

Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Ф.М. Аббасбейли¹, П.А. Зейналова^{1,2}, М.А. Вернюк³, А.А. Феденко^{1,3}, Т.Ю. Мушкарина⁴, А.А. Мельникова⁴, В.Ю. Ковальская⁴, Л.Ю. Гривцова⁴

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Фируза Мазахирова Аббасбейли f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Введение. Классическая лимфома Ходжкина – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, опухолевым субстратом которого являются клетки Березовского–Рид–Штернберга, имеющие иммунофенотип, характеризующийся экспрессией антигенов CD30, PAX-5, CD15 и отсутствием экспрессии CD3, CD45. В ряде случаев опухолевые клетки экспрессируют CD20. Современные программы противоопухолевой терапии повысили вероятность излечения большинства больных не только с ранними стадиями классической лимфомы Ходжкина, но и с распространенными стадиями. Такие успехи во многом обусловлены распределением больных в прогностические группы и выбором соответствующего режима лечения. Наличие опухолевой инфильтрации костного мозга предполагает определение пациентов в группу с распространенными стадиями с последующим выбором интенсивной программы терапии.

Цель исследования – определение частоты выявления опухолевой инфильтрации костного мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и трепанобиопсии костного мозга (ТБКМ), сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом аспиратов костного мозга, выделение прогностических факторов риска.

Материалы и методы. В исследование были включены 107 пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина, которым в МНИОИ им. А.П. Герцена – филиале НМИЦ радиологии и Клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с 2015 по 2022 г. проведено диагностическое обследование с последующей противоопухолевой терапией и дальнейшим динамическим наблюдением. Всем больным выполнено морфологическое исследование биоптата первичной опухоли и в большинстве случаев – иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с применением широкой панели моноклональных антител (к антигенам CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5, в ряде случаев исследована экспрессия белков вируса Эпштейна–Барр). Всем пациентам проведено морфологическое и/или ИГХ-исследование ТБКМ и большинству – аспирационная биопсия и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Результаты. Преобладающим гистологическим вариантом классической лимфомы Ходжкина был нодулярный склероз (86,9 %). Большинство пациентов (51,4 %) были определены в прогностическую группу с распространенными стадиями. Опухолевая инфильтрация костного мозга статистически значимо чаще была диагностирована в процессе выполнения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с результатами исследования ТБКМ – в 27,1 и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$). При сопоставлении результатов обоих диагностических методов исследования оказалось, что в 17,1 % наблюдений инфильтрация костного мозга, выявленная в процессе выполнения ПЭТ/КТ, не была подтверждена данными ИГХ-исследования трепанобиоптата. Кроме этого, обнаружено, что большинство случаев с экспрессией CD20^{+/±} и CD15^{+/±} в первичной опухоли наблюдается в группе пациентов, у которых опухолевая инфильтрация костного мозга отсутствовала. При оценке клеточного состава аспиратов костного мозга выявлено, что у пациентов с наличием опухолевого поражения костного мозга наблюдается увеличение клеточности и количества мегакариоцитов наряду с уменьшением числа плазматических клеток.

Заключение. Результаты исследования предполагают дальнейшее изучение иммуноморфологических особенностей костного мозга в целях выявления прогностических факторов, поиска новых терапевтических мишеней. Более расширенный анализ иммуноморфологических характеристик аспирата костного мозга с использованием новых современных диагностических методов, определение статуса минимальной остаточной болезни как суррогатного маркера представляются актуальными и необходимыми для подтверждения глубины достигнутого противоопухолевого ответа.

