

ПЭТ-ОТВЕТ КАК ПРЕДИКТОР ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Гайсултанова Я.С., Саманева Н.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: inkamaeva@yandex.ru

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) – агрессивный вариант В-крупноклеточной лимфомы, клинически проявляющийся медиастиальным синдромом, синдромом верхней полой вены в связи с распространением большого конгломерата лимфоузлов в средостении. Диагностика данного варианта часто затруднена, и, если нет развития характерных клинических признаков, отсутствует периферическая лимфаденопатия, может являться случайной находкой. Несмотря на достижения иммунохимиотерапии в лечении данной патологии, остается большой процент пациентов, рефрактерных к лечению. Оценку динамики процесса проводят спустя 2–3 курса химиотерапии (ХТ) методами спирально-компьютерной томографии. Однако в настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) играет не менее существенную роль как в первоначальной диагностике, стадировании процесса, так и в оценке эффекта от лечения. В зависимости от результатов ПЭТ-КТ существуют понятия «ПЭТ-позитивный ответ/результат», когда результат в баллах шкалы Deauville составляет 4–5, «ПЭТ-негативный ответ/результат», когда результат в баллах шкалы Deauville составляет 1–2. Но не всегда ПЭТ-позитивный результат может считаться отсутствием эффекта от терапии. В исследовании обнаружена связь между общей и бессобытийной выживаемостью пациентов с ПМВКЛ и ПЭТ-ответом на проводимую терапию. Также выявлена более низкая выживаемость больных с ПМВКЛ при наличии «bulky disease».

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, диагностика, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость, ПЭТ-КТ.

PET/CT AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LYMPHOMA

Kamaeva I.A., Lysenko I.B., Nikolaeva N.V., Gaysultanova Ya.S., Samaneva N.Yu.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: inkamaeva@yandex.ru

Primary mediastinal large B-cell lymphoma is an aggressive type of large B-cell lymphoma, which is clinically manifested in mediastinal syndrome, superior vena cava syndrome due to the spread of a large conglomerate of lymph nodes in the mediastinum. Diagnostics of this type of lymphoma could be difficult, if there is no characteristic clinical signs, peripheral lymphadenopathy. Despite of the results of immunochemotherapy in the treatment of this pathology, there is a large part of patients, who are refractory to the treatment. Assessment of response to the therapy is took place after 2–3 courses of chemotherapy with using of the methods of spiral computer tomography. Now positron emission tomography (PET-CT) plays an equally important role in the initial diagnosis, staging of the process, and in the assessing of the effect to the treatment. Depending on the results of PET-CT, there are the concepts of «PET-positive response/result», when the result in points of the Deauville scale is 4–5, «PET-negative response/result», when the result in points of the Deauville scale is 1–2. In the study we found an association between the overall survival and event-free survival in patients with primary mediastinal lymphoma and PET-response. There was also a lower overall survival and event-free survival in patients with «bulky disease».

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, diagnostics, overall survival, event-free survival, PET-CT.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), не так давно выделенная в самостоятельную нозологию, является подтипом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, возникающей из небольшой популяции В-клеток в тимусе [1]. Клинически характеризуется образованием конгломерата лимфоузлов в средостении с распространением на близлежащие ткани и органы. ПМВКЛ наблюдается преимущественно у молодых пациентов, а лечение агрессивными режимами химиотерапии в сочетании с

ритуксимабом и лучевой терапией или без нее, по-видимому, дает лучшие результаты, чем при других ДВКЛ, отчасти в результате более молодого возраста пациентов, а 5-летняя выживаемость в недавних исследованиях составляет более чем 90% [2–5]. При прогнозировании риска раннего рецидива принято использовать Международный прогностический индекс, а также индекс, скорректированный по возрасту. Несмотря на агрессивность лечения, остается высокой частота рецидивов ПМВКЛ, а также первично-рефрактерных форм заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям, оценку эффективности лечения проводят спустя 2–3 курса ХТ, а также после завершения иммунохимиотерапии. Наиболее информативным методом диагностики в таком случае является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), чему посвящены многочисленные современные исследования [6–8]. ПЭТ-КТ – неинвазивный количественный метод визуализации биохимических, физиологических и биологических процессов *in vivo*. На сегодняшний день это наиболее специфичный и чувствительный метод визуализации. Опухоли имеют ускоренный гликолиз, при этом радиофармпрепарат (РФП) задерживается в тканях с повышенной метаболической активностью по сравнению с нормальными тканями [9].

