

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Королева Д.А.^{1*}, Звонков Е.Е.¹, Магомедова А.У.¹, Щецова О.О.¹, Бадмажапова Д.С.¹, Габеева Н.Г.¹, Губкин А.В.², Гительзон Е.С.¹, Мангасарова Я.К.¹, Галстян Г.М.¹, Никулина Е.Е.¹, Бидерман Б.В.¹, Судариков А.Б.¹, Ковригина А.М.¹, Обухова Т.Н.¹, Куликов С.М.¹, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПТДВККЛ) характеризуется агрессивным течением и высокой частотой рецидивов при применении стандартных протоколов терапии. Особенностью ПТДВККЛ является высокая тропность к поражению ЦНС.

Цель: сравнить результаты лечения больных ПТДВККЛ по известным протоколам и по протоколу «ПТЛ-2022»

Материалы и методы. С 2006 по 2025 г. в анализ включены 54 больных ПТДВККЛ: 12 больных в проспективную группу и 42 больных в контрольную ретроспективную группу.

Результаты. Поражение ЦНС в дебюте ПТДВККЛ в проспективной группе было у 60 % больных, в ретроспективной группе частота вовлечения ЦНС неизвестна. В общей группе всех 54 больных ПТДВККЛ бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 20 и 29 % соответственно. В ретроспективной группе БСВ была 17 %, в проспективной группе 90 %, ОВ — 28 и 90 % соответственно.

Заключение. Протокол «ПТЛ-2022» является воспроизводимым, эффективным и безопасным в разных возрастных группах больных. Установлено улучшение результатов лечения по протоколу «ПТЛ-2022» в группе высокого риска.

Ключевые слова: первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома, протокол «ПТЛ-2022», ауто-ТГСК, ибрутиниб, леналидомид

Благодарность: авторы выражают благодарность онкологу химиотерапевтического отделения Краевого клинического центра онкологии Министерства здравоохранения Хабаровского края Канину Виталию Сергеевичу за предоставление собственных данных, использованных при подготовке настоящей публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Магомедова А.У., Щецова О.О., Бадмажапова Д.С., Габеева Н.Г., Губкин А.В., Гительзон Е.С., Мангасарова Я.К., Галстян Г.М., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Клинико-морфологический анализ и оценка результатов терапии больных первичной тестикулярной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):296–310 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-296-310>

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS AND EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Koroleva D.A.^{1*}, Zvonkov E.E.¹, Magomedova A.U.¹, Shchetsova O.O.¹, Badmazhapova D.S.¹, Gabeeva N.G.¹, Gubkin A.V.², Gitelzon E.S.¹, Mangasarova Y.K.¹, Galstyan G.M.¹, Nikulina E.E.¹, Biderman B.V.¹, Sudarikov A.B.¹, Kovrigina A.M.¹, Obukhova T.N.¹, Kulikov S.M.¹, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma (PT-DLBCL) is characterized by an aggressive course and a high relapse rate when using standard therapy protocols. A feature of PT-DLBCL is its high tropism for central nervous system damage.

Aim: to compare the treatment outcomes of patients with PT-DLBCL treated with known protocols and according to the “PTL-2022” protocol.

Materials and Methods. From 2006 to 2025, 54 patients with PT-DLBCL were included in the analysis: 12 patients in the prospective group and 42 patients in the retrospective control group.

Results. CNS involvement at the onset of PT-DLBCL in the prospective group was present in 60 % of patients, in the retrospective group the frequency of CNS involvement is unknown. In the entire group of all 54 patients with PT-DLBCL, event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 20 % and 29 %, respectively. In the retrospective group, EFS was 17%, in the prospective group 90 %, OS — 28 % and 90 %, respectively.

Conclusion. The “PTL-2022” protocol is reproducible, effective and safe in different age groups of patients. An improvement of treatment outcomes with the “PTL-2022” protocol was established in the high-risk group.

Keywords: primary testicular diffuse large B-cell lymphoma, protocol “PTL-2022”, auto-HCT, ibrutinib, lenalidomide

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Magomedova A.U., Shchetsova O.O., Badmazhapova D.S., Gabeeva N.G., Gubkin A.V., Gitelzon E.S., Mangasarova Y.K., Galstyan G.M., Nikulina E.E., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N. Clinical and morphological analysis and evaluation of treatment results of patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):296–310 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-296-310>

Введение

Первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПТДВККЛ) — редкая экстрагангалиональная лимфатическая опухоль, характеризующаяся агрессивным течением и высокой частотой рецидивов при применении стандартных протоколов химиотерапии (ХТ) [1]. Для ПТДВККЛ характерны высокая тропность к центральной нервной системе (ЦНС), которая проявляется поражением вещества головного мозга или нейролейкемией [2]. При наличии признаков опухолевого поражения вещества головного мозга

по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или обнаружении опухолевых клеток в спинномозговой жидкости (СМЖ) при цитологическом исследовании диагностика вовлечения ЦНС представляется несложной. Однако возможно скрытое поражение ЦНС, не детектируемое рутинными методами, предположить которое возможно только при развитии рецидива в ЦНС после лечения [3].

Малое количество опухолевых клеток в СМЖ при ПТДВККЛ часто не определимо при цитологиче-

ском исследовании. Методы многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) и молекулярно-генетического анализа СМЖ (детекция мутаций в гене *MYD88*, анализ свободной опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (соДНК)) позволяют увеличить частоту выявления поражения ЦНС при ПТДВККЛ в дебюте, однако малодоступны и неприменимы в повседневной практике [4]. Таким образом, достоверная частота сочетанного поражения яичек и ЦНС при ПТДВККЛ в настоящее время неизвестна. Недооценка исходного опухолевого поражения ЦНС при ПТДВККЛ приводит к тяжелым последствиям. Использование орхифуниколэктомии (ОЭ), облучение контралатерального яичка или проведение химиотерапии (ХТ) по стандартам лечения нодальных аналогов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) не позволяют профилактировать рецидивы при скрытом поражении ЦНС [5]. Не разработана в настоящее время и терапия при доказанном поражении вещества головного мозга при ПТДВККЛ. Проведение люмбальных пункций с введением трех цитостатических препаратов при применении стандартной ХТ также не гарантирует длительной санации СМЖ [5].

Исторически подходы к лечению ПТДВККЛ развивались от выполнения ОЭ, лучевой терапии (ЛТ) до ХТ и комбинированных подходов, объединяющих хирургическую и химиолучевую стратегии [6]. Применение только хирургической тактики и ЛТ показало неблагоприятные результаты. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) только после выполнения ОЭ не превышала 12 мес. [6]. Данные по применению ЛТ как единственного метода лечения после ОЭ ограничены единичными наблюдениями с неудовлетворительными результатами [7]. В настоящее время российские и зарубежные рекомендации [8, 9] предлагают комбинированный подход — ОЭ, ХТ по программе «R-CHOP»/«R-DA-EPOCH» с интеграцией метотрексата в высоких дозах и ЛТ на контралатеральное яичко. Использование данной стратегии, особенно у больных с распространенными стадиями заболевания, позволяет достичь 30 % 10-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) [6]. Применение интенсивной блоковой программы «ДВККЛ-ЦНС-2007» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России изначально показало высокую эффективность лечения больных ПТДВККЛ [10]. Однако при отдаленных сроках наблюдения у 54 % больных было отмечено развитие поздних рецидивов заболевания.

