



© Ю.Ю. Клишина<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>

## Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома у детей и подростков: современные аспекты патогенеза, диагностики, терапии и отдаленных осложнений лечения

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yulia Yu. Klishina<sup>1</sup>, Timur T. Valiev<sup>2</sup>

## Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Current Aspects of Pathogenesis, Diagnosis, Therapy, and Long-Term Treatment Complications

<sup>1</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) у детей и подростков представляет собой редкий вариант лимфомы из зрелых В-клеток с локализацией опухоли в переднем средостении и высокой частотой жизнеугрожающих осложнений. В обзоре обобщены современные данные о клинико-морфологических особенностях, молекулярно-генетических механизмах патогенеза, диагностических подходах и стратегиях терапии ПМВКЛ в педиатрической популяции больных. Рассмотрены характерные морфологические и иммуногистохимические признаки, позволяющие дифференцировать ПМВКЛ от других лимфом с поражением органов средостения, а также ключевые генетические и эпигенетические нарушения, в том числе активация сигнальных путей JAK-STAT и PD-1/PD-L1. Представлены результаты применения различных подходов к терапии ПМВКЛ — от стандартных схем до программ, включающих высокодозную химиотерапию, таргетные и иммунотерапевтические препараты. Отдельное внимание уделено особенностям оценки ответа на лечение, а также проблеме поздних токсических эффектов, включая кардиотоксичность, вторичные злокачественные новообразования и нарушения функции эндокринной системы. Таким образом, основу современной диагностики ПМВКЛ составляет морфоиммуногистохимическое исследование, а распространенность опухолевого процесса оценивается с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Внедрение современных таргетных и иммунотерапевтических подходов в сочетании с сокращением токсичности лечения представляет собой перспективное направление, способное повысить выживаемость и качество жизни пациентов. Несмотря на прогресс в понимании биологии ПМВКЛ, требуется проведение многоцентровых исследований для оптимизации лечения и минимизации поздних осложнений у педиатрических больных.

**Ключевые слова:** первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; дети и подростки; молекулярно-генетический профиль; химиоиммунотерапия

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PM-BCL) is a rare subtype of mature B-cell lymphoma in children and adolescents, characterized by anterior mediastinal localization and a high incidence of life-threatening complications. This review synthesizes current evidence on the clinical and morphological features, molecular and genetic pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for pediatric PMBCL. The review details characteristic morphological and immunohistochemical markers that distinguish PMBCL from other mediastinal lymphomas, as well as key genetic and epigenetic alterations, including dysregulation of the JAK-STAT and PD-1/PD-L1 signaling pathways. We evaluate therapeutic outcomes from standard chemotherapy regimens to protocols incorporating high-dose chemotherapy, targeted agents, and immunotherapy. Special emphasis is placed on treatment response in pediatric patients and the challenge of late toxicities, such as cardiotoxicity, secondary malignancies, and endocrine dysfunction. Modern PMBCL diagnostics rely on morphological and immunohistochemical studies, with tumor staging assessed via PET-CT. The integration of targeted therapies and immunotherapeutic agents, coupled with strategies to mitigate treatment-related toxicity, holds promise for improving survival rates and quality of life. Despite advances in understanding PMBCL biology, multicenter trials are essential to optimize pediatric treatment protocols and minimize complications in pediatric patients.

**Keywords:** primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; children and adolescents; molecular genetic profile; chemoimmunotherapy

Для цитирования: Клишина Ю.Ю., Валиев Т.Т. Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома у детей и подростков: современные аспекты патогенеза, диагностики, терапии и отдаленных осложнений лечения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 477-489.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2496>

For Citation: Yulia Yu. Klishina, Timur T. Valiev. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Current Aspects of Pathogenesis, Diagnosis, Therapy, and Long-Term Treatment Complications. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 477-489.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2496>

✉ Контакты: Валиев Тимур Теймуразович, [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

## Введение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой редкое заболевание, опухолевые клетки которого берут начало из мозгового слоя тимуса. В детском возрасте ПМВКЛ составляет лишь 2–4 % неходжкинских лимфом (НХЛ), причем чаще болеют пациентки подросткового возраста, в отличие от большинства других вариантов В-клеточных лимфом (ВКЛ), более распространенных среди пациентов мужского пола [1–3].

Отличительной чертой заболевания является формирование опухолевого конгломерата в переднем средостении с развитием компрессионных симптомов, в т. ч. синдрома верхней полой вены и появлением одышки, кашля, затрудненного глотания [4, 5]. Подобная клиническая картина может быть характерна и для лимфомы Ходжкина, а также Т-лимфобластной лимфомы из клеток-предшественниц. Общие симптомы интоксикации (В-симптомы) при ПМВКЛ наблюдаются примерно у 20–35 % пациентов. Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга или периферических лимфатических узлов (ЛУ) отмечается менее чем в 10 % случаев, как у взрослых, так и у педиатрических пациентов [6–8].

Благодаря выраженной чувствительности опухоли к современным схемам терапии ПМВКЛ имеет достаточно благоприятный прогноз: пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) превышают 80–90 % [6, 9].

С морфологической и молекулярно-генетической точек зрения ПМВКЛ занимает промежуточную позицию между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ), что требует применения расширенной панели иммуногистохимических маркеров, а также, при необходимости, молекулярно-генетических методов исследования для уточнения диагноза [10–12].

В последние годы внедрение современных интенсивных схем химио- и иммунотерапии, а также отказ от рутинного применения лучевой терапии (ЛТ) привели к существенному улучшению результатов лечения и снижению риска отсроченных осложнений [5, 12, 13]. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, остаются акту-

альными задачи совершенствования персонализированного подхода к терапии, в т. ч. за счет обнаружения молекулярных изменений, таких как амплификация локуса 9p24.1 (*JAK2/PD-L1/PD-L2*, 60–90 %), мутации в *SOCS1* (70–90 %) и *STAT6* (30–50 %), а также нарушения в генах *СНТА* (15–40 %), *В2М* (20–30 %) и инактивирующие мутации или делеции гена *LFA-3*, снижающие экспрессию поверхностного белка CD58 (35 %) [11, 13, 14]. Подобные молекулярно-биологические события являются потенциальными таргетными мишенями для лекарственных препаратов и ассоциированы с прогнозом ПМВКЛ.

Цель обзора — обобщить и систематизировать современные данные о патогенезе, молекулярно-генетических особенностях, диагностических подходах, терапии и отдаленных последствиях ПМВКЛ у детей и подростков.