Цель исследования: проанализировать результаты ПЭТ-контроля у пациентов после проведенного лечения, а также оценить общую и бессобытийную 5-летнюю выживаемость пациентов в зависимости от ПЭТ-ответа.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены данные о 32 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 2016 по 2021 гг. Пациенты разделены на группы в зависимости от ПЭТ-ответа, а также от полученной терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета STATISTICA13, метода Каплана–Мейера и логрангового критерия.

Результаты исследования и их обсуждение. ПЭТ-КТ для оценки эффективности иммунохимиотерапии применялась в качестве оценки динамики у всех 32 пациентов. Терапией первой линии во всех случаях стали стандартные СНОР-подобные режимы (R-СНОР, DAR-ЕРОСН) в сочетании с ритуксимабом (R).

ПЭТ-позитивный результат (4–5 баллов по шкале Deauville) после проведенной терапии 1-й линии наблюдался у 14 человек (43,75%). Среди этих пациентов преобладали больные с IV стадией процесса (85,7%), в основном за счет вовлечения легочной ткани и сосудов. «В-симптомы» наблюдались у 78,5% пациентов. ПЭТ-негативный результат (1–2 балла по шкале Deauville) наблюдался у 12 пациентов (37,5%), всем пациентам была назначена

консолидирующая дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). У 6 больных (18,75%) ответ расценен как неоднозначный результат (Deauville 3).

Средняя продолжительность жизни больных в группе с высокой метаболической активностью составила $30,8 \pm 9,0$ месяца, тогда как у пациентов с низкой активностью – $34,5 \pm 4,2$ месяца ($p=0,0003$). В группе пациентов, имеющих ПЭТ-позитивный ответ (4–5 баллов по шкале Deauville), 5-летняя общая выживаемость составила $32,1 \pm 14,6\%$ ($\pm SE$), в то время как 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с низкой метаболической активностью составила $93,9 \pm 4,2\%$ ($\pm SE$) ($p=0,0003$) (рис. 1).

В группе больных, имеющих ПЭТ-негативный результат, бессобытийная 50-месячная выживаемость составила $87,7 \pm 5,8\%$ ($\pm SE$) (рис. 2). Средняя продолжительность бессобытийного периода жизни в группе пациентов, имеющих ПЭТ-позитивный ответ, составила $10,9 \pm 3,6$ месяца, в группе пациентов с низкой метаболической активностью – $33,3 \pm 4,4$ месяца ($p=0,0000$).

В нашем исследовании также обнаружена связь между наличием массивного конгломерата в средостении (bulky disease) и течением заболевания. В среднем объем конгломерата в средостении среди пациентов составил $109,73 \pm 60,55$ мм (151; 222). В исследовании «bulky disease» обнаружен у 31 пациента (96,8%). ПЭТ-позитивный результат (4–5 баллов по шкале Deauville) в данной группе пациентов наблюдался у 12 больных (38,7%).

Средняя продолжительность жизни больных из группы пациентов, имеющих «bulky disease», составляет $28,5 \pm 4,3$ месяца; в группе пациентов без «bulky disease» – $42,8 \pm 7,7$ месяца. ($\pm SE$) ($p=0,0111$). Следует отметить, что 5-летняя общая выживаемость у пациентов без «bulky disease» составила 100% (рис. 3), в то время как у пациентов, имеющих «bulky disease», она составила $60,0 \pm 10,6\%$ ($\pm SE$) (рис. 4). Медиана бессобытийной выживаемости достигнута только в одной группе пациентов с «bulky disease» и составляет 23,5 месяца. Средняя продолжительность бессобытийного периода жизни в группе без «bulky disease» – $35,8 \pm 7,0$ месяца ($\pm SE$), а в группе с «bulky disease» – $21,8 \pm 3,8$ месяца. Пятилетняя бессобытийная выживаемость без «bulky disease» – $87,5 \pm 8,3\%$ ($p=0,0086$) (рис. 4), в то время как с «bulky disease» – $40,1 \pm 12,0\%$ ($\pm SE$).