Применение таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) и BCL-2 (B-Cell Leukemia/Lymphoma-2), иммуномодуляторов, ингибиторов контрольных точек и т.д.) биспецифических антител и клеточной терапии (терапия Т-клетками с использованием химерного антигенного рецептора (CAR-T), усовершенствованные технологии проведе-

ния трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)) показало высокую эффективность при нодальных и экстранодальных ДВККЛ [11–16]. Есть успехи в лечении первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПДВККЛ) ЦНС как в первой линии терапии, так и при рецидивах [17–23]. В связи с ограниченным применением эффективность этой терапии для ПТДВККЛ не ясна, хотя есть все основания для использования таргетной и клеточной терапии для данной группы больных, учитывая возможность ее проникновения через гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематотестикулярный барьеры (ГТБ) [24].

Таким образом, оптимальная тактика лечения больных ПТДВККЛ не разработана. Выбор схемы терапии чаще всего обусловлен возможностями и предпочтениями врачей. Поэтому необходима разработка программы лечения, эффективной не только для терапии ПТДВККЛ, но и способной устранить поражение ЦНС. Разработка нового протокола лечения «ПТЛ-2022», основанного на сочетании ХТ и таргетной терапии, а также проведении высокодозной консолидации с использованием режимов кондиционирования, аналогичных ПДВККЛ ЦНС, была направлена на достижение этих целей. Основным принципом протокола явилась интенсификация ХТ с интеграцией таргетных препаратов, учитывая особенности молекулярного профиля ПТДВККЛ. Схемы протокола представлены на рисунке 1 (см. дополнительный материал). Для больных в возрасте до 65 лет в качестве индукции ремиссии использовали программу «R-mNHL-BFM-90» с включением ибрутиниба и леналидомида. При выявлении сочетанного паренхиматозного вовлечения ЦНС были заимствованы основные принципы из терапии ПДВККЛ ЦНС с увеличением дозы метотрексата до 3,5 г/м² и включением в программу прокарбазина [25]. Для больных моложе 65 лет в программу лечения включали трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с режимами кондиционирования с использованием препаратов, обладающих способностью проникать через ГЭБ, ГТБ (тиотепа, кармустин, бусульфан, циклофосфамид). Для пожилых больных ибрутиниб и леналидомид были интегрированы в программу «R-CHOP», а при вовлечении ЦНС к лечению добавляли ингибиторы контрольных точек.

Целью данного исследования было сравнение результатов лечения больных ПТДВККЛ по известным протоколам и по протоколу «ПТЛ-2022».

Материалы и методы

В анализ были включены 54 больных ПТДВККЛ, которым проводили лечение по различным протоколам в период с 2006 по 2025 гг. Испытуемую проспективную группу составили 12 (22 %) больных, ко-

торым проводили лечение по протоколу «ПТЛ-2022». Протокол был утвержден локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России № 174 от 28.09.2023. Все больные подписали добровольное информированное согласие перед включением в протокол исследования. Подробный алгоритм обследования представлен в дополнительном материале. Контрольную ретроспективную группу составили 42 (78 %) больных, леченых по различным протоколам. Клинико-морфологические характеристики больных представлены в таблице 1 (см. дополнительный материал).

Для установления диагноза в 49 (91 %) из 54 случаев выполняли ОЭ, у 3 (5 %) больных провели биопсию лимфатического узла, у 1 (2 %) — core-биопсию яичка, у 1 (2 %) — биопсию мягких тканей черепа. В 51 (94 %) из 54 случаев по данным гистологического и иммуногистохимического исследований был верифицирован диагноз ДВККЛ. В 3 (5 %) из 54 случаев был установлен диагноз трансформации лимфомы из клеток маргинальной зоны в ДВККЛ ($n = 1$) и лимфомы высокой степени злокачественности, неспецифицированной ($n = 2$).

Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* было выполнено у 22 (40 %) из 54 больных. Наиболее частыми хромосомными aberrациями являлись трисомия 18 (36 %), полисомия 3 (27 %), полисомия 18 (23 %), полисомия 8 (23 %). У 3 (14 %) из 22 больных была выявлена транслокация гена *BCL6*, у 1 (4 %) транслокация гена *c-Myc* и в 1 случае (4 %) были выявлены сочетанные транслокации генов *BCL6/c-Myc* (double-hit лимфома).

Анализ на наличие мутаций в генах *MYD88* (L265P) и *TP53* был проведен только у 14 (25 %) и 18 (33 %) из 54 больных соответственно. Мутации L265P в гене *MYD88* были выявлены у 8 (57 %) из 14 больных, в том числе в 1 случае в СМЖ при развитии рецидива в ЦНС. Мутации в гене *TP53* были выявлены в 6 (33 %) случаях: 4 — в дебюте и 2 — при рецидиве заболевания.

Вовлечение ЦНС определяли по результатам исследований СМЖ и данным МРТ головного мозга. Из 12 больных проспективной группы МРТ головного мозга и люмбальные пункции были выполнены у 10 (83 %) больных, у 2 больных обследование ЦНС не проводили, но лечение осуществляли согласно протоколу «ПТЛ-2022» в других учреждениях. Вовлечение ЦНС было выявлено у 6 (60 %) из 10 обследованных больных (1 — с поражением вещества головного мозга, 5 — нейролейкемия). Нейролейкемия была диагностирована по результатам МПЦ клеток СМЖ ($n = 3$) и молекулярно-генетического исследования СМЖ на наличие мутации L265P в гене *MYD88* ($n = 2$). Только у 1 больного с доказанной нейролейкемией был выявлен повышенный цитоз в СМЖ.

В контрольной группе МРТ головного мозга и люмбальные пункции выполнены у 17 (40 %) и 18 (42 %) из 42 больных соответственно. Поражение ЦНС в дебюте заболевания в этой подгруппе было установлено у 4 (22 %) из 18 обследованных больных (1 — паренхиматозное поражение, 3 — нейролейкемия). Нейролейкемия в данной подгруппе была диагностирована по данным МПЦ клеток СМЖ ($n = 2$) и молекулярно-генетического исследования СМЖ на наличие В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов ($n = 1$).

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи было проведено у 27 (50 %) из 54 больных. Моноклональная секреция была выявлена у 6 (22 %) из 27 больных: Мк 6,7 г/л и Мл 6,1 г/л — 1; Бенс-Джонс κ 0,1 г/л — 1; следовая Гк — 2; Мл 5 г/л и следовая Бенс-Джонс λ — 1; следовая Мк — 1. Средний возраст больных с наличием моноклональной секреции составил 61,8 года (от 53 до 69 лет).

При сравнении испытуемой и контрольной групп установлено, что в испытуемой группе было большее число случаев с IV стадией заболевания (84 % против 44 %), с большими размерами опухоли (58 % против 35 %) и вовлечения ЦНС в дебюте (60 % против 22 %). Учитывая, что в контрольной группе первичная диагностика поражения ЦНС проводилась лишь в 42 % случаев, возможно, у части больных исходное вовлечение было не диагностировано. В контрольной группе была отмечена более высокая активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — среднее значение составило 694,2 Ед/л против 342,3 Ед/л в исследуемой группе.

У 5 (9 %) из 54 больных после ОЭ дальнейшее лечение не проводили. В 49 (91 %) из 54 случаев после установления диагноза ПТДВККЛ выполняли ХТ в комбинации с ЛТ или без нее. В контрольной группе больных было применено 14 различных вариантов лечения: от «R-СНОР» и СНОР-подобных программ до интенсивных схем лечения. ЛТ была применена только у 5 (9 %) из 42 больных. Ни в одном случае в первой линии терапии для контрольной подгруппы больных не применяли ауто-ТГСК. Схемы ХТ представлены на рисунке 2 (см. дополнительный материал). Учитывая многообразие комбинаций ХТ для больных ПТДВККЛ, проводить отдельный анализ каждого варианта лечения не предоставлялось возможным.

