

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Королева Д.А.*, Габеева Н.Г., Галстян Г.М., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Рецидивы первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМБКЛ) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой, как правило, некурабельную ситуацию. Тактика терапии больных ПМБКЛ с рецидивом в ЦНС не определена.

Цель: представить клинические наблюдения лечения рецидивов ПМБКЛ с поражением ЦНС с применением протокола «R-PML-CNS-2022».

Основные сведения. Представлены два клинических наблюдения больных с рецидивами ПМБКЛ с поражением ЦНС. В обоих случаях в качестве противорецидивного лечения был применен протокол «R-PML-CNS-2022», и была достигнута полная ремиссия заболевания. В первом случае в течение 6 мес. после ауто-ТГСК проводили поддерживающую терапию пембролизумабом. Полная ремиссия заболевания сохраняется в течение 15 мес. Во втором наблюдении была также начата поддерживающая терапия пембролизумабом, однако в связи с развитием аутоиммунных осложнений после 2 циклов лечение было прекращено. Полная ремиссия заболевания сохраняется в течение 13 мес.

Заключение: разработка новой стратегии терапии рецидивов ПМБКЛ с поражением ЦНС по протоколу «R-PML-CNS-2022» является потенциально излечивающим подходом в этой группе больных.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, рецидив, ЦНС, ниволумаб, леналидомид

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Габеева Н.Г., Галстян Г.М., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):398–409. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-398-409>

SUCCESSFUL TREATMENT OF RELAPSES OF PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT

Koroleva D.A.*, Gabeeva N.G., Galstyan G.M., Kovrigina A.M., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) with involvement of the central nervous system (CNS) are usually incurable. Therapy tactics in patients with PMBCL with relapse in the CNS have not been defined. Aim: to present clinical observations of the treatment of relapses of PMBCL with CNS involvement using the “R-PML-CNS-2022” protocol.

Main findings. Two clinical observations of patients with relapses of PMBCL with involvement of the CNS are presented. In both cases, the “R-PML—CNS-2022” protocol was used as a second-line treatment, and a complete remission of the disease was achieved. In the first case, within 6 months after auto-HCT, maintenance therapy with pembrolizumab was performed. Complete remission of the disease continues for 15 months. In the second observation, maintenance therapy with pembrolizumab was also started, however, due to the development of autoimmune complications after 2 cycles, treatment was discontinued. Complete remission of the disease continues for 13 months.

Conclusion. The development of a new strategy for the treatment of relapses of PMLCL with CNS lesion according to the “R-PML—CNS-2022” protocol is a potentially curative approach in this group of patients.

Key words: primary mediastinal large B-cell lymphoma, CNS recurrence, nivolumab, lenalidomide

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Galstyan G.M., Kovrigina A.M., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E. Successful treatment of relapses of primary mediastinal large B-cell lymphoma with central nervous system involvement. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):398–409 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-398-409>

Введение

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — В-клеточная лимфатическая опухоль, которая составляет 2–3% от всех неходжкинских лимфом [1]. ПМВКЛ была впервые описана в начале 1980-х годов и до 2008 г. была классифицирована как подтип диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) [2, 3]. В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения ПМВКЛ была выделена в качестве отдельной нозологии в группе В-клеточных лимфом [3, 4]. ПМВКЛ представляет собой высокохимиочувствительную опухоль, при которой длительные полные ремиссии достигаются у 60–80% больных при применении различных режимов

химиотерапии (ХТ) [1]. Однако в 20–40% случаев ПМВКЛ отмечается развитие рецидива или рефрактерного течения заболевания [5]. У больных рефрактерной или рецидивирующей ПМВКЛ (Р/Р) прогноз крайне неблагоприятный. Рекомендации по лечению Р/Р ПМВКЛ не разработаны. По аналогии с Р/Р ДВККЛ основной стратегией лечения Р/Р ПМВКЛ является применение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В качестве альтернативных вариантов лечения рассматривается использование таргетных препаратов, в первую очередь анти-CD30-моноклональных антител

и анти-PD1-ингибиторов. Однако, несмотря на представленный арсенал возможных противорецидивных опций, результаты терапии Р/Р ПМВКЛ остаются крайне неудовлетворительными. Медиана общей выживаемости (ОВ) при рецидиве или прогрессировании заболевания не превышает 16 мес. [5].

Особенно неблагоприятной проблемой является развитие рецидива ПМВКЛ с поражением ЦНС. Общепринятые схемы противорецидивной терапии неэффективны, а индивидуальная стратегия при рецидиве в ЦНС не разработана [6]. Нет даже единичных сообщений о длительной выживаемости этих больных.

Таким образом, важной задачей явилась разработка новых подходов к терапии для больных ПМВКЛ с рецидивом в ЦНС. Выбор стратегии противорецидивной терапии был основан на двух принципах: способности проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и молекулярно-генетических особенностях ПМВКЛ. Рациональным было включение препаратов, доказавших свою эффективность в терапии больных первичной ДВКЛ ЦНС (ПДВКЛ ЦНС): ниволумаба, прокарбазина, леналидомида, тиотепы, кармустина и бусульфана [7–11]. Кроме того, целесообразность интеграции леналидомида и ниволумаба подтверждалась и биологическими характеристиками ПМВКЛ [1].

