

Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21

Я.К. МАНГАСАРОВА¹, А.У. МАГОМЕДОВА¹, Е.С. НЕСТЕРОВА¹, Е.М. ВОЛОДИЧЕВА², В.И. ВОРОБЬЕВ³, С.К. КРАВЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²Тульская областная клиническая больница; ³ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность протокола R-DA-EPOCH 21 + R-DHAP + трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (режим кондиционирования BEAM) в терапии первой линии при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМБЛ).

Материалы и методы. С 2013 по 2016 г. в исследование включили 57 больных с впервые установленным диагнозом ПМБЛ (согласно критериям ВОЗ, 2008 г.). Результаты проанализированы у 40 пациентов, завершивших лечение.

Результаты. Всем 40 пациентам (14 мужчин и 26 женщин, медиана возраста 27 лет, от 19 до 67 лет) выполнили 6 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-DA-EPOCH-21. После индукционных курсов ПХТ полную ремиссию заболевания достигли 32/40 (80%) больных. Частичную ремиссию заболевания констатировали у 8/40 (20%) пациентов и в дальнейшем им выполнили 2 цикла химиотерапии по программе R-DHAP и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (режим кондиционирования BEAM). Двухлетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 100 и 96% соответственно, медиана наблюдения 17 мес.

Заключение. Выполнение схемы R-DA-EPOCH позволяет достигнуть полной ремиссии заболевания в 80% случаев и вероятность прожить 2 года 100%. При наличии факторов неблагоприятного прогноза в дебюте и достижении частичной ремиссии после индукционных курсов целесообразна интенсификация лечения на ранних этапах с использованием высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, R-DA-EPOCH-21, R-DHAP, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови.

Therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma in accordance with the R-DA-EPOCH-21 program: The first results

YA.K. MANGASAROVA¹, A.U. MAGOMEDOVA¹, E.S. NESTEROVA¹, E.M. VOLODICHEVA², V.I. VOROBYEV³, S.K. KRAVCHENKO¹

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Tula Regional Clinical Hospital; Tula, Russia; ³City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficiency of the R-DA-EPOCH-21 + R-DHAP protocol and autologous hematopoietic stem cell transplantation (a BEAM conditioning mode) in first-line therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL).

Subjects and methods. In 2013 to 2016, the investigation enrolled 57 patients with newly diagnosed PMBCL (according to the 2008 WHO criteria). The results were analyzed in 40 patients who had completed their treatment.

Results. All the 40 patients (14 men and 26 women) (median age, 27 years (19 to 67 years)) received 6 cycles of polychemotherapy (PCT) in accordance with the R-DA-EPOCH-21 regimen. After induction PCT cycles, 32/40 (80%) patients achieved complete remission. Partial remission was stated in 8/40 (20%) patients who had further 2 cycles of chemotherapy using the R-DHAP program and autologous hematopoietic stem cell transplantation (a BEAM conditioning mode). Two-year overall and relapse-free survival rates were 100% and 96%, respectively; the median follow-up was 17 months.

Conclusion. The R-DA-EPOCH regimen allows complete remission in 80% of the cases and two-year survival in 100%. If there are unfavorable factors at onset and in partial remission, it is appropriate to intensify treatment at early stages, by using high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem transplantation.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, R-DA-EPOCH-21, R-DHAP, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

аутоТГКК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови
БРВ — безрецидивная выживаемость
БСВ — «бессобытийная» выживаемость
ЛТ — лучевая терапия
ОВ — общая выживаемость
ПМБЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

ПО — полный ответ
ПР — полная ремиссия
ПХТ — полихимиотерапия
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХП — химиопрепараты
ХТ — химиотерапия

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМБЛ) впервые описана в 1980 г. А. Lichtenstein и соавт. [1]. Считавшаяся ранее подвариантом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ПМБЛ в 2008 г. ВОЗ выделена в самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант В-клеточных неходжкинских лимфом и встречается в 0,9–3,7% случаев. Заболевание чаще диагностируется в группе молодых пациентов (медиана возраста 35 лет), преимущественно у женщин [2–4].

