

УДК 616.411

DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-50-66

## **НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**

*И.А. Камаева, И.Б. Лысенко, Н.В. Николаева, Е.А. Капуза, М.В. Волошин*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону*

**Введение.** Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) средостения выделена в отдельную нозологию совсем недавно. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующей оценкой эффекта лечения. Несмотря на успешное лечение пациентов с ПМВКЛ, остается треть пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания.

**Цель.** Изучить некоторые клинические и терапевтические особенности, влияющих на течение и общую 10-летнюю выживаемость пациентов ПМВКЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включены данные о 40 пациентах с установленным диагнозом первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, получающих лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. В исследовании оценивалась общая 10-летняя выживаемость пациентов в зависимости от наличия медиастинального синдрома, использованных схем химиотерапии, применения дистанционной лучевой терапии в качестве консолидирующего лечения.

**Результаты.** Являясь терапией выбора, схема DA-EPOCH-R достоверно улучшает выживаемость пациентов с ПМВКЛ. Консолидирующая ДЛТ также достоверно улучшает общую выживаемость пациентов. Среди данных пациентов общая 10-летняя выживаемость составила  $86,9 \pm 7,4$ , тогда как в группе без консолидирующей ДЛТ данный показатель составил  $59,8 \pm 11$ , различия достоверны ( $p < 1$ ,  $\chi^2 2,6$ ),  $y = 95\%$ . Среди пациентов с наличием медиастинального синдрома общая 10-летняя выживаемость составила  $41,6 \pm 4,5$ , тогда как при его отсутствии данный показатель оказался статистически выше и составил  $87,9 \pm 8,5$  ( $p < 1$ ,  $\chi^2 1,06$ ),  $y = 95\%$ . При наличии медиастинального синдрома, обозначенного как «positive», общая 10-летняя выживаемость оказалась достоверно ниже, чем при его отсутствии, обозначенного на схеме №3 как «negative».

**Обсуждение.** Данные нашего исследования сопоставимы с данными современной литературы.

**Вывод.** Таким образом, наличие медиастинального синдрома, использованные схемы химиотерапии, применение дистанционной лучевой терапии в качестве консолидирующего лечения оказывают влияние на общую выживаемость пациентов ПМВКЛ.

**Ключевые слова:** первичная медиастинальная лимфома, схема терапии, медиастинальный синдром, лучевая терапия

## SOME CLINICAL FACTORS AND THERAPEUTIC ASPECTS AFFECTING THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL B-LARGE CELL LYMPHOMA

*I. A. Kamaeva, I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva, E. A. Kapuza, M. V. Voloshin*

*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don*

**Introduction.** Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) has been isolated as a unique nosology recently. The treatment of PMBCL is immunochemotherapy. Despite of successful treatment of patients with PMBCL, a third of them have refractory disease courses.

**The aim.** To study some clinical and therapeutic features that affects the course and overall 10-year survival of patients with PMBCL.

**Materials and methods.** The study included 40 patients with an RMBCL, who have been receiving treatment in the department of oncohematology of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study evaluated the overall 10-year survival of patients depending on the presence of mediastinal syndrome, the chemotherapy regimens, and the using of radiotherapy as a consolidating treatment.

**Results.** The DA-EPOCH-R significantly improves the survival of patients with PMBCL. RT also significantly improves the overall survival of patients. Among these patients, the overall 10-year survival rate was  $86.9 \pm 7.4$ , while in the group without consolidating DLT, this indicator was  $59.8 \pm 11$ , the differences were significant ( $p < 1$ ,  $\chi^2 2.6$ ),  $y = 95\%$ . Among patients with mediastinal syndrome, the overall 10-year survival rate was  $41.6 \pm 4.5$ , while in its absence, this indicator was statistically higher and amounted to  $87.9 \pm 8.5$  ( $p < 1$ ,  $\chi^2 1.06$ ),  $y = 95\%$ . In the presence of mediastinal syndrome, designated as "positive", the overall 10-year survival rate was significantly lower than in its absence, designated as "negative" in scheme No. 3.

**Discussion.** The data of our study are comparable with the data of modern literature.

**Conclusion.** The presence of mediastinal syndrome, the chemotherapy regimens, the using of RT have are really influence on the overall survival of patients with PMBCL.

