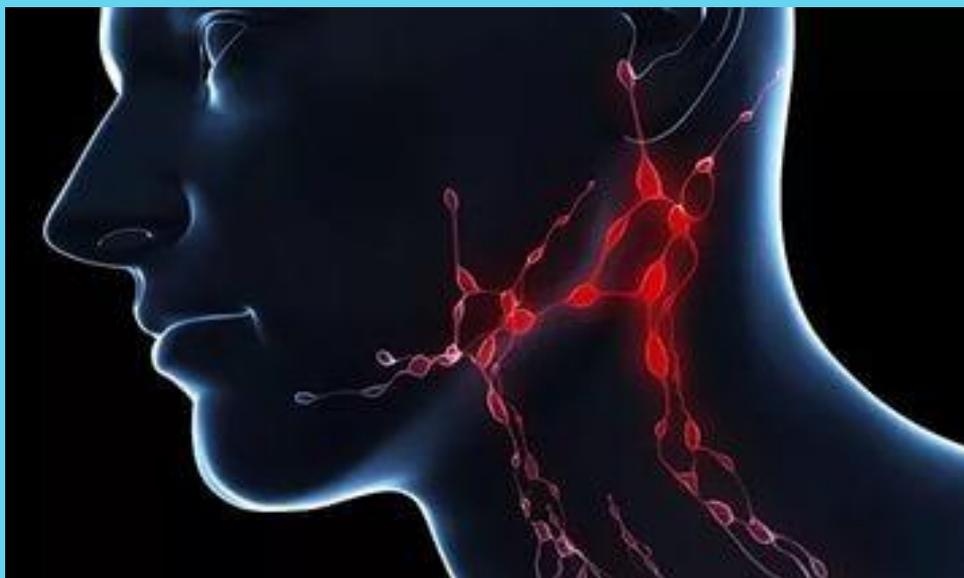




Запорожский государственный медицинский университет  
Кафедра внутренних болезней 3

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Самура Б.Б. к.мед.н., доцент  
Черная И.В. к.мед.н., доцент

# СТАНДАРТНЕ ЛІКУВАННЯ ІНДОЛЕНТНИХ НЕГОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

- ▶ Комбінована імуно- та хіміотерапія,
- ▶ Додавання ритуксимабу до хіміотерапії покращує загальну виживаність,
- ▶ Ритуксимаб у поєднанні з хіміотерапією - найбільш ефективне лікування при рецидивах
- ▶ Інтенсивна хіміотерапія підвищує виживаність без прогресування, але не впливає на загальну виживаність.

# 1-А ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ІНДОЛЕНТНИХ НГЛ І ЛІМФОМ З КЛІТИН МАНТІЙНОЇ ЗОНИ

- ▶ Рандомізовано **549** пацієнтів: неліковані лімфоми з клітин мантійної зони або індолентні В-НГЛ

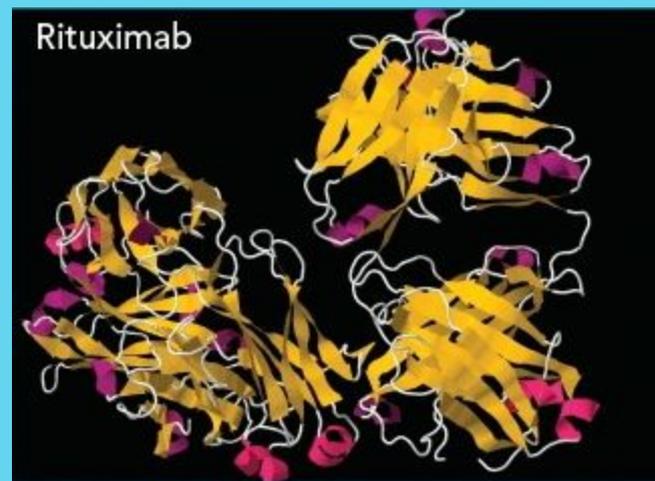
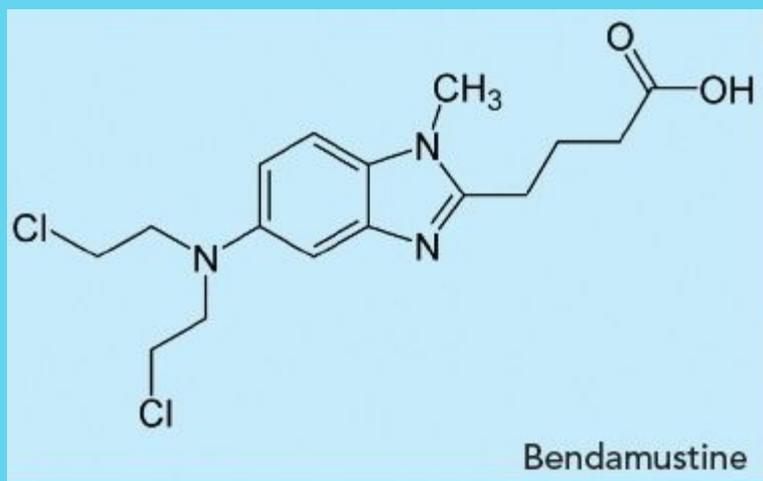
Схеми лікування:

- ▶ BR: Бендамустин 90 мг/кв.м в 1 і 2 день +  
Ритуксимаб 375 мг/кв.м в 1 день кожні 28 днів,

- ▶ R-CHOP-21

6 курсів ПХТ (BR або R-CHOP-21)

# РИБОМУСТИН+РИТУКСИМАБ

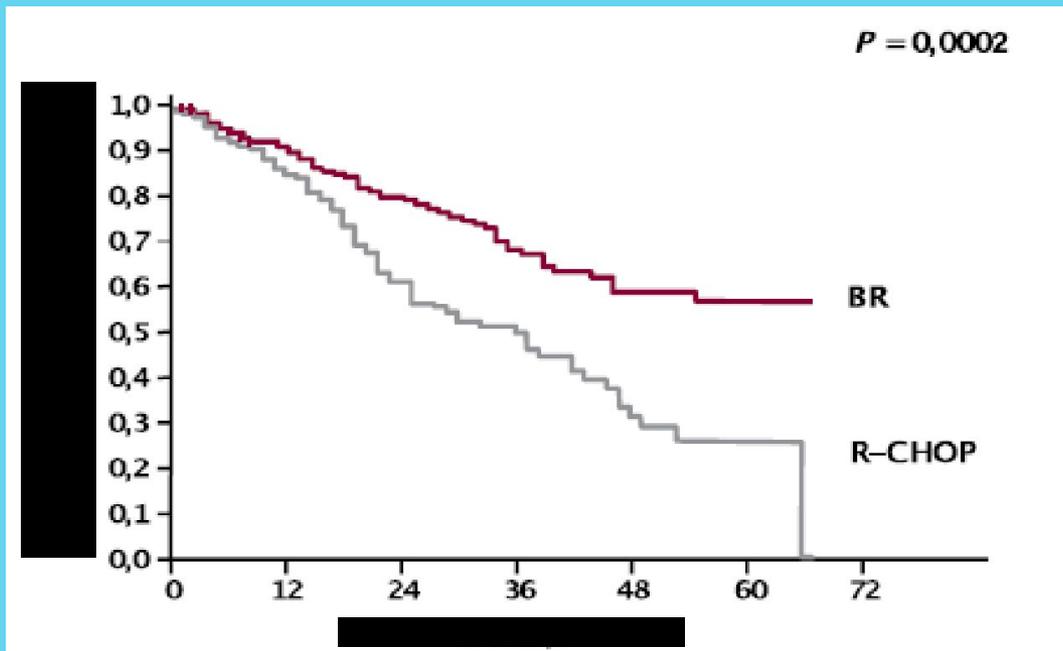


# BR VS R-CHOP: ЧАСТОТА ВІДПОВІДЕЙ, %

Відповідь на лікування оцінено у **513** пацієнтів.

Медіана спостереження - **32** міс.

| Показники                   | BR<br>(n = 260) | R-CHOP<br>(n = 253) | p      |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|--------|
| Повна відповідь, %          | 40,1            | 30,8                | 0,0323 |
| Всі відповіді, %            | 93,8            | 93,5                |        |
| Летальні результати, n      | 26              | 27                  |        |
| Виконано<br>6 циклів ПХТ, % | 86              | 86                  |        |



Медіана тривалості  
спостереження – **34 міс.**

Медіана виживаності:

**BR: 54,9 міс.**

**R-CHOP: 34,8 міс.**

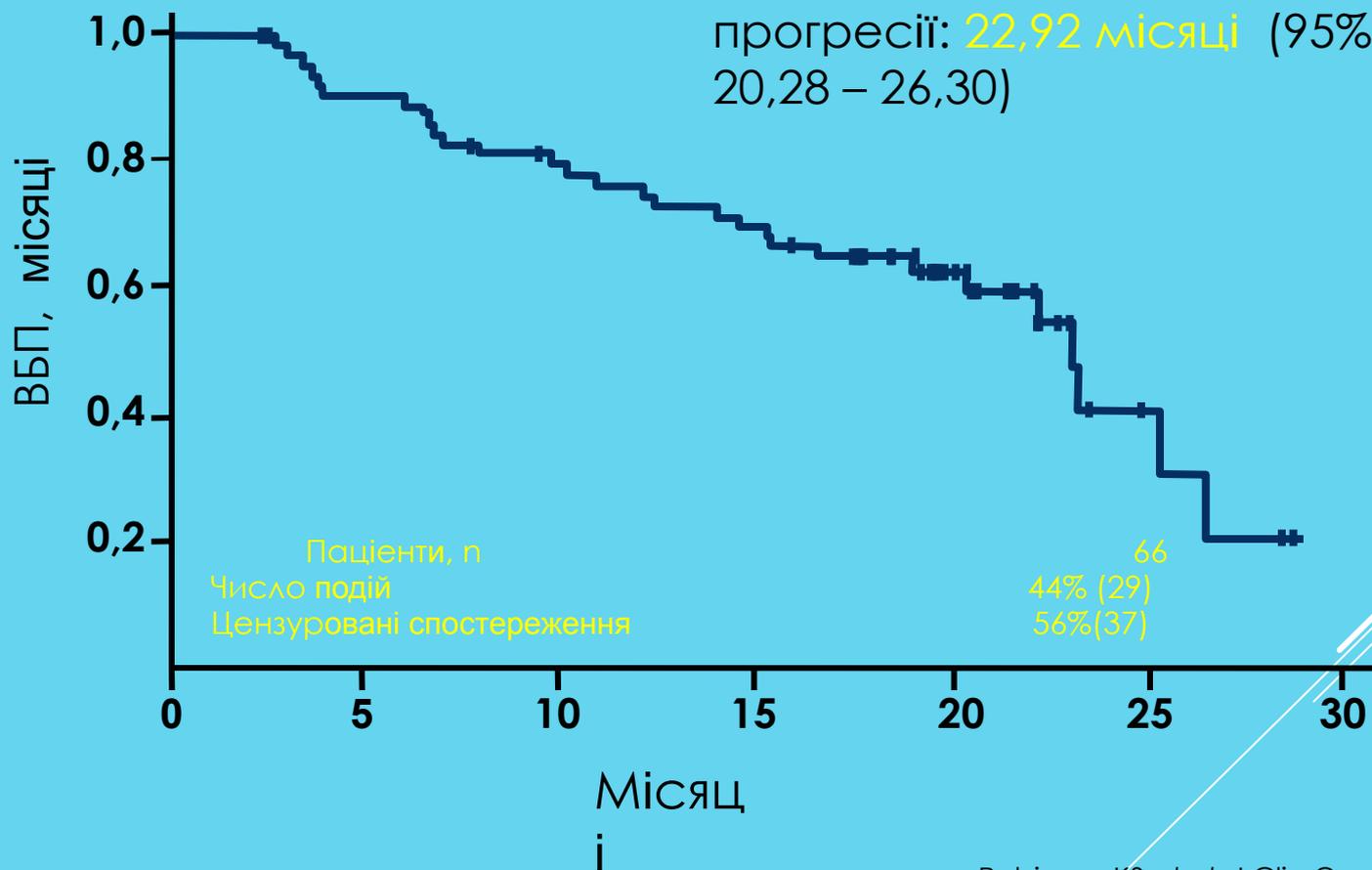
(95% ДІ 0,43 – 0,76)