Анатомическая локализация, иммунофенотипические и биологические признаки свидетельствуют о происхождении ПМБЛ из В-лимфоцитов тимуса, которые располагаются в мозговом веществе вилочковой железы вокруг телец Гассала. Предполагается, что первично лимфома возникает в вилочковой железе с последующим вовлечением структур средостения [5–7].

Опухоль характеризуется локальным ростом в передневерхнем средостении и на момент диагностики в 55–80% случаев ее размеры превышают 7,5 см. Клиническую картину ПМБЛ обуславливает быстрый рост опухоли с инфильтрацией прилежащих структур и органов, и на начальных этапах приводит к развитию синдрома сдавления верхней полой вены (30–50%) и дыхательной недостаточности [8–10]. Опухолевые очаги за пределами грудной клетки и генерализованная лимфаденопатия в дебюте заболевания встречаются крайне редко. Несмотря на агрессивное течение заболевания, большие размеры опухоли и крайне тяжелое состояние пациентов на момент верификации диагноза, по распространенности процесса в большинстве случаев устанавливается I и II стадия по Ann Arbor (1971 г.).

С целью оценки прогноза заболевания использование стандартных критериев ограничено. Применение IPI (International Prognostic Index) при ПМБЛ недостоверно, так как 2 фактора из 5 (возраст 60 лет, повышение активности лактатдегидрогеназы — ЛДГ, соматический статус по ECOG ≥ 2 , экстранодальные поражения более 1 зоны, III и IV стадии заболевания), определяющие выживаемость пациентов, как правило, отсутствуют: возраст старше 60 лет и III, IV стадия заболевания [11–13].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2012 г., при многофакторном анализе прогностический индекс aaIPI (age-adjusted International Prognostic Index) не выявил статистически значимых связей между исходными характеристиками пациентов и прогнозом для жизни [14]. Японские авторы обращают внимание на прогностическую значимость наличия перикардиального и/или плеврального выпота. В группе пациентов с наличием

данных факторов по сравнению с когортой без таковых 4-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 44% против 89% [13]. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ в результате многофакторного анализа выявлена статистически значимая связь между общей выживаемостью (ОВ), «бессобытийной» выживаемостью (БСВ) и вовлечением мягких тканей и/или молочных желез. Пятилетняя ОВ в группе больных без вовлечения мягких тканей и/или молочных желез составила 92%, с вовлечением — 57%; 5-летняя БСВ — 85 и 29% соответственно [15].

Одной из первых программ полихимиотерапии (ПХТ) в лечении больных ПМБЛ был курс СНОР, который позволял достичь ремиссии в 13–35% случаев. Авторы констатировали первично резистентное течение заболевания в 35% случаев и короткую продолжительность жизни больных (17–25 мес). Сочетание программы СНОР и лучевой терапии (ЛТ) увеличило продолжительность жизни до 26 мес [14, 16].

Улучшить результаты терапии СНОР позволило применение программ терапии третьей линии (MACOP-B, VACOP-B, ProMACE-CytoBOM и т.д.) [17]. G. Todeschini и соавт. [18] при ретроспективном анализе данных многоцентрового исследования, включавшего 138 пациентов с ПМБЛ, показали преимущество режимов химиотерапии (ХТ) третьей линии терапии. Частота достижения полной ремиссии (ПР) заболевания в группе пациентов, пролеченных СНОР, составила 51%, а в когорте больных, которым провели ПХТ по схеме MACOP-B/VACOP, — 80%. Большой ретроспективный анализ выполнен P. Zinzani и соавт. [11]. В исследование включены 426 пациентов из 20 центров. Проводилось сравнение схем СНОР, MACOP-B и высокодозной ПХТ в сочетании с ЛТ. Полный ответ (ПО) в результате проведения программы СНОР и ЛТ составил 61%, 10-летняя ОВ — 44%. ПХТ по схеме MACOP-B и ЛТ позволили достигнуть ПО в 79% случаев, 10-летнюю ОВ — 71%. В группе пациентов, пролеченных с применением высокодозной терапии и ЛТ, 10-летняя ОВ составила 77%, ПО достигнут в 75% случаев. Некоторые авторы указывают на более низкую частоту достижения ПО в результате проведения программы MACOP-B и рекомендуют использовать данную схему лечения в отсутствие факторов неблагоприятного прогноза [19, 20].

