

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

ONCOHEMATOLOGY

*Проточная цитометрия
при диагностике плазмоклеточных
опухолей и оценке минимальной
остаточной болезни*

*Роль микроокружения костного мозга
в прогрессии множественной миеломы
из моноклональной гаммапатии
неясного генеза*

*Терапия рецидивирующей
и рефрактерной множественной
миеломы, отягощенной двойной
рефрактерностью*

*По материалам конференции XII Съезда
онкологов и радиологов стран СНГ
и Евразии им. Н.Н. Трапезникова.
Гематологическая секция
«Современные подходы к терапии
больных множественной миеломой»*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2021
Том 16 /
Volume 16

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет

импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинично-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

3^{ТОМ 16}
'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.**
**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**
**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**
ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Онкогематология. 2021. Том 16.
№ 3. 1–120.
Сдано в печать 02.09.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ПОМОШНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, врач-гематолог высшей квалификационной категории (Минск, Республика Беларусь)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков М.Л., д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний медицинского онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)

Россиес Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (Самара, Россия)

Румянец Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФGAOY BO «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в **конференции «Алгоритмы ургентных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение»**, которая состоится 10 сентября 2021 г. в Клиническом госпитале «Лапино-2» в очном формате.

Участие в мероприятии бесплатное.

Председатель научного комитета:

Первин Айдыновна ЗЕЙНАЛОВА, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино»

Основные направления:

- Ургентные ситуации в онкогематологии (нет запретных локализаций для лимфопролиферативных заболеваний и множественной миеломы)
- Образования в центральной нервной системе
- Синдром компрессии верхней полой вены
- Объемные образования средостения, брюшной полости
- Ургентная ситуация при множественной миеломе (поражение почек). Одномоментное проведение гемодиализа с последующим началом противоопухолевой терапии

Ознакомиться с программой можно на сайте мероприятия.

Зарегистрироваться.

СЛОВО РЕДАКТОРА



Уважаемые коллеги, читатели журнала «Онкогематология»!

В этом номере журнала опубликованы статьи, посвященные лечению пациентов с множественной миеломой (ММ).

Множественная миелома – клональная плазмоклеточная опухоль, составляющая около 10–15 % всех гемобластозов и 1 % злокачественных опухолей. Заболеваемость ММ в отдельных регионах России составляет от 1,6 до 2,1 случая на 100 тыс. населения.

Множественная миелома – гетерогенное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это В-клеточная злокачественная опухоль, естественное течение которой может быть как доброкачественным с медленным

нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет, что наблюдается примерно у 15 % пациентов, так и быстро прогрессирующим с продолжительностью жизни менее 2 лет (у 20 % больных). Прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологических характеристик опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также от факторов, связанных с организмом больного. Поэтому поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является актуальным для эффективного ведения пациентов с данным заболеванием.

На сегодняшний день онкогематология стремительно развивается. Несмотря на то что ММ остается неизлечимым заболеванием, применение инновационных препаратов (леналидомид, бортезомиб) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) привело к существенному увеличению общей выживаемости пациентов. В России медиана общей выживаемости пациентов с ММ в 2006–2016 гг. составляла примерно 55–68 мес. Это связано и с улучшением понимания биологии заболевания, внедрением чувствительных методов обследования, приводящих к более ранней диагностике, доступностью современных комбинаций лекарственных препаратов (применение ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, внедрение в повседневную клиническую практику аутологичной трансплантации костного мозга) и возможностью проведения поддерживающей терапии. В течение продолжительного времени распространенной системой стадирования была классификация B. Durie и S. Salmon, которая заменена на международную систему стадирования (International Staging System, ISS) и пересмотрена в 2014 г. на R-ISS (revised ISS – пересмотренная международная система стадирования), когда стали учитывать неблагоприятные хромосомные аномалии. Поэтому выбор программной терапии пациентов с ММ основан на точной диагностике, включающей молекулярно-генетическое обследование пациентов для выявления неблагоприятных факторов риска. Общая выживаемость пациентов группы высокого риска ниже. В связи с этим очень важно применять наиболее эффективную терапию в более ранние сроки.

Необходимо отметить, что достигнутый прогресс в выживаемости наблюдается преимущественно у относительно молодых пациентов (5-летняя общая выживаемость у них увеличилась с 45 до 57 %). Лечение пожилых больных до сих пор остается сложной задачей ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам химиотерапии на фоне наличия сопутствующей патологии, что приводит к снижению переносимости терапии, сокращению доз лекарственных препаратов и в итоге к ухудшению результатов лечения и прогноза.

Чаще заболевают лица в возрасте 65–70 лет. Увеличение доли пожилых пациентов в общей популяции больных ММ, которое наблюдается в последние годы, обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) в целях персонифицированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных.

Выбор терапии первичных пациентов в России проводится согласно российским и международным рекомендациям, в которых возраст, соматический статус и сопутствующие заболевания (коморбидность) пациента являются определяющими. Лечение онкогематологических больных в России возможно по программе высокотехнологичной медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования, которая позволяет использовать современные режимы терапии, а также выполнение ауто-ТГСК.

В группе стандартного риска пациенты моложе 65 лет, являющиеся кандидатами для ауто-ТГСК, получают индукционную программную терапию на основе бортезомиба и/или леналидомида (4–6 курсов). При получении очень хорошей частичной ремиссии и полной ремиссии после индукционного этапа больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для выполнения ауто-ТГСК в целях достижения максимального эффекта и значительного увеличения выживаемости без прогрессирования. При полной ремиссии или очень хорошей частичной ремиссии рекомендуется выполнить аутологичную трансплантацию костного мозга с последующей поддерживающей терапией леналидомидом до прогрессирования. В группе высокого риска через 5–6 мес целесообразно выполнение повторной ауто-ТГСК. Проведение поддерживающей терапии рекомендовано бортезомибом в течение 2 лет. Пациентам старше 65 лет, не являющимся кандидатами на ауто-ТГСК, целесообразно выполнение программной терапии на основе бортезомиба, леналидомида, дексаметазона (8–12 циклов). По окончании лечения – поддерживающая терапия леналидомидом до прогрессирования.

Лечение рецидивирующей или рефрактерной ММ (РРММ) представляет собой жизненно важный аспект ведения пациентов с ММ в целом и критическую область биологических и клинических исследований. Выбор оптимальной противорецидивной программы, как правило, проводится с учетом особенностей предшествующей терапии и ответа на нее, характера побочных эффектов, оценки клинических и лабораторных факторов прогноза, возраста и сопутствующих заболеваний конкретного пациента, соматического состояния, а также ожидаемой эффективности и переносимости предстоящего лечения. Новые препараты (иксазомиб, карфилзомиб, помалидомид, даратумумаб и элутеузаб) в двойных и тройных комбинациях значительно расширили арсенал противомиеломной терапии.

Выбор терапии 1-го рецидива ММ должен учитывать особенности пациента (возраст, соматический статус, наличие отдельных сопутствующих заболеваний), характеристику ММ (цитогенетический риск, предшествующая терапия, ответ на нее, длительность ремиссии, побочные явления), мнение пациента, логистические и финансовые трудности. При выборе конкретной схемы терапии также следует ориентироваться на характер рецидива (биохимический, клинический индолентный или агрессивный). У пациентов с большим количеством линий предшествующей терапии выбор лечения должен основываться на препаратах с доказанным эффектом в случае двойной рефрактерности (помалидомид, даратумумаб).

К сожалению, стратификация пациентов с РРММ в соответствии с цитогенетикой остается противоречивой ввиду отсутствия достаточного объема клинических данных. С другой стороны, все одобренные в последние годы триплеты с новыми препаратами для лечения пациентов с 1–3 линиями терапии в анамнезе показали высокую активность в случае генетики высокого риска, что не позволяет ориентироваться на данный параметр при выборе лечения. Кроме этого, необходимо признать, что в России цитогенетические и молекулярно-генетические исследования пациентам с ММ выполняются ограниченно, что также создает свои трудности. Высокий цитогенетический риск не следует однозначно отождествлять с агрессивным характером рецидива.

Постулируется, что длительная непрерывная терапия до прогрессирования представляет собой новую стратегию оптимального лечения РРММ, направленного на эрадикацию минимальной остаточной болезни и достижение глубокого продолжительного ответа с конечной целью увеличения показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Минимальную остаточную болезнь необходимо определять в начале и в процессе всей программной терапии, поскольку это важный показатель эффективности лечения.

Интеграция новых препаратов в парадигму лечения сместила восприятие ММ с неизлечимой фатальной болезни на управляемое хроническое заболевание.

Уважаемые коллеги, хочу поблагодарить Вас за вклад в общее дело – лечение пациентов с ММ. Благодаря нашей совместной работе в журнале, а также участию и проведению онкогематологических конференций есть возможность обмениваться опытом, обсуждать сложные случаи, а также находиться на острие современных трендов по ММ.

*С уважением и благодарностью, главный редактор журнала «Онкогематология»,
д.м.н., профессор П.А. Зейналова*

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an

impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

FOUNDED IN 2005

3 Vol. 16
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies,

and Mass Media (PI No. FS77-36928
dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must
necessarily be made
to the "Onkogematologiya".
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Onkogematologiya. 2021. Volume 16.
No. 3. 1–120. Submitted: 02.09.2021.
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index: 42167
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova Galina A., MD, PhD, Professor, head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova Vera B., MD, PhD, professor, senior researcher at the Hemoblastosis Chemotherapy Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova Galina D., MD, PhD, Head of the Bone Marrow Transplantation Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleynikova Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of Republican Research and Medical Center for Oncology, Hematology and Immunology, Physician of the Highest Qualification Grade (Minsk, Republic of Belarus)

Golenkov Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in N.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Gritsova Ludmila U., DSc, PhD, MD, PhD, Heads the Department of Laboratory Medicine, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dobrovoin Mikhail M., MD, PhD, Nuclear Medicine Division, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Karachunsky Alexander I., MD, PhD, professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov Yuri A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleva Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation – Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov M.L., MD, PhD, Vienna Hospital Association Rudolfstiftung Hospital, Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology (Vienna, Austria)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rukavitsyn Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of Russia, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Rumyantseva Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ryabukhina Yulia E., MD, PhD, hematologist, oncologist; Oncological Center, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies (Moscow, Russia)

Snegovoy Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Uss Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children’s Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Krijanovski Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program “Alta Bates” Summit Medical Center (Berkeley, California, USA)

Lukina Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)

Rossiev Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University) of Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, Chief Children’s Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

- Л.Ю. Гривцова, Т.Ю. Мушкарина, В.В. Лунин, П.А. Зейналова*
Проточная цитометрия при диагностике плазмноклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни 16
- А.С. Худовекова, Я.А. Руденко, А.Е. Доросевич*
Роль микроокружения костного мозга в прогрессии множественной миеломы из моноклональной гаммапатии неясного генеза 26
- А.Е. Панкратов, П.А. Зейналова*
Роль ПЭТ/КТ в диагностике и оценке эффекта у больных множественной миеломой 33
- А.С. Субботин, А.И. Пронин, А.А. Одждарова, М.А. Комарова*
Особенности накопления ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе 40
- Ф.Ш. Камолова, Л.Ю. Гривцова, С.М. Самборский, В.Б. Ларионова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.М. Мудунов*
Плазмноклеточные опухоли головы и шеи. Анализ сложностей диагностики по данным литературы и собственным результатам 50
- С.В. Семочкин*
Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы) 58
- В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева*
Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза 74
- Ю.Е. Рябухина*
По материалам конференции XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова. Гематологическая секция «Современные подходы к терапии больных множественной миеломой» 83

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- М.О. Багова, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Я.К. Мангасарова, О.В. Марголин, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрина, Е.А. Фастова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Савченко*
Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015» 86
- Т.Т. Валиев, Е.С. Беляева*
Результаты многолетнего многоцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей 95
- Ф.Ш. Камолова, А.М. Мудунов, П.А. Зейналова, Л.Ю. Гривцова, Г.Ф. Аллахвердиева, Р.И. Азизян, А.А. Ахундов, И.А. Задеренко, М.В. Болотин, Д.К. Стельмах, В.И. Сокоуртов, К.Д. Илькаев, В.Т. Циклаури, И.М. Гельфанд, М.Б. Пак, О.Л. Тимофеева, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, Ц. Чжао*
Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи 105

НЕКРОЛОГ

- Памяти профессора Валерия Григорьевича САВЧЕНКО** 118

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

<i>L. Yu. Grivtsova, T. Yu. Mushkarina, V. V. Lunin, P. A. Zeynalova</i> Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease	16
<i>A. S. Khudovekova, Ya. A. Rudenko, A. E. Dorosevich</i> The role of bone marrow microenvironment in the progression of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance	26
<i>A. E. Pankratov, P. A. Zeynalova</i> The role of PET/CT in the diagnosis and response assessment in patients with multiple myeloma	33
<i>A. S. Subbotin, A. I. Pronin, A. A. Odzharova, M. A. Komarova</i> Features of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma	40
<i>F. Sh. Kamolova, L. Yu. Grivtsova, S. M. Samborskiy, V. B. Larionova, Yu. E. Ryabukhina, P. A. Zeynalova, A. M. Mudunov</i> Plasma cell tumors of the head and neck. Analysis of diagnostic difficulties based on literature and own data	50
<i>S. V. Semochkin</i> Treatment of double-refractory multiple myeloma	58
<i>V. A. Khyshova, I. G. Rekhtina, M. V. Firsova, L. P. Mendeleeva</i> Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis	74
<i>Yu. E. Ryabukhina</i> Based on the materials of the XII Congress of Oncologists and Radiologists CIS and Eurasia, named after N. N. Trapeznikov. Hematological section "Modern approaches to the multiple myeloma patient treatment"	83

TREATMENT OF HEMOBLASTOSES

<i>M. O. Bagova, A. U. Magomedova, S. K. Kravchenko, Ya. K. Mangasarova, O. V. Margolin, E. S. Nesterova, L. G. Gorenkova, A. E. Misyurina, E. A. Fastova, F. E. Babaeva, K. A. Sychevskaya, S. M. Kulikov, Yu. A. Chabaeva, V. G. Savchenko</i> Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial "DLBCL-2015"	86
<i>T. T. Valiev, E. S. Belyaeva</i> Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment	95
<i>F. Sh. Kamolova, A. M. Mudunov, P. A. Zeynalova, L. Yu. Grivtsova, G. F. Allakhverdieva, R. I. Azizyan, A. A. Akhundov, I. A. Zaderenko, M. V. Bolotin, D. K. Stelmakh, V. I. Sokorutov, K. D. Il'kaev, V. T. Tsiklauri, I. M. Gelfand, M. B. Pak, O. L. Timofeeva, Yu. E. Ryabukhina, F. M. Abbasbeyli, Ts. Chzhao</i> Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases in the head and neck region	105

OBITUARY

In memory of Professor Valery Grigorievich Savchenko	118
---	-----

INFORMATION FOR AUTHORS	120
--	-----

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25



Проточная цитометрия при диагностике плазмоклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни

Л.Ю. Гривцова¹, Т.Ю. Мушкарина¹, В.В. Лунин², П.А. Зейналова³

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

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

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Людмила Юрьевна Гривцова grivtsova@mail.ru

В статье рассмотрены особенности и возможности проточно-цитометрической диагностики плазмоклеточных опухолей от моноклональной гаммапатии неясного значения IgM-типа до плазмоклеточной миеломы с учетом классификации опухолей лимфоидной и кроветворной тканей Всемирной организации здравоохранения (пересмотр 2017 г.) и клинических рекомендаций Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, 2021). Описаны стандартизованные проточно-цитометрические протоколы (концепция Euro-Flow) и алгоритмы как диагностики плазмоклеточных опухолей, так и выявления минимальной остаточной болезни при множественной миеломе.

Ключевые слова: плазмоклеточная опухоль, проточная цитометрия, клональные плазмocyты, aberrантность, минимальная остаточная болезнь, множественная миелома, классификация опухолей кроветворной лимфоидной системы

Для цитирования: Гривцова Л.Ю., Мушкарина Т.Ю., Лунин В.В., Зейналова П.А. Проточная цитометрия при диагностике плазмоклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни. Онкогематология 2021;16(3):16–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25.

Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease

L. Yu. Grivtsova¹, T. Yu. Mushkarina¹, V. V. Lunin², P. A. Zeynalova³

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

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

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Lyudmila Yu'evna Grivtsova grivtsova@mail.ru

The article considers the features and possibilities of flow cytometric diagnostics of plasma cell neoplasms, taking into account the classification of lymphoid and hematopoietic tissue tumors of the World Health Organization, revision of 2017 and the NCCN clinical recommendations, 2021. Standardized flow cytometric protocols (the Euro-Flow conception) and algorithms for both the diagnosis of plasma cell tumors and the detection of minimal residual disease in plasma cell myeloma are described.

Key words: plasma cell tumor, flow cytometry, clonal plasmocytes, aberrance, minimal residual disease, multiple myeloma, classification of hematopoietic lymphoid system tumors

For citation: Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu., Lunin V.V., Zeynalova P.A. Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25.

Введение

Плазмоклеточные опухоли — достаточно гетерогенная группа заболеваний, опухолевым субстратом при которых являются клональные, как правило иммуноглобулинсекретирующие, В-клетки терминальной стадии дифференцировки (плазматические клетки) с переключением класса тяжелых цепей иммуноглобулинов. Данные патологические В-клетки, патологические плазмциты, секретируют один тип моноклонального иммуноглобулина, так называемый М-протеин, присутствие которого определяется как моноклональная гаммапатия.

Плазмоклеточные опухоли занимают особое место в классификации опухолей лимфоидной и кроветворной систем в разделе зрелоклеточных В-клеточных опухолей с учетом их патогенеза. Настоящий раздел включает 5 типов плазмоклеточных неоплазий, в пределах которых различают отдельные варианты, а именно плазмоклеточную миелому (ПКМ) (и ее варианты); плазмцитому; заболевания, ассоциированные с отложением иммуноглобулинов в тканях (первичный амилоидоз и болезни накопления легких и тяжелых цепей); достаточно редкие клональные плазмоклеточные пролиферации, ассоциированные с паранеопластическим синдромом (POEMS-синдром и TEMPI-синдром); а также моноклональные гаммапатии неясного значения (MGUS) не-IgM-типа, которые в 25 % случаев трансформируются в ПКМ.

Другие иммуноглобулин-секретирующие зрелоклеточные В-клеточные заболевания, характеризующиеся наличием клональных В-лимфоцитов и плазматических клеток, включая лимфоплазмцитарную лимфому, болезни тяжелых цепей и моноклональные гаммапатии неопределенного значения IgM-типа, к разделу плазмоклеточных неоплазий настоящая классификация не относит [1].

Следует добавить, что согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома».

Проточная цитометрия в диагностике плазмоклеточных опухолей

Методы проточной цитометрии, широко используемые в настоящее время в рутинной диагностике острых лейкозов и лейкомизированных лимфом, являются достаточно полезным диагностическим инструментом и в отношении плазмоклеточных опухолей. Это не случайно, поскольку именно проточная цитометрия — один из наиболее удобных инструментов изучения такого важного модулирующего болезнь органа, как костный мозг. Именно проточная цитометрия дает возможность изучения гетерогенных клеточных популяций костного мозга, причем не только в качественном эквиваленте (иммунофенотипические особенности, субпопуляционный состав), но и, что особенно важно, в количественном.

Согласно классификации ВОЗ 2017 г. даже в случае различных вариантов моноклональной гаммапатии неясного генеза целесообразно подтверждение клональности плазматических клеток с применением методов проточной цитометрии [1]. Это важно в отношении прогноза, так как выявление среди плазматических клеток значительной пропорции клональных плазмцитов приводит к высокому риску прогрессирования заболевания и развитию множественной миеломы (табл. 1).

Согласно международным клиническим рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, 3-я версии, 2021) на диагностическом этапе многопараметровая проточная цитометрия является одним из важных методов в определении диагноза, при этом необходима и рекомендована иммунологическая характеристика именно аспирационного пунктата костного мозга параллельно с морфологической оценкой (миелограмма) и иммуногистохимическим исследованием трепанобиоптата костного мозга. Динамическая (каждые 3–6 мес) детальная иммунологическая характеристика состава костного мозга и субстрата заболевания методом многопараметровой проточной цитометрии рекомендована в случае тлеющей ПКМ высокого риска и плохого прогноза, независимо от клинической тактики [2].

Для успешной реализации проточно-цитометрического подхода имеется несколько принципиальных моментов, а именно преаналитический этап, детально описанный нами ранее [3]. Важно параллельное выполнение морфологического исследования (миелограмма) и иммунофенотипирования методом проточной цитометрии из одной пробирки, т.е. должен исследоваться материал одной и той же аспирационной пункции костного мозга.

В контексте проточной цитометрии важным моментом считается подбор оптимальных наборов моноклональных антител и реагентов. Основой иммунофенотипической диагностики плазмоклеточных опухолей является прежде всего выявление клеток плазматической природы. В качестве стандартного маркера плазмцитов достаточно давно используется антиген CD38. Данный маркер очень широко представлен на различных клетках организма, в том числе негемopoэтических. Среди клеток кроветворной природы экспрессия этого антигена является наиболее выраженной на клетках плазматической линии (рис. 1). Цитограммы на рис. 1, а, б представляют образцы костного мозга с различным содержанием плазмцитов, цитограмма на рис. 1, в — пример присутствия выраженной пропорции плазмобластов в образце периферической крови больного с плазмоклеточным лейкозом.

В дополнение для более аккуратного выявления плазмцитов предложен такой маркер, как синдекан 1, или антиген CD138. Необходимо обратить внимание на такой важный факт, как отсутствие экспрессии синдекана 1 у некоторых больных на части миеломных

Таблица 1. Показания к проведению многопараметровой проточной цитометрии при диагностике плазмноклеточных опухолей (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2017 г.)

Table 1. Indications for multiparameter flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors (according to the classification of the World Health Organization 2017)

Нозологическая форма Nosological form	Диагностический критерий Diagnostic criterion	Проточная цитометрия Flow cytometry
He-IgM MGUS Non-IgM MGUS	Концентрация моноклонального сывороточного белка не-IgM <30 г/л. Инфильтрация ПК костного мозга <10 %. Отсутствие признаков органного поражения и амилоидоза Non-IgM monoclonal serum protein concentration <30 g/L. Bone marrow PC infiltration <10 %. Absence of organ damage and amyloidosis	Многопараметровая проточная цитометрия. Часто выявляются 2 популяции ПК: поликлональные с нормальным иммунофенотипом (CD38 ⁺⁺ CD19 ⁺ /CD56 ⁻) и aberrантные моноклональные ПК (CD38 ⁺ /lowCD19 ⁻ CD56 ⁻ /+). Пациенты с преобладанием aberrантных ПК (>90 %) имеют высокий риск развития множественной миеломы
MGUS легкие цепи MGUS light chains	Измененное соотношение свободных легких цепей (<0,26 или >1,654). М-протеин в моче >500 мг/24 ч, клональные ПК <10 %. Отсутствие признаков органного поражения и амилоидоза Altered ratio of free light chains (<0.26 or >1.654). M-protein in urine >500 mg/24 h, clonal PC <10 %. Absence of organ damage and amyloidosis	Multiparameter flow cytometry. Two populations of PC are often identified: polyclonal with normal immunophenotype (CD38 ⁺⁺ CD19 ⁺ /CD56 ⁻) and aberrant monoclonal PC (CD38 ⁺ /lowCD19 ⁻ CD56 ⁻ /+). Patients with a predominance of aberrant PC (>90 %) have a high risk of developing multiple myeloma
Плазмноклеточная миелома Plasma cell myeloma	Клональные ПК в костном мозге ≥10 %. Признаки поражения органов (гиперкальциемия, почечная недостаточность, поражение костей, анемия) Clonal PC in bone marrow ≥10 %. Symptoms of organ damage (hypercalcemia, renal failure, bone lesion, anemia)	Моноклональные ПК (цитоплазматические Ig и отсутствие мембранных Ig) CD38 ⁺ CD138 ⁺⁺ с aberrантным иммунофенотипом Monoclonal PC (cytoplasmic Ig and absent of membrane Ig) CD38 ⁺ CD138 ⁺⁺ with aberrant immunophenotype
Бессимптомная (тлеющая) миелома Asymptomatic (smoldering) myeloma	Сывороточный или уринарный М-протеин (>30 г/л и 500 мг/24 ч соответственно), клональные ПК 10–80 % в костном мозге при отсутствии органных симптомов, ассоциированных с миеломой, и амилоидоза Serum or urinary M-protein (>30 g/L and 500 mg/24 h, respectively), clonal PC 10–80 % in the bone marrow in the absence of organ symptoms associated with myeloma and amyloidosis	
Плазмобластный лейкоз Plasmablastic leukemia	Клональные ПК в периферической крови >20 % (2,0 × 10 ⁹ /л), плазмцитоподобная инфильтрация костного мозга Clonal PC in peripheral blood >20 % (2.0 × 10 ⁹ /L), plasmacytoid bone marrow infiltration	Проточная цитометрия образцов периферической крови и костного мозга Flow cytometry of peripheral blood and bone marrow samples
Плазмоцитома Plasmacytoma	Нет вовлечения костного мозга No bone marrow involvement	Не показана Not indicated
Болезнь накопления Ig Ig storage disease		
Плазмноклеточные опухоли, ассоциированные с паранеопластическим синдромом Plasma cell tumors associated with paraneoplastic syndrome	Количество aberrантных ПК Number of aberrant PC	Рекомендована Recommended

Примечание. Ig — иммуноглобулин; MGUS — моноклональная гаммапатия неясного значения; ПК — плазматические клетки.
Note. Ig — immunoglobulin; MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance; PC — plasma cells.

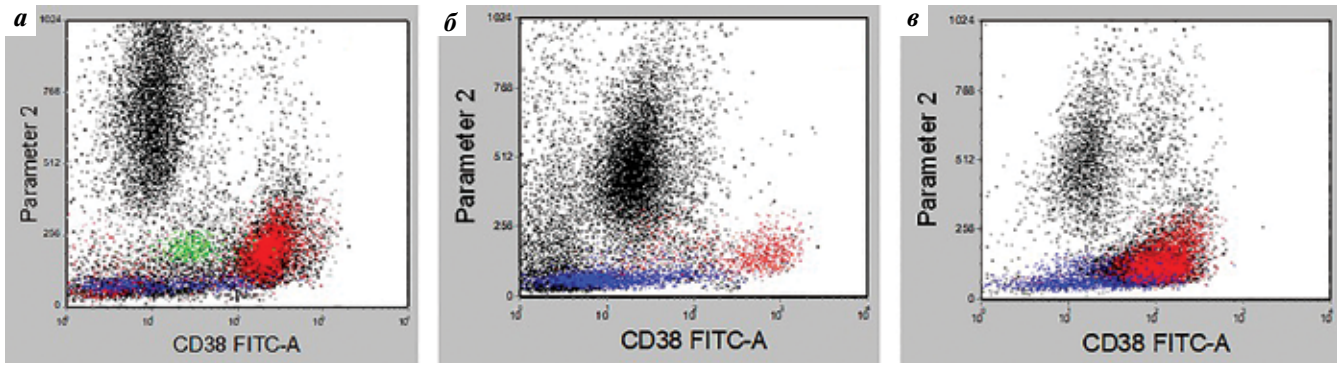


Рис. 1. CD38 как основной маркер плазматических клеток. Проточно-цитометрический анализ образцов 3 пациентов. Все цитогаммы представлены в виде параметров SSC (ось ординат) и экспрессии CD38 (ось абсцисс). CD38⁺-плазматические клетки выделены красным цветом, лимфоциты — синим цветом: а, б — образцы костного мозга 2 пациентов с различным содержанием плазматических клеток: в первом случае количество плазматических клеток составило 56 % от ядросодержащих клеток костного мозга, во втором — 2,3 %; в — образец периферической крови пациента с плазмобластным лейкозом (количество плазматических клеток — 61 % от лейкоцитов крови)

Fig. 1. CD38 — as the main marker of plasma cells. Flow cytometric analysis of samples from three different patients. All cytograms are presented in the parameters SSC (ordinate axis) and CD38 expression (abscissa axis), CD38⁺ plasma cells are highlighted in red, lymphocytes — in blue; а, б — bone marrow samples of 2 patients with different plasma cell content, in the first case the number of plasma cells was 56 % of the nucleated bone marrow cells, and in the second — 2.3 %; в — a sample of peripheral blood of a patient with plasmoblastic leukemia (plasma cells — 61 % of blood leukocytes)

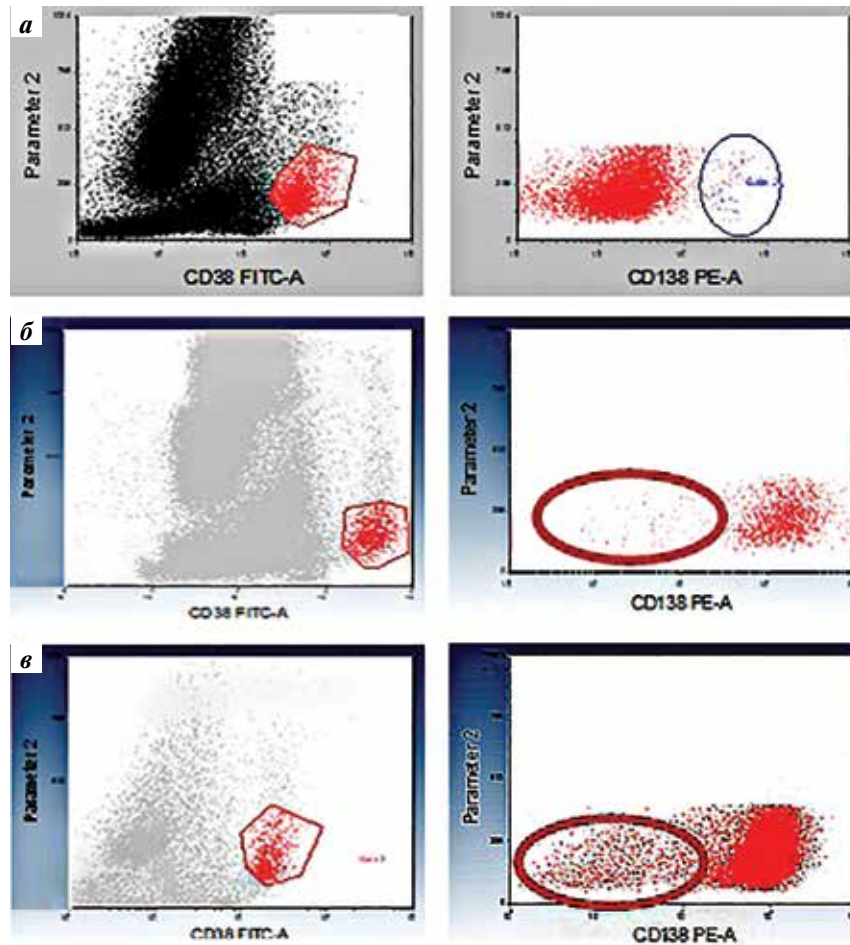


Рис. 2. Особенности экспрессии CD138 на патологических плазмоцитах. Проточно-цитометрический анализ образцов костного мозга 3 пациентов с плазмочелочной миеломой: а — цитогаммы пациента 1, у которого большинство плазматических клеток CD38⁺ не экспрессирует синдекан 1, синим цветом выделена незначительная часть плазмоцитов CD38⁺CD138⁺; б — цитогаммы пациента 2, у которого отрицательные клетки по синдекану 1 практически отсутствуют (правая цитогамма); в — цитогаммы пациента 3, у которого выявляется отчетливая, но незначительная популяция CD38⁺CD138-клеток (обозначена красной линией)

Fig. 2. Features of CD138 expression on pathological plasmocytes. Flow cytometric analysis of bone marrow samples from 3 plasma cell myeloma patients: а — the first patient in whom the majority of CD38 plasma cells do not express syndecan-1, an insignificant proportion of CD38⁺CD138⁺ plasmocytes is highlighted in blue; б — the second patient has almost no negative cells in syndecan-1 (right cytogram); в — the third patient has a distinct but insignificant population of CD38⁺CD138 cells (indicated by a red line)

клеток (рис. 2). Приведен иммунофенотипический анализ костного мозга 3 различных больных, у каждого из них среди плазматических CD38⁺⁺-клеток выявляется различное количество CD138-негативных плазматических клеток, наибольшая их пропорция отмечена у пациента 1 (рис. 2, а, справа). Несмотря на то что частота таких случаев невысока, факт является клинически значимым. Установлено, что больные ПКМ, у которых выявляется отчетливая пропорция CD138-клеток, имеют худший прогноз и высокую вероятность рецидива [4].

Следующий этап в иммунологической диагностике плазмноклеточных опухолей — подтверждение злокачественной природы плазматических клеток на основании их иммунофенотипа. Одним из валидированных в данном отношении подходов является 6-параметровый протокол, разработанный ведущей командой по изучению множественной миеломы под руководством А.С. Rawstron для такой важной цели, как выявление остаточных патологических плазмцитов (клеток минимальной остаточной болезни (МОБ)) в процессе лечения (табл. 2) [5].

При этом основными маркерами, отличающими патологические плазмциты от нормальных, считаются антигены CD56, CD19 и CD81, остальные маркеры (антигены CD28, CD117) являются значимыми в плане прогноза заболевания.

Методы постепенно отрабатывались и более чем 10 лет назад Европейское общество по изучению миеломы рекомендовало в качестве наиболее надежных маркеров выявления опухолевых плазматических клеток оценку экспрессии антигена В-клеток CD19 и молекулы клеточной адгезии, являющейся маркером субпопуляции NK-клеток CD56. Также целый ряд антигенов был рекомендован на тот момент для разграничения нормальных и опухолевых плазмцитов.

В ходе многочисленных исследований установлено, что большинство нормальных плазматических клеток костного мозга иммунофенотипически гетерогенны по экспрессии CD19 и CD45, негативны в отношении CD117 и CD20, тогда как экспрессия антигенов CD27 и CD81 достаточно отчетливая. Обязательным к включению в панель детекции МОБ ПКМ является

Таблица 2. Первая валидированная панель диагностики плазмноклеточной миеломы и выявления клеток минимальной остаточной болезни при множественной миеломе (адаптировано из [5, 6])

Table 2. The first validated panel for plasma cell myeloma diagnosis and detection of minimal residual disease cells in multiple myeloma (adapted from [5, 6])

Проба Tube	FITC	PE	PerCPcy5.5	PC7	APC	APCC750
1	CD27	CD56	CD19	CD38	CD138	CD45
2	CD81	CD117	CD19	CD38	CD138	CD45

Таблица 3. Наиболее значимые маркеры патологических (опухолевых) плазмцитов (адаптировано из [6])

Table 3. The most significant markers of pathological (tumor) plasma cells (adapted from [6])

АГ AG	Нормальный профиль экспрессии Normal expression profile	Аберрантный профиль Aberrant profile	Случаи плазмноклеточной миеломы с данной аберрацией, % Plasma cell myeloma cases with this aberration, %	Необходимость для диагностики и мониторинга Relevance for diagnosis and monitoring
CD19	АГ+ (более 70 %) AG+ (more than 70 %)	Негативность Negativity	95	Необходимо Necessary
CD56	АГ– (менее 15 %) AG (less than 15 %)	АГ++ AG++	75	Необходимо Necessary
CD117	АГ– (0 %) AG– (0 %)	Позитивность Positivity	30	Рекомендовано Recommended
CD20	АГ– (0 %) AG– (0 %)	Позитивность Positivity		Рекомендовано Recommended
CD28	АГ–/слабо+ (менее 15 %) AG–/weak + (less than 15 %)	АГ++ AG++	15–45	Рекомендовано Recommended
CD27	АГ++ (100 %) AG++ (100 %)	Слабо+ или отрицательно Weak+ or negative	40–50	Рекомендовано Recommended

Примечание. АГ — антиген.
Note. AG — antigen.

Таблица 4. Диагностическая панель плазмноклеточных опухолей консорциума Euro-Flow (2012)

Table 4. Plasma cell tumors diagnostic panel of the Euro-Flow consortium (2012)

Проба Tube	PB	PO	FITC	PE	PerCPcy5.5	PeCy7	APC	APC-H7
1	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81
2	CD45	CD138	CD38	CD56	β 2-m	CD19	CyIgк	CyIgλ

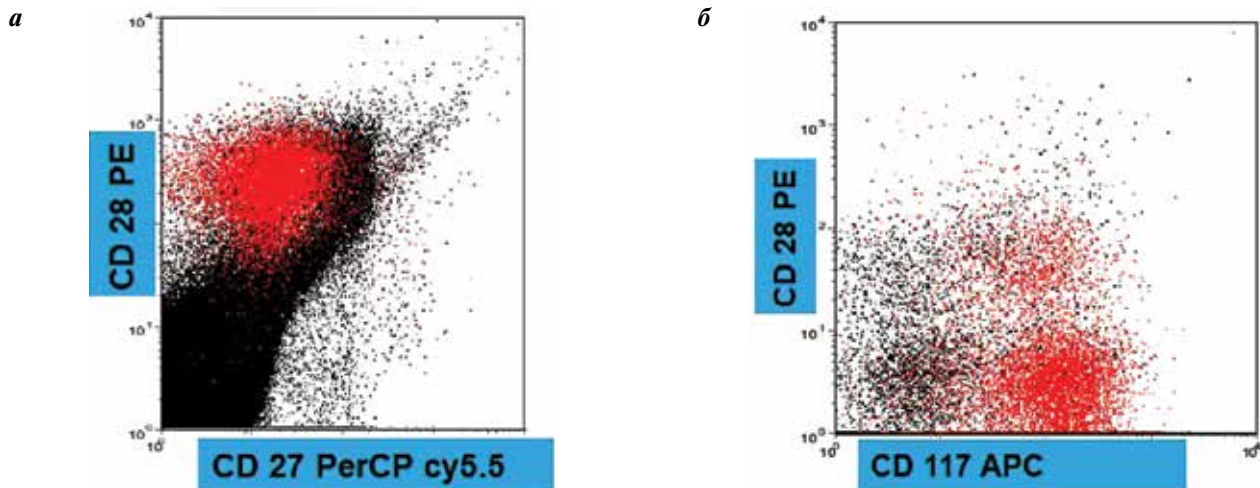


Рис. 3. Иммунологические маркеры прогноза при плазмноклеточной миеломе. Иммунофенотипическая характеристика плазматических клеток 2 больных. На цитограммах плазматические клетки выделены красным цветом. В первом случае (а) плазматические клетки имеют иммунофенотип $CD28^+CD27^-$, что является признаком плохого прогноза. Во втором случае (б) плазматические клетки имеют иммунофенотип $CD117^+CD28^-$, что свидетельствует о благоприятном прогнозе

Fig. 3. Immunological prognostic markers in plasma cell myeloma. Immunophenotypic characteristics of plasma cells in 2 patients. On cytograms, plasma cells are highlighted in red. In the first case (a), plasma cells have the $CD28^+CD27^-$ immunophenotype, which is a sign of a poor prognosis. In the second patient (b), plasma cells have the $CD117^+CD28^-$ immunophenotype, which indicates a favorable prognosis

маркер CD56. Однако необходимо учитывать, что, как и в случае с CD28, часть нормальных плазмочитов может экспрессировать данные антигены. Рекомендации, приведенные в табл. 3, сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

Своего рода переломным для иммунологической диагностики опухолей кроветворной системы стал 2012 г., когда европейским консорциумом специалистов по проточной цитометрии Euro-Flow был предложен новый алгоритм иммунофенотипической диагностики, включающий в том числе и диагностику плазмноклеточных опухолей [7]. Этот алгоритм, касающийся всех опухолей лимфоидной и кроветворной систем, стал первым реальным шагом к стандартизации проточно-цитометрических подходов. Данный подход в отношении диагностики плазмноклеточных опухолей предполагал использование 2 проб, содержащих моноклональные антитела к 8 антигенам каждая. При этом были учтены практически все необходимые маркеры для аккуратного и точного выявления и описания плазматических клеток при первичной диагностике и маркеры, позволяющие разграничивать нормальные плазматические клетки от патологических. Основные маркеры плазматических клеток CD38 и CD138 присутствуют в обеих пробах (табл. 4).

При этом необходимо отметить, что были подобраны оптимальные комбинации не только антител, но и флуорохромных меток, что является существенным при проведении цитометрического анализа.

Предложенный консорциумом Euro-Flow подход позволяет легко разделять патологические клоны и остаточные нормальные плазматические клетки.

Для каких же целей мы должны использовать такую подробную широкую иммунологическую диагностику, если, казалось бы, достаточно просто определить количество патологических клеток? Необходимо подтверждение их клональности, кроме того, за диагнозом следует оценка прогноза. Среди маркеров прогноза даже экспрессия плазматических антигенов уже может быть значимой, как указано выше в отношении синдекана 1. Также значимыми в отношении прогноза являются антиген CD27, выявление которого на опухолевых плазматических клетках — знак хорошего прогноза, а также оценка вариантов коэкспрессии антигенов CD28 и с-kit рецептора, антигена CD117 (рис. 3). В данном случае проточная цитометрия и иммунофенотип — инструменты для возможной дополнительной риск-стратификации пациентов.

Еще одним маркером прогноза оказался мембранный (экспрессируемый на мембране плазматических

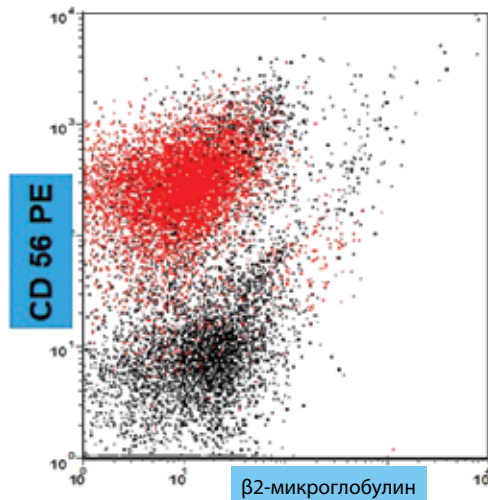


Рис. 4. Прогностическая роль мембранного $\beta 2$ -микроглобулина. Проточно-цитометрический анализ экспрессии $\beta 2$ -микроглобулина на мембране плазматических клеток костного мозга, которые в данном случае демонстрируют иммунофенотип $CD56^{++}$ $\beta 2$ -микроглобулина, что свидетельствует в пользу плохого прогноза

Fig. 4. Prognostic role of membrane $\beta 2$ -microglobulin. Flow cytometric analysis of $\beta 2$ -microglobulin expression on bone marrow plasma cells membrane, which in this case demonstrate the $CD56^{++}$ $\beta 2$ -microglobulin-immunophenotype, which indicates a poor prognosis

клеток) $\beta 2$ -микроглобулин. Прогностическая роль данного показателя оказалась противоположной значимости выявления этого маркера в сыворотке крови, высокие уровни которого достоверно определяют группу хорошего прогноза [8]. В то же время группу плохого прогноза с точки зрения экспрессии $\beta 2$ -микроглобулина на мембране плазматических клеток характеризует присутствие меньшего количества антигенположительных клеток (рис. 4).

Проточная цитометрия и оценка минимальной остаточной болезни при плазмоклеточной миеломе

Кроме прогноза, есть еще один очень важный момент, определяющий необходимость подробной иммунофенотипической характеристики клеток при плазмоклеточных опухолях и в первую очередь при множественной миеломе. Исследование костного мозга при множественной миеломе долгое время было краеугольным камнем оценки заболевания при отсутствии измеряемого моноклонального белка в сыворотке или моче, независимо от того, шла речь о полном ответе или строгом полном ответе. В 2011 г. рабочей группой по миеломе введено такое понятие, как иммунофенотипическая ремиссия — оценка величины остаточного клона опухоли в костном мозге методом проточной цитометрии [9]. Подобный анализ, как уже сказано ранее, может дать количественную и качественную оценку любых остаточных опухолевых клеток в костном мозге, включая опухолевые плазмциты и нормальные регенерирующие плазматические клетки. Этот момент также нашел отражение в международных клинических рекомендациях, согласно которым имму-

нологическое исследование методом проточной цитометрии (оценка МОБ) должно быть выполнено у больных множественной миеломой на этапе окончания лечения, после проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток или после аллогенной трансплантации на этапе начала регенерации костного мозга (100 дней с момента аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга), а также на этапе поддерживающей терапии.

В настоящее время достаточной с точки зрения чувствительности выявления клеток МОБ является 6-параметровая проточная цитометрия, что позволяет достоверно выявлять клетки МОБ у 95 % больных ПКМ. При этом использование 4–5-параметровой проточной цитометрии также допустимо и дает возможность четкого выявления клеток МОБ у 90 % больных. Так, на рис. 5 приведен пример выявления МОБ у больного по завершении лечения с применением 6-параметровой проточной цитометрии. Плазматические клетки в этом случае составили 0,2 % в пределах миелокариоцитов, небольшая часть из них (15,2 %) демонстрировала совокупный aberrantный иммунофенотип $CD38^{+}CD138^{+}CD19^{-}CD45^{-}CD81^{low}$, что, несмотря на отсутствие среди них плазматических клеток $CD56^{+}$, позволило (на основании отсутствия экспрессии $CD19$ и $CD45$ и слабой экспрессии $CD81$) расценить случай как МОБ-положительный — 0,03 % aberrantных плазматических клеток в пределах миелокариоцитов.

С учетом высокой значимости метода в отношении оценки количества клеток МОБ и нормальных плазматических клеток в момент начала восстановления костного мозга после проведения аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга [10] 6-параметровой проточной цитометрии оказалось недостаточно, и консорциумом Euro-Flow была предложена усовершенствованная 8-параметровая панель для диагностики МОБ при ПКМ, отличная от используемых при первичной диагностике заболевания (табл. 5). При этом из протокола исключены антигены $CD28$, $\beta 2$ -микроглобулин ввиду их меньшей роли в разграничении регенерирующих и клональных плазматических клеток (большая значимость в отношении прогноза при первичной диагностике) [10–12]. В проспективном валидированном исследовании 2 центров были показаны надежность и клиническая значимость предложенного метода.

С помощью данного подхода разграничение нормальных, регенерирующих плазмцитов и опухолевого клона в целом сложностей не представляет, при этом каждая популяция может быть оценена количественно.

Введение в практику проточных цитометров более высокого разрешения позволило к данному моменту апробировать консорциуму Euro-Flow протоколы, использующие более 8 параметров, например 10-параметровый протокол, предлагающий к оценке следующую комбинацию антигенов: $CD138/CD27/CD117/CD38/$

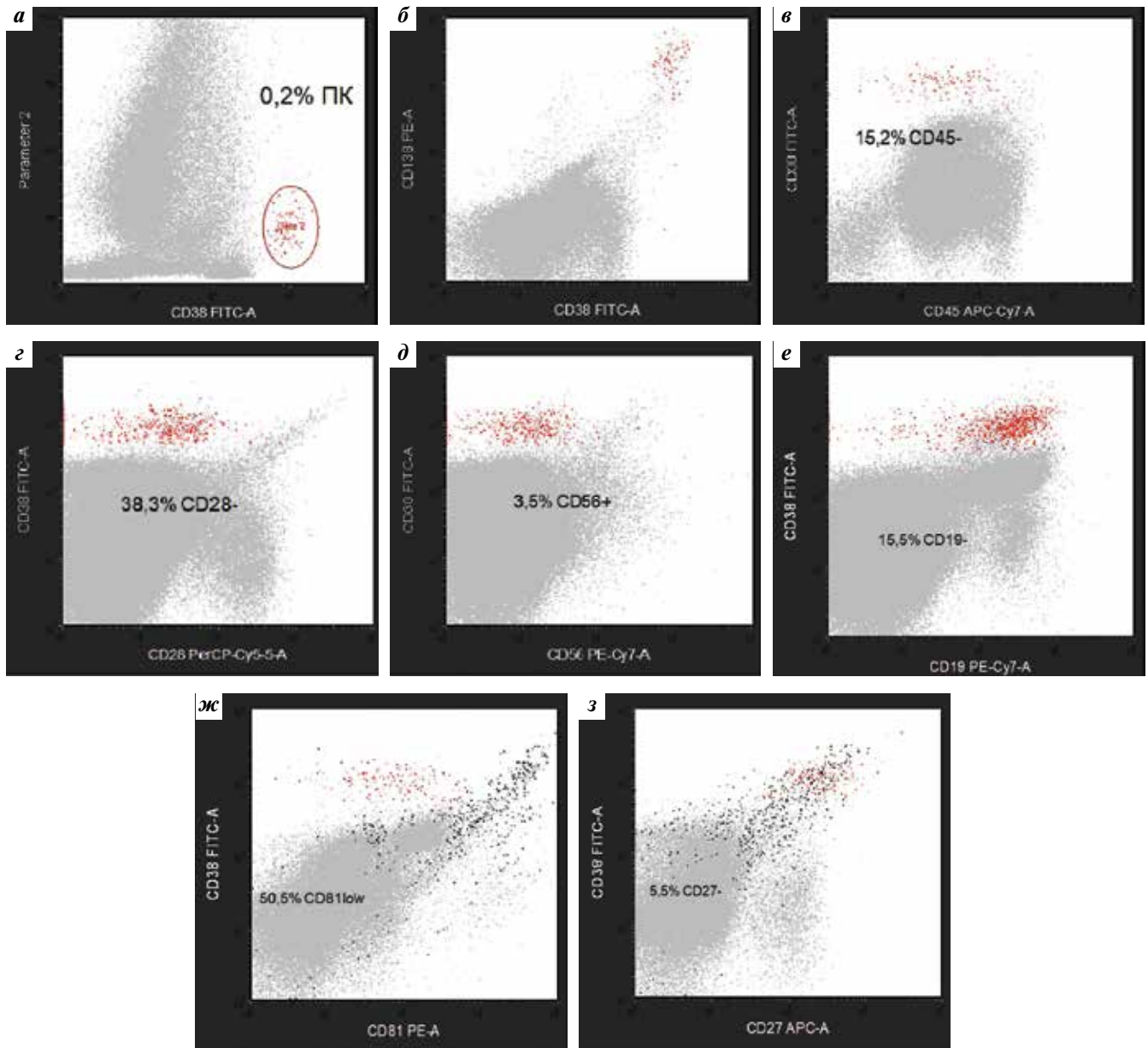


Рис. 5. Пример 6-параметровой проточной цитометрии при оценке количества клеток минимальной остаточной болезни при плазмноклеточной миеломе. На всех цитограммах плазматические клетки выделены красным. Цитограммы а, б – выделение плазматических клеток на основании CD38 и CD138, в данном случае плазматические клетки составили 0,2 % среди ядросодержащих клеток костного мозга. На цитограммах в–з по оси ординат – экспрессия антигена CD38, по оси абсцисс – маркеры aberrантности: в – отсутствие на 15,2 % плазматических клеток антигена CD45; г – слабая экспрессия на большинстве плазматических клеток антигена CD28; д – большинство плазматических клеток CD56⁺; е – 15,5 % плазматических клеток не экспрессируют CD19; ж – большинство плазматических клеток слабо экспрессируют CD81; з – большинство плазматических клеток CD27⁺

Fig. 5. Example of 6-parameter flow cytometry for estimating the number of minimal residual disease cells in plasma cell myeloma. On all cytograms, plasma cells are highlighted in red. Cytograms а, б – isolation of plasma cells based on CD38 and CD138, in this case, plasma cells accounted for 0.2 % of the nucleated bone marrow cells. On cytograms в–з, the expression of CD38 antigen is along the ordinate axis, aberrance markers are located along the abscissa axis: в – absence of CD45 antigen on 15.2 % of plasma cells; г – weak expression of CD28 antigen on most plasma cells; д – the most of plasma cells is CD56 positive; е – the 15.5 % of plasma cells do not express CD19; ж – the most of plasma cells weakly express CD81; з – the majority of plasma cells is CD 27 positive

CD56/CD45/CD19/CyIgk/CyIg/CD81. Использование 10-цветной проточной цитометрии, несомненно, повысило чувствительность методики и обеспечило возможность одномоментного анализа большинства важных для выявления маркеров МОБ ПКМ.