BR НА 20 МІСЯЦІВ БІЛЬШЕ, НІЖ  
R-CHOP

# БЕНДАМУСТИН + РИТУКСИМАБ У ДРУГІЙ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ НГЛ: ВИЖИВАНІСТЬ БЕЗ ПРОГРЕСІЇ

Медіана спостереження – 34 місяці.

Медіана виживаності без прогресії: 22,92 місяці (95% ДІ 20,28 – 26,30)



# BR VS R-CHOP: ПРОФІЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТІ

| Побічні ефекти              | B-R<br>(n = 260) | R-CHOP<br>(n = 253) | P        |
|-----------------------------|------------------|---------------------|----------|
| Нейтропенія 3 або 4 ст., %  | 10,7             | 46,5                | < 0,0001 |
| Лейкопенія 3 і 4 степені, % | 12,1             | 38,2                | < 0,0001 |
| Застосування Г-КСФ, %       | 4                | 20,0                | < 0,0001 |
| Алопеція, %                 | 15 (1 ст.)       | 62                  |          |
| Інфекції, %                 | 36,5             | 47,8                | 0,0403   |
| Стоматит, n                 | 16               | 47                  | < 0,0001 |
| Шкірний висип, n            | 42               | 23                  | 0,0122   |

# МОНОТЕРАПІЯ РИБОМУСТИНОМ РЕЦИДИВІВ І РЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ІНГЛ

- ▶ Ефективна у раніше лікованих пацієнтів з НГЛ низького ступеня злоякісності, частота ремісій висока, навіть після декількох ліній попередньої терапії<sup>1-3</sup>,
- ▶ Ремісії досягаються навіть у пацієнтів, резистентних до хіміотерапії з включенням алкілюючих препаратів<sup>1-3</sup>,
- ▶ Прийнятний профіль переносимості у пацієнтів, що раніше отримали кілька ліній терапії<sup>1-3</sup>,
- ▶ Гематологічні побічні ефекти можуть вимагати зменшення дози.

1. Friedberg JW *et al.* J Clin Oncol 2008;26:204–10

2. Kahl B *et al.* Cancer 2009;116:106–14

3. Cheson BD *et al.* Blood 2009;114:Abs 2681 и стендовый доклад

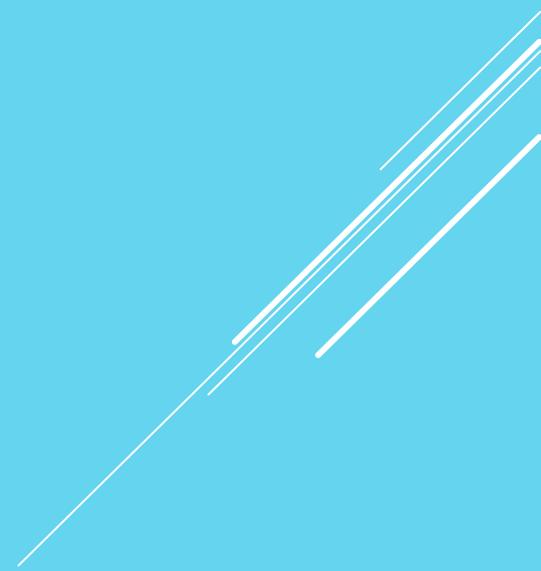
# ПІДСУМОК

## Схема BR

- менш токсична та більш ефективна, чим альтернатива R-CHOP в 1-й лінії лікування іНГЛ<sup>4</sup>
- прийнятний профіль переносимості<sup>1-3</sup>

1. Friedberg JW et al. JCO 2008;26:204–10
2. Kahl B et al. Cancer 2009;116:106–14
3. Cheson BD et al. Blood 2009;114:Abs 2681
4. Rummel MJ et al. Blood 2009;114:Abs 405

# ИНТЕНСИФИКАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В – КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ



# ОБЩИЕ ДАННЫЕ

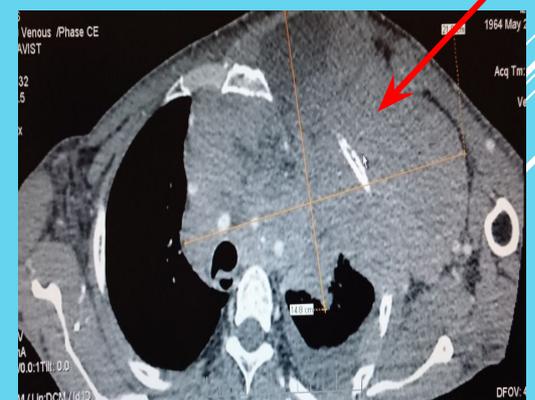
- ▶ Источник - тимические В- клетки
- ▶ 2-4% от НХЛ
- ▶ 46-78% случаев – 3-4 декада жизни
- ▶ Преобладание женщин в структуре (2:1)
- ▶ CD19, CD20, CD22, CD79а, CD23, IRF/MUM1. Слабо «+» CD30+ в >80% случаев
- ▶ Часто «bulky» в переднем верхнем средостении
- ▶ Вовлечение смежных структур (легкие, плевра, перикард, грудная стенка)
- ▶ При прогрессии вовлекаются экстранодальные зоны (почки, надпочечники, яичники, ЦНС)

# ПМБКЛ В СТРУКТУРЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА. ТИПИЧНАЯ МОДЕЛЬ ПАЦИЕНТА НА ЭТАПЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

**Пациент И., 51 год**

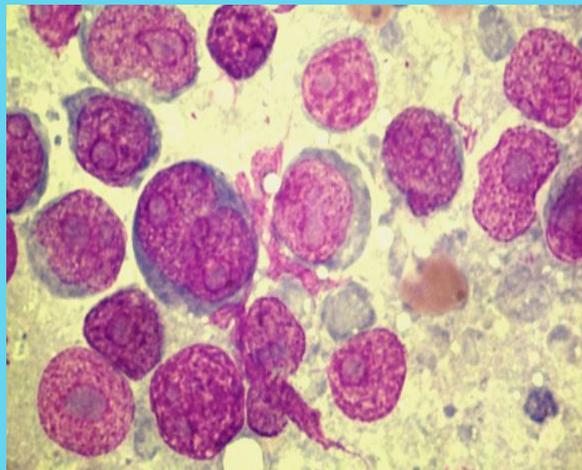
22 см опухоль переднее, среднее и заднее средостение, с прорастанием в:

- Верхнюю доля левого легкого,
- Мягкие ткани плечевого пояса и шеи
- Щитовидную железу
- Переднюю грудную стенку и левую аксиллярную зону
- Прорастание и перелом левой ключицы и грудины.
- Поражение обоих надпочечников и поджелудочной железы
- Очаги в обеих почках и правом легком

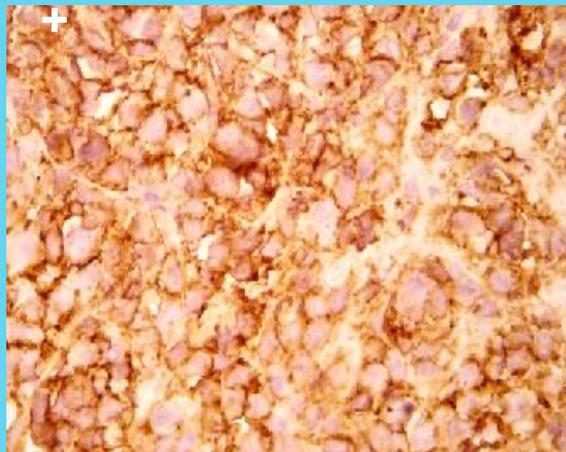


- Торакотомия с биопсией опухоли
- Отпечаток – цитологическое исследование
- Биоптат – гистологические исследование