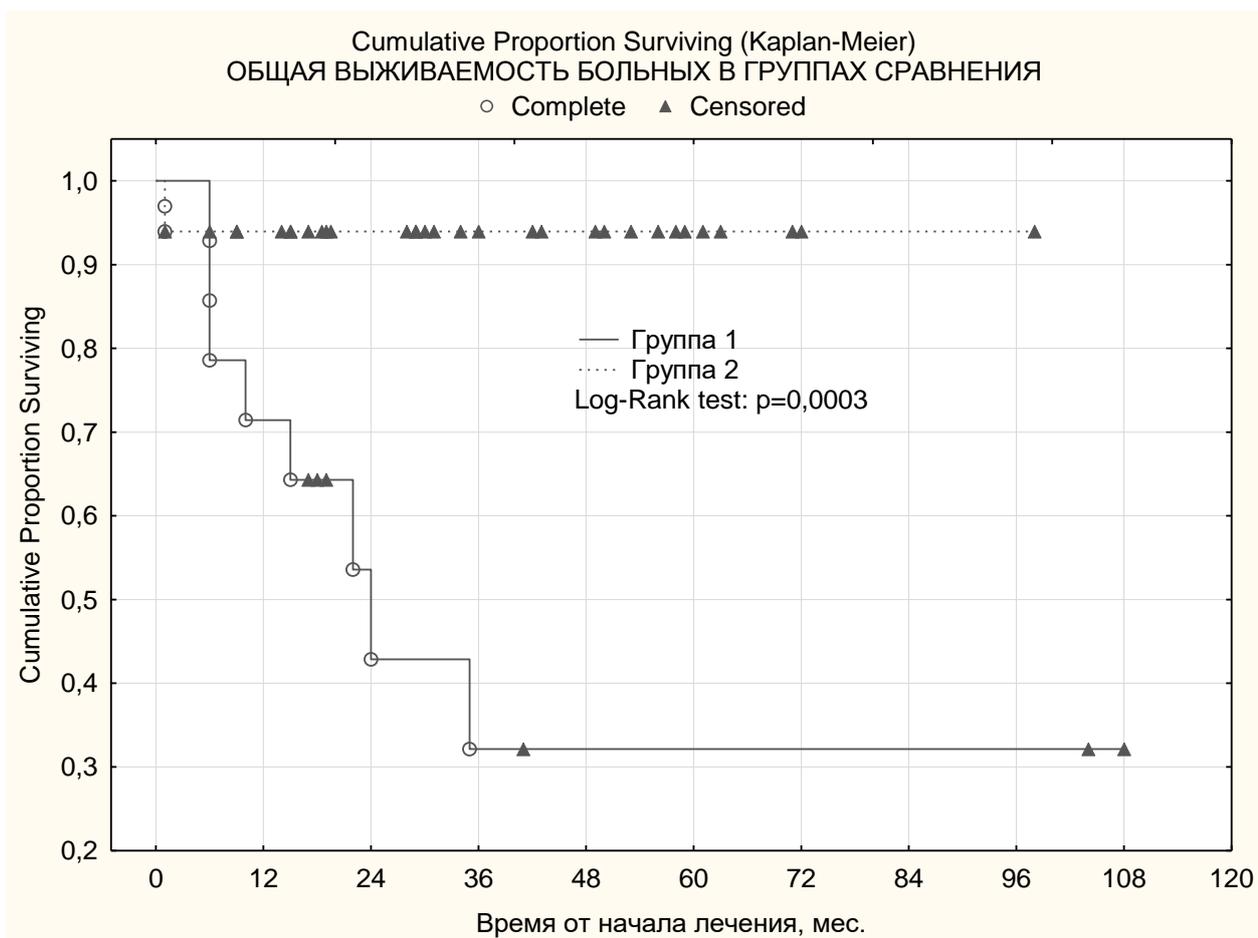


Рис. 1. Кривая общей 5-летней выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от наличия высокой метаболической активности по ПЭТ-КТ (4–5 баллов)

Группа 1 – пациенты, имеющие ПЭТ-положительный ответ (4–5 баллов по шкале Deauville), обозначены синей линией.

Группа 2 – пациенты, имеющие ПЭТ-негативный ответ (1–3 балла по шкале Deauville), обозначены красной линией.