Важно, что использование таких многопараметровых подходов (10 параметров и более) позволяет оценить количество клеток МОБ при отсутствии данных по первичному образцу (в отличие от полимеразной цепной реакции и секвенирования нового поколения)

Таблица 5. Усовершенствованная панель консорциума Euro-Flow для оценки количества клеток минимальной остаточной болезни

Table 5. Revised Euro-Flow Consortium Panel for Minimum Residual Disease Cell Count

Проба Tube	FITC	PE	PerCPcy5.5	PC7	APC	APCC750	V450	BV510
1	CD38	CD56	CD45	CD19	CD117	CD81	CD138	CD27
2	CD38	CD56	CD45	CD19	CyIgκ	CyIgλ	CD138	CD27

и может быть выполнено на любом этапе лечения больного.

Однако и этого на данном этапе существующих терапевтических стратегий оказывается недостаточно. В клиническую практику активно входят такие терапевтические агенты, как моноклональные антитела. В случае плазмоклеточных опухолей их мишенью является антиген CD38. Понятно, что в этом случае выявление клеток МОБ не может опираться на данный антиген и требуются альтернативные комбинации маркеров. В настоящее время изучаются такие антигены, как CD319, CD54, CD229, среди которых последний оказался наиболее информативным. При этом следует учитывать, что экспрессия всех указанных выше антигенов не является строго специфичной для

клеток плазматического ряда и их использование для идентификации клеток МОБ при ПКМ возможно только в комбинации с наиболее стандартными маркерами плазматических клеток, например CD138.

Заключение

Таким образом, метод проточной цитометрии при плазмоклеточных опухолях — необходимая интегральная часть лабораторных исследований, определяющая диагноз, риск-стратификацию и обеспечивающая мониторинг ответа на терапию. Кроме того, это очень важный инструмент научных исследований в контексте ПКМ, позволяющий изучать патогенез заболевания, включая такую важную часть, как микроокружение опухоли, и выявлять новые терапевтические мишени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edn). Lyon: JARC, 2017.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2021.
3. Гривцова Л.Ю., Лунин В.В., Семенова А.А. и др. Минимальная остаточная болезнь при плазмоклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы. Онкогематология 2020;15(1):40–50. [Grivtsova L.Yu., Lunin V.V., Semenova A.A. et al. Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches. Oncohematology 2020;15(1):40–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50.
4. Reid S., Yang S., Brown R. et al. Characterization and relevance of CD138 negative plasma cells in plasma cell myeloma. Int J Lab Hematol 2010;32(6 Pt 1):190–6. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2010.01222.x.
5. Rawstron A.C., Davies F.E., DasGupta R. et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: The relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. Blood 2002;100(9):3095–100. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0297.
6. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. et al. Report of the European myeloma network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. Haematologica 2008;93(3):431–8. DOI: 10.3324/haematol.11080.
7. Van Dongen J.J., Lhermitte L., Böttcher S. et al. Euro-Flow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). Euro-Flow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012;26(9):1908–75. DOI: 10.1038/leu.2012.120.
8. Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W.G., et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. Cytometry B Clin Cytom 2010;78(1):47–60. DOI: 10.1002/cyto.b.20547.
9. Paiva B., van Dongen J.J., Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. Blood 2015;125:3059–68. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907.
10. Mateo G., Montalbán M.A., Vidriales M.B. et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. J Clin Oncol 2008;26(16):2737–44. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4120.
11. Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia 2017;31(10):2094–103. DOI: 10.1038/leu.2017.29.
12. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom 2016;90(1):61–72. DOI: 10.1002/cyto.b.21265.

Вклад авторов

Л.Ю. Гривцова: анализ публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи, написание теста рукописи, окончательная редакторская правка;

Т.Ю. Мушкарина: обработка данных проточной цитометрии;

В.В. Лунин: анализ данных мировой литературы;

П.А. Зейналова: редакторская правка.

Authors' contributions

L.Yu. Grivtsova: analysis of publications on the article topic, article concept, article writing, final article editing;

T.Yu. Mushkarina: processing of flow cytometry data;

V.V. Lunin: analysis of world literature data;

P.A. Zeynalova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

Т.Ю. Мушкарина / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>

В.В. Лунин / V.V. Lunin: <https://orcid.org/0000-0001-8689-1227>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32



Роль микроокружения костного мозга в прогрессии множественной миеломы из моноклональной гаммапатии неясного генеза

А.С. Худовекова¹, Я.А. Руденко^{1,2}, А.Е. Доросевич^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Александра Станиславовна Худовекова thioglycol@mail.ru

Множественная миелома – опухоль из плазматических клеток, одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний крови. Ей предшествует стадия, называемая моноклональной гаммапатией неясного генеза, из которой лишь в небольшом проценте случаев развивается полноценная множественная миелома. Было принято считать, что этот процесс связан с накоплением генетических мутаций, но в последние годы появляется все больше доказательств того, что ключевую роль в прогрессии играет микроокружение костного мозга и именно оно может стать мишенью для терапии, предупреждающей развитие миеломы. В обзоре рассмотрена роль мезенхимальных стволовых клеток, клеток иммунной системы, эндотелиоцитов, фибробластов, адипоцитов, остеокластов и остеобластов в прогрессии множественной миеломы, а также влияния симпатической нервной системы и состава микробиома.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза, микроокружение костного мозга

Для цитирования: Худовекова А.С., Руденко Я.А., Доросевич А.Е. Роль микроокружения костного мозга в прогрессии множественной миеломы из моноклональной гаммапатии неясного генеза. Онкогематология 2021;16(3):26–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32.

The role of bone marrow microenvironment in the progression of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance

A.S. Khudovokova¹, Ya.A. Rudenko^{1,2}, A.E. Dorosevich^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia

Contacts: Aleksandra Stanislavovna Khudovokova thioglycol@mail.ru

Multiple myeloma is a tumor of plasma cells, one of the most common malignant blood diseases. It is preceded by a stage called monoclonal gammopathy of undetermined significance, from which true multiple myeloma develops in only a small percentage of cases. It was assumed that this process is associated with the accumulation of genetic mutations, but in recent years there is increasing evidence that the bone marrow microenvironment plays a key role in progression and that it can become a target for therapy that prevents the myeloma development. The review considers the role of mesenchymal stem cells, immune system cells, endotheliocytes, fibroblasts, adipocytes, osteoclasts and osteoblasts in multiple myeloma progression, as well as the impact of the sympathetic nervous system and microbiome composition.

Key words: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, bone marrow microenvironment

For citation: Khudovokova A.S., Rudenko Ya.A., Dorosevich A.E. The role of bone marrow microenvironment in the progression of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32.

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль из плазматических клеток, 2-е по распростра-

ненности онкогематологическое заболевание [1]. Пятилетняя выживаемость при ММ не превышает 50 %. ММ предшествует фаза, называемая моноклональной

гаммапатией неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). MGUS диагностируют по наличию моноклонального иммуноглобулина в крови или моче, при этом обнаруживается менее 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге и нет связанных с миеломой поражений органов.

Частота обнаружения MGUS увеличивается с возрастом: данная патология присутствует у 3 % населения старше 50 лет. Ежегодно у 1 % пациентов с MGUS отмечается прогрессия до ММ [2]. Несмотря на то что эту форму принято считать бессимптомной, MGUS ассоциируется с сокращением продолжительности жизни и рядом сопутствующих патологий (риском переломов, нарушениями функции почек, периферической нейропатией, вторичным иммунодефицитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями) [3].

Также выделяют асимптоматическую, или тлеющую, миелому (smoldering multiple myeloma, SMM) как стадию, определяемую наличием в сыворотке крови моноклонального компонента не менее 30 г/л, и/или 500 мг в суточном анализе мочи, и/или 10–59 % клональных плазматических клеток в костном мозге при отсутствии характерных для миеломы патологий, таких как гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия или костная болезнь [4].

Субстратом прогрессии из MGUS/SMM в ММ принято считать повышенное количество мутаций в плазматических клетках. Однако, по данным некоторых исследований, переходу предшествует лишь небольшое количество новых мутаций, а пролиферация и прогрессия отдельных плазматических клеток *in vitro* и *in vivo* сильно различаются [5]. Между плазматическими клетками при MGUS и ММ гораздо меньше различий, чем между плазматическими клетками здоровых лиц и при MGUS, и многие мутации уже присутствуют на стадии MGUS [2, 6]. Это свидетельствует о том, что в трансформации и прогрессии ММ большую роль играет взаимодействие с микроокружением.

Выделяют 3 направления во взаимодействии между опухолевыми клетками и другими клетками костного мозга:

- секреция цитокинов и факторов роста, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α);
- взаимодействие через молекулы клеточной адгезии (белки ICAM-1, VCAM-1);
- через экзосомы, мембранные структуры, осуществляющие транспорт белков, микроРНК (miR) и факторов роста [7].

Также из клеток костного мозга происходит трансфер митохондрий в клетки ММ [8].

Морфологически в микроокружении костного мозга отмечаются значительная перестройка эндостальной ниши, возрастание плотности микрососудов, увеличение количества клеток с уплощенными ядрами [9]. Причем эти структурные изменения сохраняются и после проведения лечения [10].

Взаимодействие клеток множественной миеломы с клеточными популяциями микроокружения

Мезенхимальные стромальные клетки

Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга — популяция фибробластоподобных клеток с широким дифференцировочным потенциалом, который при развитии ММ меняется под воздействием цитокинов, а также сигналов, передаваемых посредством экзосом (амфирегулин), и эпигенетических путей регуляции (метилирование) [11–13]. Одновременно меняется скорость их пролиферации, увеличивается экспрессия таких опухолевых маркеров, как α -гладкомышечный актин и β -галактозидаза [14]. Стромальные клетки также выделяют хемокин CXCL12, удерживающий незрелые клетки крови в костном мозге. Рецептор к этому хемокину, CXCR4, присутствует на опухолевых клетках, что поддерживает миграцию образовавшихся на периферии плазматических клеток в костный мозг [11, 15].

Под воздействием опухолевых клеток стромальные клетки костного мозга секретируют IL-6, IL-17, онкостатин М, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста нервов и др. [7, 16]. Выделение ФНО- α , IL-6, трансформирующего фактора роста β (TGF- β) коррелирует с количеством опухолевых плазматических клеток в костном мозге [17]. IL-6, один из основных цитокинов, обеспечивающих поддержку опухоли, через сигнальный путь JAK/STAT3 стимулирует экспрессию антиапоптозных факторов MCL-1 (myeloid cell leukemia 1) и BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large). MCL-1 также образуется при секреции микроокружением активирующего фактора В-клеток (BAFF) и индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL), количество которых увеличивается у больных ММ по сравнению со здоровыми лицами [18].

Зоны активного роста ММ совпадают с зонами нахождения популяции остеохондроретикулярных стволовых клеток, экспрессирующих белок Grem1, способствующий пролиферации ММ-клеток *in vitro* [19].

Клетки иммунной системы

Трансформация из MGUS в ММ ассоциирована не только с ингибированием апоптоза, но и с уклонением опухолевых клеток от иммунного контроля.

Продуцируемые опухолью факторы роста и цитокины ответственны за увеличение образования миелоидных супрессоров (myeloid-derived suppressor cells, MDSC). MDSC — популяция незрелых миелоидных клеток, обладающих иммуносупрессивной активностью. Существует 2 типа человеческих MDSC — полиморфноядерные и мононуклеарные, которые формируются из миелоидных предшественников. В норме аналогичные им клетки поддерживают материнско-фетальную толерантность при беременности и играют благоприятную роль в метаболической дисфункции,

связанной с ожирением. MDSC секретируют оксид азота, аргиназу, активные формы кислорода, простагландин E2, которые ингибируют пролиферацию и развитие Т-хелперов 1-го типа (Th1), цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также облегчают дифференциацию Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17), регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и макрофагов, связанных с опухолью (TAM). Уровень Treg возрастает в микроокружении костного мозга при прогрессии из MGUS в MM [20].

Клетки MM индуцируют экспрессию CD84 на клетках микроокружения, а CD84 стимулирует образование белка программируемой клеточной смерти (PD-L1), подавляющего функцию Т-клеток [21]. Данные исследований несколько противоречивы, но в целом сводятся к тому, что экспрессия PD-L1 повышается у пациентов с MM по сравнению с пациентами с MGUS [22]. IL-6 совместно с TGF- β и IL-1 β способствует дифференцировке Th17. Они выделяют IL-17, играющий значимую роль в иммуносупрессии и поддержании роста опухоли [23].

Анализ клеточного состава микроокружения опухоли показал значительное, хотя и гетерогенное увеличение популяции Т-клеток, на стадии MGUS происходит гетерогенное увеличение популяций Т-лимфоцитов, CD16⁺-моноцитов и NK-клеток. Зрелые CD14⁺-макрофаги претерпевают фенотипический сдвиг, теряя главный комплекс гистосовместимости 2-го типа (MHC-2), и становятся иммуносупрессивными клетками. Начиная с SMM происходит потеря цитотоксических Т-клеток памяти, экспрессирующих гранзим В. При MM отмечаются подавление цитотоксических Т-лимфоцитов, анергия $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов ($\gamma\delta$ -Т) и нарушение функционирования NK-клеток [24].

Клетки MM влияют на макрофаги через выделение цитокинов, а накопленная в результате гликолиза молочная кислота может участвовать в эпигенетических изменениях в ядре макрофагов, что способствует их трансформации в опухолеассоциированные макрофаги (TAM) [25]. Они высвобождают IL-6 и IL-10, способствуют неоваскуляризации путем васкулогенной мимикрии и опосредованно через VEGF, IL-8, фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), металлопротеиназы (MMPs), циклооксигеназу 2 (COX-2) и колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1) [24].

Макрофаги выделяют провоспалительные цитокины и вносят вклад в генетическую нестабильность, появление новых мутаций и прогрессию MM через продукцию активных форм кислорода и азота. Они повреждают ДНК и способствуют нестабильности генома, а также активируют сигнальные пути, которые обеспечивают прогрессию и выживание опухолевых клеток. Поддерживаемое макрофагами воспаление создает гипоксическое микроокружение опухоли, а индуцируемый гипоксией фактор (HIF) активирует большое количество генов в опухолевых клетках, стимулирует ангиогенез. Гипоксия увеличивает образование

активных форм кислорода, внося вклад в генетическую нестабильность клеток MM [26].

Нейтрофильные гранулоциты характеризуются дефектным фагоцитозом как при MM, так и при MGUS. Также они выделяют большое количество интерферона γ , модулирующего распространение других провоспалительных сигналов, и аргиназу, которая ингибирует активацию и пролиферацию Т-клеток [24, 27].

Регуляторные В-лимфоциты, популяция В-лимфоцитов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, также участвуют в иммуносупрессии, угнетая функцию NK-клеток [28].

В процессе прогрессирования MGUS до MM в костном мозге накапливаются плазмацитоидные и миелоидные дендритные клетки. Они могут играть двоякую роль: с одной стороны, презентуют опухолевые антигены цитотоксическим Т-лимфоцитам, с другой — способны защищать клетки MM от уничтожения Т-лимфоцитами, снижая в них экспрессию субъединиц протеасом [29]. Постепенно происходит перепрограммирование дендритных клеток, под воздействием клеток MM в них понижается экспрессия miR-29b, и они начинают продуцировать провоспалительные и иммуносупрессивные сигналы [30].

Эндотелиальные клетки, опухолеассоциированные фибробласты и экстрацеллюлярный матрикс

Эндотелиальные клетки микроокружения опухоли экспрессируют большое количество факторов, отвечающих за экстрацеллюлярный матрикс (ECM), пролиферацию, миграцию и ангиогенез. У пациентов с MM и MGUS различается экспрессия генов, связанных с устойчивостью к апоптозу, формированием ECM, ремоделированием кости, клеточной адгезией и ангиогенезом [2].

Амфирегулин, различные виды РНК стимулируют трансформацию мезенхимальных стромальных клеток в опухолеассоциированные фибробласты [31]. При этом изменяется экспрессия генов, обеспечивающих поддержку опухоли, уклонение от апоптоза, изменение метаболизма глюкозы и регуляцию иммунного ответа [32]. Ремоделирование ECM опухолеассоциированными фибробластами коррелирует с прогрессией MM. Количество белков, участвующих в ремоделировании ECM (например, нидоген 2, пролил-4-гидроксилаза), прогрессивно повышается в MGUS и MM [33]. CD-138 (синдекан 1) — протеогликан ECM, который связывает факторы роста, хемокины, цитокины и регулирует масштабное взаимодействие с микроокружением. Он связывается с коллагеном 1-го типа и индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 1 (MMP1), способствуя инвазии опухоли, резорбции костной ткани и ангиогенезу [1].

Выявлена взаимосвязь между плотностью микрососудов и маркерами неблагоприятного прогноза при MM. Нарушение баланса проангиогенных (ангиопоэтин 2 (Ang-2), VEGF, фактор роста гепатоцитов

(HGF), FGF) и антиангиогенных факторов способствует переходу MGUS в MM [34, 35].

Эндотелиальные клетки также выступают как антигенпрезентирующие клетки по отношению к центральным CD8⁺ Т-клеткам памяти, поддерживающим опухолевые клетки через продукцию IL-10 и TGF- β , а также ингибируют активность эффекторных CD8⁺ Т-клеток памяти, обладающих противоопухолевой активностью [36].

Адиipoциты

Адиipoциты костного мозга обеспечивают миграцию и пролиферацию клеток MM и могут ингибировать их гибель, что связано с продуцированием лептина, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), IL-6, ФНО- α [37]. Избыточная продукция этих факторов при ожирении также является фактором риска для MM [38]. Также адиipoциты костного мозга продуцируют ангиогенные факторы – VEGF, ангиопоэтин [39].

Однако адиipoциты могут продуцировать и противовоспалительные факторы, например адипонектин, ингибирующий сигнальный путь NF- κ B, а также активирующий апоптоз MM-клеток через киназу AMPK. С прогрессией MM ассоциирована гипoadипонектинемия, которую может обеспечивать секреция MM-клетками ФНО- α [16, 40, 41].

Остеокласты и остеобласты

Ремоделирование кости – повсеместный компонент MM и ее предшествующих стадий. Активная MM характеризуется выраженным нарушением баланса между остеокластами, ответственными за резорбцию кости, и остеобластами, ответственными за образование костной ткани. MM-клетки стимулируют дифференциацию остеокластов через сигнальный путь NF- κ B и цитокины, одновременно ингибируют дифференциацию мезенхимальных стромальных клеток в остеобласты с помощью факторов роста, таких как HGF и ФНО- α , а также микроРНК [13, 42].

Клетки MM ингибируют остеобластогенез через белок DKK1 (Dickkopf-related protein 1). Даже стволовые клетки жирового происхождения, взятые из жировой ткани, близкие по характеристикам к мезенхимальным стромальным клеткам костной ткани, у пациентов с MM дают дефектную дифференцировку остеобластов и усиленное старение, что связано с повышенной секрецией DKK1 [43].

Разрушение кости стимулирует рост опухоли через выделение факторов роста из костного матрикса, а также вызывает гиперкальциемию и иммуносупрессию [44].

Остеокласты отвечают не только за резорбцию кости, но и за поддержание иммуносупрессии, выделяя PD-L1, который ведет к дисфункции, истощению, нейтрализации Т-клеток и продукции IL-10 [45]. Остеокласты, произошедшие из дендритных клеток, экспрессируют МНС-2 вместе с костимуляторами и способны представлять антиген Treg, которые подавляют

иммунный ответ. Также они участвуют в ангиогенезе, секретируя остеопонтин, который действует вместе с VEGF, продуцируемым MM-клетками [44].

Однако активность остеобластов сохраняется при многих случаях SMM. Это предполагает, что поддержание формирования кости, даже временное, может ограничить опухолевую прогрессию [46]. Зрелые остеобласты создают некую нишу для MM-клеток, позволяя им оставаться в состоянии покоя и препятствуя прогрессии, однако нарушение функции остеобластов или избыточная активность остеокластов обеспечивая реактивацию опухолевых клеток [47, 48].

Некоторые исследователи настаивают на принципиальной роли порочного круга между костным мозгом и MM-клетками, приводящего к пролиферации опухолевых клеток, а также их фенотипической и генетической нестабильности. Эта теория (tissue disruption-induced cell stochasticity, TiDiS theory) предполагает, что именно нарушенная эндостальная ниша должна быть основной терапевтической мишенью при MGUS [46]. Костные нарушения понимаются не как следствие, а как причина MGUS, а генетические аномалии действуют как усилитель и стабилизатор заболевания. Несмотря на то что приобретение опухолевыми клетками новых агрессивных свойств происходит за счет генетических мутаций, только сбой контроля со стороны микроокружения позволяет миеломе развиваться [49].

Влияние вегетативной нервной системы на микроокружение костного мозга и развитие множественной миеломы

В поддержании роста опухоли и ангиогенеза, а также в подавлении функции цитотоксических Т-лимфоцитов участвуют β -адренергические рецепторы (β -АР) [50]. Прием антиадренергических β -блокаторов снижал общую смертность пациентов при MM, что согласуется с результатами доклинических исследований и данными, полученными при исследованиях на мышах. Это также согласуется с результатами исследований, констатирующих роль β -блокаторов в снижении смертности при раке и роль симпатической активации из-за психологического стресса, тревоги и депрессии в повышении смертности. Однако есть и исследования, согласно результатам которых β -адреномиметики способствуют угнетению пролиферации клеток MM [51]. Использование β -блокаторов также снижает ремоделирование и разрушение костной ткани, которое является одним из ключевых патологических процессов в микроокружении костного мозга при развитии миеломы, а стимуляция β -адренергических рецепторов ассоциирована с разрушением костной ткани [52]. Отмечена роль симпатической нервной системы в ремоделировании кости и прогрессировании острого лимфобластного лейкоза. Схожий механизм может иметь место и при миеломе [51].

Влияние микробиома на микроокружение костного мозга и развитие множественной миеломы

При MGUS и ММ меняется микробиота кишечника, при этом повышенный уровень *Clostridium leptum* связан со стадиями развития заболевания [53]. Состав микробиома влияет на развитие рецидивов после трансплантации гемопоэтических клеток и химиотерапии [54].

Представители облигатной микрофлоры продуцируют метаболиты с иммунологической активностью и возможностью проникать в системный кровоток, например короткоцепочечные жирные кислоты. Короткоцепочечные жирные кислоты могут подавлять Th17, уменьшать синтез IL-6, ФНО- α , повышать синтез IL-10 [55].

Prevotella heparinolytica, *Citrobacter rodentium* стимулируют дифференциацию Th17, которые, мигрируя в костный мозг, обеспечивают иммунносупрессию и поддержку опухолевых клеток через сигнальный путь IL-6—STAT3, в то время как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Escherichia coli*, наоборот, ингибируют Th17-клетки за счет выделения бутирата. IL-17, который выделяют Th17, активирует эозинофилы, заставляя их продуцировать IL-6 и ФНО- α для выживания и пролиферации клеток миеломы [56].

Факультативная микрофлора, способная утилизировать азот из мочевины, может способствовать развитию ММ за счет синтеза глутамина, который в дальнейшем выступает источником азота (NH₄) для опу-

холевых клеток. Количество бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, было уменьшено, а бактерий, перерабатывающих азот, таких как *Klebsiella* spp., увеличено при ММ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Эти бактерии также шире представлены у больных с более тяжелой стадией миеломы [57].

Заключение

Моноклональная гаммапатия неясного генеза — достаточно распространенное состояние. Подходы к его полноценной терапии еще не разработаны. Несмотря на то что в большинстве случаев оно протекает бессимптомно и не угрожает пациенту, существует риск сопутствующих патологий, а главное — развития злокачественного заболевания. По современным данным, этот риск зависит не только от количества мутаций и агрессивного фенотипа самих миеломных клеток, но и от процессов, протекающих в микроокружении. Клетки костного мозга могут как оказывать поддержку опухоли, так и подавлять ее прогрессию через различные сигнальные пути и взаимодействие элементов микроокружения. В эти процессы вносят свой вклад вегетативная нервная система, в частности сигнализация через адренергические рецепторы, и состав кишечного микробиома. Продолжение исследований в этой области, возможно, позволит разработать методы терапии MGUS, а также прогнозирования и профилактики развития ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moser-Katz T., Nisha S.J., Madhav V.D. et al. Game of bones: how myeloma manipulates its microenvironment. *Front Oncol* 2021;10:625199. DOI: 10.3389/fonc.2020.625199.
- Van Nieuwenhuijzen N., Spaan I., Raymakers R. et al. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. *Cancer Res* 2018;78(10):2449–56. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115.
- Lomas O.C., Tarek H.M., Sabrin T. et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) — not so asymptomatic after all. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1554. DOI: 10.3390/cancers12061554.
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rehtina I.G. et al. Multiple myeloma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):6–28. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
- Hewett D.R., Vandyke R., Lawrence D.M. et al. DNA barcoding reveals habitual clonal dominance of myeloma plasma cells in the bone marrow microenvironment. *Neoplasia* 2017;19(12):972–81. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.004.
- Dutta A.K., Fink J.L., Grady J.P. et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia* 2019;33(2):457–68. DOI: 10.1038/s41375-018-0206-x.
- Hideshima T., Anderson K.C. Signaling pathway mediating myeloma cell growth and survival. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):216. DOI: 10.3390/cancers13020216.
- Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J. et al. CD38-driven mitochondrial trafficking promotes bioenergetic plasticity in multiple myeloma. *Cancer Res* 2019;79(9):2285–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0773.
- Артюхина З.Е., Семенова Н.Ю., Балашова В.А. и др. Кровотворная ткань и стромальное микроокружение больных множественной миеломой. Вестник гематологии 2017;13(1):15–8. [Artyukhina Z.E., Semenova N.Yu., Balashova V.A. et al. Hematopoietic tissue and stromal microenvironment in patients with multiple myeloma. *Vestnik*
- gematologii = Bulletin of Hematology 2017;13(1):15–8. (In Russ.)].
- Ругаль В.И., Бессмелтцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. Сибирский научный медицинский журнал 2019;39(1):112–8. [Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu. et al. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(1):112–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190116.
- Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. Мезенхимные стромальные клетки: роль в формировании гематоонкологической ниши. Цитология 2020;62(11):763–72. [Chubar A.V., Enukashvily N.I. Mesenchymal stromal cells: role in the formation of hematooncological niche. *Tsitologiya = Cytology* 2020;62(11):763–72. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S0041377120110024.
- Garcia-Gomez A., Li T., de la Calle-Fabregat C. et al. Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells

- as a treatment for myeloma bone disease. *Nat Commun* 2021;12(1):1–15. DOI: 10.1038/s41467-020-20715-x.
13. Raimondo S., Saieva L., Vicario E. et al. Multiple myeloma-derived exosomes are enriched of amphiregulin (AREG) and activate the epidermal growth factor pathway in the bone microenvironment leading to osteoclastogenesis. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):2. DOI: 10.1186/s13045-018-0689-y.
 14. Семенова Н.Ю., Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. и др. Перестройка ключевых элементов стромального микроокружения костного мозга при множественной миеломе. *Вестник гематологии* 2020;16(1):15–21. [Semenova N.Yu., Chubar A.V., Enukashvili N.I. et al. Reconstruction of key elements of the stromal microenvironment of the bone marrow in multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2020;16(1):15–21. (In Russ.)].
 15. Ito S., Sato T., Maeta T. Role and therapeutic targeting of SDF-1 α /CXCR4 axis in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1793. DOI:10.3390/cancers13081793
 16. Olechnowicz S.W.Z., Weivoda M.M., Lwin S.T. et al. Multiple myeloma increases nerve growth factor and other pain-related markers through interactions with the bone microenvironment. *Sci Rep* 2019;9(1):14189. DOI: 10.1038/s41598-019-50591-5.
 17. Бутолина М.А., Ветошкин К.А., Минаева Н.В. и др. Изучение цитокин-продуцирующей способности мезенхимальных клеток стромы костного мозга при множественной миеломе. *Вестник гематологии* 2019;15(4):31. [Butolina M.A., Vetoshkin K.A., Minaeva N.V. et al. Study of the cytokine-producing ability of mesenchymal cells of the bone marrow stroma in multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2019;15(4):31. (In Russ.)].
 18. Slomp A., Peperzak V. Role and regulation of pro-survival BCL-2 proteins in multiple myeloma. *Front Oncol* 2018;8:533. DOI: 10.3389/fonc.2018.00533.
 19. Chen Z., Orlowski R.Z., Wang M. et al. Osteoblastic niche supports the growth of quiescent multiple myeloma cells. *Blood* 2014;123(14):2204–8. DOI: 10.1182/blood-2013-07-517136
 20. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J Immunol* 2018;200(2):422–31. DOI: 10.4049/jimmunol.1701019.
 21. Lewinsky H., Gunes E.G., David K. et al. CD84 is a regulator of the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. *JCI Insight* 2021;6(4):e141683. DOI: 10.1172/jci.insight.141683.
 22. Costa F., Marchica V., Storti P. et al. PD-L1/PD-1 axis in multiple myeloma microenvironment and a possible link with CD38-mediated immune-suppression. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):164. DOI: 10.3390/cancers13020164.
 23. Leone P., Solimando A.G., Malerba E. et al. Actors on the scene: immune cells in the myeloma niche. *Front Oncol* 2020;10:599098. DOI: 10.3389/fonc.2020.599098.
 24. Zavidij O., Haradhvala N.J., Mouhieddine T.H. et al. Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma. *Nat Cancer* 2020;1(5):493–506. DOI: 10.1038/s43018-020-0053-3.
 25. Wu S., Kuang H., Ke J. et al. Metabolic reprogramming induces immune cell dysfunction in the tumor microenvironment of multiple myeloma. *Front Oncol* 2021;10:591342. DOI: 10.3389/fonc.2020.591342.
 26. Saitoh T., Oda T. DNA damage response in multiple myeloma: the role of the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):504. DOI: 10.3390/cancers13030504.
 27. Romano A., Parrinello N.L., Simeon V. et al. High-density neutrophils in MGUS and multiple myeloma are dysfunctional and immune-suppressive due to increased STAT3 downstream signaling. *Sci Rep* 2020;10(1):1983. DOI: 10.1038/s41598-020-58859-x.
 28. Zhang L., Tai Y.T., Ho M. et al. Regulatory B cell-myeloma cell interaction confers immunosuppression and promotes their survival in the bone marrow milieu. *Blood Cancer J* 2017;7(3):e547. DOI: 10.1038/bcj.2017.24.
 29. Leone P., Berardi S., Frassanito M.A. et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8+ T-cell killing. *Blood* 2015;126(12):1443–51. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623975.
 30. Botta C., Cucè M., Pitari M.R. et al. MiR-29b antagonizes the pro-inflammatory tumor-promoting activity of multiple myeloma-educated dendritic cells. *Leukemia* 2018;32(4):1003–15. DOI: 10.1038/leu.2017.336.
 31. Chen T., Moscvin M., Bianchi G. Exosomes in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma in the context of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol* 2020;10:608815. DOI: 10.3389/fonc.2020.608815.
 32. Boccarelli A., Esposito F., Coluccia M. et al. Improving knowledge on the activation of bone marrow fibroblasts in MGUS and MM disease through the automatic extraction of genes via a nonnegative matrix factorization approach on gene expression profiles. *J Transl Med* 2018;16(1):217. DOI: 10.1186/s12967-018-1589-1.
 33. De Veirman K., Rao L., De Bruyne E. et al. Cancer associated fibroblasts and tumor growth: focus on multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1363–81. DOI: 10.3390/cancers6031363.
 34. Hofmann J.N., Landgren O., Landy R. et al. A prospective study of circulating chemokines and angiogenesis markers and risk of multiple myeloma and its precursor. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4(2):pkz104. DOI: 10.1093/jncics/pkz104.
 35. Rapanotti M.C., Franceschini L., Viguria T.M.S. et al. Molecular expression of bone marrow angiogenic factors, cell-cell adhesion molecules and matrix-metallo-proteinases in plasmacellular disorders: a molecular panel to investigate disease progression. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018059. DOI: 10.4084/MJHID.2018.059.
 36. Leone P., Di Lernia G., Solimando A.G. et al. Bone marrow endothelial cells sustain a tumor-specific CD8+ T cell subset with suppressive function in myeloma patients. *Oncoimmunology* 2018;8(1):e1486949. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1486949.
 37. Фильченков А.А. Адипоциты костного мозга при множественной миеломе. *Онкогематология* 2019;14(1):60–75. [Philchenkov A.A. Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):60–75. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75.
 38. Thordardottir M., Lindqvist E.K., Lund S.H. et al. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: a population-based study. *Blood Adv* 2017;1(24):2186–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007609.
 39. Medinger M., Passweg J. Role of tumour angiogenesis in haematological malignancies. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14050. DOI: 10.4414/smw.2014.14050.
 40. Morris E.V., Suchacki K.J., Hocking J. et al. Myeloma cells down-regulate adiponectin in bone marrow adipocytes via TNF- α . *J Bone Miner Res* 2020;35(5):942–55. DOI: 10.1002/jbmr.3951.
 41. Ragbourne S.C., Maghsoodi N., Streetly M. et al. The association between metabolic syndrome and multiple myeloma. *Acta Haematol* 2021;144(1):24–33. DOI: 10.1159/000505992.
 42. Ichii M., Hosen N. Current understanding of myelomatous mesenchymal stromal cells extended through advances in experimental methods. *Cancers (Basel)* 2020;13(1):25. DOI: 10.3390/cancers13010025.
 43. Bereziat V., Mazurier C., Auclair M. et al. Systemic dysfunction of osteoblast differentiation in adipose-derived stem cells from patients with multiple myeloma. *Cells* 2019;8(5):441. DOI: 10.3390/cells8050441.
 44. Mansour A., Wakkach A., Blin-Wakkach C. Emerging roles of osteoclasts in the modulation of bone microenvironment and immune suppression in multiple myeloma. *Front Immunol* 2017;8:954. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00954.

45. Tai Y., Cho S.F., Anderson K.C. Osteoclast immunosuppressive effects in multiple myeloma: role of programmed cell death ligand 1. *Front Immunol* 2018;9:1822. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01822.
46. Capp J.P., Bataille R. Multiple myeloma as a bone disease? The tissue disruption-induced cell stochasticity (TiDiS) theory. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2158. DOI: 10.3390/cancers12082158.
47. Lawson M.A., McDonald M.M., Kovacic N. et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun* 2015;6:8983. DOI: 10.1038/ncomms9983.
48. Fulzele K., Panaroni C., Soucy R. et al. Mature osteoblasts provide a protective niche against multiple myeloma growth and survival within the tumor microenvironment. *Blood* 2018;132(1):4476. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118377.
49. Capp J.P., Bataille R. Multiple myeloma exemplifies a model of cancer based on tissue disruption as the initiator event. *Front Oncol* 2018;8:355. DOI: 10.3389/fonc.2018.00355.
50. Daher C., Vimeux L., Stoeva R. et al. Blockade of β -adrenergic receptors improves CD8+ T-cell priming and cancer vaccine. *Cancer Immunol Res* 2019;7(11):1849–63. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0833.
51. Cheng Y., Sun F., D'Souza A. et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev* 2021;46:100741. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100741.
52. Elefteriou F., Campbell P., Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int* 2014;94(1):140–51. DOI: 10.1007/s00223-013-9752-4.
53. Pepeljugoski A.C., Morgan G., Braunstein M. Analysis of intestinal microbiome in multiple myeloma reveals progressive dysbiosis compared to MGUS and healthy individuals. *Blood* 2019;134(1):3076. DOI: 10.1182/blood-2019-130643.
54. Peled J.U., Devlin S.M., Staffas A. et al. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1650–59. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
55. Alkharabsheh O., Sidiqi M.H., Aljama M.A. et al. The human microbiota in multiple myeloma and proteasome inhibitors. *Acta Haematol* 2020;143(2):118–23. DOI: 10.1159/000500976.
56. Calcinotto A., Brevi A., Chesi M. et al. Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression. *Nat Commun* 2018;9(1):4832. DOI: 10.1038/s41467-018-07305-8.
57. Jian X., Zhu Y., Ouyang J. et al. Alterations of gut microbiome accelerate multiple myeloma progression by increasing the relative abundances of nitrogen-recycling bacteria. *Microbiome* 2020;8(1):74. DOI: 10.1186/s40168-020-00854-5.

Вклад авторов

А.С. Худовекова: поиск источников в научных базах данных, анализ материала, написание текста рукописи;

Я.А. Руденко: поиск источников в научных базах данных, анализ материала;

А.Е. Доросевич: разработка концепции исследования, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.S. Khudovokova: search for sources in scientific databases, analysis of the material, article writing;

Ya.A. Rudenko: search for sources in scientific databases, analysis of the material;

A.E. Dorosovich: development of the research concept, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Худовекова / A.S. Khudovokova: <https://orcid.org/0000-0003-4983-5693>

А.Е. Доросевич / A.E. Dorosovich: <https://orcid.org/0000-0002-6224-0136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-33-39



Роль ПЭТ/КТ в диагностике и оценке эффекта у больных множественной миеломой

А.Е. Панкратов¹, П.А. Зейналова²¹ООО «ПЭТ-Технологии Балашиха»; Россия, 143900 Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, 6Б;²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111**Контакты:** Александр Евгеньевич Панкратов a.pankratov@oncoart.ru

Краткий обзор посвящен методам лучевой диагностики, применяемым при обследовании пациентов с миеломной болезнью и плазмочитомой. Современные методы визуализации, такие как позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и магнитно-резонансная томография, облегчают постановку диагноза, позволяют оценить степень распространенности процесса и эффективность выполняемого лечения. При этом у каждого из этих методов есть свои достоинства и недостатки. Наиболее перспективной представляется ПЭТ/КТ, которая обладает сопоставимыми с магнитно-резонансной томографией чувствительностью и специфичностью, имея при этом уникальные достоинства.

Ключевые слова: миелома, плазмочитома, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, лучевая диагностика

Для цитирования: Панкратов А.Е., Зейналова П.А. Роль ПЭТ/КТ в диагностике и оценке эффекта у больных множественной миеломой. Онкогематология 2021;16(3):33–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-33-39.

The role of PET/CT in the diagnosis and response assessment in patients with multiple myeloma

A.E. Pankratov¹, P.A. Zeynalova²¹PET-Technology Balashikha; 6B Karbysheva St., Balashikha, Moscow region 143900, Russia;²Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia**Contacts:** Aleksandr Evgen'evich Pankratov a.pankratov@oncoart.ru

A brief review focuses on the radiation diagnostics methods used in the examination of patients with myeloma and plasmacytoma. Modern imaging techniques, such as positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) and magnetic resonance imaging, facilitate diagnosis and allow assessing the extent of the process and efficiency of treatment performed. Moreover, each of these methods has its own advantages and disadvantages. The most promising is PET/CT, which has sensitivity and specificity comparable to magnetic resonance imaging, while having unique advantages.

Key words: myeloma, plasmacytoma, positron emission tomography combined with computed tomography, radiology

For citation: Pankratov A.E., Zeynalova P.A. The role of PET/CT in the diagnosis and response assessment in patients with multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):33–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-33-39.

Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией одного клона плазматических клеток, происходящих из В-клеток в костном мозге. Часто возникает инвазия в костное вещество, что разрушает костные структуры и приводит к боли в костях и их переломам. Иногда плазматические клетки инфильтрируют другие

органы и вызывают различные симптомы. Клон плазматических клеток продуцирует моноклональный белок (М-белок), который может привести к почечной недостаточности, вызванной легкими цепями (белок Бенс-Джонса) или гипервязкостью из-за чрезмерного количества М-белка в крови. Диагноз зависит от выявления аномальных моноклональных плазматических

клеток в костном мозге, М-белка в сыворотке или моче, признаков повреждения конечных органов и клинической картины, соответствующей ММ [1].

О распространенности процесса можно судить с помощью методов лучевой диагностики, таких как рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). При этом каждый из этих методов визуализации имеет свои достоинства и недостатки.

Согласно Российским клиническим рекомендациям (2020) всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффективности терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных плазмочитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ [2].

Однако, прежде чем подробно рассматривать место ПЭТ/КТ в диагностике ММ, имеет смысл кратко определить значение каждого из методов визуализации. Цели всех методов лучевой диагностики — выявление опухолевых очагов и возможная оценка активности процесса в них для определения распространенности процесса (стадии заболевания) и оценки эффективности лечения. Все методы лучевой диагностики можно условно разделить на 2 категории: морфологические, определяющие структуру ткани, и анатомо-функциональные, определяющие не только морфологию, но и отчасти функциональную активность ткани. К первым мы отнесем классическую рентгенографию и КТ, ко вторым — МРТ и ПЭТ/КТ.

Выявление костных и экстрамедуллярных очагов заболевания по данным МРТ и ПЭТ/КТ заложено в систему анатомо-функционального стадирования Durie—Salmon Plus (табл. 1) [3].

Рентгенография костей

Классическая рентгенография используется при первоначальном обследовании пациентов с ММ. Рентгенограммы должны включать заднепереднюю проекцию грудной клетки, переднезаднюю и боковую проекции шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, плечевой и бедренной костей, переднезаднюю и боковую проекции черепа и переднезаднюю проекцию таза [4].

При этом частота ложноотрицательных результатов составляет 30–70 %, что приводит к значительной заниженной оценке при диагностике и стадировании ММ. Литические поражения становятся очевидными при обычной рентгенографии, когда уже потеряно 30–50 % минеральной плотности кости. Таким образом, в начале заболевания могут быть не выявлены изменения кости на обычных рентгенограммах. Кроме этого, по данным рентгенографии нельзя отличить остеопению при ММ от более распространенных при-

Таблица 1. Система стадирования Durie—Salmon Plus

Table 1. Durie—Salmon Plus Staging System

Стадия Stage	Число очагов, выявляемых по данным МРТ или ПЭТ/КТ Number of lesions detected by MRI or PET/CT
I B	0–4
II A или B II A or B	5–20
III A или B III A or B	>20

Примечание. А — нормальная функция почек; В — сниженная функция почек (уровень креатинина >2 мг/дл и/или выявленные экстрамедуллярные очаги по данным МРТ или ПЭТ/КТ); МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ/КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

Note. A — normal renal function; B — reduced renal function (creatinine level >2 mg/dL and/or identified extramedullary lesion on MRI or PET/CT); MRI — magnetic resonance imaging; PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography.

чин остеопении, например старческого и постменопаузального остеопороза [5]. Почти 80 % пациентов с миеломой будут иметь рентгенологические доказательства поражения костей при обследовании скелета, наиболее часто затрагиваются следующие области: позвонки — у 65 % пациентов, ребра — у 45 %, череп — у 40 %, плечи — у 40 %, таз — у 30 % и длинные кости — у 25 % [6]. Еще одним важным недостатком классической рентгенографии и КТ является невозможность оценить статус активности миеломы и эффективность лечения [3].

Компьютерная томография

Компьютерная томография имеет более высокую чувствительность, чем рентгенография всего скелета, при обнаружении небольших остеолитических поражений, особенно в областях, которые не могут быть точно визуализированы с помощью простой рентгенографии, таких как грудина, ребра или лопатки. Таким образом, КТ в первую очередь показана для обнаружения ранних участков разрушения кости, не выявляемых с помощью рентгенографии. Более того, КТ поможет точно выявить наличие и определить размер миеломатозных образований мягких тканей, обеспечивая оптимальные условия для фокальной пункционной биопсии и точно идентифицируя сдавление спинного мозга и/или нервных корешков [7]. В дополнение к этим показаниям КТ является «золотым стандартом» при оценке стабильности сломанных позвонков, риска переломов, в частности позвоночника и таза, а также при планировании лучевой терапии или хирургии. Дополнительные преимущества КТ по сравнению с рентгеновскими лучами включают более быстрое получение изображений и высококачественную трехмерную реконструкцию. По сравнению с обычной рентгенографией одним из основных недостатков КТ

является более высокий уровень радиационного облучения — до 3 раз выше, чем при рентгенографии всего скелета [8].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография является «золотым стандартом» для оценки миеломатозного поражения позвоночника. МРТ обеспечивает превосходное качество изображения благодаря своей высокой чувствительности по сравнению с таковой обычной рентгенографии. МРТ точно показывает наличие любого сдавления спинного мозга и/или нервных корешков и позволяет распознавать образования мягких тканей. МРТ поможет предсказать риск перелома позвонка, даже если она не помогает прогнозировать уровень перелома. МРТ — лучший инструмент для дифференцировки доброкачественных и злокачественных переломов позвонков, вызванных остеопорозом. Это очень помогает в клинической практике, поскольку внешний вид и распространение переломов позвонков у пациентов с доброкачественным остеопорозом и пациентов с ММ схожи. МРТ поможет точно оценить процент потери высоты позвонков перед чрескожной вертебропластикой или кифопластикой. МРТ позволяет обнаруживать осложнения заболевания, такие как отложения амилоида в мягких тканях, и является стандартным методом диагностики аваскулярного некроза головки бедренной кости, который может отмечаться при стероидной терапии [8].

По своей значимости в диагностике ММ, а также в дополнение к МРТ все большее внимание привлекает ПЭТ/КТ.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ПЭТ/КТ — метод лучевой диагностики, обеспечивающий трехмерную анатомо-функциональную визуализацию органов и тканей, основанный на оценке степени захвата ими специфического радиофармацевтического препарата, чаще фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ).

Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) был достигнут консенсус, направленный на разработку рекомендаций по оптимальному применению ПЭТ/КТ [9].

ПЭТ/КТ позволяет оценить все тело целиком за одно исследование и за короткое время, при этом обеспечивая относительно высокую чувствительность и достаточную специфичность для обнаружения как костномозговых, так и внекостномозговых очагов заболевания. Однако наиболее значительное достоинство ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — ее способность оценивать с хорошей точностью тяжесть заболевания и различать метаболически активные и неактивные очаги.

Подготовка пациента к ПЭТ/КТ и исследование. Процедура получения и реконструкции изображений является стандартной. Подготовка пациента включает

голодание в течение не менее 6 ч до исследования, прекращение пероральной противодиабетической терапии, внутривенное введение радиофармацевтического препарата и время ожидания около 50–70 мин после его введения до начала сканирования. Положение лежа на спине во время сканирования считается предпочтительным для оптимального считывания и интерпретации изображений, но не обязательным. Время сканирования составляет 20–40 мин. Обезболивающие препараты не препятствуют распределению ^{18}F -ФДГ и могут вводиться для повышения уровня комфорта пациента. Общая продолжительность процедуры составляет около 80–90 мин.