**Keywords:** primary mediastinal lymphoma, regimen of chemotherapy, mediastinal syndrome, radiotherapy.

**Введение.** Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) средостения, в настоящее время выделенная в отдельную нозологию, характеризуется преимущественным поражением лимфоузлов средостения с развитием конгломерата лимфоузлов и локальным распространением на смежные структуры [1]. ПМВКЛ составляет 3-4 % всех неходжкинских лимфом и является достаточно редкой патологией. ПМВКЛ чаще встречается у молодых пациентов, медиана возраста больных – 35-40 лет. В связи с местным распространением опухоли клинически она зачастую проявляется развитием синдрома сдавления верхней полой вены и развитием характерных клинических проявлений. «В-симптомы» наблюдаются достаточно часто и проявляются лихорадкой, потерей веса и

потливостью, а вот поражение костного мозга наблюдается лишь в 1-5% случаев [2,15]. Периферическая лимфаденопатия может отсутствовать, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. Стандартом в лечении ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующей оценкой эффекта лечения. Несмотря на достижения последних лет в лечении ПМВКЛ, у 10-30% больных наблюдается рецидивирующее или первично-резистентное течение, которое зачастую характеризуется плохим прогнозом [3]. В связи с этим создается необходимость более подробного изучения, возможных клинических причин, влияющих на выживаемость данных пациентов.

**Цель работы.** Изучить некоторые клинические и терапевтические особенности, влияющих на течение и общую 10-летнюю выживаемость пациентов ПМВКЛ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены данные о 40 пациентах с установленным диагнозом первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы различных стадий, получающих лечение на базе онкогематологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2013 по 2021 год. В исследовании оценивалась общая 10-летняя выживаемость пациентов в зависимости от наличия медиастинального синдрома, использованных схем химиотерапии, применения дистанционной лучевой терапии в качестве консолидирующего лечения. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета STATISTICA13, метода Каплана-Мейера и логрангового критерия.

**Результаты.** В нашем исследовании схема DA-EPOCH-R назначалась у пациентов в возрасте от 26 до 47 лет, что связано с интенсивностью данной схемы. Наличие «В-симптомов», являясь одним из прогностических факторов течения ПМВКЛ также сыграло свою роль в назначении более агрессивной схемы терапии (DA-EPOCH-R). Все пациенты получали схемы с включением ритуксимаба. При этом схему DA-EPOCH-R получали 9 пациентов что составило 25,7%, в то время как все остальные схемы (R-CHOP, NHL-BFM) получали 31 человек (74,3%), из них схему NHL-BFM-90 получали лишь 2 пациентов. В группе пациентов ПМВКЛ, получающих терапию DA-EPOCH-R общая выживаемость оказалась выше, что статистически значимо и подтверждается методом Каплан-Майера. Медиана наблюдения составила 29,2 месяцев (1;101). На схеме №1 представлена кривая общей выживаемости пациентов по Каплан-Майеру в зависимости от схемы химиотерапии ( $p < 1$ ,  $\chi^2 2,018$ ),  $y=95\%$ . Являясь терапией выбора, схема DA-EPOCH-R достоверно улучшает выживаемость пациентов с ПМВКЛ. В таблице представлена краткая характеристика

пациентов, получающих схему DA-EPOCH-R и другие схемы в качестве терапии первой линии в зависимости от возраста, стадии, а также наличия «В-симптомов».

В нашем исследовании ДЛТ (СОД 40 Гр) с целью консолидации эффекта применялась у 19 пациентов, что составило 47,5%. Наиболее распространенной стадией являлась IV стадия (у 57,9% пациентов) за счет местного распространения опухоли и вовлечения легочной ткани в процесс. Среди данных пациентов общая 10-летняя выживаемость составила  $86,9 \pm 7,4$ , тогда как в группе без консолидирующей ДЛТ данный показатель составил  $59,8 \pm 11$ , различия достоверны ( $p < 1$ ,  $\chi^2 = 2,6$ ),  $y = 95\%$ . На схеме №2 представлена кривая общей выживаемости пациентов по Каплан-Майеру в зависимости от наличия ДЛТ.

В исследовании медиастинальный синдром наблюдался у 28 человек, что составило 53,4% пациентов. Среди пациентов с наличием медиастинального синдрома общая 10-летняя выживаемость составила  $41,6 \pm 4,5$ , тогда как при его отсутствии данный показатель оказался статистически выше и составил  $87,9 \pm 8,5$  ( $p < 1$ ,  $\chi^2 = 1,06$ ),  $y = 95\%$ . В исследовании медиастинальный синдром наблюдался преимущественно у пациентов с IV стадией процесса с вовлечением легочной ткани, чем и объясняется клиническая картина развития данного синдрома. На схеме №3 представлена кривая общей 10-летней выживаемости пациентов по Каплан-Майеру в зависимости от наличия медиастинального синдрома у пациентов ПМВКЛ. При наличии медиастинального синдрома, обозначенного как «positive», общая 10-летняя выживаемость оказалась достоверно ниже, чем при его отсутствии, обозначенного на схеме №3 как «negative».