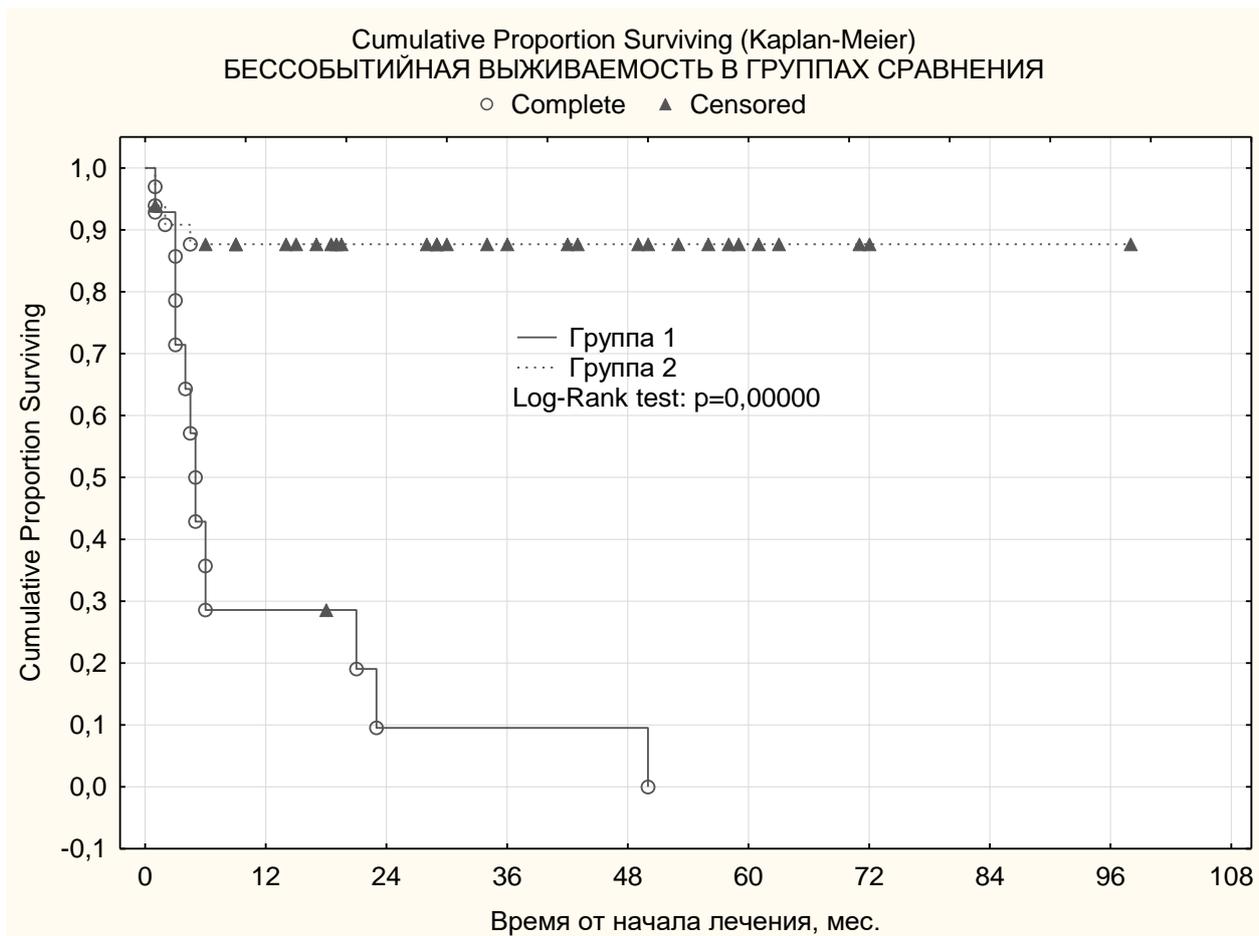


Рис. 2. Кривая бессобытийной выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от наличия высокой метаболической активности по ПЭТ-КТ (4–5 баллов)

Группа 1 – пациенты, имеющие ПЭТ-положительный ответ (4–5 баллов по шкале Deauville), обозначены синей линией.

Группа 2 – пациенты, имеющие ПЭТ-негативный ответ (1–3 балла по шкале Deauville), обозначены красной линией.