Объем сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ должен включать по крайней мере череп, верхние конечности и бедра; при необходимости нижние конечности могут быть включены в объем сканирования полностью. Низкодозная КТ (120 кВ, 80 мА) необходима для коррекции и интерпретации изображения. Гиперметаболические поражения костей, независимо от лежащих в основе литических поражений при КТ, идентифицируются по стандарту ПЭТ с пределом пространственного разрешения около 5 мм. Почечная недостаточность и металлические костные имплантаты не являются противопоказаниями к использованию ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

После реконструкции изображения должны интерпретироваться на выделенной рабочей станции, обеспечивая слияние изображений и многоплоскостные сечения. Максимальный стандартизованный уровень накопления (SUV_{max}), рассчитанный с учетом массы тела, является стандартным полуколичественным показателем, который может быть рассмотрен для интерпретации изображений, особенно при оценке ответа на терапию. Характер поглощения, SUV_{max} и различные фармакокинетические параметры ^{18}F -ФДГ коррелируют с процентным содержанием плазматических клеток костного мозга [10]. Было обнаружено, что среднее значение отсечки, равное 4 для SUV_{max} , позволяет различать активное и неактивное заболевание после терапии [11].

По результатам систематического обзора, выполненного J. Caers и соавт., не было выявлено различий в чувствительности и специфичности между ПЭТ/КТ и МРТ [12].

ПЭТ/КТ в диагностике ММ. Авторами консенсуса было рекомендовано включить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностическую работу при ММ из-за ее более высокой чувствительности и способности обнаруживать повреждения костей на более ранней стадии, чем у рентгенографии всего тела (уровень доказательности 1, класс А). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ следует рассматривать как ценный инструмент из-за ее способности идентифицировать литические поражения и экстрамедуллярные массы, а также из-за способности предоставлять надежную прогностическую информацию (уровень доказательности 2, класс В). Авторы рекомендуют использовать ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, чтобы отличить активную

ММ от тлеющей, если рентгенография всего тела не выявляет этих процессов, а МРТ всего тела недоступна (уровень доказательности 1, класс А). В настоящее время доступность ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ на базовом уровне позволяет сравнивать изображения до лечения с изображениями после лечения и идентифицировать пациентов, которые, как считается, имеют негативную визуализацию минимальной остаточной болезни (уровень доказательности 2, класс В) [9].

В проспективном исследовании Т.В. Bartel и соавт., сравнивавшем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, рентгенографию всего тела и МРТ осевого скелета, было выявлено преимущество ПЭТ/КТ над рентгенографией в 46 % случаев (чувствительность 92 % против 61 %). Чувствительность ПЭТ/КТ позвоночника уступала таковой МРТ, недооценивая заболевание у трети пациентов. Тем не менее ПЭТ/КТ выявляла участки активного заболевания в областях за пределами поля зрения МРТ [13].

Оценка эффективности лечения с помощью ПЭТ/КТ. Опубликованы результаты исследования с участием 596 пациентов, обследованных с помощью ПЭТ/КТ в разные моменты времени (7-й день индукции, конец индукции, после трансплантации и при поддерживающем лечении). Продemonстрировано, что пациенты, достигшие полного подавления активности ^{18}F -ФДГ в очаговых поражениях после лечения в каждый исследуемый момент времени, имели незначительные различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с пациентами без поражений на исходном уровне. Важно отметить, что в каждый момент времени пациенты без обнаруживаемых поражений имели значительно лучший результат по



Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (первичная диагностика) пациента М. 65 лет. Множественная миелома, поражение костей осевого скелета, грудины, ребер, длинных трубчатых костей

Fig. 1. Positron emission tomography, combined with computed tomography, with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, primary diagnostics. Patient M., 65 years old, multiple myeloma, damage of axial skeleton bones, sternum, ribs, long bones

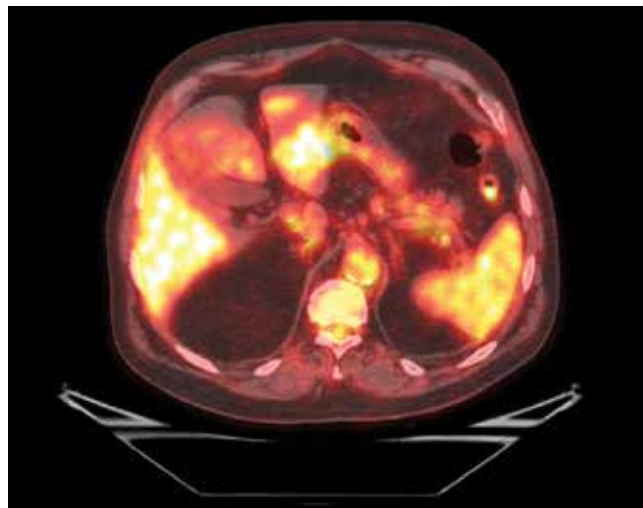
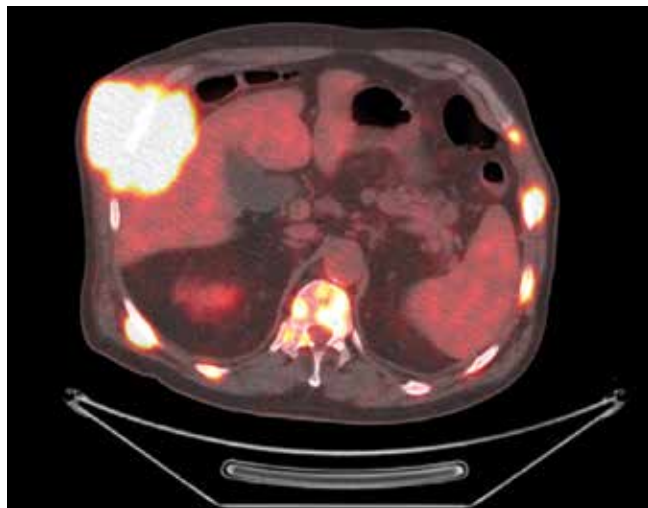


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (первичная диагностика) того же пациента М. 65 лет. Множественная миелома, поражение костей осевого скелета, грудины, ребер с большим мягкотканым компонентом, деформирующим контур тела, длинных трубчатых костей до лечения (очаг в теле VIII ребра справа, максимальное стандартизированное значение поглощения 20,6) и через 6 мес после химиотерапии (полный метаболический ответ всех ранее выявленных очагов, редукция мягкотканого компонента)

Fig. 2. Positron emission tomography, combined with computed tomography, with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, primary diagnostics. The same patient M., 65 years old, multiple myeloma, damage of axial skeleton bones, sternum, ribs with a large soft tissue component that deforms the body contour, long bones before treatment (lesion in the VIII rib body on the right, maximum standardized absorption value 20.6) and 6 months after chemotherapy (complete metabolic response of all previously identified lesion, reduction of the soft tissue component)

сравнению с пациентами по крайней мере с одним обнаруживаемым очагом в этот момент времени, независимо от того, были ли у них поражения на исходном уровне. Также в этом исследовании статистически достоверно установлено, что наличие более 3 очагов, обнаруженных при ПЭТ/КТ на исходном уровне, было связано с низким уровнем безрецидивной ($p < 0,0001$) и общей ($p < 0,0001$) выживаемости. Не отмечено значимой разницы в показателях ни безрецидивной

($p = 0,3022$), ни общей ($p = 0,7842$) выживаемости между группами пациентов с 0 и с 1–3 локальными очагами [14]. При изначально большом числе очагов для оценки эффективности лечения ПЭТ/КТ позволяет оценить их все сразу как количественно, так и качественно (рис. 1, 2).

Основные достоинства и недостатки методов визуализации, применяемых в диагностике миеломной болезни, сведены в табл. 2 [8].

Таблица 2. Достоинства и недостатки различных методов визуализации при ММ

Table 2. Advantages and disadvantages of various imaging techniques for MM

Метод Method	Достоинство Advantage	Недостаток Disadvantage
Рентгенография X-ray	Бюджетный. Low cost. Широкая доступность. Wide availability. Способность обнаруживать участки скелета, в основном вовлеченные в заболевание. Ability to detect the skeleton areas mainly involved in the disease. Возможность обнаружения поражений с риском надвигающегося перелома длинных костей Ability to detect lesions at risk of impending fracture in the long bones	Ограниченная чувствительность. Limited sensitivity. Неспособность четкой визуализации отдельных областей (грудина, позвоночник). Failure to carefully visualize several areas (sternum, spine). Неспособность отличить доброкачественную остеопению от злокачественной. Failure to distinguish benign versus malignant osteopenia. Длительность исследования/терпимость пациента не идеальны. Examination duration/patient tolerance is not ideal. Неспособность оценить ответ на лечение Failure to assess treatment response
КТ CT	Высокая чувствительность (обнаруживает небольшие остеолитические поражения). High sensitivity (detects small osteolytic lesions). Возможность обнаружения повреждений грудины, ребер или лопаток. Ability to detect lesions in sternum, ribs or scapulae. Быстрее, чем рентгенография. Faster than X-ray. Возможность трехмерной реконструкции изображений. Possibility of three-dimensional reconstruction of images. «Золотой стандарт» в оценке стабильности сломанных позвонков и оценке риска переломов. Gold standard in evaluating the stability of collapsed vertebrae, and estimating the risk of fractures. Способность обнаруживать образования мягких тканей. Ability to detect soft tissue masses. Оптимальный инструмент для фокальной биопсии иглой и планирования лучевой терапии/хирургии Optimal guide for focal needle biopsy and radiation therapy/surgery planning	Более высокий уровень лучевой нагрузки по сравнению с рентгенографией всего скелета. Higher level of radiation exposure compared to whole skeleton X-rays. Более высокая стоимость по сравнению с рентгенографией всего скелета. Higher cost compared to whole skeleton X-rays. Неспособность отличить доброкачественную остеопению от злокачественной. Failure to distinguish benign versus malignant osteopenia. Неспособность оценить ответ на терапию Failure to assess treatment response

Метод Method	Достоинство Advantage	Недостаток Disadvantage
МРТ MRI	Функциональный метод визуализации. Functional visualization method. Высокая чувствительность (раннее обнаружение деструкции кости ММ). High sensitivity (early detection of MM bone destruction). Отсутствие радиационного воздействия. No radiation exposure. «Золотой стандарт» визуализации осевого скелета. The “gold standard” for axial skeleton visualization. Может предсказать риск перелома позвоночника. Can predict the risk of vertebral fracture. «Золотой стандарт» для различения доброкачественных и злокачественных переломов позвонков, вызванных остеопорозом. The “gold standard” for distinguishing between benign <i>versus</i> malignant vertebral fractures caused by osteoporosis. Способность обнаруживать сдавление спинного мозга/нервов и наличие образований мягких тканей. Ability to detect spinal cord/nerve compression and presence of soft tissue masses. Возможность обнаружения амилоидных отложений и аваскулярного некроза головки бедренной кости. Possibility of detecting amyloid deposits and avascular necrosis of the femoral head. Элективная методика правильной диагностики солитарной плазмоцитомы и бессимптомной ММ. An elective technique for the correct diagnosis of solitary plasmacytoma and asymptomatic MM. Возможность оценить ответ на лечение. The ability to assess treatment response. Прогностическое значение на исходном уровне и после лечения Prognostic significance at baseline and after treatment	Более высокая стоимость по сравнению с рентгенографией и КТ. Higher cost compared to X-ray and CT. Длительное время сбора данных (укорачивается при использовании протокола МРТ всего тела с DWI). Prolonged acquisition times (overcome by whole body-MRI). Ограниченное поле обзора (укорачивается при использовании протокола МРТ всего тела с DWI). Limited field of view (overcome by whole body-MRI). Ограничивающие факторы пациента (клаустрофобия или металлические устройства в теле) Patient limiting factors (claustrophobia or metal devices in the body)
ПЭТ/КТ PET/CT	Функциональный метод визуализации. Functional visualization method. Высокие чувствительность и специфичность. High sensitivity and specificity. Визуализация всего тела в разумные сроки и за одну процедуру. Imaging of the whole body in a reasonable time frame and a single procedure. Возможность обнаружения медуллярных и экстрамедуллярных поражений. Possibility of detecting both medullary and extramedullary lesions. Возможность выявления осложнений, связанных с ММ и лечением (инфекции, воспаления). Ability to identify complications related with MM and treatment (infections, inflammation). Элективная методика правильной диагностики солитарной плазмоцитомы и бессимптомной ММ. An elective technique for the correct diagnosis of solitary plasmacytoma and asymptomatic MM. «Золотой стандарт» для дифференцировки активного и неактивного заболевания: лучший инструмент для оценки ответа на лечение. The “gold standard” for differentiating active and inactive disease: the best tool for assessing treatment response. Прогностическое значение на исходном уровне и после лечения Prognostic significance at baseline and after treatment	Более высокая стоимость по сравнению с КТ и МРТ. Higher cost compared to CT and MRI. Более высокий уровень радиационного облучения по сравнению с рентгенографией и КТ. Higher level of radiation exposure compared to X-ray and CT. Предел пространственного разрешения 0,5 см. The spatial resolution limit is 0.5 cm. Ложноотрицательные результаты при очень низком поглощении фтордезоксиглюкозы, либо замаскированных диффузным поглощением фтордезоксиглюкозы, либо расположенных в «затемненных местах» (череп) False negative results with very low uptake of fluorodeoxyglucose, either masked by diffuse uptake of fluorodeoxyglucose, or located in “obscured sites” (skull)

Примечание. ММ — множественная миелома; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ; DWI — диффузно-взвешенное изображение.

Note. MM — multiple myeloma; CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging; PET/CT — positron emission tomography combined with CT; DWI — diffusion-weighted imaging.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9. DOI: 10.1038/leu.2008.291.
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rehtina I.G. et al. Multiple myeloma. Russian Clinical Guidelines. Moscow, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1. (In Russ.)].
- Durie B.G. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006;42(11):1539–43. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.037.
- Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J.P. et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(18):4701–5. DOI: 10.1182/blood-2010-10-299529.
- Lütje S., de Rooy J.W., Croockewit S. et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009;88(12):1161–8. DOI: 10.1007/s00277-009-0829-0.
- Dimopoulos M., Terpos E., Comenzo R. et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545–56. DOI: 10.1038/leu.2009.89.
- D'Sa S., Abildgaard N., Tighe J. et al. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007;137(1):49–63. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06491.x.
- Zamagni E., Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;159(5):499–513. DOI: 10.1111/bjh.12007.
- Cavo M., Terpos E., Nanni C. et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017;18(4):e206–17. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
- Sachpekidis C., Mai E.K., Goldschmidt H. et al. (¹⁸F)-FDG dynamic PET/CT in patients with multiple myeloma: patterns of tracer uptake and correlation with bone marrow plasma cell infiltration rate. *Clin Nucl Med* 2015;40(6):e300–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000773.
- Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):11S–20S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057182.
- Caers J., Withofs N., Hillengass J. et al. The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(4):629–37. DOI: 10.3324/haematol.2013.091918.
- Bartel T.B., Haessler J., Brown T.L. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068–76. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280.
- Davies F.E., Rosenthal A., Rasche L. et al. Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2018;103(6):1047–53. DOI: 10.3324/haematol.2017.177139.

Вклад авторов

А.Е. Панкратов: подбор и перевод литературы для обзора, подготовка текста и иллюстраций;

П.А. Зейналова: выбор темы, окончательное утверждение версии статьи, принципиальные замечания.

Authors' contributions

A.E. Pankratov: selection and translation of literature for review, preparation of text and illustrations;

P.A. Zeynalova: choice of topic, final approval of the article, principal remarks.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49



Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе

А.С. Субботин, А.И. Пронин, А.А. Оджарова, М.А. Комарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Алексей Сергеевич Субботин acsubbotin@yandex.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование из малигнизированных плазмочитов с высокой вариабельностью клинического течения, что обусловлено клональной эволюцией опухолевой ткани. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) является информативным методом диагностики ММ, но в ряде случаев опухолевая ткань не накапливает ^{18}F -ФДГ. С учетом возрастающей роли ПЭТ/КТ в диагностике ММ были предложены критерии, с помощью которых может осуществляться стратификация пациентов по группам риска на основании сопоставления активности опухолевой ткани и референсных областей (аорта и печень).

Цель исследования – изучение характеристик накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмочитоме до начала противоопухолевого лечения для оценки применимости критериев, в которых используется отношение активности в опухолевой ткани к активности в печени.

Материалы и методы. Были ретроспективно изучены данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 65 пациентов с ММ и солитарной плазмочитомой до лечения.

Результаты. Высокая метаболическая активность наблюдалась у 52 % пациентов, умеренная – у 32 %, низкая – у 16 %. Была определена положительная корреляция размеров очагов с уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в них, но в части случаев размеры очагов с уровнями накопления ^{18}F -ФДГ не коррелировали.

Заключение. В 52 % случаев использование критериев Deauville в определении жизнеспособности опухолевой ткани после проведенного лечения ММ целесообразно, в 32 % случаев – возможно, в 16 % случаев требуется применение других подходов.

Ключевые слова: множественная миелома, солитарная плазмочитома, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, стандартизованный уровень накопления

Для цитирования: Субботин А.С., Пронин А.И., Оджарова А.А., Комарова М.А. Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе. Онкогематология 2021;16(3):40–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49.

Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma

A.S. Subbotin, A.I. Pronin, A.A. Odzharova, M.A. Komarova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Subbotin acsubbotin@yandex.ru

Background. Multiple myeloma (MM) is a kind of malignancy from malignant plasma cells with high intra- and inter-patient variability, because of complex clonal evolution of tumor cells. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG-PET/CT) plays a major role in MM visualization, but there are evidences of non-FDG-avid cases of MM. Taking into account the increasing role of ^{18}F -FDG-PET/CT in MM, special criteria for risk-group stratification was elaborated. These criteria are based on comparison of radiotracer uptake in tumor tissue, mediastinal blood pool and liver.

Objective: the study of ^{18}F -FDG uptake in MM and solitary plasmacytoma before antitumor treatment to assess the applicability of criteria based on the ratio of activity in tumor tissue and liver.

Materials and methods. We reviewed 65 ^{18}F -FDG-PET/CT scans of patients with MM and solitary plasmacytoma before treatment.

Results. ^{18}F -FDG uptake level in MM was high in 52 % of patients, moderate in 32 %, low – in 16 %. There are strong correlations between ^{18}F -FDG uptake level and lesion size.

Conclusion. Therefore, 5-point scale is eligible for MM tumor assessment in 52 % of patients and feasible in 32 % of patients, but in 16 % patients alternative criteria are required.

Key words: multiple myeloma, solitary plasmacytoma, positron emission tomography combined with computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, standardized uptake value

For citation: Subbotin A.S., Pronin A.I., Odzharova A.A., Komarova M.A. Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):40–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49.

Введение

Множественная миелома (ММ) и солитарная плазмочитома — злокачественные опухоли В-клеточного происхождения, характеризующиеся клональной пролиферацией малигнизированных плазмочитов. ММ и солитарная плазмочитома составляют до 15–20 % в структуре онкогематологических заболеваний. Средний возраст пациентов на момент установки диагноза — 65–70 лет, при этом доля пациентов моложе 50 лет составляет около 15 %, моложе 30 лет — 2 %. Современные режимы химиотерапии, трансплантация костного мозга и таргетная терапия позволили существенно увеличить общую выживаемость пациентов [1].

Первичной локализацией опухолевого поражения при ММ, как правило, является костный мозг. При этом типично формирование характерных литических очагов в костях, однако могут встречаться экстрамедуллярные поражения в печени, лимфатических узлах, селезенке, почках, молочных железах и плевре [2].

Особенностями опухолевой ткани при ММ являются низкие уровни пролиферативной активности в типичных случаях (экспрессия Ki-67 в опухолевой ткани менее 10 %) и одномоментное существование нескольких клональных линий опухолевых клеток.

В исследовании J.G. Lohr и соавт. были изучены образцы опухолевой ткани пациентов с ММ для определения количества одномоментно существующих клеточных линий. Используемая авторами технология позволяла выявлять клоны, составлявшие не менее 10 % от объема образцов. По результатам исследования было установлено, что у большинства пациентов с ММ присутствовало не менее 3 клонов на момент установления диагноза, а у части пациентов — до 7 клонов, хотя ограничения использованного метода исследования позволили предположить, что на самом деле их может быть гораздо больше [3]. Таким образом, ММ характеризуется обширной гетерогенностью как среди различных пациентов, так и в организме каждого пациента, что затрудняет выбор надежных прогностических факторов.

Среди методов диагностики ММ все большее распространение получает позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), позволяющая за одно исследование получить информацию о наличии анатомических и функциональных изменений. Преимуществами ПЭТ/КТ являются исследование всего тела, включая конечности, сравнительно быстрый сбор данных, что считается важным аспектом сканирования пациентов с болевым синдромом вследствие патологических переломов или ком-

прессии нервных пучков опухолевыми массами, и возможность полуколичественной оценки выявленных изменений по показателю максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}), позволяющей определять активность опухолевого процесса и контролировать эффективность проводимого лечения [4]. Использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве диагностического инструмента рекомендовано Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) [5].

При ММ ^{18}F -ФДГ используется как для стадирования, так и для контроля ответа на терапию. Для пациентов с олигосекретирующими и несекретирующими формами ММ информация об активности опухолевой ткани, предоставляемая ПЭТ/КТ, незаменима [4]. Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является оптимальным методом выявления экстрамедуллярных поражений, встречающихся приблизительно у 10 % пациентов [6], с чувствительностью до 96 % и специфичностью 77,8 % [2]. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ играют важную прогностическую роль, отражая биологическую и клиническую агрессивность опухолевой ткани. В исследовании P. Moreau и соавт. в качестве факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе заболевания, были определены наличие более 3 опухолевых очагов, экстрамедуллярное поражение и SUV_{max} в опухолевой ткани более 4,2, что напрямую коррелировало с более низкой 4-летней безрецидивной выживаемостью. Наличие экстрамедуллярного поражения и SUV_{max} выше обозначенного порога также коррелировали с более низкой общей выживаемостью [7]. В исследовании M.A. Aljama и соавт. в качестве факторов, свидетельствующих о более низкой безрецидивной и общей выживаемости, также указывалось на значимость наличия более 3 опухолевых очагов и экстрамедуллярного поражения, но не было выявлено порогового значения SUV_{max} в опухолевой ткани, играющего прогностическую роль [8]. В исследовании Q. Li и соавт. изучалась корреляция уровней накопления ^{18}F -ФДГ с уровнем экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 в экстрамедуллярных опухолевых очагах при ММ. В группе из 65 пациентов была выявлена корреляция SUV_{max} с показателем Ki-67, а также корреляция высоких значений SUV_{max} (пороговое значение 15,0) с безрецидивной выживаемостью [9].

Снижение уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани после завершения этапа лечения свидетельствует об ответе на терапию, в то время как остаточный метаболизм в опухолевой ткани служит точным критерием наличия минимальной остаточной болезни [10].

Несмотря на низкую пролиферативную активность, для опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмоцитоме характерно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ. Так, в исследовании D. Albano и соавт. среди 62 пациентов с солитарной плазмоцитомой повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани отмечалось у 82 % [11]. Тем не менее L. Rasche и соавт. было показано, что приблизительно в 11 % случаев в опухолевых клетках при ММ наблюдается низкая экспрессия гексокиназы 2, играющей основную роль в фосфорилировании ^{18}F -ФДГ с последующим ее накоплением в опухолевых клетках, соответственно являющейся источником ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [12].

Другие ограничения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — низкое пространственное разрешение, лимитирующее возмож-

ности оценки накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в мелких опухолевых очагах и сравнительно низкая информативность в выявлении диффузного поражения костного мозга, особенно при небольшом объеме опухолевого поражения [13]. Ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также могут быть обусловлены гипергликемией, выраженной анемией и терапией высокими дозами глюкокортикоидов. Наиболее частые причины ложноположительных результатов — воспалительные процессы, недавние хирургические вмешательства, посттравматические изменения, ранние сроки после завершения химиотерапии [14].

В настоящее время проведение метаанализов на основе изучения информативности ПЭТ/КТ при ММ осложнено отсутствием стандартных подходов

Таблица 1. Критерии IMPeTUs

Table 1. IMPeTUs criteria

Поражение Lesion	Расположение опухолевой ткани Location of tumor tissue	Количество Quantity	Определение стадии Stage definition
Диффузное Diffuse	Костный мозг (дополнительная литера «А», если очаги повышенного метаболизма определяются в суставах и ребрах) Bone marrow (additional letter "A" if increased metabolism foci are detected in the joints and ribs)	—	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
F (очаговое) F (focal)	S (кости черепа) Sp (позвонки) Ex-Sp (очаги за пределами позвоночника) S (skull bones) Sp (vertebrae) Ex-Sp (lesions outside the spine)	X1 (нет) X2 (от 1 до 3) X3 (от 4 до 10) X4 (более 11) X1 (no) X2 (from 1 to 3) X3 (from 4 to 10) X4 (more than 11)	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
L (литические очаги) L (lytic foci)		X1 (нет) X2 (от 1 до 3) X3 (от 4 до 10) X4 (более 11) X1 (no) X2 (from 1 to 3) X3 (from 4 to 10) X4 (more than 11)	—
Fr (патологические переломы) Fr (pathological fractures)	Не менее 1 At least 1	—	—
PM (парамедуллярное распространение) PM (paramedullary extension)	Не менее 1 At least 1	—	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
ЕМ (экстремедуллярное поражение) EM (extramedullary lesion)	Не менее 1 At least 1	N (нодальные)* EN (экстранодальные)** N (nodal)* EN (extranodal)**	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale

*Дополнительное обозначение нодальных очагов: C — шейные, SC — надключичные, M — медиастинальные, Ax — подмышечные, Rp — забрюшинные, Mes — брыжеечные, In — паховые. **Дополнительное обозначение для экстремедуллярных экстранодальных очагов: Liv — печень, Spl — селезенка, Sk — кожа, Oth — другое.

*Additional designation of nodal foci: C — cervical, SC — supraclavicular, M — mediastinal, Ax — axillary, Rp — retroperitoneal, Mes — mesenteric, In — inguinal. **Additional designation for extramedullary lesions: Liv — liver, Spl — spleen, Sk — skin, Oth — other.

к интерпретации полученных данных. Вследствие этого часть исследований основана на полуколичественной оценке метаболизма опухолевой ткани, часть — на визуальной оценке или комбинации визуальной и полуколичественной оценок [15, 16].

В качестве метода стандартизации оценки данных ПЭТ/КТ были предложены итальянские критерии IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use) (табл. 1), основанные на использовании пятибалльной шкалы Deauville, широко применяемой при лимфомах, для характеристики метаболизма костного мозга и таргетных очагов, а также учитывающие локализацию и количество костных очагов, наличие экстрамедуллярного поражения и патологических переломов костей. Внедрение критериев IMPeTUs требует изучения прогностической значимости отдельных их элементов и удаления незначимых [17]. Е. Zamagni и соавт. предложили стандартизировать подход к разграничению положительных и отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при оценке опухолевых очагов и диффузного поражения костного мозга у пациентов с ММ путем использования пятибалльной шкалы Deauville (табл. 2) для прогнозирования результатов лечения [18].

Таблица 2. Пятибалльная шкала Deauville

Table 2. Deauville five-point scale

Балл Score	Характеристика Characteristic
1	Метаболическая активность в опухолевых очагах не определяется Metabolic activity in tumor foci is not detected
2	SUV_{max} в опухолевых очагах равна или ниже, чем в нисходящем отделе аорты SUV_{max} in tumor foci equal to or lower than in the descending aorta
3	SUV_{max} в опухолевых очагах выше, чем в нисходящем отделе аорты, но равна или ниже, чем в печени SUV_{max} in tumor foci is higher than in the descending aorta, but equal to or lower than in the liver
4	SUV_{max} в опухолевых очагах умеренно выше, чем в печени SUV_{max} in tumor foci is moderately higher than in the liver
5	SUV_{max} в опухолевых очагах значительно выше, чем в печени, или отмечается появление новых метаболически активных очагов SUV_{max} in tumor foci is significantly higher than in the liver, or the appearance of new metabolically active foci is noted

Примечание. SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень накопления.

Note. SUV_{max} — maximum standardized uptake value.

Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ММ возрастает как при определении прогноза и, соответственно, выборе тактики лечения пациента, так и при оценке эффективности терапии. С учетом биологических особенностей ММ, в частности наличия одномоментно существу-

ющих опухолевых клонов, вариативности клинических проявлений и других, выбор универсальных критериев определения жизнеспособности опухолевой ткани и прогнозирования течения заболевания по данным ПЭТ/КТ является трудновыполнимой задачей. Один из предложенных вариантов ее решения — пятибалльная шкала Deauville, при использовании которой снижение высокой метаболической активности опухолевой ткани в процессе лечения до фонового уровня подразумевает достигнутый ответ на лечение, а сохранение повышенной метаболической активности — недостаточную эффективность терапии. Следовательно, SUV_{max} в опухолевой ткани до начала терапии является важным критерием применимости такого подхода для решения клинических задач. Опубликованные в настоящее время исследования, посвященные изучению уровней накопления ^{18}F -ФДГ при ММ, преимущественно направлены на определение прогностической роли абсолютных значений SUV_{max} в опухолевой ткани без учета фонового уровня метаболической активности в паренхиме печени.

Цель исследования — изучение характеристик накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмцитоме до начала противоопухолевого лечения для оценки дальнейшей применимости пятибалльной шкалы Deauville.

Материалы и методы

В исследование были включены данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 65 пациентов (30 (46 %) женщин, 35 (54 %) мужчин) с ММ и солитарной плазмцитомой, выполненных в отделении позитронной эмиссионной томографии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 по 2021 г. Средний возраст пациентов составил 57,6 (27–79) года.

Критериями включения в исследование явились обязательная гистологическая верификация диагноза, выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до начала противоопухолевой терапии и отсутствие в анамнезе у пациентов терапии глюкокортикостероидами в течение предшествующего месяца. Пациентов с выполненной по жизненным показаниям вертебропластикой или имплантацией фиксирующей системы исключали из исследования, если опухолевый очаг в зоне проведенного вмешательства был единственным.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была выполнена по стандартной методике. Подготовка к исследованию включала безуглеводную диету за сутки до исследования, прием пищи не ранее чем за 6 ч до времени исследования, отсутствие физических нагрузок в день исследования. Всем пациентам перед исследованием измеряли уровень глюкозы. ^{18}F -ФДГ синтезировали в циклотронно-радиохимическом блоке НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. ФДГ вводили пациентам внутривенно в объеме активности 5 МБк/кг массы тела, затем пациенты

находились в специальных помещениях для распределения РФП в течение 60 мин.

Сканирование осуществляли на гибридных ПЭТ/КТ-сканерах Biograph mCT (Siemens, Германия) от макушки головы до пальцев стоп с включением верхних конечностей в объем сканирования. Первым этапом выполняли сканирование топограммы, затем — нативный КТ-скан, далее — сбор данных ПЭТ в трехмерном режиме со следующей длительностью сканирования: 1 мин — голова и нижние конечности, 2–3 мин — от уровня шеи до верхней трети бедра. По показаниям дополнительно выполняли КТ-сканирование с контрастным усилением. Для оценки результатов использовали данные ПЭТ, реконструированные в формате UltraHD с применением итеративных режимов реконструкции. Полученные результаты оценивали на рабочих станциях Syngo.via (Siemens, Германия).

Оценку метаболической активности тканей проводили с использованием показателя SUV_{max} , рассчитанного на массу тела, измеряемого трехмерной областью интереса (ROI). Для учета метаболической активности опухолевой ткани у каждого пациента выбирали очаг, достоверно являющийся опухолевым (костный или экстрамедуллярный), с наибольшим измеряемым SUV_{max} , дополнительно учитывали размер наиболее активного очага, наличие экстрамедуллярного поражения. Измерение SUV_{max} в паренхиме печени осуществляли сферической ROI диаметром 3 см, размещенной в интактной паренхиме правой доли печени.

Метаболическая активность, определяемая в опухолевых очагах, была условно разделена на 3 категории: низкая (SUV_{max} в опухолевой ткани равен или меньше SUV_{max} в паренхиме печени), умеренная (SUV_{max} в опухолевой ткани превышает SUV_{max} в печени не более чем в 2 раза) и высокая (SUV_{max} в опухолевой ткани превышает SUV_{max} в печени в 2 раза и более). Для оценки корреляции размеров очагов с их метаболической активностью использовали показатель произведения поперечных диаметров (ППД) очагов, вычислявшийся путем умножения измерений длинной и короткой оси (в миллиметрах) наиболее активного очага. По ППД очаги условно были разделены на малые (ППД <100), средние (ППД 100,1–500) и крупные (ППД ≥500,1).

Результаты

Выявлено, что для опухолевой ткани при ММ характерна умеренная и высокая метаболическая активность ^{18}F -ФДГ. Среднее значение SUV_{max} составило 9,79 (среднеквадратичное отклонение 9,14, медиана 6,79), у 19 (29 %) пациентов накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани было выше среднего. Показатели SUV_{max} варьировали в диапазоне от 1,47 до 43,78.

Среди наиболее активных очагов для каждого пациента преобладали крупные — у 35 (54 %) пациентов (рис. 1), у 19 (29 %) пациентов наиболее активными были средние очаги (рис. 2), у 5 (8 %) — малые очаги. У 6 (9 %) пациентов отмечалось диффузное поражение

костей без четко дифференцируемых очагов, учтенное как поражение с мелкими очагами (рис. 3).

Высокая метаболическая активность определялась у 34 (52 %) пациентов, умеренная — у 22 (32 %), низкая — у 9 (16 %). При этом для крупных очагов были более характерны высокие средние значения SUV_{max} — 11,85 (среднеквадратичное отклонение 11,2), для средних — 8,60 (среднеквадратичное отклонение 5,1), для малых — 5,32 (среднеквадратичное отклонение 3,70) (табл. 3), а у 4 пациентов накопление ^{18}F -ФДГ в наиболее активном опухолевом очаге превышало накопление РФП в печени в 4 раза и более (рис. 4, 5).

Экстрамедуллярное поражение было выявлено у 8 (12 %) пациентов, преимущественно в лимфатических узлах и тканях краниофациальной области (рис. 6). Все

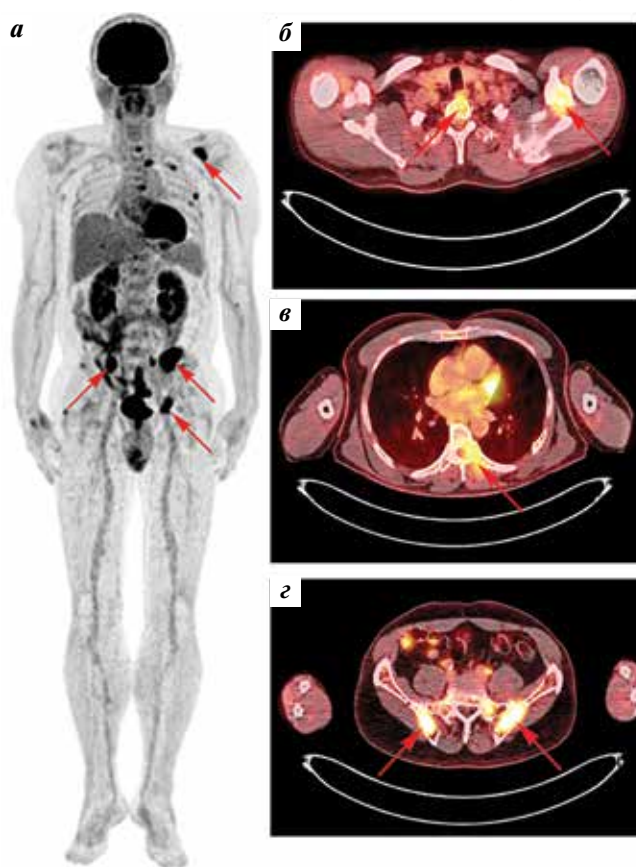


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента Г. 57 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б–г — аксиальные реконструкции. Определяются множественные очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а), очаги литической деструкции с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в левой лопатке с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 5,61, в теле позвонка Th2 с SUV_{max} 3,87 (стрелки) (б), в позвонке Th7 с SUV_{max} 4,74 (стрелка) (в), в крыльях подвздошных костей до SUV_{max} 6,78 (стрелки) (г)

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 57-years-old patient G. with multiple myeloma before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б–г — axial reconstruction. Identified multiple foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones (arrows) (а), lytic destruction foci with increased ^{18}F -FDG uptake in the left scapula with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 5.61, in the Th2 vertebral body with SUV_{max} 3.87 (arrows) (б), in the Th7 vertebra with SUV_{max} 4.74 (arrow) (в), in the iliac wings up to SUV_{max} 6.78 (arrows) (г)

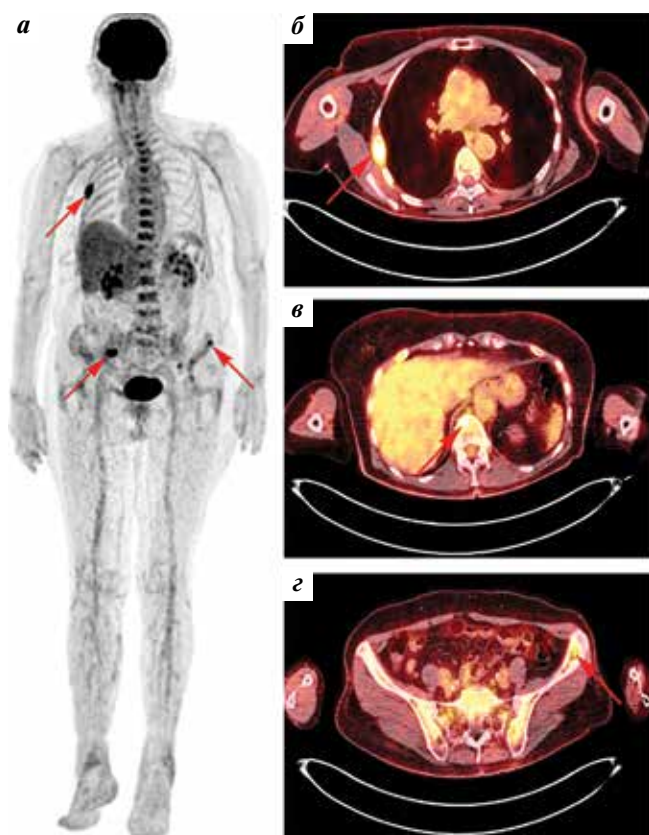


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки Ф. 78 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б—г — аксиальные реконструкции. Определяются очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а). Визуализируются очаги литической деструкции с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в V правом ребре до максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max} 7,48 (стрелка) (б), в теле позвонка Th12 до SUV_{max} 6,35 (стрелка) (в), в крыле левой подвздошной кости до SUV_{max} 4,42 (стрелка) (г)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 78-years-old patient F. with multiple myeloma before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б—г — axial reconstruction. Focuses of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones are detected (arrows) (а). Areas of lytic destruction with increased accumulation of ^{18}F -FDG in the V right rib up to the maximum standardized uptake value (SUV_{max} 7.48 (arrow) (б), in the Th12 vertebral body up to SUV_{max} 6.35 (arrow) (в), in the left iliac wing up to SUV_{max} 4.42 (arrow) (г) are visualized

выявленные экстрамедуллярные очаги обладали высокой метаболической активностью с SUV_{max} 6,68—43,78, в среднем — 24,64 (среднеквадратичное отклонение 11,97).

Коэффициент корреляции между размерами очагов и уровнем накопления ^{18}F -ФДГ составил 0,58 при $p = 0,001$, т.е. корреляция размеров опухолевых очагов с уровнем накопления РФП в них является высокой положительной, статистически значимой (рис. 7).

Обсуждение

Множественная миелома — злокачественное заболевание с выраженной клинической и биологической вариабельностью, что обусловлено особенностями клональной эволюции с формированием одномомент-

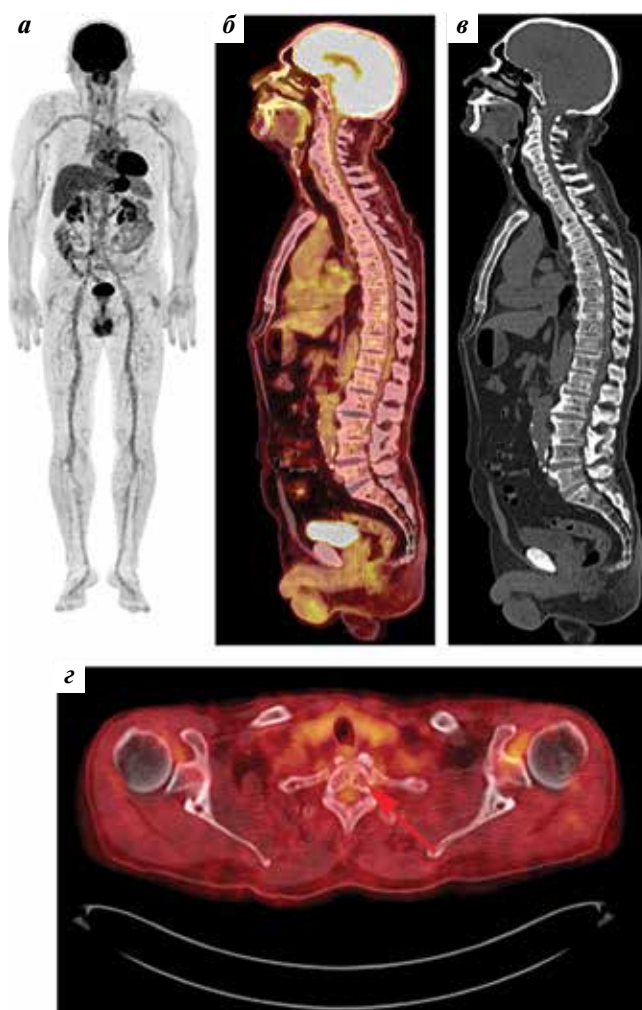


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в 3D-MIP (а), сагиттальная реконструкция ПЭТ/КТ (б), компьютерная томография в костном окне (в), аксиальная реконструкция ПЭТ/КТ (г) пациента Н. 68 лет с подозрением на множественную миелому (в последующем морфологически подтверждена) до начала противоопухолевого лечения. Очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ не определяются (а, б), на компьютерной томограмме определяется субтотальная деструкция костной ткани (в). Визуализируются очаги литической деструкции без повышенного накопления ^{18}F -ФДГ (в теле позвонка Th1 указаны стрелкой) (г)

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) in 3D-MIP (а), sagittal PET/CT reconstructions (б), computed tomography in the bone window (в), axial PET/CT reconstruction (г) of 68-years-old patient N. with suspected multiple myeloma (later morphologically confirmed) before antitumor treatment. The foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism are not detected (а, б), on a computed tomogram, subtotal bone tissue destruction is visualized (в). Foci of lytic destruction are visualized without increased accumulation of ^{18}F -FDG (in the body of the Th1 vertebra is indicated by arrow)

но существующих опухолевых клонов. Данная особенность осложняет выбор надежного метода диагностики для первичной оценки распространенности и определения ответа опухолевой ткани на проводимое лечение. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ММ является весьма перспективным в качестве основного метода лучевой диагностики, активно применяемого в настоящее время. Для определения жизнеспособности опухолевой

Таблица 3. Максимальный стандартизованный уровень накопления в опухолевых очагах в зависимости от их размеров, n (%)

Table 3. Maximum standardized uptake value in tumor foci depending on their size, n (%)

Очаги Lesion	Низкая активность Low activity	Умеренная активность Moderate activity	Высокая активность High activity	Всего Total
Малые Small	5 (46)	3 (27)	3 (27)	11 (17)
Средние Medium	2 (10)	7 (37)	10 (53)	19 (29)
Крупные Large	2 (6)	12 (34)	21 (60)	35 (54)
Всего Total	9 (16)	22 (32)	34 (52)	65 (100)

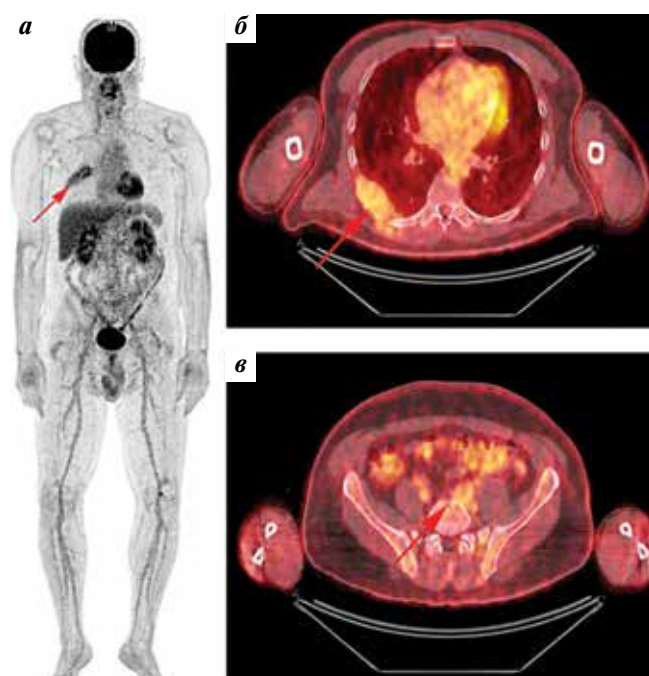


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента П. 50 лет с солитарной плазмцитомой VII правого ребра, подозрением на множественную миелому до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б, в — аксиальные реконструкции. Определяется гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в объемном образовании VII правого ребра (стрелка) (а), соответствующий очагу литической деструкции VII правого ребра с парамедулярно распространяющимся мягкотканым компонентом, накапливающим ^{18}F -ФДГ до максимального стандартизованного уровня накопления 3,81 (стрелка) (б). Также в костях визуализируются единичные очаги деструкции без выраженного мягкотканного компонента, без очагового накопления ^{18}F -ФДГ, наиболее крупный из которых расположен в теле позвонка L5 (стрелка), что подтверждает наличие множественной миеломы у пациента (в)

Fig. 4. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 50-years-old patient P. with solitary plasmacytoma of the VII right rib, suspected multiple myeloma, before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б, в — axial reconstruction. Hypermetabolism of ^{18}F -FDG in the mass of the right rib VII (arrow) (а) corresponding to the focus of lytic destruction in the VII right rib with paramedullary soft tissue component accumulating ^{18}F -FDG up to the maximum standardized uptake value of 3.81 (arrow) (б) was determined. Also, single destruction foci are visualized in the bones without a pronounced soft tissue component, without focal accumulation of ^{18}F -FDG, the largest of which is located in the body of the L5 vertebra (arrow), which confirms the presence of multiple myeloma (в)

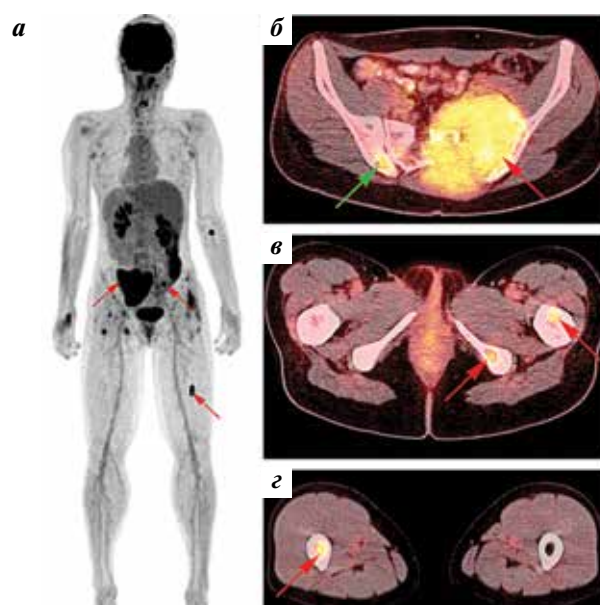


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки М. 42 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б–г — аксиальные реконструкции. Определяется гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в объемном образовании костей таза, отдельных очагах в костях таза и диафизе правой бедренной кости (стрелки) (а). Визуализируются мягкотканное образование с деструкцией крестца и крыла левой подвздошной кости с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 5,88, парамедулярным распространением в окружающие мягкие ткани (красная стрелка), очаги литической деструкции в крыле правой подвздошной кости с SUV_{max} 3,94 (зеленая стрелка) (б), в проксимальном эпифизе левой бедренной кости с SUV_{max} 3,58 и ветви левой седалищной кости с SUV_{max} 2,68 (стрелки) (в), а также очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в костномозговом канале нижней трети диафиза правой бедренной кости до SUV_{max} 4,37 (стрелка) (г)

Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 42-years-old patient M. with multiple myeloma before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б–г — axial reconstruction. Hypermetabolism of ^{18}F -FDG was determined in the tumor mass of the pelvic bones, separate foci in the pelvic bones and the diaphysis of the right femur (arrows) (а). A soft tissue mass with destruction of the sacrum and left iliac wing with a maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of 5.88 and paramedullary expansion into surrounding soft tissues (red arrow), lytic destruction foci in the right iliac wing with SUV_{max} 3.94 (green arrow) (б), in the proximal epiphysis of the left femur with SUV_{max} 3.58 and the branch of the left ischium with SUV_{max} 2.68 (arrows) (в), as well as focal accumulation of ^{18}F -FDG in the medullary canal of the lower third right femur diaphysis up to SUV_{max} 4.37 (arrow) (г) is visualized

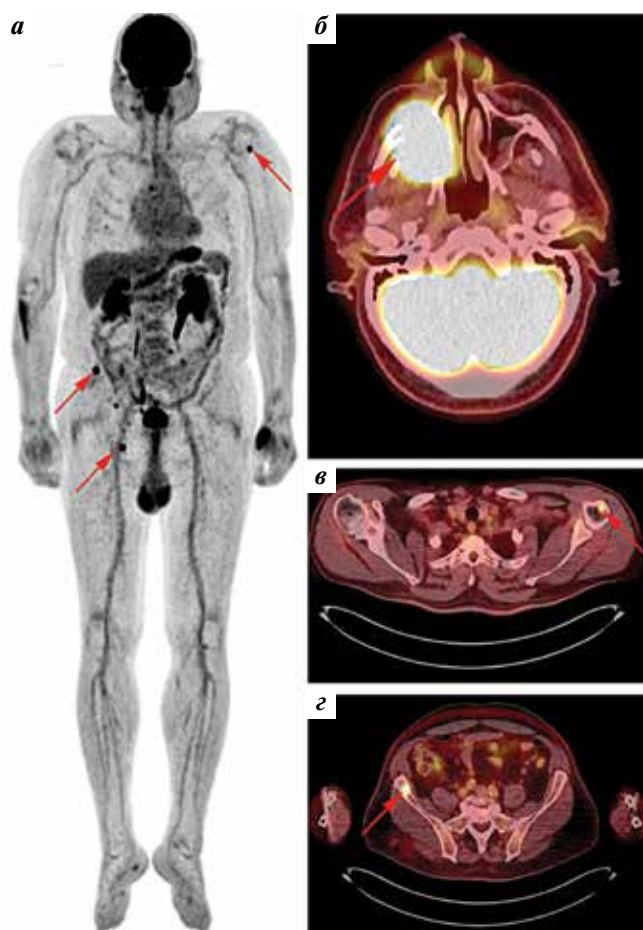


Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента У. 59 лет с бластоидным вариантом плазмоклеточной миеломы до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б—г — аксиальные реконструкции. Определяются множественные очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а). Визуализируются экстрамедуллярное образование правой верхнечелюстной пазухи с распространением мягкотканного компонента в правую орбиту, ячейки решетчатого лабиринта, правую половину полости носа с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 22,90 (стрелка) (б), малый очаг головки левой плечевой кости с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUV_{max} 8,78 (стрелка) (в), очаг в крыле левой подвздошной кости с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUV_{max} 12,66 (стрелка) (г)

Fig. 6. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 59-years-old patient U. with blastoid variant of plasma cell myeloma before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б—г — axial reconstruction. There are multiple foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones (arrows) (а). Extramedullary mass in the right maxillary sinus with expansion of soft tissue component into the right orbit, ethmoid labyrinth cells, the right half of the nasal cavity with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 22.90 (arrow) (б), a small focus in the left humerus head with ^{18}F -FDG uptake up to SUV_{max} 8.78 (arrow) (в), lesion in the left iliac wing with ^{18}F -FDG uptake up to SUV_{max} 12.66 (arrow) (г) is visualized

ткани была предложена широко используемая при лимфопрлиферативных заболеваниях пятибалльная шкала Deauville, основанная на соизмерении накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани, пуле крови на грудной аорте и в паренхиме печени. Однако для внедрения в клиническую практику пятибалльной шкалы Deauville для ММ остается ряд нерешенных

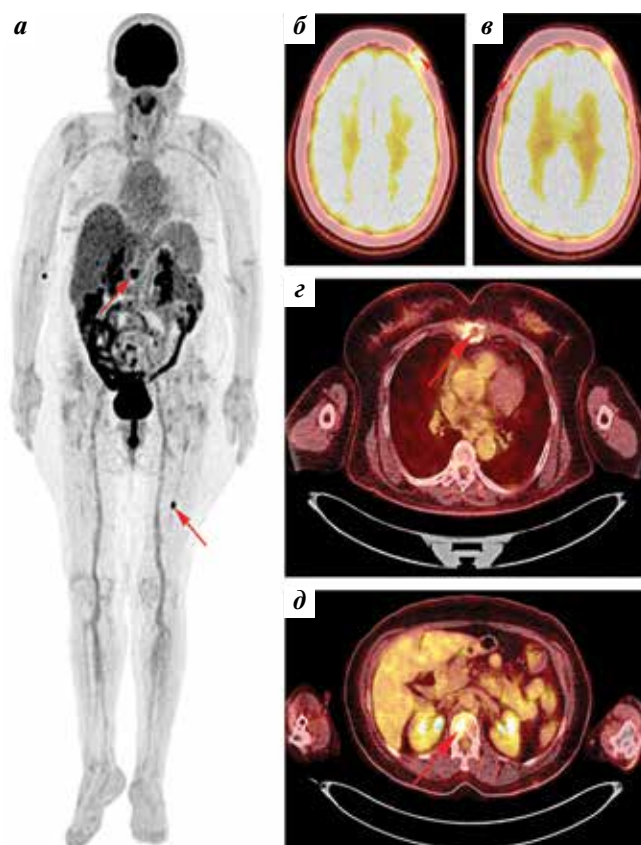


Рис. 7. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки Т. 68 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а — 3D-MIP; б—д — аксиальные реконструкции. Определяются очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в позвонке L1 и диафизе левой бедренной кости (стрелки) (а), очаги литической деструкции в чешуе лобной кости с очаговым накоплением ^{18}F -ФДГ до максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}) 5,71 (стрелка) (б) и без очагового накопления ^{18}F -ФДГ (стрелка) (в), в теле грудины с SUV_{max} 2,96 (стрелка) (г) и в теле позвонка L1 до SUV_{max} 6,79 (стрелка) (д)

Fig. 7. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 68-years-old patient T. with multiple myeloma before antitumor treatment: а — 3D-MIP; б—д — axial reconstruction. Focuses of ^{18}F -FDG hypermetabolism in the L1 vertebra and diaphysis of the left femur (arrows) (а), lytic destruction foci in the scales of the frontal bone with focal ^{18}F -FDG accumulation up to the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 5.71 (arrow) (б) and without focal ^{18}F -FDG accumulation (arrow) (в), in the sternum body with SUV_{max} 2.96 (arrow) (г) and in the L1 vertebral body up to SUV_{max} 6.79 (arrow) (д) is visualized

вопросов, один из которых — определение параметров накопления ^{18}F -ФДГ, характерных для ММ до лечения, в том числе в плане соотношения с накоплением РФП в паренхиме печени. Изучение метаболических характеристик опухолевой ткани при ММ до лечения было целью данного исследования.