Выявление CD20^{+/±}- и CD15^{+/±}-клеток Березовского–Рид–Штернберга по данным ИГХ-исследования первичной опухоли свидетельствует о низкой вероятности опухолевой инфильтрации костного мозга, однако необходим дальнейший анализ на большом клинико-лабораторном материале.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, опухолевая инфильтрация костного мозга, клетки Березовского–Рид–Штернберга, иммуногистохимическое исследование, трепанобиопсия костного мозга, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Аббасбеيلي Ф.М., Зейналова П.А., Вернук М.А. и др. Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина. Онкогематология 2023;18(3):84–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91

Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma

F.M. Abbasbeyli¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, M.A. Vernyuk³, A.A. Fedenko^{1,3}, T. Yu. Mushkarina⁴, A.A. Melnikova⁴, V. Yu. Kovalskaya⁴, L. Yu. Gritsova⁴

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Firusa Mazakhirovna Abbasbeyli f.abbasbeyli@mcclinics.ru

Background. Classical Hodgkin's lymphoma is a B-cell lymphoproliferative disease, the tumor substrate of which is Berezovsky–Reed–Sternberg cells, characterized by CD30, PAX-5, CD15 expression and the absence of CD3, CD45. In some cases, tumor cells express CD20. Modern anticancer therapy has increased the survival probability for most patients, not only with early but also with advanced stages of classical Hodgkin's lymphoma. Such successes are mainly due to the distribution of patients into prognostic groups and the choice of an appropriate treatment regimen. Tumor infiltration of the bone marrow suggests assigning patients to the advanced stages group, followed by the choice of an intensive therapy program.

Aim. To determine the bone marrow involvement frequency according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) and bone marrow trephine biopsy (BMTB), to compare the results obtained with primary tumor immunophenotype and bone marrow cellular composition, and to identify of prognostic risk factors.

Materials and methods. The study included 107 patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, who underwent a diagnostic examination at the Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen — a branch of the National Medical Research Center for Radiology and the "Lapino" Clinical Hospital from 2015 to 2022, followed by anticancer therapy and further follow-up. Morphology of the primary tumor biopsy specimen in all patients and immunohistochemical (IHC) study using a wide panel of monoclonal antibodies (CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5 antigens; in some cases Epstein–Barr virus proteins expression) in most cases were performed. All patients underwent a morphological and/or IHC study of BMTB, and the majority underwent aspiration biopsy and PET/CT with ¹⁸F-FDG.

Results. The most common histological variant of classical Hodgkin's lymphoma was nodular sclerosis (86.9 %). The majority of patients (51.4 %) were assigned to the advanced stage prognostic group. Bone marrow tumor infiltration was statistically significantly more frequently diagnosed during PET/CT with ¹⁸F-FDG compared with the results of the BMTB — in 27.1 % and 12.1 % of cases, respectively ($p < 0.05$). When comparing the results of both diagnostic methods, it was found that in 17.1 % of cases, bone marrow infiltration, detected during PET/CT, was not confirmed by IHC examination of the trephine biopsy. In addition, it was found that the majority of cases with CD20^{+/±} and CD15^{+/±} expression in the primary tumor were observed in the group of patients without bone marrow involvement. When assessing the cellular composition of bone marrow aspirates, it was revealed that in patients with bone marrow tumor infiltration, an increase in cellularity and megakaryocytes number along with a decrease in the plasma cells number is observed.

Conclusion. The results suggest further study of bone marrow immunomorphological features in order to identify prognostic factors and search for new therapeutic targets. A more extended analysis of bone marrow aspirate immunomorphological characteristics using new modern diagnostic methods, minimal residual disease status as a surrogate marker seems to be relevant and necessary to confirm the depth of the antitumor response achieved.

Detection of CD20^{+/±} and CD15^{+/±}-Berezovsky–Reed–Sternberg cells according to primary tumor IHC analysis indicates a low probability of bone marrow tumor infiltration, but further analysis is required on a large clinical and laboratory material.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, bone marrow tumor infiltration, Berezovsky–Reed–Sternberg cells, immunohistochemical study, bone marrow trephine biopsy, positron emission tomography combined with computed tomography

For citation: Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A., Vernyuk M.A. et al. Bone marrow composition features and possibilities of tumor involvement diagnosing in patients with classic Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):84–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-84-91

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, развивающееся вследствие моноклональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов в герминативном центре фолликула лимфатического узла.

Заболеваемость кЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год и встречается в возрасте преимущественно от 16 до 35 лет [1].