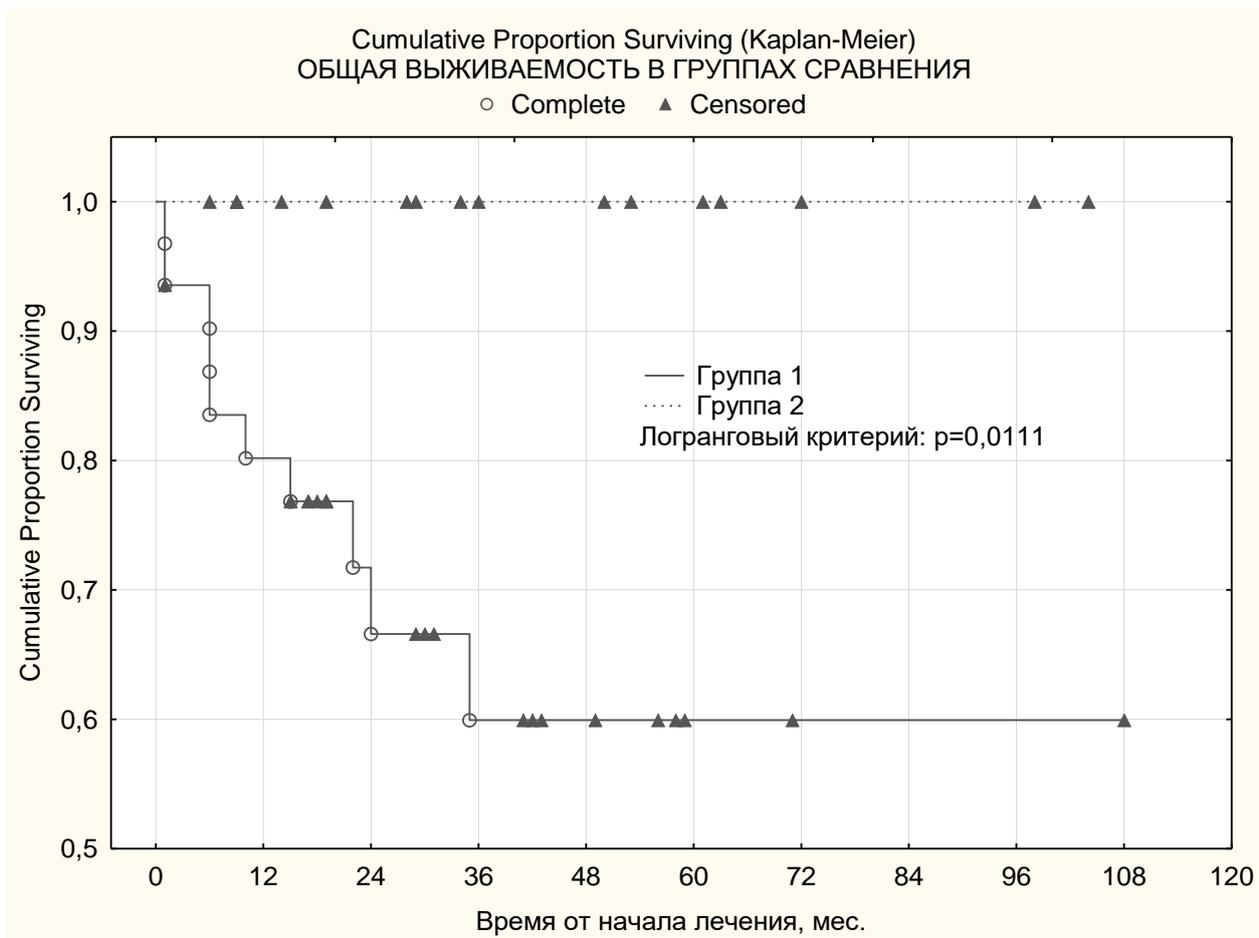


Рис. 3. Кривая общей 5-летней выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от наличия «bulky disease»

Группа 1 – пациенты, имеющие «bulky disease», обозначены синей линией.

Группа 2 – пациенты без «bulky disease», обозначены красной линией.