В нашем исследовании ретроспективно проанализированы данные ПЭТ/КТ 65 пациентов с гистологически верифицированной ММ или солитарной плазмочитомой. Уровни накопления ^{18}F -ФДГ оценивали по показателю SUV_{max} в наиболее активном опухолевом очаге, соотношение показателя SUV_{max} в нем

и в паренхиме печени, дополнительно оценивали размеры самого активного очага.

По результатам настоящего исследования было определено, что для ММ характерна умеренная и высокая метаболическая активность со средним значением SUV_{max} 9,79 (диапазон значений 1,47–43,78). Между размерами очагов и уровнем накопления ^{18}F -ФДГ существует статистически значимая высокая прямая корреляция. Это может свидетельствовать о том, что размер очага является не единственным фактором для определяемой высокой метаболической активности и на уровень накопления РФП влияют другие причины, например биологическая агрессивность опухолевой ткани. Низкая метаболическая активность определя-

лась в 16 % случаев, умеренная — в 32 % случаев, высокая — в 52 %.

Заключение

Таким образом, в 52 % случаев (при высокой метаболической активности в опухолевой ткани до лечения) пятибалльная шкала Deauville может быть применима для оценки ответа опухолевой ткани при ММ на проведенное лечение, в 16 % случаев (при низкой метаболической активности до лечения) она неприменима, в 32 % случаев (при умеренном накоплении ^{18}F -ФДГ) ее использование может оказаться недостаточно надежным, с необходимостью получения дополнительной информации с помощью других диагностических методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046–60. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
2. Lu Y.Y., Chen J.H., Lin W.Y. et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2012;37(9):833–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31825b2071.
3. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014;25(1):91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
4. Nanni C., Zamagni E. Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography as a Predictor of Prognosis in Multiple Myeloma. *PET Clin* 2019;14(3):383–89. DOI: 10.1016/j.cpet.2019.03.005.
5. Cavo M., Terpos E., Nanni C. et al. Role of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017;18(4):e206–17. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
6. Bailly C., Leforestier R., Jamet B. et al. PET Imaging for initial staging and therapy assessment in multiple myeloma patients. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):445. DOI: 10.3390/ijms18020445.
7. Moreau P., Attal M., Caillot D. et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2911–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975.
8. Aljama M.A., Sidiqi M.H., Buadi F.K. et al. Utility and prognostic value of ^{18}F -FDG positron emission tomography-computed tomography scans in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018;93(12):1518–23. DOI: 10.1002/ajh.25279.
9. Li Q., Ma J., Li H. et al. Correlation between uptake of ^{18}F -FDG during PET/CT and Ki-67 expression in patients newly diagnosed with multiple myeloma having extramedullary involvement. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819849067. DOI: 10.1177/1533033819849067.
10. Susanibar S., Carlton V., Thanendraran S. et al. Comparison of MRD detection by MFC, NGS and PET-CT in patients at different treatment stages for multiple myeloma. *Blood* 2016;128:377.
11. Albano D., Bosio G., Treglia G. et al. ^{18}F -FDG PET/CT in solitary plasmacytoma: metabolic behavior and progression to multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(1):77–84. DOI: 10.1007/s00259-017-3810-5.
12. Rasche L., Angtuaco E., McDonald J.E. et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130(1):30–4. DOI: 10.1182/blood-2017-03-774422.
13. Pawlyn C., Fowkes L., Otero S. et al. Whole-body diffusion weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016;30(6):1446–8. DOI: 10.1038/leu.2015.338.
14. Sachpekidis C., Goldschmidt H., Kopka K. et al. Assessment of glucose metabolism and cellular proliferation in multiple myeloma: a first report on combined ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT imaging. *EJNMMI Res* 2018;8(1):28. DOI: 10.1186/s13550-018-0383-7.
15. Mesguich C., Fardaneh R., Tanenbaum L. et al. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014;83(12):2203–23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.09.012.
16. Li Y., Liu J., Huang B. et al. Application of PET/CT in treatment response evaluation and recurrence prediction in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(15):25637–49. DOI: 10.18632/oncotarget.11418.
17. Nanni C., Zamagni E., Versari A. et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):414–21. DOI: 10.1007/s00259-015-3200-9.
18. Zamagni E., Nanni C., Dozza L. et al. Standardization of ^{18}F -FDG PET/CT according to Deauville criteria for MRD evaluation in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients: joined analysis of two prospective randomized phase III trials. *Blood* 2018;32(1):257.

Вклад авторов

А.С. Субботин: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования;
А.И. Пронин: обзор литературы, проведение исследования;
А.А. Одзарова: обзор литературы, проведение исследования, работа с изображениями для статьи;
М.А. Комарова: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

A.S. Subbotin: reviewing of publications, study design development, conducting research;
A.I. Pronin: reviewing of publications, conducting research;
A.A. Odzharova: reviewing of publications, conducting research, work with images for the article;
M.A. Komarova: conducting research, statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Субботин / A.S. Subbotin: <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-50-57



Плазмоклеточные опухоли головы и шеи. Анализ сложностей диагностики по данным литературы и собственным результатам

Ф.Ш. Камолова¹, Л.Ю. Гривцова², С.М. Самборский², В.Б. Ларионова¹, Ю.Е. Рябухина³,
П.А. Зейналова³, А.М. Мудунов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Фазилятхон Шарабиддиновна Камолова fazilatdr@yandex.ru

Введение. Экстремедуллярная плазмочитома (ЭП) мягких тканей, которая в большинстве случаев поражает органы головы и шеи, является достаточно редкой злокачественной опухолью. Консенсусные подходы к диагностике и лечению ЭП отсутствуют. Достаточно сложно дифференцировать ЭП и другие типы неходжкинских лимфом. Есть сложности и при дифференциальной диагностике ЭП и карцином в области головы и шеи. С учетом редкой встречаемости данной нозологической формы частота диагностических ошибок достаточно высока, что диктует необходимость тщательного описания каждого случая ЭП головы и шеи.

Цель исследования — анализ сложностей и причин ошибочной трактовки данных диагностических исследований и тактики при ЭП области головы и шеи.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и морфоиммунологические данные 97 первичных пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами области головы и шеи.

Результаты. В нашей выборке выявлено 2 случая опухоли плазмоклеточной природы (2 % среди всех В-клеточных неходжкинских лимфом). В первом случае процесс поража л нос и клинически проявился носовыми кровотечениями. Во втором случае было поражение дна полости рта с образованием язвенного дефекта.

В первом клиническом наблюдении при постановке диагноза иммуногистохимическое исследование выполнялось на фоне проведенного химиолучевого лечения, что искажало иммунофенотип опухоли.

Во втором случае с достаточно распространенным процессом в области гайморовых пазух было проведено полное и очень детальное иммуногистохимическое исследование, однако данные не позволили сформулировать диагноз однозначно.

Сложности, возможно, возникли при трактовке экспрессии основного маркера клеток плазмочитарной линии CD38 и из-за нетипичной морфологии.

Заключение. Описанные диагностические ситуации диктуют необходимость комплексного алгоритма при диагностике опухолей головы и шеи. Целесообразно выполнение широкого морфоиммунофенотипического исследования субстрата опухоли (иммуногистохимия, иммуноцитология, проточная цитометрия и др.), при подозрении на опухоль плазмоклеточной природы показано морфоиммунологическое исследование костного мозга.

Ключевые слова: экстремедуллярная плазмочитома, опухоль головы и шеи, иммуногистохимия, диагностика, внекостная плазмочитома, иммунофенотип, плазмоклеточная опухоль

Для цитирования: Камолова Ф.Ш., Зейналова П.А., Гривцова Л.Ю. и др. Плазмоклеточные опухоли головы и шеи. Анализ сложностей диагностики по данным литературы и собственным результатам. Онкогематология 2021;16(3):50–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-50-57.

Plasma cell tumors of the head and neck. Analysis of diagnostic difficulties based on literature and own data

F.Sh. Kamolova¹, L. Yu. Grivtsova², S.M. Samborskiy², V.B. Larionova¹, Yu.E. Ryabukhina³, P.A. Zeynalova³, A.M. Mudunov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Fazilatkhon Sharabiddinovna Kamolova fazilatdr@yandex.ru

Background. Extramedullary plasmacytoma (EP) of soft tissues, which in most cases affects the organs of the head and neck region, is a relatively rare malignant tumor. Until now, there are no consensus approaches to the diagnosis and treatment of EP. Differentiating EP from other types of non-Hodgkin's lymphomas is difficult. There are difficulties in the differential diagnosis of EP and carcinomas in the head and neck region. Given the rare occurrence of this nosological form, the frequency of diagnostic errors is quite high, which dictates the need for a thorough description of each head and neck EP case.

Objective of the study: analysis of possible difficulties and reasons for incorrect interpretation of diagnostic data, and treatment for head and neck EP.

Materials and methods. Clinical and morphoimmunological data of 97 primary patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas (B-NHLs) of the head-neck region were analyzed.

Results. In our cohort we identified 2 tumor cases of a plasma cell nature, which amounted to 2 % among all B-NHLs. In one case, the process was located in the nasal cavity and clinically manifested itself with nosebleeds. The second case is a lesion of the mouth floor, primarily with the ulcer formation.

In the first cases, at diagnosis, the immunohistochemistry (IHC) test was performed after patient's chemotherapy and radiation treatment, which distorted the tumor immunophenotype.

In the second cases with extensive process in maxillary sinuses, a complete and very detailed IHC test was carried out; however the data did not allow for a definitive diagnosis.

Difficulties apparently arose in the interpretation of CD38 expression – main marker of plasmacytic line cells, as well as due to the unusual morphology.

Conclusion. The described diagnostic situations dictate the need for a comprehensive algorithm in the diagnosis of head and neck tumors. It is advisable to perform an extended morpho-immunophenotypic study of the tumor (IHC, immunocytology, flow cytometry, etc.), if a tumor of a plasma cell nature is suspected, a morpho-immunological study of the bone marrow is indicated.

Key words: extramedullary plasmacytoma, head and neck tumors, immunohistochemistry, diagnostics, extraosseous plasmacytoma, immunophenotype, plasma cell tumor

For citation: Kamolova F.Sh., Grivtsova L.Yu., Samborskiy S.M. et al. Plasma cell tumors of the head and neck. Analysis of diagnostic difficulties based on literature and own data. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):50–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-50-57.

Введение

Плазмоклеточные опухоли — достаточно гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний лимфоидной и кроветворной тканей, в основе патогенеза которых лежит нарушение на уровне последнего этапа дифференцировки В-клеток, т.е. на уровне плазматических клеток. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. в раздел плазмоклеточных опухолей включены моноклональные гаммапатии не-IgM типа неясного генеза, плазмоклеточная миелома (в том числе несекретирующая миелома, вялотекущая форма, и плазмобластный лейкоз), плазмоцитома (костная и экстракостальная формы), первичный амилоидоз, болезнь легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов, плазмоклеточные дискразии, ассоциированные с паранеопластическим синдромом [1].

Плазмоклеточная миелома — системный процесс, обусловленный накоплением патологических плазмочитов в костном мозге. Это приводит к подавлению костномозгового кроветворения и опосредует все последующие клинические проявления (деструкция костной ткани, системные нарушения метаболизма) [2]. Менее чем в 5 % случаев заболевание проявляется локализованным поражением одного костного участка и определяется как солитарная экстрамедуллярная костная плазмоцитома. Еще более редко с учетом

функциональных особенностей плазматических клеток возможно накопление патологического клона в мягких тканях. В этом случае болезнь классифицируется как экстрамедуллярная внекостная плазмоцитома (ЭП). По данным зарубежных исследований, 80–90 % ЭП определяются в области головы и шеи, и их доля в структуре злокачественных новообразований головы и шеи составляет около 1 % [4–7].

Наиболее частые локализации ЭП — полость рта и носа, глотка, придаточные пазухи и гортань [8]. ЭП в области головы и шеи редко бывают положительными на вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), несмотря на то что подслизистая лимфоидная ткань носоглотки или околоносовых пазух — область, часто поражаемая опухолями, ассоциированными с ВЭБ, и большинство карцином носоглотки являются ВЭБ⁺-опухолями. Описаны лишь единичные случаи ВЭБ⁺ ЭП [9].

Основные симптомы ЭП обусловлены местной инвазией опухолевой массы в прилежащие структуры и зависят от места локализации опухоли. Отмечено, что мужчины страдают ЭП в 2 раза чаще, чем женщины, а возрастной пик заболеваемости приходится на 60 лет.

К сожалению, до настоящего момента нет консенсусных подходов к диагностике и лечению ЭП в силу достаточно редкой встречаемости заболевания.

С диагностической точки зрения достаточно сложно дифференцировать солитарную плазмочитому и другие типы неходжкинских лимфом (например, лимфоцитарная лимфома или лимфома маргинальной зоны с плазмочитарной дифференцировкой или даже В-крупноклеточная лимфома). Также сложности могут возникать при дифференциальной диагностике ЭП и карцином данной локализации.

Еще более редкой ситуацией является сочетание 2 процессов, однако надо отметить, что в таком случае требуется очень четкая верификация, подтверждающая факт сосуществования лимфомы и рака.

Цель исследования — проанализировать возможные сложности диагностики и причины ошибочной трактовки данных при экстаемдуллярных плазмочитомах головы и шеи.

Материалы исследования

Проведено ретро-проспективное исследование, в которое были включены 97 первичных пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами области головы и шеи. Больные наблюдались и получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 г. по настоящее время.

В данной выборке пациентов незначительно преобладали женщины — 59 женщин и 38 мужчин. Средний возраст пациентов варьировал от 21 до 74 лет и составил $52,8 \pm 15,0$ года.

Морфологическое исследование проводили всем пациентам. Гистологическое изучение материала и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли в соответствии с международной классификацией опухолей лимфоидной и кроветворной системы Всемирной организации здравоохранения 2017 г. Диагностический материал получали путем открытой биопсии у 60,3 % пациентов, при хирургической операции — у 23,6 %, эндоскопическом исследовании — у 20,6 %, путем кор-биопсии — у 6,3 %, трепанобиопсии — у 7,5 %, однако у 10,3 % пациентов биопсия была выполнена повторно из-за малого количества материала. Для установления варианта лимфомы всем пациентам проводили ИГХ-исследование биопсийного материала.

Для оценки распространенности процесса всем пациентам выполняли пункцию костного мозга. Поражение костного мозга по данным трепанобиопсии выявлено у 36 (37,1 %) из 97 пациентов (рис. 1).

Клеточный состав костного мозга (миелограмма) изучен у 46 (47,4 %) пациентов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica v.10.

Результаты

В соответствии с гистологическим подтипом среди В-клеточных лимфом в нашей выборке больных преобладала диффузная В-крупноклеточная лимфома (рис. 2).

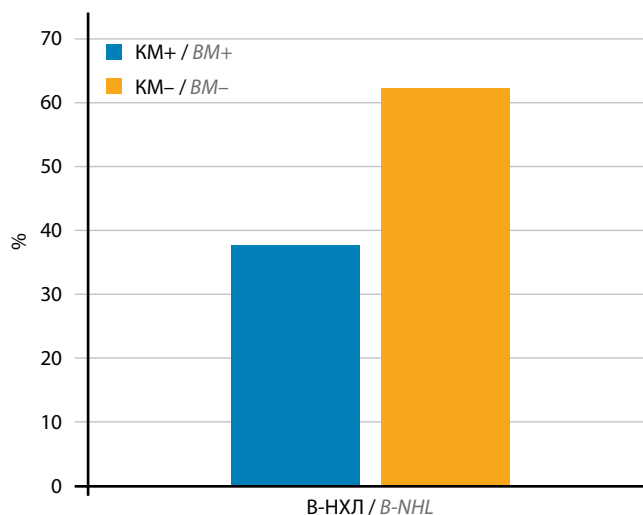


Рис. 1. Частота поражения костного мозга (КМ) при В-клеточных неходжкинских лимфомах (В-НХЛ) по данным трепанобиопсии
Fig. 1. Frequency of bone marrow (BM) involvement in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) according to trepanobiopsy data

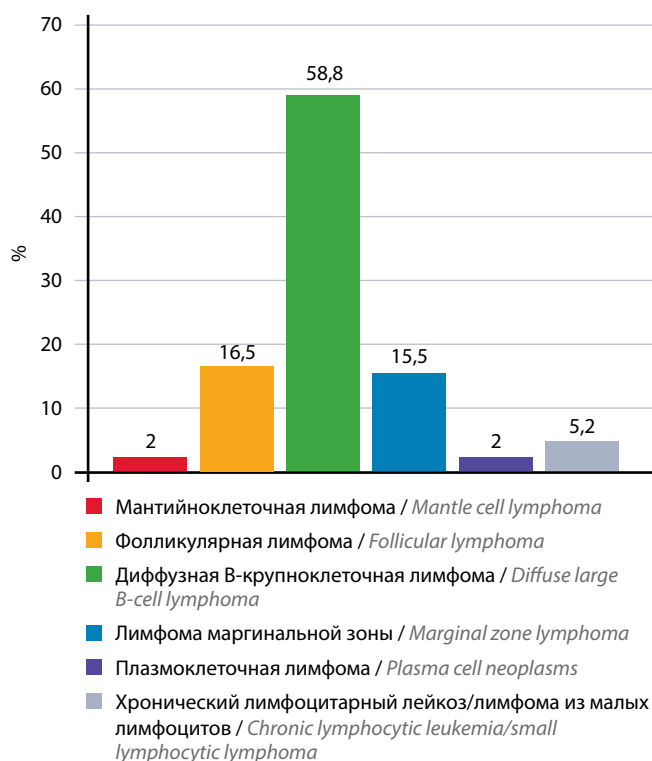


Рис. 2. Структура В-клеточных лимфом области головы и шеи
Fig. 2. Structure of head and neck B-cell lymphomas

Наиболее часто в случае В-клеточных неходжкинских лимфом опухолевый процесс поражал лимфатические узлы, практически с одинаковой частотой затрагивал большие слюнные железы и ротоглотку, в 9,2 % случаев выявлено поражение лимфомой щитовидной железы, в 11,2 % — орбиты, в 5 % случаев — верхней челюсти. Поражение полости носа и прилежающих пазух имели 2 пациента (рис. 3).

В нашей выборке пациентов с В-клеточными лимфомами в области головы и шеи выявлено 2 случая



Рис. 3. Локализация В-клеточной неходжкинской лимфомы в области головы и шеи
Fig. 3. Localization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck area

опухоли плазмноклеточной природы, подтвержденной данными дальнейшего ИГХ-исследования, что составило 2 % всех В-клеточных неходжкинских лимфом. В обоих случаях это были лица мужского пола. С учетом редкости таких наблюдений мы сочли необходимым описать оба клинических случая более подробно.

Клинический случай 1

У пациента П., 43 лет, первично был обнаружен язвенный дефект в передних отделах полости рта. Спустя год после безуспешного симптоматического лечения была выполнена биопсия и на основании данных морфологического исследования поставлен диагноз «плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта T3N1M0». По месту жительства больному проведено химиолучевое лечение (суммарная очаговая доза 38 Гр с включением эрбитукса). Зафиксирована стабилизация процесса. В связи с наличием остаточной опухоли пациент направлен на хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При обследовании и пересмотре гистологических препаратов (без ИГХ-исследования) диагноз «высокодифференцированный плоскоклеточный рак» был подтвержден. Согласно клиническим рекомендациям по лечению плоскоклеточного рака головы и шеи пациент был госпитализирован для хирургического лечения.

При обследовании справа на границе средней и нижней трети шеи пальпируется узел размером до 4,0 см плотной консистенции, смещаемый, безболезненный. На шее слева лимфатические узлы не пальпируются. В полости рта, в передних отделах, определяется опухолевый инфильтрат размером 4,5 × 3,0 см плотной консистенции, интимно прилежащий к нижней челюсти на протяжении от 2-го моляра справа до зуба 3 слева, с вовлечением в процесс нижней поверхности языка.

По данным инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование шеи) на шее справа выявлено несколько узлов размерами от 0,9 × 1,2 до 2,0 × 1,5 см. Наиболее крупный узел сдавливает яремную вену, интимно прилежит к последней, без признаков прорастания. Слева без особенностей. По данным рентгенографии явных очагов и инфильтративных изменений не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии головы в правых отделах полости рта и передних отделах слева определяется опухоль размером 5,5 × 3,7 см, слева опухоль доходит до уровня 1-го моляра. Опухоль тесно прилежит к нижней поверхности языка без четкой границы между ними, поражение практически тотальное. В мягких тканях шеи справа определяются увеличенные лимфатические узлы, в средней трети — наибольшие (4,2 × 3,8 см), в надключичной области — размером от 1 до 1,5 см. В средостении определяется единственный паратрахеальный узел размером до 1,2 см.

По данным гастроскопии специфического поражения желудка не выявлено.

Пациенту были выполнены операция Крайла справа, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева, сегментарная резекция нижней челюсти, тканей дна полости рта, субтотальная резекция языка с пластикой дефекта малоберцовым трансплантатом на микрососудистых анастомозах, трахеостомия. Однако по данным гистологического исследования операционного материала диагноз плоскоклеточного рака не подтвердился.

В первичном очаге и лимфатических узлах шеи определяется злокачественная круглоклеточная опухоль, которую трудно дифференцировать между крупноклеточной лимфомой и недифференцированным раком. Материал был направлен на ИГХ-исследование.

В послеоперационном периоде в проекции правой ключицы, в мягких тканях, выявлено образование, при

цитологическом исследовании пунктата обнаруженные клетки соответствуют злокачественному новообразованию (лимфома?).

С учетом прогрессирования было принято решение о начале лекарственного лечения, не дожидаясь результатов ИГХ-исследования. Пациент консультирован онкогематологом, рекомендована схема СНОР-21. После проведенной химиотерапии отмечена незначительная положительная динамика.

Результаты ИГХ-исследования с применением расширенной панели антител показали, что опухолевые клетки экспрессируют CD45, Vs38с, часть клеток ко-экспрессирует CD30 (слабоположительны). При реакции с Ki-67 положительны около 40 % опухолевых клеток, опухолевые клетки не экспрессируют melan A, рапСК, CD20, CD3, CD79а, MUM1, ALK, IgG, CD138 и легкие цепи иммуноглобулинов. Таким образом, картина более всего соответствует плазмноклеточной опухоли (обращает на себя внимание отсутствие ряда плазмноклеточных маркеров, таких как CD79а, MUM1, ALK, CD138, легкие цепи Igκ и Igλ).

С учетом данных ИГХ-исследования пациент был переведен на специфическую терапию плазмноклеточных опухолей. Достигнута частичная ремиссия.

Клинический случай 2

Пациент Г., 68 лет, обратился к отоларингологу по месту жительства с жалобами на носовые кровотечения. Больной был направлен к стоматологу, проведена симптоматическая терапия. Через 3 мес появилась распирающая боль в верхней челюсти справа, проводилась симптоматическая терапия. Через 1 мес (!) пациент был направлен на консультацию в Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. При компьютерной томографии заподозрено новообразование верхней челюсти справа. Пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для консультации.

Проведен пересмотр предоставленных снимков компьютерной томографии лицевого скелета от 14.04.2020, выявлена опухоль правой гайморовой пазухи. Данные ларингоскопии: в полости носа справа просвет среднего и верхнего носовых ходов (в средней трети) сужен на 1/2 за счет экзофитной опухоли розового цвета с бугристой поверхностью, легко кровоточащей при контакте. Заключение: опухоль правой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в правую половину полости носа. Рекомендовано хирургическое вмешательство в объеме биопсии опухоли в целях верификации диагноза.

Данные непрямой риноскопии: правый носовой ход сужен за счет прободения медиальной стенки гайморовой пазухи, множественные серозно-геморрагические корки. При пальпации шеи с двух сторон увеличенные лимфатические узлы не определяются. Было запрошено второе мнение по представленным снимкам компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии, получено подробное описание (рис. 4).

При исследовании мягких тканей органов шеи патологических изменений не выявлено, слюнные железы (поднижнечелюстные и околоушные) с обеих сторон не увеличены, без признаков объемных изменений. Увеличенных лимфатических узлов в мягких тканях шеи не обнаружено.

Данные ультразвукового исследования: печень не увеличена, косой вертикальный размер правой доли 14,0 см, в области ворот печени лимфатические узлы не определяются. Желчный пузырь не увеличен, стенки не утолщены, конкрементов нет. Общий желчный проток не расширен, диаметр 0,7 см.

В подчелюстных областях определяются гиперплазированные лимфатические узлы размером до 1,6 × 1,0 см, в подбородочных и шейных областях с двух сторон увеличенные лимфатические узлы не выявлены.

Больному была выполнена диагностическая операция в объеме биопсии опухоли правой верхнечелюстной пазухи. По данным гистологического исследования фрагменты стенки гайморовой пазухи с обширными разрастаниями злокачественной эпителиоидно-клеточной опухоли солидного строения с крупными очагами некроза и высокой митотической активностью (для уточнения линии дифференцировки необходимо иммунофенотипирование) (рис. 5). Опухоль распространяется по межбалочным пространствам кости. Заключение: код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, онкология: 8000/3. Новообразование, злокачественное. Выполнено ИГХ-исследование с применением широкой панели моноклональных антител и установлено, что опухолевые клетки экспрессируют CD138, ЕМА, CD56. Индекс пролиферации Ki-67 — 99 %, реакции с остальными маркерами отрицательные.

Пациенту было проведено дополнительное ИГХ-исследование с антителами, результаты которого показали, что опухолевые клетки экспрессируют CD79а, MUM1, с-тус. С остальными антителами реакции отрицательные.

Подобная морфоиммуногистохимическая картина может встречаться в случае:

- плазмобластной лимфомы (при наличии иммунодефицита и обнаружении ВЭБ);
- бластоидного варианта плазмноклеточной миеломы (при соответствующем поражении костной ткани);
- экстраоссальной плазмцитомы с плазмобластной трансформацией.

Для окончательного установления диагноза необходимы клинические корреляции. По совокупным клиническим данным диагноз был расценен как экстраоссальная плазмцитомы. Пациенту были проведены 6 курсов полихимиотерапии и лучевое лечение с положительным эффектом.

Обсуждение

Экстрамедуллярные плазмцитомы представляют собой одиночное поражение плазмноклеточной природы без клинических, гистологических или рентгенологических признаков диссеминации процесса, т. е. без признаков плазмноклеточной миеломы.

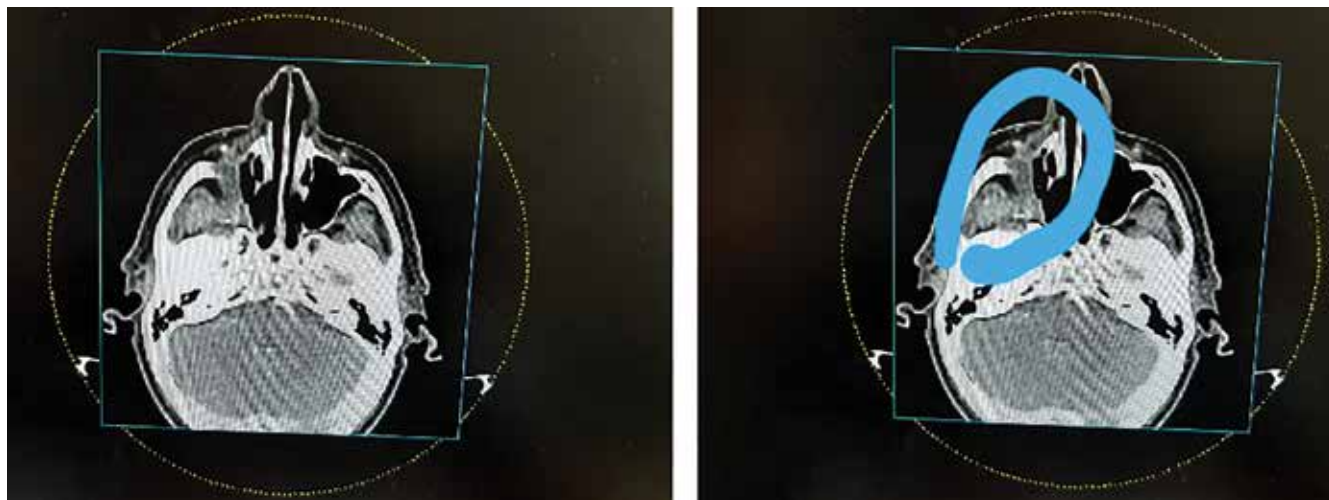


Рис. 4. Представленная компьютерная томограмма лицевого скелета от 14.04.2020. В правой гайморовой пазухе определяется опухоль мягкой тканевой структуры с неровным, нечетким контуром, размером до $3,7 \times 2,8 \times 3,5$ см. Опухоль затрагивает все стенки гайморовой пазухи: разрушая медиальную стенку пазухи, опухоль незначительно распространяется в полость носа; разрушая верхнемедиальную стенку пазухи, опухоль распространяется в нижние клетки правой половины решетчатого лабиринта; разрушая верхнюю стенку пазухи (которая является нижней стенкой правой орбиты), опухоль распространяется в полость глазницы на 0,4 см (без признаков инфильтрации нижней прямой глазодвигательной мышцы); незначительно разрушает заднелатеральную стенку пазухи, распространения опухоли в крылонёбную и подвисочную ямки не выявлено. В лобной пазухе, в ячейках решетчатого лабиринта определяется застойное содержимое, также отмечается утолщение слизистой оболочки основной и левой гайморовой пазухи до 0,8 см. Ячейки сосцевидных отростков височных костей воздушны. Деструкции других костей лицевого скелета на исследуемом уровне не обнаружено. Область левой орбиты без особенностей. Видимых патологических изменений в веществе головного мозга (полушариях, подкорковых ядрах, структурах ствола мозга и мозжечке), отделах, вошедших в зону исследования, по данным нативного исследования не обнаружено. Краниовертебральный переход без особенностей. Деструктивных изменений костей основания черепа не определяется. Опухоль правой гайморовой пазухи указанной распространенности

Fig. 4. Computed tomography of the facial skeleton from 04.14.2020. In the right maxillary sinus, a tumor of a soft tissue structure is determined, with uneven, fuzzy contours, up to $3.7 \times 2.8 \times 3.5$ cm in size. The tumor affects all walls of the maxillary sinus: destroying the medial wall of the sinus, the tumor slightly spreads into the nasal cavity; destroying the upper medial wall of the sinus, the tumor spreads to the lower cells of the right half of the ethmoid labyrinth; destroying the upper wall of the sinus (which is the lower wall of the right orbit), the tumor spreads into the orbital cavity by 0.4 cm (without signs of infiltration of the lower rectus oculomotor muscle); slightly destroys the posterolateral wall of the sinus. The tumor does not spread to the pterygopalatine and infratemporal fossa. In the frontal sinus, in the ethmoid labyrinth cells, stagnant contents are determined; thickening of the mucous membrane of the main and left maxillary sinuses up to 0.8 cm is also noted. The cells of the mastoid processes of the temporal bones are airy. Destruction of other bones of the facial skeleton was not found at the studied level. The left orbit is normal. No visible pathological changes in the brain (hemispheres, subcortical nuclei, structures of the brainstem and cerebellum), sections included in the study area, were found according to the data of the native study. The craniovertebral junction was unremarkable. Destructive lesions in the bones of the skull base are not determined. Right maxillary sinus tumor of the specified extent

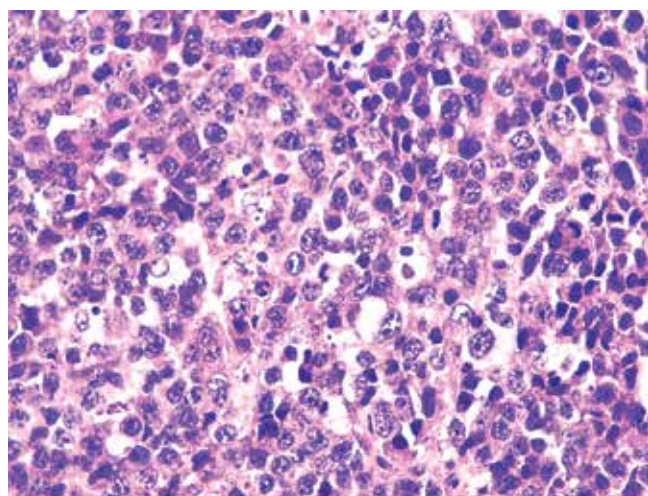


Рис. 5. Гистологическая картина опухоли ($\times 400$). Фрагменты стенки гайморовой пазухи с обширными разрастаниями злокачественной эпителиоидно-клеточной опухоли солидного строения с крупными очагами некроза и высокой митотической активностью

Fig. 5. Histology of the tumor ($\times 400$). Fragments of the maxillary sinus wall with extensive growths of a malignant epithelioid cell tumor of solid structure, with large foci of necrosis and high mitotic activity

Это достаточно редкое заболевание, к настоящему моменту начиная с 1905 г. (первое упоминание ЭП) описано не более 30 клинических наблюдений. Среди ЭП наиболее часто встречаются солитарные костные плазмоцитомы, частота которых примерно на 40 % выше, чем частота ЭП мягких тканей [10].

Одиночные плазмоцитомы мягких тканей часто остаются локализованными и имеют лучший прогноз по сравнению с одиночными костными ЭП. Это может быть изолированное заболевание, но вместе с тем и первое проявление плазмноклеточной миеломы. Считается, что от 11 до 30 % случаев ЭП может прогрессировать до плазмноклеточной миеломы в течение 10 лет [11]. Так, описан первый случай ЭП, поражающей области носа и околоносовых пазух, с присутствием остеолитического поражения шейных позвонков, ключицы и черепа на момент постановки диагноза [12]. Соответственно, при подозрении, выявлении и подтверждении ЭП необходимы четкая визуализация опухоли и детальные лабораторные исследования для подтверждения или исключения диагноза плазмноклеточной миеломы. В клиническом случае, описанном выше,

точный диагноз был получен только на основании данных биопсии из полости носа, в то время как биопсия из шейных позвонков оказалась неинформативной. Следует отметить, что в этом клиническом наблюдении отсутствуют данные относительно поражения костного мозга, что является важным диагностическим критерием при плазмноклеточной миеломе [1].

Точная этиология ЭП неизвестна, предположительно одной из причин может быть хроническая стимуляция слизистой оболочки верхних дыхательных путей ингаляционными раздражителями или вирусной инфекцией [13]. Наиболее распространенные локализации ЭП мягких тканей — голова, шея (примерно 90 %) и особенно верхние дыхательные пути (полость носа, пазухи, носоглотка и гортань), за которыми следует желудочно-кишечный тракт [14, 15].

В представленном клиническом случае 2 процесс также располагался в полости носа и проявился с носовых кровотечений. В клиническом случае 1 было поражение дна полости рта, первично с образованием язвенного дефекта.

Согласно данным американских регистров средний возраст при диагностике одиночной ЭП составляет 55–60 лет и значительно ниже у пациентов с множественной миеломой, в то время как соотношение мужчин и женщин варьирует от 1,2:1 до 2:1 [16].

Первичными клиническими признаками назальных ЭП обычно являются заложенность носа, носовое кровотечение, прогрессирующая одышка и местная боль. Редкость этой опухоли, сопровождающейся длительными неспецифическими клиническими проявлениями, представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему для любого отоларинголога. Примером этому служат наши клинические наблюдения, в которых с момента появления первых симптомов до постановки точного диагноза в 1-м случае прошло более 1 года, во 2-м — 4 мес.

В целом диагноzполагающим при ЭП является ИГХ-исследование биопсийного материала опухоли. В клиническом наблюдении 1 сложностью стало то, что ИГХ-исследование выполнялось на фоне проведенного пациенту химиолучевого лечения, что, несомненно, исказило иммунофенотипическую картину опухоли. Именно достаточно серьезным предшествующим лечением можно объяснить отсутствие экспрес-

сии ряда диагностических маркеров. Также следует отметить, что неверный диагноз «плоскоклеточный рак» был поставлен только на основании гистологических данных, без оценки иммунофенотипа.

В клиническом случае 2 с достаточно распространенным процессом в области гайморовых пазух было проведено полное и очень детальное ИГХ-исследование, однако данные морфоиммуногистохимического исследования не позволили сформулировать диагноз однозначно, несмотря на достаточно типичный для плазмноклеточных опухолей иммунофенотип (в первую очередь положительная реакция на синдекан 1 и CD56). Сложности возникли, возможно, в трактовке экспрессии основного маркера клеток плазмочитарной линии дифференцировки CD38, а также из-за нетипичной морфологии. В такой ситуации, возможно, необходимо дополнительно применять другие диагностические методы иммунофенотипирования. Так, описан случай диагностики плазмноклеточной опухоли головы и шеи с применением иммунофенотипирования опухолевой ткани методом проточной цитометрии [17]. Особенно полезным, по мнению авторов, этот дополнительный метод диагностики будет в случае, когда ИГХ-данные не позволяют однозначно дифференцировать плазмноклеточную дискразию и В-клеточную неходжкинскую лимфому.

Заключение

Описанные нами случаи отчетливо указывают на необходимость комплексного расширенного алгоритма при диагностике опухолей головы и шеи. Наряду с инструментальными методами исследования, позволяющими визуализировать опухоль и оценить распространенность процесса, необходимо выполнение подробного иммунофенотипического исследования субстрата опухоли с привлечением нескольких методов (ИГХ, иммуноцитология, иммунофенотипирование, метод проточной цитометрии). В случае подозрения на опухоль плазмноклеточной природы в соответствии с рекомендованными стандартами необходимо детальное морфоиммунологическое исследование клеток костного мозга, что даст представление об истинной распространенности процесса и поможет правильно сформулировать диагноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017. 439 p.
2. Van de Donk N., Pawlyn C., Yong K.L. Multiple myeloma. *Lancet* 2021;397(10272):420–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
3. Pichi B., Terenzi V., Covello R. et al. Cricoid-based extramedullary plasmocytoma. *J Craniofac Surg* 2011;22(6):2361–3. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318231e56d.
4. Han Y.J., Park S.J., Park M.I. et al. Solitary extramedullary plasmacytoma in the gastrointestinal tract: report of two cases and review of literature. *Korean J Gastroenterol* 2014;63(5):316–20. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.5.316.
5. Khaliq W., Uzoaru I., Konchanin R.P. et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the bladder: a case report and literature. *Oncology (Williston Park)* 2010;24(9):832–5.
6. Wu W., Pasch W., Zhao X., Rezk S.A. Extraosseous plasmacytoma

- with an aggressive course occurring solely in the CNS. *Neuropathology* 2013;33(3):320–3.
DOI: 10.1111/j.1440-1789.2012.01352.x.
7. Hassan M.J., Khans S., Pujani M. et al. Extramedullary plasmacytoma of the thyroid: report of a rare case. *Blood Res* 2014;49(4):280–3.
DOI: 10.5045/br.2014.49.4.280.
 8. Mitchell H.K., Garas G., Mazarakis N., McGlashan J. Extramedullary relapse of multiple myeloma in the thyroid cartilage. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013200689.
DOI: 10.1136/bcr-2013-200689.
 9. Loghavi S., Khourey J.D., Medeiros L.J. Epstein–Barr virus-positive plasmacytoma in immunocompetent patients. *Histopathology* 2015;67(2):225–34.
DOI: 10.1111/his.12640.
 10. Dore G.M., Landgren O., McGlynn K.A. et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004. *Br J Haematol* 2009;144(1):86–94.
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x.
 11. Marotta S., Di Micco P. Solitary plasmacytoma of the jaw. *J Blood Med* 2010;2010(1):33–6.
DOI: 10.2147/JBM.S8385.
 12. Pantazidou G., Papaioannou I., Karagkouni E. et al. Sinonasal extramedullary plasmacytoma with rare osteolytic lesions. *Ceasur* 2021;13(3):e14220. DOI: 10.7759/cureus.14220.
 13. Chang Y.L., Chen P.Y., Hung S.H. Extramedullary plasmacytoma of the nasopharynx: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014;7(2):458–60.
DOI: 10.3892/ol.2013.1712.
 14. Soutar R., Lucraft H., Jackson G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol* 2004;16(6):405–13.
DOI: 10.1016/j.clon.2004.02.007.
 15. Susnerwala S.S., Shanks J.H., Banerjee S.S. et al. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases. *Br J Cancer* 1997;75(6):921–7.
DOI: 10.1038/bjc.1997.162.
 16. Thumallapally N., Meshref A., Mousa M., Terjanian T. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer* 2017;17(1):13.
DOI: 10.1186/s12885-016-3015-5.
 17. Loucari C.C., Foukas P.G., Spathis A. et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the nasopharynx: the role of flow cytometry. *Oral Oncol* 2021;118:105351.
DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105351.

Вклад авторов

Ф.Ш. Камолова: сбор и анализ данных;
Л.Ю. Гривцова: анализ публикаций по теме статьи, разработка концепции и дизайна, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательная редакторская правка;
С.М. Самборский: статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи;
В.Б. Ларионова: редакторская правка;
Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, окончательное одобрение рукописи;
А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, получение данных для анализа, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

F.Sh. Kamolova: data collection and analysis;
L.Yu. Grivtsova: review of publications on the article topic, concept and design development, analysis of the obtained data, article writing, scientific article editing, final approval of the article;
S.M. Samborskiy: statistical analysis, review of publications on the article topic;
V.B. Larionova: article editing;
Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures;
P.A. Zeinalova: design development, scientific supervision of research, final approval of the article;
A.M. Mudunov: design development, scientific supervision of research, obtaining data for analysis, scientific article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>
Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
С.М. Самборский / S.M. Samborskiy: <https://orcid.org/0000-0003-3095-4158>
В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.06.2021. **Принята к публикации:** 06.08.2021.

Article submitted: 02.06.2021. **Accepted for publication:** 06.08.2021.

Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы)

С.В. Семочкин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин s.semochkin@gmail.com

В большинстве работ по рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе под термином двойной рефрактерности подразумевают утрату ответа на терапию леналидомидом и ингибиторами протеасомы. Прогноз в случае двойной рефрактерности неблагоприятный. Обычно это тяжело предлеченные больные с накопленной медикаментозной токсичностью после 2 и более линий терапии, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированными сопутствующими заболеваниями. Частичным решением проблемы стало применение новых препаратов, продемонстрировавших активность у этой категории пациентов в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном.