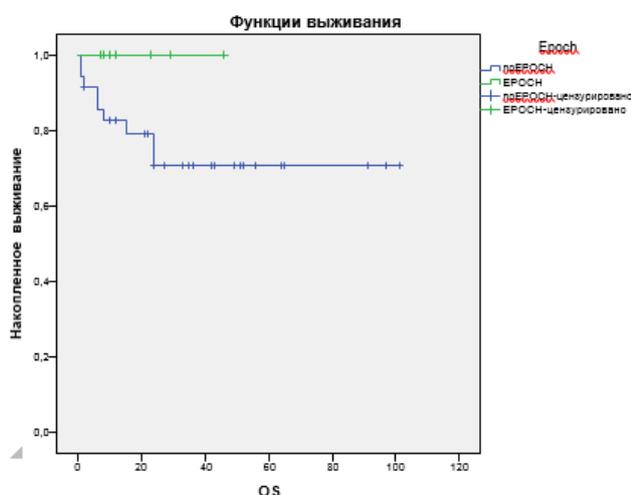
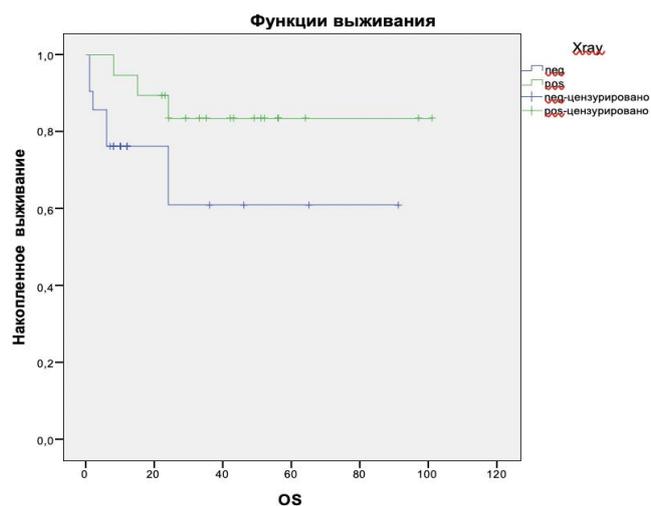


Схема 1. Кривая общей выживаемости в зависимости от схем химиотерапии 1 линии

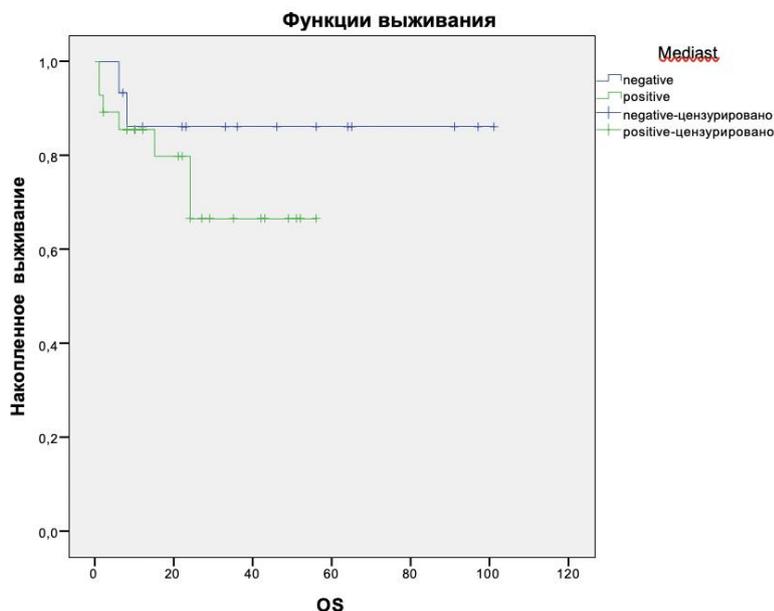
**Таблица 1**

Характеристика пациентов в зависимости от выбранных факторов и проводимой терапии

<i>Характеристика</i>	<i>Медиана возраста (лет)</i>	<i>Стадия II</i>	<i>Стадия IV</i>	<i>Наличие В- симптомов</i>
Схема DAR-EPOCH (n=9)	35,8 (26; 47)	55,5% (n=5)	44,5% (n=4)	88,8% (n=8)
Другие схемы ХТ (n=31) (R-CHOP, NHL-BFM)	42,3 (23; 66)	38,7 % (n=12)	61,2% (n=19)	70,9% (n=21)
Дистанционная лучевая терапия (n=19)	42,2 (26; 62)	42,1% (n=8)	57,9% (n=11)	73,6% (n=14)
Медиастинальный синдром (n=28)	37,7 (22; 61)	35,7 % (n=10)	64,3% (n=18)	71,4% (n=20)