### *Патогенез и молекулярно-генетический профиль*

ПМВКЛ у детей и подростков отличается своеобразием молекулярно-генетического профиля, объединяя признаки как ДВКЛ, так и классической ЛХ, но при этом формируя уникальный набор генетических изменений, что требует специфических диагностических и лечебных стратегий (табл. 1) [1, 10]. В последние годы акцент в изучении патогенеза ПМВКЛ все чаще смещается с классических морфоиммуногистохимических критериев на молекулярные особенности, которые определяют биологическое поведение опухоли и служат основой для развития персонализированных терапевтических подходов.

В патогенезе ПМВКЛ доминирует гиперактивация сигнальных каскадов JAK-STAT и NF-κB — особенность, редко встречающаяся при других агрессивных ВКЛ у детей. Это подтверждает тот факт, что ПМВКЛ представляет собой отдельную нозологию, требующую персонализированного подхода, направленного на молекулярные мишени, определяющие биологическое поведение опухоли. Наиболее часто выявляемым молекулярным событием, встречающимся у почти 90 % пациентов, является мутация в *SOCS1*, приводящая к нарушению негативной регуляции JAK-STAT каскада [2, 10]. Изменения в этом гене способствуют постоянной стимуляции пролиферации опухолевых клеток и опосредуют развитие резистентности

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, классической лимфомы Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомы**

Параметр	Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ)	Классическая лимфома Ходжкина	Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)
Возраст и пол	Подростки, молодые взрослые, чаще женщины	Дети, подростки, молодые взрослые, чаще мужчины	Любой возраст, пик — пожилые, без гендерных различий
Локализация	Переднее средостение	Переднее средостение, периферические лимфатические узлы	Любые лимфатические узлы, экстранодальные поражения
Клиническая картина	Компрессионные симптомы (синдром верхней полой вены), быстрорастущая опухоль, реже В-симптомы	Часто синдром верхней полой вены, В-симптомы, зуд, системные проявления	Вариабельна, нередко В-симптомы, генерализация опухолевого процесса
Поражение костного мозга	Редко (< 10 % случаев заболевания)	Очень редко	Часто, особенно при поздних стадиях
Вовлечение селезенки, печени	Нет/редко	Возможно, но нечасто	Часто
Гистологическая картина	Крупные клетки, склероз, фиброз	Клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные клетки, выраженный склероз	Вариабельная морфология, диффузная опухолевая инфильтрация
Иммуногистохимическая картина (наиболее частая)	CD20+, CD30+, CD23+, PAX5+, MUM1+, CD10-, CD15-, часто слабая экспрессия BCL6	CD30+, CD15+, PAX5+/-, CD20-/слабый, CD23-, BCL6-	CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+/-, MUM1+/-, CD30-/слабый, BCL6+
Экспрессия CD30	Положительная (80–100 % клеток)	Ярко-положительная (все клетки Березовского-Рид-Штернберга)	Отрицательная или слабая
Экспрессия CD23	Часто положительная (70–95 %)	Отрицательная	Отрицательная
Экспрессия CD15	Отрицательная или слабая	Положительная	Отрицательная
Экспрессия CD20	Положительная	Отрицательная или слабая	Положительная
Экспрессия BCL6	Слабая/фокальная	Отрицательная	Часто яркая
Экспрессия MUM1	Положительная	Часто положительная	Вариабельная
Молекулярные аномалии	Амплификация 9p24.1 ( <i>JAK2</i> , <i>PD-L1/PD-L2</i> ), мутации в <i>SOCS1</i> , <i>STAT6</i> , <i>CIITA</i> , <i>TNFAIP3</i>	Амплификация 9p24.1 (в 30–40 %), нет специфических мутаций, характерных для В-клеточных опухолей	Мутации в <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> , <i>MYC</i> , нет амплификации 9p24.1
Экспрессия PD-L1/PD-L2	Высокая	Высокая (30–40 %)	Низкая/отсутствует

**Table 1. Differential diagnosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, classical Hodgkin lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma**

Parameter	Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma (PMBCL)	Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
Age and sex	Adolescents, young adults; more common in females	Children, adolescents, young adults; more common in males	Any age; peak in the elderly; no gender predominance
Localization	Anterior mediastinum	Anterior mediastinum, peripheral lymph nodes	Any lymph nodes; extranodal sites
Clinical presentation	Compression symptoms (superior vena cava syndrome), rapidly growing tumor, B symptoms less common	Frequent superior vena cava syndrome, B symptoms, pruritus, systemic manifestations	Variable; often presents with B symptoms, generalized disease
Bone marrow involvement	Rare (< 10% of cases)	Very rare	Common, especially in advanced stages
Spleen/liver involvement	Absent/rare	Possible but uncommon	Common
Histopathology	Large cells, sclerosis, fibrosis	Hodgkin cells, Berzovsky-Reed-Sternberg cells, lacunar cells, marked sclerosis.	Variable morphology, diffuse tumor infiltration
Immunohistochemistry (most common)	CD20+, CD30+, CD23+, PAX5+, MUM1+, CD10-, CD15-, often weak BCL6 expression	CD30+, CD15+, PAX5+/-, CD20-/weak, CD23-, BCL6-	CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+/-, MUM1+/-, CD30-/weak, BCL6+
CD30 expression	Positive (80–100 % of cells)	Strong positive (all Berzovsky-Reed-Sternberg cells)	Negative or weak
CD23 expression	Often positive (70–95 %)	Negative	Negative
CD15 expression	Negative or weak	Positive	Negative
CD20 expression	Positive	Negative or weak	Positive
BCL6 expression	Weak/focal	Negative	Often strong
MUM1 expression	Positive	Often positive	Variable
Molecular abnormalities	Amplification of 9p24.1 ( <i>JAK2</i> , <i>PD-L1/PD-L2</i> ), mutations in <i>SOCS1</i> , <i>STAT6</i> , <i>CIITA</i> , <i>TNFAIP3</i>	Amplification 9p24.1 (in 30–40%), no specific mutations characteristic of B-cell tumors	Mutations in <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> , <i>MYC</i> ; no 9p24.1 amplification
PD-L1/PD-L2 expression	High	High (30–40 %)	Low/absent

к стандартной терапии. Примерно у трети пациентов обнаруживаются мутации в *STAT6*, которые одновременно усиливают пролиферацию опухолевых клеток и перестраивают микроокружение опухоли, подавляя противоопухолевый иммунитет. Вследствие этого классическая химиотерапия может быть недостаточно эффективной и требует дополнения таргетными препаратами, направленными на сигнальный путь JAK/STAT (например, ингибиторами JAK1/2), а также средствами, модулирующими опухолевое микроокружение, включая ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) [2, 5].