Применение высокодозной импульсной терапии (протокол NHL-BFM-90) в первой линии позволило достичь высоких результатов в группе пациентов ПМБЛ с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания; 5-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 92 и 87% соответственно [15].

В проспективном одногруппном исследовании K. Dunleavy и соавт. [21] опубликовали данные об эффективности R-DA-EPOCH-21 без ЛТ. БСВ и БРВ составили 93 и 97% соответственно при сроке наблюдения 63 мес.

Многие авторы обращают внимание на то, что все рецидивы при ПМБЛ являются ранними и имеют крайне неблагоприятный прогноз для жизни. J. Kurvill и соавт. [22] указывают на низкую двухлетнюю ОВ (15%) в группе пациентов с ПМБЛ и рецидивом заболевания, получив-

Сведения об авторах:

Магомедова Аминат Умарасхабовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: maminat@mail.ru

Нестерова Екатерина Сергеевна — к.м.н., н.с. отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: aibolit03@yandex.ru

Володичева Елена Михайловна — зав. гематологическим отд-нием Тульской областной клинической больницы

Воробьев Владимир Иванович — к.м.н., зав. гематологическим отд-нием; e-mail: morela@mail.ru

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н., зав. научно-клиническим отд-нием химиотерапии гемобластозов; e-mail: krav-hsc-gamn@mail.ru

Контактная информация:

Мангасарова Яна Константиновна — к.м.н., врач-гематолог научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов; тел.: +7(495)612-2361; e-mail: v.k.jana@mail.ru

ших лечение с использованием терапии второй линии. С учетом этого в ретроспективном многоцентровом исследовании ELSG провели оценку роли высокодозной ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоТГКК) в качестве консолидации первой ПР/частичной ремиссии при ПМВЛ. Частота достижения ПР после консолидации высокодозной ПХТ с последующей аутоТГКК не выше, чем при применении режимов ХТ третьей линии терапии, однако после аутоТГКК реже констатировали рецидивы заболевания [11].

Роль ритуксимаба в терапии ПМВЛ неоднозначна. В работах К. Savage [12] и Р. Zinzani [23] не получено данных о преимуществе включения ритуксимаба в схему лечения. Однако в исследованиях К. Dunleavy [21] и М. Rieger [16] представлены результаты, указывающие на более высокую эффективность курсов ПХТ с ритуксимабом.

Одной из проблем в лечении ПМВЛ средостения с размерами более 7,5 см в дебюте заболевания является наличие остаточного образования, верификация природы которого сложна. Согласно международным критериям при наличии остаточного образования констатировать ПР заболевания возможно только в отсутствие очагов гиперметаболической активности радиофармпрепарата по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [24]. Исследователи указывают на высокую прогностическую значимость отрицательных результатов ПЭТ, в то время как положительные часто были ложными и, вероятно, обусловлены макрофагальной реакцией или наличием ткани тимуса [15, 25, 26]. В исследовании К. Dunleavy и соавт. [21] продемонстрировали данные, указывающие на невысокую прогностическую ценность положительных результатов ПЭТ. Высокую метаболическую активность 18-фтордезоксиглюкозы в остаточном образовании после завершения лечения по данным ПЭТ зафиксировали у 18 из 36 пациентов ПМВЛ и только у 3 из 18 в дальнейшем констатировали лимфому.

Исследование IELSG-26 включало 115 пациентов с ПМВЛ, которым выполняли ПЭТ, совмещенную с компьютерной томографией (КТ), после завершения лечения. Отсутствие очагов гиперметаболической активности 18-фтордезоксиглюкозы констатировали в 47% случаев, 5-летняя ОВ и БРВ в этой группе составили 100 и 98% соответственно. Среди 53% пациентов, имевших патологические очаги гиперметаболической активности (4–5 баллов по шкале Deauville), 5-летняя ОВ и БРВ составила 83 и 68% соответственно [25].

По данным ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, в группе пациентов с ПМВЛ без очагов гиперметаболической активности 18-фтордезоксиглюкозы по результатам ПЭТ, ранних рецидивов/прогрессирования заболеваний не констатировано. В когорте пациентов, имевших патологические очаги гиперметаболической активности, рецидив/прогрессирование заболевания в дальнейшем верифицировали только в 6% случаев. Однако важно, что 50% из них в дальнейшем оказались первично резистентными к терапии и в течение года скончались [15].