Опухолевый субстрат кЛХ включает клетки Ходжкина и Рид—Штернберга (Березовского—Рид—Штернберга, БРШ), составляющие лишь 1–2 % общего клеточного инфильтрата, а основную долю занимает реактивное микроокружение (Т-лимфоциты, макрофаги, гистиоциты, НК-клетки, эозинофильные гранулоциты и плазматические клетки).

Клетки БРШ имеют иммунофенотип, характеризующийся экспрессией антигенов CD30, PAX-5, CD15 и отсутствием экспрессии CD3, CD45. В ряде случаев опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 [2, 3].

Благодаря применению молекулярно-генетических методов исследования стало известно, что опухолевые клетки при кЛХ имеют множество активированных транскрипционных факторов, позволяющих избегать апоптоза, изучен механизм уклонения от контроля иммунной системы. Выявлена зависимость частоты развития кЛХ от инфицированности вирусом Эпштейна—Барр (EBV) [4, 5].

Современные программы противоопухолевой терапии повысили вероятность излечения большинства больных не только с ранними стадиями кЛХ, но и с распространенными стадиями, обеспечив значимое увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости в этой категории [6].

Однако в ряде случаев развиваются рецидивы или наблюдается рефрактерное течение кЛХ. Несмотря на применение режимов противоопухолевой лекарственной терапии, включающих моноклональные антитела и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, прогноз заболевания остается неблагоприятным [7, 8].

Выбор тактики терапии впервые диагностированной кЛХ обусловлен распределением больных в прогностические группы в зависимости от стадии заболевания, наличия симптомов интоксикации и факторов риска [9].

В связи с этим правильная оценка распространенности кЛХ является важной задачей. В последние годы с этой целью успешно применяется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

(ФДГ), позволяющая выявить не только нодальные, но и экстранодальные очаги поражения, к которым относится, в частности, костный мозг. Наличие опухолевой инфильтрации костного мозга предполагает определение пациентов в группу с распространенными стадиями и обуславливает выбор интенсивной программы терапии. Несмотря на то что в настоящее время основным диагностическим методом выявления опухолевого поражения костного мозга считается трепанобиопсия костного мозга (ТБКМ), высокую чувствительность и специфичность показала ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [10–12].

T.P. Vassilakopoulos и соавт. показали, что в клинической практике целесообразно применение прогностических факторов опухолевого поражения костного мозга, благодаря чему возможно распределение пациентов в группы риска [13]. Согласно представленным данным, рассматриваются такие критерии, как симптомы интоксикации, III или IV стадия, анемия, лейкопения, возраст более 35 лет, вовлечение пахово-подвздошных областей. Пациентам, относящимся к группе высокого риска, рекомендовано выполнение билатеральной трепанобиопсии, к группе промежуточного риска — односторонней, а больным группы низкого риска вовлечения костного мозга от проведения данной процедуры возможно воздержаться.

В клинической практике наиболее часто выполняется односторонняя трепанобиопсия, хотя частота выявления опухолевого поражения костного мозга при проведении билатеральной трепанобиопсии значимо выше [14]. Вместе с тем по сравнению с ПЭТ/КТ положительные результаты односторонней трепанобиопсии, по данным ряда исследований, наблюдаются реже — в 5–7 и 12–21 % наблюдений соответственно [15–17]. Такие данные могут быть обусловлены очаговым характером поражения костного мозга при кЛХ, приводящим в ряде случаев к ложноотрицательным результатам при выполнении трепанобиопсии [18].

Выполнение трепанобиопсии целесообразно не только в целях выявления опухолевой инфильтрации, но и для оценки гистоархитектоники, состояния гемопоэза, что является необходимым компонентом в изучении патогенеза кЛХ и биологических особенностей микроокружения опухоли.

Наряду с этим детальное изучение клеточного состава аспирата костного мозга с применением перспективных методов исследования представляется актуальным, поскольку может иметь важное прогностическое значение в выборе программы лекарственной терапии с использованием новых терапевтических мишеней.

Цель исследования — определение частоты выявления опухолевой инфильтрации костного мозга

по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ТБКМ, сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом аспиратов костного мозга, выделение прогностических факторов риска.