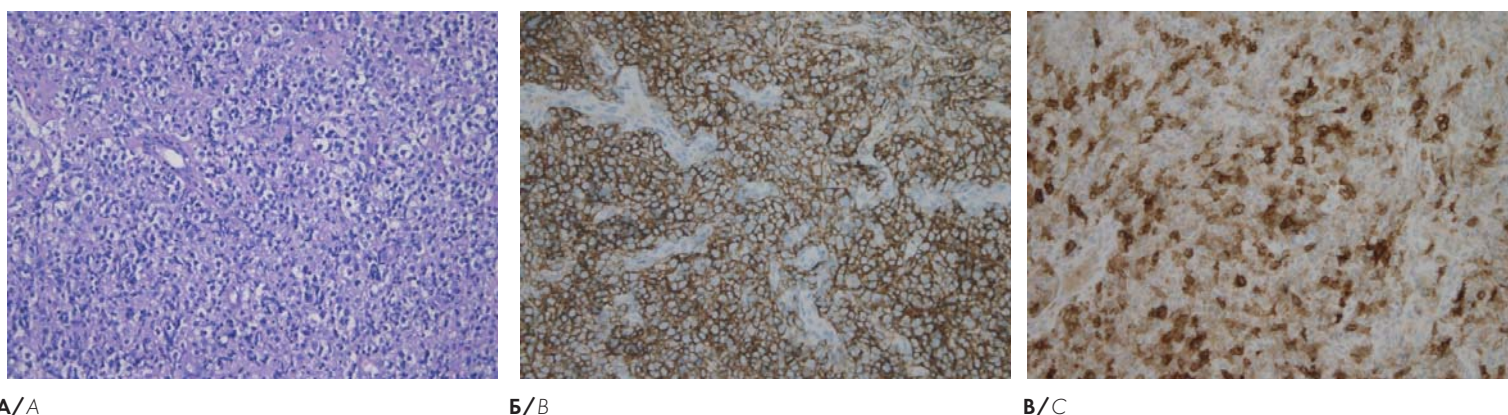
Был разработан экспериментальный протокол «R-PML–CNS-2022», включающий 2 индукционных курса по схеме «ДНАР» с ниволумабом, прокарбазином и леналидомидом («NLP-ДНАР»), этап ВХТ по программе «ТВВ» с ауто-ТГСК и проведение поддерживающей терапии анти-PD-1 ингибиторами.

Цель настоящего сообщения — представить клинические наблюдения лечения рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС с применением протокола «R-PML–CNS-2022».

Клиническое наблюдение 1

Больная М. Н. С., 26 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в феврале 2022 г. по экстренным показаниям в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием угнетения сознания. При сборе анамнеза установлено, что впервые в июне 2021 г. на сроке беременности 29 недель отметила отечность лица, шеи, верхних конечностей, непродуктивный кашель и одышку в покое. При обследовании было выявлено объемное образование средостения размерами 167×136×65 мм с инфильтрацией плевры, перикарда и ткани легкого. С целью верификации диагноза больной была выполнена торакоскопия с биопсией опухоли. По результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований биоптата образования средостения был выявлен лимфоидный инфильтрат из среднего и крупного размера клеток с округло-овальными и слегка неправильными ядрами, с экспрессией CD20, CD45, PAX5, CD23, MuM.1, BCL6, CD30, IgM-негативны (рис. 1). Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составил 60–70 % позитивных клеток. Морфологическая и ИГХ картина соответствовала ПМВКЛ.

При дальнейшем обследовании (трепанобиопсия костного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, органов брюшной полости, люмбальная пункция, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи) других локализаций опухоли не выявлено. На сроке гестации 29–30 нед. выполнено плановое кесарево сечение. В период с июля по ноябрь 2021 г. по месту жительства были проведены 6 курсов ХТ по программе «R-DA-EPOCH». По данным контрольной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки после 6 курсов ХТ была констатирована полная ремиссия заболевания.



А/А

Б/В

В/С

Рисунок 1. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Биоптат опухоли средостения: А — лимфоидные клетки средних и крупных размеров с умеренно выраженной светлой цитоплазмой, формированием альвеолоподобных структур среди фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200; Б — опухолевые клетки экспрессируют CD23. Иммуноферментный метод. Ув. ×200; В — часть опухолевых клеток экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200

Figure 1. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Biopsy of mediastinal tumor. A — lymphoid cells of medium and large sizes with a moderately pronounced light cytoplasm, the formation of alveolar-like structures among the fibrous tissue. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200; B — expression of CD20 by tumor cells. Enzyme immunoassay. Magnification ×200; C — expression of CD30 by some tumor cells (membrane, cytoplasmic reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200

В декабре 2021 г. было отмечено развитие однократного билатерального тонико-клонического судорожного приступа с потерей сознания. При МРТ головного мозга были выявлены опухолевые образования в левой лобной доле размерами 20×23×14 мм, в височной доле — 27×21×21 мм. С диагностической целью была выполнена фрезотомия левой лобной области и удаление опухолевого образования с применением микрохирургической техники. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли частицы ткани головного мозга были с диффузным лимфоидным инфильтратом, представленным крупными клетками с округло-овальными ядрами. Клетки лимфоидного инфильтрата характеризовались идентичным иммунофенотипом при ИГХ-анализе, выявленном при исследовании первичной опухоли средостения. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 70–80% позитивных клеток (рис. 2). Был констатирован рецидив заболевания с поражением ЦНС. Других локализаций опухоли при рецидиве заболевания не выявлено.

Проведение ХТ метотрексатом в высоких дозах оказалось неэффективным. Больная самостоятельно

обратилась на консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, однако во время осмотра в консультативном отделении развились судорожный синдром, рвота и потеря сознания, в связи с чем она была экстренно госпитализирована в ОРИТ. По данным МРТ головного мозга выявлено увеличение размеров опухолевых образований в веществе головного мозга — в левой лобной доле до 34×22×33 мм, в левой височной доле до 41×37×44 мм (рис. 3). При исследовании спинномозговой жидкости опухолевые клетки не обнаружены.

В качестве противорецидивной терапии была выбрана ХТ по программе «NLP-DHAP» с включением ниволумаба, прокарбазина и леналидомида (табл. 1). В феврале 2022 г. было проведено 2 курса по выбранной программе, выполнена мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Токсических и инфекционных осложнений в междокурсовых интервалах не зарегистрировано. Режим кондиционирования перед ауто-ТГСК включал тиотеу, кармустин и бусульфид — «ТБВ» (табл. 2). В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие миелотоксического