Цель настоящего обзора заключалась в том, чтобы представить критический анализ недавних клинических исследований, касающихся данного вопроса. В соответствии с недавними рекомендациями Европейской гематологической ассоциации и Европейского общества медицинской онкологии (EHA-ESMO) 2021 г. по диагностике и лечению множественной миеломы для пациентов с двойной рефрактерностью следует рассматривать тройные комбинации с включением моноклональных антител (элотузумаб (Elo), изатуксимаб (Isa), даратумумаб (Dara)), дексаметазона и помалидомида (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) либо карфилзомиба (Isa-Kd, Dara-Kd). В России по состоянию на март 2021 г. были зарегистрированы 2 первые схемы (Elo-Pd, Isa-Pd). Комбинация Elo-Pd изучена в рандомизированном открытом исследовании II фазы ELOQUENT-3 (Elo-Pd против Pd; $n = 177$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd (отношение рисков 0,54; 95 % доверительный интервал 0,34–0,86; $p = 0,008$). Преимущество прослеживалось во всех подгруппах, включая пациентов с двойной рефрактерностью, цитогенетическими аберрациями высокого риска del17p, t(4;14), t(14;16) и повышением активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови. Триплет Isa-Pd был одобрен по результатам проспективного исследования III фазы ICARIA-MM (Isa-Pd против Pd; $n = 307$). Медиана выживаемости без прогрессирования в этом протоколе составила 11,5 мес в группе Isa-Pd против 6,5 мес в группе Pd (отношение рисков 0,596; 95 % доверительный интервал 0,44–0,81; $p = 0,001$). Преимущество триплета Isa-Pd было продемонстрировано во всех подгруппах неблагоприятного прогноза, включая рефрактерность к леналидомиду, высокий риск и двойную рефрактерность. Новые триплеты с моноклональными антителами представляют собой важную опцию для лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, особенно в ситуации с двойной рефрактерностью.

Ключевые слова: множественная миелома, двойная рефрактерность, леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, изатуксимаб, даратумумаб

Для цитирования: Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.

Treatment of double-refractory multiple myeloma

S. V. Semochkin

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin s.semochkin@gmail.com

In most publications on relapsed and refractory multiple myeloma, the term double-refractory refers to the loss of response to lenalidomide and proteasome inhibitors. The prognosis in the case of double-refractory multiple myeloma is poor. Usually, these are severely pretreated patients who have accumulated drug toxicity after 2 or more lines of therapy, with limited reserves of bone marrow hematopoiesis and often decompensated comorbidities. A partial solution to the problem was to use certain new drugs that have demonstrated activity as monotherapy or in combination with dexamethasone in this group of patients.

This review is aimed to provide a critical review of recent clinical studies addressing this issue. According to the recent European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021 guidelines for the diagnosis and treatment of double-refractory multiple myeloma, triple combinations should be considered, including monoclonal antibodies (elotuzumab (Elo), isatuximab (Isa), daratumumab (Dara)), dexamethasone and pomalidomide (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) or carfilzomib (Isa-Kd, Dara-Kd). In Russia, as of March 2021, the first two regimens were approved (Elo-Pd, Isa-Pd). Elotuzumab was tested in combination with pomalidomide in the randomized phase II ELOQUENT-3 trial (Elo-Pd vs. Pd; $n = 177$). Median progression-free survival was 10.3 months on Elo-Pd vs. 4.7 months on Pd (hazard ratio 0.54; 95 % confidence interval 0.34–0.86; $p = 0.008$). Elo-Pd superiority was observed in all subgroups, including patients with double-refractory MM, high-risk cytogenetic aberrations del17p, t(4;14), t(14;16), and increased serum LDH. The Isa-Pd triplet was approved in the randomized phase III ICARIA-MM study (Isa-Pd vs. Pd; $n = 307$). The median progression-free survival in this protocol was 11.5 months in the Isa-Pd group vs. 6.5 months in the Pd group (hazard ratio 0.596; 95 % confidence interval 0.44–0.81; $p = 0.001$). Isa-Pd triplet superiority was demonstrated in all unfavorable prognostic subgroups, including lenalidomide-refractory patients, patients with high-risk cytogenetics, and double-refractory patients. New triplets with monoclonal antibodies represent an important option for the treatment of double-refractory multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, double-refractory, lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide, isatuximab, daratumumab

For citation: Semochkin S.V. Treatment of double-refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):58–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.

Введение

Доступность новых классов противоопухолевых препаратов, прежде всего первого ингибитора протеасомы бортезомиба и иммуномодулятора леналидомида, в начале 2000-х годов привела к революционному улучшению результатов лечения множественной миеломы (ММ). Согласно выборке одного из Российских популяционных регистров 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ММ увеличилась с 21 % в 1994–2005 гг. до 47 % в 2006–2016 гг. [1]. Очень характерным является терапевтический профиль пациентов с впервые диагностированной ММ, сформировавшийся в нашей стране за последние 5–10 лет. По данным большого проспективного наблюдательного исследования реальной практики (44 центра в России, 3230 пациентов), в 2015–2018 гг. в качестве 1-й линии терапии большинство пациентов получали бортезомибсодержащие схемы – 92 %, а во 2-й линии – комбинации с леналидомидом – 70 % [2]. Как следствие ограниченных возможностей отечественных трансплантационных клиник аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была реализована лишь у 17 % пациентов младше 65 лет. Для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ чаще всего применялись леналидомидсодержащие схемы – 31 %, а новые препараты (карфилзомиб, помалидомид и даратумумаб) использовались у крайне ограниченного числа пациентов – 2,3 %. Тем не менее тенденция 2 последних лет к закономерному увеличению доли пациентов, получающих лечение новыми генерациями препаратов, не вызывает сомнения.

Цель обзора – представить критический анализ недавних клинических исследований рецидивирующей

и рефрактерной ММ, в том числе включавших пациентов с рефрактерностью к 2 базовым препаратам – леналидомиду и бортезомибу.

Понятие о двойной рефрактерности

Изначально термин «двойная рефрактерность» был предложен как характеристика пациентов с резистентностью к бортезомибу и леналидомиду. В большинстве исследований под этим термином подразумевают одновременную устойчивость к леналидомиду и ингибиторам протеасомы как к классу препаратов. Предполагается, что между доступными ингибиторами протеасомы (бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб) в той или иной степени существует перекрестная резистентность. Прогноз в ситуации двойной рефрактерности неблагоприятный. Это тяжело предлеченные больные с продвинутыми стадиями заболевания, накопленной медикаментозной токсичностью, с ограниченными резервами костномозгового кроветворения и часто декомпенсированными сопутствующими заболеваниями. Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в случае дальнейшего лечения «старыми» схемами, по данным многоцентрового исследования Международной рабочей группы по ММ (International Myeloma Working Group, IMWG), составляют 5,0 и 15,2 мес соответственно [3].

Решением проблемы двойной рефрактерности в определенной степени стало широкое использование в мировой практике терапевтических анти-CD38 моноклональных антител. Даратумумаб продемонстрировал высокую активность в качестве моноагента [4] и в комбинациях с противоопухолевыми иммуномодуляторами

(Immunomodulatory imide drugs, IMiDs) [5, 6] и ингибиторами протеасомы [7]. Точно так же изатуксимаб действует как в монорежиме [8], так и в комбинации с IMiDs [9, 10] и ингибиторами протеасомы [11]. С течением времени стала образовываться когорта пациентов уже с рефрактерностью к анти-CD38. В ретроспективном исследовании, выполненном в 14 академических центрах в США, были рекрутированы 275 пациентов с рефрактерностью к анти-CD38 моноклональным антителам (даратумумаб — 90 %, изатуксимаб — 10 %) [12]. По данным этой работы, медиана ОВ пациентов без тройной рефрактерности составила 11,2 мес, в случае тройной и четверной рефрактерности (анти-CD38 плюс 1 или 2 IMiDs плюс 1 или 2 ингибитора протеасомы) — 9,2 мес, в случае пентарефрактерности (анти-CD38 плюс 2 IMiDs плюс 2 ингибитора протеасомы) — 5,6 мес. Для этой категории пациентов разрабатываются новые иммунотерапевтические подходы, включая применение CAR-T-клеток, биспецифических антител (BiTEs) и конъюгированных с антителами химиопрепаратов, однако проблема далека от разрешения.

Далее в статье будут обсуждаться доступные в настоящее время опции терапии для пациентов с двойной рефрактерностью.

Противомиеломные препараты, продемонстрировавшие активность при двойной рефрактерности Карфилзомиб/дексаметазон

Карфилзомиб — необратимый селективный ингибитор протеасомы второй генерации, относящийся к производным тетрапептоидных эпоксикетонов. Клиническим исследованием, на основании результатов которого карфилзомиб был зарегистрирован для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, является протокол II фазы PX-171-003 [13]. Все пациенты ($n = 266$) ранее получали бортезомиб, в том числе половина — непосредственно в последней линии. Медиана количества линий предшествующей терапии составила 4. Общего ответа на терапию, определяемого как частичная ремиссия (partial response, PR) или лучший ответ, достигли 23,7 % больных. Медиана ВБП составила 3,7 мес, ОВ — 15,6 мес. Рефрактерность к бортезомибу имели 73 % пациентов. В этой подгруппе больных с доказанной рефрактерностью к бортезомибу ответ был получен в 18,2 % случаев, что вселяло оптимизм и послужило обоснованием для дальнейшего тестирования данной гипотезы.

В исследовании III фазы FOCUS были рандомизированы 315 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ на терапию карфилзомибом (27 мг/м²) или кортикостероидами ± по решению врача-исследователя оральным циклофосфамидом [14]. Медиана линий предшествующей терапии равнялась 5. Частота общего ответа была выше в группе карфилзомиба (19,1 % против 11,4 %), однако улучшения пока-

зателей выживаемости не отмечено. Идея монотерапии была признана несостоятельной.

Скорее всего, неудача исследования FOCUS связана, во-первых, с применением низкой дозы карфилзомиба (27 мг/м²) и, во-вторых, с отказом от комбинации с глюкокортикостероидами. Дексаметазон является ключевым компонентом почти всех схем противомиеломной терапии, потенцируя действие других препаратов за счет активации внутреннего митохондриального пути апоптоза [15]. Это предположение хорошо иллюстрируется данными другого исследования III фазы A.R.R.O. W., в котором использовалась доза карфилзомиба 70 мг/м² 1 раз в неделю в комбинации с дексаметазоном (Kd) [16]. В этом протоколе в общей сложности были рандомизированы 478 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ в равном соотношении на терапию карфилзомибом в дозе 70 мг/м² 1 раз в неделю (Kd70) против 27 мг/м² 2 раза в неделю (Kd27), в обоих случаях в сочетании с дексаметазоном. Рефрактерность к бортезомибу имели 42 %, к леналидомиду — 84 % пациентов. Для пациентов с рефрактерностью к бортезомибу частота общего ответа ($\geq$ PR) составила 58 % для Kd70 против 42 % для Kd27 ($p = 0,0017$), медиана ВБП — 10,3 мес против 7,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–1,05; $p = 0,0044$) соответственно [17]. При рефрактерности к леналидомиду прослеживается сходное преимущество по ВБП (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,58–0,99) [16]. Таким образом, при использовании высоких разовых доз карфилзомиба в сочетании с дексаметазоном рефрактерность к бортезомибу очевидным образом преодолевается.

Частота специфических для карфилзомиба нежелательных явлений ($\geq$ III степени тяжести) на фоне терапии Kd70 была невысока и для сердечной недостаточности составила 2,9 %, для артериальной гипертензии — 6,0 % и для ишемической болезни сердца — 0,84 % [16]. Согласно данным американского эпидемиологического регистра SEER риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивают возраст старше 75 лет, предшествующая патология сердца и сосудов, ожирение и режим введения карфилзомиба 2 раза в неделю по сравнению с введением 1 раз в неделю [18].

Самым первым регистрационным показанием для назначения карфилзомиба стала монотерапия пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших минимум 2 линии лечения, включая бортезомиб и IMiD. Ввиду ограниченной эффективности монотерапии практически не применяется. Клинический интерес представляет комбинация Kd как базовая платформа для высокоактивных триплетов.

Помалидомид/дексаметазон

Помалидомид — IMiD 3-го поколения, предложенный для лечения пациентов с двойной рефрактерностью. Помалидомид обладает сходными с другими IMiDs

механизмами действия, которые включают как прямое цитостатическое воздействие, так и опосредованный эффект через воздействие на микроокружение костного мозга и Т- и NK-клеточный иммунитет [19].

В проспективное исследование III фазы CC-4047-MM-003 (NIMBUS) были включены 455 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ [20]. Двойная рефрактерность имела место у 76 % пациентов. Рандомизацию проводили в соотношении 2:1 на дуплет помалидомид + дексаметазон (Pd) или высокие дозы дексаметазона. Общего ответа ($\geq$ PR) достигли 32 % против 10 % ($p < 0,0001$) больных. Медиана ВБП составила 4,0 мес против 1,9 мес ($p < 0,0001$), ОВ – 12,7 мес против 8,1 мес ($p = 0,0285$). Разница в ОВ была сглажена за счет перекрестного характера исследования, поскольку больные из контрольной группы после прогрессирования могли получать помалидомид в дополнительном гуманитарном исследовании. Наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq$ III степени тяжести) на фоне терапии Pd были нейтропения (48 %), анемия (33 %), тромбоцитопения (22 %), пневмония (13 %), боли в костях (7 %) и общая слабость (5 %).

Даратумумаб (монотерапия)

Даратумумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против рецептора CD38. Эффективность монотерапии даратумумабом для лечения тяжело предлеченных пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ известна по данным 2 исследований [21]. Протокол GEN501 представляет собой открытое многоцентровое исследование I–II фазы по эскалации дозы даратумумаба, в которое включали пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших 2 или более линии терапии с IMiDs и ингибиторами протеасомы. Протокол SIRIUS – также открытое многоцентровое исследование II фазы для пациентов с двойной рефрактерностью, получивших 3 или более линии терапии. Во 2-й части протокола GEN501 пациенты ($n = 42$) получали финальную дозу даратумумаба 16 мг/кг, как и все пациенты исследования SIRIUS ($n = 106$). Медиана количества линий предшествующей терапии составила 5. Двойную рефрактерность имели 87 % больных. Частота общего ответа составила 30,4 %, включая $\geq$ VGPR (very good partial response, очень хороший частичный ответ) 14 % и $\geq$ CR (complete response, полный ответ) 5 %. Медиана ОВ достигла 20,5 мес (95 % ДИ 16,6–28,1 мес), 3-летняя ОВ – 36,5 % (95 % ДИ 28,4–44,6 %). Показатели ВБП и ОВ сильно зависели от статуса достижения ответа. Примечательно, что медиана ВБП у пациентов, имеющих ответ ($\geq$ PR), составила 15 мес, а ОВ не была достигнута. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были анемия (III степени – 18 %) и тромбоцитопения (III степени – 9 %; IV степени – 5 %).

Одной из проблем, связанных с применением анти-CD38 моноклональных антител, является феномен ложноположительной непрямой пробы Кумбса, что связано со слабой экспрессией CD38 на эритроцитах.

Непрямая проба Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест) применяется для определения минорных антител к донорским эритроцитам, содержащимся в сыворотке крови пациента, и является методом индивидуального подбора трансфузионных сред, позволяя наиболее точно установить индивидуальную совместимость донора и реципиента по эритроцитарным антигенам. Сам реагент Кумбса представляет собой поливалентную сыворотку, содержащую антитела к различным антигенам, которые могут присутствовать в сыворотке крови реципиента. Применение анти-CD38 моноклональных антител не влияет на определение антигенов систем АВ0 и Rh. В клинической практике не наблюдается значимого гемолиза или посттрансфузионных реакций после переливания эритроцитсодержащих сред пациентам, получающим лечение даратумумабом или изатуксимабом. До начала терапии анти-CD38 моноклональными антителами целесообразно проведение расширенного фенотипирования антигенов эритроцитов пациента для того, чтобы в последующем можно было осуществлять индивидуальный подбор эритроцитсодержащих сред [22].

Изатуксимаб

Изатуксимаб – новое моноклональное антитело против CD38, разработанное для лечения ММ и некоторых других гематологических опухолей. В настоящее время продолжается проведение нескольких важных клинических исследований изатуксимаба в терапии впервые диагностированной и рецидивирующей, рефрактерной ММ (рис. 1) [23].

Сам по себе антиген CD38 представляет собой одноцепочечный интегральный мембранный гликопротеин 2-го типа (45 кДа), обладающий рецепторными и эктоферментными функциями. Экспрессия CD38 на нормальных лимфоидных, миелоидных и некоторых негемопоэтических клетках несравненно ниже, чем на злокачественных плазматических клетках, где их плотность чрезвычайно высока [24]. Изатуксимаб связывается со специфическим эпитопом CD38, отличающимся от такового для даратумумаба (рис. 2) [25, 26].

Механизм действия даратумумаба опосредован такими иммунологическими реакциями, как комплементзависимый цитолиз, антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз [27]. Крайне важно, что киллинг клеток ММ в условиях *in vitro* происходит даже в присутствии стромальных клеток костного мозга, выполняющих для опухоли мощную протективную функцию. В одном из исследований было показано, что даратумумаб может индуцировать апоптоз опухолевых клеток за счет образования перекрестных сшивок между рецептором CD38 и FC γ R эффекторных клеток (моноциты, макрофаги, дендритные клетки) без реализации механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности [28].



Рис. 1. Наиболее важные исследования изатуксимаба III фазы в терапии ММ (воспроизведено из [23] с разрешения авторов). ММ – множественная миелома; Isa – изатуксимаб; Pd – помалидомид/дексаметазон; Kd – карфилзомиб/дексаметазон; VRd – бортезомиб/леналидомид/дексаметазон; Rd – леналидомид/дексаметазон; RVd – леналидомид/бортезомиб/дексаметазон; HDT – лечение высокими дозами; ASCT – аутологичная трансплантация стволовых клеток

Fig. 1. Key milestones leading to the approval of isatuximab in the treatment of MM with focus on phase 3 trials (reproduced from [23] with permission of the authors). MM – multiple myeloma; Isa – isatuximab; Pd – pomalidomide/dexamethasone; Kd – carfilzomib/dexamethasone; VRd – bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd – lenalidomide/dexamethasone; RVd – lenalidomide/bortezomib/dexamethasone; HDT – high dose treatment; ASCT – autologous stem cell transplantation

Изатуксимаб, по сравнению с даратумумабом, вызывает более сильный прямой цитотоксический эффект против миеломных плазматических клеток, не зависящий от формирования перекрестных сшивок с эффекторными клетками. Предполагается, что это происходит в результате активации каспаз 7 и 8, повышения проницаемости лизосом и усиления образования реактивных форм кислорода [29]. Изатуксимаб обладает мощной активностью против клеток ММ, реализующейся через антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточно-

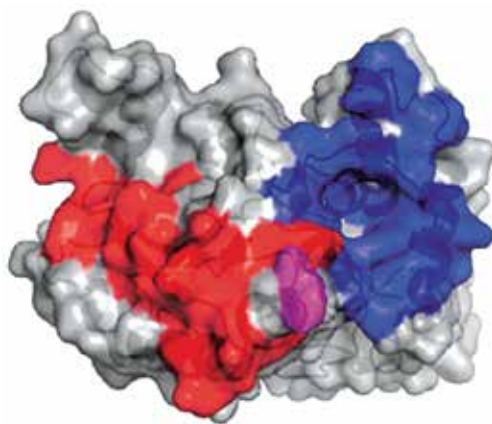


Рис. 2. Сравнение эпитопов человеческого рецептора CD38 для изатуксимаба и даратумумаба. Синим цветом показан эпитоп для изатуксимаба, красным – для даратумумаба (воспроизведено из [26] с разрешения авторов)

Fig. 2. Comparison of isatuximab and daratumumab epitopes on huCD38. The blue shading denotes the epitope of human CD38 for isatuximab, and the red shading denotes the epitope of huCD38 for daratumumab (reproduced from [26] with permission of the authors)

опосредованный фагоцитоз [30]. Комплементзависимый цитолиз, являющийся наиболее важным механизмом действия даратумумаба [27], практически незначим для изатуксимаба [29]. Кроме этого, изатуксимаб ингибирует аденозиндифосфат – рибозилциклазную активность CD38, как предполагается, за счет механизма аллостерического антагонизма [25]. Добавление помалидомида к изатуксимабу усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность и прямой лизис опухолевых клеток *in vitro* [31]. Кроме этого, изатуксимаб сенсibiliзирует миеломные клетки к бортезомибу и дексаметазону в присутствии стромальных элементов костного мозга [29]. Некоторые отличия механизмов действия даратумумаба и изатуксимаба суммированы в табл. 1.

Изатуксимаб как сам по себе, так и в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном, может модулировать функции регуляторных CD38⁺ Т-клеток [32]. За счет более выраженной экспрессии CD38 на регуляторных Т-клетках по сравнению с остальными субпопуляциями Т-лимфоцитов применение изатуксимаба сопровождается селективным истощением пула именно этих клеток. Деплеция регуляторных Т-клеток происходит в результате индукции апоптоза и ингибирования пролиферации. В результате подавления супрессивных факторов запускается опосредованный изатуксимабом киллинг миеломных клеток CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками, что дополнительно усиливается IMiDs. Считается, что NK-клетки и CD8⁺ Т-клетки в значительной степени защищены от цитотоксичности изатуксимаба за счет преимущественного действия на CD38⁺ регуляторные Т-клетки.

Таблица 1. Предполагаемые отличия механизмов действия моноклональных антител против CD38

Table 1. Estimated differences in the mechanisms of action of monoclonal antibodies against CD38

Механизм действия Mechanism of action	Даратумумаб [27, 28] Daratumumab [27, 28]	Изатуксимаб [25, 29–31] Isatuximab [25, 29–31]
Подавление эктоферментной функции CD38 Suppression of CD38 ectoenzymatic function	+	+++
Прямая индукция апоптоза Direct apoptosis induction	–	++
Комплементзависимая цитотоксичность Complement-dependent cytotoxicity	+++	+
Антителозависимая цитотоксичность Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	++	+++
Антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis	++	++

Таблица 2. Сравнительная эффективность препаратов, продемонстрировавших активность при множественной миеломе с двойной рефрактерностью

Table 2. Comparative efficacy of drugs with activity in double-refractory multiple myeloma

Характеристика Characteristic	Карфилзомиб (монотерапия) Carfilzomib (monotherapy)	Помалидомид + дексаметазон Pomalidomide + dexamethasone	Даратумумаб Daratumumab	Изатуксимаб Isatuximab
Исследование (годы) Study (years)	FOCUS (2015–2016)	CC-4047-MM-003 (2011–2013)	SIRIUS + GEN501 (2008–2014)	NCT01084252 (2014–2016)
Фаза Phase	III	III	II	II
Число пациентов в исследуемой группе и характеристика популяции The number of patients in the experimental group and population characteristics	157 Не было пациен- тов с рефрактер- ностью к помали- домиду и карфилзомибу There were no patients refractory to pomalidomide and carfilzomib	225 Не было пациен- тов с рефрактер- ностью к помали- домиду и карфилзомибу There were no patients refractory to pomalidomide and carfilzomib	148 Двойная рефрак- терность – 87 %, рефрактерность к карфилзомибу – 39 %, рефрактерность к помалидомиду – 55 % Double refractory – 87 %, refractory to carfilzomib – 39 %, refractory to pomali- domide – 55 %	74 Двойная рефрактер- ность – 86 %, рефрактерность к карфилзомибу – 64 %, рефрактерность к помалидоми- ду – 61 % Double refractory – 86 %, refractory to carfilzomib – 64 %, refractory to pomalidomide – 61 %
Общий ответ, % Overall response rate, %	24	32	30	24
Медиана выживаемости без про- грессирования, мес Median progression-free survival, months	3,7	4,0	4,0	4,6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	10,2	13,1	20,5	18,7
Источник литературы Reference	[15]	[20]	[21]	[8]

Изатуксимаб (монотерапия)

В первой части многоцентрового исследования II фазы (NCT01084252) была выполнена сравнительная

оценка 4 режимов назначения изатуксимаба в качестве моноагента при рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью [8]. В общей сложности

были рандомизированы 97 пациентов на один из вариантов назначения изатуксимаба: 3 мг/кг каждые 2 нед (Q2W), 10 мг/кг Q2W (2 цикла)/Q4W, 10 мг/кг Q2W и 20 мг/кг QW (1 цикл)/Q2W. Медиана линий предшествующей терапии составила 5 (2–14). В группе пациентов, получивших изатуксимаб в дозе ≥ 10 мг/кг ($n = 74$), двойная рефрактерность имела место в 86 % случаев. Рефрактерными к леналидомиду, помалидомиду, бортезомибу и карфилзомибу были 31 % пациентов. Общего ответа ($\geq PR$) достигли 24,3 % пациентов, медианы ВБП и ОВ составили 4,6 и 18,7 мес соответственно.

Во вторую часть этого исследования были включены еще 164 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью, получившие 3 и более линии терапии с IMiD и ингибитором протеасомы [33]. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 на монотерапию изатуксимабом 20 мг/кг QW (1 цикл)/Q2W и комбинацию изатуксимаба с дексаметазоном 40 мг 1 раз в неделю. Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (2–10). Двойная рефрактерность имела место в 72 % случаев, резистентность к помалидомиду – в 38 %, к карфилзомибу – в 25 %. Общего ответа достигли 23,9 % пациентов в группе монотерапии изатуксимабом и 43,6 % в группе комбинации изатуксимаба с дексаметазоном ($p = 0,008$). Медианы ВБП и ОВ в группе монотерапии изатуксимабом составили 4,9 и 8,9 мес, в группе комбинации – 10,2 и 17,3 мес соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (в основном I и II степеней тяжести) и цитопения. Частота инфекционных осложнений III степени тяжести и выше была сходной в обеих группах (22,0 и 21,8 %). Таким образом, изатуксимаб стал 4-м препаратом, продемонстрировавшим активность у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с двойной рефрактерностью. Комбинирование изатуксимаба с дексаметазоном позволяет повысить результаты лечения практически вдвое.

Обобщающие сведения по эффективности базовых препаратов в терапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ представлены в табл. 2.

Очевидно, что приведенные выше опции далеки от идеального решения, но должны рассматриваться как базовые компоненты для преодоления двойной рефрактерности. На основе данных препаратов реализован целый ряд клинических исследований новых комбинаций.

Новые комбинации препаратов, ориентированные на лечение пациентов с множественной миеломой с двойной рефрактерностью

В соответствии с недавними рекомендациями ЕНА-ESMO (2021) по диагностике и лечению ММ для пациентов с двойной рефрактерностью следует рассматривать комбинации моноклональных антител

(элотузумаб (Elo), изатуксимаб (Isa), даратумумаб (Dara)) с дексаметазоном и помалидомидом (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) или карфилзомибом (Isa-Kd, Dara-Kd) [34] (рис. 3). В России в настоящее время зарегистрированы схемы Elo-Pd, Isa-Pd и Dara-Kd.

Элотузумаб, помалидомид, дексаметазон (Elo-Pd)

Элотузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, направленное против специфического рецептора SLAMF7, высокая экспрессия которого характерна для миеломных плазматических клеток, NK-клеток и некоторых других иммунокомпетентных клеток. Комбинация Elo-Pd была изучена в рандомизированном открытом исследовании II фазы ELOQUENT-3 на когорте пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ [35]. Пациентов рандомизировали в равном соотношении на группу терапии Elo-Pd ($n = 60$) и контрольную группу Pd ($n = 57$). Элотузумаб назначали в дозе 10 мг/кг внутривенно еженедельно на протяжении первых 2 циклов и 20 мг/кг каждые 4 нед во всех последующих циклах терапии. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основной конечной точкой была оценка ВБП.

Медиана линий предшествующей терапии в данном исследовании составила 3 (2–8). Леналидомид на предшествующих линиях получали 98 % пациентов группы Elo-Pd и 100 % пациентов группы Pd, рефрактерными к нему были 90 и 84 % пациентов соответственно. Бортезомиб получили 100 % пациентов. Двойная рефрактерность имела место в 68 и 72 % случаев соответственно. Медиана ВБП составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,34–0,86; $p = 0,008$). Преимущество в показателях ВБП прослеживалось во всех подгруппах, включая пациентов с двойной рефрактерностью (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,33–0,97), абберациями высокого цитогенетического риска del17p, t(4;14), t(14;16) и повышением активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,28–1,10). Общего ответа ($\geq PR$) достигли 53 % пациентов группы Elo-Pd и 26 % пациентов контрольной группы (ОР 3,25; 95 % ДИ 1,49–7,11). Основные результаты исследования ELOQUENT-3 представлены на рис. 4.

По данным промежуточного анализа ОВ за 18 мес в группе Elo-Pd составила 68 % против 49 % в контрольной группе (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп при текущей медиане наблюдения 18,3 мес. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (13 и 27 % в группах Elo-Pd и Pd соответственно), анемия (10 и 20 %), тромбоцитопения (8 и 5 %), инфекции (13 и 22 %) и гипергликемия (8 и 7 %). Инфекционные осложнения (любой степени тяжести) возникли у 65 % пациентов в каждой группе. Инфузионные реакции (только I–II степени тяжести) отмечены у 5 % пациентов группы Elo-Pd.

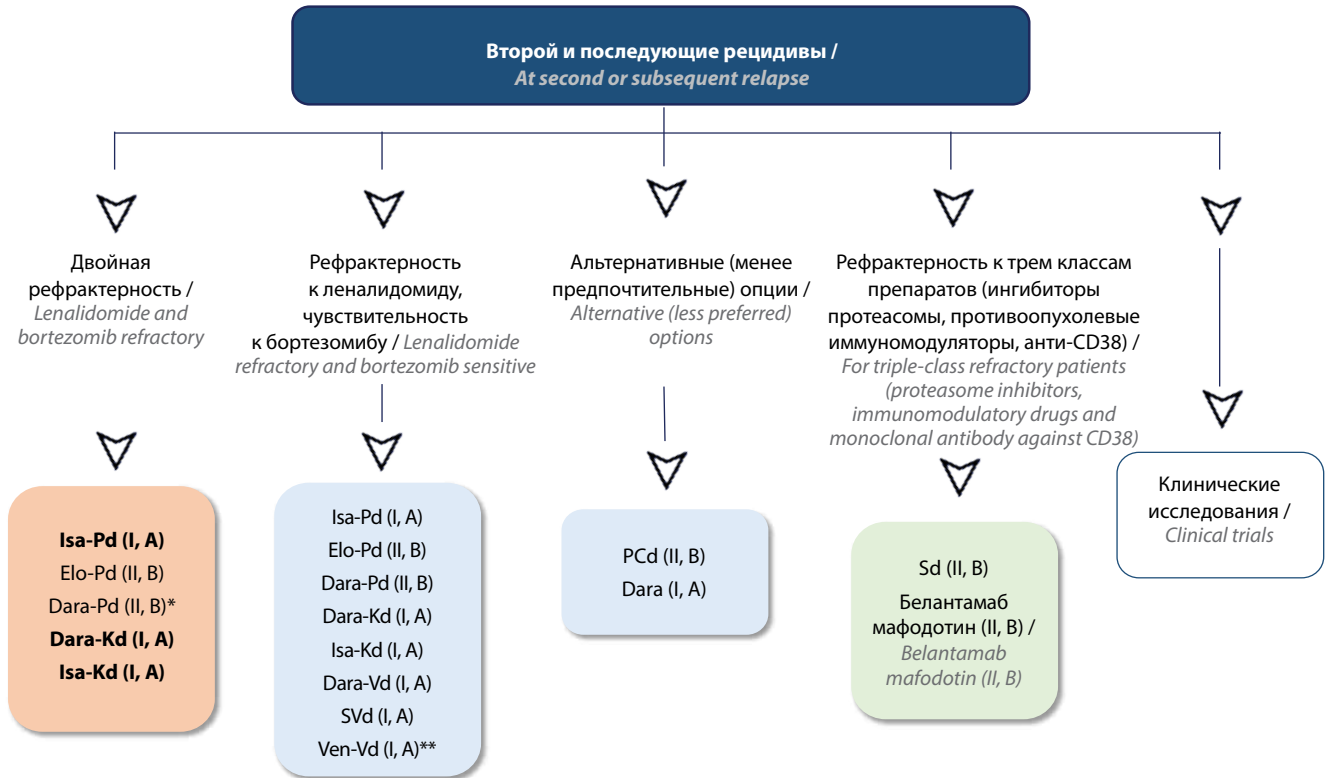


Рис. 3. Рекомендации Европейской гематологической ассоциации и Европейского общества медицинской онкологии (ЕГА-ЕСМО, 2021) по лечению пациентов с множественной миеломой, получивших 3 и более линии терапии (воспроизведено из [34] с разрешения авторов). *Dara-Pd рекомендуется по результатам исследования фазы IB. Публикация исследования III фазы ожидается в 2021 г. **Для пациентов с t(11;14) или высокой экспрессией BCL2. Pd – помалидомид/дексаметазон; Isa – изатуксимаб; Elo – элотузумаб; Dara – даратумумаб; Kd – карфилзомиб/дексаметазон; Vd – бортезомиб/дексаметазон; S – селинексор; Ven – венетоклакс; PCd – помалидомид/циклофосфамид/дексаметазон; Sd – селинексор/дексаметазон

Fig. 3. European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO, 2021) guidelines for the management of patients with multiple myeloma who have received three or more lines of therapy (reproduced from [34] with permission of the authors). *Only phase IB data are published for Dara-Pd. Publication of phase III data are expected in 2021. **For patients with t(11;14) or high BCL2 levels. Pd – pomalidomide/dexamethasone; Isa – isatuximab; Elo – elotuzumab; Dara – daratumumab; Kd – carfilzomib/dexamethasone; Vd – bortezomib/dexamethasone; S – selinexor; Ven – venetoclax; PCd – pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Sd – selinexor/dexamethasone

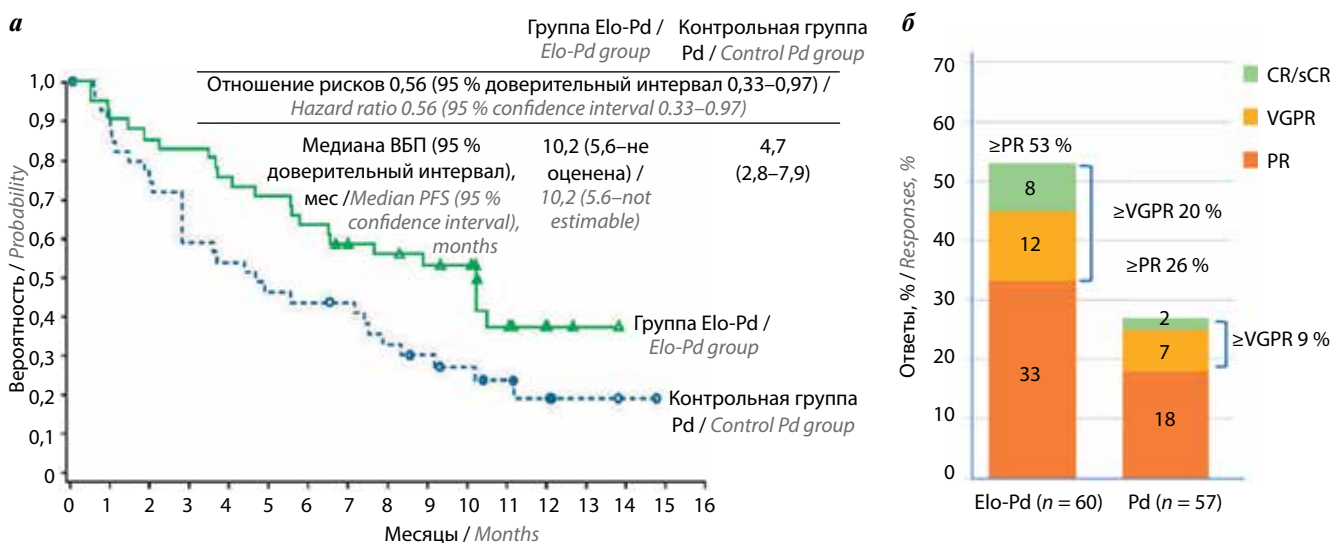


Рис. 4. Эффективность триплета элотузумаб, помалидомид/дексаметазон (Ело-Рд) по данным исследования ELOQUENT-3 (воспроизведено из [35] с разрешения авторов): а – выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с двойной рефрактерностью; б – ответ на терапию. Здесь и на рис. 5, 6: CR – полный ответ; sCR – строгий полный ответ; VGPR – очень хороший частичный ответ; PR – частичная ремиссия

Fig. 4. Efficacy of elotuzumab, pomalidomide/dexamethasone (Elo-Pd) triplet according to ELOQUENT-3 study (reproduced from [35] with permission of the authors): a – progression-free survival (PFS) in patients who were double-refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor; б – treatment response. Here and in Fig. 5, 6: CR – complete response; sCR – strong complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response

Медиана количества проведенных циклов терапии составила 9 и 5 соответственно.

Комбинация Eлo-Pd была зарегистрирована в России 19.02.2020 для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших не менее 2 линий терапии, включая применение леналидомид и ингибиторов протеасомы.

Изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон (Isa-Pd)

В проспективном исследовании III фазы ICARIA-MM было выполнено сравнение схемы Isa-Pd с исходным дуплетом Pd. Условием протокола было включение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших как минимум 2 линии лечения и не имевших (или утративших) ответ на терапию леналидомидом и любым ингибитором протеасомы [10]. Пациенты группы Isa-Pd получали изатуксимаб в дозе 10 мг/кг внутривенно (в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и дни 1 и 15 всех последующих циклов) в комбинации с помалидомидом 4 мг в дни 1–21 и дексаметазоном 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет). Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

В общей сложности были рандомизированы 307 пациентов в равном соотношении на терапию Isa-Pd или Pd. При медиане наблюдения 11,6 мес медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,9–13,9 мес) в группе Isa-Pd и 6,5 мес (95 % ДИ 4,5–8,3 мес) в группе Pd (ОР 0,596; 95 % ДИ 0,44–0,81; $p = 0,001$). Данные по ВБП и частоте ответов исследования ICARIA-MM представлены на рис. 5.

Преимущество триплета Isa-Pd в отношении показателей ВБП было продемонстрировано во всех основных подгруппах неблагоприятного прогноза, включая рефрактерность к леналидомиду (ОР 0,59; 95 % ДИ

0,43–0,82), ингибиторам протеасомы (0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), двойную рефрактерность (0,58; 95 % ДИ 0,40–0,84) и пациентов, получивших леналидомид в линии, предшествующей включению в исследование (0,58; 95 % ДИ 0,34–0,76). По данным независимого комитета, частота общего ответа ($\geq$ PR) составила 60 % в группе Isa-Pd против 35 % в группе Pd ($p < 0,0001$), $\geq$ VGPR 32 % против 9 % ($p < 0,0001$). Медиана времени до момента достижения первого ответа составила 35 и 58 дней, медиана длительности ответа – 13,3 и 11,1 мес соответственно. Однолетняя ОВ – 72 и 63 % соответственно. Данные по ОВ носят предварительный характер и демонстрируют четкую тенденцию в пользу триплета Isa-Pd.

Самыми частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе лечения (любая степень тяжести), были инфузионные реакции (38 и 0 %), инфекции верхних дыхательных путей (28 и 17 %) и диарея (26 и 20 %). Нейтропения IV степени тяжести имела место в 61 и 31 %, тромбоцитопения IV степени – в 16 и 15 % случаев соответственно. Летальные исходы, обусловленные нежелательными явлениями, связанными с лечением, были зарегистрированы у 1 пациента группы Isa-Pd (сепсис) и у 2 (1 %) больных группы Pd (пневмония и инфекция мочевыводящих путей). Добавление изатуксимаба к схеме Pd не сопровождалось нарушениями показателей качества жизни по данным опросника EORTC-QLQ-30.

Изатуксимаб зарегистрирован в России 27.08.2020 для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (схема Isa-Pd) у пациентов, которые получили как минимум 2 предшествующих режима терапии, включающих леналидомид и ингибиторы протеасомы. Рекомендуемая

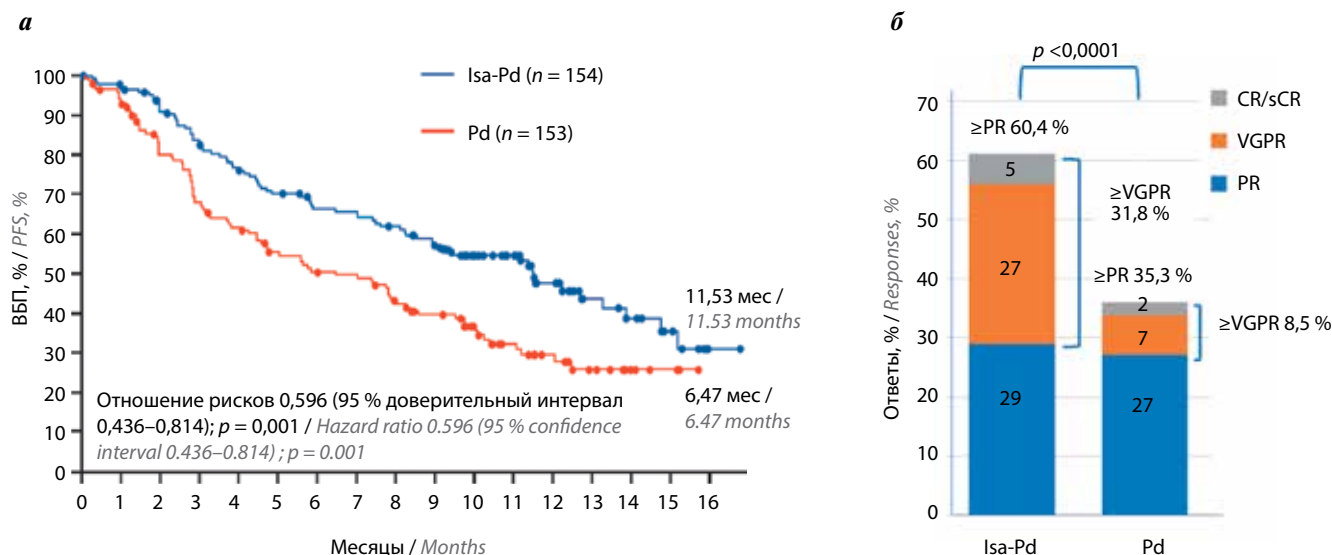


Рис. 5. Эффективность триплета изатуксимаб, помалидомид/дексаметазон (Isa-Pd) по данным исследования ICARIA-MM (воспроизведено из [10] с разрешения авторов): а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – ответ на терапию

Fig. 5. Efficacy of isatuximab, pomalidomide/dexamethasone (Isa-Pd) triplet according to ICARIA-MM study (reproduced from [10] with permission of the authors): а – progression free-survival (PFS); б – treatment response

доза изатуксимаба составляет 10 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии. Перед введением препарата следует проводить премедикацию дексаметазоном, ацетаминофеном и дифенгидраминам. Схема Isa-Pd представляет собой новую важную опцию для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ, особенно у пациентов с двойной рефрактерностью.

Даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (Dara-Pd)

Схема Dara-Pd была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших 2 и более линии терапии с леналидомидом и ингибиторами протеасомы, на основании результатов нерандомизированного исследования II фазы ($n = 103$) [6]. Больные получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг в стандартном режиме в комбинации со схемой Pd. Главной целью исследования был анализ безопасности, вторичными точками — общий ответ и оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Медиана количества линий предшествующей терапии составила 4 (1–13). Профиль безопасности Dara-Pd был сходным с таковым для Pd в других исследованиях, за исключением даратумумаб-опосредованных инфузионных реакций (50 %) и большей частоты нейтропений (III–IV степени 77 %). Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора потребовалось 57 % пациентов. При этом частота инфекций III–IV степени (32 %) и случаев фебрильной нейтропении (8 %) была сопоставимой для терапии Pd в исследовании CC-4047-MM-003.

Частота общего ответа ($\geq PR$) составила 60 % во всей группе и 58 % у пациентов с двойной рефрактерностью

(рис. 6). Среди пациентов с $\geq CR$ достигли МОБ-негативности (NGS 10^{-5}) 29 %. При медиане наблюдения 13,1 мес медиана ВБП составила 8,8 (4,6–15,4) мес, ОВ—17,5 (13,3 — не достигнута) мес. Профиль безопасности был признан приемлемым. Важным выводом этого исследования стала высокая частота МОБ-негативных ответов у сильно предлеченных пациентов.

Изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон (Isa-Kd)

В проспективном исследовании III фазы IKEMA было выполнено рандомизированное сравнение комбинации Isa-Kd с исходной схемой Kd. Условием протокола было включение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, получивших как минимум 1 линию терапии (но не более 3 линий) с использованием IMiDs и ингибиторов протеасомы [36]. Не допускалась рефрактерность к предшествующей терапии моноклональными антителами к CD38. Пациенты группы Isa-Kd получали изатуксимаб в дозе 10 мг/кг внутривенно (в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и дни 1 и 15 всех последующих циклов) аналогично, как в исследовании ICARIA. В обеих группах рандомизации карфилзомиб назначался в дозе 56 мг/м² 2 раза в неделю в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 в комбинации с дексаметазоном 20 мг в дни введения карфилзомиба плюс дополнительно в дни 22 и 23 каждого цикла одинаково. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

Всего в исследовании IKEMA на терапию Isa-Kd и Kd были рандомизированы 179 и 123 пациента соответственно [11]. При медиане наблюдения 20,7 мес медиана ВБП в группе Isa-Kd не была достигнута против 19,2 мес (95 % ДИ 15,8 — не достигнута) в группе Kd (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,32–0,89; $p = 0,0007$).

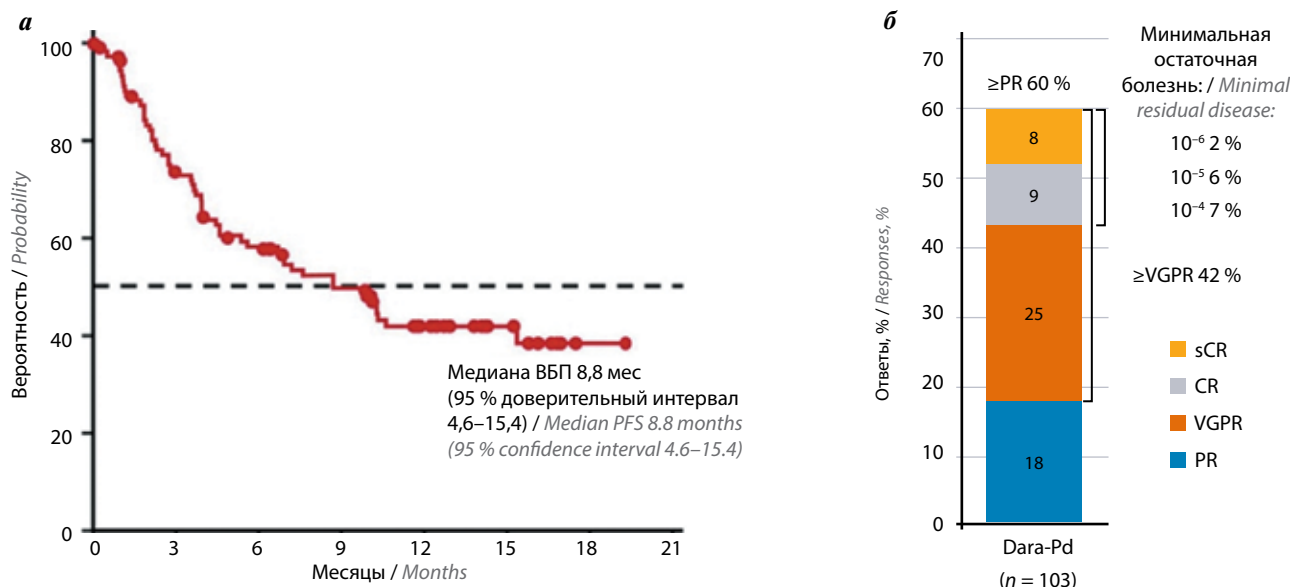


Рис. 6. Эффективность триплета даратумумаб, помалидомид/дексаметазон (Dara-Pd) (воспроизведено из [6] с разрешения авторов): а — выживаемость без прогрессирования (ВБП); б — ответ на терапию

Fig. 6. Efficacy of daratumumab, pomalidomide/dexamethasone (Dara-Pd) (reproduced from [6] with permission of the authors): а — progression free-survival (PFS); б — treatment response

Следующую линию терапии по окончании участия в исследовании начали 26,3 и 43,1 % пациентов соответственно (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,84). Частота общего ответа ($\geq$ PR) составила 86,6 % в группе Isa-Kd против 82,9 % в группе Kd, $\geq$ VGPR – 72,6 % против 56,1 % ($p = 0,0011$), $\geq$ CR – 39,7 % против 27,6 %. Частота МОБ-негативного ответа была существенно выше в группе Isa-Kd по сравнению с таковой в группе Kd: 29,6 и 13,0 % (пациенты с $\geq$ PR), 41,4 и 22,9 % (пациенты с $\geq$ VGPR). Медиана ОБ не достигнута ни в одной из групп рандомизации. В общей сложности умерли 17,3 % (31/179) пациентов группы Isa-Kd и 20,3 % (25/123) пациентов группы Kd.

Самыми частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе лечения (любая степень тяжести), были инфузионные реакции (45 и 3 % случаев соответственно), артериальная гипертензия (37 и 31 %), диарея (36 и 29 %), инфекции органов дыхания (36 и 24 %), слабость (28 и 19 %) и одышка (28 и 21 %). Несколько чаще в группе Isa-Kd отмечались гематологические нежелательные явления III–IV степени: нейтропения (19 и 7 %), тромбоцитопения (30 и 24 %). Не было различий в отношении клинически значимых случаев сердечной недостаточности ($\geq$ III степени) – 4 % в каждой группе. Частота случаев серьезных нежелательных явлений была сходной между группами (24,8 и 25,4 %), как и количество фатальных осложнений (3,4 и 3,3 %).

Даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон (Dara-Kd)

Эффективность схемы Dara-Kd была изучена в проспективном исследовании III фазы CANDOR [37]. В соответствии с условиями протокола набирались пациенты с измеримой болезнью, получившие 1 или 2 линии предшествующей терапии. Ключевыми критериями протокола были фракции выброса левого желудочка ≥ 40 %, отсутствие значимых заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы. Пациенты группы Dara-Kd получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг внутривенно еженедельно в течение первых 2 циклов, каждые 2 нед в циклах 3 и 4, а затем каждые 4 нед во всех последующих циклах. Карфилзомиб назначался в дозе 56 мг/м² 2 раза в неделю в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 в комбинации с дексаметазоном 40 мг (20 мг для пациентов старше 75 лет) еженедельно сходным образом в обеих группах. Самое первое введение даратумумаба разбивали на 2 инфузии по 8 мг/кг в дни 1 и 2, а дозу карфилзомиба в эти же дни снижали до 20 мг/м² для предупреждения синдрома острого лизиса опухоли. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП.

В общей сложности в исследовании CANDOR на терапию Dara-Kd были рандомизированы 312 пациентов, на терапию Kd – 154 пациента [38]. Согласно анализу недавнего среза данных медиана ВБП по указанным группам составила 28,6 и 15,2 мес соответственно (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,78). Частота общего ответа ($\geq$ PR) составила 84 % в группе Dara-Kd против

75 % в группе Kd ($p = 0,0080$), $\geq$ VGPR – 69 % против 49 %, $\geq$ CR – 29 % против 10 %. Медиана времени до достижения общего ответа – 1,0 мес в обеих группах [37]. В контрольной точке наблюдения 12 мес частота МОБ-негативного ответа (NGS 10^{-5}) у пациентов с CR была существенно выше в группе даратумумаба, чем в контрольной группе, – 46 и 27 % соответственно [39].

При медиане наблюдения 17,2 мес медиана ОБ не была достигнута ни в одной из групп рандомизации (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,49–1,13; $p = 0,17$). В общей сложности умерли 19 % (59/312) пациентов группы Dara-Kd и 23 % (36/154) пациентов группы Kd [37].

Частота инфузионных реакций, связанных с введением даратумумаба, составила 18 %, из них наиболее тяжелые осложнения были III степени тяжести и имели место в 2 % случаев. Самыми частыми нежелательными явлениями (все степени тяжести) были артериальная гипертензия (31 и 27 %), инфекции верхних дыхательных путей (29 и 23 %), диарея (31 и 14 %), слабость (24 и 18 %), одышка (20 и 22 %) и пневмония (18 и 12 %). Частота гематологических нежелательных явлений ($\geq$ III степени) была очень близкой для обеих групп сравнения: анемия (17 и 15 %), нейтропения (9 и 6 %) и тромбоцитопения (24 и 16 %). Случаи сердечной недостаточности ($\geq$ III степени) отмечены у 4 и 9 % пациентов соответственно, ишемической болезни сердца – у 3 % в каждой группе. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной между группами (76 и 73 случая на 100 человеко-лет), как и количество фатальных осложнений (9,1 и 6,2 случая на 100 человеко-лет; ОР 1,5; 95 % ДИ 0,7–3,2).

Закключение

Лечение пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые получили 2 или более линии современной терапии, является достаточно сложной задачей. Как правило, к этому моменту пациенты исчерпывают резервы применения бортезомиба и леналидомида. Выбор лечения в случае двойной рефрактерности проводится между карфилзомиб- или помалидомидсодержащими триплетами с включением моноклональных антител (табл. 3).

Преимущество конкретного моноклонального антитела (изатуксимаб, даратумумаб, элутузумаб) определить достаточно сложно, поскольку не существует прямых сравнительных исследований. В итоге приходится ориентироваться на доступность того или иного препарата, особенности переносимости терапии и логику оптимальной последовательности применения отдельных препаратов. К сожалению, пока нет достоверных данных о том, может ли, например, работать одно моноклональное антитело после того, как выработалась рефрактерность к другому. Целесообразно ориентироваться на соответствие профиля конкретного пациента с особенностями когорты больных в том или ином исследовании.

Таблица 3. Сравнение схем, рекомендуемых Европейской гематологической ассоциацией и Европейским обществом медицинской онкологии (EHA-ESMO, 2021) для лечения множественной миеломы с двойной рефрактерностью

Table 3. Comparison of regimens recommended by European Hematology Association and European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO, 2021) for the treatment of double refractory multiple myeloma

Характеристика Characteristic	ELOQUENT-3 [35]		ICARIA-MM [10]		Dara-Pd (n = 103) [6]	IKEMA [36]		CANDOR [37]	
	Elo-Pd (n = 60)	Pd (n = 57)	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)		Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)	Dara-Kd (n = 312)	Kd (n = 154)
Уровень доказательности Evidence level	II, B		I, A		II, B	I, A		I, A	
Медиана линий пред- шествующей терапии (диапазон) Median (range) of previous therapy lines	3 (2–8)		3 (2–4)		4 (1–13)	2 (1–4)		2 (1–2)	
Предшествующая терапия Previous therapy									
Аутологичная трансплан- тация гемопоэтических стволовых клеток, % Autologous hematopoietic stem cell transplantation, %	52	58	54	59	74	—	—	63	49
Ингибиторы протеасомы, % Proteasome inhibitors, %	100	100	100	100	99	92,7	85,4	93	90
Бортезомиб, % Bortezomib, %	—	—	—	—	98	—	—	92	87
Иммуномодуляторы, % Immunomodulatory drugs, %	100	100	100	100	100	76	81,3	66	71
Леналидомид, % Lenalidomide, %	98	100	100	100	100	—	—	39	48
Анти-CD38, % Anti-CD38, %	2	4	<1	0	1	—	—	<1	0
Рефрактерность Refractory									
Ингибиторы протеасомы, % Proteasome inhibitors, %	78	82	77	75	—	31,3	35,8	—	—
Бортезомиб, % Bortezomib, %	—	—	—	—	71	—	—	28	31
Иммуномодуляторы, % Immunomodulatory drugs, %	—	—	96	94	—	43,6	47,2	—	—
Леналидомид, % Lenalidomide, %	90	84	94	92	89	31,8	34,1	32	36
Леналидомид и ингиби- торы протеасомы, % Lenalidomide and proteasome inhibitors, %	68	72	72	70	71	—	—	—	—

Окончание табл. 3

End of table 3

Характеристика Characteristic	ELOQUENT-3 [35]		ICARIA-MM [10]		Dara-Pd (n = 103) [6]	IKEMA [36]		CANDOR [37]	
	Elo-Pd (n = 60)	Pd (n = 57)	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)		Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)	Dara-Kd (n = 312)	Kd (n = 154)
Ответ на терапию Treatment response									
≥Полный ответ, % ≥Complete response, %	8	2	5	2	17	39,7	27,6	29	10
≥Очень хороший частичный ответ, % ≥Very good partial response, %	20	9	32	9	42	72,6	56,1	69	49
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Median of the progression-free survival, months Hazard ratio (95 % confidence interval)									
По всей группе Total group	10,3	4,7	11,5	6,5	8,8	Не достиг- нута Not achieved	19,1	28,6	15,2
	0,54 (0,34—0,86)		0,596 (0,44—0,81)		—	0,53 (0,32—0,89)		0,59 (0,45—0,78)	
Высокий риск (флуоресцентная гибри- дизация <i>in situ</i>) High risk (fluorescence <i>in situ</i> hybridization)	6,5	2,5	7,5	3,7	3,9	—	—	—	—
	0,52 (0,22—1,25)		0,66 (0,33—1,28)		—	0,72 (0,36—1,45)		0,70 (0,36—1,40)	
Рефрактерность к леналидомиду Refractory to lenalidomide	—	—	11,4	5,6	—	—	—	—	—
	—		0,59 (0,43—0,82)		—	0,60 (0,34—1,06)		0,47 (0,29—0,78)	
Рефрактерность к инги- биторам протеасомы Refractory to proteasome inhibitors	—	—	11,4	5,6	—	—	—	—	—
	—		0,58 (0,41—0,82)		—	—		0,84 (0,52—1,36)*	
Рефрактерность к лена- лидомиду и ингибиторам протеасомы Refractory to lenalidomide and proteasome inhibitors	10,2	4,7	11,2	4,8	—	—	—	—	—
	0,56 (0,33—0,97)		0,58 (0,40—0,84)		—	—		—	
Безопасность и токсичность Safety and toxicity									
Нежелательные явления ≥III степени тяжести, % Adverse events ≥grade III, %	43	42	86,8	70,5	99	76,8	67,2	82	74
Прекращение терапии как результат нежелатель- ных явлений, % Discontinuation of therapy due to adverse events, %	18	24	7,2	12,8	17	8,5	13,9	22	25

*Только рефрактерность к бортезомибу и иксазомибу.

Примечание. Pd — помалидомид/дексаметазон; Elo — элотузумаб; Isa — изатуксимаб; Dara — даратумумаб; Kd — карфилзомиб/дексаметазон.

*Only refractory to bortezomib and ixazomib

Note. Pd — pomalidomide/dexamethasone; Elo — elotuzumab; Isa — isatuximab; Dara — daratumumab; Kd — carfilzomib/dexamethasone.

Для пациентов, которые не получали до этого моноклональных антител, наилучшим выбором представляются схемы Isa-Kd или Dara-Kd. В исследованиях IKEMA и CANDOR в основном включались пациенты с 2 линиями терапии в анамнезе, около трети пациентов были рефрактерны к бортезомибу или леналидомиду. Доля пациентов с двойной рефрактерностью не указывается, скорее всего она невелика. Применение указанных схем позволяет получить большой процент глубоких ответов ($\geq$ CR 39,7 и 29 %), включая МОБ-негативные ответы. Прекрасный ответ на терапию транслируется в соответствующие показатели выживаемости.

Схемы на основе помалидомида (Elo-Pd, Isa-Pd, Dara-Pd) — отличная опция для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с резистентностью к леналидомиду и ингибиторам протеасомы. В исследованиях ELOQUENT-3 и ICARIA-ММ включались пациенты с медианой линий предшествующей терапии 3, около 70 % больных имели двойную рефрактерность. Частота ответов и показатели выживаемости оказались в 2 раза лучше, чем при применении исходной схемы Pd. В России в 2020 г. стали доступными программы Elo-Pd и Isa-Pd, хотя и не нашли еще широкого применения в силу экономических причин. Схема Dara-Pd зарегистрирована в США и странах Евросоюза по результатам однокрупного исследования II фазы. Однако уже в 2020 г. были представлены предварительные результаты исследования

III фазы APOLLO, в котором на терапию Dara-Pd против Pd были рандомизированы 304 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ [40]. Медиана линий предшествующей терапии составила 2 (1–5), двойная рефрактерность имела место у 63 % больных. Частота CR или более глубоких ответов составила 24,5 % против 3,9 %, $\geq$ VGPR — 51,0 % против 19,6 %, медиана ВВП — 12,4 мес против 6,9 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,85; $p = 0,0018$). Особенностью данного протокола являлось использование подкожной формы даратумаба. Подкожная форма изатуксимаба также тестируется в комбинации с Pd в исследовании NCT04045795.

Некоторые опции могут быть зарегистрированы в России в ближайшем будущем и стать доступными. В частности, пациенты с рецидивирующей и рефрактерной ММ с t(11;14), у которых сформировалась рефрактерность к леналидомиду, но сохраняется чувствительность к ингибиторам протеасомы, могут получить пользу от комбинации селективного ингибитора BCL-2 венетоклакса с бортезомибом и дексаметазоном (Ven-Vd) [41]. Ингибитор экспорта 1 (XPO-1) селинексор в комбинации с дексаметазоном (Sd) и моноклональными антителами против рецептора BCMA белантамаб мафодотин был зарегистрирован FDA и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ с тройной рефрактерностью (к IMiDs, ингибиторам протеасомы и анти-CD38) [42, 43].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. Онкогематология 2017;12(3):50–6. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(3):50–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
2. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Алексеева А.Н. и др. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования). Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):103–4. [Soloviev M.V., Mendeleeva L.P., Alekseeva A.N. et al. Efficacy of treatments for multiple myeloma patients in Russia (results of a multicenter prospective study). Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(S1):103–4. (In Russ.)].
3. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia 2017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138.
4. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
5. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
6. Chari A., Suvannasankha A., Fay J.W. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130(8):974–81. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246.
7. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. J Med 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
8. Mikhael J., Richter J., Vij R. et al. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia 2020;34(12):3298–309. DOI: 10.1038/s41375-020-0857-2.
9. Martin T., Baz R., Benson D.M. et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2017;129(25):3294–303. DOI: 10.1182/blood-2016-09-740787.
10. Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

11. Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone *vs* carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Presented 14 June 2020 on 25th EHA Virtual Congress, 2020. Abstract: LB2603. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/303392/philippe.moreau.isatuximab.plus.carfilzomib.and.dexamethasone.vs.carfilzomib.html> (access date 09.03.2021).
12. Gandhi U.H., Cornell R.F., Lakshman A. et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019;33(9):2266–75. DOI: 10.1038/s41375-019-0435-7.
13. Siegel D.S., Martin T., Wang M. et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120(14):2817–25. DOI: 10.1182/blood-2012-05-425934.
14. Hájek R., Masszi T., Petrucci M.T. et al. A randomized phase III study of carfilzomib *vs* low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017;31(1):107–14. DOI: 10.1038/leu.2016.176.
15. Sharma S., Lichtenstein A. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms in myeloma cells investigated by analysis of mutant glucocorticoid receptors. *Blood* 2008;112(4):1338–45. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124156.
16. Moreau P., Mateos M.V., Berenson J.R. et al. Once weekly *versus* twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(7):953–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1.
17. Dimopoulos M.A., Niesvizky R., Weisel K. et al. Once- *versus* twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(3):35. DOI: 10.1038/s41408-020-0300-y.
18. Bishnoi R., Xie Z., Shah C. et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med* 2021;10(1):70–8. DOI: 10.1002/cam4.3568.
19. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология* 2010;(1):21–31. [Semochkin S.V. Biological fundamentals of application of immunomodulatory agents in treatment of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;(1):21–31. (In Russ)].
20. Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone *versus* high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
21. Usmani S.Z., Nahi H., Plesner T. et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e447–55. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8.
22. Chapuy C.I., Nicholson R.T., Maria D. et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6 Pt 2):1545–54. DOI: 10.1111/trf.13069.
23. Dhillon S. Isatuximab: first approval. *Drugs* 2020;80(9):905–12. DOI: 10.1007/s40265-020-01311-1.
24. Van de Donk N., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944.
25. Deckert J., Wetzel M.C., Bartle L.M. et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4574–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695.
26. Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522.
27. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186(3):1840–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
28. Jansen J.H.M., Boross P., Overdijk M.B. et al. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells Via Fc receptor-mediated crosslinking. *Blood* 2012;120(21):2974. DOI: 10.1182/blood.V120.21.2974.2974.
29. Moreno L., Perez C., Zabaleta A. et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3176–87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1597.
30. Franssen L.E., Stege C.A.M., Zweegman S. et al. Resistance mechanisms towards CD38-directed antibody therapy in multiple myeloma. *J Clin Med* 2020;9(4):1195. DOI: 10.3390/jcm9041195.
31. Jiang H., Acharya C., An G. et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30(2):399–408. DOI: 10.1038/leu.2015.240.
32. Feng X., Zhang L., Acharya C. et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4290–300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3192.
33. Dimopoulos M., Bringhen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.2020008209.
34. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
35. Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762.
36. Moreau P., Dimopoulos M.A., Yong K. et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone *versus* carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol* 2020;16(2):4347–58. DOI: 10.2217/fon-2019-0431.
37. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396(10245):186–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
38. Dimopoulos M.A., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated efficacy and safety results of the phase 3 CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62th ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2325. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137602.html> (access date 09.03.2021).
39. Landgren O., Weisel K., Rosinol L. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. Presented 06.12.2020 on 62th ASH Virtual Congress, 2020. Abstract: 2282. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141291.html> (access date 09.03.2021).
40. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Apollo: phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-Pd) *versus* pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2020;136 (Suppl 1):5–6. DOI: 10.1182/blood-2020-135874.

41. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M. et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1630–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8.
42. Grosicki S., Simonova M., Spicka I. et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone *versus* twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10262):1563–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
43. Lonial S., Lee H.C., Badros A. et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):207–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.

ORCID автора / ORCID of author

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82



Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4***Контакты:** Виктория Александровна Хышова viktoria2102@icloud.com

Цель исследования – проанализировать этап диагностики AL-амилоидоза (AL-A) в реальной клинической практике и наметить основные подходы для более раннего выявления этого заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 34 пациентов с впервые диагностированным AL-A.

Результаты. Медиана времени от момента появления первых симптомов до постановки диагноза занимает более 2 лет. Наиболее часто в патологический процесс при AL-A вовлекаются почки, сердце и желудочно-кишечный тракт, причем на момент установления диагноза у абсолютного большинства пациентов уже имеется поражение 2 органов и более. Более чем половине больных для верификации диагноза выполнялась биопсия пораженного органа, по нашим данным, гистологическое исследование «легкодоступных» локусов не менее информативно. Характерные для амилоидоза симптомы, такие как периорбитальная пурпура или макроглоссия, наблюдаются у небольшой части больных и относятся к поздним проявлениям заболевания.

Заключение. Многогранность проявлений AL-A приводит к поздней диагностике этого заболевания, что сказывается на общей выживаемости. Были выделены основные признаки, которые должны насторожить врачей в отношении данной патологии.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика, первичный амилоидоз

Для цитирования: Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3):74–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82.

Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis

V.A. Khyshova, I.G. Rekhtina, M.V. Firsova, L.P. Mendeleeva*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Viktoriya Aleksandrovna Khyshova viktoria2102@icloud.com

Objective of the study: analysis of AL-amyloidosis (AL-A) diagnostics in real clinical practice and to determine the main approaches for the earlier detection of this disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 34 patients with newly diagnosed AL-A.

Results. The median time from first symptoms appearance to the diagnosis was more than 2 years. Most often, the pathological process in AL-A involves the kidneys, heart and gastrointestinal tract; moreover, at the time of diagnosis, most patients already have an injury of 2 or more organs. In half of the patients, a biopsy of the damaging organ was performed to verify the diagnosis; according to our data, histological examination of “easily accessible” locus not less informative. Symptoms characteristic of amyloidosis, such as periorbital purpura or macroglossia, are observed in a small part of patients and refer to late manifestations of the disease.

Conclusion. The versatility of AL-A manifestations leads to a late diagnosis, which affects overall survival. The main signs were highlighted that should alert doctors in relation to this pathology.

Key words: AL-amyloidosis, diagnosis, primary amyloidosis

For citation: Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosis primary AL-amyloidosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82.

Амилоидоз — системное заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением белковых фибрилл в тканях различных органов, что приводит к на-

рушению их структуры и функции [1]. На сегодняшний день известно около 60 гетерогенных амилоидогенных белков, 27 из которых связаны с определенными

нозологическими формами. Наиболее распространенные типы амилоидоза — AL (AL-A), AA, β 2-микроглобулиновый и транстретиновый амилоидоз (ATTR).

При AL-амилоидозе белком-предшественником являются моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов, секретируемые аберрантными В-клетками костного мозга. В случае AA-амилоидоза белком-предшественником для образования амилоидных фибрилл выступает α -протеин — белок острой фазы воспаления, который вырабатывают гепатоциты в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α или интерлейкин 6. Данный тип амилоидоза характерен для пациентов с ревматологическими заболеваниями или семейной средиземноморской лихорадкой [2]. β 2-микроглобулиновый амилоидоз развивается при терминальной стадии хронической болезни почек (в том числе при длительном лечении диализом) и обусловлен накоплением β 2-микроглобулина. В норме этот белок фильтруется в клубочках почек и реабсорбируется в проксимальных канальцах. У пациентов с хронической болезнью почек концентрация этого белка в крови возрастает, помимо этого, β 2-микроглобулин плохо удаляется при проведении стандартного гемодиализа [3]. Еще один часто встречающийся тип амилоидоза — ATTR. В настоящее время выделяют 2 подтипа ATTR: наследственный, или мутантный (ATTRm), и немутантный «дикий» (ATTRwt), ранее называвшийся сенильным кардиальным амилоидозом. В обоих случаях белком-предшественником является транстретин. Наследственный ATTR обусловлен мутацией генов, кодирующих данный белок. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, вероятность наследования составляет 50 % [4]. Таким же образом наследуются и некоторые другие типы амилоидоза, например вызванные нарушением синтеза аполипопротеинов, фибриногена или джелсолина (финский наследственный амилоидоз).

Помимо перечисленных причин накопления белковых предшественников амилоида существует теория возможной инфекционной (прионной) природы данного заболевания. Прионные заболевания, или губчатые энцефалопатии, представляют собой семейство фатальных нейродегенеративных расстройств, которые поражают как людей, так и животных. К ним относят болезнь Крейтцфельда—Якоба, болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера и куру у людей, а также губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота и почесуху у овец, коз [5, 6]. Все эти заболевания характеризуются формированием амилоидных бляшек в головном мозге зараженных особей, что приводит к нарушению структурных связей и нейродегенеративным расстройствам с летальным исходом в 100 % случаев. Подробное описание белков-предшественников и вызываемых ими заболеваний представлено в классификации Всемирной организации здравоохранения 1993 г.

AL-амилоидоз — самый частый тип амилоидоза: его доля составляет примерно 80 % в структуре всех вариантов [7]. Распространенность AL-A в США в 2015 г. составила 15 случаев на 1 млн населения. Данных по заболеваемости или распространенности AL-A в России нет, во многом ввиду отсутствия этой нозологии в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Средний возраст больных AL-A составляет 63 года [8]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей гемopoэтической и лимфоидной ткани (2017) первичный AL-A отнесен к зрелоклеточным лимфоидным опухолям [9]. Морфологический субстрат опухоли при AL-A представлен патологическим клоном лимфоидных/плазматических клеток, продуцирующих моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов с уникальными структурными особенностями, которые в виде амилоидных фибрилл откладываются в органах и тканях. AL-A может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с любой В-клеточной опухолью, включая множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема и другие лимфомы [10]. AL-A в большинстве случаев является системным заболеванием. Наиболее часто поражаются сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, печень, вегетативная и периферическая нервная система. Тяжесть поражения внутренних органов во многом определяет прогноз заболевания [11]. В связи с этим ранняя диагностика и быстрое начало противоопухолевого лечения, направленного на уменьшение секреции патологических СЛЦ иммуноглобулинов, позволяют остановить дальнейшее накопление амилоида, а в ряде случаев улучшить функцию пораженных органов.

Диагностика первичного AL-A достаточно трудна. Данное заболевание может протекать под масками самых различных болезней, которые часто встречаются у лиц пожилого возраста. Тем не менее можно выделить отдельные признаки, позволяющие заподозрить это заболевание.

Поражение сердца проявляется в большинстве случаев развитием рестриктивной кардиомиопатии [12]. Утолщение межжелудочковой перегородки и/или гипертрофия стенок более 12 мм (при отсутствии артериальной гипертензии или пороков развития сердца) — показания для прицельного обследования пациента на амилоидоз [13]. На электрокардиограмме может отмечаться снижение вольтажа или инфарктоподобные изменения [14]. Лабораторные исследования, такие как содержание мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I/T, используют для определения стадии поражения сердца и мониторинга органного ответа. Информативным методом диагностики поражения сердца при AL-A является магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением (чаще с гадолинием) [15]. Сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция

позволяет дифференцировать AL-A и ATTR, при ATTR наблюдается повышенное накопление препарата миокардом [16]. В любом случае, если при визуализации сердца врач подозревает болезнь накопления, то AL-A должен быть включен в список дифференциальной диагностики.

AL-амилоидоз почек диагностируют в 50–80 % случаев [17, 18]. Изолированная протеинурия и нефротический синдром при отсутствии сахарного диабета, особенно в пожилом возрасте, должны насторожить врача в плане амилоидоза. Стоит отметить, что для AL-A характерен клубочковый характер протеинурии (наличие в моче альбумина и крупномолекулярных белков). Развитие хронической болезни почек — признак продвинутой стадии поражения органа, и, как правило, такие изменения необратимы [19].

Вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта при AL-A бывает сложно дифференцировать с автономной полинейропатией. Основные жалобы пациентов — упорные запоры, диарея, снижение массы тела. Важно отметить, что выявление амилоида в стенке сосудов в биоптате кишки не равнозначно диагнозу «амилоидоз с поражением кишечника» [20]. Диагностическое значение имеет отложение амилоида в строме или собственной пластинке кишки в сочетании с клиническими симптомами. Амилоидоз печени наблюдается в 24–34 % случаев и проявляется инфильтративным поражением паренхимы. Однако поражение печени амилоидозом следует дифференцировать с гепатомегалией вследствие хронической сердечной недостаточности. Для амилоидоза печени характерен симптом холестаза (повышение уровня щелочной фосфатазы более 1,5 нормы) [21].

Поражение легких встречается достаточно часто, по данным литературы, в 36–90 % случаев [22]. Однако вовлечение именно этого органа устанавливается, как правило, при аутопсии, что связано с отсутствием характерных признаков [23]. Отложение амилоида в интерстиции легких приводит к развитию дыхательной недостаточности по рестриктивному типу [24]. При компьютерной томографии визуализируются ретикулярные помутнения, утолщение межлобулярных перегородок и, реже, картина по типу «матового стекла» или «сотового легкого» [25].

Полинейропатия вследствие AL-A диагностируется чаще всего клинически, так как амилоидоз поражает преимущественно мелкие немиелинизированные волокна, что объясняет неинформативность стандартных неврологических тестов [26]. Такие поражения приводят к дизестезии, парестезии, а в последующем — к прогрессирующей потере всех видов чувствительности. Клинически поражение вегетативной нервной системы может варьировать от бессимптомной ортостатической гипотензии до глубокой гипотензии с дисфункций кишечника и мочевого пузыря.

Стоит помнить о том, что амилоидные фибриллы могут откладываться в любых тканях и органах чело-

века. Поражение мягких тканей, по данным литературы, встречается более чем в половине случаев, однако его не всегда диагностируют ввиду разнообразия признаков [27]. Наиболее патогномичными для амилоидоза являются макроглоссия и периорбитальная пурпура, но наблюдаются они лишь у 15 % пациентов [28]. Синдром запястного канала также достаточно характерен для AL-A. По данным литературы, у 10 % пациентов, которым было проведено операционное лечение карпального канала, в последующем установили диагноз системного амилоидоза [29, 30]. Особую настороженность туннельный синдром данной локализации должен вызывать при двустороннем поражении. При поражении слюнных и слезных желез пациентов беспокоят ксерофтальмия и ксеростомия, возможно развитие дисгевзии (вкус соли во рту или другие нарушения чувствительности). Возможно развитие склероподобного синдрома и артропатии [31, 32].

Все типы амилоида при гистологическом исследовании выглядят как бесклеточная эозинофильная масса. При использовании красителя конго красного амилоид избирательно окрашивается в красный цвет, но для исключения ложноположительных результатов используют исследование в поляризованном свете. Отложения амилоида имеют свойство дихроизма, что проявляется яблочно-зеленым свечением в поляризованном свете. Для определения типа амилоида необходимы дополнительные исследования. Наиболее доступным и распространенным методом является иммуногистохимический, однако его чувствительность в диагностике AL-A составляет 60–85 % [33–36]. Самый чувствительный метод детекции белка-предшественника амилоидных фибрилл — масс-спектрометрический анализ [37].

После подтверждения диагноза AL-A следующим этапом диагностики является идентификация плазматического клона и секретируемого парапротеина. Для выявления парапротеина выполняют электрофорез и иммунофиксацию сыворотки и мочи, а также необходимо определить содержание СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке [38]. В комплекс исследований также входят цитологическое и гистологическое исследования костного мозга, проточная цитофлуориметрия, цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Терапия AL-A направлена на редукцию клона аберрантных В-клеток в костном мозге и снижение секреции амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов. Терапию AL-A проводят с применением препаратов, зарегистрированных для лечения множественной миеломы. При отсутствии противопоказаний может быть выполнена высокодозная консолидация с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови. Помимо клонредуцирующей терапии в настоящее время проводятся исследования препаратов, направленных на деградацию отложений амилоида в тканях органов.

Цель исследования — проанализировать этап диагностики AL-А в реальной клинической практике и наметить основные подходы для более раннего выявления этого заболевания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 34 пациентов с впервые диагностированным AL-А в отделении химиотерапии плазмноклеточных дискразий НМИЦ гематологии. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Соотношение по гендерному признаку пациентов составило 1:1. Медиана возраста составила 57 (37–74) лет. У 4 (12 %) пациентов наблюдалось сочетание AL-А с множественной миеломой, у 1 пациента — с макроглобулинемией Вальденстрема.

Результаты

Общие данные пациентов до начала лечения представлены в табл. 1. У 28 (82 %) пациентов отмечалось вовлечение в патологический процесс 2 и более внутренних органов. Поражение 1 органа диагностировано лишь у 6 (18 %) больных. Наиболее часто наблюдалось вовлечение в системный процесс сердца (25 (73 %) больных) и почек (24 (67 %) пациента) (табл. 2).

Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 25 (1–144) мес. При этом 28 (82 %) пациентов обследовались более чем у 3 специалистов, чаще всего пациенты длительное время наблюдались у нефролога (20 (59 %) пациентов) и кардиолога (23 (67 %) пациента).

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала лечения ($n = 34$)

Table 1. Patients characteristics before treatment ($n = 34$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	17 (50)
женский female	17 (50)
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	57 (37–74)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
0	17 (50)
1	15 (44)
2	1 (3)
3	0
4	1 (3)
Количество плазматических клеток в костном мозге, медиана (диапазон), % The number of plasma cells in the bone marrow, median (range), %	8 (0,4–41)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Цитогенетическое исследование CD138 ⁺ -клеток, n (%): Cytogenetic analysis of CD138 ⁺ -cells, n (%):	
t(11;14)	22 (55)
делеция 17p13/TP53 17p13/TP53 deletion	0
полисомия хромосом 5, 9, 15 polysomy of chromosomes 5, 9, 15	5 (12,5)
делеция 13q-/моносомия 13 deletion 13q-/monosomy 13	9 (22)
амплификация 1q21: 1q21 amplification:	
• 1 дополнительный сигнал • 1 additional signal	6 (15)
• >1 дополнительного сигнала • > 1 additional signal	1 (2,5)
cMYC/8q24	2 (5)
t(4;14)	2 (5)
t(14;16)	1 (2,5)
транслокации с вовлечением IGH 14q32/translocations involving IGH/14q32	6 (15)
Тип парапротеина, n (%): Paraprotein type, n (%):	
G/λ	9 (26)
G/κ	2 (6)
A/λ	1 (3)
A/κ	0
VJ/λ	3 (9)
VJ/κ	2 (6)
M/λ	1 (3)
M/κ	0
нет секреции no secretion	15 (44)
биклональность biclonality	1 (3)
Количество парапротеина в сыворотке, медиана (диапазон), г/л Serum paraprotein, median (range), g/L	2,89 (0–39,9)
Количество белка VJ в моче: The amount of BJ protein in urine:	
нет экскреции, n no excretion, n	16
VJ, г/л BJ, g/L	следовое количество 7,7 (медиана 0,44) a trace amount 7.7 (median 0.44)
VJ, г/сут BJ, g/day	следовое количество 8,1 (медиана 0,47) a trace amount 8.1 (median 0.47)
Нормальное содержание и соотношение СЛЦ, n (%) Normal content and ratio of FLC, n (%)	5 (12,5)
Вовлеченная СЛЦ*, n (%): FLC involved*, n (%):	
λ	25 (75)
κ	9 (25)
κ/λ	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Содержание СЛЦ, медиана (диапазон): FLC content, median (range): λ κ κ/λ	358,2 (8,39–4150) 75,01 (3,03–575) 3,2 (0,001–44,90)
Протеинурия, медиана (диапазон) (n = 24): Proteinuria, median (range) (n = 24): уровень белка в моче, г/л urine protein level, g/L суточная протеинурия, г/сут daily proteinuria, g/day	2 (0,3–6) 4 (0,75–12)
Фильтрационная функция почек, медиана (диапазон) (n = 40): Renal filtration function, median (range) (n = 40): уровень креатинина, мкмоль/л creatinine level, μmol/L скорость клубочковой фильтрации, мл/мин glomerular filtration rate, ml/min	119 (48–440) 26 (12–109)
Маркеры поражения сердца, медиана (диапазон): Cardiac damage markers, median (range): NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL тропонин I/T, нг/мл troponin I/T, ng/mL	3422 (51–56 610) 0,09 (0–1,2)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, n (%): NYHA functional class of chronic heart failure, n (%): 0 I II III IV	25 (75) 3 (9) 4 (10) 1 (3) 1 (3)
Размер межжелудочковой перегородки, медиана (диапазон), мм Ventricular septum size, median (range), mm	12 (9,5–26)
Изменения на электрокардиограмме, n (%) Changes in the electrocardiogram, n (%)	21 (60)

* По данным иммуногистохимического исследования.

Примечание. BJ – белок Бенс-Джонса; СЛЦ – свободные легкие цепи.

*According to immunohistochemical analysis.

Note. BJ – Bens-Jones protein; FLC – free light chains.

Для подтверждения диагноза 24 (70 %) пациентам выполняли биопсию пораженного органа: в 18 случаях – биопсию почки, в 2 – биопсию сердца, в 1 – биопсию печени, в 1 – биопсию легких, в 2 – биопсию лимфатических узлов. Остальным 10 (30 %) пациентам

Таблица 2. Характеристика поражения органов при системном AL-амилоидозе

Table 2. Characteristics of organ damage in systemic AL-amyloidosis

Характеристика Characteristic	n (%)
Количество пораженных органов: Number of involved organs	
1	6 (18)
2	5 (15)
3	8 (23)
4	8 (23)
5	7 (21)
Поражение органов при AL-амилоидозе: Organ damage in AL-amyloidosis:	
сердце heart	25 (73)
почки kidneys	24 (67)
кишечник intestines	6 (18)
печень liver	2 (6)
мягкие ткани soft tissue	4 (12)
нервная система nervous system	4 (12)
легкие lungs	3 (9)
кости bones	2 (6)

выполняли биопсию «легкодоступного» локуса для верификации отложений амилоида. В последующем, после подтверждения диагноза AL-A, при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга, биоптата двенадцатиперстной кишки или подкожно-жировой клетчатки амилоид был обнаружен у 17 (70 %) пациентов из тех, кому была выполнена биопсия пораженного органа. Среди всей группы пациентов гистологическое исследование «легкодоступных» локусов было информативно у 26 (76 %) пациентов (табл. 3).

У большинства пациентов (85 %) наблюдались такие жалобы, как утомляемость и снижение массы тела.

Клинические признаки поражения сердца (сердечная недостаточность, нарушения ритма) отмечали у 15 (60 %) пациентов, у остальных 10 (40 %) больных поражение сердца было диагностировано на основании эхокардиографии и биохимических маркеров (NT-proBNP, тропонин I/T).

Почки – 2-й по частоте вовлекаемый орган у пациентов с AL-A. Из 24 пациентов с поражением почек у 20 (91 %) больных наблюдали нефротический синдром, у 4 была выявлена клубочковая протеинурия в меньших значениях. Почечная недостаточность в дебюте заболевания обнаружена у 6 (18 %) больных. У преобладающего большинства больных азотывыделительная и водовыделительная функции почек оставались сохранными.

Всем больным до начала терапии выполняли фиброгастродуоденоскопию с биопсией подслизистого

слоя двенадцатиперстной кишки. В 26 (76 %) случаях удалось выявить депозиты амилоида в данном локусе: отложения амилоида в сосудах — у 12 (46 %) пациентов, в собственной пластинке — у 14 (54 %) (см. рисунок). При поражении желудочно-кишечного тракта (подтвержденного гистологически) лишь у 6 (18 %) пациентов при детальном опросе подтвердились жалобы на наличие ощущения переполнения желудка или ран-

Таблица 3. Информативность гистологического исследования «легкодоступных» локусов при AL-амилоидозе

Table 3. Histology informativeness of “readily accessible” locus in AL-amyloidosis

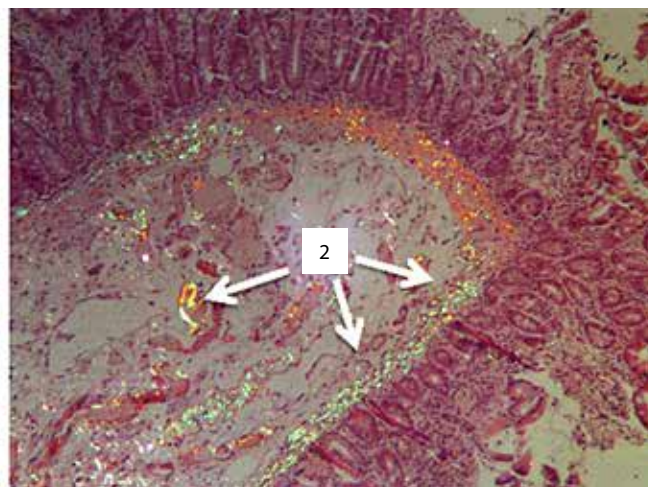
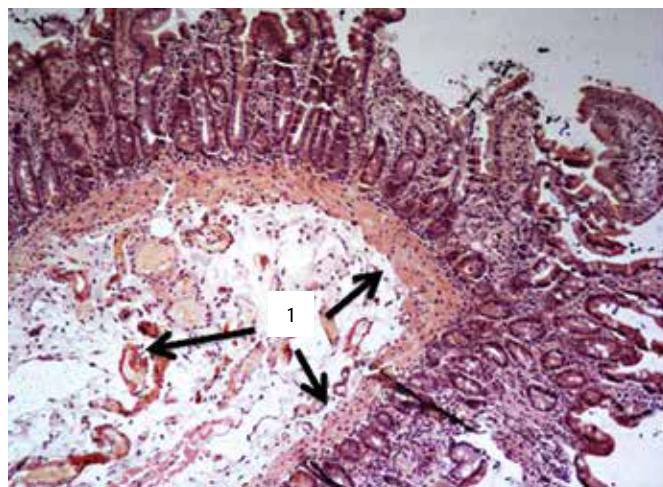
Показатель Parameter	Число исследо- ванных образцов The number of samples tested	Положитель- ная окраска конго крас- ным, n (%) Congo red positive, n (%)
Биоптат подкожно-жировой клетчатки Subcutaneous fat biopsy	11	4 (36)
Биоптат двенадцатиперстной кишки Duodenal biopsy	34	24 (70)
Трепанобиоптат Trepanobiopate	34	18 (53)
Пациенты, у которых в 1 или более вышепредставлен- ных локусах обнаружены отложения амилоида Patients with amyloid deposits in 1 or more of the above loci		26 (76)

него насыщения, а также на чередование приступов запора или диареи, на основании чего было диагностировано вовлечение кишечника в патологический процесс. Следует отметить, что у большей части пациентов отложения амилоида не сопровождались какими-либо нарушениями.

Поражение печени диагностировано у 2 (6 %) пациентов. В 1-м случае диагноз был подтвержден гистологически, биопсия печени была выполнена в целях определения причины гепатомегалии. Во 2-м случае поражение печени констатировано на основании повышения содержания щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы в сочетании с гепатомегалией при подтвержденном диагнозе AL-A (на основании исследования биоптата другого локуса).

У 4 (12 %) пациентов заболевание дебютировало с развития сенсомоторной полинейропатии. В 1 случае наблюдался тетрапарез со снижением мышечной силы в проксимальных и дистальных группах мышц рук и ног, а также дисгевзия (постоянный вкус соли во рту). У 1 пациента отсутствовали глоточный рефлекс и рефлекс мягкого нёба, наблюдался парез круговой мышцы рта и была констатирована нейропатия с двусторонним поражением IX, X, XII пар нервов. У 2 (5 %) больных отмечалась ортостатическая гипотензия, что свидетельствует о вовлечении в процесс автономной нервной системы.

Периорбитальная пурпура («глаза енота») наблюдались у 4 (11 %) пациентов, что обусловлено поражением сосудистой стенки амилоидом и микротромбированием. Вовлечение в системный процесс слезных или слюнных желез зарегистрировано у 3 (9 %) пациентов. У 2 пациентов наблюдалось увеличение разных групп лимфатических узлов, при этом отсутствовали



Гистологическое исследование биоптата подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки. По ходу волокон мышечной пластинки слизистой оболочки и в стенках сосудов мышечного типа мелкого калибра подслизистой основы отмечается депонирование конгофильных аморфных масс (1), обладающих эффектом двойного лучепреломления при просмотре в поляризованном свете (2) (окраска конго красным, $\times 100$)

Histological examination of duodenum submucosa biopsy. The mucous membrane of the small intestine. Along the mucous muscular plate fibers and in the walls of small caliber muscular-type vessels of the submucosa, there is a deposition of amorphous congophilic masses (1), which have the birefringence effect when viewed in polarized light (2) (congo red stain, $\times 100$)

типичные В-симптомы. Диагноз был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла. При детальном опросе 2 (6 %) пациента предъявляли жалобы, характерные для синдрома карпального канала, а 1 больному была выполнена операция по освобождению поперечной кистевой связки за 1,5 года до появления первых симптомов AL-A. Поражение мягких тканей отмечалось у 4 (12 %) пациентов, у 3 из них была макроглоссия, у 1 пациента помимо увеличения размера языка наблюдалось также утолщение мышц дна ротовой полости за счет отложения амилоида (см. рисунок). У 1 пациента поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки напоминало склеродермию.

Поражение легких диагностировали редко — у 3 пациентов. При этом лишь у 1 пациентки диагноз был подтвержден гистологически. В клинической картине отмечались одышка и боль в грудной клетке в течение длительного времени. На рентгенограмме был выявлен плевральный выпот. У 2 других пациентов поражение легких характеризовалось стойкими интерстициальными изменениями на компьютерной томограмме и рестриктивным типом дыхательных нарушений при спирографии.

Поражение костей в виде остеодеструктивного синдрома не характерно для AL-A. Однако мы располагаем 2 клиническими наблюдениями, доказывающими, что такое поражение возможно. У молодого пациента в течение 15 лет появлялись новые компрессионные переломы тел позвонков, нарастало число остеодеструкций в других костях скелета. При гистологическом исследовании из очагов деструкций были выявлены отложения амилоида. При этом число плазматических клеток не превышало норму. Во 2-м случае пациента длительное время беспокоил болевой синдром в пояснично-крестцовой области, при обследовании по данным компьютерной томографии этой области визуализировалось образование мягкотканной плотности ($117 \times 84 \times 81$ мм), полностью замещающее V поясничный позвонок. В целях верификации диагноза была выполнена биопсия данного образования, и на основании гистологического и иммуногистохимического исследования подтвержден диагноз AL-A. При многократном цитологическом исследовании костного мозга и гистологическом исследовании трепанобиоптата максимальное количество плазматических клеток составляло 8,4 %, отсутствовал симптомокомплекс CRAB (повышение содержания креатинина, ионизированного кальция в сыворотке крови, анемия и остеодеструктивный процесс), что исключало диагноз множественной миеломы.

Обсуждение

Проблема ранней диагностики амилоидоза актуальна во всем мире. Амилоидоз можно назвать имита-

тором многих внутренних болезней ввиду отсутствия специфических симптомов. Пациентам часто устанавливают ошибочные диагнозы, проводят неэффективную терапию, что приводит к неуклонному прогрессированию органной дисфункции. В нашем исследовании медиана времени от появления первых признаков до установления диагноза составила в среднем 2 года. По данным зарубежных исследователей, только у 26 % больных диагноз устанавливают в течение первого года [18].

По результатам проведенного анализа в 70 % случаев диагноз был установлен на основании биопсии пораженного органа, из них у 18 больных — биопсии почки, у 5 % — биопсии лимфатического узла. Морфологическая верификация диагноза в настоящее время относится к рутинной практике в нефрологии и гематологии. Однако следует отметить, что гистологическое исследование биоптатов 3 «легкодоступных» локусов (двенадцатиперстной кишки, подкожного жира и костного мозга), по нашим данным, позволило выявить амилоид в 70 % случаев. Таким образом, биопсия «доступных» локусов малоинвазивна, легковыполнима и информативна в большинстве случаев.

Основная проблема заключается в том, чтобы заподозрить амилоидоз и выполнить последовательный диагностический поиск. Безусловно, определение у пожилого пациента с коморбидностью признаков, не укладывающихся в симптоматику распространенных заболеваний, требует высокой квалификации, опыта и внимания врача. К одним из важных признаков амилоидоза относится системность поражения. По нашим результатам, поражение 1 органа было выявлено лишь у 30 % больных. По данным клиники Майо, вовлечение 1 органа диагностировано у 18 % [20]. Таким образом, в 82 % случаев отмечается поражение 2 и более внутренних органов. Амилоидоз может вызвать дисфункцию любого органа, но примерно в 70 % случаев поражаются сердце и почки. Наряду с этим было диагностировано (и морфологически подтверждено) поражение легких и костей, что встречается крайне редко.

Характерные для амилоидоза симптомы (периорбитальная пурпура, макроглоссия) наблюдаются лишь у 11 % больных и относятся к поздним проявлениям заболевания.

В качестве особенности AL-A можно отметить сильное снижение массы тела без нарушения аппетита. Патогенетически этот симптом, наиболее вероятно, обусловлен гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Также доказано, что поражение печени амилоидом вызывает большое снижение массы тела. Кроме этого, нутритивный статус пациентов на момент постановки диагноза является независимым предиктором выживаемости [39].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
- Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M. et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014;6:369–77. DOI: 10.2147/CLEPS39981.
- Gejyo F., Odani S., Yamada T. et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986;30(3):385–90. DOI: 10.1038/ki.1986.196.
- Coelho T., Ericzon B.G., Falk R. et al. A guide to transthyretin amyloidosis. 2018. Available at: <http://amyloidosis.org/wp-content/uploads/2019/05/2018-ATTR-guide.pdf>.
- Prusiner S.B. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(23):13363–83. DOI: 10.1073/pnas.95.23.13363.
- Aguzzi A., Polyimenidou M. Mammalian prion biology: one century of evolving concepts. *Cell* 2004;116(2):313–27. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01031-6.
- Bustamante J.G., Zaidi S.R.H. Amyloidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2(10):1046–53. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
- Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood* 2016;127(20):2361–4. DOI: 10.1182/blood-2016-03-657379.
- Basset M., Defrancesco I., Milani P. et al. Nonlymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135(4):293–6. DOI: 10.1182/blood.2019002762.
- Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1924–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
- Palladini G., Kyle R.A., Larson D.R. et al. Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis. *Amyloid* 2005;12(2):120–6. DOI: 10.1080/13506120500107055.
- Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):410–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
- Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95(4):535–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
- Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111(2):186–93. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
- Ikram A. Bone scintigraphy for early detection of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Pak Med Assoc* 2016;66(8):1045.
- Muchtar E., Gertz M.A., Kyle R.A. et al. Modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):472–83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.006.
- Lousada I., Comenzo R.L., Landau H. et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the amyloidosis research consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920–8. DOI: 10.1007/s12325-015-0250-0.
- Gertz M.A., Leung N., Lacy M.Q. et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3132–7. DOI: 10.1093/ndt/gfp20.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319–28. DOI: 10.1002/ajh.20381.
- Park M.A., Mueller P.S., Kyle R.A. et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):291–8. DOI: 10.1097/01.md.0000091183.93122.c7.
- Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337(13):898–909. DOI: 10.1056/NEJM199709253371306.
- Cordier J.F., Loire R., Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest* 1986;90(6):827–31. DOI: 10.1378/chest.90.6.827.
- Milani P., Basset M., Russo F. et al. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev* 2017;26(145):170046. DOI: 10.1183/16000617.0046-2017.
- Pickford H.A., Swensen S.J., Utz J.P. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Rentgenol* 1997;168(2):351–5. DOI: 10.2214/ajr.168.2.9016204.
- Reilly M.M., Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol* 1996;6(2):163–77. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00798.x.
- Prokaveva T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3858–68. DOI: 10.1002/art.22959.
- Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA* 2020;324(1):79–89. DOI: 10.1001/jama.2020.5493.
- Donnelly J.P., Hanna M., Sperry B.W. et al. Carpal tunnel syndrome: a potential early, red-flag sign of amyloidosis. *J Hand Surg Am* 2019;44(10):868–76. DOI: 10.1016/j.jhssa.2019.06.016.
- Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A. et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2040–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
- Sun L., Zhang L., Hu W. et al. Case report: one case of primary AL amyloidosis repeatedly misdiagnosed as scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(50):e8771. DOI: 10.1097/MD.00000000000008771.
- Cho Y.J., Chun Y.S., Rhyu K.H. et al. Amyloid arthropathy of the hip joint associated with multiple myeloma: a case report. *Hip Pelvis* 2016;28(2):127–31. DOI: 10.5371/hp.2016.28.2.127.
- Menter T., Bachmann M., Grieshaber S. et al. A more accurate approach to amyloid detection and subtyping: combining *in situ* Congo red staining and immunohistochemistry. *Pathobiology* 2017;84(1):49–55. DOI: 10.1159/000447304.
- Collins A.B., Smith R.N., Stone J.R. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol* 2009;18(4):205–16. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.05.004.
- Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J. et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):207–18. DOI: 10.1111/bjh.13156.
- Gonzalez Suarez M.L., Zhang P., Nasr S.H. et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney Int* 2019;96(4):1005–9. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.027.
- Winter M., Tholey A., Kristen A. et al. MALDI mass spectrometry imaging: a novel tool for the identification and classification of amyloidosis. *Proteomics* 2017;17(22):1700236. DOI: 10.1002/pmic.201700236.
- Palladini G., Jaccard A., Milani P. et al. Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(11):1734–43. DOI: 10.1515/cclm-2016-1024.
- Sattianayagam P.T., Lane T., Fox Z. et al. A prospective study of nutritional status in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2013;98(1):136–40. DOI: 10.3324/haematol.2012.070359.