Материалы и методы

Ретроспективно-проспективное исследование проведено в соответствии с планом утвержденной научно-исследовательской работы. Все пациенты подписали соответствующее информированное согласие на участие в научном исследовании.

В анализируемую группу были включены 107 пациентов (50 мужчин и 57 женщин) с впервые выявленной КЛХ. Всем больным в МНИОИ им. А.П. Герцена — филиале НМИЦ радиологии и Клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с 2015 по 2022 г. включительно было выполнено диагностическое обследование с последующим проведением противоопухолевой лекарственной терапии и дальнейшим динамическим наблюдением.

Средний возраст пациентов составил $35,3 \pm 1,1$ (18–68) года, практически не различался среди мужчин и женщин — $34,8 \pm 1,43$ и $35,8 \pm 1,67$ года соответственно, медиана возраста составила 32 года. Пациенты старше 60 лет в исследуемой когорте составили только 4,6 % (5 человек из 107).

Всем пациентам проведено морфологическое исследование и в большинстве случаев (67 %) — иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата опухоли с применением широкой панели моноклональных антител (к антигенам CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, PAX-5, в ряде случаев исследована экспрессия белков EBV).

На основании результатов гистологического и ИГХ-исследования всем пациентам установлен диагноз КЛХ с преобладанием в общей когорте варианта нодулярного склероза (86,9 %). В 10,3 % случаев диагностирован смешанно-клеточный вариант, в 2,8 % — лимфоидное истощение (рис. 1).

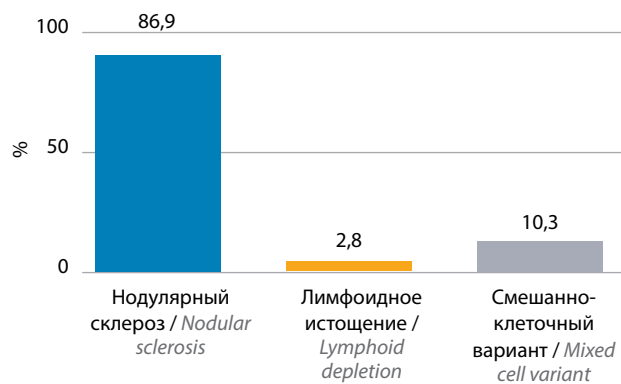


Рис. 1. Частота выявления вариантов классической лимфомы Ходжкина

Fig. 1. The frequency of classical Hodgkin's lymphoma variants

На основании результатов проведенного обследования (клинико-инструментальная и лабораторная диагностика), в соответствии с критериями классификации Ann Arbor в модификации Cotswold у большинства пациентов (50,5 %) была установлена II стадия КЛХ, у 31,8 % — IV стадия, у 14,9 % — III стадия, у 2,8 % — I стадия. Согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group, GHSg), принимающей во внимание наличие факторов риска (массивные конгломераты, экстранодальные очаги, стадия E, увеличение скорости оседания эритроцитов, поражение 3 и более зон лимфатических коллекторов), пациенты были распределены в прогностические группы (табл. 1). Большинство больных (51,4 %) были отнесены в группу с распространенными стадиями.

Таблица 1. Распределение больных по прогностическим группам, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) (n = 107)

Table 1. Distribution of patients into prognostic groups according to German Hodgkin Study Group (GHSg) criteria (n = 107)

Группа Group	n	%
Ранние стадии, благоприятный прогноз (стадии IA и IIA без факторов риска) Early stages, favorable prognosis (stages IA and IIA without risk factors)	40	37,4
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз (стадии IA, IB и IIA с факторами риска) Early stages, poor prognosis (stages IA, IB and IIA with risk factors)	12	11,2
Распространенные стадии (стадии III, IV, а также IIB с наличием массивных конгломератов лимфатических узлов или стадией E) Advanced stages (stages III, IV, and also IIB with massive conglomerates of lymph nodes or stage E)	55	51,4

Для оценки поражения костного мозга всем пациентам была проведена ТБКМ с морфологическим и/или ИГХ-исследованием и большинству (71,4 %) — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В 58,8 % наблюдений выполнена аспирационная биопсия костного мозга.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы IBM SPSS для Windows 2023.