**Схема 2.** Кривая общей выживаемости в зависимости от применения ДЛТ в качестве консолидации



**Схема 3.** Кривая общей выживаемости пациентов по Каплан-Майеру зависимости от наличия медиастинального синдрома у пациентов

**Обсуждение.** Согласно клиническим рекомендациям в качестве терапии первой линии принято использовать схемы DA-EPOCH-R, R-MACOP-B, R-CHOP на усмотрение лечащего врача и предпочтений конкретного отделения. В литературе описываются многочисленные исследования выбора наиболее эффективных схем химиотерапии, однако четкого преимущества одной схемы ХТ над другой в настоящее время не доказано. В исследовании [4] оценивались исходы терапии у пациентов, пролеченных за последние 20 лет. У пациентов, пролеченных по схеме MACOP-B полного ответа удалось добиться у 62,2% пациентов, общая 17-летняя выживаемость составила 72%, выживаемость без прогрессии у 67,6% пациентов, что подтверждает некоторое превосходство над CHOP-подобными режимами ХТ. В статье [5] также доказан высокий уровень первичной рефрактерности при применении CHOP-подобных режимов. Однако, в другом же исследовании группа пациентов, пролеченных CHOP-подобным режимом не имели первично-резистентного течения и имели достаточный уровень ответа на проводимое лечение [6,7]. Что касается применения моноклональных антител, то включение в схему ритуксимаба достоверно увеличивает общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования [8,9]. Некоторые исследования показали, что R-CHOP целесообразно заменить на DA-EPOCH-R при лечении пациентов с ПМБКЛ: частота полного ответа при применении DA-EPOCH-R выше, чем при R-CHOP (84% против 70%). Однако, при назначении данной схемы необходимо учитывать токсичность терапии, в первую очередь

кардиотоксичность, связанную с назначением антрациклинов, а также возможность развития нейтропении [10]. При лечении наших пациентов в качестве терапии 1-ой линии использовались схемы: DA-EPOCH-R, R-CHOP, NHL-BFM, что согласуется с данными литературы и не противоречит мировым стандартам терапии.

При достижении ремиссии после индукционной химиотерапии, согласно клиническим рекомендациям, следует проведение консолидирующей дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) из-за большого конгломерата остаточной опухоли [11]. Согласно проведенным исследованиям вопрос назначения ДЛТ в качестве консолидации остается открытым. С одной стороны, описываются многочисленные примеры усиливающего эффекта иммунохимиотерапии с последующей ДЛТ, с другой стороны существует высокая вероятность развития осложнений данной терапии, а также возникновения вторичных опухолей вследствие преимущественного поражения органов средостения [12-15]. Согласно литературным данным, ориентируясь на результаты ПЭТ-КТ при лечении ПМВКЛ можно либо продолжить проводимую терапию 1 линии, перейти к ДЛТ, либо начать проводить терапию 2 линии при отсутствии эффекта [16,17]. В исследовании [18] доказано, что у пациентов с позитивным промежуточным ответом, согласно данным ПЭТ-КТ, интенсификация режима (в данном случае – протокол Беркитта) не повлияла на исход. В статье [19,20] ПЭТ-КТ используется в качестве оценки прогноза после ДЛТ у пациентов с ПМВКЛ. Данное исследование подтвердило прогностическую роль ПЭТ-КТ, у пациентов с Deauville 5 и/или  $SUV_{\text{максимум}} \geq 5$  – как высокий риск прогрессирования/рецидива после ДЛТ. Согласно литературным данным, в зависимости от результатов ПЭТ-КТ частоту ДЛТ можно свести к минимуму [21,22]. При ПМВКЛ зачастую сохраняется высокой частота ложнопозитивных результатов вследствие повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) тканью тимуса и использованием моноклональных антител в лечении таких пациентов. Таким образом, согласно многочисленным исследованиям вопрос назначения ДЛТ в качестве консолидации лечения, даже с учетом данных ПЭТ-КТ остается нерешенным. Тем не менее, учитывая крайне неблагоприятный прогноз на долгосрочную выживаемость у больных с рецидивами ПМВКЛ, преимуществ от применения лучевой терапии значительно больше. Отказаться от облучения можно только в тех ситуациях, когда у больных отсутствует остаточная опухоль в средостении (ПЭТ-КТ) [23]. В нашем исследовании более 50% пациентов не получили консолидирующую ДЛТ вследствие ПЭТ-негативной ремиссии.