Наряду с этим, амплификация локуса *9p24.1* выявляется более чем у 60 % больных, что не только усиливает гиперактивацию каскада JAK-STAT, но и влечет за собой избыточную экспресси иммунорегуляторных белков PD-L1 и PD-L2 [2, 4, 5, 13]. Такое сочетание молекулярных нарушений обеспечивает опухолевым клеткам эффективное уклонение от иммунного надзора, что объясняет высокую чувствительность ПМВКЛ к ИИКТ у пациентов разных возрастных групп [3, 13].

Нарушения антигенной презентации, обусловленные мутациями в *CIITA* (15–40 %), *B2M* (20–30 %) и инактивирующими мутациями в гене *LFA-3*, кодирующем CD58 (35 %) способствуют снижению взаимодействия опухолевых клеток с Т- и NK-клетками, уменьшению эффективности стандартных схем терапии и повышенному риску рецидива у взрослых пациентов [14–16]. Напротив, мутации в *DUSP2* (~ 24 %) ассоциируются с благоприятным прогнозом: пятилетняя БРВ и ОВ в этой подгруппе достигают 93 и 98 % соответственно при использовании СНОР-подобных режимов терапии с ритуксимабом у взрослых больных [15]. Однако в педиатрической популяции подобные ассоциации пока не подтверждены.

Постоянная активация сигнального пути NF-κB при ПМВКЛ связана с мутациями и делециями *TNFAIP3* (*A20*) (50–55 %) и амплификацией *REL* (30–40 %). Инактивация *A20* усиливает устойчивость опухолевых клеток к апоптозу и связана с агрессивным течением заболевания, а амплификация *REL* поддерживает их пролиферацию и выживаемость, что открывает новые возможности для таргетной терапии [2, 14, 17].

Также при ПМВКЛ выявляются мутации в *GNAI3* и *ITPKB* (30–50 %), способствующие усиленной миграции злокачественных лимфоидных клеток и формированию массивных опухолевых конгломератов в средостении. Амплификация *BCL11A* и мутации в *BCL6* (10–20 %) приводят к нарушению дифференцировки клеток [2, 14, 15]. Потенциальными мишенями для таргетной терапии могут стать препараты, воздействующие

на мутации в гене *XPO1* (~ 27 %), кодирующем экспортер-1 (белок, отвечающий за транспорт белков и РНК из ядра в цитоплазму), в *ARID1A* (~ 30 %) и *EZH2* (5–10 %), что нарушает ремоделирование хроматина и эпигенетическую регуляцию соответственно. Обнаружение этих изменений позволяет предварительно прогнозировать чувствительность опухоли к терапии ингибиторами экспортина-1, такими как селинексор, а также эпигенетическими препаратами — например, ингибиторами *EZH2* (таземестотат) или гистондеацетилазы [13, 15]. Однако в настоящее время они не являются стандартом терапии ПМВКЛ у детей и их применение ограничено клиническими исследованиями или отдельными случаями *off-label*, преимущественно при рецидивирующем или рефрактерном течении заболевания и наличии соответствующих молекулярных изменений.

Отдельного внимания заслуживают различия в молекулярном профиле ПМВКЛ между детьми и взрослыми. В детской популяции чаще встречаются мутации в *SOCS1* и *STAT6*, а также амплификация *9p24.1/JAK2* (70–90 и 35–50 % соответственно), что ведет к выраженной активации JAK-STAT и высокому уровню экспрессии *PD-L1/PD-L2*. Из этого следует, что в педиатрической популяции преобладают варианты опухоли, хорошо отвечающие на ИИКТ. Так, у детей с ПМВКЛ частота объективного ответа на пембролизумаб составляет 57–75 % [2, 4, 13]. У взрослых пациентов с ПМВКЛ амплификация *9p24.1* встречается реже (около 60 %), зато чаще (до 15–25 %) наблюдаются хромосомная нестабильность и мутации в *TP53*, что связано с неблагоприятным прогнозом [13, 14]. Действительно, у детей чаще достигается полная ремиссия, а пятилетняя ОВ превышает 90 % на фоне современных схем химиотерапии [3, 11]. У взрослых же частота рецидивов выше и прогноз менее благоприятный. Тем не менее проведение схем второй линии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь пятилетней ОВ у 85 % больных. Данные различия диктуют необходимость молекулярного тестирования при ПМВКЛ для подбора наиболее эффективной, в т. ч. таргетной терапии, и позволяют рассчитывать на благоприятный исход.

Следовательно, современная диагностика ПМВКЛ невозможна без молекулярно-генетического профилирования. Такие тесты — не только способ уточнить диагноз, но и основа для выбора терапии и прогнозирования результатов лечения у пациентов разного возраста: например, при выявлении мутаций в *XPO1* или *EZH2* можно даже на ранних этапах рассматривать применение таргетных препаратов (селинексора или ингибиторов *EZH2*, табл. 2) [13, 15].

**Таблица 2. Ключевые молекулярно-генетические маркеры первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы**

Маркер / Ген	Частота встречаемости	Механизм действия	Прогноз / Терапия	Источник
<i>SOCS1</i>	70–90 %	Инактивация регулятора JAK-STAT, гиперактивация пролиферации	Чаще неблагоприятный прогноз; низкая чувствительность к CHOP-подобным режимам терапии	[2, 10, 13]
<i>STAT6</i>	30–50 %	Активация JAK-STAT, экспрессия иммунорегуляторных генов	Иммуносупрессия, риск рецидива; JAK2/STAT6-таргетная терапия	[2, 5, 13]
9p24.1 ( <i>JAK2/PD-L1/PD-L2</i> )	60–90 %	Амплификация, гиперэкспрессия PD-L1/PD-L2, уклонение от иммунного надзора	Высокая чувствительность к PD-1 ингибиторам	[2, 4, 5, 13]
<i>TNFAIP3 (A20)</i>	50–55 %	Инактивация супрессора NF-κB	Агрессивное течение, устойчивость к стандартным CHOP-подобным режимам; эффективны ингибиторы NF-κB	[2, 14, 17]
<i>REL</i>	30–40 %	Амплификация, активация NF-κB	Пролиферация, выживание опухолевых клеток; не является независимым прогностическим фактором	[2, 14, 17]
<i>DUSP2</i>	20–25 %	Регуляция MAPK-сигнального пути, модуляция роста	Благоприятный прогноз	[15]
<i>CIITA</i>	15–40 %	Нарушение экспрессии MHC II	Иммунотерапия, эпигенетическая терапия	[14–16]
<i>B2M</i>	20–30 %	Потеря MHC I, снижение антигенпрезентации	Уклонение от иммунного надзора, высокий риск рецидива	[14–16]
<i>CD58</i>	~ 35 %	Нарушение ко-стимуляции T/NK-клеток	Уклонение от иммунного надзора, неблагоприятный прогноз	[14–16]
<i>ITPKB</i>	30–50 %	Усиление миграции лимфоидных клеток в переднее средостение, формирование массивных конгломератов.	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>GNAI3</i>	30–50 %	Потеря контроля над апоптозом и миграцией лимфоидных клеток в ткани средостения, что способствует распространению опухоли и формированию опухолевых конгломератов	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>BCL11A</i>	10–20 %	Усиление пролиферации лимфоидных клеток и нарушение их дифференцировки	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>BCL6</i>	10–20 %	Мутации, приводящие к нарушению дифференцировки В-клеток	Сниженная чувствительность к стандартной химиотерапии, высокий риск рецидива	[2, 14, 15]
<i>XPO1</i>	25–30 %	Нарушение ядерного транспорта	Возможна чувствительность к селинектору	[13, 15]
<i>ARID1A</i>	~ 30 %	Эпигенетический механизм действия, ремоделирование хроматина	Возможна эпигенетическая терапия	[13, 15]
<i>EZH2</i>	5–10 %	Эпигенетическая регуляция	Эпигенетическая терапия прямыми ингибиторами EZH2 (например, таземетостатом)	[13, 15]
<i>TP53</i>	10–15 % (взрослые чаще)	Нарушение клеточного цикла	Неблагоприятный прогноз, резистентность к стандартной химиотерапии	[13, 14]