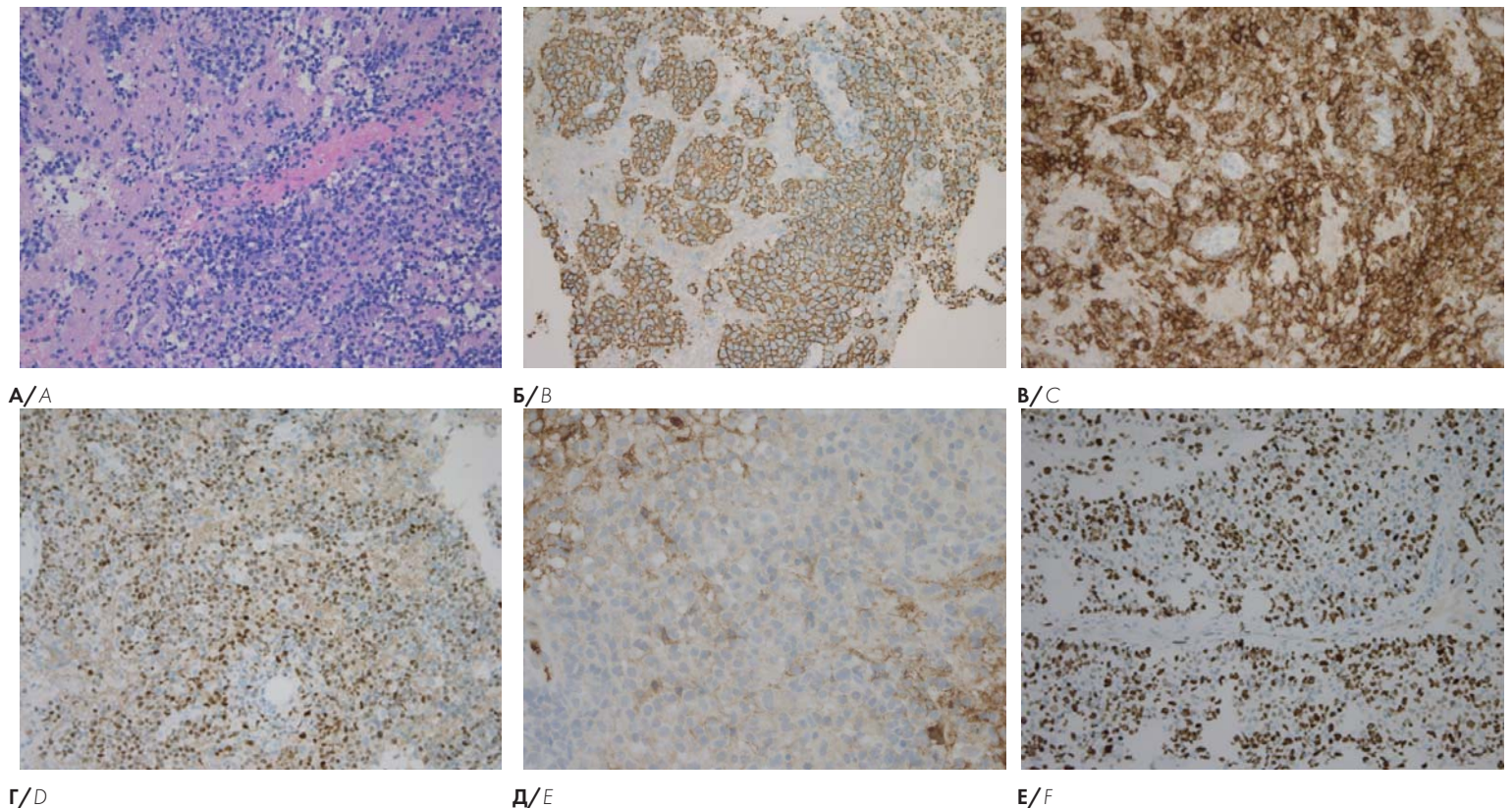


Рисунок 2. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением ЦНС: А — в ткани головного мозга отек, очагово-диффузный лимфоидный инфильтрат из крупных лимфоидных клеток с фокусами периваскулярного расположения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100; Б — опухолевые клетки мономорфно экспрессируют CD20 (интенсивная мембранная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200; В — опухолевые клетки экспрессируют CD23 (мембранная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×200; Г — опухолевые клетки экспрессируют MUM.1 (ядерная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. ×100; Д — опухолевые клетки не экспрессируют IgM. Иммуноферментный метод. Ув. ×100; Е — индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 40–60% позитивных клеток опухолевого субстрата. Иммуноферментный метод. Ув. ×200

Figure 2. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with CNS involvement: A — in the brain tissue edema, focal-diffuse lymphoid infiltrate of large lymphoid cells with foci of perivascular location. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100; B — monomorphic expression of CD20 by tumor cells (intense membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200; C — expression of CD23 by tumor cells (membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200; D — expression of MUM.1 by tumor cells (nuclear reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×100; E — tumor cells do not express IgM. Enzyme immunoassay. Magnification ×100; F — Ki-67 proliferative activity index is 40–60% of positive cells of the tumor substrate. Enzyme immunoassay. Magnification ×200