С целью оценки результатов лечения были выделены 4 подгруппы больных ПТДВККЛ в зависимости от варианта терапии: 1 — без ХТ ($n = 5$, 9 %), 2 — ХТ без метотрексата ($n = 11$, 21 %), 3 — ХТ с включением метотрексата ($n = 26$, 48 %), 4 — протокол «ПТЛ-2022» ($n = 12$, 22 %).

Статистический анализ. При оценке показателей выживаемости методом Каплана — Мейера с использованием статистического пакета «IBM SPSS Statistics»

время для БСВ рассчитывали от начала лечения до любого события (рецидив, прогрессия, смерть от любых причин), время общей выживаемости (ОВ) рассчитывали от начала лечения до смерти от любых причин. Полную ремиссию (ПР) устанавливали при отсутствии данных за наличие заболевания по результатам компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ ПЭТ/КТ). Рефрактерность устанавливали при отсутствии противоопухолевого ответа, прогрессию — при увеличении опухоли на 50 % и более или при появлении новых очагов. Рецидив диагностировали при появлении новых опухолевых очагов после достижения ПР заболевания. Анализ проведен по состоянию данных на 9 апреля 2025 г. У 3 больных данные были цензурированы по дате последнего визита (данных при последующем наблюдении нет).

Результаты

В общей группе больных ПТДВККЛ период наблюдения составил с 2006 по 2025 г. Анализ результатов терапии группы проводился в отдельных 4 подгруппах в зависимости от варианта лечения: контрольные подгруппы (1 — без ХТ, 2 — ХТ без метотрексата, 3 — ХТ с включением метотрексата) и 1 испытываемая подгруппа больных (4 — протокол «ПТЛ-2022»). Результаты терапии представлены в таблице 2 (см. дополнительный материал).

В первой контрольной подгруппе у 5 (9 %) из 54 больных с IЕ ($n = 4$) и IIЕ ($n = 1$) стадией заболевания по Ann Arbor [26] после ОЭ в последующем не проводили ХТ: в 4 случаях была выбрана наблюдательная тактика и 1 больному проведена ЛТ. У всех 5 больных развился рецидив заболевания. У 4 больных в разные сроки после ОЭ был диагностирован рецидив заболевания: 1 — через год в надпочечники, 1 — последовательно в контралатеральное яичко через 5 лет и через 2 года рецидив в ЦНС, 1 — через год в паховые лимфатические узлы, мочеточник, почку и надпочечник, 1 — через год с поражением паховых, подвздошных, бедренных, подмышечных и поясничных лимфатических узлов, мягких тканей, кожи правой нижней конечности и обеих почек. У больного, которому была проведена только ЛТ, через год был констатирован рецидив заболевания с вовлечением ЦНС. На момент анализа все 5 больных умерли: 3 — от прогрессии заболевания, 1 — от сопутствующей патологии и 1 — в ПР через месяц после завершения ХТ от новой коронавирусной инфекции. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 0 %.

Во второй контрольной подгруппе у 11 (21 %) из 54 больных с IЕ (3), IIЕ (3) и IV (5) стадией заболевания по Ann Arbor [26] применяли программы терапии без включения метотрексата (СНОР-подобные схемы, «R-СНОР») с или без ЛТ (1). Трое (27 %) из 11 больных умерли при проведении первого курса индукции ре-

миссии по программе «R-СНОР» (1 — острый коронарный синдром, 1 — септический шок, 1 — декомпенсация сахарного диабета). У 2 (18 %) из 11 больных было резистентное течение заболевания, у 1 больного на момент анализа данных констатирована дальнейшая прогрессия заболевания и проводится сдерживающая терапия, у второго больного достигнута ПР после анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии (срок наблюдения 13 мес.). У 1 (9 %) из 11 больных через 4 года был констатирован рецидив заболевания с поражением ЦНС, вследствие которого он умер. Двое (18 %) из 11 больных умерли в ПР от сопутствующей патологии. Один (9 %) больной недоступен для дальнейшего наблюдения и был цензурирован на момент последнего визита в январе 2024 г. На момент публикации данных достоверно живы без признаков прогрессии 3 (27 %) из 11 больных, средний срок наблюдения — 35,6 (от 29 до 41) мес. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 16 и 22 % соответственно.

В третьей контрольной подгруппе у 26 (48 %) из 54 больных с IЕ (10), IIЕ (1), IIIЕ (1) и IV (14) стадией заболевания по Ann Arbor [26] проводили терапию с включением метотрексата в дозах от 1 до 3,5 г/м² без или с ЛТ (3). У 10 (38 %) из 26 больных была достигнута ПР, из них на момент публикации данных 8 живы без признаков заболевания, 2 — недоступны для дальнейшего наблюдения и были цензурированы на момент последнего визита в июле 2016 г. и апреле 2021 г. У 6 (23 %) из 26 больных было констатировано резистентное течение заболевания, из них 5 (83 %) умерли от прогрессии, один жив в ПР. У 10 (38 %) из 26 больных был диагностирован рецидив заболевания, в 3 (30 %) случаях с поражением ЦНС. Из 10 больных с рецидивом заболевания живы в ПР 4 — после алло-ТГСК (2), после применения биспецифического антитела глофитамаба (2), 5 — умерли от прогрессии заболевания, и 1 больному в настоящее время проводится терапия второго рецидива. На момент анализа данных достоверно живы без признаков прогрессии 13 (50 %) из 26 больных, средний срок наблюдения составил 83 (от 24 до 192) мес. БСВ и ОВ в этой группе больных составили 22 и 43 % соответственно.

В четвертой испытываемой группе из 12 больных, которым проводили терапию по протоколу «ПТЛ-2022», двоим больным терапия проводилась в региональных лечебных учреждениях, 10 — в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Испытываемая группа была разделена на 3 когорты в зависимости от возраста больных. К первой когорте были отнесены 4 (33 %) больных до 55 лет с IV стадией заболевания. Из 4 больных первой группы вовлечение ЦНС было выявлено в 2 (50 %) случаях: 1 — нейтролейкемия по данным обнаружения мутации L265P в гене *MYD88* в геномной ДНК СМЖ, 2 — поражение вещества головного мозга. У больного с сочетанным поражением правого яичка и ЦНС доза

метотрексата была увеличена до 3,5 г/м², и в программу был включен прокарбазин с 1-го по 8-й день каждого курса ХТ. В биоптате опухоли ЦНС и соДНК сыворотки крови у данного больного была выявлена мутация L265P в гене *MYD88*. При контрольном исследовании соДНК мутация L265P в гене *MYD88* не определялась после 2-го курса ХТ. После 3 курсов ХТ у больного была достигнута полная ПЭТ- и МОБ (минимальная остаточная болезнь) негативная ремиссия. Из 4 больных в 2 случаях (50%) были выявлены мутации в гене *TP53*. Индукционная программа терапии полностью была выполнена у 2 больных. В 2 случаях в связи с развитием тяжелых инфекционных осложнений (1 — сепсис, вызванный *K. pneumoniae*, 1 — листериозный сепсис, менингит) лечение было деэскалировано до 3 курсов ХТ. В настоящее время все 4 больных полностью завершили терапию. При среднем сроке наблюдения 16 (от 1 до 37) мес. у всех 4 больных сохраняется ПР заболевания.