**Table 2. Key molecular and genetic markers of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL)**

Marker / Gene	Frequency of occurrence	Mechanism of action	Prognosis / Therapy	Reference
<i>SOCS1</i>	70–90 %	Inactivation of JAK-STAT regulator, hyperactivation of proliferation	Often associated with an unfavorable prognosis; low sensitivity to CHOP-like treatment regimens	[2, 10, 13]
<i>STAT6</i>	30–50 %	JAK-STAT activation, expression of immunoregulatory genes	Immunosuppression, risk of relapse; JAK2/STAT6-targeted therapy	[2, 5, 13]
9p24.1 ( <i>JAK2/PD-L1/PD-L2</i> )	60–90 %	Amplification, overexpression of PD-L1/PD-L2, immune evasion	High sensitivity to PD-1 inhibitors	[2, 4, 5, 13]
<i>TNFAIP3 (A20)</i>	50–55 %	Inactivation of NF-κB suppressor	Aggressive clinical course, resistance to standard CHOP-like regimens; NF-κB inhibitors are effective	[2, 14, 17]
<i>REL</i>	30–40 %	Amplification, NF-κB activation	Proliferation and survival of tumor cells; not an independent prognostic factor	[2, 14, 17]

Marker / Gene	Frequency of occurrence	Mechanism of action	Prognosis / Therapy	Reference
<i>DUSP2</i>	20–25 %	MAPK pathway regulation, growth modulation	Favorable prognosis	[15]
<i>CIITA</i>	15–40 %	Impaired MHC II expression	Immunotherapy, epigenetic therapy	[14–16]
<i>B2M</i>	20–30 %	Loss of MHC I, reduced antigen presentation	Immune evasion, high relapse risk	[14–16]
CD58	~ 35 %	Impaired T/NK-cell costimulation	Immune evasion, unfavorable prognosis	[14–16]
<i>ITPKB</i>	30–50 %	Enhanced migration of lymphoid cells into the anterior mediastinum, leading to the formation of massive tumor conglomerates	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>GNAI3</i>	30–50 %	Loss of control over apoptosis and migration of lymphoid cells into the mediastinal tissue, promoting cell dissemination and the formation of tumor conglomerates	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>BCL11A</i>	10–20 %	Increased proliferation of lymphoid cells and impaired differentiation	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>BCL6</i>	10–20 %	Mutations leading to impaired B-cell differentiation	Reduced sensitivity to standard chemoimmunotherapy; high relapse risk	[2, 14, 15]
<i>XPO1</i>	25–30 %	Nuclear transport disruption	Potential sensitivity to selinexor	[13, 15]
<i>ARID1A</i>	~ 30 %	Epigenetic regulation, chromatin remodeling	Potential for epigenetic therapy	[13, 15]
<i>EZH2</i>	5–10 %	Epigenetic regulation	Epigenetic therapy with direct EZH2 inhibitors (for example, tazemetostat)	[13, 15]
<i>TP53</i>	10–15 % (more frequent in adults)	Cell cycle disruption	Unfavorable prognosis, resistance to standard chemotherapy	[13, 14]

#### Морфологические, иммуногистохимические и молекулярные диагностические критерии

Основу современной диагностики ПМВКЛ составляет комплексный анализ опухолевой ткани с применением морфо-иммуногистохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Критически важным является получение достаточного объема опухолевой ткани для полноценного морфологического анализа, постановки расширенной иммуногистохимической панели, молекулярных исследований (FISH, NGS), важных для выявления прогностически значимых изменений (амплификации локуса *9p24.1*, мутации в *SOCS1*, *STAT6* и др.) [18, 19]. В клинической практике наиболее часто выполняется инцизионная биопсия доступного проявления опухоли, т. к. проведение эксцизионной биопсии не всегда возможно в связи с высокой травматичностью и риском осложнений. При массивном поражении средостения с компрессией крупных сосудов или дыхательных путей допустимо выполнение кор-биопсии под контролем ультразвукового исследования или КТ, либо трансбронхиальной биопсии [20]. Однако иногда возникает необходимость повторного вмешательства из-за недостаточного объема ткани для полноценного исследования материала [18–20]. По данным публикаций, полноценный молекулярный анализ удастся выполнить лишь в 60–75 % случаев кор-биопсий, по сравнению с более чем 95 % при эксцизионной биопсии [20].

При гистологическом исследовании определяется лимфоидный инфильтрат, состоящий из клеток среднего и крупного размера. Цитоплазма опухолевых клеток бледная, редко вакуолизованная. Ядра клеток округлые, овальные или многодольчатые. В гистологических препаратах обращает внимание присутствие зон некроза.

Для диагностики ПМВКЛ у детей используется иммуногистохимическая панель, включающая CD20, CD30, CD23, PAX5, BCL6, MUM1/FOXP1, а также антитела, позволяющие исключить другие варианты лимфом (CD10, CD15, ALK). Для ПМВКЛ характерна высокая экспрессия CD30 (в более чем 80 % опухолевых клеток) в сочетании с CD23, CD20 и BCL6. Амплификация генов *PD-L1* и *PD-L2* (локус *9p24.1*) может быть подтверждена FISH или другими молекулярно-генетическими методами [18].

Несмотря на редкое вовлечение костного мозга при ПМВКЛ у детей, биопсия костного мозга на этапе первичной диагностики остается обязательной для исключения диссеминированного процесса, подтверждения IV стадии заболевания и определения лечебной тактики [17]. При отсутствии подозрительных клинико-лабораторных признаков и метаболически активных очагов на ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, частота выявления костномозгового поражения не превышает 1–2 % [17].

