостаточно исследований по анализу эффективности и безопасности новой терапевтической опции CAR-T-клеточной терапии при р/р ПМВКЛ и опыт применения весьма ограничен. В большинстве исследований объединяют различные варианты р/р ВККЛ с очень малочисленной подгруппой пациентов ПМВКЛ, при этом результаты терапии оценивают во всей исследуемой популяции в целом. Доступны данные нескольких работ по анализу применения двух анти-CD19 CAR-T- клеточных продуктов при р/р ПМВКЛ.

Первым одобренным для лечения р/р ПМВКЛ после неудачи второй линий терапии спасения стал аксикаптаген цилолеуцел [44]. Наиболее многочисленная когорта пациентов с р/р ПМВКЛ была включена в исследование CART-SIE, в котором впервые была проведена проспективная сравнительная оценка эффективности и безопасности аксикаптаген цилолеуцела при р/р ПМВКЛ и других вариантах ВККЛ. При медиане наблюдения 12,17 мес пациенты с р/р ПМВКЛ достигли значительно лучших показателей частоты и продолжительности ответа, в том числе полного, а также ВБП и ОВ, чем при других р/р ВККЛ. До терапии аксикаптаген цилолеуцелом 40% пациентов с р/р ПМВКЛ получали ингибиторы контрольных точек. Авторы пришли к выводу, что решающим фактором, определяющим успех CAR Т-клеточной терапии, был результат bridging-терапии, целью которой являлась минимизация опухолевой нагрузки. СВЦ любой степени у пациентов ПМВКЛ и других ВККЛ наблюдался с одинаковой частотой, но частота СВЦ 3—4-й степени при ПМВКЛ была почти вдвое выше. Нейротоксичность при ПМВКЛ также была несколько выше и чаще более выраженной [11].

Отдельный анализ эффективности второго анти-CD19 CAR-T-клеточного продукта лизокабтаген маралеуцела в небольшой подгруппе р/р ПМВКЛ был проведен в исследовании TRANSCEND NHL 001. ЧОО составила 78,6% с достижением ПР у 50%. При медиане наблюдения 12 мес медиана продолжительности ответа не была достигнута. У пациентов с полным ответом также не были достигнуты медианы ВБП и ОВ. Результаты исследования показали, что лизокабтаген маралеуцел может привести к быстрой и стойкой ремиссии с низкой частотой развития СВЦ и неврологических событий всех степеней [45].

С накоплением опыта анти-CD19 CAR-T-терапия уже тестируется в качестве второй линии при р/р ВККЛ. В рандомизированном исследование фазы III TRANSFORM сравнивали результаты применения лизокабтаген маралеуцела со стандартным подходом на основе платины с ауто-ТГСК. Пациенты с р/р ПМВКЛ были представлены небольшой подгруппой. Эффективность и безопасность оценивались во всей когорте в целом. По данным первичного анализа с медианой наблюдения 17,5 мес при относительно низких показателях НЯ на терапии лизокабтаген маралеуцелом частота достижения и продолжительность ПР, а также ОВ были значительно выше по сравнению со стандартной терапией спасения, включавшей ауто-ТГСК, что свидетельствовало о большей эффективности и стойком контроле над заболеванием при проведении CAR-T-клеточной терапии [28]. Длительные и стойкие ремиссии, достигнутые на анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии, свидетельствуют, что этот вариант лечения может быть излечивающим при р/р течении заболевания особенно для достижения полного ответа [42]. Интересными будут результаты клинического исследования (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05934448) по применению при р/р ПМВКЛ комбинации пембролизумаба и анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов.

Однако при впечатляющей эффективности CAR-T-клеточной терапии существует риск развития серьезных токсических осложнений. Кроме этого, из-за очень высокой стоимости в настоящее время метод остается крайне малодоступным, и в реальной клинической практике выбор терапии спасения р/р ПМВКЛ зависит от объективно доступных терапевтических возможностей.