К второй когорте испытываемой группы были отнесены 4 (33%) больных ПТДВККЛ в возрасте от 56 до 65 лет с IE (1) и IV (3) стадиями заболевания. Из 4 больных у 2 была выявлена нейрорлейкемия (1 — по данным иммунофенотипирования клеток СМЖ, 1 — наличие мутации L265P в гене *MYD88*). У 1 из 4 больных были выявлены 2 патогенные мутации в 8-м экзоне гена *TP53* p.R267W и p.L289F с аллельной нагрузкой 7%. В 1 случае у больного с вовлечением костного мозга в связи с сохраняющимся поражением после 2-х курсов ХТ 3 цикл терапии был проведен по программе «R-DHAP». В связи с неэффективной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток у данного больного ауто-ТГСК выполнена не была, проводилась поддерживающая терапия леналидомидом и ибрутинибом. При среднем сроке наблюдения 13 (от 9 до 18) мес. у всех 4 больных сохраняется ПР заболевания.

К третьей когорте испытываемой группы были отнесены 4 (33%) из 12 больных ПТДВККЛ старше 66 лет

с IE (1) и IV (3) стадиями заболевания. Все больные полностью завершили лечение. Из 2 обследованных больных в 1 случае была выявлена патогенная мутация в 5-м экзоне гена *TP53* p.Q167X с аллельной нагрузкой 80%. Только у этого больного с мутацией в гене *TP53* через 3 мес. развился генерализованный рецидив заболевания, и он умер. У 3 больных сохраняется ПР заболевания при среднем сроке наблюдения 11 (от 3 до 20) месяцев.

Всем 12 больным полностью завершена терапия по протоколу «ПТЛ-2022». Из 6 больных с выявленными мутациями L265P в гене *MYD88* достижение молекулярной ремиссии при контроле по анализу СМЖ или соДНК наблюдалось после первого цикла терапии у 5 больных, после 2 курсов ХТ — у 1 больного. Только у 1 больного с мутацией в гене *TP53* из 3-й когорты развился ранний рецидив. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 90%.

В общей группе всех 54 больных ПТДВККЛ БСВ и ОВ больных лимфомой яичка составила 20 и 29% соответственно (рис. 3).

При проведении сравнительного анализа между контрольной и исследуемой группами установлено, что БСВ составила 17 и 90% ($p = 0,02$), ОВ 28 и 90% ($p = 0,0007$) соответственно (рис. 5).

При проведении анализа БСВ и ОВ в зависимости от варианта лечения БСВ составила 0, 16, 22 и 90% ($p = 0,12$) в 1, 2, 3-й контрольных и 4-й испытываемой подгруппах больных ПТДВККЛ, ОВ составила 0, 22, 43 и 90% ($p = 0,041$) соответственно (рис. 4).

Обсуждение

ПТДВККЛ составляет 1–2% от всех неходжкинских лимфом, что затрудняет проведение крупных рандомизированных исследований [27]. Опыт терапии ПТДВККЛ ограничен единичными наблюдениями, разрозненными подходами к лечению [28–30]. Поэтому ретроспективный анализ 42 из 54 случа-

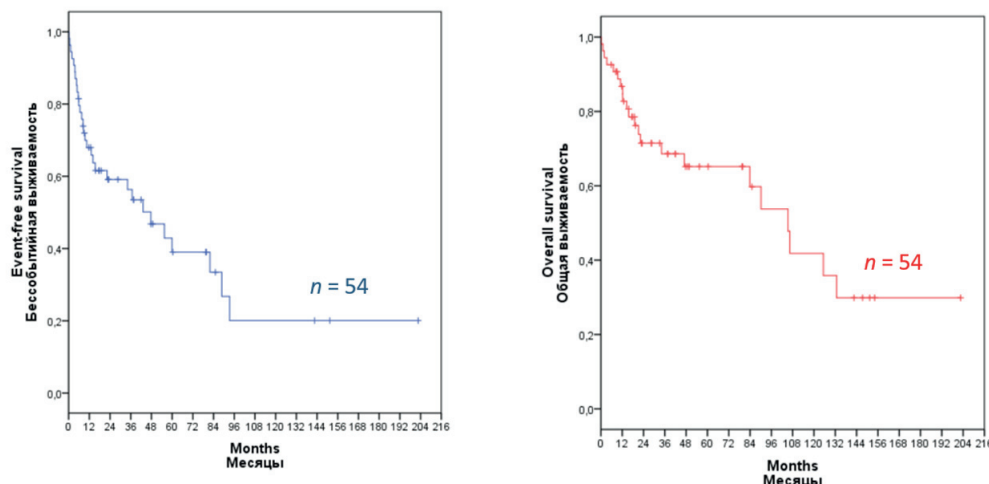


Рисунок 3. БСВ и ОВ в общей группе 54 больных ПТДВККЛ
Figure 3. EFS and OS in the total group of 54 patients with PT-DLBCL

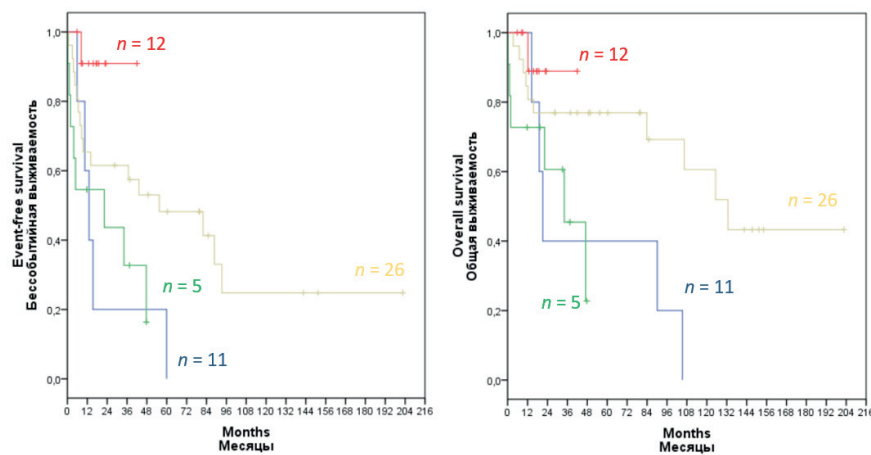


Рисунок 4. БСВ и ОВ в 4 разных по вариантам лечения подгруппах больных ПТДВККЛ
Figure 4. EFS and OS in 4 subgroups of patients with PT-DLBCL that differed in treatment options

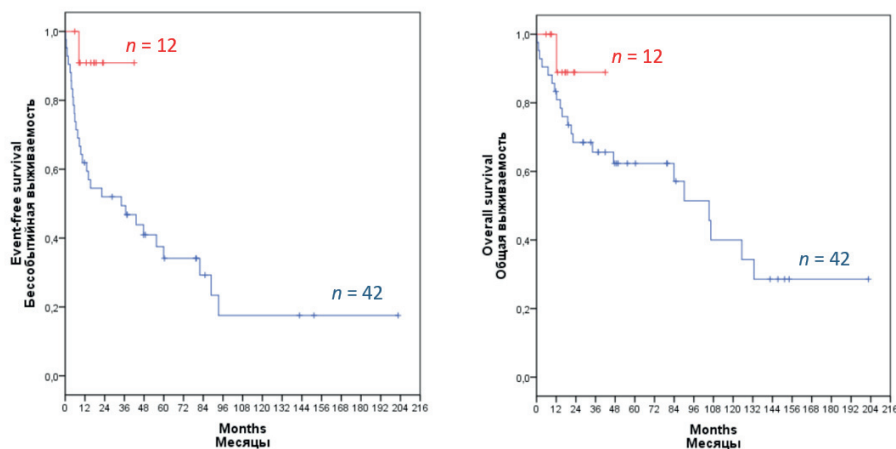


Рисунок 5. БСВ и ОВ в ретроспективной и проспективной группах больных ПТДВККЛ
Figure 5. EFS and OS in retrospective and prospective groups of patients with PT-DLBCL

ев ПТДВККЛ проводили по результатам лечения в других гематологических стационарах. Был разработан новый протокол лечения «ПТЛ-2022», целью которого было увеличение выживаемости и снижение риска поражения ЦНС. На момент публикации 12 из 54 больным проводили лечение по протоколу «ПТЛ-2022», в 10 случаях с морфологическим и молекулярно-генетическим исследованиями биоптатов опухоли, СМЖ, оценкой поражения ЦНС. Анализ показал преимущества проведения терапии по протоколу. Цензурирован 51 из 54 случаев ПТДВККЛ, что дало представление о выживаемости этой редкой группы больных.