Интерес представляют неинвазивные методы диагностики, такие как анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), который может

использоваться для мониторинга эффективности терапии, оценки минимальной диссеминированной болезни и раннего выявления рецидивов. Согласно данным, полученным при исследовании других агрессивных ВКЛ, определение цоД-НК позволяет обнаружить рецидив заболевания на 3–6 мес. раньше, чем с помощью стандартных методов визуализации (КТ или ПЭТ-КТ) и помогает отслеживать динамику клональных мутаций [16]. Однако для ПМВКЛ у детей эти подходы пока не стандартизированы и требуют дальнейшего изучения.

#### *Методы визуализации*

Для оценки распространенности опухолевого процесса используют методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ), что позволяет определить стадию заболевания и, соответственно, ветвь протокола, по которому будет проводиться лечение. Методы дают возможность минимизировать количество инвазивных процедур у пациентов, зачастую уже имеющих симптомы компрессии структур средостения, отказаться от ряда вмешательств: диагностической торакотомии, медиастиноскопии или лапаротомии.

Важным этапом первичной диагностики ПМВКЛ остается КТ органов грудной клетки. Метод позволяет определить анатомические границы опухоли, установить ее размер, присутствие плеврального и/или перикардального выпота, оценить степень компрессии дыхательных путей и магистральных сосудов, что напрямую влияет на выбор лечебных подходов [18]. МРТ используется при наличии противопоказаний к КТ с контрастированием или необходимости более детального исследования сердца и сосудистых структур средостения [18].

В последние годы ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой прочно заняла позицию основного инструмента не только в диагностическом процессе, но и в оценке ответа на терапию. Метод сочетает высокую чувствительность (до 98 %) и специфичность (до 96 %) при лимфопролиферативных заболеваниях [19, 20]. Он позволяет не только детально оценить распространенность процесса, но и без необходимости инвазивных вмешательств выявить минимальные остаточные поражения для своевременной коррекции терапии. По данным исследований, отрицательный результат ПЭТ-КТ после завершения терапии ассоциируется с высокой трехлетней БРВ (91–95 %), тогда как при сохранении очагов, проявляющих метаболическую активность, данный показатель снижается до 43–54 % [4]. Это позволяет оптимизировать последующую тактику, в частности, отказаться от ЛТ у па-

циентов с благоприятным метаболическим ответом [21].

Несмотря на исключительную чувствительность ПЭТ-КТ в обнаружении остаточной опухоли (94–100 %), специфичность метода остается низкой (25–35 %), что связано с частыми ложноположительными результатами, обусловленными воспалительными изменениями, гранулематозной реакцией или последствиями химиотерапии и ЛТ [22]. В связи с этим для уточнения диагноза возникает потребность в использовании дополнительных критериев оценки динамики SUV<sub>max</sub> (Standardized Uptake Value max) и визуальных шкал, таких как шкала Довилль (Deauville score).

Перспективным направлением является радиомика и дельта-радиомика, представляющие собой количественный анализ текстурных и морфологических характеристик опухоли на ПЭТ-КТ в динамике. Анализ изменений метаболической активности и гетерогенности опухоли до и после терапии позволяет повысить точность прогноза риска рецидива и оптимизировать лечение. Например, снижение индекса MTV (*metabolic tumor volume*) более чем на 80 % после индукционной терапии коррелирует с длительными ремиссиями, а интеграция радиомических признаков может превзойти традиционные критерии Deauville в прогнозировании ответа на терапию [20]. Таким образом, современные методы визуализации, особенно ПЭТ-КТ с элементами радиомики и количественного анализа, повышают точность диагностики, позволяют эффективно прогнозировать риск рецидива и персонализировать лечение ПМВКЛ у детей.

#### *Стандартная химиотерапия и химиоиммунотерапия*

Основу терапии ПМВКЛ у детей и подростков составляет полиагентная химиотерапия, адаптированная из протоколов лечения агрессивных ВКЛ. Наиболее часто применяются протоколы FAB/LMB-96 и B-NHL-BFM-95 [1]. В педиатрической практике DA-EPOCH-R (доза-адаптированная комбинация этопозида, преднизолона, винкристина, доксорубицина, циклофосфида с ритуксимабом) демонстрирует впечатляющие результаты. В крупном многоцентровом исследовании, включающем 156 пациентов (в т. ч. 38 детей), почти у 86 % пациентов была достигнута длительная ремиссия без необходимости ЛТ, а ОВ превысила 95 %. При этом ключевым прогностическим фактором остается ПЭТ-КТ: у детей с Deauville 1–3 трехлетняя БРВ составила 95,4 % по сравнению с 54,9 % у пациентов с сохраненной метаболической активностью по данным ПЭТ-КТ ( $p < 0,001$ ) [3]. В другом исследовании, проведенном в детской популяции, четырехлетняя БРВ при ПМВКЛ составила

69,6 %, а ОВ — 84,8 % [21]. Следовательно, DA-EPOCH-R обеспечивает высокие показатели выживаемости при минимальной потребности в ЛТ и ограничении токсичности, особенно у пациентов, получивших по данным ПЭТ-КТ полный метаболический ответ.

Еще одной программой терапии, которая пертерпела модификацию за счет включения ритуксимаба, стала Inter-V-NHL ritux 2010. Включение этого химерного моноклонального антитела (МАТ) против CD20 в протоколы первой линии позволило повысить трехлетнюю БРВ с 82,3 до 95,1 % без увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений [7]. Примечательно, что у 93 % пациентов удалось избежать применения ЛТ, что особенно важно для детской популяции в связи с риском развития отдаленных осложнений, включая кардиотоксичность, вторичные злокачественные новообразования, нарушения фертильности, роста и развития органов, а также дисфункцию щитовидной железы и легочные осложнения. Однако большинство участников исследования страдали другими вариантами ВКЛ, в связи с чем данные о применении данной терапии при ПМВКЛ у детей остаются ограниченными.

Брентуксимаб ведотин — конъюгат анти-CD30 МАТ с микротубулярным ингибитором монометилауристатином Е — проявил выраженную активность у взрослых пациентов с рецидивирующими/рефрактерными лимфомами, что стало основанием для его применения у детей с ПМВКЛ. В серии случаев с участием подростков и молодых взрослых с рецидивирующими/рефрактерными CD30-позитивными лимфомами добавление брентуксимаба ведотина к терапии обеспечило общий ответ 75 % и полную ремиссию у 50 % пациентов с множественными курсами предшествующей терапии в анамнезе [23, 24].