Таким образом, принимая во внимание молодой возраст пациентов на момент верификации диагноза, фатальность прогрессии/рецидива, терапия первой линии должна быть направлена на достижение ПР заболевания.

Материалы и методы

В исследование с 2013 по 2016 г. включили 57 больных с впервые установленным диагнозом ПМВЛ (согласно критериям ВОЗ 2008 г.). Результаты проанализированы у 40 пациентов, завершивших лечение: 14 мужчин и 26 женщин, медиана возраста 27 лет (19–67 лет).

Терапию 32 больным проводили в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (зав. отд. — к.м.н. С.К. Кравченко), 6 пациентам в ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ (зав. отд. — к.м.н. В.И. Воробьев), 2 больным в гематологическом отделении Тульской областной клинической больницы (зав. отд. Е.М. Володичева).

Распространенность опухолевого процесса на момент выявления заболевания оценивали по результатам КТ головного мозга, брюшной и грудной полостей, ультразвукового исследования (УЗИ) органов полости, забрюшинного пространства, молочных желез, средостения, трепанобиопсии с гистологическим и цитологическим исследованиями костного мозга. Стадию заболевания устанавливали по классификации Ann Arbor.

Контрольное обследование (КТ, УЗИ) проводили после 2, 4, 6 курсов ПХТ. Через 5–6 нед после завершения 6 индукционных курсов ПХТ R-DA-EPOCH-21 при наличии остаточного образования выполняли ПЭТ.

Протокол лечения (см. рисунок) включал проведение 6 курсов ПХТ по схеме R-DA-EPOCH-21: ритуксимаб 375 мг/м² — 0 день ПХТ, этопозид 50 мг/м²/сут непрерывной 24-часовой инфузией в 1–4-й день, доксорубин 10 мг/м²/сут непрерывной 24-часовой инфузией в 1–4-й день, винкристин 0,4 мг/м²/сут непрерывной 24-часовой инфузией в 1–4-й день, преднизолон 60 мг/м² 2 раза в сутки внутрь 1–5-й день, циклофосфан 750 мг/м² внутривенно в 5-й день. В указанной дозировке проводили 1-й курс ПХТ. Затем дозы этопозид, доксорубин и циклофосфана корректировали относительно предыдущего цикла ПХТ в зависимости от показателей периферической крови, определенных во время и после проведения курса ПХТ по следующей схеме:

- нейтрофилы более 0,5·10⁹/л, тромбоциты более 25·10⁹/л — увеличение доз химиопрепаратов (ХП) на 20%;
- нейтрофилы менее 0,5·10⁹/л при 1–2 измерениях, тромбоциты более 25·10⁹/л — сохранение доз ХП предыдущего курса ПХТ;
- нейтрофилы менее 0,5·10⁹/л при 3 измерениях и более, тромбоциты менее 25·10⁹/л — уменьшение доз ХП на 20% [27].

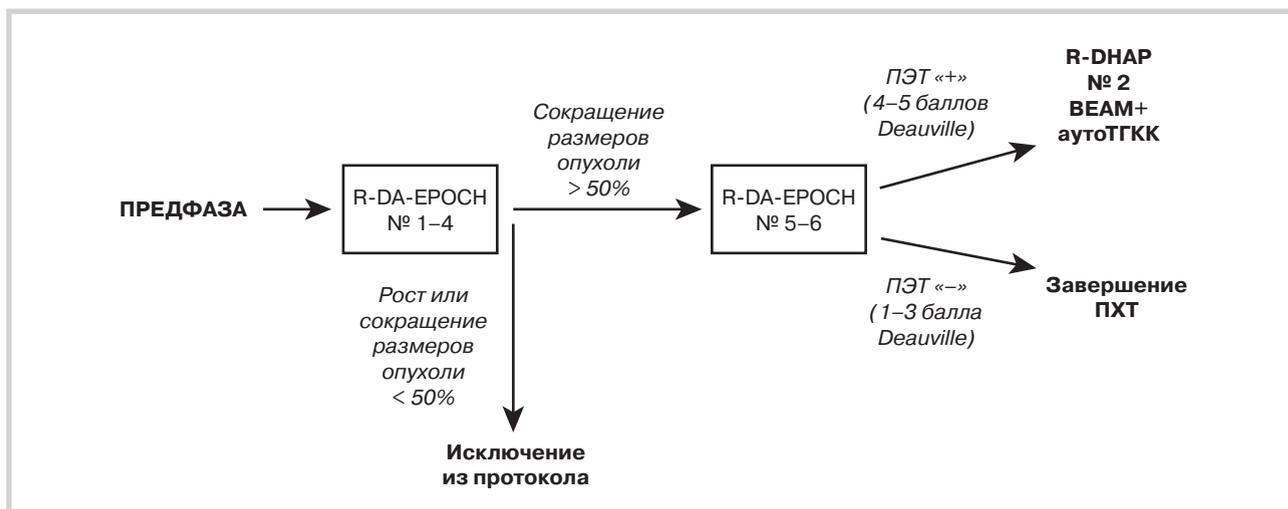
Оценку эффективности ПХТ проводили согласно критерием Международной рабочей группы 2007 г. [24].