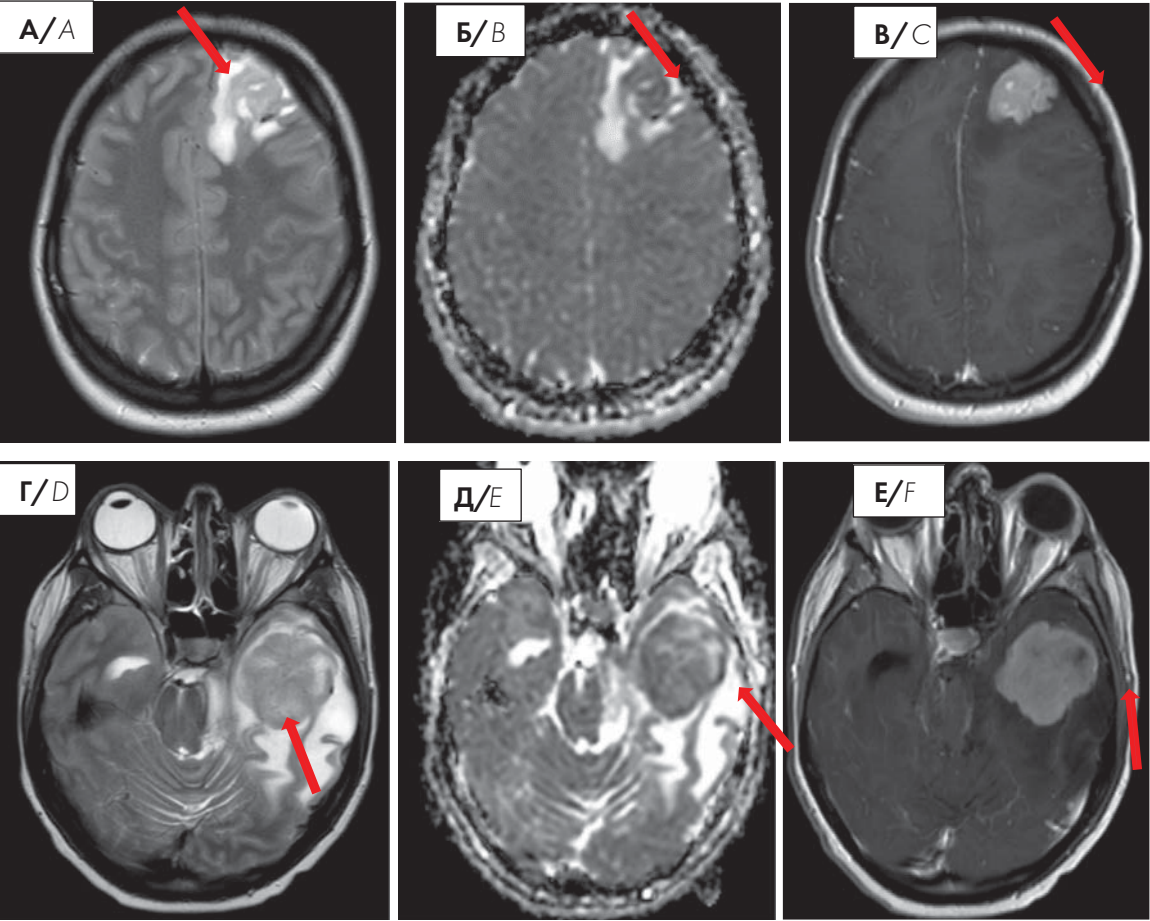


Рисунок 3. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением до терапии, в лобной и височной долях левого полушария головного мозга визуализируются опухолевые узлы (лимфомы): А, Г — режим Т2, на фоне вазогенного отека хорошо визуализируется строма опухоли, имеющая негетогенную структуру за счет некрозов, имеется дислокация срединных структур, дислокация и компрессия моста; Б, Д — ИКД-карта DWI (b-1000); В, Е — Т1 с контрастным усилением определяется интенсивное контрастное усиление стромы опухоли

Figure 3. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement before therapy, tumor nodes (lymphomas) are visualized in the frontal and temporal lobes of the left hemisphere of the brain: A, D — T2 regimen, against the background of vasogenic edema, the tumor stroma is well visualized, which has an inhomogeneous structure due to necrosis, there is a dislocation of median structures, dislocation and compression of the pons; B, E — DWI ICD card (b-1000); C, F — T1 with contrast enhancement shows intense contrast enhancement of the tumor stroma

Таблица 1. Протокол химиотерапии «NLP-DHAP»
Table 1. “NLP-DHAP” chemotherapy protocol

Препарат / Drug	Доза / Dose	Дни введений / Days of administration	Путь введения / Route
Ниволумаб / Nivolumab	40 мг/mg	1 день / day	в/в / IV
Цисплатин / Cisplatin	100 мг/м² / mg/m²	2 день / day	в/в / IV
Цитарабин / Cytarabine	2000 мг/м²×2 / mg/m²×2	3 день / day	в/в / IV
Прокарбазин / Procarbazine	100 мг/м² / mg/m²	1–10 дни / days	per os
Леналидомид / Lenalidomide	25 мг / mg	1–10 дни / days	per os

Таблица 2. Режим кондиционирования «ТБВ» перед ауто-ТГСК
Table 2. “TBB” conditioning regimen before auto-HCT

Препарат / Drug	Доза / Dose	Дни введений / Days of administration	Путь введения / Route
Тиотепа / Thiotepa	400 мг / mg	5 день перед ауто-ТГСК / day 5 before auto-HCT	в/в / IV
Кармустин / Carmustine	400 мг / mg	4 день перед ауто-ТГСК / day 4 before auto-HCT	в/в / IV
Бусульфан / Busulfan	4 мг/кг / mg/kg	3, 2 дни перед ауто-ТГСК / day 3, 2 before auto-HCT	per os
Ауто-ТГСК / Auto-HCT		0 день / 0 day	в/в / IV

агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии и инфекционных осложнений (мукозит 2-й степени вирусной этиологии, двусторонняя плевропневмония, острая анальная трещина). Восстановление показателей крови было констатировано через 8 дней после ауто-ТГСК. По результатам МРТ головного мозга была достигнута полная ремиссия заболевания (рис. 4).

В настоящее время в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 3 недели проводят инфузии пембролизумаба в дозе 2 мг/кг. Сохраняется полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ, с ^{18}F -ФДГ исследования. Длительность ремиссии составляет 15 мес.

Клиническое наблюдение 2

Больная С.М.М., 35 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июне 2021 г. с диагнозом «ПМВКЛ». По данным анамнеза в июне 2021 г. во время планового обследования при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки было выявлено расширение тени средостения. По результатам КТ органов грудной клетки обнаружено образование передне-верхнего средосте-

ния размерами 95×90 мм. С целью верификации диагноза выполнили торакоскопию справа и биопсию объемного образования средостения. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли средостения был выявлен диффузный инфильтрат, состоявший из среднего и крупного размера клеток с округлыми, округло-овальными ядрами, с экспрессией CD20, PAX 5, коэкспрессией CD23, CD30, IgM-негативны. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 80–90% позитивных клеток опухолевого субстрата. Морфологическая картина и ИГХ картина соответствовали ПМВКЛ. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявлено поражение легких по протяжению и вовлечение паренхимы почек.

В период с июля по октябрь 2021 г. больной провели 6 курсов ХТ по программе «R-DA-EPOCH-21». По результатам контрольного ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ исследования был достигнут полный метаболический ответ. Однако через 5 мес. после окончания ХТ у больной было отмечено появление неврологической симптоматики в виде нарушения координации и эпизодов головокружения. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование в правой затылочной