Вклад авторов

В.А. Хышова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; И.Г. Рехтина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;

М.В. Фирсова: научный консультант по теме статьи;

Л.П. Менделеева: научный консультант по теме статьи, редактирование статьи, административная поддержка исследования.

Authors' contributions

V.A. Khyshova: obtaining data for analysis, data analysis, article writing, reviewing publications on the article topic;

I.G. Rekhtina: data analysis, reviewing publications on the article topic, article editing;

M.V. Firsova: scientific consultant on the article topic;

L.P. Mendeleva: scientific consultant on the article topic, article editing, administrative support of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>

И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

М.В. Фирсова / M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-83-85



Для цитирования: Рябухина Ю.Е. По материалам конференции XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова. Гематологическая секция «Современные подходы к терапии больных множественной миеломой». Онкогематология 2021;16(3):83–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-83-85.

For citation: Ryabuhina Yu.E. Based on the materials of the XII Congress of Oncologists and Radiologists CIS and Eurasia, named after N.N. Trapeznikov. Hematological section “Modern approaches to the multiple myeloma patient treatment”. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):83–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-83-85.

По материалам конференции XII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова Гематологическая секция «Современные подходы к терапии больных множественной миеломой»

С 07.04.2021 по 09.04.2021 состоялся XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики (АДИОР). На Съезде выступили многие ведущие российские и зарубежные онкологи, что позволило большому числу врачей ознакомиться с новейшими достижениями науки и практики, поделиться профессиональным опытом.

Гематологическая секция была посвящена «Современным подходам к терапии больных множественной миеломой» и прошла под председательством **д.м.н., профессора П.А. Зейналовой** — заведующего отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино».

Представлен ряд интересных докладов ведущих специалистов в области диагностики и лечения. Секция была открыта выступлением профессора кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова **С.В. Семочкина** и посвящена молекулярной биологии множественной миеломы. В своем докладе С.В. Семочкин подробно осветил патогенез, показал всю сложность комплексного процесса развития множественной миеломы, обусловленного разнонаправленными молекулярно-генетическими изменениями, приводящими к возникновению клональных плазматических клеток. Результатом образования нескольких популяций опухолевых клонов являются более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. В связи с этим достаточно перспективным представляется использование на более раннем этапе терапии лекарственных препаратов с разным механизмом действия, что в конечном итоге будет способствовать улучшению прогноза заболевания.

Понимание патогенеза развития множественной миеломы крайне важно не только на этапе первичной диагностики, но и в процессе терапии. В своем докладе «Иммунологическая диагностика минимальной остаточной болезни при острых лейкозах, лимфомах и миеломе. Современное состояние проблемы» руководитель отдела лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба **д.б.н. Л.Ю. Гривцова** сделала акцент на необходимости оценки минимального поражения опухолевыми

клетками на фоне проведенной терапии — определении минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью иммунофенотипирования методом проточной цитометрии. Данный метод позволяет оценить эффективность лечения, определить группы риска и прогноз. Преимущества метода — высокие специфичность и чувствительность, позволяющие выявить 1 опухолевую клетку среди 10 000–100 000 клеток костного мозга. Несомненным достоинством также является небольшая продолжительность выполнения исследования.

Еще один важный аспект в диагностике множественной миеломы — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Целесообразность выполнения данного исследования показал в докладе «ПЭТ/КТ при множественной миеломе: современные точки приложения и открывающиеся перспективы» врач НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина **А.С. Субботин**. Докладчик подробно остановился на целях выполнения ПЭТ/КТ в различных клинических ситуациях. Широко используемый в онкогематологии радиофармацевтический препарат (РФП) ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) при множественной миеломе может накапливаться в опухолевой ткани с различной интенсивностью. Это может затруднять оценку метаболического ответа на проводимую терапию, в частности перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В то же время использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ целесообразно для оценки распространенности опухолевого процесса, при дифференциальной диагностике множественной миеломы и плазмодисплазии, а также для выявления экстрамедуллярных очагов. Докладчик осветил ряд перспективных исследований при множественной миеломе. Использование ^{11}C -метионина

в качестве РФП для оценки распространенности опухолевого процесса и определения МОБ оправдано, поскольку ^{11}C -метионин обладает большими чувствительностью и специфичностью по сравнению с ^{18}F -ФДГ. Это позволяет выявить больше очагов в костях и снизить частоту ложноотрицательных результатов, что является крайне важным, особенно для оценки МОБ у пациентов после ауто-ТГСК. Однако применение ^{11}C -метионина ограничено коротким периодом полураспада изотопа ^{11}C и активным накоплением РФП в паренхиме печени. В настоящее время изучаются и другие РФП: ^{18}F -флударабин, ^{18}F -фторхолин, ^{18}F -DOPA, таргетные РФП — ^{68}Ga -пентиксафор, ^{89}Zr -DFO-даратумумаб и ^{64}Cu -даратумумаб. Использование этих РФП в случае доказанной целесообразности поможет обеспечить дополнительные возможности оценки противоопухолевого ответа, более раннего выявления рецидива болезни и, возможно, определить группы риска множественной миеломы.

В выступлении доцента кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова **Н.Е. Мочкина** «Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: опыт Пироговского центра» были представлены результаты терапии множественной миеломы в данном медицинском учреждении.

На большом клиническом материале (за период с 2006 по 2018 г. выполнено 205 ауто-ТГСК) показана значимая роль высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК в лечении множественной миеломы, повышении качества противоопухолевого ответа, увеличении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП). В течение продолжительного времени распространенной системой стадирования являлась классификация B. Durie и S. Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System, ISS) и пересмотрена в 2014 г. на R-ISS (revised ISS — пересмотренная международная система стадирования), когда стали учитывать неблагоприятные хромосомные аномалии. При достижении очень хорошей частичной ремиссии и полной ремиссии после индукционного этапа больные должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК в целях достижения максимального ответа и значительного увеличения ВБП. Однако в реальной клинической практике у определенного числа больных установление стадии заболевания в соответствии с международными критериями (ISS, R-ISS) проводится не всегда. Это затрудняет достоверную оценку эффективности индукционной терапии и может впоследствии некорректно отражать показатели общей выживаемости и ВБП после выполнения ауто-ТГСК. В проведенном исследовании информация о стадии по системе ISS отсутствовала у 30 % больных, а первичное стадирование по системе R-ISS

было выполнено лишь у 9 % пациентов. Использование Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы позволит точнее определять тактику лечения в зависимости от групп риска и устанавливать более четкие показания к выполнению ауто-ТГСК.

Специалист Онкологического института г. Кишинева (Молдова) **В. Мустяцэ** подробно остановился на современных тенденциях терапии рецидивов множественной миеломы. Проведен анализ данных литературы крупных рандомизированных исследований: назначение ингибиторов протеасом (если их не было в 1-й линии), иммуномодуляторов, а при двойной рефрактерности — тройных комбинаций препаратов. В докладе представлены результаты лечения рецидивов множественной миеломы с длительной выживаемостью после таргетной терапии. В. Мустяцэ представил анализ 3 клинических случаев пациентов с множественной миеломой, у которых первичная индукционная терапия была проведена с частичным эффектом (схемы VAD, CVP) и через 1,5–3 года было диагностировано прогрессирование заболевания. Во 2-й линии терапии применялись схемы с включением бортезомиба, леналидомида. ВБП составила 4–9 лет. Эти результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов.

С докладом «Проблемы и перспективы лечения множественной миеломы в Республике Казахстан» выступила руководитель Центра гематологии с трансплантацией костного мозга Казахского НИИ онкологии и радиологии г. Алма-Аты **С.Т. Габбасова**. Она представила структуру онкогематологических заболеваний в Казахстане. Отметила, что множественной миеломой заболевают 200 человек в год, что составляет 14 %. Лечение как первичных пациентов, так и больных с рецидивами множественной миеломы проводится согласно Российским клиническим рекомендациям. В диагностике и лечении множественной миеломы в Казахстане есть ряд нерешенных проблем: 1) цитогенетические исследования и определение МОБ не всегда доступны для использования, что затрудняет достоверную оценку распространенности множественной миеломы и эффективности проведенной терапии; 2) пациенты с рецидивами не могут получить лечение в рекомендованные сроки из-за длительной регистрации новых лекарственных препаратов.

Врач-гематолог НИИ гематологии и переливания крови г. Ташкента (Узбекистан) **О.У. Ачилова** отметила в своем выступлении еще одну проблему, связанную с терапией множественной миеломы. Она представила результаты крупного исследования, которое было проведено в НИИ гематологии и переливания г. Ташкента. В исследование были включены 120 пациентов с множественной миеломой, у которых в клинической картине отмечались симптомы нефропатии и остеодеструктивные осложнения. Наличие таких симптомов значительно ухудшает качество жизни пациентов, может приводить к ранней летальности. Поэтому чрезвычайно

важным представляется определение тактики ведения таких пациентов. Показана значимая роль заместительной почечной терапии в комплексном лечении этих больных.

У пациентов с остеодеструктивными осложнениями, патологическими переломами костей, особенно позвонков, быстро нарастает болевой синдром, увеличивается риск компрессии спинного мозга, отмечается неврологическая симптоматика. Этим больным выполняли оперативные вмешательства, такие как вертебропластика, установление остеосинтетических конструкций, пластин. Проведение этих операций в кратчайшие сроки позволяет в большинстве случаев избежать полного обездвиживания, уменьшает болевой синдром, а в комплексе с последующей противоопухолевой терапией способствует улучшению качества жизни.

Научный руководитель Национального центра гематологии и трансфузиологии г. Баку (Азербайджан) **И.А. Багиров**, подводя итоги работы гематологической секции Съезда, охарактеризовал работу как высокопрофессиональную, при участии большого числа ведущих специалистов. Подчеркнул, что проблемы диагностики и терапии больных множественной миеломой для всех стран СНГ и Евразии в целом идентичны. Необходимо стремиться сделать доступными современные методы диагностики в целях оптимизации оказания специализированной помощи больным множественной миеломой.

Ю.Е. Рябухина,

к.м.н., врач-гематолог, онколог

(Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Онкологический центр «Лапино-2»)

Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015»

М.О. Багова, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Я.К. Мангасарова, О.В. Марголин, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрин, Е.А. Фастова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Мадина Олеговна Багова mbagova89@mail.ru

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – одна из самых распространенных и агрессивных опухолей лимфатической системы. Несмотря на частоту встречаемости, нет единого алгоритма лечения больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза, а терапия по схеме R-CHOP не позволяет достичь длительных полных ремиссий. Поэтому возникает необходимость в проведении 2-й и последующих линий терапии. При этом эффективность каждой последующей терапии низкая, а токсичность высокая. Существует много рандомизированных исследований у больных ДВККЛ, однако исследования по сравнительной эффективности высокодозной химиотерапии на этапе индукции единичны.

Цель исследования – оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015».

Материалы и методы. В рандомизированное многоцентровое клиническое исследование «ДВККЛ-2015» на апрель 2021 г. были включены 140 пациентов из 13 медицинских учреждений России. В рамках этого исследования выполнена работа по фармакоэкономическому анализу и оценке эффективности комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной ДВККЛ. С января 2018 г. по апрель 2021 г. в данное исследование включен 41 пациент (21 мужчина, 20 женщин) с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, наличием 2 и более признаков неблагоприятного прогноза, получавших лечение только в НМИЦ гематологии. Из них 21 больной получил терапию R-DA-EPOCH, 20 больных – R-mNHL-BFM-90. Медиана возраста пациентов группы R-DA-EPOCH составила 52 (30–64) года, пациентов группы R-mNHL-BFM-90 – 40 (18–60) лет. Все пациенты имели высокопромежуточный и высокий риск согласно международному (IPI) и скорректированному по возрасту (aaIPI) прогностическому индексу. Первичными конечными точками протокола были частота полной ремиссии, частичной ремиссии, прогрессирования заболевания, а также гематологическая и негематологическая токсичность. Побочные явления оценивали в соответствии с критериями оценки степени тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

Результаты. К моменту окончания 6 индукционных курсов частота достижения полной ремиссии после терапии R-mNHL-BFM-90 составила 100 % (20/20), после терапии R-DA-EPOCH частота полной ремиссии оказалась 71,4 % (15/21) ($p = 0,0097$), частота частичной ремиссии и прогрессирования заболевания – 14,3 % ($n = 3$) и 14,3 % ($n = 3$) соответственно. Гематологическая токсичность по миелотоксическому агранулоцитозу ($p = 0,0536$), анемии ($p = 0,0464$) и тромбоцитопении III–IV степени ($p = 0,0206$) при терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 превышала таковую при терапии по схеме R-DA-EPOCH. При оценке негематологической токсичности сравниваемых схем статистически значимых различий не отмечено, все осложнения встречались с одинаковой частотой.

Заключение. Лечение по схеме R-mNHL-BFM-90 высокоэффективно в 1-й линии у больных ДВККЛ группы высокопромежуточного и высокого риска. Гематологическая токсичность на фоне терапии R-mNHL-BFM-90 превышает таковую при терапии R-DA-EPOCH, но она приемлема. Негематологическая токсичность на фоне обеих программ сопоставима.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, токсичность, эффективность, R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90

Для цитирования: Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». Онкогематология 2021;16(3):86–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.

Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”

M.O. Bagova, A.U. Magomedova, S.K. Kravchenko, Ya.K. Mangasarova, O.V. Margolin, E.S. Nesterova, L.G. Gorenkova, A.E. Misyurina, E.A. Fastova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya, S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva, V.G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zhykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Madina Olegovna Bagova mbagova89@mail.ru

Background. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common and aggressive tumors of the lymphatic system. Despite the frequency of occurrence, there is no single algorithm for treating DLBCL patients with poor prognostic factors. R-CHOP therapy does not allow achieving long-term complete remissions. Therefore, there is a need for second and subsequent lines of therapy. At the same time, the effectiveness of each subsequent therapy is low, while the toxicity increases. There are many randomized trials of the DLBCL treatment; however, there are only a few studies on the comparative efficacy of high-dose chemotherapy at the induction stage.

The objective of the study: the evaluation of the effectiveness and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in DLBCL patients with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”.

Materials and methods. As of April 2021, 140 patients from 13 medical institutions in Russia were included in the randomized multicenter clinical trial DLBCL-2015. As part of this study, the analysis of pharmacoeconomic factors and effectiveness of combined immunochemotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostically unfavorable DLBCL had been performed. From January 2018 to April 2021, this study included 41 patients (21 men, 20 women) with a newly diagnosed DLBCL, with 2 or more factors of an unfavorable prognosis, who were treated at the National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Of these, 21 patients received R-DA-EPOCH, and 20, R-mNHL-BFM-90 therapy. Median age for R-DA-EPOCH patients was 52 years (range 30–64); for R-mNHL-BFM-90 patients, 40 years (range 18–60). All patients had high-intermediate and high risk according to the international (IPI) and age-adjusted (aaIPI) prognostic index. The primary protocol endpoints were rates of complete remission, partial remission, disease progression, and hematologic and non-hematologic toxicity. Side effects were assessed in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criteria.

Results. By the end of 6 induction courses, the frequency of achieving complete remission on R-mNHL-BFM-90 therapy was 100 % (20/20) compared to R-DA-EPOCH, where the complete remission rate was 71.4 % (15/21) ($p = 0.0097$), partial remission and progression were 14.3 % ($n = 3$) and 14.3 % ($n = 3$), respectively. Hematological toxicity on the therapy according to the R-mNHL-BFM-90 scheme exceeded that on R-DA-EPOCH in terms of myelotoxic agranulocytosis ($p = 0.0536$), anemia ($p = 0.0464$) and thrombocytopenia grade III–IV ($p = 0.0206$). When assessing non-hematological toxicity at the compared courses, no statistically significant differences were noted, all complications occurred with the same frequency.

Conclusion. Treatment according to the R-mNHL-BFM-90 protocol is highly effective as first line therapy in high-intermediate and high-risk DLBCL patients. The hematologic toxicity is higher on the R-mNHL-BFM-90 than on the R-DA-EPOCH therapy, but it is acceptable. Non-hematological toxicity in both programs is comparable.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, toxicity, effectiveness, R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90

For citation: Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет около 25–35 % среди агрессивных опухолей лимфатической системы [1, 2].

Среди больных группы высокопромежуточного и высокого риска 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) после терапии по схеме R-CHOP колеблется от 30 до 50 %. У трети больных развивается

рецидив заболевания и у такого же числа больных отмечается рефрактерность к терапии, что приводит к необходимости проведения 2-й и последующих линий лечения, эффективность которых низка [3–9]. С учетом неудовлетворительных результатов терапии по схеме R-CHOP и подобных ей схем возникает необходимость интенсификации лечения в последующем.

До публикации результатов рандомизированных исследований сравнительной эффективности схем R-CHOP и R-DA-EPOCH для лечения больных ДВККЛ в клинической практике широко применяли программу R-DA-EPOCH, при которой 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость пациентов группы высокопромежуточного и высокого риска составляла 72 и 37 % соответственно [10, 11]. В рандомизированном исследовании было показано, что 2-летняя ОВ при использовании схем R-DA-EPOCH и R-CHOP составляет 86,5 и 85,7 %, беспрогрессивная выживаемость — 78,9 и 75,5 % соответственно [12].

Часть пациентов, не ответивших на лечение, нуждаются в проведении дополнительных курсов полихимиотерапии (ПХТ), что сопряжено повышением токсичности, развитием осложнений и вынужденным прерыванием лечения в некоторых случаях. Это создало предпосылки для интенсификации программы лечения на начальном этапе с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в целях увеличения эффективности как стандартной, так и высокодозной ПХТ [13–16].

Зарубежными исследователями была показана эффективность терапии с последующей ауто-ТГСК у 10–15 % больных с первично-рефрактерным течением и рецидивом ДВККЛ. Однако роль ауто-ТГСК в 1-й линии терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в настоящее время до конца не изучена, и полученные первые результаты у небольшого числа больных обнадеживают [17–20]. У 50 % пациентов даже после ауто-ТГСК наблюдается рецидив заболевания, прогноз у таких пациентов плохой [21, 22].

В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании по интенсификации терапии с ауто-ТГСК в 1-й линии у нелеченых больных ДВККЛ группы высокого риска согласно международному скорректированному по возрасту прогностическому индексу (aaIPi) было показано, что 2-летняя БСВ составила 71 % в группе больных, которым была выполнена ауто-ТГСК, против 62 % в группе без трансплантации ($p = 0,012$). При этом не выявлено разницы в показателях 5-летней ОВ, которая составила 78 и 77 % соответственно ($p = 0,91$). Гематологическая токсичность III–IV степени составила 92 % в группе с ауто-ТГСК и 68 % в группе без ауто-ТГСК. Негематологическая токсичность — 45 и 16 % соответственно [23]. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что развитие осложнений и токсичности после интенсификации терапии выше, несмотря на хороший эффект, чем после стандартной терапии.

Результаты лечения по модифицированной программе mNHL-BFM-90, применяемой в НМИЦ гематологии с 2002 г. для лечения больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза на этапе индукции, превзошли таковые при терапии по схеме R-CHOP, при которой 13-летняя ОВ и БСВ составили 67 и 82 % соответственно [24]. В работе Е.И. Дорохиной отдаленные

результаты терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза по программе mNHL-BFM-90 продемонстрировали 13-летнюю ОВ 64 % и безрецидивную выживаемость 82 % при отсутствии значимой токсичности в отдаленном периоде наблюдения до 10 лет после завершения лечения [25].

С 2015 г. в НМИЦ гематологии проводится многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90 и ауто-ТГСК у нелеченых больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза — протокол «ДВККЛ-2015» [26].

Цель исследования — оценка эффективности и токсичности индукционных курсов иммунополихимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК в 1-й линии терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового исследования «ДВККЛ-2015».

Материалы и методы

В период с 2015 г. по апрель 2021 г. в рандомизированное многоцентровое клиническое исследование «ДВККЛ-2015» были включены 140 пациентов с впервые выявленной ДВККЛ из 13 медицинских организаций России. Однако в данной работе анализ проведен только среди пациентов, которые получали лечение в НМИЦ гематологии. Рандомизация включала 4 ветви:

- R-DA-EPOCH;
- R-DA-EPOCH + ауто-ТГСК;
- R-mNHL-BFM-90 (блоки А и В);
- R-mNHL-BFM-90 (блоки А и В) + ауто-ТГСК.

Для анализа оценки первичных конечных точек (частота полной ремиссии, частичной ремиссии, прогрессирования и летальности) 4 ветви объединены в 2 без учета ауто-ТГСК.

Фармакоэкономический анализ начат с 2018 г., к концу апреля 2021 г. в анализ был включен 41 пациент с впервые установленным диагнозом ДВККЛ [27]. У всех пациентов зарегистрирован высокопромежуточный и высокий риск согласно международному (IPi) и скорректированному по возрасту (aaIPi) прогностическому индексу [28].

Все пациенты закончили лечение. Диагноз ДВККЛ установлен согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (2017) [1]. Критерием исключения из исследования был любой другой диагноз. Все пациенты перед началом лечения обследованы согласно стандартам первичного обследования. Эффективность терапии оценивали после 2, 4 и 6 курсов ПХТ, через 3, 6, 9, 12, 24 и 36 мес согласно международным критериям эффективности (The Lugano classification) [29]. Мониторинг осложнений выполняли после каждого курса ПХТ. Побочное действие оценивали с помощью общих терминологических критериев оценки степени тяжести нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE, версия 4) [30].

Всем пациентам перед началом лечения проводили гистологическое, цитологическое, иммунофенотипическое, молекулярно-генетическое и цитогенетическое исследования костного мозга. В случае поражения костного мозга в дебюте заболевания выполняли все перечисленные исследования после 2, 4, 6 курсов для оценки состояния костного мозга. Аналогичным образом проводили исследование спинно-мозговой жидкости. Если исходно не было нейролейкемии, ее профилактика не выполнялась.

Вторичные конечные точки, ОВ и БСВ не учитывали, поскольку исследование продолжается.

Статистический анализ. Использовали программное обеспечение MS Access для сбора формализованной анамнестической информации о терапии (для каждого курса – формализованная информация о проведении терапии, осложнениях), формализованного мониторинга событий и жизненного статуса.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы описательного, частотного (с применением таблиц сопряженности, критерия Фишера для сравнения групп) и событийного (с применением метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста для сравнения групп) анализа.

Результаты

Характеристика больных представлена в табл. 1. Всем пациентам курсы проведены в полных дозах. Медиана возраста больных группы R-DA-EPOCH составила 52 (30–64) года, больных группы R-mNHL-BFM-90 – 40 (18–60) лет. Мужчин было 21, женщин – 20. Согласно IPI пациенты были распределены следующим образом: в группе R-mNHL-BFM-90 высокопромежуточный риск установлен у 8/20 (40 %) пациентов, высокий риск – у 12/20 (60 %); в группе R-DA-EPOCH высокопромежуточный риск – у 7/21 (33 %), высокий риск – у 14/21 (67 %).

К моменту окончания 6 курсов терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 частота достижения полной ремиссии составила 100 % (20/20), по схеме R-DA-EPOCH – 71,4 % (15/21) ($p = 0,0097$), частичная ремиссия отмечена у 3 (14,3 %) больных, прогрессирование заболевания – у 3 (14,3 %).

На момент окончания 6 курсов терапии по схеме R-DA-EPOCH 14 больных живы, у них сохраняется полная ремиссия; у 3 пациентов достигнута частичная ремиссия; 1 пациентка в полной ремиссии умерла после 3-го курса от вирусной инфекции, вызванной COVID-19; у 3 пациентов отмечается прогрессирование заболевания, 2 из них умерли, несмотря на проведение различных режимов терапии спасения. У 1 пациентки по данным цитогенетического исследования выявлена делеция 2 локусов гена *17p13/TP53*. В последующем ей был проведен 1 курс R-DHAP с ибрутинибом и леналидомидом. В настоящий момент пациентка продолжает получать терапию ибрутинибом и леналидомидом.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	R-mNHL- BFM-90 (n = 20)	R-DA- EPOCH (n = 21)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	40 (18–60)	52 (30–64)	0,0084
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	10 (50)	11 (52)	0,8600
женский female	10 (50)	10 (48)	
Форма, n (%): Form, n (%):			
нодальная nodal	15 (75)	16 (76)	0,6600
экстранодальная extranodal	5 (25)	5 (24)	
Стадия по Ann–Arbor, n (%): Ann–Arbor stage, n (%):			
II	3 (15)	0	0,1000
III	7 (35)	5 (24)	
IV	10 (50)	16 (76)	
Риск согласно между- народному прогности- ческому индексу (IPI), n (%): Risk according to the Inter- national Prognostic Index (IPI), n (%):			
высокопромежуточный high-intermediate	8 (40)	7 (33)	0,1800
высокий high	12 (60)	14 (67)	
Поражение костного мозга, n (%): Bone marrow involvement, n (%):			
да yes	2 (10)	1 (5)	0,5100
нет no	18 (90)	20 (95)	
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): ECOG somatic status, n (%):			
1	7 (35)	3 (14,4)	0,2700
2	9 (45)	11 (52,3)	
3	4 (20)	5 (23,8)	
4	0	2 (9,5)	
Уровень лактатдегидро- геназы выше нормы, n (%): Above normal Lactate dehydrogenase levels, n (%)	17 (81)	18 (90)	0,4100
Молекулярный тип, n (%): Molecular type, n (%):			
GCB	7 (35)	4 (19)	0,2492
ABC	13 (65)	17 (81)	

После окончания терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 у 1 пациентки выявлен ранний рецидив (через 4 мес), у нее была обнаружена мутация гена *p53*. Все остальные больные находятся в полной ремиссии, ни одного случая летального исхода не зафиксировано.

Ремиссионный статус к моменту окончания 6 индукционных курсов представлен на рис. 1.

При анализе сбалансированности групп по основным факторам риска мы обнаружили несбалансированность по 1 фактору – возрасту пациента на момент установки диагноза. Для компенсации несбалансированности был проведен анализ вероятности достижения полной ремиссии с коррекцией на возрастную группу. После проведенного анализа статистическая разница изменилась несущественно ($p = 0,1013$). Оценка вероятности достижения ремиссии с коррекцией на возрастную группу представлена на рис. 2.

Все 6 пациентов, у которых не была достигнута полная ремиссия на фоне индукционной терапии R-DA-EPOCH, относились к группе высокого риска (табл. 2).

Анализ токсичности. Анализ токсичности проведен на основании количества проведенных курсов. Гематологическая токсичность по миелотоксическому агранулоцитозу ($p = 0,0536$), анемии ($p = 0,0464$) и тромбоцитопении III–IV степени ($p = 0,0206$) при терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 была выше. При оценке негематологической токсичности сравниваемых схем статистически значимых различий не отмечено, все осложнения встречались с одинаковой частотой. Частота возникновения побочных эффектов представлена в табл. 3.

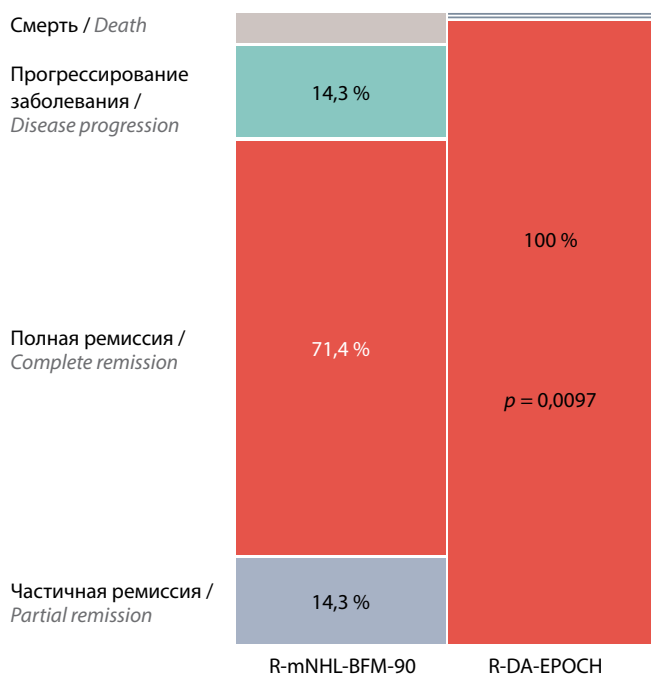


Рис. 1. Ремиссионный статус к моменту окончания 6 индукционных курсов по схемам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH

Fig. 1. Remission status by the end of 6 induction courses according to the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH protocols

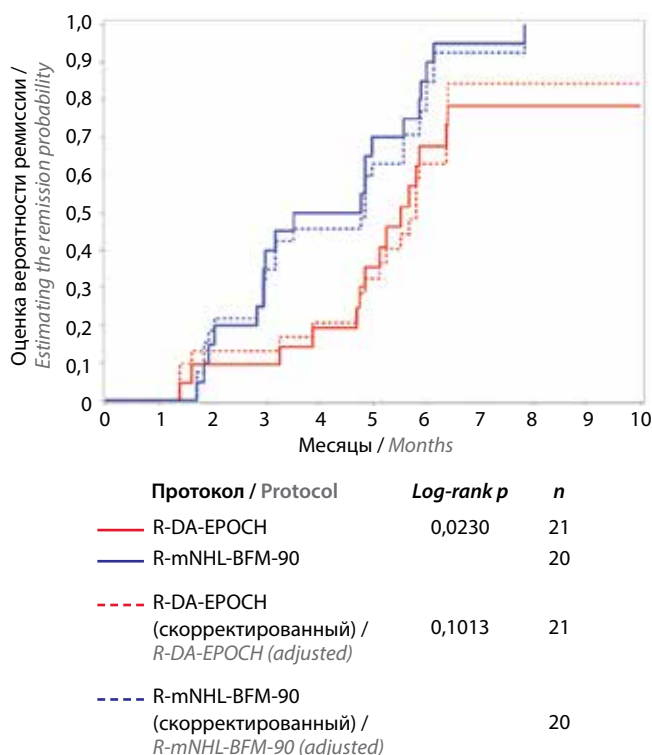


Рис. 2. Вероятность достижения ремиссии с поправкой на возрастную группу

Fig. 2. Age-adjusted remission probability

Развитие острой почечной недостаточности (повышение уровня креатинина) среди пациентов, получавших терапию по схеме R-mNHL-BFM-90, было связано с введением метотрексата, однако ни у кого не было задержки метотрексата и никому не потребовалось проведение заместительной почечной терапии.

Развитие гепатотоксичности было обусловлено цитотоксическим действием препаратов, ни у кого из пациентов в дебюте заболевания не было вирусного гепатита В и С. В отделение реанимации был переведен только 1 больной с прогрессированием заболевания после терапии по схеме R-DA-EPOCH; переводов в отделение реанимации, связанных с развитием инфекционных осложнений, не потребовалось ни одному больному.

Наиболее частыми инфекционными осложнениями, развившимися после индукционных курсов ПХТ, были стоматит и некротическая энтеропатия. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор вводили всем пациентам по стандартной схеме. Геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений, петехии, экхимозов наблюдались одинаково часто при использовании обеих схем терапии и требовали проведения заместительной гемотрансфузионной терапии.

Обсуждение

Несмотря на то что в рутинной практике терапия по схеме R-CHOP остается предпочтительной для больных ДВКЛ, среди пациентов с признаками

Таблица 2. Характеристика пациентов, у которых не достигнута полная ремиссия на фоне терапии по схеме R-DA-EPOCH ($n = 6$)

Table 2. Characteristics of patients who did not achieve CR on R-DA-EPOCH protocol ($n = 6$)

Характеристика Characteristic	n
Возраст, лет: Age, years	
<60	2
≥60	4
Пол: Gender:	
мужской male	1
женский female	5
>1 очага экстранодального поражения > 1 extranodal lesion	5
III–IV стадия по Ann–Arbor III–IV Ann–Arbor stage	6
Риск согласно международному прогностическому индексу (IPI): Risk according to the International Prognostic Index (IPI):	
высокопромежуточный high-intermediate	—
высокий high	6
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	—
Соматический статус по шкале ECOG ≥2 ECOG somatic status ≥2	6
Уровень лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase levels:	
больше нормы above normal	6
меньше нормы below normal	—
Молекулярный тип: Molecular type:	
ABC	6
GCB	—

неблагоприятного прогноза эффективность данного курса низкая [31].

Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности R-CHOP и подобных курсов показали, что в группе неблагоприятного прогноза ОБ и БСВ колеблются от 30 до 70 % [32–35].

Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерностью к стандартной терапии еще ниже, что требует проведения 2-й и последующих линий, которые наряду с низкой эффективностью приводят и к увеличению токсичности [36–38].

Выбор терапии в пользу схемы R-CHOP обусловлен тем, что высокодозная ПХТ сопряжена с более частым развитием как гематологических, так и негематологических осложнений, а возраст пациентов к мо-

Таблица 3. Частота возникновения побочных эффектов на фоне терапии по схемам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH

Table 3. The incidence of side effects during the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH protocols

Побочный эффект Adverse events	R-mNHL-BFM-90, количество курсов/% R-mNHL-BFM-90, number of courses /%	R-DA-EPOCH, количество курсов/% R-DA-EPOCH, number of courses /%	p
Гематологические побочные эффекты Hematological side effects			
Миелотоксический агранулоцитоз Myelotoxic agranulocytosis	103/67	110/55	0,0536
Анемия III–IV степени Grade III–IV anemia	104/56	113/47	0,0464
Тромбоцитопения III–IV степени Grade III–IV thrombocytopenia	104/53	113/34	0,0206
Негематологические побочные эффекты Non-hematological side effects			
Нейтропеническая лихорадка Neutropenic fever	102/50	113/39	0,1029
Стоматит Stomatitis	104/60	113/54	0,6752
Энтеропатия Enteropathy	104/21	113/19	0,7511
Вирусная инфекция Viral infection	96/13	104/8	0,2697
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	104/6	113/7	0,6947
Сепсис Sepsis	95/8	105/3	0,2945
Пневмония Pneumonia	99/5	101/4	0,9741
Острая почечная недостаточность (повышение уровня креатинина) Acute renal failure (increased creatinine levels)	97/3	101/1	0,3025
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	104/7	113/—	0,3319
Тромбоз Thrombosis	95/2	103/—	0,1722
Перевод в отделение реанимации из-за осложнений Transfer to the intensive care unit due to complications	—	—	—

менту верификации диагноза составляет 60 лет, также у большинства больных уже имеются различные со-

путствующие заболевания, препятствующие проведению интенсивной ПХТ.

Рандомизированных проспективных исследований по эффективности интенсивной терапии в индукции у больных ДВККЛ с высоким риском очень мало. Имеются только единичные работы, результаты которых свидетельствуют об эффективности интенсивной терапии в 1-й линии у пациентов группы высокого риска. В одном исследовании доказана эффективность интенсивной консолидации, включающей ауто-ТГСК, в 1-й полной ремиссии по сравнению с 8 курсами СНОР/R-СНОР у больных ДВККЛ группы высокого риска: 2-летняя выживаемость составила 82 и 64 % соответственно [17].

Результаты нашей работы показали, что эффективность индукционной терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 у больных с признаками неблагоприятного прогноза выше, чем эффективность терапии по схеме R-DA-EPOCH. Частота достижения полной ремиссии к моменту окончания 6-го курса по схеме R-mNHL-BFM-90 составила 100 % против 71,4 % при использовании схемы R-DA-EPOCH. Терапию 2-й линии получили 6 (26,8 %) пациентов с частичной ремиссией и прогрессированием заболевания, из них полная ремиссия достигнута только у 3 (14,3 %).

Гематологическая токсичность в виде миелотоксического агранулоцитоза, анемии и тромбоцитопении III–IV степени чаще встречалась на фоне терапии по схеме R-mNHL-BFM-90. Частота негематологической токсичности оказалась сопоставимой. Переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии, связанных с развитием инфекционных осложнений, не было.

Заключение

Результаты нашей работы отражают эффективность и приемлемую токсичность высокодозных курсов на этапе индукции у пациентов с ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в реальной клинической практике. В нашем исследовании терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 по эффективности превосходит R-DA-EPOCH, а в развитии побочных эффектов разница только в преобладании гематологической токсичности III–IV степени. Несмотря на это, осложнения не имели тяжелых последствий, и летальных исходов, связанных с развитием тяжелых инфекционных осложнений, не зафиксировано. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 является наиболее эффективной стратегией лечения больных ДВККЛ с наличием признаков неблагоприятного прогноза на этапе индукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S. High-grade B-cell lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2017. Pp. 291–297.
2. Grulich A.E., Vajdic C.M. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005;37(6):409–19. DOI: 10.1080/00313020500370192.
3. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Эффективность курса СНОР-21 в терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Терапевтический архив* 2005;77(7):58–61. [Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M. et al. The effectiveness of the CHOP-21 course in the treatment of diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2005;77(7):58–61. (In Russ.)].
4. Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab *versus* CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
5. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13(12):1250–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
6. Delarue R., Tilly H., Mounier N. et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.
7. Visco C., Yan Li., Xu-Monette Z.Y. et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012;26(9):2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83.
8. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. R-ICE *versus* R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;27(15_suppl):8509.
9. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al. Six *versus* eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
10. Purroy N., Bergua J., Gallur L. et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169(2):188–98. DOI: 10.1111/bjh.13273.
11. Wilson W.H., Dunleavy K., Pittaluga S. et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2717–24. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1391.
12. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
13. Ayala E. Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control* 2012;19(3):175–86. DOI: 10.1177/107327481201900302.
14. Epperla N., Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):277–84. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.004.

15. Hamlin P.A., Zelenetz A.D., Kewalramani T. et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102(6):1989–96. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3837.
16. Lemieux C., Ahmad I., Bambace N.M. et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplant in older patients with B cell lymphoma when selected for fitness and chemosensitive disease. *Leuk Res* 2019;79:75–80. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.01.002.
17. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
18. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J. et al. Randomized phase III US/Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP $\pm$ R for eight cycles to CHOP $\pm$ R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):8001(abstract).
19. Gavriliina O., Zvonkov E., Gabeeva N. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with bone marrow involvement. *EBMT 2013*;abstract 520.
20. Gisselbrecht C., Lepage E., Molina T. et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2472–9. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.125.
21. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
22. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N. et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4462–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
23. Chiappella A., Martelli M., Angelucci E. et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
24. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaia A.M. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Ter Arkh* 2011;83(7):5–10.
25. Дорохина Е.И. Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Dorokhina E.I. Long-term results and toxicity of high-dose chemotherapy in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma according to the modified NHL-BFM-90 protocol. Diss. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
26. Магомедова А.У., Сычевская К.Н., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М. Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH21, R-mNHLBFM-90 и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток у нелеченых больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфой с признаками неблагоприятного прогноза – протокол «ДВККЛ-2015». Материалы V Конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология, 2020;65(1):35. [Magomedova A.U., Sychevskaya K.N., Moiseeva T.N., Kovrigina A.M. Interim results of a multicenter, randomized, controlled (comparative) open, prospective study evaluating the effectiveness of the R-DA-EPOCH21, R-mNHLBFM-90 protocols and transplantation of autologous hematopoietic stem cells in untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma with factors of poor prognosis – DLBCL-2015 protocol. Materials of the V Congress of Hematologists of Russia. Hematology and Transfusiology, 2020;65(1):35. (In Russ.)].
27. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». Клиническая онкогематология 2021;14(3):321–33. [Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Pharmacoeconomic analysis of combined immunotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell lymphoma in the framework of the DLBCL-2015 randomized multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncogematology* 2021;14(3):321–33. (In Russ.)].
28. Shipp M., Harrington D., Anderson J. et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Eng J Med* 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
29. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):30597–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
30. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute 2009;4(3).
31. Wilson W.H., Pitcher B.N., Hsi E.D. et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB. Alliance 50303, 2016.
32. Chiappella A., Castellino A., Vitolo U. State of the art therapy for advanced-stage Diffuse Large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(6):1147–62. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.002.
33. Schmits R., Norbert S., Pfreundschuh M., German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. The best treatment for diffuse large B-cell lymphoma: a German perspective. *Oncology (Williston Park)* 2005;19(4 Suppl 1):16–25.
34. Vitolo U., Trnĕný M., Belada D. et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(31):3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
35. Wei E.X., Silva R.F., Cotelingam J.D., Shackelford R.E. Pediatric pulmonary Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2017;2017:8946807. DOI: 10.1155/2017/8946807.
36. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
37. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113(17):3896–902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
38. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A. et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.

Вклад авторов

М.О. Багова: написание статьи, сбор данных, ведение больных, предоставление материалов, интерпретация результатов;
 А.У. Магомедова, С.К. Кравченко: определение критериев включения в протокол, обсуждение терапии больных на всех этапах терапии, интерпретация данных, участие в написании статьи;
 Я.К. Мангасарова, О.В. Марголин, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрина, Е.А. Фастова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская: ведение больных, предоставление материала;
 С.М. Куликов, Ю.А. Чабаяева: статистический анализ полученных данных;
 В.Г. Савченко: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.O. Bagova: article writing, data collection, management of patients, provision of materials, interpretation of results;
 A.U. Magomedova, S.K. Kravchenko: definition of protocol inclusion criteria, discussion of patients at all therapy stages, data interpretation, article writing;
 Ya.K. Mangasarova, O.V. Margolin, E.S. Nesterova, L.G. Gorenkova, A.E. Misyurina, E.A. Fastova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya: management of patients, provision of materials;
 S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva: statistical analysis of the obtained data;
 V.G. Savchenko: final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Багова / M.O. Bagova: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>
 А.У. Магомедова / A.U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>
 С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>
 Я.К. Мангасарова / Ya. K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>
 О.В. Марголин / O.V. Margolin: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>
 Е.С. Нестерова / E.S. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>
 Л.Г. Горенкова / L.G. Gorenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>
 А.Е. Мисюрина / A.E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>
 Е.А. Фастова / E.A. Fastova: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>
 Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>
 К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>
 С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>
 Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
 В.Г. Савченко / V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» 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 National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.07.2021. **Принята к публикации:** 13.08.2021.

Article submitted: 02.07.2021. **Accepted for publication:** 13.08.2021.



Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей

Т.Т. Валиев, Е.С. Беляева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. В настоящее время результаты терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) являются наиболее впечатляющими достижениями онкогематологии, в связи с чем современные протоколы лечения направлены на снижение токсичности при сохранении высоких показателей излечения больных. Центральное место среди факторов прогноза при ЛХ занимает время достижения полного противоопухолевого эффекта, что позволяет выделить группу больных, которым возможна деэскалация терапии.

Цель исследования – оценка эффективности оригинального отечественного риск-адаптированного протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003, предполагающего деэскалацию терапии и отказа от лучевой терапии (ЛТ) в группе больных с ранним противоопухолевым эффектом.

Материалы и методы. В период с февраля 2003 г. по ноябрь 2020 г. в протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 были включены 192 пациента. Средний возраст больных составил 12,8 (3–17) года. Локальные (IA–IIA) стадии были диагностированы у 48 (25 %) больных, распространенные (IIB–IVB) – у 144 (75 %). При локальных стадиях протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 предполагает терапию по схеме DBVE + ЛТ, тогда как при распространенных – BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.) + ЛТ. В случае сокращения размера опухоли более чем на 70 % после 4 индукционных курсов BEACOPP-эск. дальнейшее лечение проводили по менее интенсивным схемам (ABVD, COPP/ABV). Кроме этого, в связи с высоким риском развития рака молочной железы при выполнении ЛТ на область средостения у девочек при достижении раннего противоопухолевого эффекта ЛТ им не проводилась.

Результаты. К моменту окончания исследования все больные с локальными стадиями живы. Бессобытийная и безрецидивная выживаемость в данной группе составила $97,8 \pm 2,5$ % (медиана наблюдения $181,9 \pm 4,8$ мес). При распространенных стадиях ЛХ бессобытийная выживаемость оказалась $90,3 \pm 3,3$ % (медиана наблюдения $179,1 \pm 4,2$ мес), безрецидивная выживаемость – $93,5 \pm 2,1$ % (медиана наблюдения $191,7 \pm 2,3$ мес), общая выживаемость – $97,9 \pm 1,2$ % (медиана наблюдения $196,3 \pm 2,6$ мес). У 48 (25 %) пациентов удалось отказаться от проведения ЛТ без снижения показателей выживаемости.

Заключение. Дифференцированная терапия ЛХ с учетом стадии опухолевого процесса и сроков достижения противоопухолевого эффекта является залогом успешного лечения больных. Подобный подход позволяет уменьшить суммарную токсичность терапии за счет ее деэскалации и в ряде случаев полностью отказаться от ЛТ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, группа риска, лечение, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Беляева Е.С. Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей. Онкогематология 2021;16(3):95–104. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.

Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment

T.T. Valiev, E.S. Belyaeva

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Actually, treatment results of Hodgkin lymphoma (HL) are the most dramatic oncohematology achievements, therefore modern treatment protocols designed to toxicity reduction with the same high level of patients' survival. Time of complete response occupies a central position in the prognostic factors for HL and helps to find a group of patients whose treatment could be de-escalated.

Objective: to evaluate the efficacy of original domestic risk-adopted protocol RDC POG-HL 2003 with treatment de-escalation and refused radiation therapy (RT) for early-responded patients.

Materials and methods. 192 patients were enrolled in prospective RDC POG-HL 2003 protocol from February 2003 to November 2020. Median age was 12.8 years (from 3 to 17). Local stages (IA–IIA) were diagnosed in 48 (25 %) patients, disseminated (IIB–IVB) – in 144 (75 %) cases. For local (IA–IIA) stages by RCD POG-HL 2003 treatment included DBVE + RT, for disseminated (IIB–IVB) – BEACOPP escalated (esc.) + RT. In case of 70 % and more tumor reduction after 4 induction courses of BEACOPP-esc., the following treatment included less intensive schemes (ABVD, COPP/ABV). Because of high risk of breast cancer in girls after mediastinal RT, it was possible to omit a RT in case of early response.

Results. All patients with local stages are alive by the time of study end. Event- and relapse-free survivals in this group were 97.8 ± 2.5 % (median follow up 181.9 ± 4.8 months). Event-free survival for disseminated stages patients was 90.3 ± 3.3 % (median follow up 179.1 ± 4.2 months), relapse-free survival – 93.5 ± 2.1 % (median follow up 191.7 ± 2.3 months) and overall survival – 97.9 ± 1.2 % (median follow up 196.3 ± 2.6 months). In 48 (25 %) patients it was possible to omit RT without reducing survival rates.

Conclusion. Differentiated HL treatment with respect to disease stage and time of complete response is a key to success of treatment. Such approach permits us to reduce cumulative therapy toxicity by its de-escalation and, in some cases, to omit RT.

Key words: Hodgkin lymphoma, risk groups, treatment, children

For citation: Valiev T.T., Belyaeva E.S. Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):95–104. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.

Введение

Лифома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курабельных онкологических заболеваний у детей и взрослых. При ЛХ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 96,2–98 % [1, 2]. В основе успешной терапии лежат иммуноморфологическая диагностика и детальная оценка распространенности опухолевого процесса. В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) выделяют следующие иммуноморфологические варианты ЛХ: нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ и классическая ЛХ. В свою очередь, классическая ЛХ представлена нодулярным склерозом, лимфоидным преобладанием, лимфоидным истощением и смешанно-клеточным вариантом.

Для оценки распространенности опухолевого процесса использовались радиоизотопные исследования с ^{99}Tc и ^{67}Ga , рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ). В последние несколько десятилетий наиболее чувствительным и специфичным методом для определения стадии ЛХ стала позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Данный метод оказался более точным в оценке инициальной стадии ЛХ по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией, МРТ и радиоизотопными методами исследования. Так, чувствительность ПЭТ-КТ составляет 80–100 %, специфичность – 91–99 % [3, 4]. У 27 % детей с лимфомами стадия заболевания пересматривалась при проведении ПЭТ-КТ по сравнению с данными рентгеновской компьютерной томографии, МРТ и радиоизотопных методов исследования [5, 6].

Не только стадия, но и клинические особенности ЛХ имеют прогностическое значение. Размер опухоли ≥ 10 см в наибольшем измерении (bulky, в том числе

в средостении), вовлечение ≥ 3 –4 нодальных зон, экстранодальные поражения – факторы неблагоприятного прогноза. На основании стадии заболевания и факторов прогноза выделены группы риска при ЛХ. К группе низкого риска относятся пациенты с IA, IB, IIA (в ряде исследований IIIA) стадиями без факторов неблагоприятного прогноза. К группе промежуточного риска – пациенты с IA, IB, IIA, IIB, IIIA стадиями с факторами неблагоприятного прогноза. Для группы высокого риска характерны IIIB, IV стадии ЛХ с факторами неблагоприятного прогноза и без них.