Результаты

При ИГХ-исследовании биоптата опухоли выявлена гетерогенность иммунофенотипических признаков клеток БРШ (рис. 2). Мономорфный характер экспрессии продемонстрирован только в отношении антигена CD30, экспрессия которого на клетках БРШ выявлена в 100 % случаев, что полностью согласуется с данными российских и зарубежных исследований [15, 16].

Экспрессия CD15 на всех опухолевых клетках обнаружена в 60,4 % случаев, его частичная экспрессия — в 14,6 %, а в 25,0 % наблюдений опухоль оказалась CD15-отрицательной.

Частота выявления CD20^{+/±}-клеток БРШ была достаточно высокой по сравнению с данными зарубежных исследований и составила 10,7 %.

Экспрессия PAX-5 выявлена в 90,7 % наблюдений. Отмечено, что у 1 пациента исследуемой когорты клетки БРШ оказались PAX-5-отрицательными, а в 3 случаях реакция с PAX-5 не могла быть оценена однозначно.

В 29,1 % наблюдений обнаружена экспрессия EBV (см. рис. 2).

При оценке поражения костного мозга отмечено, что статистически значимо чаще наличие опухолевой инфильтрации было диагностировано при выполнении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с результатами исследования трепанобиоптата пациентов — в 27,1 и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$). В 17,1 % наблюдений результаты ПЭТ/КТ оказались сомнительными и не могли быть оценены однозначно (рис. 3).

При сопоставлении результатов обоих диагностических методов исследования оказалось, что в 12 (17,1 %) из 70 случаев инфильтрация костного мозга, выявленная в процессе выполнения ПЭТ/КТ, не была подтверждена данными ИГХ-исследования трепанобиоптата. Сомнительные результаты ПЭТ/КТ, не позволяющие однозначно судить о наличии инфильтрации костного мозга, впоследствии не подтвердились данными ИГХ-исследования трепанобиоптата также в 17,1 % случаев. В 1 наблюдении сомнительными оказались результаты обоих исследований.

Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных исследований [19, 20] и демонстрируют необходимость совершенствования диагностических методов выявления инфильтрации костного

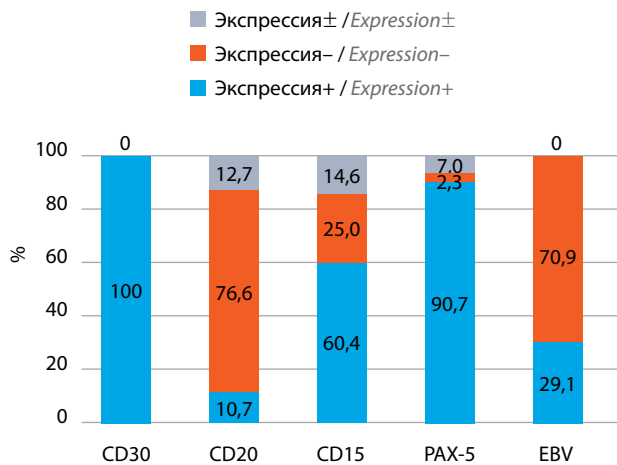


Рис. 2. Иммунофенотипическая характеристика первичной опухоли. EBV — вирус Эпштейна–Барр
Fig. 2. Immunophenotypic characteristics of the primary tumor. EBV — Epstein–Barr virus