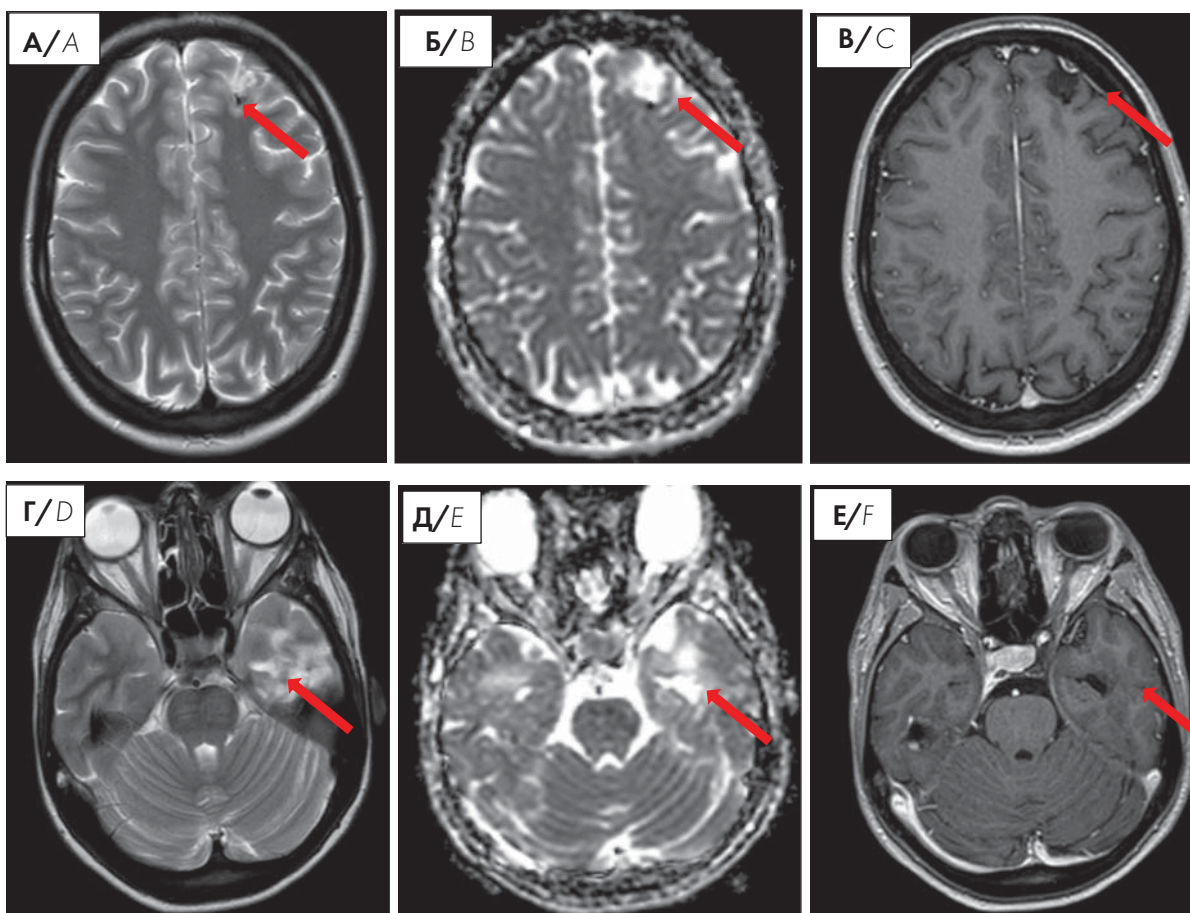


Рисунок 4. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением после окончания курса терапии, в лобной и височной долях левого полушария головного мозга визуализируются кистозно-глиозные изменения после регрессии опухолевых узлов (лимфомы): А, Г — режим T2, регрессия вазогенного отека, исчезновение дислокации срединных структур, моста; Б, Д — ИКД-карта DWI (b-1000); В, Е — T1 с контрастным усилением, постконтрастного усиления МР-сигнала нет

Figure 4. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement after the end of the course of therapy, in the frontal and temporal lobes of the left hemisphere of the brain, cystic-glia changes are visualized after regression of tumor nodes (lymphoma): A, D — T2 regimen regression of vasogenic edema, disappearance of dislocation of the median structures, pons; B, E — DWI ICD card (b-1000); C, F — T1 with contrast enhancement; there is no post-contrast enhancement of the MR signal

области размерами 52×41 мм (рис. 5). Констатирован изолированный рецидив заболевания с поражением ЦНС. При исследовании спинномозговой жидкости не выявили наличия опухолевых клеток.

В качестве противорецидивной терапии также был выбран курс ХТ по программе «NLP-ДНАР» (табл. 1). В апреле 2022 г. было проведено 2 курса ХТ по выбранной программе, мобилизация и сбор аутологических гемопоэтических стволовых клеток. Режим кондиционирования перед ауто-ТГСК был проведен по программе «ТВВ» (табл. 2). В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие миелотоксического агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии и инфекционных осложнений (стоматит 1-й степени, урогенитальный кандидоз, эзофагит). Восстановление показателей крови наступило через 10 дней после ауто-ТГСК. По результатам МРТ головного мозга, была констатирована полная ремиссия заболевания (рис. 6).

В качестве поддерживающей терапии 1 раз в 3 недели проводили инфузии пембролизумаба в дозе 2 мг/кг. Однако после 2 инфузий у больной было отмечено развитие аутоиммунных осложнений: лекарственно-индуцированный гипертиреоз и тромбоцитопения. Проводили терапию первой линии преднизолоном в дозе 1 мг/кг, в результате которой удалось вылечить аутоиммунные осложнения. Учитывая развитие аутоиммунных реакций и полную ремиссию заболевания, было принято решение о прекращении поддерживающей терапии. К настоящему времени длительность ремиссии составляет 13 мес.

Обсуждение

Рецидивы ПМВКЛ в ЦНС остаются крайне сложной и практически некурабельной терапевтической проблемой [12, 13]. Частота развития рецидивов в ЦНС составляет 3–4% [6].