Чтобы улучшить результаты лечения ПМВКЛ и снизить риск развития рефрактерности или рецидива, в клинических исследованиях тестируются новые подходы с включением таргетных агентов в первую линию терапии. Доступны результаты многоцентрового исследовании фазы I/II (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01994850) по добавлению брентуксимаб ведотина к режиму первой линии R-CHP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон) при CD30-позитивных ВККЛ. В группу анализа эффективности вошло 22 пациента ПМВКЛ. ЧОО была равна 100%. При медиане наблюдения 30 мес показатели 2-летней ВБП и ОВ составили 86 и 100% соответственно. Консолидирующая ЛТ была проведена 59% пациентов ПМВКЛ, при этом статистически значимой разницы в ВБП между пациентами, получившими ЛТ и без нее, не наблюдалось [36].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы ANHL1931 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04759586) по сравнению долгосрочной эффективности комбинации ниволумаба с ИХТ в течение 6 циклов и только ИХТ при впервые диагностированной ПМВКЛ. В качестве базовых режимов ИХТ используются R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон)+/– ЛТ или DA-R-EPOCH (ритуксимаб плюс этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубицин с корректировкой доз). Первичной конечной точкой является ВБП.

Заключение

На сегодняшний день не существует системы оценки риска, специально разработанной для ПМВКЛ. Интеграция количественных параметров ПЭТ/КТ с клиническими и молекулярно-биологическими особенностями может быть полезной для разработки риск- и пациент-адаптированных подходов к лечению. С пониманием биологических и молекулярно-генетических характеристик ПМВКЛ парадигма лекарственной терапии начала претерпевать значительные изменения. Добавление новых таргетных препаратов в режимы первой линии может снизить частоту рефрактерных форм заболевания, а применение их в качестве терапии спасения показывает большую противоопухолевую эффективность, чем традиционно проводимая по аналогии с ДВККЛ терапия второй и последующих линий. Учитывая, что ингибиторы контрольных точек и CAR-T-клеточную терапию начинают применять уже на ранних этапах терапии спасения, необходимо понимать, как это повлияет на показания и последовательность применения уже существующих потенциально эффективных при р/р ПМВКЛ методов, таких как ауто-ТГСК и алло-ТГСК, а также на их результаты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banks P, Warnke R. *Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 3rd ed. Vol. 3. Lyon, France: IARC Press; 2001:175-176.
2. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;140(9):955-970. https://doi.org/10.1182/blood.2020008376
3. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J, Cunningham D, Kline J, Johnson NA, Mehta-Shah N, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3081-3089. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492
4. Takyar J, Raut M, Borse R, Balakumaran A, Sehgal M. Relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: a structured review of epidemiology, treatment guidelines and real-world treatment practices. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(3):275-287. https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1716725
5. Shubert ML, Bethge WA, Ayuk FA, von Bonin M, Vucinic V, Wagner-Drouet EM, Subklewe M, Baldus CD, Glass B, Marks R, et al. Outcomes of axicabtagene ciloleucel in PMBCL compare favorably to DLBCL: a GLA/DRST registry study. *Blood Adv*. 2023;7(20):6191-6195. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011203
6. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol*. 2019;185(1):25-41. https://doi.org/10.1111/bjh.15778

7. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Ozcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero D, et al. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL): data from the Keynote-013 and Keynote-170 studies. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):228. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220
8. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, Zhang Y, Chlosta S, Shipp MA, Armand P. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(3):267-270. https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758383
9. Erratum on: Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023;142(2):141-145. https://doi.org/10.1182/blood-2022019340
10. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389
11. Chiappella A, Casadei B, Chiusolo P, Di Rocco A, Ljevar S, Magni M, Angelillo P, Barbui AM, Cutini I, Dodero A, et al. Axicabtagene ciloleucel treatment is more effective in primary mediastinal large B-cell lymphomas than in diffuse large B-cell lymphomas: the Italian CART-SIE study. *Leukemia*. 2024;38(5):1107-1114. https://doi.org/10.1038/s41375-024-02213-x
12. Steiner RE, Parra ER, Vega F, Feng L, Westin JR, Neelapu SS, Strati P, Green MR, Flowers CR, Solis LM, et al. PD-L1+ macrophages are associated with favorable features in primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):32. https://doi.org/10.1186/s40164-023-00396-0
13. Soueidy C, Kourie HR. Updates in the management of primary mediastinal B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(12):866-873. https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.08.014
14. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Wienand K, Kamburov A, Griffin GK, Chen PH, Lako A, Redd RA, et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(26):2369-2382. https://doi.org/10.1182/blood.2019002067
15. Vassilakopoulos TP, Michail M, Papageorgiou S, Kourti G, Angelopoulou MK, Panitsas F, Sachanas S, Kalpadakis C, Katodritou E, Leonidopoulou T, et al. Identification of very low-risk subgroups of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Oncologist*. 2021;26(7):597-609. https://doi.org/10.1002/onco.13789
16. Chan EHL, Koh LP, Lee J, De Mel S, Jeyasekharan A, Liu X, Tang T, Lim ST, Tao M, Quek R, et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2019;8(10):4626-4632. https://doi.org/10.1002/cam4.2347
17. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, Kriegsmann M, Ho AD, Rieger M, Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):359. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3332-3
18. Casadei B, Argnani L, Morigi A, Lolli G, Broccoli A, Pellegrini C, Nanni L, Stefoni V, Coppola PE, Carella M, et al. Treatment and outcomes of primary mediastinal B cell lymphoma: a three-decade monocentric experience with 151 patients. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2261-2268. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04364-0
19. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А., Смольянинова А.К., Бадмажапова Д.С., Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Беляева А.В., Гемджян Э.Г., Лапин В.А., Москалец Э.Р., Костина И.Э., Мангасарова Я.К., Шутов С.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Галстян Г.М., Звонков Е.Е. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):328-350.
Gabeeva NG, Koroleva DA, Tatarnikova SA, Smol'yaninova AK, Badmazhapova DS, Smirnova SYu, Nikulina EE, Belyaeva AV, Gemdzhyan EG, Lapin VA, Moskalets ER, Kostina IE, Mangasarova YaK, Shutov SA, Biderman BV, Sudarikov AB, Obukhova TN, Kovrigina AM, Galstyan GM, Zvonkov EE. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(3):328-350. (In Russ.). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350
20. Quan L, He Z, Zuo X, Cao L, Wang Y, Dai H, Wu W, Shi X, Liu H. Treatment strategies and survival outcomes of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2023;28(1):2217396. https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2217396
21. Gulati N, Giulino-Roth L. Relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma: where do we stand? *Transplant Cell Ther*. 2023;29(11):649-650. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.10.009
22. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, Takizawa J, Mitani K, Igarashi T, Sakai K, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12):e372. https://doi.org/10.1038/bcj.2015.101
23. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, Argnani L, Stefoni V. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood*. 2017;129(16):2328-2330. https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764258
24. Pincha R, Radhakrishnan VS, Kumar D, Nag A, Bhave SJ, Zameer L, Vinarkar SS, Das J, Mishra DK, Chandy M, et al. Refractory primary mediastinal B-cell lymphoma: a case report of conventional chemotherapies, immune checkpoint inhibitors, polatuzumab vedotin, transplantation, and post-transplant large granular lymphocytosis. *Ind J Med Paediatr Oncol*. 2022;43(6):523-527. https://doi.org/10.1055/s-0042-1749412
25. Karakatsanis S; Hellenic Cooperative Lymphoma Group; Papageorgiou SG, Michail M, Angelopoulou MK, Kalpadakis C, Leonidopoulou T, Katodritou E, Kotsopoulou M, Kotsianidis I, Hatzimichael E, et al. Subdiaphragmatic extranodal localizations at diagnosis of primary mediastinal large B-cell lymphoma: an impressive, rare presentation with no independent effect on prognosis. *Leuk Res*. 2021;107:106595. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106595
26. Vardhana S, Hamlin PA, Yang J, Zelenetz A, Sauter CS, Matasar MJ, Ni A, Yahalom J, Moskowitz CH. Outcomes of relapsed and refractory primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma treated with second-line therapy and intent to transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;24(10):2133-2138. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.009
27. Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В., Хайруллина Л.С., Феденко А.А. Рецидив первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с изолированным поражением центральной нервной системы: факторы риска и поиск персонализированной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(2):39-45.
Vernyuk MA, Chervontseva AM, Cherkashina IV, Khairullina LS, Fedenko AA. Relapse of primary mediastinal B-cell lymphoma with isolated central nervous system involvement: risk factors and search for personalized therapy. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(2):39-45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20241302139
28. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, Ibrahimi S, Mielke S, Mutsaers P, Hernandez-Ilizaliturri F, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-1684. https://doi.org/10.1182/blood.2022018730
29. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7):1329-1336. https://doi.org/10.1080/10428190802108870
30. Chen H, Pan T, He Y, Zeng R, Li Y, Yi L, Zang H, Chen S, Duan Q, Xiao L, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: novel precision therapies and future directions. *Front Oncol*. 2021;11:654854. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654854
31. Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, de Sousa AB, Santasusana JMR, Vandenberghe E, Afanasyev B, Bordessoule D, Moraleda JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(8):1001-1009. https://doi.org/10.1038/s41409-017-0063-7
32. Bakos J, Serrat SE, Sawalha Y, Moscowitz A, Crawford A, Brooks TR, Hill BT, Falade AS, Merryman RW, Kamdar M, et al. Outcomes of patients with primary mediastinal B-cell lymphoma refractory or relapsed after frontline R-EPOCH chemotherapy. *Blood*. 2023;142(Suppl. 1):3110. https://doi.org/10.1182/blood-2023-178740
33. Alkhaldi H, Reinhardt A, Barnett M, Kundu S, Hosing C, Ramdial J, Saini N, Srour S, Alousi A, Kebriaei P, et al. High-dose chemotherapy and autol-