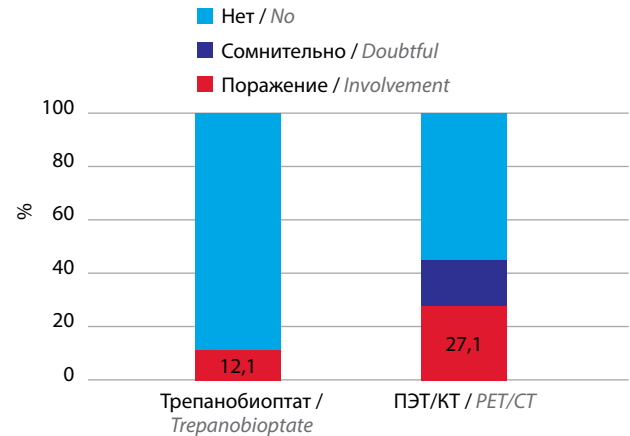


Рис. 3. Частота поражения костного мозга по данным иммуногистохимического исследования трепанобиоптата и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)
Fig. 3. The frequency of bone marrow involvement according to immunohistochemistry of trephine biopsy and positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT)

мозга у пациентов с КЛХ в целях выбора оптимальной программы терапии.

М. Sudalaimuthu и D. Basu, выполнив морфологический анализ ТБКМ у 66 взрослых пациентов с КЛХ, показали, что в 8 случаях полученные результаты потребовали изменения стадии заболевания на IV в связи с выявлением опухолевой инфильтрации [20].

В нашем исследовании была оценена зависимость частоты опухолевого поражения, выявленного при ТБКМ, от пола пациентов — статистически значимых различий не получено.

Средний возраст пациентов с подтвержденным опухолевым поражением костного мозга (группа КМ+) был достоверно выше возраста больных, у которых данных о наличии инфильтрации не получено (группа КМ–). При оценке ТБКМ средний возраст соответственно в группах КМ+ и КМ– составил $43,3 \pm 3,7$ и $34,4 \pm 1,1$ года, по данным ПЭТ/КТ — $39,7 \pm 2,9$ и $31,6 \pm 1,7$ года ($p = 0,11$), что не противоречит результатам зарубежных исследований.

Мы провели анализ иммунофенотипа первичной опухоли в обеих группах пациентов (КМ+ и КМ–) и сопоставили полученные результаты с иммуноморфологическими особенностями опухолевой инфильтрации костного мозга.

Статистический анализ (таблицы сопряженности 2 признаков) показал, что большинство случаев с экспрессией CD20^{+/±} (88,9 %) и CD15^{+/±} (61,2 %) выявлено в группе КМ–, что согласуется с данными зарубежных исследований [15, 21].

При анализе имеющихся публикаций нами не было найдено ни одного исследования взаимосвязи между иммунофенотипическими признаками и факторами прогноза.

В представленном нами анализе клеточный состав аспиратов костного мозга исследован у 63 пациентов с впервые выявленной КЛХ (табл. 2).

Таблица 2. Клеточный состав аспиратов костного мозга при классической лимфоме Ходжкина (n = 63)

Table 2. Cellular composition of bone marrow aspirates in classical Hodgkin's lymphoma (n = 63)

Показатель Parameter	Среднее значение ± стандартное отклонение Mean values ± standard deviation	Медиана Median	Разброс Range
Клеточность, × 10 ³ /мкл Cellularity, × 10 ³ /μL	178,8 ± 18,4	141,0	9,0–596,0
Бластные клетки, % Blast cells, %	1,1 ± 0,1	1,0	0–4,6
Миелоциты нейтрофильные, % Neutrophilic myelocytes, %	11,2 ± 0,5	10,4	1,0–27,0
Метамиелоциты нейтрофильные, % Neutrophilic metamyelocytes, %	10,2 ± 0,38	10,4	0,6–18,4
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	21,2 ± 0,9	20,2	7,2–49,0
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	22,09 ± 0,78	22,0	9,6–36,9
Сумма клеток гранулоцитарного ряда, % Total granulocytic cells, %	69,04 ± 1,13	70,8	50,06–86,6
Моноциты, % Monocytes, %	3,1 ± 0,21	2,9	0,8–8,8
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	8,56 ± 0,53	7,4	1,4–21,5
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	0,76 ± 0,09	0,6	0–4,4
Базофильные нормоциты, % Basophilic normocytes, %	1,25 ± 0,11	1,2	0–4,2
Оксифильные нормоциты, % Oxyphilic normocytes, %	6,64 ± 0,4	6,4	0,7–16,0
Полихроматофильные нормоциты, % Polychromatophilic normocytes, %	9,09 ± 0,53	9,2	0,7–24,4
Сумма клеток красного ряда, % Total red cells, %	16,98 ± 0,93	16,4	0,9–42,8

Согласно полученным данным при оценке клеточности в большинстве случаев (57,1 %) костный мозг оказался нормоклеточным, в 33,4 % наблюдений — гиперклеточным, в 8 случаях клеточность была низкой. У 4 больных образец костного мозга оказался разбавлен периферической кровью, в связи с чем из дальнейшего анализа эти пациенты были исключены.