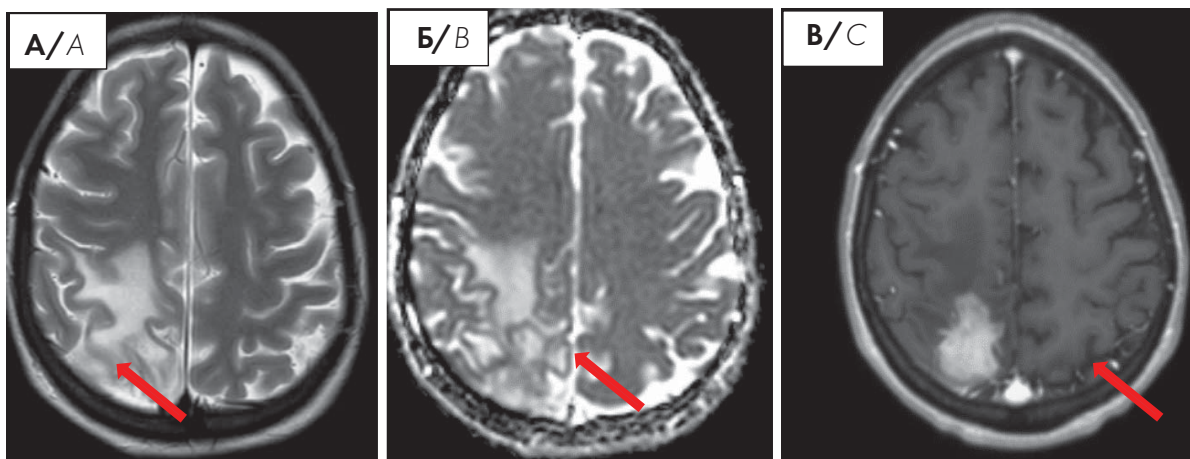


Рисунок 5. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, аксиальный срез, лимфома в затылочной доле правого полушария головного мозга: А — режим Т2, на фоне вазогенного отека хорошо визуализируется строма опухоли, имеющая неомогенную структуру за счет некрозов; Б — ИКД-карта DWI (b-1000); В — Т1 с контрастным усилением, определяется интенсивное контрастное усиление стромы опухоли

Figure 5. Brain MRI with intravenous contrast enhancement, axial section, lymphoma in the occipital lobe of the right hemisphere of the brain: A — T2 regimen, against the background of vasogenic edema, the tumor stroma is well visualized, which has an inhomogeneous structure due to necrosis; B — DWI ICD card (b-1000); C — T1 with contrast enhancement, intensive contrast enhancement of the tumor stroma is determined

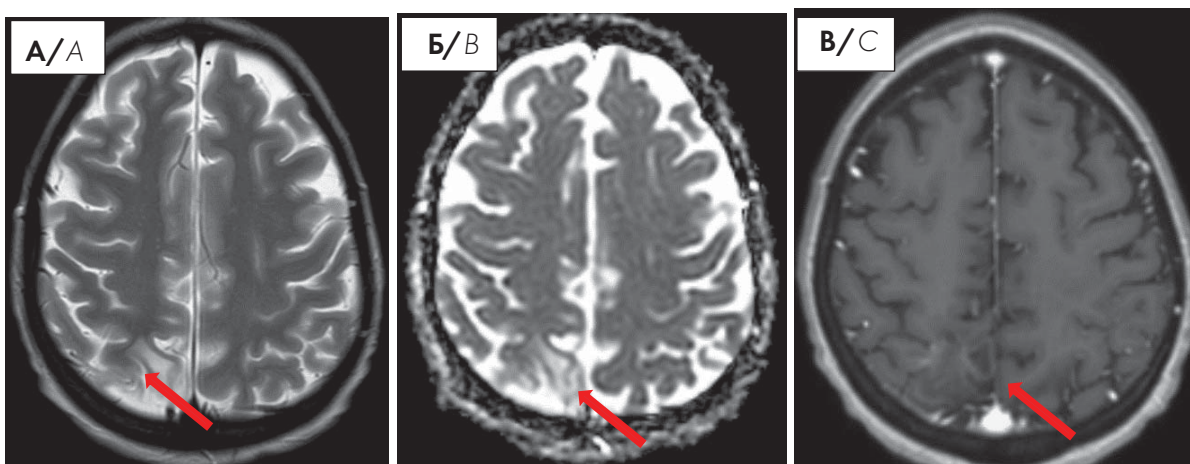


Рисунок 6. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, аксиальный срез, регрессия лимфомы после терапии: А — режим Т2, регрессия вазогенного отека, формирование кистозно-глиозных изменений; Б — ИКД-карта DWI (b-1000); В — Т1 с контрастным усилением, постконтрастного усиления нет

Figure 6. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement, axial section, regression of lymphoma after therapy: A — T2 regimen, regression of vasogenic edema, formation of cystic-gliotic changes; B — DWI ICD card (b-1000); C — T1 with contrast enhancement, no post-contrast enhancement

Неблагоприятные прогностические факторы, достоверно влияющие на увеличение риска развития рецидива ПМВКЛ в ЦНС, в настоящее время не определены. Среди основных предикторов развития рецидива в ЦНС при ПМВКЛ рассматриваются стандартные прогностические индексы, разработанные для ДВККЛ: международный прогностический индекс для ЦНС (CNS-IPI) и вовлечение почек/надпочечников в дебюте заболевания [14]. Учитывая редкость поражения ЦНС при рецидиве ПМВКЛ, количество работ, изучающих факторы риска, ограничено. В наиболее крупной работе Т.Р. Vassilakopoulos и соавт. [6] был проведен анализ факторов, влиявших на повышенный риск развития рецидива ПМВКЛ в ЦНС. В исследование были включены 564 больных ПМВКЛ, из которых только у 17 (3%) проводили профилактику рецидива в ЦНС. При медиане наблюдения 55 мес. у 8 больных было отмечено развитие изолированного рецидива в ЦНС. Кумулятивная частота рецидивов в течение 2-х лет составила 1,47%. В качестве предикторов рецидива в ЦНС в анализ были включены такие факторы, как схема индукционной терапии первой линии, индекс CNS-IPI и другие клинические и лабораторные параметры. По результатам проведенной работы было показано, что 2-летняя частота рецидивов была достоверно выше у больных ПМВКЛ с поражением почек и надпочечников по сравнению с больными, у которых отсутствовали данные органые поражения, и составляла, соответственно, 13,3 и 14,3% против 0,95 и 1,13% ($p < 0,001$). В данном исследовании режим ХТ (R-CHOP или R-DA-EPOCH) не повлиял на риск развития рецидива в ЦНС [6].