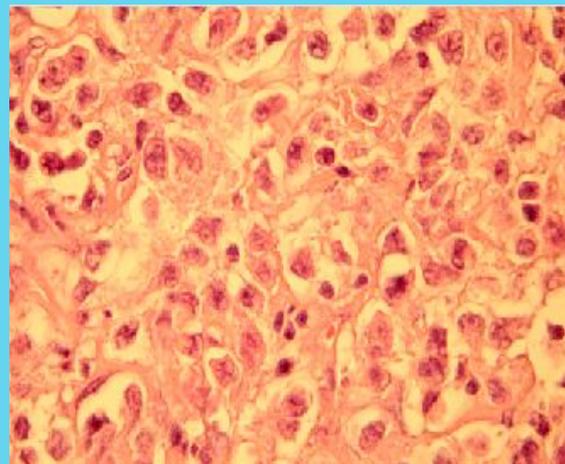
Цитология отпечатка биоптата



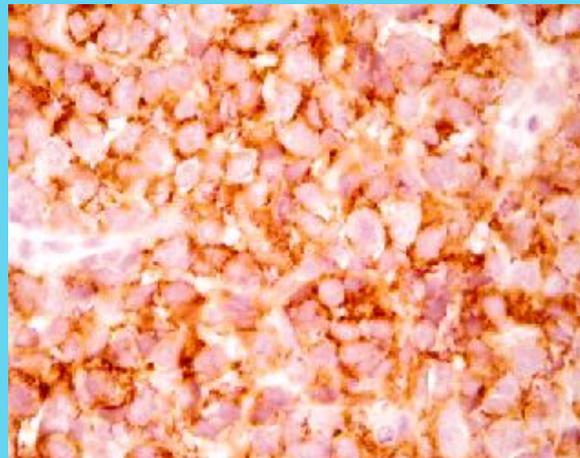
CD20



Склерозирующая крупноклеточная лимфома



CD30+



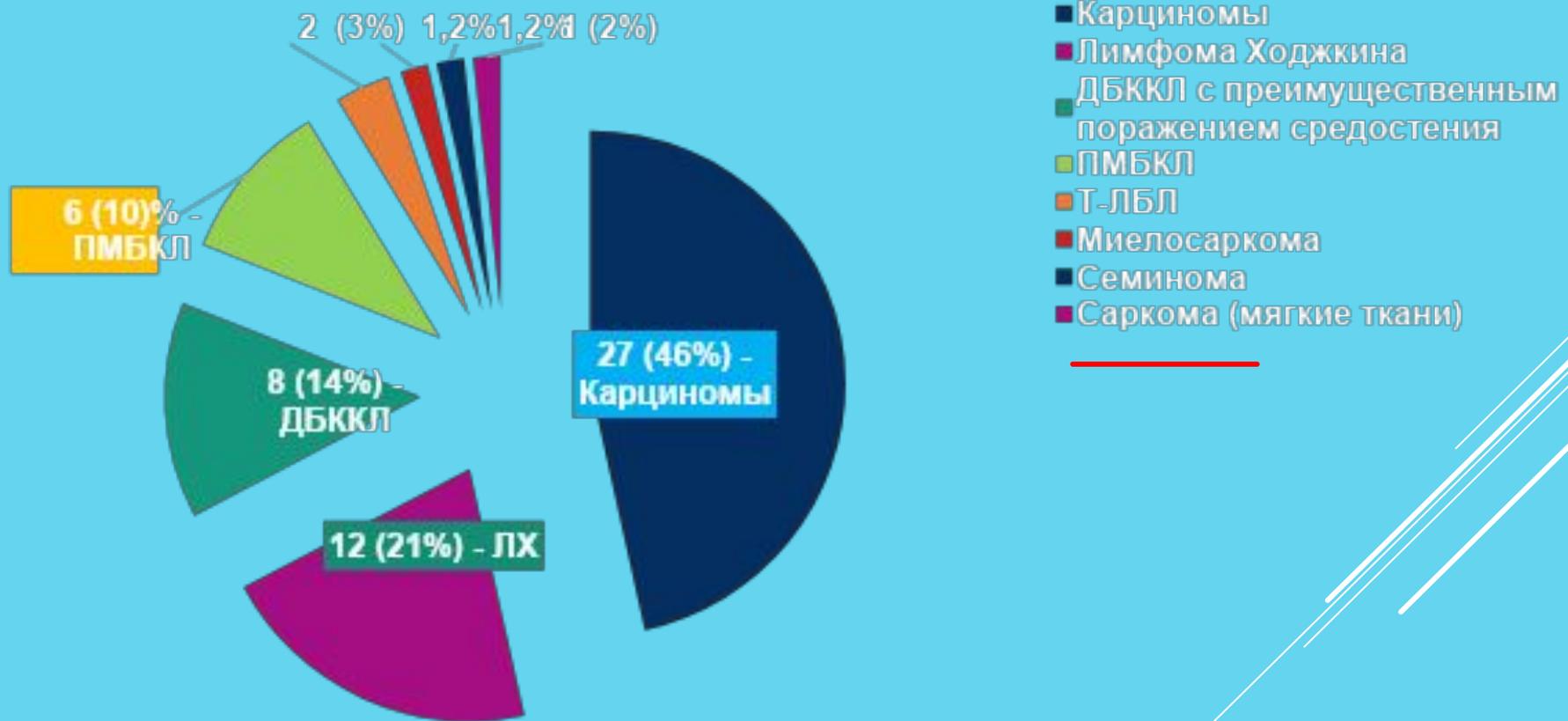
Данные, определяющие перевод в гематологическое отделение

ИГХ-верификация

# БОЛЬНЫЕ С «BULKY» В СРЕДОСТЕНИИ – РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НА НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

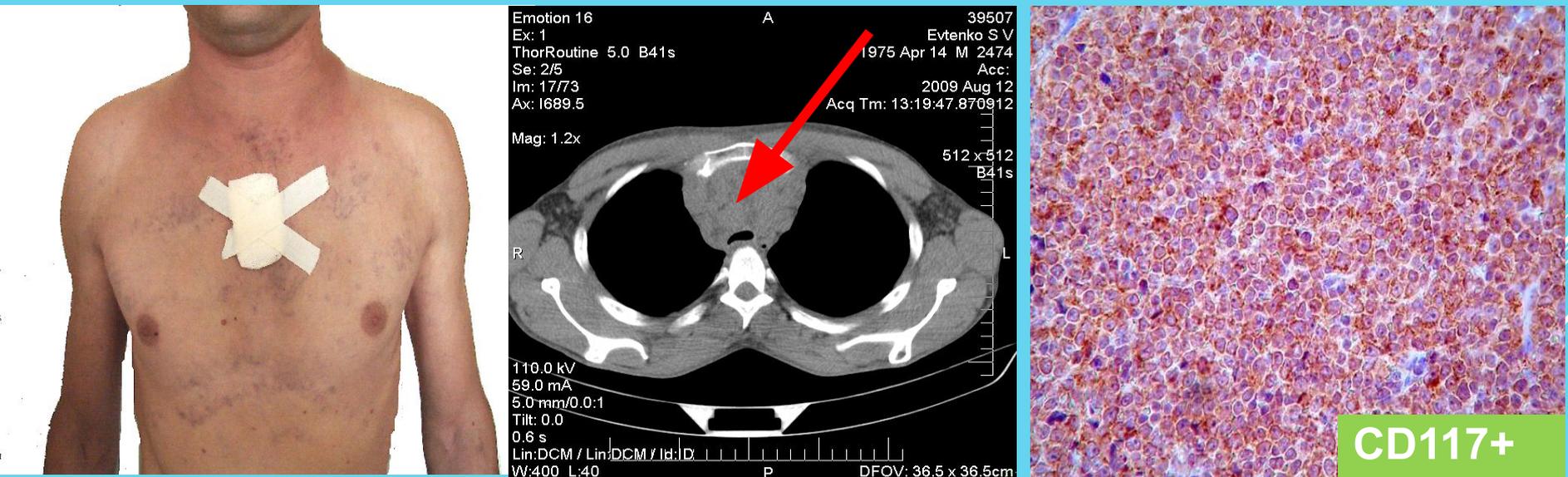
• Интервал времени – 1,5 года

54 случая: опухоль >10 см ±  
инфильтрация в смежные структуры



# Лимфома. Пациент 34 лет

- ▶ Синдром верхней полой вены.
- ▶ КТ органов грудной клетки – в переднем верхнем средостении **опухолевый конгломерат 8 x 8 x 16 см** в структуре которого расположены легочные артерии, восходящий отдел и дуга грудной аорты, а так же компремированные брахиоцефальные сосуды.



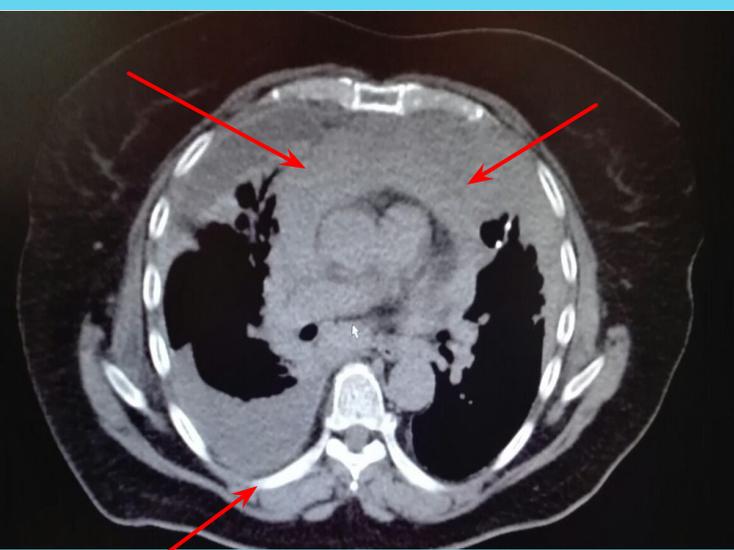
CD117, CD68, TdT, CD15 и миелопероксидаза. Ki-67 – 90%.

Терапия – протокол лечения острого миелобластного лейкоза.