Ввиду преимущественно местного распространения опухоли у части больных развивается медиастинальный синдром, который клинически проявляется кашлем, одышкой, в некоторых случаях развитием синдрома сдавления верхней полой вены и дыхательной недостаточности, что в большинстве случаев требует немедленной терапии. Медиастинальный синдром – опасное состояние, представляющий собой сочетание симптомов, свидетельствующих о сдавлении крупных вен, нервов и органов средостения, способных даже в некоторых случаях привести к развитию такого серьезного осложнения, как кардиогенный шок [24]. В литературе описываются случаи, когда вследствие развития медиастинального синдрома, а также синдрома сдавления верхней полой вены у пациента с ПМВКЛ лечение так и не удалось назначить вследствие летального исхода причиной которого стала дыхательная недостаточность [24]. В нашем исследовании медиастинальный синдром наблюдался у большинства пациентов, что не только клинически отягощало течение заболевания, но и повлияло на общую 10-летнюю выживаемость пациентов

**Выводы.** Таким образом, наличие медиастинального синдрома, использованные схемы химиотерапии, применение дистанционной лучевой терапии в качестве консолидирующего лечения оказывают влияние на общую выживаемость пациентов ПМВКЛ. Применение более интенсивных режимов ХТ, таких как DA-EPOCH-R с включением моноклональных антител способно достоверно улучшить результаты лечения пациентов 42,3 мес. против 101,2 мес. И хотя, время наблюдения за пациентами, получающими данную схему, оказалось короче, на графике четко видно улучшение выживаемости таких больных ( $p < 1$ ,  $\chi^2 2,018$ ),  $y=95\%$ ). Выбор данной схемы оказался неслучаен, она применялась у пациентов более молодого возраста, а также зачастую при наличии «В-симптомов», что связано с агрессивностью схемы и развитием возможных побочных явлений. Опираясь на данные мировой литературы ДЛТ в качестве консолидирующей терапии, применялась только на основании ПЭТ-КТ. В нашем исследовании прослеживается четкая связь между назначением ДЛТ и кривой общей выживаемости. Изучение этого вопроса является в настоящий момент наиболее актуальным. Клинические проявления в виде медиастинального синдрома способны привести к серьезным осложнениям. При этом, в нашем исследовании прослеживается четкая связь между наличием данного клинического проявления и общей выживаемостью пациентов, по-видимому, это связано с исходной большой опухолевой массой опухоли. Полученные данные представляют собой несомненный интерес дальнейшего изучения течения данной опухоли ввиду отсутствия достаточной изученности данной патологии.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Работа представляет собой одноцентровое исследование с небольшой выборкой пациентов, что могло повлиять на результаты анализа.

### Список литературы

1. Тумян ГС, Заводнова ИЗ, Кичигина МЮ, Медведовская ЕГ. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):13–24. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24
2. Chen H, Pan T, He Y, Zeng R, Li Y, Yi L, Zang H, Chen S, Duan Q, Xiao L, Zhou H. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;22;11:654854 PMID: 33869061; PMCID: PMC8044947. doi: 10.3389/fonc.2021.654854
3. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *British journal of haematology* 2019;185(1):25-41. doi:10.1111/bjh.15778
4. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, Pellegrini C, Quirini F, Tonialini L, Morigi A, Marangon M, Argnani L, Zinzani PL. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *The BMC Cancer*. 2017; 17;17(1):276. PMID: 28415982; PMCID: PMC5392963. doi: 10.1186/s12885-017-3269-6
5. Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, Brody J, Cairo MS, Friedberg JW, Kline JP, Levy R, Porter DL, van Besien K, Werner M, Bishop MR. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(2):e001235. doi: 10.1136/jitc-2020-001235
6. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, Kriegsmann M, Ho AD, Rieger M, Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *The BMC Cancer*. 2017;22;17(1):359. PMID: 28532396; PMCID: PMC5440917 doi: 10.1186/s12885-017-3332-3
7. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, Barth MJ, Davies K, Blum KA, Christian B, Casulo C, Smith SM, Godfrey J, Termuhlen A, Oberley MJ, Alexander S, Weitzman S, Appel B, Mizukawa B, Svoboda J, Afify Z, Pauly M, Dave H, Gardner R, Stephens DM, Zeitler WA, Forlenza C, Levine J, Williams ME, Sima JL, Bollard CM, Leonard JP. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-

adjusted EPOCH-R. *British journal of haematology*. 2017;179(5):739-747. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29082519; PMCID: PMC6650639. . doi: 10.1111/bjh.14951

8. Meng X, Feng R, Yang L, Xing L, Yu J. The role of radiation oncology in immunoncology. *The Oncologist*. 2019;24(Suppl S1):S42–S52. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04

9. Yan Z, Yao ZH, Yao SN, Xia QX, Wang HY, Chu JF, Song M, Zhao S, Liu YY. Combining PD-1 Inhibitor Nivolumab with Radiotherapy Successfully Treated a Patient with Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Cancer Management and Research*. 2020;27;12:6311-6316. PMID: 32801876; PMCID: PMC7394502. doi: 10.2147/CMAR.S254007

10. Chen H, Pan T, He Y, et al. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:654854. doi:10.3389/fonc.2021.654854

11. Коллектив, авторов. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Авторы Коллектив. — Текст: электронный. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранение РФ: [сайт]. — URL: 2/2016/56c7064d9a79470b848a7d33) (дата обращения: 10.06.2021).