В настоящее время нет рекомендаций по тактике терапии ПМВКЛ, направленной на профилактику развития рецидива с поражением ЦНС или его лечения. Для уменьшения вероятности поражения ЦНС обсуждается рациональность проведения первично-интенсифицированных программ ХТ, включающих метотрексат в высоких дозах, который не включен в такие традиционно применяемые схемы лечения ПМВКЛ, как «R-CHOP» и «R-DA-EPOCH». Однако нет рандомизированных исследований, доказывающих эффективность этой гипотезы. В 2022 г. J. R. Jarosinska и соавт. [15] показали, что после применения интенсивных программ «GMALL/B-ALL/NHL2002» с включением метотрексата у 124 больных ПМВКЛ рецидивы развились в 6 случаях, при этом ни в одном случае не было поражения ЦНС. Аналогичные результаты были получены Н.Г. Габеевой и соавт. [2]. По результатам проведенного исследования были успешно разработаны и апробированы интенсивные протоколы терапии «ПМЛ-16»/«ПМЛ-19», которые позволили достичь 100% безрецидивной выживаемости (БРВ) у 34 больных ПМВКЛ. Кроме того, интеграция в протокол «ПМЛ-19» леналидомида как препарата, показавшего

высокую эффективность при лечении лимфатических опухолей ЦНС, позволила провести деэскалацию ХТ до 4 курсов, сохраняя при этом эффективность и уменьшая токсичность. При проведении исследования «ПМЛ-16»/«ПМЛ-19» при среднем сроке наблюдения 36 (10–77) мес. не были зарегистрированы рецидивы в ЦНС. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения метотрексата и леналидомида в программы индукционной терапии с целью профилактики развития рецидива заболевания с вовлечением ЦНС [2]. Однако нужны дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

В настоящее время также не разработаны рекомендации по терапии уже возникшего рецидива ПМВКЛ с поражением ЦНС. Рецидивы с поражением ЦНС при ПМВКЛ обычно возникают в первые 6–12 мес. после завершения терапии первой линии. Клинически эти рецидивы протекают крайне агрессивно и обычно заканчиваются летальным исходом [12]. Применение классических противорецидивных схем ХТ, в том числе выполнение ауто-ТГСК в стандартных режимах кондиционирования, которые применяются в лечении ДВККЛ, обычно неэффективны. А. J. M. Ferreri и соавт. на примере больных ДВККЛ с рецидивом в ЦНС показали, что применение высокодозных программ ХТ на основе метотрексата не приводит к более высокой эффективности: 2-летняя БПВ составила всего 28% [16].

Роль клеточной терапии при Р/Р ПМВКЛ окончательно неясна из-за ограниченного количества исследований. Применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у небольшой группы больных с Р/Р ПМВКЛ позволило достичь показателей 2-летней БПВ и ОВ 39 и 45% соответственно [17]. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) при ПМВКЛ в настоящее время изучена недостаточно, поскольку все исследования по ее применению при Р/Р формах крупноклеточной В-клеточной лимфомы включали ограниченное число больных с данной нозологией [18]. Единичный опыт применения CAR-T клеточной терапии продемонстрировал возможность достижения длительной полной ремиссии у больной с рецидивом ПМВКЛ в ЦНС [19]. Однако использование данной опции было недоступно в связи с отсутствием возможности проведения CAR-T клеточной терапии на территории России.

При разработке дальнейшей стратегии в случае развития рецидива должны учитываться биологические и молекулярные характеристики ПМВКЛ. Наиболее часто при ПМВКЛ наблюдается увеличение количества копий 9p и 12q хромосом [20, 21]. Результат реаранжировки или амплификации 9p хромосомы приводит к аномальной экспансии JAK2, расположенной на 9p24, и аномальной регуляции сигнального пути JAK-STAT, сверхэкспрессии PDL1 и PDL2

и подавлению экспрессии МНС-II и СИА. Кроме того, мутации TNFAIP3 приводят к активации NF- κ B. Следовательно, ингибирование сигнальных путей NF- κ B, JAK-STAT и использование антител к PD-1 может являться потенциальной терапевтической стратегией [21]. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование пембролизумаба для больных с Р/Р ПМВКЛ. Во 2-й фазе исследования «KEYNOTE-013» применение пембролизумаба в терапии 53 больных с Р/Р формой ПМВКЛ позволило достичь частоты общего ответа 45 %, в том числе 7 полных ремиссий (13 %) и 17 частичных ремиссий (32 %) заболевания [22]. Комбинация ХТ с антителами к PD-1 также может иметь ряд преимуществ.

В настоящее время активно продолжают исследования по изучению эффективности терапии у больных Р/Р ПМВКЛ по программе «GVD» (гемцитабин, винорелбин и доксорубин) в сочетании с SHR-1210 (анти-PD-1) с праймированием децитабином или без него. Первоначально полученные результаты у небольшого числа больных обнадеживающие [23]. Значимой «положительной» стороной применения ингибиторов контрольных точек и леналидомида является их способность проникать через ГЭБ в ЦНС.

Выбор препаратов для терапии рецидива ПМВКЛ в представленных клинических наблюдениях был основан на доказанной эффективности их применения у больных ПДВКЛ ЦНС и способности преодолевать ГЭБ. Кроме того, интеграция в схему «ДНАР» иммуномодулятора леналидомида была обоснована высокой экспрессией транскрипционного фактора МиМ.1, характерной для ПМВКЛ [20]. Применение программы «R-PML-CNS-2022» в двух представленных клинических наблюдениях продемонстри-

ровало высокую эффективность в терапии рецидивов ПМВКЛ с вовлечением ЦНС. У обеих больных удалось достичь полного ответа уже после 2 курсов ХТ. После проведения 2 курсов индукционной программы с интеграцией таргетных препаратов не было отмечено развития длительных периодов цитопении и тяжелых инфекционных осложнений. По аналогии с генерализованным рецидивом ПМВКЛ и доказанной эффективностью применения ауто-ТГСК для больных ПЛЦНС было принято решение о выполнении консолидирующего этапа терапии. Выбор режима кондиционирования перед ауто-ТГСК был обусловлен результатами, также полученными у больных ПДВКЛ ЦНС. Использование миелоаблативного режима кондиционирования по программе «ТВС» (тиотепа, бусульфид, циклофосфамид) позволило достичь 5-л БРВ до 80 % [7, 9, 24]. Учитывая использование циклофосфамида в программе «R-EPOCH» на индукционном этапе, режим кондиционирования был модифицирован и включал тиотепа, бусульфид и кармустин. Аналогично терапии ПДВКЛ ЦНС после выполнения ауто-ТГСК было предусмотрено проведение поддерживающего этапа с использованием анти-PD-1 ингибиторов.