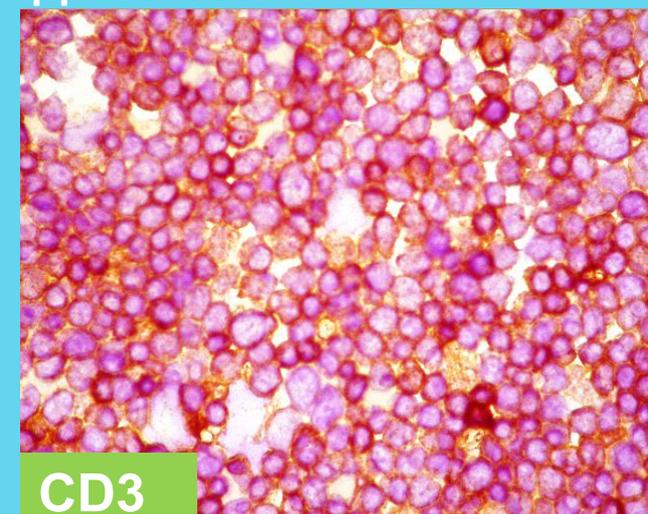
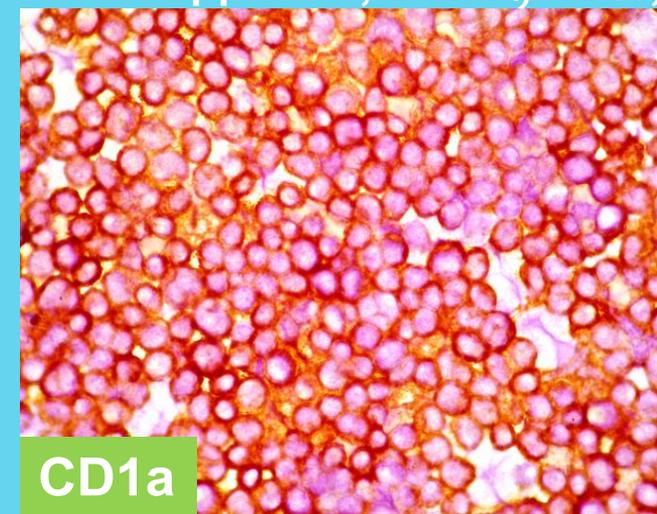
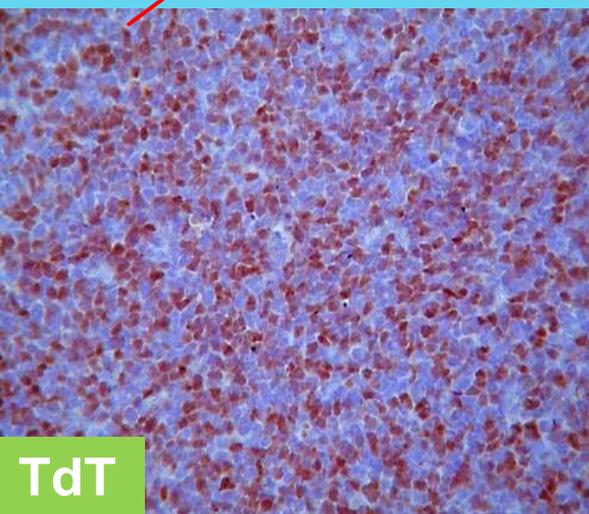
# T-ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА (БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА) - TdT+; CD45RO+; СЛАБАЯ CD3+

Пациентка Д., 65 лет

28.01.2015:



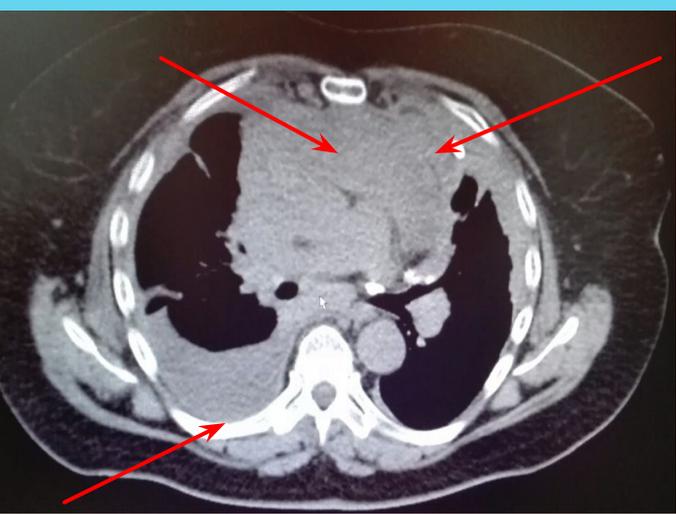
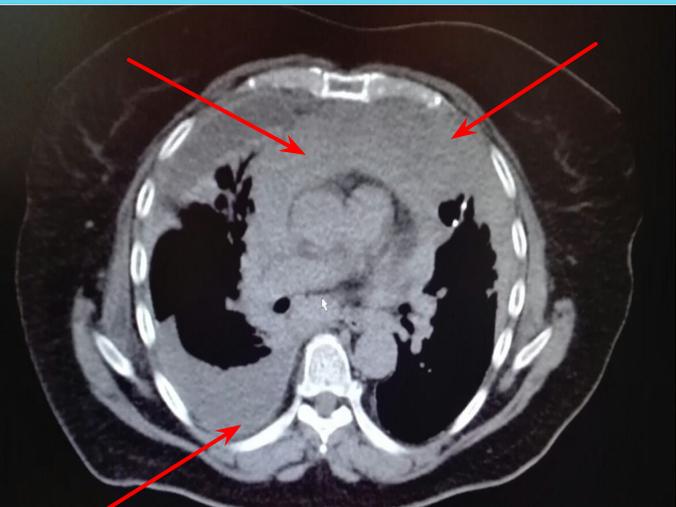
- Конгломерат во всех во всех этажах средостения
- Инвазия в перикард и плевру с обеих сторон
- Сдавление бронхов
- Выпот справа + ателектаз
- Креатинин 564 мкмоль/л
- КФ 4,8 мл/мин
- ЛДГ 1883 Е/л
- Калий 6,5 ммоль/л
- ДН II-III, Sat O<sub>2</sub> 80%, ЧД= 26-30 в мин



Иммуноцитохимия.  
Цитоспиновые препараты плевральной жидкости

# T-ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА (БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА) - TDT+; CD45RO+; СЛАБАЯ CD3+

28.01.2015: до терапии



I фаза индукции:

4 введения:

Рубомицин 40-60 мг  
+ винкристин 2 мг,  
преднизолон

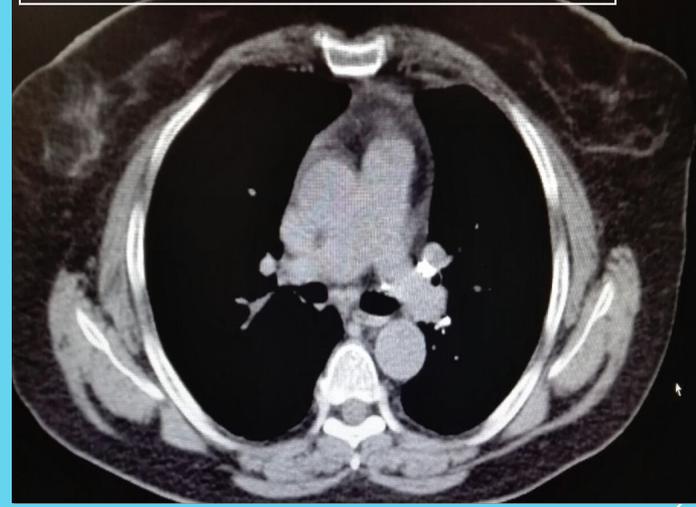


РЕМИССИЯ

RCVD x 8:

- рубомицин 60мг
- циклофосфан 800мг
- винбластин 10 мг
- дексаметазон 20 мг

15.04.2015: полная ремиссия



# ПМБКЛ. ПОПУЛЯЦИЯ В ПЕРИОД 10.2003 – 04.2015 ( N=59)

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Пол</b>                           | <b>Мужчины 25 (42%)<br/>Женщины 34 (58%)</b> |
| <b>Возраст (медиана)</b>             | <b>32 (20 - 76)</b>                          |
| <b>Старше 60 лет</b>                 | <b>4 (7%)</b>                                |
| <b>Опухоль &gt; 10 см</b>            | <b>50 (85%)</b>                              |
| <b>Инфильтрация смежных структур</b> | <b>47(80%)</b>                               |
| <b>Стадии</b>                        | <b>I-II – 40(68%)<br/>III-IV – 19(32%)</b>   |
| <b>ЛДГ &gt; N</b>                    | <b>46 (78%)</b>                              |
| <b>R-CHOD (8)-R-EDHAP</b>            | <b>23 (39%)</b>                              |
| <b>R-CHOP-21, R-EDHAP</b>            | <b>11 (19%)</b>                              |
| <b>R-CHOP-21</b>                     | <b>19 (32%)</b>                              |
| <b>R-DA-EPOCH</b>                    | <b>6 (10%)</b>                               |

# R-CHOD (8) – R-EDHAP – увеличение дозо-интенсивности + применение программы II линии в терапии первой линии

## Первый блок R- CHOD (8):

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 0 день;
- **Циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 8 дни**
- **Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 8 дни**
- Винкристин 2 мг в/в 1 и 8 дни
- Дексаметазон 20 мг внутрь\* 1 - 14 дни

Второй блок R-CHOD (8) начинается на 28 день цикла

На 56 день цикла начинается первый блок R - EDHAP:

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 0 день
- **Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 24 час 1-4 дни**
- **Этопозид 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 1- 4 дни**
- **Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап в течение 2 час 5 день**
- Дексаметазон 40 мг в/в 1-4 дни

Второй блок R- EDHAP начинается на 84 день лечения

\* Доза дексаметазона в R-CHOD (8) может быть редуцирована до 16 мг в/в

# ПМБКЛ. Отсутствие общего стандарта, но некоторые принципиальные предложения

**Table 4.** Rituximab-based immunochemotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma

| Regimen, study   | n of patients | RT <sup>b</sup> | 3-yr FFP/EFS <sup>a</sup> | 3 yr OS <sup>a</sup> |
|--|---------------|-----------------|---------------------------|----------------------|
| <b>R-CHOP-21</b>   |               |                 |                           |                      |
| R-CHOP, Novoselac et al. (2007) [37] (initial abstract, 2004)  | 10            | ++              | 100%                      | 100%                 |
| R-CHOP, Vassilakopoulos et al. (2005) [38] (abstract, initial report)  | 15            | +++             | 100%                      | 93%                  |
| R-CHOP, Savage et al. (2006) [7]   | 18            | ++              | NG                        | 82%                  |
| R-CHOP, Ahn et al. (2010) [39]   | 21            | ++              | 79%                       | 83%                  |
| R-CHO(E)P, Trneny et al. (2008) [40] and Rieger et al. (2011) [41], aaIPI ≤ 1; R-CHO(E)P, 43%; R-MACOP-B, 7% | 44            | ++              | 78%                       | 89%                  |
| R-CHOP, Vassilakopoulos et al. (2010) (present study)  | 76            | ++              | 81%                       | 89%                  |
| <b>More aggressive regimens</b>  |               |                 |                           |                      |
| da-EPOCH-R, Dunleavy et al. (2005) [48] and Dunleavy et al. (2008) [49] (abstract)                           | 40            | -/+             | 93%                       | 100%                 |
| R-C <sub>1000</sub> HOP-14 × 4 plus ICE × 3, Moskowitz et al. (2010) [46] (abstract)                         | 54            | no              | 78% <sup>c</sup>          | 88% <sup>c</sup>     |
| R-CHOP-14, Schneider et al. (2010) [47] (abstract)   | 23            | +++             | 91%                       | 96%                  |
| R-VACOP-B, Avigdor et al. (2007) [44] (abstract)   | 21            | no              | 84%                       | ~96%                 |
| R-MACOP-B, Zinzani et al. (2009) [43]  | 45            | ++              | 84%                       | 80%                  |

Shown are results of published studies (abstracts or full papers) with R-CHOP or more intensive regimens and variable use of RT.