12. Michel M. Quantitative FDG-PET: a new biomarker in PMBCL. *Blood* 2015; 126 (8): 924–926. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-653386>

13. Christine S, Andreas H, Stefan P, Müller MH, Ronald B, Marcus B, Karl-Heinz J, Ulrich D, Jan R. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial *European Journal of Cancer Elsevier*. 2020;124:25-36. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.027

14. Ильин НВ, Тлостанова МС, Ходжибекова ММ, Костеников НА, Тютин ЛА, Виноградова ЮН, Иванова ЕИ, Иванова АА, Крицкая АВ. Клиническая оценка значения позитронно-эмиссионной томографии всего тела с 18F-ФДГ при злокачественных лимфомах (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2010;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-otsenka-znacheniya-pozitronno-emissionnoy-tomografii-vsego-tela-s-18f-fdg-pri-zlokachestvennyh-limfomah-obzor-literatury> (дата обращения: 20.07.2021).

15. Procházka V, Henzlová L, Ptáček J, Papajík T. Interim FDG PET/CT in primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: really almost useless procedure? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 May;45(5):882-883. doi: 10.1007/s00259-018-3946-y
16. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, Berdel WE, Franzius C, Kroschinsky F, Weckesser M, Kofahl-Krause D, Bengel FM, Dürig J, Matschke J, Schmitz C, Pöppel T, Ose C, Brinkmann M, La Rosée P, Freesmeyer M, Hertel A, Höffkes HG, Behringer D, Prange-Krex G, Wilop S, Krohn T, Holzinger J, Griesshammer M, Giagounidis A, Raghavachar A, Maschmeyer G, Brink I, Bernhard H, Haberkorn U, Gaska T, Kurch L, van Assema DME, Klapper W, Hoelzer D, Geworski L, Jöckel KH, Scherag A, Bockisch A, Rekowski J, Hüttmann A; PETAL Trial Investigators. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jul 10;36(20):2024-2034.. Epub 2018 May 11. PMID: 29750632. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093
17. Filippi AR, Piva C, Levis M, Chiappella A, Caracciolo D, Bellò M, Bisi G, Vitolo U, Ricardi U. Prognostic Role of Pre-Radiation Therapy (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Primary Mediastinal B-Cell Lymphomas Treated with R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy Plus Radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016. 15;95(4):1239-43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.057
18. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, Kriegsmann M, Ho AD, Rieger M, Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2017;22;17(1):359. doi: 10.1186/s12885-017-3332-3
19. Meng X, Feng R, Yang L, Xing L, Yu J. The role of radiation oncology in immunoncology. *The Oncologist*. 2019;24(Suppl S1):S42–S52. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04
20. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 10;32(17):1769-75. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524
21. Yan Z, Yao ZH, Yao SN, Xia QX, Wang HY, Chu JF, Song M, Zhao S, Liu YY. Combining PD-1 Inhibitor Nivolumab with Radiotherapy Successfully Treated a Patient with

Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Cancer Management and Research*. 2020; 27;12:6311-6316. doi: 10.2147/CMAR.S254007

22. Pallangyo P, Nicholaus P, Lyimo F, Urio E, Kisenge P, Janabi M. Primary mediastinal large B cell lymphoma in a woman who is human immunodeficiency virus positive presenting with superior vena cava syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11;11(1):38. PMID: 28187791; PMCID: PMC5303250. doi: 10.1186/s13256-017-1200-z

23. Carro SE, Essex DW, Alsammak M, Bains A, Toyoda Y, Keshavamurthy S. Mediastinal Lymphoma Presenting in Cardiogenic Shock with Superior Vena Cava Syndrome in a Primigravida at Full Term: Salvage Resection after Prolonged Extracorporeal Life Support. *Case Reports in Oncology*. 2019;4;12(2):401-410. PMID: 31244642; PMCID: PMC6587197. doi: 10.1159/000499195.

24. Архипова ОЕ, Черногубова ЕА, Тарасов ВА, Лихтанская НВ, Кит ОИ, Еремеева АА, Матишов ДГ. Уровень онкологических заболеваний как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области). *Вестник Южного научного центра РАН*. 2013;9:3:7-14.