Таким образом, основной целью индукционной терапии ПМВКЛ должна являться первичная интенсификация первой линии с включением препаратов, позволяющих достичь максимального числа полных ремиссий и предотвратить развитие рецидива заболевания с поражением ЦНС. Тактика терапии рецидивов ПМВКЛ с поражением ЦНС, основанная на применении высокодозных курсов ХТ с интеграцией таргетных препаратов, с последующим выполнением ауто-ТГСК, позволила достичь первых обнадеживающих результатов и может стать потенциально излечивающим подходом в этой группе больных.

Литература

1. Yu Y., Tu M. Primary mediastinal large B cell lymphoma. Thorac Cancer. 2021; 12: 2831–7. DOI: 10.1111/1759-7714.14155.
2. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «PML-16» и «PML-19». Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. P. 291–7.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Pincha R., Radhakrishnan V.S., Kumar D., 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: 523–7. DOI: 10.1055/s-0042-1749412.

References

1. Yu Y., Tu M. Primary mediastinal large B cell lymphoma. Thorac Cancer. 2021; 12: 2831–7. DOI: 10.1111/1759-7714.14155.
2. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. Gematologiya i transfuziologiya. 2022; 67(3): 328–350 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. P. 291–7.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Pincha R., Radhakrishnan V.S., Kumar D., 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: 523–7. DOI: 10.1055/s-0042-1749412.

6. Vassilakopoulos T.P., Panitsas F., Mellios Z., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023; 41: 97–107. DOI: 10.1002/hon.3096.
7. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола «CNS-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(4): 447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
8. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.
9. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
10. Conroy T., Hammel P., Hebbbar M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
11. Terziev D., Hutter B., Klink B., et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1): 115–8. DOI: 10.1111/ejh.13072.
12. Stefoni V., Broccoli A., Pellegrini C., et al. CNS recurrence of primary mediastinal large B-cell lymphoma after complete remission. *J Neurooncol.* 2009; 95(1): 135–9. DOI: 10.1007/s11060-009-9898-0.
13. Sasaki M., Sugimoto K., Masuda A. Early CNS relapse in a good-risk primary mediastinal large B-cell lymphoma after combined chemo- and radio-therapy. *J Neurooncol.* 2010; 99: 295–6. DOI: 10.1002/cncr.10699.
14. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M., et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2023; 34(26): 3150–6. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
15. Jarosinska J.R., Ostrowska B., Iwanicka A.D., et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B — cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022; 12: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-022-14067-3.
16. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A., et al. MATRix — RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(2): e110–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30366-5.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S., 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): 2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041.
18. Crombie J.L., Nastoupil L.J., Redd R., et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021; 5(18): 3563–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004880.Deidenti.
19. Jiao C., Zvonkov E., Lai X., et al. 4SCAR2.0: a multi-CAR-T therapy regimen for the treatment of relapsed / refractory B cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2021; 11(3): 59. DOI: 10.1038/s41408-021-00455-x.
20. Lees C., Keane C. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019; 185(1): 25–41. DOI: 10.1111/bjh.15778.
6. Vassilakopoulos T.P., Panitsas F., Mellios Z., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Hematol Oncol.* 2023; 41: 97–107. DOI: 10.1002/hon.3096.
7. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Intermediate results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(4): 447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
8. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.
9. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
10. Conroy T., Hammel P., Hebbbar M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
11. Terziev D., Hutter B., Klink B., et al. Nivolumab maintenance after salvage autologous stem cell transplantation results in long-term remission in multiple relapsed primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1): 115–8. DOI: 10.1111/ejh.13072.
12. Stefoni V., Broccoli A., Pellegrini C., et al. CNS recurrence of primary mediastinal large B-cell lymphoma after complete remission. *J Neurooncol.* 2009; 95(1): 135–9. DOI: 10.1007/s11060-009-9898-0.
13. Sasaki M., Sugimoto K., Masuda A. Early CNS relapse in a good-risk primary mediastinal large B-cell lymphoma after combined chemo- and radio-therapy. *J Neurooncol.* 2010; 99: 295–6. DOI: 10.1002/cncr.10699.
14. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M., et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2023; 34(26): 3150–6. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.
15. Jarosinska J.R., Ostrowska B., Iwanicka A.D., et al. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B — cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022; 12: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-022-14067-3.
16. Ferreri A.J.M., Doorduijn J.K., Re A., et al. MATRix — RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(2): e110–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30366-5.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S., 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): 2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041.
18. Crombie J.L., Nastoupil L.J., Redd R., et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021; 5(18): 3563–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004880.Deidenti.
19. Jiao C., Zvonkov E., Lai X., et al. 4SCAR2.0: a multi-CAR-T therapy regimen for the treatment of relapsed / refractory B cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2021; 11(3): 59. DOI: 10.1038/s41408-021-00455-x.
20. Lees C., Keane C. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019; 185(1): 25–41. DOI: 10.1111/bjh.15778.

21. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.
22. Armand P., Rodig S., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma abstract. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3291–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01389.
23. Wenying Zhang, Yang Liu, Qian Mei, Lianjun Shen, Qingming Yang W.H. Safety and efficacy of GVD and anti-PD-1 (SHR-1210) regimen with or without low-dose decitabine priming for refractory bulky and aggressive primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 7556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7556
24. Alnahhas I., Jawish M., Alsawas M., et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019; 19(3): e129–41. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.018.

Информация об авторах

Дарья Александровна Королева*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Нелли Георгиевна Габеева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Геннадий Мартинович Галстян, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Алла Михайловна Ковригина, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Галина Александровна Яцык, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

21. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.
22. Armand P., Rodig S., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma abstract. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3291–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01389.
23. Wenying Zhang, Yang Liu, Qian Mei, Lianjun Shen, Qingming Yang W.H. Safety and efficacy of GVD and anti-PD-1 (SHR-1210) regimen with or without low-dose decitabine priming for refractory bulky and aggressive primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 7556. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7556.
24. Alnahhas I., Jawish M., Alsawas M., et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019; 19(3): e129–41. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.018.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Gennady M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Светлана Юрьевна Федорова, невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Svetlana Yu. Fedorova, Neurologist, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in the Setting of Hematologic Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Яна Константиновна Мангасарова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Евгений Евгеньевич Звонков, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 08.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

*** Corresponding author**

Received 08 Jun 2023

Accepted 18 Sep 2023