При достижении ПР после 6 курсов ПХТ по программе R-DA-EPOCH-21, подтвержденную данными КТ и ПЭТ (1–3 балла по шкале Deauville), химиотерапевтическое воздействие завершали. В ситуациях, когда констатировали ЧР заболевания, по результатам ПЭТ в остаточном образовании определяли очаги гиперметаболической активности 18-фтордезоксиглюкозы 4–5 баллов по шкале Deauville, выполняли 2 цикла ПХТ по схеме R-DHAP (ритуксимаб 375 мг/м² — 0-й день ПХТ, дексаметазон 20 мг/м² внутривенно 1–4-й день ПХТ, цитарабин 2000 мг/м² внутривенно 2 раза в сутки через 12 ч во 2-й день ПХТ, цисплатин 100 мг/м² 24-часовая инфузия в 1-й день ПХТ) и аутоТГКК с режимом кондиционирования BEAM (кармустин 300 мг/м² внутривенно в –6-й день ПХТ, этопозид 150 мг/м² внутривенно 2 раза в день с –5-го по –2-й день ПХТ, цитарабин 200 мг/м² внутривенно с –5-го по –2-й день ПХТ, алкеран 140 мг/м² внутривенно в –1-й день ПХТ, трансфузия аутоГКК (CD34+ min. 2·10⁶/кг) в 0-й день).

Статистический анализ. При статистическом анализе данных рассчитаны (с использованием метода Каплана—Мейера) ОВ и БРВ (со стандартной ошибкой, SE).

Результаты

Полученные данные проанализированы у 40 пациентов, завершивших лечение. Согласно классификации Ann Arbor II и III стадии констатировали у 37/40 (92,5%) больных, III — у 3/40 (7,5%). Размеры опухоли превышали 7,5



Протокол лечения больных с ПМВЛ.

см в 31 (77,5%) из 40 случаев, вовлечение перикарда в 22 (55%) из 40, плевры в 21 (52,5%) из 40, мягких тканей грудной клетки в 3 (7,5%) из 40, высокая активность ЛДГ в 34 (85%) из 40, ECOG ≥ 2 в 25 (62,5%) из 40 случаев.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнили 6 циклов ПХТ по схеме R-DA-EPOCH-21. Прогрессирования и первично резистентного течения заболевания не было. ПР заболевания установили 32 (80%) из 40 больных, ЧР — 8 (20%) из 40. В дальнейшем пациентам с ЧР проводили 2 цикла ПХТ по схеме R-DHAP (мобилизацию гемопоэтических клеток крови проводили после 1-го курса ПХТ) + аутоТГКК (режим кондиционирования BEAM).

Мы проанализировали первичные данные больных, достигших ЧР заболевания после 6 циклов ПХТ по программе R-DA-EPOCH-21: мж 1:7; II и III стадии констатировали у 7 из 8 больных, III — 1 из 8; размеры опухоли превышали 12 см — в 8 из 8 случаев, вовлечение перикарда — в 8 из 8, плевры — в 6 из 8, мягких тканей грудной клетки — в 1 из 8, высокая активность ЛДГ — в 8 из 8, ECOG ≥ 2 — в 8 из 8. Таким образом, пациенты, которым выполнили аутоТГКК, исходно относились к группе высокого риска и 6 циклов ПХТ R-DA-EPOCH не позволили достигнуть ПР заболевания. Двухлетняя ОВ и БРВ составили 100 и 96% соответственно. Ранний рецидив констатирован у 1 (2,5%) из 40 пациентов. Медиана наблюдения за больными составила 17 мес.