В настоящее время продолжают исследования по включению в протоколы других МАТ и их комбинаций. Особый интерес представляют би- и триспецифические антитела, способные связывать несколько антигенов на поверхности опухолевых клеток, а также новые ингибиторы сигнальных путей (PI3K, JAK/STAT), эффективность которых отмечена при рефрактерных лимфомах [25, 26].

Дискуссия о применении ЛТ при ПМВКЛ у детей продолжается. Современные подходы рекомендуют минимизировать или полностью отказываться от радиотерапии из-за риска поздней токсичности [1, 3, 21].

#### *Ингибиторы иммунных контрольных точек*

ИИКТ PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) проявляют эффективность при амплификации PD-L1/PD-L2 и/или наличии мутаций компонентов

сигнального пути JAK-STAT [27]. По данным ретроспективного исследования, у подростков и молодых взрослых с рефрактерной ПМВКЛ применение пембролизумаба, в т. ч. в комбинации с брентуксимабом ведотином, приводило к полной ремиссии в 40–50 %, а продолжительность ответа превышала 8 мес. в 30 % случаев [27]. Для больных с рецидивирующей или рефрактерной ПМВКЛ, в т. ч. подростков старше 15 лет, использование терапии брентуксимабом ведотином с ИИКТ показало существенную клиническую эффективность. Согласно данным исследования CheckMate-436, общий ответ на лечение отмечен приблизительно у 73 % пациентов [25]. Кроме того, при наблюдении в течение 24 мес. выживаемость без прогрессирования составила 55,5 %, а показатель общей выживаемости достиг 75,5 %, что указывает на стабильность и длительность терапевтического эффекта данной комбинации [26]. Комбинация анти-CD30 МАТ с блокаторами PD-1/PD-L1 может приводить к синергетическому эффекту за счет прямого уничтожения опухолевых клеток и усиления противоопухолевого иммунного ответа, что подтверждается случаями длительных ремиссий у подростков и молодых взрослых с резистентными формами заболевания [25]. Перспективными выглядят схемы ранней интеграции ингибиторов PD-1 в первую линию терапии при наличии молекулярных маркеров чувствительности и признаков рефрактерности к стандартной терапии [25, 27].

#### *Ингибиторы сигнального пути JAK-STAT*

Исследования ингибиторов сигнального пути JAK-STAT, прежде всего, руксолитиниба, продолжаются как в доклинических, так и в ранних клинических исследованиях. В частности, по результатам фазы I/II применения руксолитиниба у детей и подростков с рефрактерными лимфомами и активацией JAK2 отмечены управляемая токсичность и отдельные случаи частичного ответа [28]. Применение современных молекулярных методов, таких как NGS позволяет выделять пациентов с мутациями JAK-STAT сигнального пути, что открывает перспективы индивидуализированной терапии и преодоления лекарственной резистентности.

#### *CAR-T-терапия*

Обсуждаются возможности клеточной терапии аутологичными CAR-T-клетками против CD19 при лечении подростков с рефрактерной ПМВКЛ, хотя опыт применения у детей пока ограничен, а риск осложнений (синдром высвобождения цитокинов, нейротоксичность) остается высоким [29, 30]. В расширенной когорте исследования ZUMA-4 у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными ВКЛ (включая ПМВКЛ) общая частота ответа достигала

72 %, при этом длительные ремиссии сохранялись более 12 мес. лишь у части пациентов [29]. Аналогичные результаты отмечены в европейском исследовании BIANCA, где длительные ремиссии регистрировались даже после множества линий терапии, однако более 30 % пациентов сталкивались с осложнениями III–IV степени [30]. Дополнительно обсуждается возможность применения CAR-T-клеток с двойной специфичностью (CD19/CD22) для профилактики антиген-негативных рецидивов [31].

Комбинированное использование клеточных, иммуноонкологических и таргетных стратегий открывает новые горизонты в лечении ПМВКЛ у детей, хотя ключевыми остаются вопросы оптимального отбора пациентов, управления токсичностью и интеграции молекулярных биомаркеров в клиническую практику. Следовательно, спектр терапевтических возможностей при ПМВКЛ у детей и подростков чрезвычайно широк и включает в себя риск-адаптированную химиотерапию, MAT, ингибиторы JAK-STAT, CAR-T-клеточную терапию, трансплантационные подходы при рецидиве. Дифференцированное использование каждого из этих методов позволяет получить высокие показатели выживаемости. Тем не менее с учетом этого, большое внимание уделяется токсичности проводимого лечения.

*Отдаленные последствия лечения*

Несмотря на серьезный прогресс, достигнутый в лечении ПМВКЛ у детей, вопросы, связанные с отдаленными осложнениями, по-преж-

нему остаются крайне актуальными (табл. 3). К числу наиболее значимых долгосрочных последствий относятся поражения сердца (в первую очередь вследствие применения антрациклинов), проблемы с репродуктивной функцией, а также рост риска возникновения вторичных злокачественных опухолей — особенно у тех больных, кто получал ЛТ на область средостения [32–35]. Кардиологические осложнения, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и различные нарушения ритма, способны проявиться даже через много лет после окончания основного лечения, особенно если имеются сопутствующие факторы (например, избыточная масса тела, артериальная гипертензия или генетическая предрасположенность) [33, 34].

Современные лечебные протоколы ориентированы на уменьшение суммарной дозы антрациклинов и максимально возможный отказ от ЛТ для пациентов, достигших полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ. Согласно результатам международных клинических исследований, включая протокол Inter-B-NHL ritux 2010, подобная тактика не приводит к ухудшению показателей выживаемости, но заметно снижает частоту как вторичных онкологических заболеваний, так и сердечно-сосудистых осложнений [32, 35]. Практическая реализация таких подходов зависит не только от квалификации специалистов, но и от технической оснащенности клиник, наличия современного оборудования для визуализации и индивидуального подхода к планируемому лечению [35].