В большинстве образцов костного мозга количество мегакариоцитов было достаточным, в 19,3 % случаев выявлено увеличение числа мегакариоцитов. В материале 43 (68,3 %) пациентов содержание бластных клеток составило более 0,6 %, а в 36,5 % случаев — более 1,1 %.

Среди клеток гранулоцитарного ростка отмечены повышение количества нейтрофильных миелоцитов и снижение количества нейтрофильных метамиелоцитов (28,5 и 15,8 % соответственно). Обращало на себя внимание увеличение количества моноцитов до 46,0 %. В большинстве исследуемых случаев выявлены при-

знаки дизэритропоэза: снижение содержания полихроматофильных нормоцитов (в 47,6 % наблюдений) и повышение содержания оксифильных нормоцитов (в 61,9 %).

Мы сопоставили морфологические особенности клеточного состава аспиратов костного мозга в обеих группах пациентов, распределенных согласно оценке опухолевого поражения по данным ПЭТ/КТ (КМ+ и КМ–).

В группе КМ+ по сравнению с группой КМ– обнаружены статистически значимо более высокая клеточность образцов костного мозга ($263 \pm 90,0$ против $127,0 \pm 17,5$; $p = 0,0001$), большее содержание бластных клеток ($1,36 \pm 0,6$ против $0,63 \pm 0,07$; $p = 0,007$) и достоверно более низкое количество плазматических клеток ($0,54 \pm 0,1$ против $1,02 \pm 0,2$). При сравнении тех же морфологических показателей в группах КМ+ и КМ–, в которые пациенты были распределены в зависимости от наличия опухолевой инфильтрации согласно

данным ТБКМ, статистически значимых различий не получено, однако наблюдалась тенденция к такому же результату.

Полученными нами данные также согласуются с результатами других исследований [22] и предполагают дальнейшее изучение иммуноморфологических особенностей костного мозга в целях выявления прогностических факторов, новых терапевтических мишеней.

Создание более расширенного алгоритма обследования пациентов с впервые диагностированной КЛХ и его применение при рецидиве или при рефрактерном течении с учетом полученных результатов, а также дальнейшее изучение молекулярных особенностей патогенеза заболевания могут способствовать значимому увеличению общей выживаемости и повышению качества жизни.

Заключение

В проведенном нами анализе исследована частота выявления опухолевой инфильтрации костного мозга

по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ТБКМ. Выполнено сопоставление полученных результатов с иммунофенотипом первичной опухоли и клеточным составом образцов аспиратов костного мозга, на основании чего выявлен ряд прогностических признаков, свидетельствующих о высоком риске поражения костного мозга.

Полученные нами результаты обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы на большом клиническом материале, так как могут иметь важное прогностическое значение при использовании моноклональных антител в лечении пациентов с впервые диагностированной КЛХ.