Максимальное увеличение доз ХП в протоколе R-DA-EPOCH-21 выполнили 34 (85%) из 40 пациентов. Дозы этопозиды, циклофосфана и доксорубина не увеличивали у 6 (15%) из 40 больных: в одном случае ПХТ проводили на фоне беременности и противопоказание к введению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не позволило увеличивать дозы ХП; одной пациентке первые 3 цикла ПХТ проводили на искусственной вентиляции легких в условиях реанимационного отделения; у 4 больных имелись тяжелые инфекционные осложнения и гематологическая токсичность IV степени.

Обсуждение

Важным в лечении больных с ПМВЛ является достижение ПР заболевания на первом этапе, так как рецидив/прогрессирование всегда сопряжены с плохим ответом на противорецидивную терапию. ПМВЛ верифицируется преимущественно в молодой популяции людей, и данный факт дает возможность проведения высокодозной ХТ, а при необходимости и аутоТГКК в группе пациентов с наличием факторов неблагоприятного прогноза (вовлечение мягких тканей и/или молочных желез, плевры, перикарда) или при достижении ЧР заболевания после индукционных курсов терапии.

В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ разработан протокол лечения больных с ПМВЛ с выполнением аутоТГКК в первой линии терапии. Фактором, определяющим показания к расширению лечения, явилось отсутствие ПР после индукционных курсов ХТ. В исследовании у 8 из 40 пациентов достигнута ЧР заболевания, в связи с чем им интенсифицировали терапию и выполнили аутоТГКК. Исходно в данной группе больных имелись факторы неблагоприятного прогноза: вовлечение мягких тканей, плевры, миокарда, высокая активность ЛДГ и у всех пациентов размеры опухоли в дебюте заболевания превышали 12 см.