<sup>a</sup>Survival curves generally reach a plateau phase within 2 years.

<sup>b</sup>RT given to: -/+, <10%; +, 10%–50%; ++, 50%–75%; +++, >75% of patients.

<sup>c</sup>At 4 years.

Abbreviations: aaIPI, age-adjusted International Prognostic Index; CHOEP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, and prednisone; da-EPOCH-R, dose-adjusted etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and prednisone plus rituximab; EFS, event-free survival; FFP, freedom from progression; ICE, ifosfamide, carboplatin, and etoposide; MACOP-B, methotrexate, cytarabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin; NG, not given; OS, overall survival; R-CHOEP, rituximab plus CHOEP; R-CHOP, rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; R-MACOP-B, rituximab plus MACOP-B; RT, radiotherapy; R-VACOP-B, rituximab plus etoposide, cytarabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin.

# РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ NCCN

NCCN

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2016 Diffuse Large B-Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[NHL Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

- Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) can be defined as a clinical entity presenting with primary site of disease in mediastinum with or without other sites and has histology of DLBCL. PMBL overlaps with grey zone lymphomas that have intermediate features between Hodgkin lymphoma and PMBL and have unique diagnostic characteristics.  
See [Grey Zone Lymphoma \(BCEL-B 2 of 3\)](#).
  - Clinical pathologic correlation is required to establish diagnosis.
  - Optimal first-line therapy is more controversial than other subtypes of NHL; however, treatment regimens include (in order of preference):
    - ▶ Dose-adjusted EPOCH-R ([etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin] + rituximab)<sup>a</sup> x 6 cycles
      - ◊ for persistent focal disease, RT can be added.
    - ▶ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) x 6 cycles + RT
    - ▶ RCHOP x 4 cycles followed by ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)<sup>b</sup> x 3 cycles ± RT (category 2B)
- 
- Role of RT is controversial. If PET-CT scan was negative at the end of treatment and initial disease was non-bulky, observation may be considered.
- 
- Residual mediastinal masses are common. PET-CT scan is essential post-treatment. Biopsy of PET-CT scan positive mass is recommended if additional systemic treatment is contemplated.

## Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Vijaya Raj Bhatt <sup>a,1,\*</sup>, Rajesh Mourya <sup>b,1</sup>, Runa Shrestha <sup>c</sup>, James O. Armitage <sup>a</sup>

Outcomes of rituximab-based chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma.

| Study                                  | Number of patients | Therapy                        | Overall response to chemotherapy (CR and PR) (%)                    | Radiation (% receiving)                    | EFS/PFS (%)      | OS (%)             |
|--|--------------------|--------------------------------|---|--|------------------|--------------------|
| Tai et al. [39]                        | 27                 | R-CHOP                         | 96  | 36 Gy; 100% of ORR                         | 88 at ~3 years   | 87 at ~3 years     |
| Reiger et al. [50]                     | 44                 | RCHOP                          | 90  | 30–40 Gy; 73% of ~ORR                      | 78 at 3 years    | 89 at 3 years      |
| Vassilakopoulos et al. [30]            | 76                 | RCHOP                          | 89  | 36 Gy; 76% of ORR                          | 80 at 5 years    | 89 at 5 years      |
| Soumerai et al. [41]                   | 63                 | RCHOP                          | 76  | 77% of ORR                                 | 68 at 5 years    | 79 at 5 years      |
| Avigdor et al. [9]                     | 43                 | RCHOP or RVACOP-B <sup>a</sup> | – (92% For entire cohort including those treated without rituximab) | None in responding patients (by CT or PET) | 79 at 5 years    | 97% at 5 years     |
| Moskowitz et al. [51]                  | 54                 | RCHOP/ICE                      | ~79   | None in responding patients                | 78 at 3 years    | 88 at 3 years      |
| Dunleavy et al. [40]                   | 51                 | DA-EPOCH-R                     | 96  | None in responding patients                | 93 at 5 years    | 97 at 5 years      |
| Dunleavy et al. [40] (stanford cohort) | 16                 | DA-EPOCH-R                     | –   | None                                       | 100 at 37 months | 100 at 37 months   |
| Prahladan et al. [52]                  | 10                 | DA-EPOCH-R                     | 100 <sup>b</sup>  | 43% <sup>b</sup>                           | 89 at ~16 months | 100% at ~16 months |
| Woessmann et al. [53]                  | 15                 | DA-EPOCH-R                     | 100   | None                                       | 92 at 2 years    | 92 at 2 years      |

CR complete response, CT computed tomography, DA-EPOCH-R dose-adjusted etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide with vincristine, prednisone and rituximab, EFS event free survival, ICE ifosfamide, carboplatin and etoposide, ORR overall response rate, OS overall survival, PET positron emission tomography, PFS progression free survival, PR partial response, RCHOP rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, VACOP-B rituximab, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin.

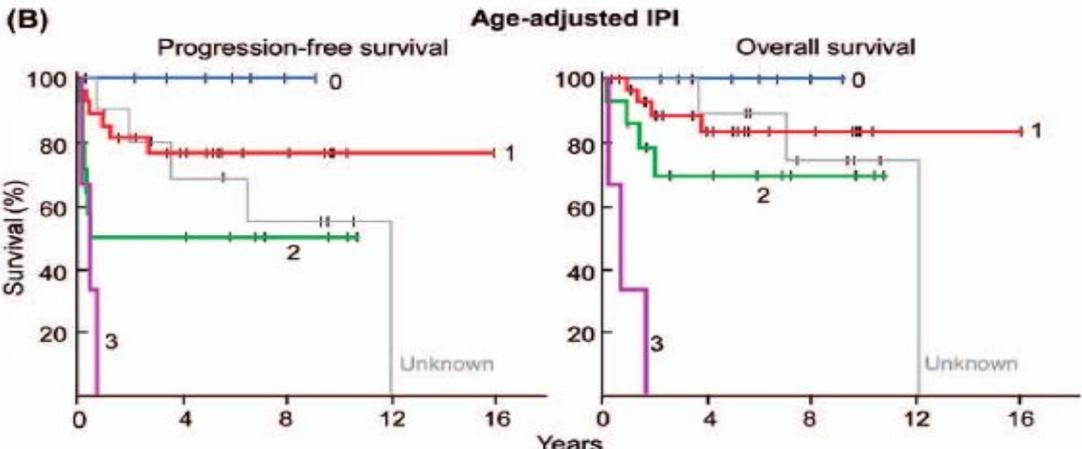
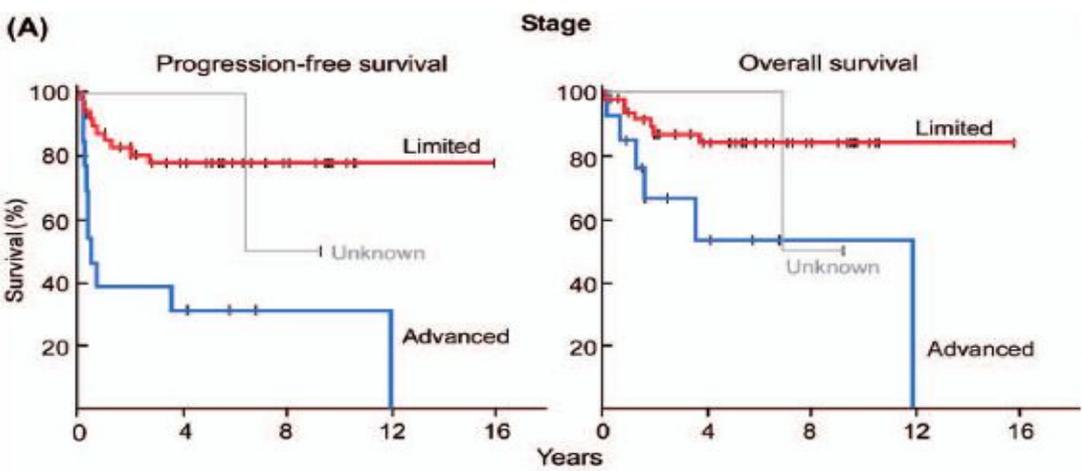
<sup>a</sup> No difference in outcomes between R-CHOP and R-VACOP-B.

<sup>b</sup> At the time of analysis, all 10 patients were alive but only seven patients have completed treatment. All seven (100%) patients achieved complete response by PET; however, it is unclear whether PET was performed before or after radiation. Similarly, the indication of radiation therapy is unknown.

# НЕПРИЕМЛЕМО ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА РЕФРАКТЕРНОСТИ НА R-СНОР!

## Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease

Jacob D. Soumerai<sup>1,2\*</sup>, Matthew D. Hellmann<sup>1,2\*</sup>, Yang Feng<sup>3</sup>, Aliyah R. Sohani<sup>2,4</sup>, Christiana E. Toomey<sup>1</sup>, Jeffrey A. Barnes<sup>1,2</sup>, Ronald W. Takvorian<sup>1,2</sup>, Donna Neuberg<sup>3</sup>, Ephraim P. Hochberg<sup>1,2</sup> & Jeremy S. Abramson<sup>1,2</sup>



= 63

bulky (≥10 см) – 37 (71%)

а IPI = 2-3 – 17 (33% из 52)