**Таблица 3. Основные поздние эффекты лечения первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы у детей и подростков**

Категория осложнений	Клинические проявления	Частота	Основные факторы риска	Связь с компонентами терапии	Профилактика и рекомендации по наблюдению
Кардиотоксичность	Сердечная недостаточность, аритмии, кардиомиопатия, нарушения функции клапанов	До 15–20 % через 10–20 лет	Высокая кумулятивная доза антрациклинов, лучевая терапия, предрасположенность (ожирение, артериальная гипертензия, генетические факторы)	Антрациклины (доксорубин и др.), лучевая терапия на область средостения	Снижение доз антрациклинов, отказ/минимизация лучевой терапии при полном ответе, регулярный кардиомониторинг (ЭхоКГ, ЭКГ)
Вторичные опухоли	Лейкозы, рак молочной железы, легкого, щитовидной железы, саркомы, меланома	До 5–10 % через 15–25 лет	Лучевая терапия, алкилирующие агенты	Лучевая терапия, алкилирующие агенты (циклофосфамид и др.)	Отказ от лучевой терапии по результатам ПЭТ-КТ, минимизация токсичных агентов, онкологическая настороженность
Нарушение фертильности	Аменорея, олигоспермия/азооспермия, гипогонадизм, нарушение менструального цикла	До 15–30 % (выше у девочек)	Алкилирующие агенты, высокодозная химиотерапия, возраст > 12 лет на момент начала терапии	Циклофосфамид, ифосфамид, лучевая терапия на область гонад	Использование аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, криоконсервация ооцитов и спермы, эндокринологический/гинекологический мониторинг
Эндокринные нарушения	Нарушения роста, гипотиреоз, ожирение, диабет	10–30 % в зависимости от режима терапии	Лучевая терапия с вовлечением щитовидной железы, глюкокортикостероиды, метаболический синдром	Лучевая терапия, глюкокортикостероиды	Контроль массы тела, эндокринологический мониторинг

Категория осложнений	Клинические проявления	Частота	Основные факторы риска	Связь с компонентами терапии	Профилактика и рекомендации по наблюдению
Психологические и когнитивные эффекты	Тревога, депрессия, нарушение обучения, снижение качества жизни	До 30–40 % у пациентов, находящихся в ремиссии (в течение 2–5 лет)	Возраст, тяжесть терапии, длительность лечения	Все компоненты, в т. ч. изоляция и длительные госпитализации	Психологическое сопровождение, реабилитация, поддержка, мониторинг качества жизни, социализация
Снижение трудоспособности, социальной интеграции	Проблемы возвращения к учебе, ограничения в физической активности, проблемы трудоустройства	До 20–30 %	Тяжелые поздние осложнения, инвалидность	Любые тяжелые последствия, общие влияния терапии	Социальная поддержка, профориентация, долгосрочное диспансерное наблюдение
Иммунодефицит	Рецидивирующие инфекции, иммунодефицит после химиотерапии	До 10–15 % в первые годы после терапии	Иммуносупрессивная терапия, ритуксимаб, моноклональные антитела	Ритуксимаб, химиотерапия, клеточная терапия	Иммунизация, мониторинг иммунного статуса, своевременное лечение инфекций
Специфические эффекты клеточной/таргетной терапии	Синдром высвобождения цитокинов, нейротоксичность, аутоиммунные феномены	5,4–44%	CAR-T, ингибиторы PD-1/PD-L1	CAR-T, ингибиторы иммунных контрольных точек	Длительное наблюдение, мониторинг жизненных показателей, коррекция нарушений

**Table 3. Major late treatment effects in children and adolescents with primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma**

Complication category	Clinical manifestations	Frequency	Main risk factors	Association with treatment components	Prevention and follow-up recommendations
Cardiotoxicity	Heart failure, arrhythmias, cardiomyopathy, valvular dysfunction	Up to 15–20 % within 10–20 yrs	High cumulative anthracycline dose, radiotherapy, predisposition (obesity, hypertension, genetics)	Anthracyclines (doxorubicin, etc.), radiotherapy (mediastinal field)	Dose reduction of anthracyclines, avoidance/minimization of radiotherapy in complete responders; regular cardiac monitoring (echocardiography, ECG)
Secondary malignancies	Leukemia, breast/thyroid/lung cancer, sarcoma, melanoma	Up to 5–10 % within 15–25 yrs	Radiotherapy, alkylating agents	Radiotherapy, alkylating agents (cyclophosphamide, etc.)	Avoidance of radiotherapy based on PET-CT results, minimization of toxic agents, lifelong cancer surveillance
Impaired fertility	Amenorrhea, oligo-/azo-spermia, hypogonadism, menstrual disorders	Up to 15–30 % (higher in females)	Alkylating agents, high-dose chemotherapy, age > 12 yrs at treatment	Cyclophosphamide, ifosfamide, radiotherapy (gonads in field)	Use of gonadotropin-releasing hormone analogs, dose minimization, cryopreservation, endocrinology/gynecology follow-up
Endocrine disorders	Growth impairment, hypothyroidism, obesity, diabetes mellitus	10–30 % (varies by regimen)	Radiotherapy (thyroid involvement), glucocorticoids, metabolic syndrome	Radiotherapy, glucocorticosteroids	Weight management, endocrine monitoring
Psychological and cognitive effects	Anxiety, depression, learning difficulties, reduced quality of life	Up to 30–40 % of survivors (within 2–5 yrs)	Age, treatment intensity/duration	All components, including isolation and prolonged hospitalization	Psychological counseling, rehabilitation, quality-of-life assessments, social reintegration support
Social & functional impairment	Difficulties returning to school/work, physical limitations, employment challenges	Up to 20–30 %	Severe late complications, disability	Any severe consequences, cumulative treatment burden	Social support, vocational guidance, long-term follow-up
Immunodeficiency	Recurrent infections, immune deficiency after chemoimmunotherapy	Up to 10–15 % in early post-therapy years	Immunosuppressive therapy, rituximab, monoclonal antibodies	Rituximab, chemotherapy, cellular therapies	Immunization, immune status monitoring, timely infection management
Specific effects of cellular/targeted therapy	Cytokine release syndrome, neurotoxicity, autoimmune phenomena	5.4–44 %	CAR-T, PD-1/PD-L1 inhibitors	CAR-T, immune checkpoint inhibitors	Long-term follow-up, monitoring of vital signs, correction of abnormalities

Отмечается и положительная динамика в отношении сохранения фертильности, в особенности у мальчиков, при сокращении использования алкилирующих агентов и антрациклиновых препаратов в протоколах лечения [33, 36].

Длительное динамическое наблюдение за детьми, перенесшими ПМВКЛ, становится ключевым элементом постлечебной поддержки. Важно регулярно оценивать общее соматическое состояние, проводить мониторинг функции сердца, эндокринной и репродуктивной систем, а также отслеживать когнитивные способности, психоэмоциональное состояние и успешность социальной адаптации. Современные рекомендации подчеркивают важность участия мультидисциплинарной команды специалистов — кардиологов, эндокринологов, неврологов, репродуктологов, психологов — для обеспечения полноценной реабилитации пациентов и высокого качества жизни в долгосрочной перспективе [37, 38].

### Заключение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома в педиатрической практике представляет собой особый вариант злокачественного лимфопрлиферативного заболевания, требующего специализированного подхода в диагностике и лечении. За последнее десятилетие прогнозы для таких пациентов значительно улучшились благодаря появлению интенсивных химиоиммунотерапевтических протоколов и новейших таргетных препаратов. Тем не менее, в клинической практике сохраняются актуальные вопросы, касающиеся оптимальных сроков включения биологических и таргетных агентов, критериев перехода к альтернативным схемам при недостаточном ответе на стандартную терапию, а также стратегий по снижению риска отдаленных осложнений агрессивного лечения.