Заключение

Выбранная тактика позволила выделить на индукционном этапе когорту пациентов с потенциально высоким риском развития рецидива заболевания и выполнить интенсификацию ХТ, а молодой возраст пациентов и отсутствие вовлечения костного мозга явились благоприятной основой для выполнения аутоТГКК.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, Boswell W, Rossman S, Feinstein DI, Lukes RJ. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980;68:509-514.
doi:10.1016/0002-343(80)90294-6
- Savage KJ. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist* 2006;11:488-495.
doi:10.1634/theoncologist.11-5-488
- Lazzarino M, Orlandi E, Pauli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, Kindl S, Rosso R, Astori C, Buonanno MC. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: An aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *Clin Oncol.* 1993;11:2306-2313.
doi:10.3109/10428199709058608
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Oncogene.* 2004;23:6524-6534.
doi:10.1038/sj.onc.1207843
- Hofmann WJ, Momburg F, Moller P, Otto HF. Intra- and extrathymus B-cell in physiologic conditions: Immunohistochemical study of normal thymus and hyperplasia of the thymus. *Verchows Arch A Pathol Ana. Histopathol.* 413:431.
doi:10.1007/bf00750577
- Steidl C, Gascoyne R. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659-2669.
doi:10.1182/blood-2011-05-326538
- Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, Chan WC, Zhao T, Haioun C, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Campo E, Montserrat E, Lopez-Guillermo A, Ott G, Muller-Hermelink K, Connors JM, Braziel R, Grogan TM, Fisher RI, Miller TP, LeBlanc M, Chiorazzi M, Zhao H, Yang L, Powell J, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Staudt LM. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003;198(6):851-862.
doi:10.1084/jem.20031074
- Rodriguez J, Pugh WC, Romaguera JE, Cabanillas R. Primary mediastinal large cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 1994;12:175-184.
doi:10.1002/hon.2900120404
- Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, Alinari L, Farsad M, Musuraca G, Gabriele A, Marchi E, Nanni C, Canini R, Monetti N, Bacarani M. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2004;91:850-854.
doi:10.1038/sj.bjc.6602040
- Barth TF, Leithauser F, Joos S, Bentz M, Moller P. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol.* 2002;3:229-234.
doi:10.1016/s1470-2045(02)00714-3
- Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, Pangalis G, Michels G, Zucca E, Cantonetti M, Cortelazzo S, Wotherspoon A, Ferreri AJ, Zaja F, Lauria F, De Renzo A, Liberati MA, Falini B, Balzarotti M, Calderoni A, Zaccaria A, Gentilini P, Fattori PP, Pavone E, Angelopoulou MK, Alinari L, Brugiatelli M, Di Renzo N, Bonifazi F, Pileri SA, Cavalli F. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica.* 2002;87(12):1258-1264.
doi:10.3816/clm.2009.n.074
- Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, Paltiel C, Klasa R, Gascoyne RD, Connors JM. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol.* 2006;17(1):122-130.
doi:10.1093/annonc/mdj030
- Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, Tomita A, Sasaki M, Takizawa J, Mitani K, Igarashi T, Maeda Y, Fukuhara H, Ishida F, Niitsu N, OZhmachi K, Takasaki H, Nakamura N, Kinoshita T, Nakamura S, Oqura M. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica.* 2014;99:1817-1825.
doi:10.3324/haematol.2014.111203
- Vassilakopoulos TP, Pangalis G, Katsigiannis A, Papageorgiou SG, Constantinou N, Terpos E, Zorbala A, Vrakidou E, Repousis P, Poziopoulos C, Galani Z, Dimopoulou MN, Kokoris SI, Sachanas S, Kalpadakis C, Dimitriadou EM, Siakantaris MP, Kyrtsonis MC, Dervenoulas J, Dimopoulos MA, Meletis J, Rousou P, Panayiotidis P, Beris P, Angelopoulou MK. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist.* 2012;17(2):239-249.
doi:10.1634/theoncologist.2011-027
- Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Барях Е.А., Воробьев В.И., Марьян Д.С., Скидан Н.И., Гемджян Э.Г., Мисюрин А.В., Кременецкая А.М., Воробьев А.И. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив.* 2013;7:50-56.
- Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, Kuhnt E, Loeffler M, Pfeundschiuh M, Ho AD. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22(3):664-670.
doi:10.1093/annonc/mdq418
- Mazzarotto R, Boso C, Vianello F, Aversa MS, Chiarion-Sileni V, Trentin L, Zambello R, Muzzio PC, Fiore D, Sotti G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:823-829.
doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.048
- Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, Gallo E, Ambrosetti A, Tecchio C, Tarella C, Gabbas A, Gallamini A, Gargantini L, Pizzuti M, Fioritoni G, Gottin L, Rossi G, Lazzarino M, Menestrina F, Paulli M, Palestro M, Cabras MG, Di Vito F, Pizzolo G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer.* 2004;90(2):372-376.
doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.048
- Martelli MP, Martelli M, Pescarmona E. MACOP-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. *Ann Oncol.* 1998;9:1027-1029.
- Bertini M, Orsucci L, Vitolo U, Levis A, Todeschini G, Meneghini V, Novero D, Tarella C, Gallo E, Luxi G, et al. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. *Ann Oncol.* 1991;2:733-737.

21. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda L, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1408-1416.
doi:10.1056/nejmoa1214561
22. 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):1329-1236.
doi:10.1080/10428190802108870
23. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, Brusamolino E, Cabras MG, Chiappella A, Salvi F, Rossi A, Broccoli A, Martelli M. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(5):381-385.
doi:10.3816/CLM.2009.n.074
24. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SL, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobianai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Deihl V. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586.
doi:10.1200/jco.2006.09.2403
25. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Daviees A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 study. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1769-1775.
doi:10.1200/jco.2013.51.7524
26. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. NHL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(3):282.
doi:10.1056/NEJMc1305983
27. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Droboblav N, Steinberg SM, Little RF, Janik J, Gutierrez M, Raffeld N, Staudt L, Cheson BD, Longo DL, Harris N, Jaffe ES, Chabner BA, Wittes R, Balis F. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood.* 2002;99(8).
doi:10.1182/blood.v99.8.2685

Поступила 17.03.2016