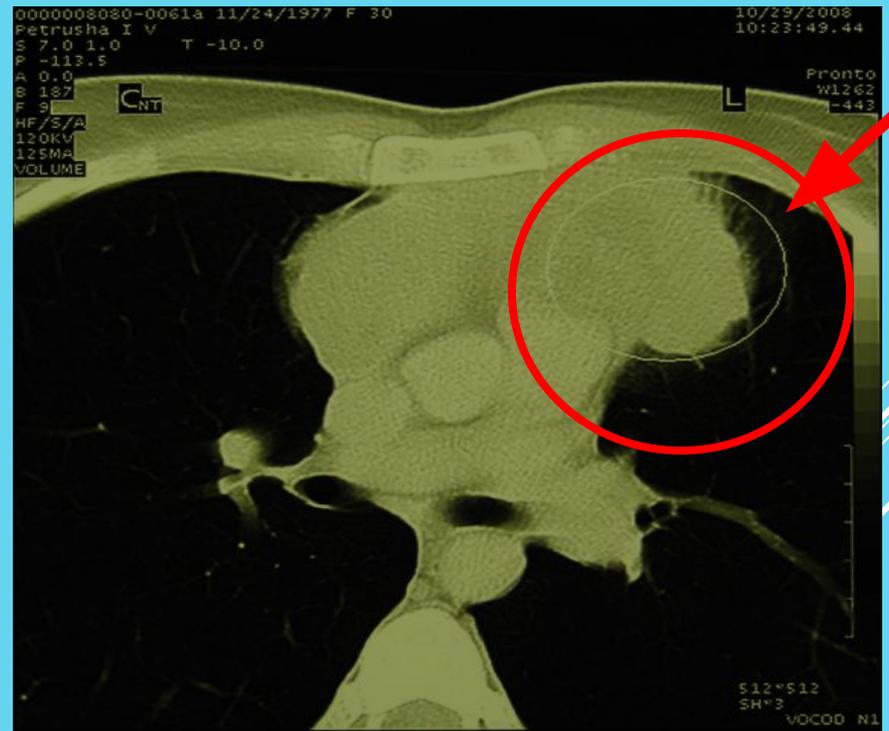
более чем 1 экстанод «не по  
отяжению» - 8 (14%)

Ann Arbor Stage (n = 61)

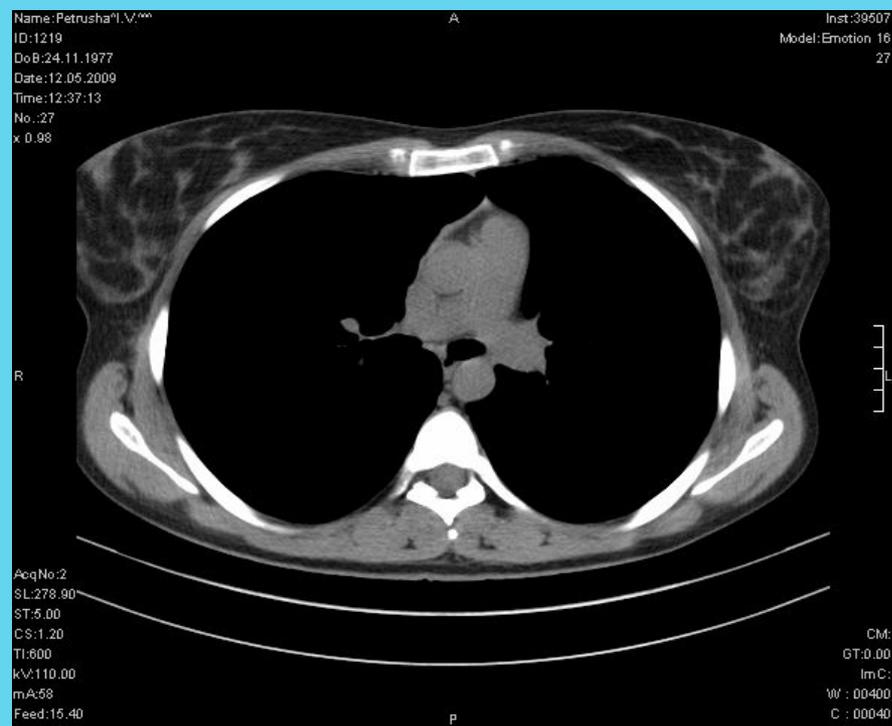
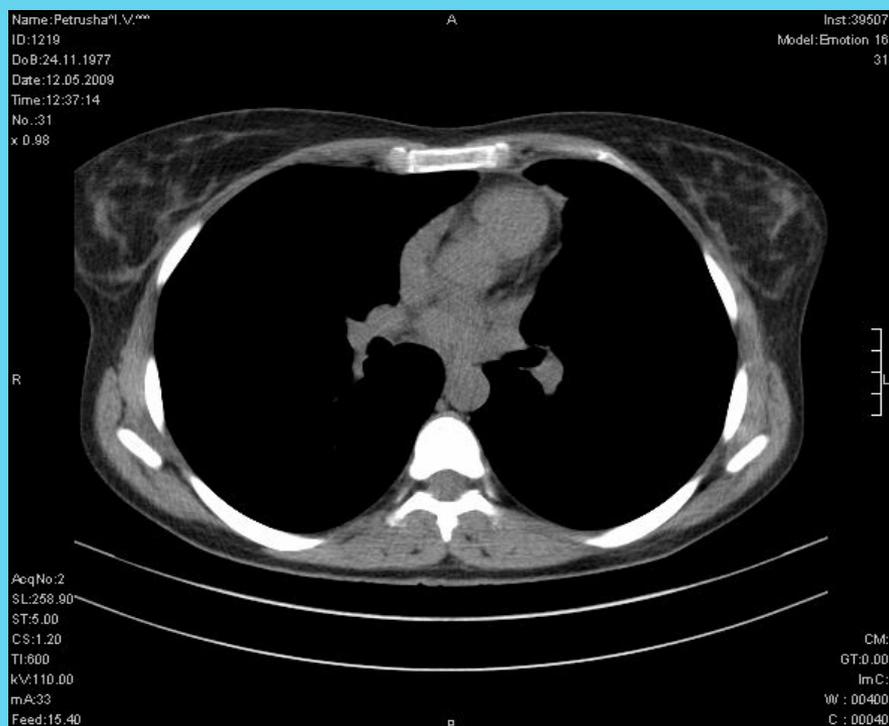
|     |          |
|-----|----------|
| I   | 25 (41%) |
| II  | 23 (38%) |
| III | 4 (7%)   |
| IV  | 9 (15%)  |

# Модель пациента 1.

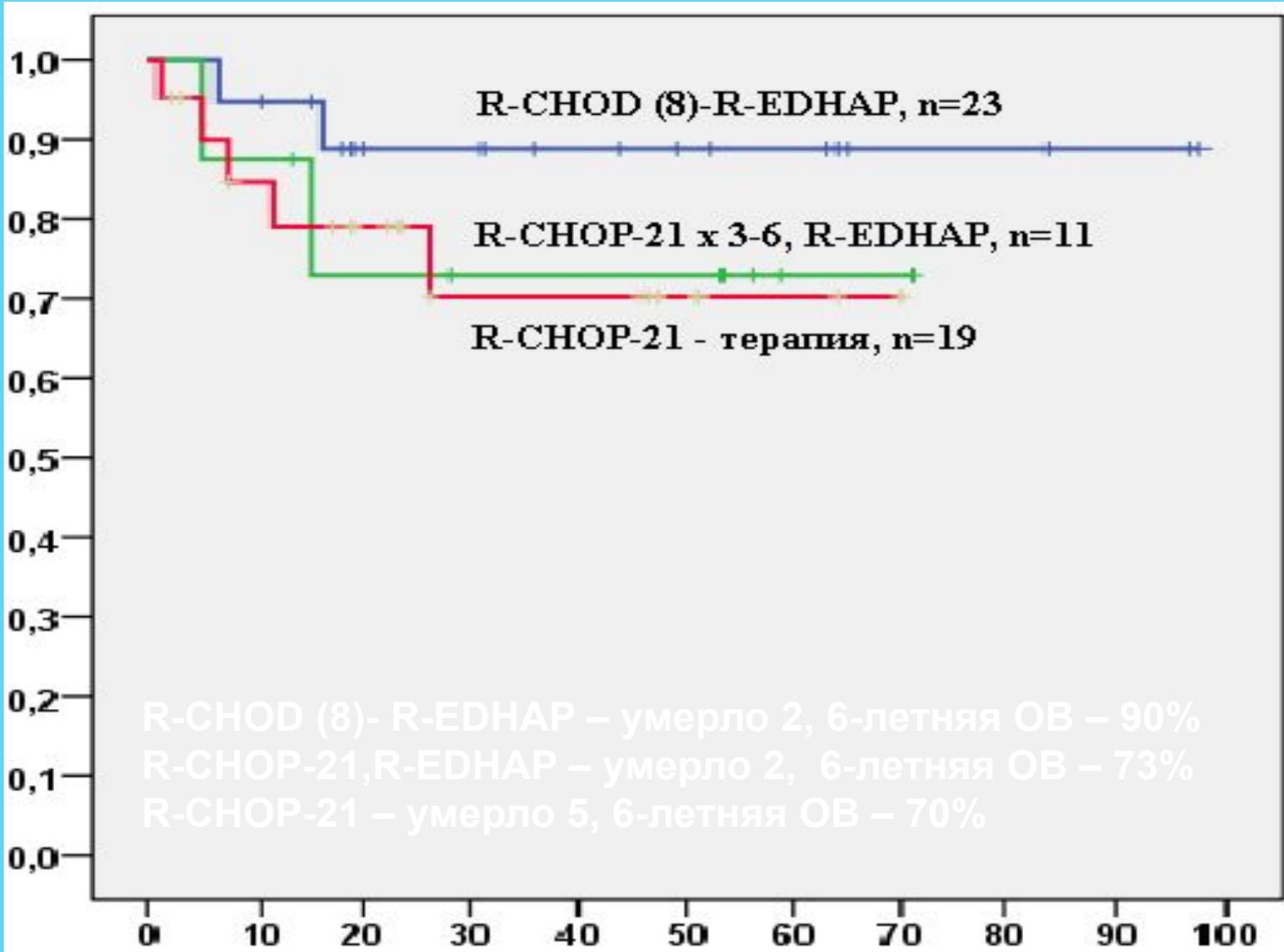
Пациентка П., 31 год. Поражение передне-верхнего средостения, *bulky*, 9,7x 3,7x 12см, участок инвазии слева S3, вокруг которого также имеется перифокальная инфильтрация легочной ткани. Компьютерная томография с контрастированием на момент верификации диагноза, октябрь 2009 год.



Та же пациентка после двух блоков R- CHOD (8), достижение **частичной ремиссии**. Проведено **два курса R- EDHAP**, **достигнута полная ремиссия**, выполнена лучевая терапия на область средостения. Компьютерная томография с контрастированием в мае 2009 года. Полная ремиссия с 2009 года.