Согласно рекомендациям ВОЗ [31], ПТДВККЛ наряду с ПДВККЛ ЦНС и первичной витреоретинальной лимфомой (ПВРЛ) были выделены в отдельную группу лимфом иммунопривилегированных органов (ИПО). Лимфомы ИПО отличаются наличием гистогематических барьеров, которые осуществляют повышенную защитную функцию и снижают эффективность стандартной ХТ [32]. Гипотетически предполагается возникновение лимфатической опухоли изначально за пределами ткани яичка с последующей

миграцией в органы со сниженным иммунным контролем — феномен «топического ускользания».

Длительное время генетические особенности ПТДВККЛ не изучали в связи с редкой встречаемостью заболевания. В последние годы предприняты попытки определить молекулярно-генетический профиль ПТДВККЛ. В работе D. Guo и соавт. [33] выполнено таргетное секвенирование 360 генов у 76 больных ПТДВККЛ. Наиболее частыми генетическими aberrациями явились мутации в генах *PIMI* (74%), *MYD88* (50%), *KMT2D* (38%), *KMT2C* (34%), *BTG2* (34%) и *TBL1XR1* (34%). Отмечено неблагоприятное прогностическое значение мутаций в гене *BTG2* при сопоставлении с другими клиническими и генетическими переменными, при которых медиана ОВ составила только 28 мес. против 65 мес. в группе с «диким» типом. Для большинства неходжкинских лимфом показано неблагоприятное значение мутаций в гене *TP53* [34]. У больных ПТДВККЛ также изучается прогностическое влияние мутаций в гене *TP53* [35, 36]. W. Zhang и соавт. [35] по результатам полноэкзомного секвенирования биоптатов опухоли 25 больных выделили 2 молекулярных подтипа ПТДВККЛ. Отличием

первого подтипа (C1) являлось наличие мутаций в гене *TP53*. Второй подтип ПТДВККЛ (C2) был ассоциирован прежде всего с мутациями генов, реализующих свойство уклонения от иммунного надзора, преимущественно *HLA-A*, *HLA-C* и *PIM1*. Сравнение двух подтипов показало, что в подтипе C2 были хуже показатели БПВ и ОВ, чем в группе C1. Учитывая небольшую выборку больных ($n = 25$), для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования. В настоящем исследовании у 49 (94%) из 52 больных ПТДВККЛ с известными данными иммуногистохимического анализа было выявлено постгерминальное происхождение опухоли. В 8 (57%) из 14 исследованных случаев была выявлена мутация в гене *MYD88*. В 6 (33%) случаях из 18 проанализированных образцов были выявлены мутации в гене *TP53*.

Несмотря на описанные известные факторы неблагоприятного прогноза, в том числе молекулярно-генетические, специфической прогностической модели, а также риск-адаптированной терапии для больных ПТДВККЛ до настоящего времени разработано не было. В большинстве ретроспективных исследований при проведении однофакторного и многофакторного анализов с целью оценки прогноза преимущественно были использованы клинические переменные (III–IV стадии заболевания по Ann Arbor, наличие В-симптомов, мультиэкстранодальное распространение, группа высокого риска по международному прогностическому индексу для ДВККЛ (IPI — international prognostic index) [37], поражение левого яичка, высокая активность сывороточной ЛДГ и использование антрациклин-содержащих программ лечения) [6, 28, 38].

Стандартом диагностики ПТДВККЛ является ОЭ с последующим морфо-иммунологическим и генетическим исследованиями [39]. Контроль терапии проводится с помощью 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и других методов визуализации, имеющих высокую частоту ложноотрицательных результатов [40]. Перспективны молекулярно-генетические методы исследования соДНК в плазме крови, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при оценке драйверных мутаций, определенных в первичном биоптате опухоли яичка [41].

Возможность проведения аналогичных исследований СМЖ актуальна для выявления скрытого поражения ЦНС при ПТДВККЛ. Как было показано в настоящем исследовании, в проспективной группе у 50% больных ПТДВККЛ была диагностирована нейролейкемия, несмотря на отсутствие повышенного цитоза по результатам цитологического исследования. В двух случаях вовлечение ЦНС было выявлено в том числе у больных с, казалось бы, исходно локальной стадией ПТДВККЛ. В контрольной группе нейролейкемия была диагностирована только у 16% больных. Однако

полученные в исследовательской группе результаты позволяют экстраполировать эти данные на общую популяцию больных ПТДВККЛ. Таким образом, примерно у половины больных ПТДВККЛ уже в дебюте заболевания можно предполагать вовлечение ЦНС.

Международные и отечественные рекомендации [8, 9] по лечению ПТДВККЛ были ограничены проведением ОЭ, облучением контралатерального яичка и ХТ по «R-СНОР»-подобным схемам. При анализе данных 42 больных ПТДВККЛ, получивших лечение по этим стандартам, отмечены низкие показатели БСВ и ОВ. Особенно низкая выживаемость отмечена в группах больных, которым не проводили ХТ или были использованы схемы ХТ без метотрексата. Таким образом, всем больным после ОЭ даже при IE стадии заболевания необходимо своевременное начало ХТ. Применение «R-СНОР» и СНОР-подобных режимов терапии без включения метотрексата улучшило результаты выживаемости больных по сравнению с той когортой, в которой не проводилось дальнейшее лечение. Однако в трети случаев констатировано рецидивирующее/рефрактерное (Р/Р) течение заболевания, и лишь у 25% больных сохранялась ПР на момент анализа данных с максимальными сроками наблюдения от 29 до 41 месяца. Использование метотрексат-содержащих программ (блоковая терапия «ДВККЛ-ЦНС-2007», «R-СНОР/R-DA-ЕРОСН» с интеграцией метотрексата) внесло вклад в повышение эффективности терапии больных ПТДВККЛ. На момент публикации данных у 46% больных сохраняется ПР заболевания при максимальных сроках наблюдения от 24 до 192 месяцев.

Редкая встречаемость ПТДВККЛ ограничивает возможность накопления репрезентативных групп больных для проведения новых протоколов лечения [42]. Средний возраст больных 60 лет и сопутствующая патология ограничивают применение интенсивной ХТ с высокими дозами метотрексата, а также высокодозной консолидации. Применение локальных вариантов терапии (хирургическое лечение или лучевая терапия) малоперспективно [6, 7]. Эффективность применения только хирургической тактики была показана в исследовании E. Zussa и соавт. [6], в котором у 41 из 353 больных после выполненной ОЭ в последующем лечение не проводилось. При сравнении результатов лечения больных без и с последующей ХТ после ОЭ медиана БПВ составила 1,0 и 5,4 года соответственно ($p = 0,0012$). В настоящем исследовании выполнение ОЭ у 5 больных, преимущественно с локальными стадиями без последующего лечения, привело к тому, что во всех случаях развился рецидив заболевания.