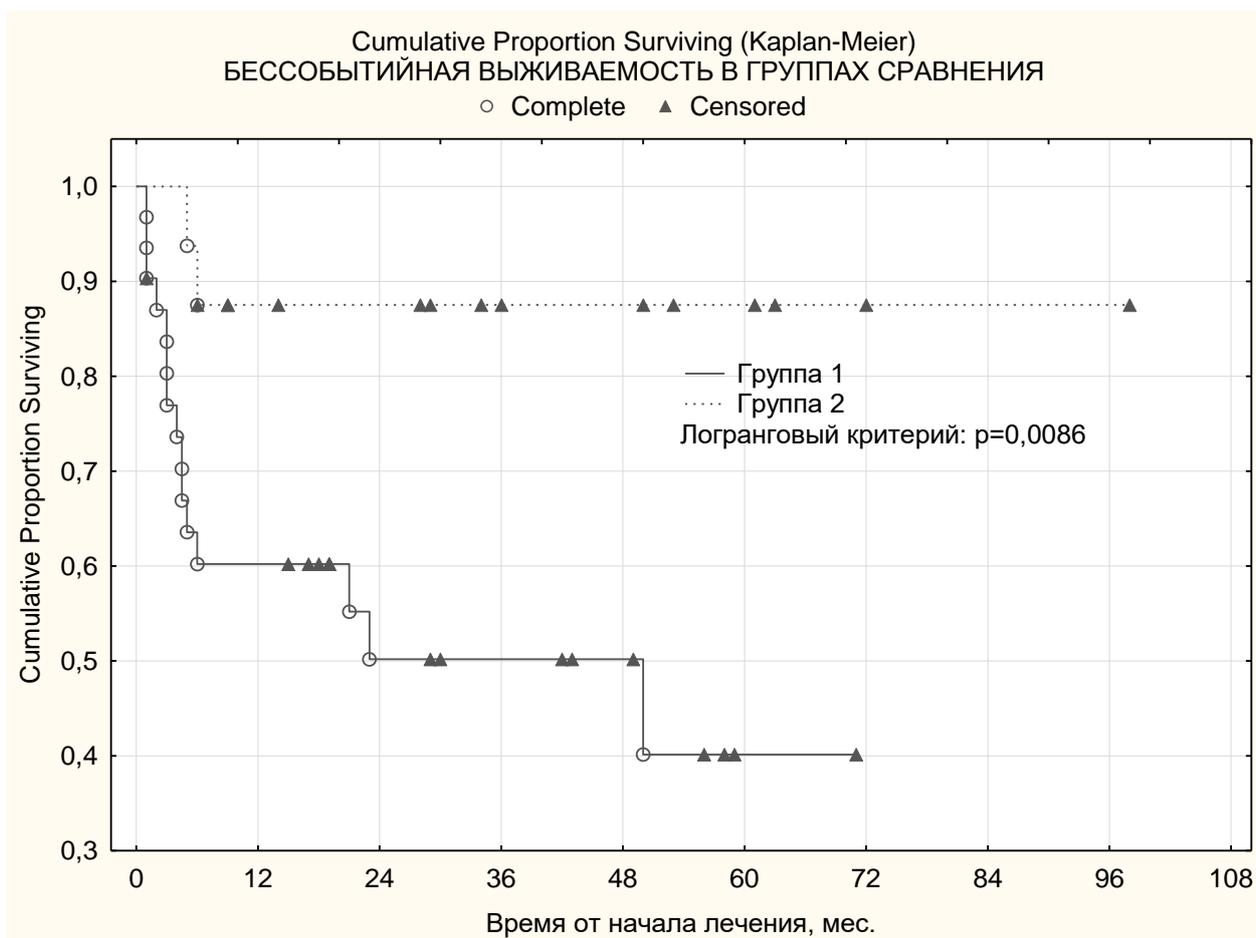


Рис. 4. Кривая бессобытийной выживаемости по Каплану–Майеру в зависимости от наличия «bulky disease»

Группа 1 – пациенты, имеющие «bulky disease», обозначены синей линией.

Группа 2 – пациенты без «bulky disease», обозначены красной линией.

По данным разных авторов, роль ПЭТ-КТ в диагностике неходжкинских лимфом (НХЛ) разной степени злокачественности противоречива [9, 10]. Имеются исследования о возможности дифференциальной диагностики ПМВКЛ и лимфомы Ходжкина (ЛХ) на основе некоторых лабораторных показателей и данных ПЭТ-КТ [11]. Также отмечается связь между накоплением Ki-67, накоплением РФП и прогнозом [12, 13]. ПЭТ-КТ может использоваться на различных этапах диагностики и лечения пациентов: как на этапе стадирования, так и для оценки проводимого лечения и определения тактики ведения больного. Все пациенты в нашем исследовании проходили контрольное исследование (ПЭТ-КТ) после завершения лечения и получали дальнейшую терапию в зависимости от результата.

Согласно литературным данным (L. Ceriani, L. Milan, PWM Johnson, 2019), сохранение ПЭТ-позитивности остаточного конгломерата может наблюдаться по нескольким причинам, одной из которых является накопление ФДГ остаточной тканью тимуса. В группе пациентов

с неоднозначным ответом ориентировались на уровень накопления фармпрепарата в печени, что считается более информативным и прогностически значимым [14].

В статье (Pinnix CC, Ng AK, 2018) ПЭТ-КТ применяется с целью возможности последующей интенсификации терапии при ПЭТ-позитивном результате [15]. Пациенты с ответом Deauville 4 и 5 после терапии по схеме DA-R-EPOCH нуждаются в обсуждении в каждом конкретном случае. В исследовании [16] 25 из 65 (38%) пациентов имели Deauville 4–5 после терапии DA-R-EPOCH, 12 из них в последующем перенесли рецидив. 2-летняя выживаемость без прогрессии составила 51%; при этом данный показатель был еще ниже для пациентов с Deauville 5 (22%). В этом исследовании ни у одного пациента с Deauville от 1 до 3 после DA-R-EPOCH не было зарегистрировано рецидива, что позволяет предположить, что оценка при помощи ПЭТ-КТ после DA-R-EPOCH может являться достоверной для таких пациентов. Это подтверждается и результатами недавнего исследования, в котором описаны данные о 156 взрослых пациентах с ПМВКЛ, получавших терапию DA-R-EPOCH, в котором 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 95% для пациентов с Deauville 1–3 после терапии против 55% для пациентов с Deauville 4–5 [17]. В исследовании [18] не получено доказательств необходимости интенсификации лечения и перехода к терапии ко 2-й линии после СНОР-подобного режима с консолидацией ДЛТ и сохранении Deauville <5.