# ОБЩАЯ 6 – ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ. ТЕНДЕНЦИИ



R-CHOD (8)- R-EDHAP – умерло 2, 6-летняя ОВ – 90%  
R-CHOP-21,R-EDHAP – умерло 2, 6-летняя ОВ – 73%  
R-CHOP-21 – умерло 5, 6-летняя ОВ – 70%

# ПАЦИЕНТКА К., 31 ГОД

## 17.10.2014 – КТ органов грудной клетки и брюшной полости

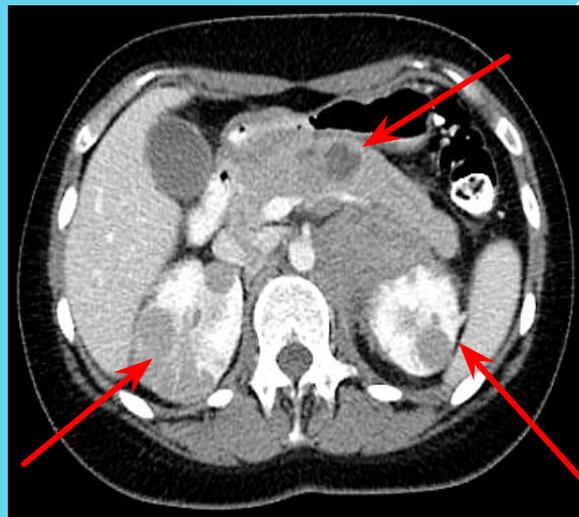
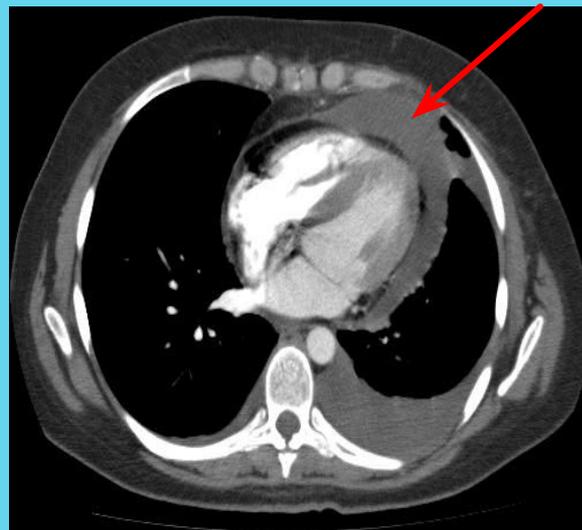
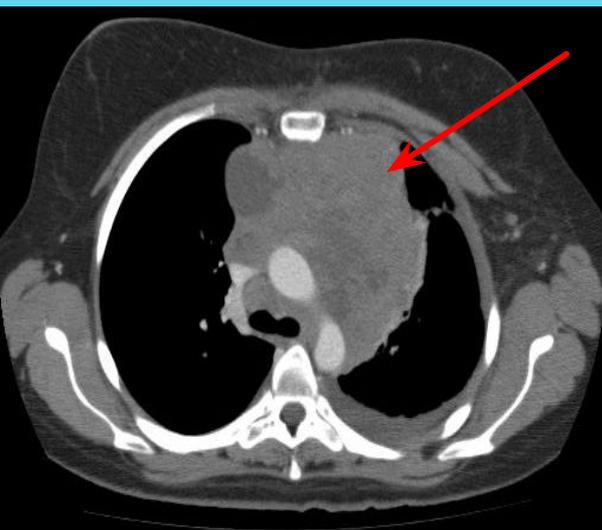
• **bulky (12 x 11,6 x 15,9 см)** - лимфоузлы **верхнего и среднего этажей переднего средостения**, паравазальных, паратрахеальных, трахеобронхиальных, бифуркационных, парааортопульмональных, левых брoпхопульмональных лимфоузлов шеи

инфильтрация

**Обе доли и перешеек щитовидной железы, верхней доли левого легкого, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки, поджелудочной железы (тотальное поражение), желудка, почек, левого надпочечника, передней грудной стенки и левого плечевого пояса**

**Амилаза 3088 Ед/л** (норма до 100 Ед/л), **ЛДГ – 725 Ед/л**, глюкоза – 8,8 ммоль/л

**ИГХ от 05.11.2014:** Опухолевые клетки экспрессируют **CD20, CD23 + (часть клеток), MuM-1 и bcl-6 – 20%, Ki-67 – 60%**



# ПАЦИЕНТКА К., 31 ГОД



## КТ ОБП:

- мультифокальное гиповаскулярного типа поражение почек до 2,8 см в диаметре (поражено до 1/2 объёма почечной паренхимы)
- тотальное поражение поджелудочной железы (отёк паренхимы с наличием участков распада до 1,5-2 см в диаметре)
- забрюшинный опухолевый конгломерат вокруг верхнего полюса левой почки с вовлечением левого надпочечника 5,8 x 6,2 x 6,4 см
- инфильтративное поражение складок слизистой желудка по большой кривизне и задней стенке тела желудка, увеличение правого парагастрального л/узла до 2 x 1,5 см
- Девиация матки вправо, небольшое количество жидкости в заднем дугласовом пространстве справа

# ПАЦИЕНТКА К., R-CHOD (8) X 3

## 30.10.2014 – первый курс R-CHOD (8):

Суммарно за курс

- циклофосфана – 2400 мг
- доксорубицина – 180 мг
- винкристина – 4 мг

## Осложнения:

- агранулоцитоз с 11 дня цикла, длительностью 8 дней, глубина до 0,1, Г-КСФ N3
- фебрильная нейтропения – сульперазон + кубидин + флюконазол
- тромбоцитопения – с 11 дня цикла, длительностью 10 дней, глубина до 34 тыс, без геморрагического синдрома

# ПАЦИЕНТКА К., R-CHOD (8) X 3

## Выполнено еще два R-CHOD (8)

### Осложнения:

- После второго: агранулоцитоз до 0,4, Г-КСФ N2
- После третьего:
  - Агранулоцитоз с первого дня перерыва, глубина до 0,2, Г-КСФ N7. Длительность – 11 дней.
  - Фебрильная нейтропения. Терапия – цефоперазон, меропенем, линезолид, моксифлоксацин
  - Тромбоцитопения – до 59 тыс., без геморрагического синдрома, длительность – 5 дней

# ПАЦИЕНТКА К., ОТКАЗ ОТ R-EDHAP-ИНТЕНСИФИКАЦИИ:

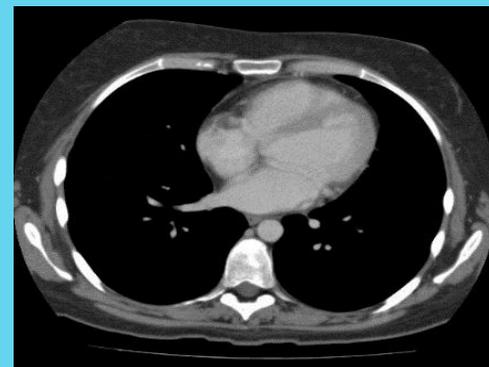
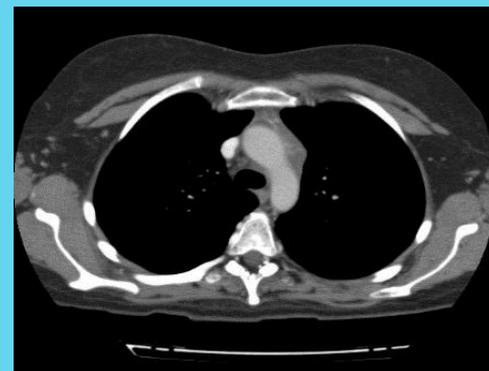
**13.01.2015:** в сравнении с КТ ОГК от 17.10.2014 г. и КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза от 29.10.2014 г. - **выраженная положительная динамика**

- **признаки полиорганного поражения нивелировались**, кроме:
  - **низкой плотности «опухолевый объём»** в переднем средостении - до 6,3 x 6 x 9,5 см
  - кистозное образование в поджелудочной железе (1,7 x 1,4 x 1,5 см) на границе тела и хвоста
- Курсы проводились на фоне нефропатии (олигурия, снижение КК на 50% от N и отечный синдром)
- Первые два курса: на фоне клиники острого панкреатита, с соответствующей сопроводительной терапией
- Решение: проведение III-го R-CHOD (8), выполнение КТ и ПЭТ

# 16.03.2015 (после III-х курсов терапии): КТ органов грудной клетки и брюшной полости

- все признаки полиорганного поражения разрешились
- медиастинальный конгломерат - 6х 5,4 х 5,4 см
- ПЭТ – Deauville 3 балла в паравазальном субстрате средостения до 14 мм от 15.04.2015

Консолидирующая ЛТ 30 Гр на область средостения



# Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

Kieron Dunleavy, M.D., Stefania Pittaluga, M.D., Ph.D., Lauren S. Maeda, M.D.,

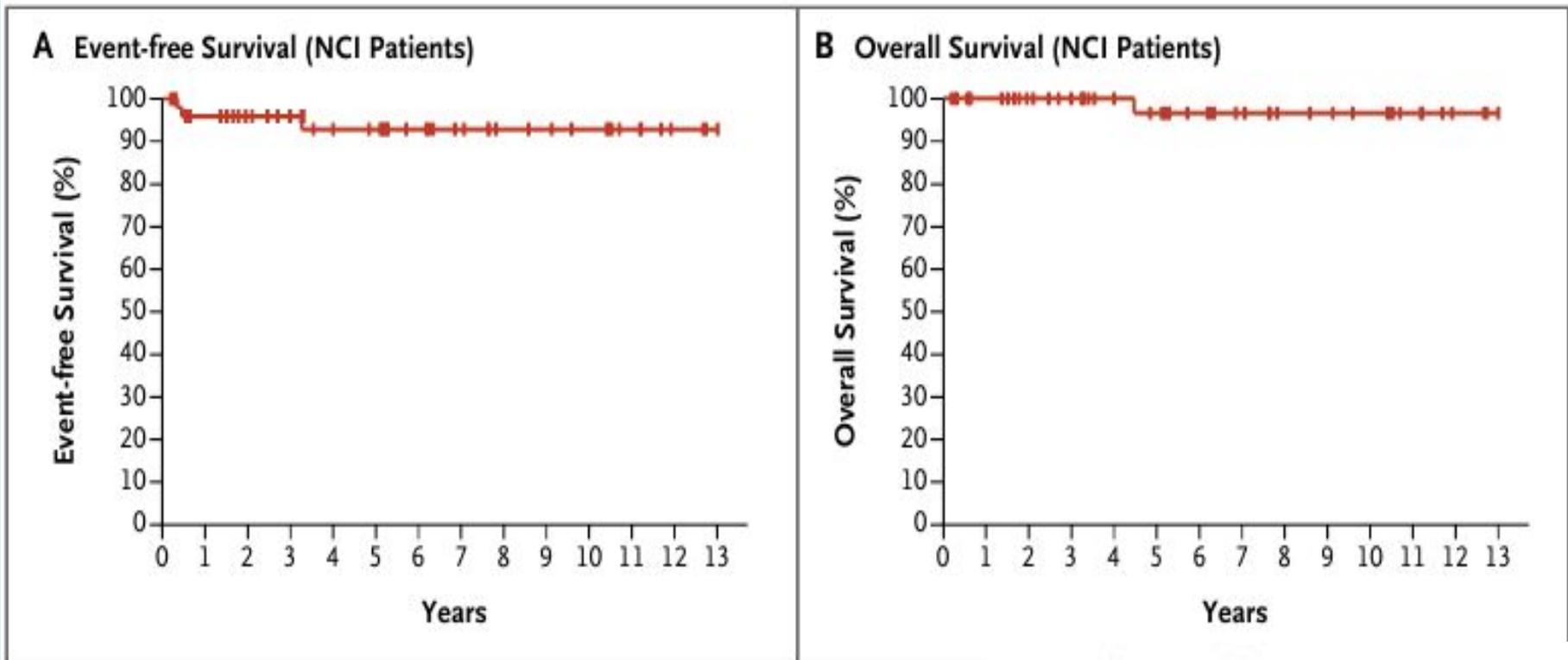
**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Patients.\***