Современные задачи в лечении данного заболевания включают несколько ключевых направлений: внедрение молекулярно-генетического тестирования в рутинную практику, поиск достоверных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и переносимость терапии, организацию международных исследований с длительным наблюдением пациентов, а также разработку программ комплексной реабилитации для детей, перенесших лечение [33, 37].

Особое значение приобретает концепция персонализированного подхода, сочетающая использование геномных технологий, современных терапевтических стратегий и мультидисциплинарной поддержки пациентов. Решение этих задач позволяет не только снизить частоту

и выраженность отсроченных нежелательных эффектов, уменьшить интенсивность и токсичность лечения без потери его эффективности, но и существенно повысить качество жизни молодых пациентов после завершения терапии.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в разработку концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных мировой литературы, написание и редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

All authors contributed equally to the conceptualization, design, data collection and analysis of the global literature, and the writing and editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Attias D., Hodgson D., Weitzman S. Primary mediastinal B-cell lymphoma in the pediatric patient: can a rational approach to therapy be based on adult studies? *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 566-570.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21821>.
- Donzel M., Tesson B., Briere J., et al. Molecular characterization of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(19): 4866.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15194866>.
- Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017; 179(5): 739-747.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14951>.
- Gerrard M., Cairo M.S., Weston C., et al. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated in the FAB/LMB 96 study. *Blood*. 2013; 122(15): 2463-2469.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-422709>.
- Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 132(8): 782-790.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791566>.
- Minard-Colin V., Aupérin A., Pilon M., et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med*. 2020; 382(23): 2207-2219.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915315>.
- Maru P., Brahmabhatt B., Giulino-Roth L., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas,

- version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3): 323-354.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0057>.
8. Vanik S., Kakoty S., et al. Tertiary care center experience: An overview of primary mediastinal lymphomas. *Indian J Pathol Microbiol*. 2024; 67(3): 569-575.-DOI: [https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm\\_904\\_22](https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_904_22).
  9. Dourthe M.E., Minard-Colin V., et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica*. 2022; 107(9): 2173-2182.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280257>.
  10. Mottok A., Hung S.S., Chavez E.A., et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019; 134(10): 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001126>.
  11. Noerenberg D., Briest F., Hennch C., et al. Genetic characterization of primary mediastinal B-cell lymphoma: pathogenesis and patient outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(4): 452-466.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01053>.
  12. Barth T.F.E., Leithäuser F., Joos S., Bentz M., Möller P. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol*. 2002; 3(4): 229-234.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00714-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00714-3).
  13. Burke G.A.A., Amos Burke G., Fisher R.I., et al. Dose-adjusted etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide with vincristine and prednisone plus rituximab therapy in children and adolescents with primary mediastinal B-cell lymphoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(33): 3716-3724.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00920>.
  14. Green M.R., Kihira S., Liu C.L., et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(10): E1116-E1125.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1501199112>.
  15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659-2669.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-326538>.
  16. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396-1407.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801445>.
  17. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(11): 1146-1153.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>.
  18. Barth M., Xavier A.C., Armenian S., et al. Pediatric aggressive mature B-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(11): 1207-1230.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0057>.
  19. Sánchez-Beato M., Méndez M., Guirado M., et al. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas. *Clin Transl Oncol*. 2024; 26(5): 1043-1062.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03307-1>.
  20. Kostakoglu L. PET-CT in lymphoma. In: clinical PET-CT in radiology: Integrated imaging in oncology. New York: Springer. 2010: 265-291.-DOI: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-48902-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-0-387-48902-5_22).
  21. Forlenza C.J., Chadburn A., Giulino-Roth L. Primary mediastinal B-cell lymphoma in children and young adults. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3): 323-330.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.7004>.
  22. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(2): 328-354.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.
  23. Chen H., Chen C., et al. Brentuximab vedotin in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory lymphoma. *Front Oncol*. 2021; 11: 654854.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654854>.
  24. Agrusa J., Egress E.R., Lowe E. Brentuximab vedotin use in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Front Immunol*. 2023; 14: 1203471.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203471>.
  25. Zinzani P.L., Santoro A., Gritti G., et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: Efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(33): 3081-3089.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492>.
  26. Zinzani P.L., Santoro A., Gritti G., et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up. *Blood Adv*. 2023; 7(18): 5272-5280.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010254>.
  27. Zinzani P.L., Thieblemont C., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023; 142(2): 141-145.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022019340>.
  28. Maude S.L., Dolai S., Delgado-Martin C., et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(11): 1759-1767.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580480>.
  29. Wayne A.S., Huynh V., Hijiya N., Rouce R.H., et al. Three-year results from phase I of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2023; 108(3): 747-760.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280678>.
  30. Hockings, H., Brown, J.R., Pignata, A., et al. How I manage breast cancer risk in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20: 533-545.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>.
  31. Spiegel J.Y., Patel S., Muffly L., et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021; 27: 1419-1431.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>.
  32. Zahnreich S., Schmidberger H. Childhood cancer: Occurrence, treatment and risk of second primary malignancies. *Cancers*. 2021; 13(11): 2607.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112607>.
  33. Fernández-Avilés C., González-Manzanares R., Ojeda S., et al. Diagnostic and therapeutic approaches for heart failure in long-term survivors of childhood cancer. *Biomedicines*. 2024; 12(8): 1875.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081875>.
  34. Hammoud R.A., Mulrooney D.A., Rhea I.B., et al. Modifiable cardiometabolic risk factors in survivors of childhood cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024; 6(1): 16-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.008>.
  35. Bhatia S., Dai Y., Hageman L., et al. Late effects in children, adolescents, and young adults with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Lancet Haematol*. 2023; 10(6): e455-e464.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00062-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00062-5).

36. Schmidt A., Ernst G., Klasen F., et al. Health-related quality of life after pediatric cancer: comparison of long-term childhood cancer survivors' quality of life with a representative general population sample and associations with physical health and risk indicators. *Health Qual Life Outcomes*. 2023; 21: 65.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-023-02151-9>.
37. Wakefield C.E., Sansom-Daly U.M., et al. Effectiveness of digital psychosocial interventions in childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2024; 32(3): 1701-1711.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08765-z>.
- Поступила в редакцию / Received / 2209.2025  
Прошла рецензирование / Reviewed / 29.10.2025  
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юлия Юрьевна Клишина / Yulia Yu. Klishina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7086-0387>.

Тимур Теймуразович Валиев / Timur T. Valiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>; eLibrary SPIN:9802-8610.