Стоит отметить отсутствие литературных данных относительно выживаемости пациентов с наличием «bulky disease» при ПМВКЛ. Согласно результатам исследования (H. Takasaki, W. Yamamoto, 2015), наличие «bulky disease» у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой не коррелировало с ухудшением общей и бессобытийной выживаемости таких пациентов. В этом же исследовании оценивался ПЭТ-ответ в зависимости от наличия массивного конгломерата в средостении и без него. Общая выживаемость у пациентов с ПЭТ-позитивным результатом составила 34% против 75% у пациентов с ПЭТ-негативным ответом, бессобытийная выживаемость пациентов с ПЭТ-позитивным результатом и «bulky disease» составила 83% против 36% у пациентов с ПЭТ-негативным результатом ($y=95\%$). Однако в данном исследовании при инвазии окружающих структур считалось, что у пациента – ПМВКЛ, что являлось критерием исключения [19].

Также существуют данные о возможных ложноположительных результатах вследствие остаточной ткани тимуса и применения моноклональных антител (МКА) и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ГКСФ) в терапии 1-й линии [13]. Поскольку фтордезоксиглюкоза (ФДГ) поглощается инфильтрирующей опухоль лейкоцитами и ГКСФ, он стимулирует продукцию лейкоцитов и изменяет распределение ФДГ.

Выводы. Таким образом, ПЭТ-ответ может считаться фактором, влияющим на выживаемость пациентов с ПМВКЛ. Планирование дальнейшей терапии у пациентов с

ПМВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ является в настоящий момент критерием выбора для оценки динамики процесса и успешности проводимого лечения. В нашем исследовании ПЭТ-позитивный ответ (4–5 баллов) после проведенной ХТ 1-й линии коррелировал с более низкой общей и бессобытийной выживаемостью пациентов с ПМВКЛ. Особого внимания заслуживает распространенность ПЭТ-позитивных результатов у пациентов с наличием массивного конгломерата в средостении «bulky disease» (38,7%), так как наличие данного симптома может также служить причиной более низкой выживаемости больных с ПМВКЛ. При ПЭТ-негативном ответе пациентам в нашем исследовании проводилась ДЛТ, которая также улучшила общую выживаемость пациентов с ПМВКЛ [20]. Тактика ведения пациентов с неоднозначным ответом при ПЭТ-контроле требует дальнейшего изучения и обсуждения в каждом конкретном случае.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать. Работа представляет собой одноцентровое ретроспективное исследование с небольшой выборкой пациентов, что могло повлиять на интерпретацию результатов.

Список литературы

1. Luca Ceriani, Maurizio Martelli, Pier Luigi Zinzani, Andrés J. M. Ferreri, Barbara Botto, Caterina Stelitano, Manuel Gotti, Maria Giuseppina Cabras, Luigi Rigacci, Livio Gargantini, Francesco Merli, Graziella Pinotti, Donato Mannina, Stefano Luminari, Anastasios Stathis, Eleonora Russo, Franco Cavalli, Luca Giovanella, Peter W. M. Johnson, Emanuele Zucca; Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015. Vol. 126 (8). P. 950-956. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616474.
2. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Bartlett N.L., LaCasce A., Martin-Doyle W., Barth M.J., Davies K., Blum K.A., Christian B., Casulo C., Smith S.M., Godfrey J., Termuhlen A., Oberley M.J., Alexander S., Weitzman S., Appel B., Mizukawa B., Svoboda J., Afify Z., Pauly M., Dave H., Gardner R., Stephens D.M., Zeitler W.A., Forlenza C., Levine J., Williams M.E., Sima J.L., Bollard C.M., Leonard J.P. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J. Haematol*. 2017. Vol. 179 (5). P. 739-747. DOI: 10.1111/bjh.14951.
3. Salem A.E., Zaki Y.H., El-Hussieny G., ElNoueam K.I., Shaaban A.M., Koppula B.R., Bustoros M., Salama M., Elsayes K.M., Morton K., Covington M.F. An Overview of Selected Rare B-Cell Lymphoproliferative Disorders: Imaging, Histopathologic, and Clinical Features. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13 (22). P. 5853. DOI: 10.3390/cancers13225853.

4. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Тарасов В.А., Лихтанская Н.В., Кит О.И., Еремеева А.А., Матишов Д.Г. Уровень онкологических заболеваний как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области) // Вестник Южного научного центра РАН. 2013. Т. 9. № 3. С. 7-14.
5. Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А., Гайсултанова Я.С., Величко А.В. Применение иммунотерапии для лечения рефратерных форм лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. № 2 (2). С. 34-41. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-4.
6. Тумян Г.С. Значение лучевой терапии при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме // Клиническая онкогематология. 2016. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-luchevoj-terapii-pri-pervichnoy-mediastinalnoy-v-krupnokletochnoy-limfome> (дата обращения: 12.01.2022).
7. Meignan M. Quantitative FDG-PET: a new biomarker in PMBCL. Blood. 2015. Vol. 126 (8). P. 924-926. DOI: 10.1182/blood-2015-07-653386.
8. Schmitz C., Hüttmann A., Müller S.P., Hanoun M., Boellaard R., Brinkmann M., Jöckel K.H., Dührsen U., Rekowski J. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. Eur. J. Cancer. 2020. Vol. 124. P. 25-36. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.027.
9. Ильин Н.В., Глостанова М.С., Ходжибекова М.М., Костеников Н.А., Тютин Л.А., Виноградова Ю.Н., Иванова Е.И., Иванова А.А., Крицкая А.В. Клиническая оценка значения позитронно-эмиссионной томографии всего тела с 18F-ФДГ при злокачественных лимфомах (обзор литературы) // Клиническая онкогематология. 2010. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-otsenka-znacheniya-pozitronno-emissionnoy-tomografii-vsego-tela-s-18f-fdg-pri-zlokachestvennyh-limfomah-obzor-literatury> (дата обращения: 12.01.2022).
10. Wijetunga N.A., Imber B.S., Caravelli J.F., Mikhaeel N.G., Yahalom J. A picture is worth a thousand words: a history of diagnostic imaging for lymphoma. Br J. Radiol. 2021. Vol. 94 (1127). P. 20210285. DOI: 10.1259/bjr.20210285.
11. Illidge T., Mikhaeel N.G., Specht L., Yahalom J. Lymphoma: advances in imaging and radiotherapy - introductory editorial. Br J. Radiol. 2021. Vol. 94 (1127). P. 20219005. DOI: 10.1259/bjr.20219005.
12. Galimberti S., Genuardi E., Mazziotta F., Iovino L., Morabito F., Grassi S., Ciabatti E., Guerrini F., Petrini M. The Minimal Residual Disease in Non-Hodgkin's Lymphomas: From the Laboratory to the Clinical Practice. Front Oncol. 2019. Vol. 9. P. 528. DOI: 10.3389/fonc.2019.00528.

13. Kirsch B.J., Chang S.J., Betenbaugh M.J., Le A. Non-Hodgkin Lymphoma Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2021. Vol. 1311. P. 103-116. DOI: 10.1007/978-3-030-65768-0_7.
14. Ceriani L., Milan L., Johnson P.W.M., Martelli M., Presilla S., Giovanella L., Zucca E. Baseline PET features to predict prognosis in primary mediastinal B cell lymphoma: a comparative analysis of different methods for measuring baseline metabolic tumour volume. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46 (6). P. 1334-1344. DOI: 10.1007/s00259-019-04286-8.
15. Pinnix C.C., Ng A.K., Dabaja B.S., Milgrom S.A., Gunther J.R., Fuller C.D., Smith G.L., Abou Yehia Z., Qiao W., Wogan C.F., Akhtari M., Mawlawi O., Medeiros L.J., Chuang H.H., Martin-Doyle W., Armand P., LaCasce A.S., Oki Y., Fanale M., Westin J., Neelapu S., Nastoupil L. Positron emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. *Blood Adv.* 2018. Vol. 2 (11). P. 1334-1343. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017681.
16. Oliveira M., Lasnon C., Nganoa C., Gac A.C., Damaj G., Aide N. Comprehensive analysis of the influence of G-CSF on the biodistribution of ¹⁸F-FDG in lymphoma patients: insights for PET/CT scheduling. *EJNMMI Res.* 2019. Vol. 9 (1). P. 79. DOI: 10.1186/s13550-019-0546-1.
17. Phillips E.H., Iype R., Wirth A. PET-guided treatment for personalised therapy of Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Br J. Radiol.* 2021. Vol. 94 (1127). P. 20210576. DOI: 10.1259/bjr.20210576.
18. Fakhri B., Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2021. Vol. 12. 20406207211048959. DOI: 10.1177/20406207211048959.
19. Takasaki H., Yamamoto W., Ishii Y., Takahashi H., Watanabe R., Harada T., Kawasaki R., Hashimoto C., Motomura S., Tomita N., Ishigatsubo Y., Sakai R. Post-treatment PET-CT Findings may predict the Prognosis of DLBCL with a Bulky Mass. *Indian J. Hematol Blood Transfus.* 2015. Vol. 31 (3). P. 346-351. DOI: 10.1007/s12288-014-0479-9.
20. Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Капуза Е.А., Волошин М.В. Некоторые клинические факторы и терапевтические аспекты, влияющие на выживаемость пациентов с первичной медиастиальной в-крупноклеточной лимфомой // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021. № 3. С. 50-66.