Более расширенный анализ иммуноморфологических характеристик аспирата костного мозга с использованием новых современных диагностических методов, определение статуса минимальной остаточной болезни как суррогатного маркера представляются актуальными и необходимыми для подтверждения глубины достигнутого противоопухолевого ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).
2. Connors J.M., Cozen W., Steidl C. et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):61. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6
3. Bertuzzi C., Sabatini E., Agostinelli C. Immune microenvironment features and dynamics in Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(14). DOI: 10.3390/cancers13143634
4. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор). *Российский биотерапевтический журнал* 2005;4(4):10–8.
Kovrigina A.M. Hodgkin's lymphoma: etiology and pathogenesis issues (literature review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2005;4(4):10–8. (In Russ.).
5. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancer after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1522–8. DOI: 10.1093/jnci/92.18.1522
6. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):150–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
Demina E.A., Leont'eva A.A., Tumyan G.S. et al. Relevance of positron-emission therapy for optimization of treatment of advanced Hodgkin's lymphoma using intensive EACOPP-14 Program. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(2):150–7. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
7. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD009411. DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2
8. Chan F.C., Mottok A., Gerrie A.S. et al. Prognostic model to predict post-autologous stem-cell transplantation outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3722–33. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7925
9. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: a 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95(8):978–89. DOI: 10.1002/ajh.25856978
10. Muzahir S., Mian M., Munir I. et al. Clinical utility of ^{18}F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol* 2012;85(1016):e490–6. DOI: 10.1259/bjr/29583493
11. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. ^{18}F -FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005;46(6):958–63.
12. Schaefer N.G., Hany T.F., Taverna C. et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232(3):823–9. DOI: 10.1148/radiol.2323030985
13. Vassilakopoulos T.P., Angelopoulou M.K., Constantinou N. et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105(5):1875–80. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0379
14. Menon N.C., Buchanan J.G. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 1979;11(1):53–7. DOI: 10.3109/00313027909063538
15. Laurent C., Arber D.A., Johnston P. et al. Diagnosis of classic Hodgkin lymphoma on bone marrow biopsy. *Histopathology* 2020;76(7):934–41. DOI: 10.1111/his.14085
16. Ankit M., Muhammad U.M., Rohit K. et al. Prognostic significance of bone marrow involvement in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(22):5370. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5370.5370
17. Büyüksimşek M., Kolsuz İ., Yetişir A.E. et al. Performance of positron emission tomography-computed tomography and bone marrow biopsy in detecting bone marrow infiltration in lymphoma cases. *Türk J Haematol* 2020;37(4):220–5. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2019.0361
18. Göçer M., Kurtoglu E. Comparison of bone marrow involvement with bone marrow biopsy and PET-CT and evaluation of any effects on survival in patients diagnosed with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021;37(1):52–9. DOI: 10.1007/s12288-020-01284-x

19. Lakhwani S., Cabello-García D., Allende-Riera A. et al. Bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's lymphoma. Comparison with PET-CT scan in 65 patients. *Med Clin (Barc)* 2018;150(3):104–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.060
20. Sudalaimuthu M., Basu D. Clinicopathological features of bone marrow infiltration in Hodgkin lymphoma. Should bone marrow staging be done only in high risk patients? *Turk Patoloji Derg* 2017;33(2):129–33. DOI: 10.5146/tjpath.2016.01383
21. Franco V., Tripodo C., Rizzo A. et al. Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2004;73(3):149–55. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00292.x
22. Sovani V., Harvey C., Haynes A.P. et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol* 2014;67(5):389–95. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201520

Вклад авторов

Ф.М. Аббасбейли: анализ клинических данных, написание текста статьи;
 П.А. Зейналова, М.А. Вернук: общее руководство исследованием, редактирование статьи;
 А.А. Феденко: общее руководство исследованием в разделе клинических данных, редактирование статьи;
 Т.Ю. Мушкарina, А.А. Мельникова, В.Ю. Ковальская: выполнение проточно-цитометрических исследований, преаналитического этапа работы, анализ данных проточной цитометрии;
 Л.Ю. Гривцова: разработка дизайна исследования, анализ данных проточной цитометрии, общее руководство исследованием.

Authors' contributions

F.M. Abbasbeyli: analysis of clinical data, article writing;
 P.A. Zeynalova, M.A. Vernyuk: general study management, article editing;
 A.A. Fedenko: overall study management, article editing;
 T.Yu. Mushkarina, A.A. Melnikova, V.Yu. Kovalskaya: flow cytometric studies, preanalytical stage, analysis of flow cytometry data;
 L.Yu. Gritsova: study design development, analysis of flow cytometry data, general study management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 Т.Ю. Мушкарina / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>
 А.А. Мельникова / A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Gritsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies and P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.