### References

1. Tumyan GS, Zavodnova IZ, Kichigina MU, Medvedovskaya EG. Pervichnaya mediastinalnaya B-krupnokletochnaya lymphoma [Primary mediastinal B-cell lymphoma]. *Klinicheskaya oncohematologia [Clinical oncohematology]*. 2017;10(1):13–24. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24

2. Chen H, Pan T, He Y, Zeng R, Li Y, Yi L, Zang H, Chen S, Duan Q, Xiao L, Zhou H. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;22;11:654854 PMID: 33869061; PMCID: PMC8044947. doi: 10.3389/fonc.2021.654854

3. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *British journal of haematology* 2019;185(1):25-41. doi:10.1111/bjh.15778

4. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, Pellegrini C, Quirini F, Tonialini L, Morigi A, Marangon M, Argnani L, Zinzani PL. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *The BMC Cancer*. 2017; 17;17(1):276. PMID: 28415982; PMCID: PMC5392963. doi: 10.1186/s12885-017-3269-6

5. Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, Brody J, Cairo MS, Friedberg JW, Kline JP, Levy R, Porter DL, van Besien K, Werner M, Bishop MR. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(2):e001235. doi: 10.1136/jitc-2020-001235
6. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, Kriegsmann M, Ho AD, Rieger M, Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *The BMC Cancer*. 2017;22;17(1):359. PMID: 28532396; PMCID: PMC5440917 doi: 10.1186/s12885-017-3332-3
7. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, Barth MJ, Davies K, Blum KA, Christian B, Casulo C, Smith SM, Godfrey J, Termuhlen A, Oberley MJ, Alexander S, Weitzman S, Appel B, Mizukawa B, Svoboda J, Afify Z, Pauly M, Dave H, Gardner R, Stephens DM, Zeitler WA, Forlenza C, Levine J, Williams ME, Sima JL, Bollard CM, Leonard JP. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *British journal of haematology*. 2017;179(5):739-747. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29082519; PMCID: PMC6650639. . doi: 10.1111/bjh.14951
8. Meng X, Feng R, Yang L, Xing L, Yu J. The role of radiation oncology in immuno-oncology. *The Oncologist*. 2019;24(Suppl S1):S42–S52. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04
9. Yan Z, Yao ZH, Yao SN, Xia QX, Wang HY, Chu JF, Song M, Zhao S, Liu YY. Combining PD-1 Inhibitor Nivolumab with Radiotherapy Successfully Treated a Patient with Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Cancer Management and Research*. 2020;27;12:6311-6316. PMID: 32801876; PMCID: PMC7394502. doi: 10.2147/CMAR.S25400
10. Chen H, Pan T, He Y, et al. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:654854. doi:10.3389/fonc.2021.654854
11. Kollektiv avtorov [Group of authors]. Agressivniye nefollikulyarnie lymphoma – diffuznaya krupnokletochnaya lymphoma, pervichnaya mediastinalnaya lymphoma, lymphoma Berkitta [Aggressive lymphomas- diffuse B-cell lymphoma, primary mediastinal lymphoma, Berkitts lymphoma]. — Text:electronic link. *Clinicheskiye rekomendatsii Ministerstva Zdravoohranenia RF [Clinical guildlines of Ministry of Health RF]: . — URL: 2/2016/56c7064d9a79470b848a7d33) (дата обращения: 10.06.2021)*

12. Michel M. Quantitative FDG-PET: a new biomarker in PMBCL. *Blood* 2015; 126 (8): 924–926. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-653386>
13. Christine S, Andreas H, Stefan P, Müller MH, Ronald B, Marcus B, Karl-Heinz J, Ulrich D, Jan R. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial *European Journal of Cancer Elsevier*. 2020;124:25-36. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.027
14. Iliin NV, Tlostanova MS, Hodgibekova MM, Kostenikov NA, Tutin LA, Vinogradova YN, Ivanova EI, Ivanova AA, Kritskaya AV. Klinicheskaya ocenka znacheniya posotronno-emissionnoy tomographii vsego tela s 18-F-FDG pri zlokachestvennich lymphomah obzor literatury [Clinical evaluation of the value of positron emission tomography of the whole body with 18F-FDG in malignant lymphomas (literature review)]. *Klinicheskaya oncohematologia [Clinical oncohematology]*. 2010;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-otsenka-znacheniya-pozitronno-emissionnoy-tomografii-vsego-tela-s-18f-fdg-pri-zlokachestvennyh-limfomah-obzor-literatury>. data obrasheniya [date of request: 20.07.2021).
15. Procházka V, Henzlová L, Ptáček J, Papajík T. Interim FDG PET/CT in primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: really almost useless procedure? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 May;45(5):882-883. doi: 10.1007/s00259-018-3946-y.
16. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, Berdel WE, Franzius C, Kroschinsky F, Weckesser M, Kofahl-Krause D, Bengel FM, Dürig J, Matschke J, Schmitz C, Pöppel T, Ose C, Brinkmann M, La Rosée P, Freesmeyer M, Hertel A, Höffkes HG, Behringer D, Prange-Krex G, Wilop S, Krohn T, Holzinger J, Griesshammer M, Giagounidis A, Raghavachar A, Maschmeyer G, Brink I, Bernhard H, Haberkorn U, Gaska T, Kurch L, van Assema DME, Klapper W, Hoelzer D, Geworski L, Jöckel KH, Scherag A, Bockisch A, Rekowski J, Hüttmann A; PETAL Trial Investigators. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jul 10;36(20):2024-2034.. Epub 2018 May 11. PMID: 29750632. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093
17. Filippi AR, Piva C, Levis M, Chiappella A, Caracciolo D, Bellò M, Bisi G, Vitolo U, Ricardi U. Prognostic Role of Pre-Radiation Therapy (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Primary Mediastinal B-Cell Lymphomas Treated with R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy Plus Radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016. 15;95(4):1239-43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.057.

18. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, Kriegsmann M, Ho AD, Rieger M, Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2017;22;17(1):359. doi: 10.1186/s12885-017-3332-3.
19. Meng X, Feng R, Yang L, Xing L, Yu J. The role of radiation oncology in immunoncology. *The Oncologist*. 2019;24(Suppl S1):S42–S52. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04
20. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 10;32(17):1769-75. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7524
21. Yan Z, Yao ZH, Yao SN, Xia QX, Wang HY, Chu JF, Song M, Zhao S, Liu YY. Combining PD-1 Inhibitor Nivolumab with Radiotherapy Successfully Treated a Patient with Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Cancer Management and Research*. 2020; 27;12:6311-6316. doi: 10.2147/CMAR.S254007.
22. Pallangyo P, Nicholas P, Lyimo F, Urrio E, Kisenge P, Janabi M. Primary mediastinal large B cell lymphoma in a woman who is human immunodeficiency virus positive presenting with superior vena cava syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11;11(1):38. PMID: 28187791; PMCID: PMC5303250. doi: 10.1186/s13256-017-1200-z.
23. Carro SE, Essex DW, Alsammak M, Bains A, Toyoda Y, Keshavamurthy S. Mediastinal Lymphoma Presenting in Cardiogenic Shock with Superior Vena Cava Syndrome in a Primigravida at Full Term: Salvage Resection after Prolonged Extracorporeal Life Support. *Case Reports in Oncology*. 2019;4;12(2):401-410. PMID: 31244642; PMCID: PMC6587197. doi: 10.1159/000499195.
24. Archipova OE, Chernogubova EA, Tarasov VA, Lichanskaya NV, Kit OI, Eremeeva AA, Matichov DG. Uroven onkologicheskikh zabolevanii kak indikator medico-ecologicheskoy bezopasnosti territorii [the level of oncological diseases as an indicator of the medical and environmental safety of territories (on the example of the Rostov region)] .*Vestnic Uzhnogo nauchnogo Centra RAN [The herald of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2013;9:3:7-14.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### **Сведения об авторах**

**Камаева Инна Анатольевна** - врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

e-mail: [inkamaeva@yandex.ru](mailto:inkamaeva@yandex.ru), ORCID 0000-0003-3001-0675, SPIN-код: 8953-3351

**Лысенко Ирина Борисовна** - доктор медицинских наук, профессор, зав.отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

ORCID 0000-0003-4457-3815, SPIN-код: 9510-3504

**Николаева Надежда Владимировна** - доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

ORCID 0000-0001-7224-3106

**Капуза Елена Анатольевна** - врач онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

**Волошин Марк Витальевич** - врач патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

#### **About the authors**

**Inna Kamaeva** - Junior researcher, Department of medical treatment of tumors, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation Rostov-on-don, e-mail: [inkamaeva@yandex.ru](mailto:inkamaeva@yandex.ru)

ORCID 0000-0003-3001-0675, SPIN-код: 8953-3351

**Irina Lysenko** - doctor of medical Sciences, Professor, head of the Department. Department of Oncohematology Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation Rostov-on-don

ORCID 0000-0003-4457-3815, SPIN-code: 9510-3504

**Nadezhda Nikolaev** - MD, hematologist, Department of Oncohematology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation Rostov-on-don, ORCID 0000-0001-7224-3106

**Elena Kapuza** - Oncologist of the Department of Oncohematology Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation Rostov-on-don

**Voloshin Mark Vitalievich** - pathologist Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation Rostov-on-don

Статья получена: 28.08.2021 г.  
Принята к публикации: 28.09.2021 г.