| Characteristic                                 | Prospective NCI Cohort (N = 51) | Retrospective Stanford Cohort (N = 16) | P Value between Study Cohorts |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------|
| Female sex — no. (%)                           | 30 (59)                         | 9 (56)                                 | 1.00                          |
| Age — yr                                       |                                 |  | 0.04                          |
| Median   | 30                              | 33                                     |                               |
| Range  | 19–52                           | 23–68                                  |                               |
| Bulky tumor, $\geq 10$ cm                      |                                 |  | 0.57                          |
| Patients — no. (%)                             | 33 (65)                         | 9 (56)                                 |                               |
| Maximal diameter range — cm                    | 5–18                            | 7–18                                   |                               |
| Stage IV disease — no. (%)                     | 15 (29)                         | 7 (44)                                 | 0.36                          |
| Elevated lactate dehydrogenase level — no. (%) | 40 (78)                         | 11 (69)                                | 0.51                          |
| Extranodal site — no. (%)                      | 27 (53)                         | 3 (19)                                 | 0.02                          |
| Pleural effusion — no. (%)                     | 24 (47)                         | 10 (62)                                | 0.39                          |
| CD20+ malignant cells — no. (%)                | 51 (100)                        | 16 (100)                               | 1.00                          |
| BCL6+ malignant cells — no. (%)                | 33/37 (89)                      | ND                                     | ND                            |

# Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

Kieron Dunleavy, M.D., Stefania Pittaluga, M.D., Ph.D., Lauren S. Maeda, M.D.,

- n=51 (NCI study)
- 90% - 6 циклов R-DA-EPOCH
- 10% - 8 циклов R-DA-EPOCH
- более 50% достигли увеличения дозы, как минимум уровня 4
- 6% - терапия без эскалации
- ЛТ только в 2 (4%) случаях



# ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ R-DA-EPOCH СОГЛАСНО ОРИГИНАЛЬНОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

- ▶ Оценка выполнена по 294 циклам
- ▶ Нейтропения < 500 клеток в мкл – в 50% случаев
- ▶ Тромбоцитопения < 25 тыс – 6%
- ▶ Госпитализация из-за фебрильной нейтропении – 13%

# ВОЗМОЖНОСТЬ ОТКАЗА ОТ ЛТ ПРИ ПЭТ - НЕГАТИВНОСТИ

В случае достижения ПР при R-СНОР – показатели ВБП и ОВ не отличаются в группах, получивших ЛТ от групп, где ЛТ не проводилась

Outcomes of PET-based mediastinal radiation after rituximab-based chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma.

| Study                       | Number         | Initial therapy | ЛТ в группе ПР                 | Время без прогрессии: ЛТ против нет-ЛТ                                    | ОВ: ЛТ против нет-ЛТ  |
|-----------------------------|----------------|-----------------|--------------------------------|---|---|
| Vassilakopoulos et al. [30] | 76             | RCHOP           | 79% (Of CT responders)         | 92% vs. 93%, $p > .20$ at 5 years   | 96% vs. 100%, $p > .20$ at 5 years                                    |
| Aoki et al. [37]            | 112            | RCHOP           | 30%                            | 92% vs. 72%, $p = .36$ at 4 years   | 100% vs. 100%, $p > .99$ at 4 years                                   |
| Savage et al. [55]          | 59             | RCHOP           | 6% (vs. 96% in non-responders) | TTP 78% vs. 83%, $p = .73$ at 5 years among responders vs. non-responders | 88% vs. 95%, $p = .27$ at 5 years among responders vs. non-responders |
| Cruz et al. [38]            | 210 stage I/II | -               | 58% Of all patients            | -   | 90% vs. 83%, $p = .2$ at 3 years                                      |

Soumerai et al. [41] also did not find any PFS or OS benefit with consolidative mediastinal RT in patients who responded to RCHOP.

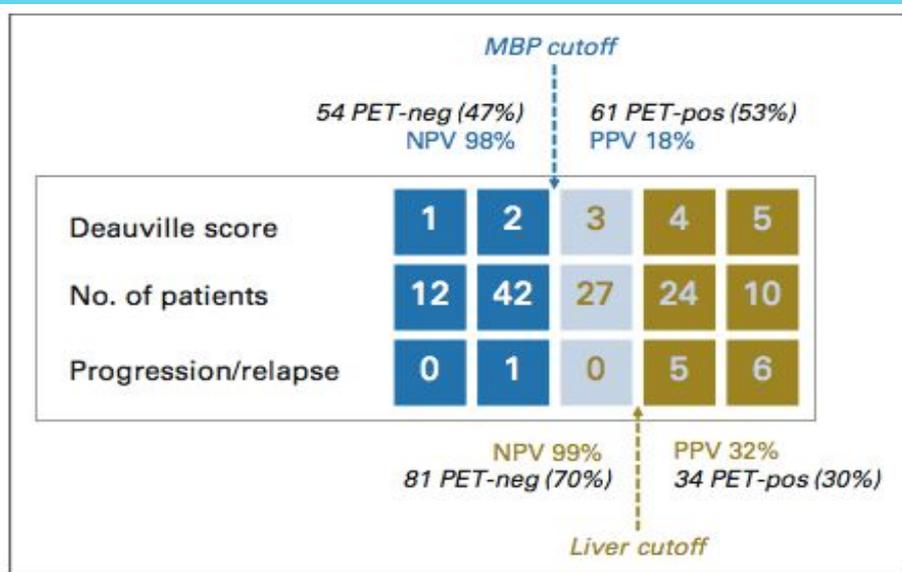
CT computed tomography, OS overall survival, PET positron emission tomography, PFS progression free survival, RCHOP rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, RT radiation, TTP time to progression.

<sup>a</sup> Response was determined by PET scan expect where indicated.

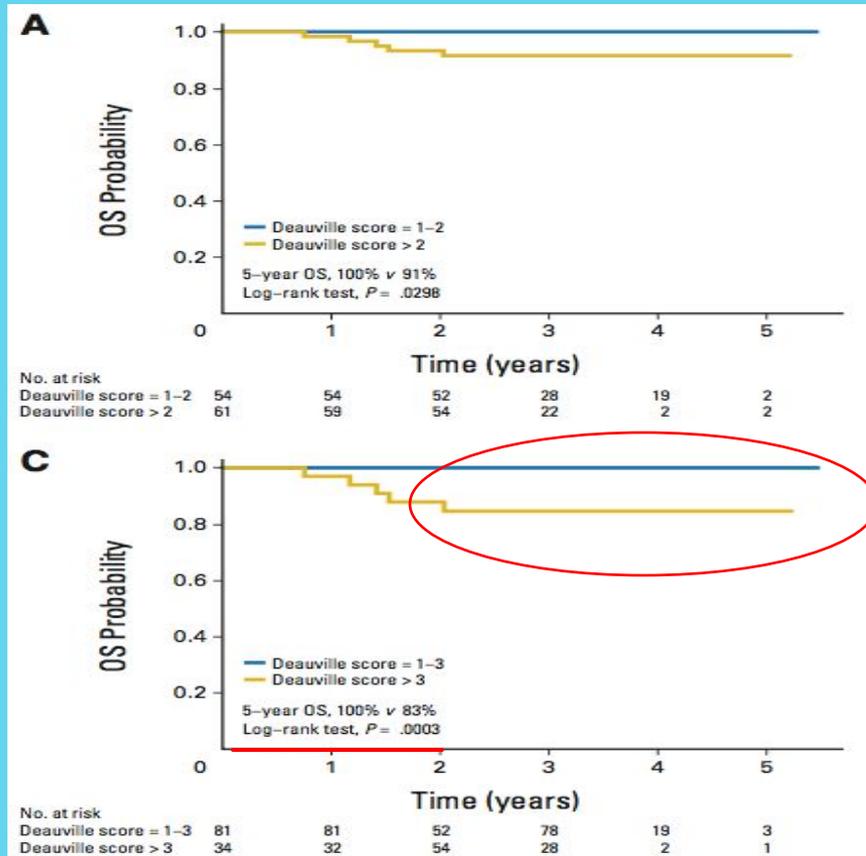
# DEAUVILLE 3 – ХОРОШАЯ ТОЧКА РАЗДЕЛЕНИЯ «ПЭТ+» И «ПЭТ-» СЛУЧАЕВ

## [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study

Maurizio Martelli, Luca Ceriani, Emanuele Zucca, Pier Luigi Zinzani, Andrés J.M. Ferreri, Umberto Vitolo



**Fig 3.** The chart summarizes the positron emission tomography (PET)/computed tomography interpretation after chemoimmunotherapy in a blind central review performed on 115 evaluable patients (upper panel) and the change in the positive predictive value (PPV) induced by a shift of the cut point for the definition of a complete metabolic remission from Deauville score 2 to score 3. MBP, mediastinal blood pool; NPV, negative predictive value; PET-neg, PET negative; PET-pos, PET positive.



# ВЫВОДЫ

- ▶ Интенсифицированные режимы иммунохимиотерапии предпочтительнее при ПМБКЛ
  - ▶ При сравнимой эффективности режимов преимущество в выборе за вариантом с меньшими токсическими осложнениями
  - ▶ ПЭТ-данные позволяют пересмотреть практику назначения консолидирующей ЛТ
- 