Применение ЛТ в качестве единственного способа лечения после ОЭ также дает неудовлетворительные результаты. S.M. Jackson и соавт. [7] проанализировали 17 больных ПТДВККЛ, из которых у 14 больных

в качестве дополнительного лечения после ОЭ была выполнена ЛТ. Только 6 больных оставались живы в ПР заболевания. В настоящей работе ЛТ в моно-режиме была использована только у 1 больного с локальной стадией ПТДВККЛ, у которого через год развился рецидив с поражением ЦНС. В дебюте заболевания люмбальная пункция больному не выполнялась. Проведение локальной ЛТ при генерализованной опухоли вообще представляется бессмысленным.

Системная ХТ является наиболее важным методом лечения ПТДВККЛ [6]. Длительное время стандартом ХТ при ПТДВККЛ считали «СНОР», «R-СНОР» и другие подобные режимы, обычно в комбинации с ОЭ и ЛТ [6, 39]. На нерегулярной основе применялось добавление высоких доз метотрексата, проведение люмбальных пункций. Хотя оптимальная комбинация неизвестна, по данным разных исследований после применения такого комбинированного подхода в первой линии терапии (ОЭ, «СНОР ± R», ЛТ) 5-летние ОВ и БПВ составили 48–60 и 35–53 %, соответственно [6]. Наиболее крупное исследование, посвященное результатам программы «R-СНОР», включало 373 больных ПТДВККЛ, преимущественно с локальной стадией заболевания. Сочетанное вовлечение ткани головного мозга было выявлено только у 11 больных (3 %), однако больным не проводили молекулярно-генетические исследования, и можно предположить большую частоту скрытого поражения ЦНС. В половине случаев (191) в качестве терапии индукции была применена программа «R-СНОР», и лишь у 45 больных были использованы более интенсивные режимы ХТ. Ауто-ТГСК с целью консолидации ремиссии была выполнена лишь 19 больным ПТДВККЛ. Профилактику поражения ЦНС посредством интратекального или системного введения метотрексата применяли только у 20 % больных. Медианы БПВ и ОВ составили 4,8 и 4 года соответственно. При медиане наблюдения 7,6 года у 195 больных (52 %) было отмечено развитие рецидива заболевания, в 15 % случаев с поражением ЦНС, в том числе в течение 10 лет после первичного установления диагноза [6]. Несмотря на большое число наблюдений, не было получено ясных ответов относительно роли локальной ЛТ, необходимости применения метотрексата, в частности с интратекальным его применением, проведения интенсивной ХТ и высокодозной консолидации.

В 2024 г. были опубликованы результаты второй фазы исследования по оценке снижения частоты рецидивов с вовлечением ЦНС при применении усиленной интратекальной терапии в сочетании с введением 2 циклов метотрексата в высоких дозах. Программа лечения включала 6 курсов ХТ по схеме «R-СНОР», 4 дозы интратекального липосомального цитарабина (50 мг) и 2 цикла метотрексата в высоких дозах. В анализ были включены 54 больных ПТДВККЛ с медианой

возраста 66 (37–79) лет. У всех больных была диагностирована I ($n = 32$) или II ($n = 22$) стадия заболевания. Кумулятивная частота прогрессии заболевания составила 6 %, однако не было ни одного случая вовлечения ЦНС. В связи с развитием токсичности не во всех случаях возможно использование метотрексата в высоких дозах после 6 курсов по программе «R-СНОР», особенно у пожилых больных. Данное исследование было ограничено больными с I и II стадиями заболевания, что в целом характеризуется более низкой частотой рецидивов по сравнению с генерализованным процессом. По результатам этой работы была представлена концепция о необходимости использования как интратекальной, так и системной профилактики рецидивов в ЦНС [5].

По данным Г.С. Тумян и соавт. [28], у 25 больных ПТДВККЛ 3-летняя БПВ составила 36 % при медиане наблюдения 14 мес., а 3-летняя ОВ — 56 % с медианой 48 мес. Всем больным проводили терапию по схеме «СНОР» с добавлением ритуксимаба в 6 случаях и интратекальной профилактикой метотрексатом у 9 больных. ЛТ была проведена 5 больным. В 55 % случаев в прогрессии или рецидиве заболевания было выявлено поражение экстранодальных зон, в том числе у 3 больных с локализацией в ЦНС по лептотомингеальному типу. На момент публикации данных от прогрессии заболевания умерли 10 больных в сроки от 5 до 60 мес.

Данных по применению более интенсивных программ ХТ и об их влиянии на частоту рецидивов, в том числе с поражением ЦНС у больных ПТДВККЛ, на сегодняшний день нет. На примере ретроспективных данных, основанных на результатах применения высокодозного протокола «ДВККЛ-ЦНС-2007», было показано увеличение эффективности по сравнению с «R-СНОР» и СНОР-подобными программами. Однако при анализе отдаленных результатов в половине случаев было отмечено развитие рецидивов заболевания, в том числе с поражением ЦНС [10].

В отличие от других вариантов иммунопривилегированных ДВККЛ, а также некоторых нодальных ДВККЛ (ABC-тип, MCD, MYD88-мутированных), при которых эффективно применяют методы таргетной (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммуномодуляторы и т.д.) и клеточной (CAR-T клеточная терапия, биспецифические антитела, алло-ТГСК) терапии, при ПТДВККЛ эти виды терапии практически не применяют.

Таким образом, анализ эффективности разных подходов к терапии больных ПТДВККЛ демонстрирует неудовлетворительные результаты выживаемости. Высокая частота Р/Р течения заболевания (до 42 %), в том числе с поражением ЦНС, диктовала необходимость разработки нового протокола для лечения больных ПТДВККЛ. С 2022 года в ФГБУ «НМИЦ

гематологии» Минздрава России был инициирован новый протокол терапии «ПТЛ-2022». В основу диагностического блока протокола «ПТЛ-2022» была включена обязательная люмбальная пункция с последующим молекулярно-генетическим исследованием (детекция мутации в гене *MYD88*, оценка В-клеточной клональности) и МПЦ СМЖ. Все больные в зависимости от возраста поделены на 3 возрастные когорты (до 55, с 55 до 65 и старше 65 лет), что дало возможность провести риск-стратифицированную терапию, что не применялось в существующих протоколах лечения ПТДВККЛ. Интеграция таргетной терапии в схемы ХТ (леналидомид, ибрутиниб), с одной стороны, должна увеличить эффективность лечения (даже в группах, где невозможно применение высоких доз метотрексата), с другой стороны, с учетом высокого проникновения через ГЭБ, способствовать терапии поражения ЦНС. За весь период наблюдения при применении протокола «ПТЛ-2022» у 12 больных ПТДВККЛ рецидив заболевания развился только у 1 больного 66 лет (исходно с мутацией в гене *TP53*). Еще у 3 больных с патогенными мутациями в гене *TP53*, после проведения протокола «ПТЛ-2022» рецидивов не отмечено (сроки наблюдения 2, 14 и 15 месяцев). У 2 (14 %) больных, получивших лечение по протоколам «ДВККЛ-ЦНС-2007» и «R-ЕРОСН/HD-МТХ», мутации в гене *TP53* были выявлены при рецидиве заболевания. Проведение лечения глофитабамом у 1 больного и алло-ТГСК у 1 больного позволило получить длительные ремиссии сроком 32 и 12 месяцев соответственно.