ogous stem cell transplantation for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(11):690-694. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.08.019

34. Herrera AF, Chen L, Khajavian S, Chase M, Darrah J, Maloney D, Ho VT, Soiffer RJ, Antin JH, Forman SJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2383-2387. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.041
35. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J, Cunningham D, Kline J, Johnson NA, Mehta-Shah N, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up. *Blood Adv*. 2023;7(18):5272-5280. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010254
36. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, Dwivedy Nasta S, Nagle SJ, Barta SK, Khan N, Filicko-O'Hara J, Gaballa S, Strelec L, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021;106(6):1705-1713. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.238675
37. Kuruvilla J, Armand P, Hamadani M, Kline J, Moskowitz CH, Avigan D, Brody JD, Ribrag V, Herrera AF, Morschhauser F, et al. Pembrolizumab for patients with non-Hodgkin lymphoma: phase 1b KEYNOTE-013 study. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(1):130-139. https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2136956
38. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389
39. NCCN. *NCCN Guidelines Version 3.2024. Primary mediastinal large B-cell lymphoma*. 2024.
40. McDonald AB, Verburgh E, Gotti M, Pinto A, Zaucha J, Ivanov V, Meinichenkova V, Mocikova H, Ozcan M, Patti C, et al. Keynote-B68: updated efficacy and safety of pembrolizumab every six weeks in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma or primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;142(Suppl. 1):4442. https://doi.org/10.1182/blood-2023-186800
41. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, LaCasce AS, Ansell SM, Moskowitz CH, Fenton K, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183-1194. https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811224
42. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel. *Blood*. 2023;141(9):2307-2315. https://doi.org/10.1182/blood.2022018893
43. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, et al. Long- term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single arm, multicenter, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7
44. Crombie JL, Nastoupil LJ, Redd R, Tang K, Shouse G, Herrera AF, Chow VA, Shadman M, Castaneda Puglianini O, Saucier A, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(18):3563-3567. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004880
45. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31366-0
46. Ceriani L, Martelli M, Conconi A, Zinzani PL, Ferreri AJM, Botto B, Stelitano C, Gotti M, Cabras MG, Rigacci L, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from 18-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study. *Br J Haematol*. 2017;178(4):588-591. https://doi.org/10.1111/bjh.14728
47. Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, Di Rocco A, Conconi A, Stathis A, Cavalli F, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(2):179-186. https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826958
48. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, Soo J, Craig AFM, Esfahani MS, Chabon JJ, Stehr H, Liu CL, Tibshirani R, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845-2853. https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.5246

Поступила 28.11.2024
Received 28.11.2024
Принята в печать 06.12.2024
Accepted 06.12.2024