Проведенный анализ 26 Р/Р случаев показал, что большинство больных умерли от прогрессии опухоли, несмотря на проведение различных схем ХТ второй и последующих линий. Тактика терапии рецидива ПТДВККЛ в настоящее время не определена. Данные о проведении иммунотерапии и клеточной терапии ПТДВККЛ ограничены. Результаты собственных исследований дают основание предполагать их эффективность. В настоящей работе 2 больным с рецидивом заболевания была выполнена алло-ТГСК, что позволило достичь второй ПР, которая сохраняется при сроках наблюдения 1 и 4 года соответственно.

Применение CAR Т-клеточной терапии также является оправданным подходом к лечению больных ПТДВККЛ. В литературе есть клиническое наблюдение успешного применения клеточной терапии у больного с рецидивом ПТДВККЛ в ЦНС [42], что дает основание для ранней интеграции этой терапии, прежде всего в группе высокого риска.

Альтернативой CAR Т-клеточной терапии может служить применение биспецифических антител. По результатам этой работы использование глофитамаба у 2 больных с генерализованным рецидивом ПТДВККЛ позволило достичь длительной стойкой ремиссии заболевания. В 2024 г. на примере 3 клинических случаев была показана возможность проникновения глофитамаба через ГЭБ при лечении больных с вторичным поражением ЦНС [43]. Таким образом, применение биспецифических антител также может быть рационально и у больных ПТДВККЛ, в том числе с рецидивом в ЦНС.

Таким образом, существуют сложности в разработке эффективного протокола диагностики и лечения ПТДВККЛ. Редкая встречаемость заболевания препятствует сбору репрезентативной группы больных. Ограниченные возможности молекулярно-генетических исследований, выполнения интенсивной и высокодозной ХТ, затрудняют проведение многоцентровых исследований. Лечение по существующим протоколам показало низкую эффективность и высокий риск рецидивов, часто с поражением ЦНС. Отмечена низкая интеграция таргетной и клеточной терапии в программы лечения больных ПТДВККЛ, в отличие от нодальных и других экстранодальных форм ДВККЛ, в особенности в группе ПДВККЛ ЦНС.

Целью протокола «ПТЛ-2022» являлось устранение существующих недостатков в диагностике и лечении ПТДВККЛ. Первые результаты применения протокола «ПТЛ-2022» показали его воспроизводимость, эффективность и безопасность в разных возрастных группах больных. Учитывая небольшие сроки наблюдения, окончательные выводы делать преждевременно, но обнаружена тенденция к улучшению выживаемости по сравнению с контрольной группой больных ПТДВККЛ, получивших терапию по утвержденным рекомендациям.

Помимо общей высокой эффективности протокола «ПТЛ-2022», прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения в подгруппах больных с сочетанным поражением ЦНС и с мутацией в гене *TP53*. В перспективе рационально экстраполировать данный подход на терапию больных ультравысокого риска поражения ЦНС (ДВККЛ молочной железы, надпочечников, почек и пр.). Клинико-инструментальный контроль и молекулярно-генетическая детекция МОБ статуса позволяет рано идентифицировать резистентную группу больных ПТДВККЛ и интегрировать эффективную клеточную терапию уже на ранних этапах лечения.

Литература

1. Medina A.A., Álvaro J.L., Irene Carretero del Barriob I.L.G., et al. Primary testicular lymphoma: Clinical characteristics and oncological outcomes. *Curr Urol.* 2020;17(2):130–4. DOI: 10.1097/CU9.0000000000000137.
2. Lee Y., Yoon S.E., Cho J., et al. Real-World Data Analysis of Survival Outcomes and Central Nervous System Relapses in Testicular Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:463–74. DOI: 10.2147/CMAR.S407837.
3. Qualls D., Abramson J.S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):25–34. DOI: 10.3324/haematol.2018.195834.
4. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология.* 2024;69(3):368–83. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
5. Ferreri J.M., Stathis A., Botto B., et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(6):1541–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011251.
6. Zucca E., Conconi A., Mughal T.I., et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):20–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.141.
7. Jackson S.M., Montessori G.A. Malignant lymphoma of the testis: review of 17 cases in British Columbia with survival related tp pathological subclassification. *J Urol.* 1980;123(6):881–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56175-3.
8. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol.* 2025;3.
9. Паровичникова Е.Н., Поддубная И.В., Левковский О.В. и др. Агрессивные не-фолликулярные лимфомы — диффузная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны. Клинические рекомендации. 2024.
10. Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Барях Е.А. и др. Опыт применения высокодозной химиотерапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением яичка. *Терапевтический архив.* 2014;7:59–67.
11. Liu Y., Zhang Q., Lv F., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP (R2-CHOP) in the treatment of newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a prospective phase II clinical trial. *Blood Cancer J.* 2025;15(24):3–6. DOI: 10.1038/s41408-025-01229-5.
12. Johnson P.W.M., Balasubramanian S., Hodgkinson B., et al. Clinical impact of ibrutinib plus R-CHOP in untreated DLBCL coexpressing BCL2 and MYC in the phase 3 PHOENIX trial. *Blood Adv.* 2023;7(10):2008–17. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009389.
13. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893.
14. Chavez J.C., Dickinson M., Munoz J., et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood.* 2025;145(20):2303–11. DOI: 10.1182/blood.2024027347.
15. Farooq U., Meerten T. Van, Reagan P.M., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
16. Gerhard G.M., Keudell G. Von. Bispecific antibody therapy for lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2025;37(4):101598. DOI: 10.1016/j.beha.2025.101598.
17. 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.

References

1. Medina A.A., Álvaro J.L., Irene Carretero del Barriob I.L.G., et al. Primary testicular lymphoma: Clinical characteristics and oncological outcomes. *Curr Urol.* 2020;17(2):130–4. DOI: 0.1097/CU9.0000000000000137.
2. Lee Y., Yoon S.E., Cho J., et al. Real-World Data Analysis of Survival Outcomes and Central Nervous System Relapses in Testicular Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:463–74. DOI: 10.2147/CMAR.S407837.
3. Qualls D., Abramson J.S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):25–34. DOI: 10.3324/haematol.2018.195834.
4. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., et al. Biopsy-free diagnostics of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2024;69(3):368–83 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
5. Ferreri J.M., Stathis A., Botto B., et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(6):1541–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011251.
6. Zucca E., Conconi A., Mughal T.I., et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):20–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.141.
7. Jackson S.M., Montessori G.A. Malignant lymphoma of the testis: review of 17 cases in British Columbia with survival related tp pathological subclassification. *J Urol.* 1980;123(6):881–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56175-3.
8. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol.* 2025;3.
9. Parovichnikova E.N., Poddubnaya I.V., Levkoskiy O.V., et al. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with c-MYC and BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, gray zone mediastinal lymphoma. *Clinical guidelines.* 2024 (In Russian).
10. Nesterova E.S., Mangasarova Ya.K., Baryakh E.A., et al. Experience with high-dose chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;7:59–67 (In Russian).
11. Liu Y., Zhang Q., Lv F., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP (R2-CHOP) in the treatment of newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a prospective phase II clinical trial. *Blood Cancer J.* 2025;15(24):3–6. DOI: 10.1038/s41408-025-01229-5.
12. Johnson P.W.M., Balasubramanian S., Hodgkinson B., et al. Clinical impact of ibrutinib plus R-CHOP in untreated DLBCL coexpressing BCL2 and MYC in the phase 3 PHOENIX trial. *Blood Adv.* 2023;7(10):2008–17. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009389.
13. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893.
14. Chavez J.C., Dickinson M., Munoz J., et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood.* 2025;145(20):2303–11. DOI: 10.1182/blood.2024027347.
15. Farooq U., Meerten T. Van, Reagan P.M., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
16. Gerhard G.M., Keudell G. Von. Bispecific antibody therapy for lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2025;37(4):101598. DOI: 10.1016/j.beha.2025.101598.
17. 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.

18. Conroy T., Hammel P., Hebban M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
19. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023;7(1):32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
20. Houillier C., Choquet S. CAR T-cell Therapy for Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:1521–9. DOI: 10.1007/s11912-024-01609-3.
21. Aquilanti E., Herrity E., Nayak L. Novel Therapies for Primary Central Nervous System Lymphomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024;24(12):621–9. DOI: 10.1007/s11910-024-01376-5.
22. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system : biologic rationale for targeted therapy. *Haematologica.* 2024;(February):388–400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
23. Roemeling C. Von, Ferreri A.J.M., Soussain C., et al. Targets and treatments in primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(8):1055–67. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342560.
24. King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020;476:647–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02698-3.
25. 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.
26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860–1.
27. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014;123(4):486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
28. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология.* 2008;1(3):206–10.
29. Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология.* 2012;1:88–93.
30. Лелявин К.Б., Тараненко А.В., Брюханов В.Г. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка. Клиническая лекция и наблюдение из практики. *ACTA Biomed Sci.* 2023;8(5):81–91. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.8.
31. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;(May). DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
32. Wang L., Guo M., Hou S. Advances in primary large B-cell lymphoma of. *Front Immunol.* 2025;1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1533444.
33. Guo D., Hong L. The Mutation of BTG2 Gene Predicts a Poor Outcome in Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J of Inflammation Res.* 2022;15:1757–69. DOI: 10.2147/JIR.S341355.
34. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood.* 2012;119(16):3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
35. Zhang J., Zhang Y., Luo C. Clinical, Pathological and Immunohistochemical Characteristics of Patients with Primary Testicular Lymphoma Undergoing Orchiectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Esp Urol.* 2024;77(5):505–16. DOI: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.70.
36. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
18. Conroy T., Hammel P., Hebban M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
19. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023;7(1):32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
20. Houillier C., Choquet S. CAR T-cell Therapy for Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:1521–9. DOI: 10.1007/s11912-024-01609-3.
21. Aquilanti E., Herrity E., Nayak L. Novel Therapies for Primary Central Nervous System Lymphomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024;24(12):621–9. DOI: 10.1007/s11910-024-01376-5.
22. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system: biologic rationale for targeted therapy. *Haematologica.* 2024;(February):388–400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
23. Roemeling C. Von, Ferreri A.J.M., Soussain C., et al. Targets and treatments in primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(8):1055–67. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342560.
24. King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020;476:647–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02698-3.
25. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Hematology and Transfusiology.* 2019;64(4):447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860–1.
27. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014;123(4):486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
28. Tumyan G.S., Sorokin E.N., Kovrigin A.M., et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary localization in the testicle. *Klinicheskaya oncogematologiya.* 2008;1(3):206–10 (In Russian).
29. Sotnikova O.P., Sorokin E.N., Poddubnaya I.V. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the testicle. *Oncourology.* 2012;1:88–93 (In Russian).
30. Lelyavin K.B., Taranenko A.V., Bryukhanov V.G. Diffuse large B-cell lymphoma of the testis. Clinical lecture and observation from practice. *ACTA Biomed Sci.* 2023;8(5):81–91 (In Russian). DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.8.
31. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;(May). DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
32. Wang L., Guo M., Hou S. Advances in primary large B-cell lymphoma of. *Front Immunol.* 2025;1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1533444.
33. Guo D., Hong L. The Mutation of BTG2 Gene Predicts a Poor Outcome in Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J of Inflammation Res.* 2022;15:1757–69. DOI: 10.2147/JIR.S341355.
34. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood.* 2012;119(16):3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
35. Zhang J., Zhang Y., Luo C. Clinical, Pathological and Immunohistochemical Characteristics of Patients with Primary Testicular Lymphoma Undergoing Orchiectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Esp Urol.* 2024;77(5):505–16. DOI: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.70.
36. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.

37. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project Shipp M.A. A Predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329:987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
38. Yang S., Chang W., Zhang B., et al. What factors are associated with the prognosis of primary testicular diffuse large B - cell lymphoma? A study based on the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):10269–78. DOI: 10.1007/s00432-023-04907-8.
39. Ma R.Z., Tian L., Tao L.Y., et al. The survival and prognostic factors of primary testicular lymphoma: two decade single center experience. *Asian J Androl.* 2018;20:615–20. DOI: 10.4103/aja.aja.
40. Ansell S.M., Armitage J.O. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *JMCP.* 2012;87(6):571–80. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.006.
41. Zhong Y., Tan G., Plattel W.J., et al. Detection of Cell Free Tumor DNA in Plasma of Patients with Large B-Cell Lymphoma of the Sanctuary Sites By Digital Droplet PCR. *Blood.* 2022;140:9516–7. DOI: 10.1182/blood-2022-166357.
42. Ping N., Qu C., Bay L. Successful chimeric antigen receptor T cell therapy in a case of primary testicular diffuse large-B- cell lymphoma with central nervous system progression. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(11):2814–6.
43. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024, 25;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.

Информация об авторах

Королева Дарья Александровна*, 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>

Звонков Евгений Евгеньевич, 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>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Щецова Ольга Олеговна, 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: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

37. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project Shipp M.A. A Predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329:987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
38. Yang S., Chang W., Zhang B., et al. What factors are associated with the prognosis of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma? A study based on the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):10269–78. DOI: 10.1007/s00432-023-04907-8.
39. Ma R.Z., Tian L., Tao L.Y., et al. The survival and prognostic factors of primary testicular lymphoma: two decade single center experience. *Asian J Androl.* 2018;20:615–20. DOI: 10.4103/aja.aja.
40. Ansell S.M., Armitage J.O. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *JMCP.* 2012;87(6):571–80. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.006.
41. Zhong Y., Tan G., Plattel W.J., et al. Detection of Cell Free Tumor DNA in Plasma of Patients with Large B-Cell Lymphoma of the Sanctuary Sites By Digital Droplet PCR. *Blood.* 2022;140:9516–7. DOI: 10.1182/blood-2022-166357.
42. Ping N., Qu C., Bay L. Successful chimeric antigen receptor T cell therapy in a case of primary testicular diffuse large-B- cell lymphoma with central nervous system progression. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(11):2814–6.
43. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024, 25;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.

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>

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>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Olga O. Shchetsova, 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: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Бадмажапова Дарима Сэмуковна, 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: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Габеева Нелли Георгиевна, 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>

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии гемобластозов № 2 ГБУЗ Московский клинический центр имени А.С. Логонова ДЗ г. Москвы,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Гительзон Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nesterova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

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

Елена Евгеньевна Никулина, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Darima S. Badmazhapova, 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: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

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>

Andrey V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of hemoblastoses No. 2, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, Department of Health of Moscow,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Ekaterina S. Gitelzon, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nesterova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

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>

Elena E. Nikulina, Research associate, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим 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>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

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

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center of Hematology, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), corresponding member RAS, CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 06 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025