Комплексный подход к программе терапии с учетом стадии и клинических факторов прогноза позволяет выбрать оптимальную по интенсивности схему лечения (табл. 1).

В табл. 1 представлены результаты современных протоколов терапии ЛХ у детей группы низкого риска. Используемые схемы лечения (COPP/ABV, DBVE, AVPC, OEPA/OPPA, VBVP, VAMP) хорошо переносятся и в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) на первично вовлеченные зоны позволяют получить показатели бессобытийной выживаемости (БСВ), приближающиеся к 100 % (медиана наблюдения за больными 4–10 лет). Попытки исключить ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 21–40 Гр) из протокола лечения привели к незначительному снижению показателей БСВ на 4,1–8 %.

При наличии факторов неблагоприятного прогноза или при распространенных стадиях ЛХ лечение должно быть более интенсивным, что позволяет получить не менее высокие показатели выживаемости больных, как и при локальных стадиях у пациентов группы низкого риска (табл. 2).

Интенсивная полихимиотерапия (ПХТ) + ЛТ, используемая в лечении ЛХ промежуточного и высокого риска, является залогом успешного лечения больных. Показатели 4–10-летней БСВ составляют 84–97 %.

Таблица 1. Результаты лечения лимфомы Ходжкина у детей (низкий риск)

Table 1. Treatment outcomes for pediatric Hodgkin's lymphoma (low risk)

Протокол Protocol	Стадия Stage	Схема полихимиотерапии Chemotherapy scheme	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %
CCG9542 [7]	IA, IB, IIA без факторов неблагоприятного прогноза IA, IB, IIA without unfavorable prognostic factors	COPP/ABV × 4 + ЛТ COPP/ABV × 4 + RT	97,1/89,1*
ANOD0431 [8]	IA, IIA без bulky IA, IIA without bulky	AVPC × 3 + ЛТ AVPC × 3 + RT	99,6
POG9426 [9]	IA, IIA, IIIA без bulky IA, IIA, IIIA without bulky	DBVE × 2–4 (в зависимости от ответа после 2 курсов полихимиотерапии) + ЛТ DBVE × 2–4 (depending on the response after 2 chemotherapy courses) + RT	100/95,9*
GPOH [10]	IA, IB, IIA без bulky IA, IB, IIA without bulky	ОЕРА (мужской пол)/OPPA (женский пол) × 2 + ЛТ OEPA (male)/OPPA (female) × 2 + RT	92
MDH-90 [11]	IA, IB, IIA, IIB	VBVP × 4 + ЛТ VBVP × 4 + RT	91,1
Consortium Stanford, Dana Farber, St. Jude [12]	IA, IB, IIA, IIB без bulky и экстранодальных зон поражения IA, IB, IIA, IIB without bulky and extranodal involvement	VAMP × 4 + ЛТ VAMP × 4 + RT	89,4

*Результаты лечения лимфомы Ходжкина при исключении ЛТ из протокола.

Примечание. Медиана наблюдения за больными 4–10 лет. ЛТ – лучевая терапия.

*Results of Hodgkin's lymphoma treatment without RT.

Note. The median follow-up of patients is 4–10 years. RT – radiation therapy.

Одной из наиболее эффективных схем терапии ЛХ считается BEACOPP/BEACOPP-эск., при которой БСВ достигает 94–97 % [13]. При исключении ЛТ БСВ снижается незначительно – на 4–9 % (см. табл. 2).

В связи с высоким риском развития отдаленных побочных эффектов после проведенной химиолучевой терапии ЛХ, включая вторые опухоли, крайне актуальным остается вопрос выделения групп риска, в которых возможно отказаться от ЛТ [14, 15]. Так, исследователи Childrens Oncology Group подтвердили возможность исключения ЛТ из протокола лечения больных группы промежуточного риска ЛХ при раннем (после 2 курсов ПХТ) достижении полного противоопухолевого эффекта (включая 73 % с изначально bulky) без снижения эффективности. У 30 % больных группы низкого риска также оказалось возможным отказаться от ЛТ при получении полного эффекта после 2 курсов ОЕРА [1].

Таким образом, создание риск-адаптированного протокола лечения ЛХ с возможностью полного отказа от ЛТ с учетом сроков достижения полного эффекта стало целью создания протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003.

Цель исследования – оценка эффективности оригинального отечественного риск-адаптированного протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003, предполагающего дез-

эскаляцию терапии и отказ от ЛТ в группе больных с ранним противоопухолевым эффектом.

Материалы и методы

С февраля 2003 г. по ноябрь 2020 г. в исследовательский протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 были включены 192 пациента с впервые установленным диагнозом ЛХ. Медиана возраста составила 12,8 (3–17) года, соотношение пациентов мужского и женского пола – 1:1 (табл. 3).

Крайне редко (7,3 %) ЛХ диагностировали в возрастной группе от 3 до 7 лет, в отличие от пациентов пубертатного возраста, доля которых в исследовании составила 67,2 % ($p < 0,05$).

Всем больным диагноз ЛХ устанавливали в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2008, 2016) [16, 17]. У 169 (88 %) пациентов была диагностирована классическая ЛХ (нодулярный склероз).

Стадию ЛХ определяли в соответствии с клинической классификацией ЛХ (Ann–Arbor, 1971; дополненная в Costwald 1989) на основании данных рентгеновской компьютерной томографии, МРТ, радиоизотопных исследований с ^{99}Tc и ^{67}Ga (с 2003 по 2008 г. у 126 (65,6 %)

Таблица 2. Результаты лечения лимфомы Ходжкина у детей (промежуточный и высокий риск)

Table 2. Treatment outcomes for pediatric Hodgkin's lymphoma (intermediate and high risk)

Протокол Protocol	Группа риска Risk group		Схема полихимиотерапии Chemotherapy scheme	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %
CCG9542 [7]	Промежуточный (стадии IA, IB, IIA с факторами неблагоприятного прогноза, IIB, III) Intermediate (stage IA, IB, IIA with unfavorable prognostic factors, IIB, III)		COPP/ABV × 6 + ЛТ COPP/ABV × 6 + RT	87/83*
	Высокий (стадия IV) High (stage IV)		COPP/ABV, CHOP, этопозид/ цитарабин × 2 + ЛТ COPP/ABV, CHOP, etoposide/ cytarabine × 2 + RT	90/81*
CCG59704 [13]	IIB/IIIB с bulky IIB/IIIB with bulky	Ранний противоопухолевый ответ Early response	BEACOPP × 4, ABVD × 2 (муж- ской пол) + ЛТ BEACOPP × 4, COPP/ABV × 4 (женский пол) + ЛТ BEACOPP × 4, ABVD × 2 (male) + RT BEACOPP × 4, COPP/ABV × 4 (female) + RT	97
		Поздний противоопухолевый ответ Late response	BEACOPP × 8 + ЛТ BEACOPP × 8 + RT	94
POG9425 [18]	Промежуточный (стадии IB, IIA с bulky, IIIA с bulky) Intermediate (stage IB, IIA with bulky, IIIA with bulky)		DBVE-PC × 3–5 (в зависимости от ответа после 3 курсов полихимиотерапии) + ЛТ DBVE-PC × 3–5 (Depending on the response after 3 chemotherapy courses) + RT	84
	Высокий (стадии IIB, IIIB, IV) High (stage IIB, IIIB, IV)			85
GPOH [10]	Промежуточный (стадии IA, IB с экстранодальными поражениями, IIA с экстранодальными поражениями, IIB, IIIA) Intermediate (stage IA, IB with extranodal involvement, IIA with extranodal involvement, IIB, IIIA)		OEPA (мужской пол)/OPPA (женский пол) × 2; COPDAC × 2 + ЛТ OEPA (male)/OPPA (female) × 2; COPDAC × 2 + RT	88,3
	Высокий (стадия IIB с экстранодальными поражениями, IIIA, IIIB с экстранодальными поражениями, IV) High (stage IIB with extranodal involvement, IIIA, IIIB with extranodal involvement, IV)		OEPA (мужской пол)/OPPA (женский пол) × 2; COPDAC × 4 + ЛТ OEPA (male)/OPPA (female) × 2; COPDAC × 4 + RT	86,9

*Результаты лечения лимфомы Ходжкина при исключении ЛТ из протокола.

Примечание. Медиана наблюдения за больными 4–10 лет. ЛТ – лучевая терапия.

*Results of Hodgkin's lymphoma treatment without RT.

Note. The median follow-up of patients is 4–10 years. RT – radiation therapy.

больных). С 2010 г. по мере повышения доступности метода ПЭТ-КТ у 66 (34,4 %) пациентов оценку распространенности опухолевого процесса проводили по результатам ПЭТ-КТ с визуальным анализом данных по 5-бальной шкале (Deauville, 2009) (табл. 4).

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с распространенными (IIB–IVB) стадиями ЛХ – 144 (75 %). В-симптомы отмечены у 114 (59,4 %) детей.

В зависимости от стадии ЛХ протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 предполагает проведение дифференцированной

терапии. Так, при стадии IA проводится 1 курс ПХТ по схеме DBVE + ЛТ (СОД 20 Гр), при стадии IB – 2 курса DBVE + ЛТ (СОД 26 Гр), при стадии IIA – 4 курса DBVE + ЛТ (СОД 26 Гр).

Схема DBVE включает доксорубин 25 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й, 15-й дни, блеомицин 10 МЕ/м² в/в в 1-й, 15-й дни, винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) в/в в 1-й, 15-й дни, этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни.

При распространенных (IIB–IVB) стадиях ЛХ проводили 4 курса интенсивной ПХТ по схеме

Таблица 3. Распределение больных лимфомой Ходжкина по полу и возрасту, n (%)

Table 3. Distribution of patients with Hodgkin's lymphoma by gender and age, n (%)

Пол Gender	3–7 лет 3–7 years	7,1–12 лет 7.1–12 years	12,1–17 лет 12.1–17 years	Всего Total
Мужской Male	11 (5,7)	28 (14,6)	59 (30,7)	98 (51,0)
Женский Female	3 (1,6)	21 (10,9)	70 (36,5)	94 (49,0)
Всего Total	14 (7,3)	49 (25,5)	129 (67,2)	192 (100)

ВЕАСОРР-эск., после чего оценивали ответ на терапию и в зависимости от сокращения размера опухоли выбирали дальнейшую тактику.

Схема ВЕАСОРР-эск. включает блеомицин 10 МЕ/м² в/в в 8-й день, этопозид 200 мг/м² в/в капельно в 1, 2, 3-й дни, доксорубин 35 мг/м² в/в капельно в 1-й день, циклофосфамид 1200 мг/м² в/в капельно в 1-й день, винкристин 2 мг/м² в/в в 8-й день, прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м² внутрь в 1–14-й дни.

Схема СОРР/АВВ: циклофосфамид 600 мг/м² в/в капельно в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день, прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, доксорубин 35 мг/м² в/в капельно в 8-й день, блеомицин 10 МЕ/м² в/в в 8-й день, винбластин 6 мг/м² в/в в 8-й день.

Схема АВВД: доксорубин 25 мг/м², блеомицин 10 МЕ/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м².

Критерии оценки противоопухолевого эффекта после 4 индукционных курсов были следующими:

- полная ремиссия — отсутствие признаков заболевания, в том числе выявляемых с помощью лабо-

раторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения;

- частичная ремиссия 1 — купирование симптомов интоксикации, сокращение опухолевого объема на 70 % и более, нормальное распределение ⁶⁷Ga, регресс очагов поражения в легочной ткани, снижение уровня накопления ^{99m}Tc в костях, менее 4 баллов по шкале Deauville по данным ПЭТ-КТ;
- частичная ремиссия 2 — купирование симптомов интоксикации, сокращение опухолевого объема более чем на 50 %, менее 4 баллов по шкале Deauville по данным ПЭТ-КТ;
- стабилизация заболевания — отсутствие критериев полной и частичной ремиссии или прогрессирования;
- прогрессирование заболевания — любой значимый рост опухоли и/или появление новых зон поражения, подтвержденных морфологически.

После оценки противоопухолевого ответа на индукционный этап терапии проводили дифференцированную консолидацию с учетом пола пациента в целях снижения гонадотоксичности и риска вторых опухолей (в том числе рака молочной железы у девочек). Так, при достижении полной ремиссии/частичной ремиссии 1 мальчики получали 2 курса по схеме АВВД с последующей ЛТ (СОД 20 Гр) на зоны инициального поражения, тогда как девочки — 4 курса СОРР/АВВ без ЛТ. При частичной ремиссии 2/стабилизации заболевания консолидация включала еще 4 курса ВЕАСОРР-эск. с последующей ЛТ (СОД 26 Гр). В случаях прогрессирования заболевания пациентов исключали из протокола и переводили на программы 2-й линии (ViGePP, ICE, брентуксимаб ведотин) (рис. 1).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS 19.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по χ^2 -критерию Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана—Майера со стандартной ошибкой Гринвуда.

Таблица 4. Распределение больных лимфомой Ходжкина по стадиям

Table 4. Distribution of patients with Hodgkin's lymphoma by stage

Стадия Stage	n	%
IA	1	0,5
IB	2	1,0
IIA	45	23,5
IIB	41	21,3
IIIA	11	5,7
IIIB	24	12,5
IVA	21	11,0
IVB	47	24,5
Всего Total	192	100

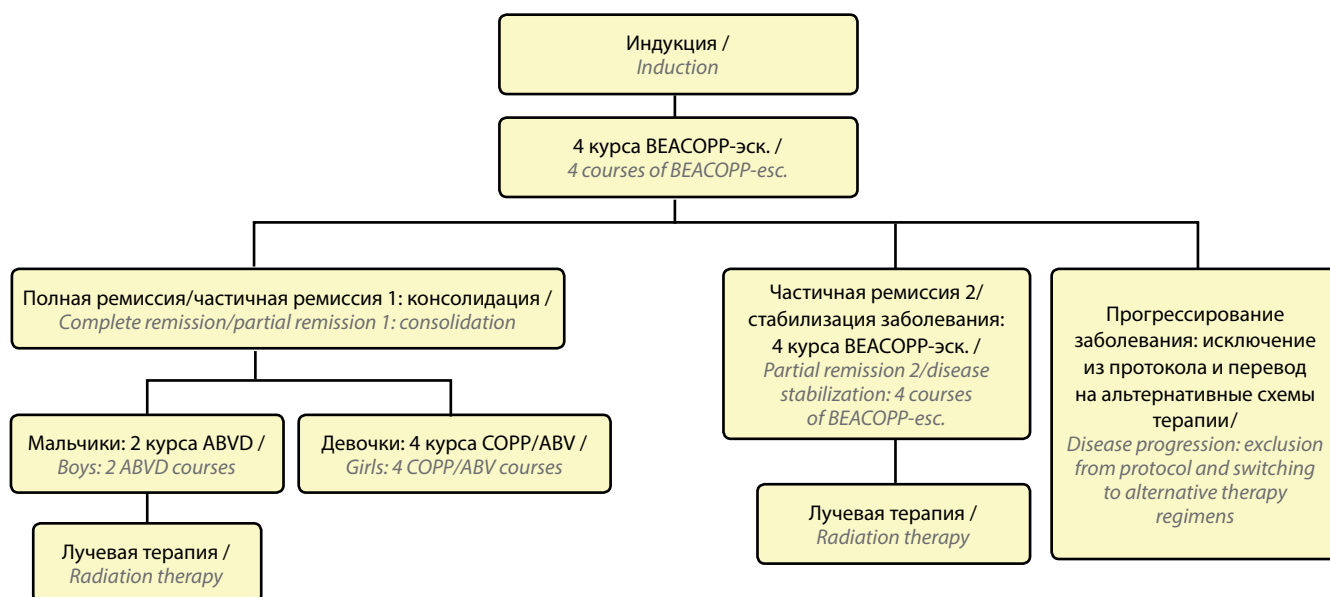


Рис. 1. Схема протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003 для IIB–IVB стадий лимфомы Ходжкина
Fig. 1. RDC POG-HL 2003 protocol for IIB–IVB stages of Hodgkin's lymphoma

Результаты выживаемости определяли за 17 лет наблюдения с 95 % доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний *log-rank*-тест. Разницу между группами считали статистически значимой при $p < 0,05$.

При анализе результатов лечения оценивали показатели ОВ, БСВ и безрецидивной выживаемости.

Общая выживаемость — время от начала лечения до окончания исследования (01.11.2020) или смерти больного.

Безрецидивная выживаемость — время от момента наступления ремиссии до возникновения рецидива, оценивалась у больных с полной ремиссией.

Бессобытийная выживаемость — время от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней. Кроме этого, к событию относили отсутствие полной ремиссии, смерть в индукции ремиссии или в полной ремиссии от любой причины.

Результаты

Из 48 больных с локальными (IA–IIA) стадиями ЛХ, которым проводилась ПХТ по схеме DBVE + ЛТ, живы все пациенты. Индукционной летальности и смертности на фоне проведения терапии не зарегистрировано. Рецидив отмечен у 1 (2,1 %) пациентки, но терапия 2-й линии (ViGePP + брентуксимаб ведотин с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)) привела ко 2-й полной ремиссии, которая продолжается уже более 3 лет. БСВ и безрецидивная выживаемость при локальных стадиях ЛХ составили $97,8 \pm 2,5$ % (медиана наблюдения $181,9 \pm 4,8$ мес), ОВ — 100 %.

У 125 (86,8 %) из 144 больных с распространенными (IIB–IVB) стадиями ЛХ отмечено сокращение

размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после проведенной индукции (4 курса BEACOPP-эск.) (табл. 5).

Среди 125 (86,8 %) больных с полной ремиссией/частичной ремиссией 1 у 48 девочек удалось избежать проведения ЛТ. Рецидивы в данной группе больных отмечены в 5 (10,4 %) случаях. Лечение по протоколу (4 курса BEACOPP-эск. с последующей ЛТ) продолжили 19 (13,2 %) больных с частичной ремиссией 2/стабилизацией заболевания.

Таблица 5. Оценка противоопухолевого эффекта после 4 курсов BEACOPP-эск.

Table 5. Antitumor effect assessment after 4 courses of BEACOPP-esc.

Эффект Effect	n	%
Полная ремиссия Complete remission	46	31,9
Частичная ремиссия 1 Partial remission 1	79	54,9
Частичная ремиссия 2 Partial remission 2	17	11,8
Стабилизация заболевания Disease stabilization	2	1,4
Прогрессирование заболевания Disease progression	0	0
Всего Total	144	100

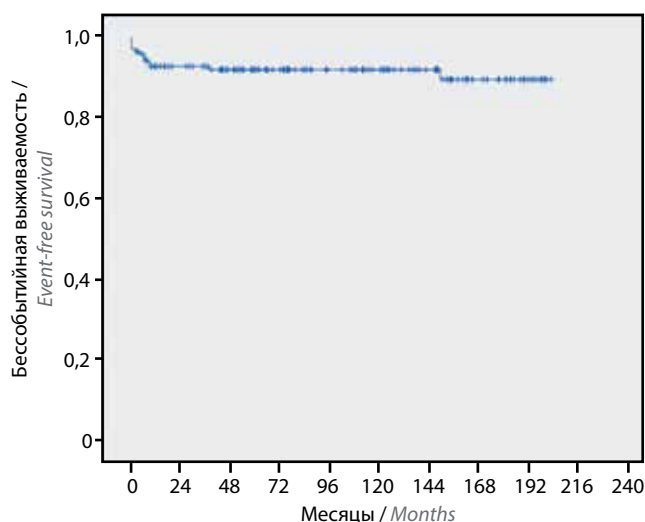


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 2. Event-free survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

Все больные с распространенными (IIIB–IVB) стадиями ЛХ, включенные в протокол, завершили лечение. БСВ составила $90,3 \pm 3,3$ % (медиана наблюдения $179,1 \pm 4,2$ мес) (рис. 2).

Среди событий наиболее часто встречались рецидивы ЛХ – 6,2 %. Структура событий, учтенных при оценке БСВ, представлена в табл. 6.

Таблица 6. Структура событий у больных с распространенными (IIIB–IVB) стадиями лимфомы Ходжкина (n = 144)

Table 6. Events in patients with advanced (IIIB–IVB) stages of Hodgkin's lymphoma (n = 144)

Событие Event	n	%
Рецидив Relapse	9	6,2
Рефрактерное течение Refractory	4	2,8
Вторая опухоль Second malignancies	1	0,7
Индукционная летальность Induction death	0	0
Смерть в полной ремиссии Remission death	0	0
Всего Total	14	9,7

Следует отметить, что благодаря высокоэффективным алгоритмам сопроводительной терапии случаев индукционной летальности, а также на консолидирующих этапах лечения в нашем исследовании не зафиксировано. У 1 (0,7 %) больного через 12 лет после завершения программной химиолучевой терапии,

включавшей ЛТ на область шеи, развилась вторая опухоль – рак щитовидной железы, по поводу которого проведено хирургическое лечение (в течение 5 лет после операции больной жив без признаков ЛХ и рака щитовидной железы). Рефрактерное течение ЛХ отмечено у 4 (2,8 %) детей, у 2 из них была стабилизация заболевания после 4 индукционных курсов по схеме BEACOPP-эск. Всем 4 пациентам проводилась ПХТ 2-й линии (1 пациенту – ICE + брентуксимаб ведотин с последующей аутоТГСК, 3 пациентам – ViGePP + брентуксимаб ведотин с последующей аутоТГСК). Среди 4 больных с рефрактерным течением ЛХ 3 пациентов живы во 2-й полной ремиссии, 1 погиб от дальнейшего прогрессирования заболевания.

Рецидивы зарегистрированы у 9 (6,2 %) больных, как правило, в зонах первичного поражения. Безрецидивная

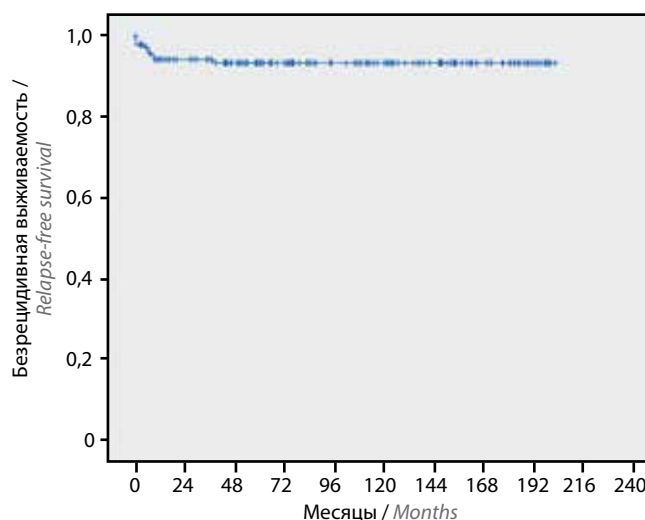


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 3. Relapse-free survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

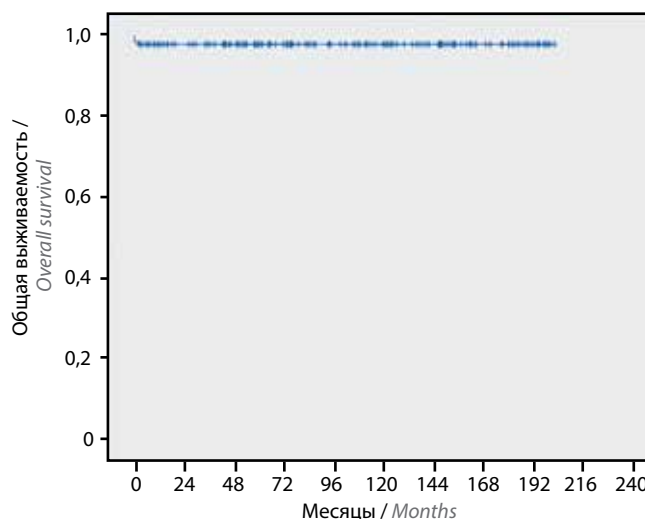


Рис. 4. Общая выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 4. Overall survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

выживаемость составила $93,5 \pm 2,1$ % (медиана наблюдения $191,7 \pm 2,3$ мес) (рис. 3).

Практически одинаково часто встречались ранние рецидивы (до 1 года после завершения терапии) — у 4 больных и поздние рецидивы (развившиеся более чем через 1 год после завершения лечения) — у 5 больных. У 6 пациентов (4 с ранним и 2 с поздним рецидивами) проводилась аутоТГСК. При поздних рецидивах ($n = 3$) терапия включала 6 курсов ПХТ по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин (без аутоТГСК). В результате среди 9 больных с рецидивами ЛХ живы 7 пациентов (1 погиб в раннем посттрансплантационном периоде от сепсиса и 1 — от прогрессирования ЛХ). В результате ОВ больных с распространенными стадиями ЛХ оказалась $97,9 \pm 1,2$ % (медиана наблюдения $196,3 \pm 2,6$ мес) (рис. 4).

Различий в показателях ОВ среди мальчиков и девочек не отмечено, даже с учетом того, что 48 девочек не получили ЛТ в связи с сокращением размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после индукционного этапа лечения.

Токсичность протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003. Терапия по схеме DBVE не сопровождалась выраженными побочными и токсическими эффектами со стороны органов и систем. Из зарегистрированных проявлений токсичности отмечалась лейкопения III–IV степени у 2 (4,2 %) из 48 пациентов. Нейтропения IV степени наблюдалась в 13 (27,1 %) случаях.

Проведение химиотерапии по схеме BEACOPP-эск. вызывало главным образом гематологическую токсичность. У всех детей отмечено снижение количества лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови в той или иной степени. В 85 % случаев наблюдалось снижение количества лейкоцитов III–IV степени, в 95 % — гранулоцитопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$. Глубокая тромбоцитопения ($<25 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (уровень гемоглобина <65 г/л) регистрировались в единичных случаях и только после проведения 7–8 курсов BEACOPP-эск. Также в единичных случаях отмечены токсическая энтеропатия и гепатотоксичность III–IV степени.

Следовательно, дифференцированная риск-адаптированная терапия ЛХ по протоколу НИИ ДОГ-ЛХ 2003 является высокоэффективной и позволяет отказаться от ЛТ при сокращении размера опухоли более

чем на 70 %. Дезэскалация программной терапии за счет отказа от ЛТ при хорошем ответе на индукционный этап лечения особенно актуальна у больных женского пола с учетом высокого риска развития вторичного рака молочной железы при проведении ЛТ на область средостения (табл. 7).

Обсуждение

Современная стратегия терапии ЛХ базируется на риск-адаптированных протоколах, которые предполагают использование дифференцированной по интенсивности ПХТ, в зависимости от стадии и прогностических факторов риска. Срок достижения полного противоопухолевого эффекта — важный фактор прогноза, позволяющий дезэскалировать терапию. Особенно актуальна возможность дезэскалации в свете отсроченных неблагоприятных эффектов терапии в виде развития вторых злокачественных опухолей у лиц, излеченных в детстве от ЛХ. Разработка программы лечения ЛХ, учитывающей стадию заболевания и сроки достижения полного эффекта, а также выделение группы больных, которым можно не проводить ЛТ, стала основой создания протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003.

При локальных (IA–IIA) стадиях ЛХ оказывается достаточным проведение ПХТ по схеме DBVE + ЛТ. Данная схема лечения хорошо переносится больными, и 15-летняя ОВ составляет 100 %.

Распространенные (IIB–IVB) стадии ЛХ требуют терапии по интенсивным схемам (BEACOPP-эск.), но при сокращении размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после 4 индукционных курсов терапии проводится дезэскалация с переходом на менее интенсивные схемы (ABVD, COPP/ABV). В случаях уменьшения размера опухоли менее чем на 70 % проводится консолидирующий этап лечения по схеме BEACOPP-эск. с ЛТ на первично вовлеченные зоны. При данном подходе 15-летняя ОВ составила $97,9 \pm 1,2$ %. Однако не только дезэскалация химиотерапевтических режимов оказалась возможна при достижении хорошего противоопухолевого эффекта после 4 индукционных курсов ПХТ, но и полный отказ в группе больных женского пола от ЛТ, которая традиционно сопряжена с высоким риском развития рака молочной железы.

Таблица 7. Показатели 15-летней выживаемости больных лимфомой Ходжкина в зависимости от стадии заболевания, %

Table 7. 15-year survival rate of patients with Hodgkin's lymphoma, depending on disease stage, %

Стадия Stage	Бессобытийная выживаемость Event-free survival	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Общая выживаемость Overall survival
Локальная (IA–IIA) Local (IA–IIA)	$97,8 \pm 2,5$	$97,8 \pm 2,5$	100
Распространенная (IIB–IVB) Advanced (IIB–IVB)	$90,3 \pm 3,3$	$93,5 \pm 2,1$	$97,9 \pm 1,2$

Заключение

По мере увеличения продолжительности жизни лиц, излеченных в детстве от ЛХ, большую актуальность приобретает проблема отдаленных эффектов проведенного противоопухолевого лечения, центральное место среди которых занимают вторые опухоли. В связи с этим целью современных программ терапии ЛХ у детей является не только получение высоких показателей ОВ больных, но и снижение отсроченной токсичности. Это может быть достигнуто за счет использования разработанных дифференцированных протоколов терапии ЛХ, а также оценки противоопухолевого эффекта на более ранних

(после 2-го курса ПХТ) сроках лечения с применением высокочувствительных и специфичных диагностических методов (ПЭТ-КТ). Подобный подход позволит выделить группу пациентов с максимально ранним регрессом опухоли, у которых возможна дезэскалация терапии в более ранние сроки и, следовательно, редукция суммарной токсичности. Снижение неблагоприятного прогностического влияния распространенной стадии ЛХ, наличия симптомов интоксикации, поражения экстранодальных и более 3 нодальных зон, возможно, станет основанием для включения таргетных препаратов (брентуксимаб ведотин) в протоколы 1-й линии терапии ЛХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:514–21. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.514.
- Burnelli R., Fiumana G., Rondelli R. et al. Comparison of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. A twenty year experience with MH'96 and LH2004 AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology) protocols. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1620. DOI: 10.3390/cancers12061620.
- Ferrari C., Asabella A.N., Merenda N. et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: predictive value of interim ¹⁸F-FDG PET/CT in therapy response. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(5):e5973. DOI: 10.1097/MD.0000000000005973.
- Grellier J.F., Vercellino L., Leblanc T. et al. Performance of FDG PET/CT at initial diagnosis in a rare lymphoma: nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(11):2023–30. DOI: 10.1007/s00259-014-2825-4.
- London K., Cross S., Onikul E. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(2):274–84. DOI: 10.1007/s00259-010-1619-6.
- Riad R., Omar W., Kotb M. et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):319–29. DOI: 10.1007/s00259-009-1276-9.
- Wolden S.L., Chen L., Kelly K.M. et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174–80. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.1819.
- Keller F.G. A phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin lymphoma (HL). *Blood* 2010;116(21). Abstract 767.
- Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B. et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1259–65. DOI: 10.1002/pbc.24279.
- Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPE-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9381.
- Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1500–7. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1500.
- Donaldson S.S. Finding the balance in pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3158–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6890.
- Kelly K.M., Spoto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group CCG59704 clinical trial. *Blood* 2011;117(9):2596–603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379.
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя* 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.)].
- Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Вторые злокачественные опухоли у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020;(2):12–6. [Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Second malignant tumors in childhood cancer survivors. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2020;(2):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008. 439 p.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2017. 581 p.
- Schwartz C.L., Constine L.S., Villaluna D. et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114(10):2051–9. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184143.

Вклад авторов

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

Е.С. Беляева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

T.T. Valiev: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article;

E.S. Belyaeva: concept and design development, data collection and analysis, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.С. Беляева / E.S. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5303-8411>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 15.01.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 15.01.2003.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.



Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи

Ф.Ш. Камолова¹, А.М. Мудунов², П.А. Зейналова², Л.Ю. Гривцова³, Г.Ф. Аллаhverдиева², Р.И. Азизян¹, А.А. Ахундов¹, И.А. Задеренко¹, М.В. Болотин¹, Д.К. Стельмах¹, В.И. Сокогуров¹, К.Д. Ильяев¹, В.Т. Циклаури¹, И.М. Гельфанд¹, М.Б. Пак², О.Л. Тимофеева², Ю.Е. Рябухина², Ф.М. Аббасбейли², Ц. Чжао¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Контакты: Фазилатхон Шарабиддиновна Камолова fazilatdr@yandex.ru

Введение. Лимфомы — гетерогенная группа опухолей лимфоидной и кроветворной систем, нередко опухолевый процесс развивается в области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глотку, слюнные железы, щитовидную железу, а также лимфатические узлы шеи. Сложности дифференциальной диагностики лимфом области головы и шеи существенны, поскольку очень часто процесс сочетается с другой, неопухолевой патологией. Высокая гетерогенность лимфом области головы и шеи требует структуризации знаний относительно их эпидемиологии и клинических проявлений.

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний области головы и шеи, что приведет к повышению качества диагностики данной нозологической группы опухолей.

Материалы и методы. Проведена оценка частоты выявления лимфопролиферативных заболеваний, поражающих область головы и шеи, на основании изучения эпикризов и клинических данных 174 пациентов, госпитализированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2020 г.

Результаты. С учетом современной клинко-морфологической классификации лимфом Всемирной организации здравоохранения (2017) представлены сведения об особенностях локализации очагов поражения, характерные признаки экстранодальных очагов и лимфатических узлов. На достаточной когорте пациентов определена частота выявляемости различных подтипов неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина.

Заключение. На основании анализа клинических и морфологических особенностей ЛПЗ области головы и шеи подробно охарактеризованы эпидемиологические и клинические особенности, а также выявлены отличия в клинических проявлениях неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина с преимущественным поражением области головы и шеи.

Ключевые слова: лимфома, область головы и шеи, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, экстранодальное поражение, лимфатический узел

Для цитирования: Камолова Ф.Ш., Мудунов А.М., Зейналова П.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. Онкогематология 2021;16(3):105–117. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.

Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases in the head and neck region

F.Sh. Kamolova¹, A.M. Mudunov², P.A. Zeynalova², L. Yu. Grivtsova³, G.F. Allakhverdieva², R.I. Azizyan¹, A.A. Akhundov¹, I.A. Zaderenko¹, M.V. Bolotin¹, D.K. Stelmakh¹, V.I. Sokorutov¹, K.D. Il'kaev¹, V.T. Tsiklauri¹, I.M. Gelfand¹, M.B. Pak², O.L. Timofeeva², Yu.E. Ryabukhina², F.M. Abbasbeyli², Ts. Chzhao¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

³A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Fazilatkhon Sharabiddinova Kamolova fazilatdr@yandex.ru

Background. Lymphomas are a heterogeneous group of the lymphoid and hematopoietic system tumors. Neoplastic process often develops in head and neck area, including the integumentary tissues, orbit, nasal cavity, paranasal sinuses, oral cavity, pharynx, salivary glands, thyroid gland, as well as neck lymph nodes. The difficulties of head and neck lymphomas diagnosis are significant, since very often there is a combined non-tumor pathology. The high heterogeneity of lymphomas in the head and neck area requires structuring knowledge about their epidemiology and clinical manifestations.

Objective: to study the epidemiological and clinical features of the head and neck lymphoproliferative diseases, which will lead to an improvement in diagnostic quality of this nosology's.

Materials and methods. The frequency of head and neck lymphoproliferative diseases detection was estimated based on the study of epicrisis and clinical data of 174 patients hospitalized at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2000 to 2020.

Results. Taking into account the modern clinical and morphological classification of lymphomas of the World Health Organization (2017), information about the features of localization, characteristic signs of extranodal foci and lymph nodes is presented. Detection frequency of various subtypes non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas were determined on a sufficient cohort of patients.

Conclusion. Based on the analysis of clinical and morphological features of head and neck lymphomas, epidemiological and clinical features are described in detail, and differences in the symptoms and clinical manifestations of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas with a predominant head and neck involvement are revealed.

Key words: head and neck lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's lymphoma, extranodal involvement, lymph nodes

For citation: Kamolova F.Sh., Mudunov A.M., Zeynalova P.A. et al. Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases in the head and neck region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):105–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.

Введение

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей лимфоидной и кроветворной тканей. В связи с широкой распространенностью и значительной функциональной гетерогенностью клеток лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз. Если опухоль первично возникает в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах (ЛУ)), такое заболевание называют термином «лимфома». При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа к термину «лимфома» добавляется указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит.

Достаточно часто опухолевый процесс развивается в любой области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глотку, слюнные железы, щитовидную железу, а также ЛУ шеи.

Частота неходжкинских лимфом (НХЛ) в разных странах составляет в год 1,6–17,1 случая на 100 тыс. мужского населения и 0,7–11,7 случая на 100 тыс. женского населения. Наиболее высокие показатели регистрируют в США, Канаде, Австрии, Израиле [1].

В России заболеваемость НХЛ составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год, ежегодный абсолютный показатель заболеваемости для обоих полов – 9631 человек, показатель смертности – 4387 человек [2]. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является наиболее распространенным вариантом ЛПЗ взрослых (30–40 % всех НХЛ). В возрасте

до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8–10 %. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения, ежегодно в мире диагностируют 123 тыс. новых случаев диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы [3].

Частота лимфом Ходжкина (ЛХ) составляет 16–17 % всех лимфом, показатель заболеваемости – 0,1–5,7 случая на 100 тыс. населения. Наиболее высокую заболеваемость регистрируют в странах Среднего Востока, Восточной Европы, США и Австрии. На долю классического варианта ЛХ приходится 95 % всех случаев ЛХ [4, 5].

В России в 2016 г. заболеваемость классической ЛХ составила 2–3 случая на 100 тыс. населения [6].

Обобщенных статистических данных, касающихся первичных НХЛ и ЛХ области головы и шеи, в отечественных и зарубежных публикациях не представлено. Имеются лишь сообщения о 11–33 % случаев вовлеченности отдельных органов головы и шеи в общую картину лимфопролиферативного поражения [7–16].

Согласно представленным сведениям преимущественной локализацией поражения является кольцо Вальдейера (носоглотка, ротоглотка, небные миндалины, основание языка), далее следуют слюнные железы, щитовидная железа, слизистая оболочка полости рта, полость носа и придаточные пазухи носа. Стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста внутри вовлеченного ЛУ (фолликулярный или диффузный) определяют клиническую картину заболевания и прогноз.

В России чаще, чем в США и Западной Европе, регистрируют диффузные В-клеточные крупноклеточные

лимфомы, агрессивные по клиническому течению и прогностически менее благоприятные. Среди подтипов ЛХ в России и за рубежом чаще всего встречаются 2 варианта: нодулярный склероз и смешанно-клеточный [3]. По данным Российского регистра 2020 г., в период с 2015 г. зарегистрировано 4512 случаев НХЛ [17].

Сложности дифференциальной диагностики лимфом области головы и шеи существенны, поскольку очень часто процесс сочетается с другой, неопухоловой патологией. Клинические проявления при лимфоме и интенсивность выраженности отдельных симптомов во многом зависят от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологическую структуру опухоли. В области головы и шеи лимфоматозные поражения выявляются в основном в стадии генерализации системного опухолевого заболевания. Это диктует необходимость тщательного анализа и описания наиболее характерных признаков ЛПЗ с поражением органов головы и шеи.

Высокая гетерогенность лимфом области головы и шеи требует структуризации знаний относительно их эпидемиологии и клинических проявлений.

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний области головы и шеи, что приведет к повышению качества диагностики данной нозологической группы опухолей.

Материалы и методы

Проведен анализ данных комплексного диагностического обследования 174 пациентов с ЛПЗ головы и шеи, наблюдавшихся ретроспективно и проспективно (117 (67,2 %) и 57 (32,8 %) пациентов соответственно) и получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2020 г.

Анализируемый период наблюдения за пациентами разделен на 2 этапа: догоспитальный, который включает время с момента появления первых жалоб до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; госпитальный этап — тактика ведения пациентов до установления диагноза.

Критерием включения пациента в исследование явились данные о наличии ЛПЗ (данные гистологических заключений) и локализации процесса в области головы и шеи. Сбор и анализ данных пациентов проводили на базе госпитального регистра, архива отделения патологической анатомии, лаборатории клинической цитологии и поликлинического архива. Были изучены и проанализированы истории болезней, гистологические и цитологические материалы (стекла, блоки, заключения), записи в поликлинических картах. Разработан кодификатор, в базу данных которого внесен ряд основных оцениваемых информационных признаков, отвечающих задачам исследования: возраст, пол, длительность анамнеза до установления диагноза, до начала лечения, клиническая и морфологи-

ческая характеристика опухолевого процесса, методы диагностики.

Материал обработан методом математической статистики с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica для Windows v.10.

Результаты и обсуждение

Лимфома является 3-м по распространенности злокачественным заболеванием в мире, составляя 3 % в структуре злокачественных опухолей.

По данным мировой статистики, опухоли головы и шеи составляют 12 % среди всех злокачественных новообразований и 3-е место в данной локализации принадлежит лимфомам после плоскоклеточного рака и рака щитовидной железы [9]. Поэтому в дифференциальной диагностике опухолевой патологии головы и шеи следует обязательно учитывать высокую вероятность лимфомы.

По данным онкологического регистра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2000–2020 гг., среди всех пациентов с ЛПЗ доля пациентов с локализацией процесса в области головы и шеи составила 1,6 % (174 из 10 803 пациентов с ЛПЗ). Среди всех опухолей, локализованных в области головы и шеи, частота ЛПЗ (НХЛ + ЛХ) составила 0,6 % (174 из 28 160 пациентов).

На основании данных обследования 174 пациентов диагноз НХЛ был установлен у 129 (74,1 %) пациентов, ЛХ — у 45 (25,9 %). Эти данные согласуются с наблюдениями зарубежных коллег, в которых частота НХЛ и ЛХ области головы и шеи составила 87,3 и 12,7 % соответственно [16].

В анализируемой группе преобладали женщины — 98 (56,3 %) против 76 (43,7 %) мужчин. Соотношение полов составило 1:1,3 (рис. 1). По нашим данным, среди больных ЛХ и пациентов с НХЛ с локализацией в области головы и шеи преобладали женщины. Данный признак отличал ЛПЗ головы и шеи от злокачественных

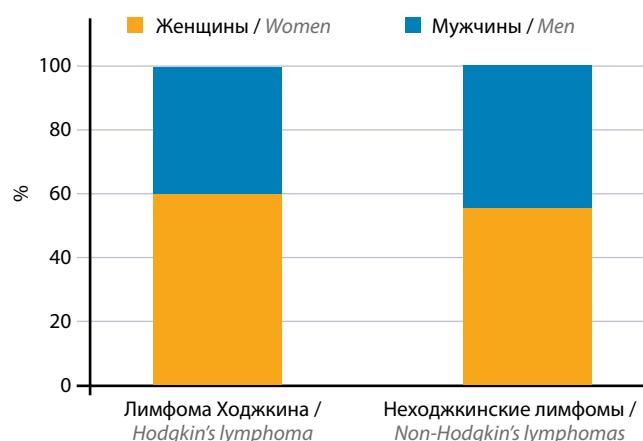


Рис. 1. Распределение пациентов по полу в зависимости от типа лимфопролиферативных заболеваний

Fig. 1. Distribution of patients by gender, depending on the lymphoproliferative diseases type

заболеваний, которые наиболее часто регистрируются у лиц мужского пола [18, 19].

Возраст пациентов всей анализируемой группы варьировал от 17 до 84 лет (средний возраст $47,4 \pm 16,8$ года, медиана 47 лет), для мужчин и женщин различий в возрасте не отмечено – $47,6 \pm 15,9$ и $47,2 \pm 17,6$ года соответственно.

Достоверные различия в возрастных пиках заболевания были выявлены между пациентами групп ЛХ и НХЛ ($p < 0,05$). Для ЛХ средний возраст составил $31,9 \pm 11,3$ года с пиком заболеваемости у мужчин и женщин в возрасте 21–30 лет и с отсутствием заболеваний старше 70 лет.

Для НХЛ средний возраст составил $52,8 \pm 15,0$ года, был равномерно распределен у мужчин в возрастном диапазоне 31–70 лет. При этом у женщин пик заболеваемости НХЛ с поражением органов головы и шеи установлен в возрастном диапазоне 51–60 лет.

Следует отметить, что в старшей возрастной группе (старше 70 лет (13,1 % случаев)) диагностировались только индолентные НХЛ (рис. 2).

В целом данные относительно возраста согласуются с данными других исследований, согласно которым пациенты с агрессивными лимфомами и ЛХ более молодого возраста. Однако в нашем исследовании мы не анализировали пики возрастной заболеваемости для индолентных и агрессивных лимфом отдельно [19, 20].

Пациенты с впервые установленным диагнозом лимфомы с поражением области головы и шеи составили 93,1 % (162 из 174), в 6,9 % (12 из 174) случаев больные обратились по поводу рецидива заболевания.

Интересным представляется, что в 13,8 % (24 из 174) случаев в нашей группе пациентов выявлены первично-множественные злокачественные новообразования в сочетании с лимфомой, причем у 5 (20,9 %) пациентов опухоли выявлены одновременно, у 11 (45,8 %) –

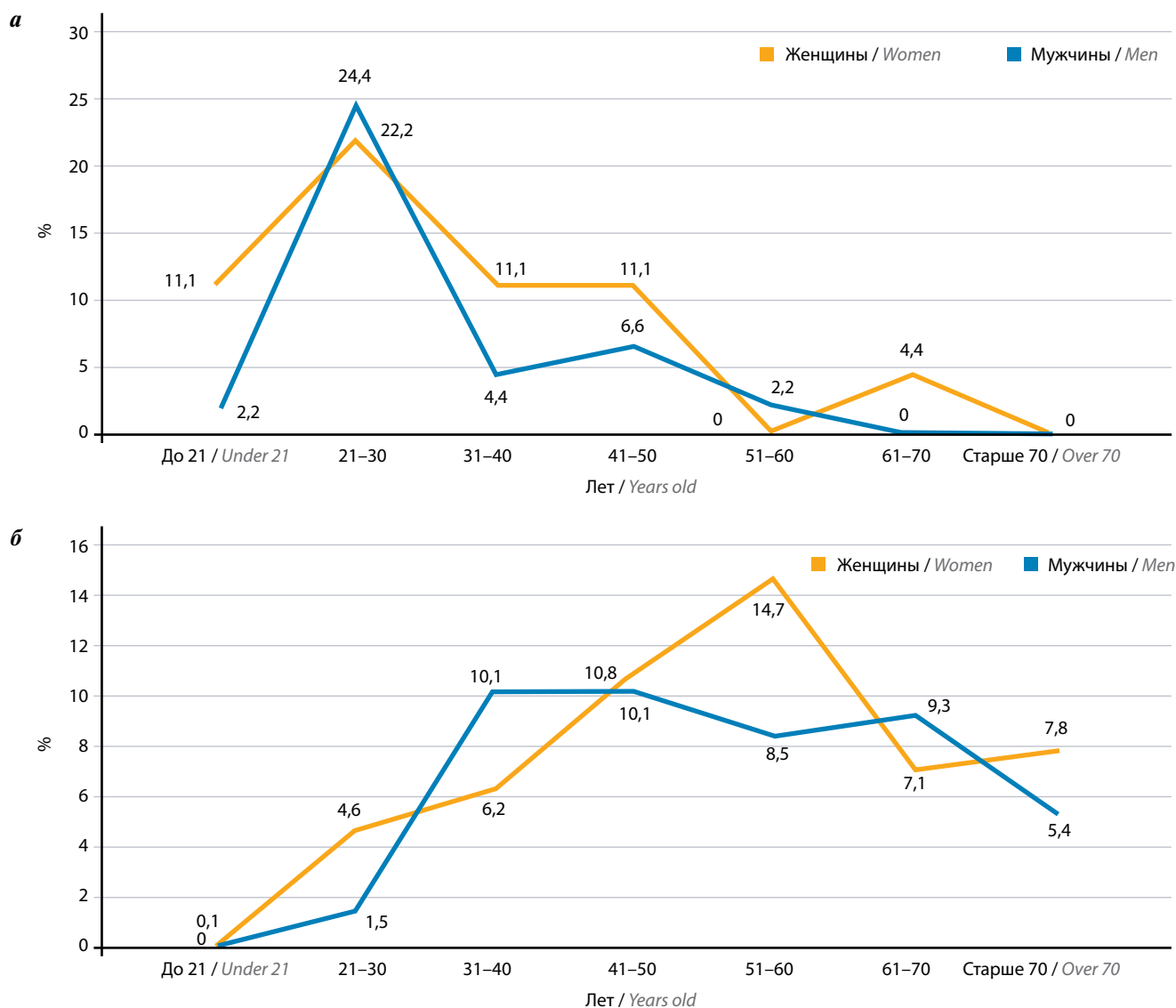


Рис. 2. Заболеваемость лимфопролиферативными заболеваниями головы и шеи в различных возрастных группах: а – лимфома Ходжкина; б – не-ходжкинская лимфома

Fig. 2. The incidence of head and neck lymphoproliferative diseases in different age groups: а – Hodgkin's lymphoma; б – non-Hodgkin's lymphoma

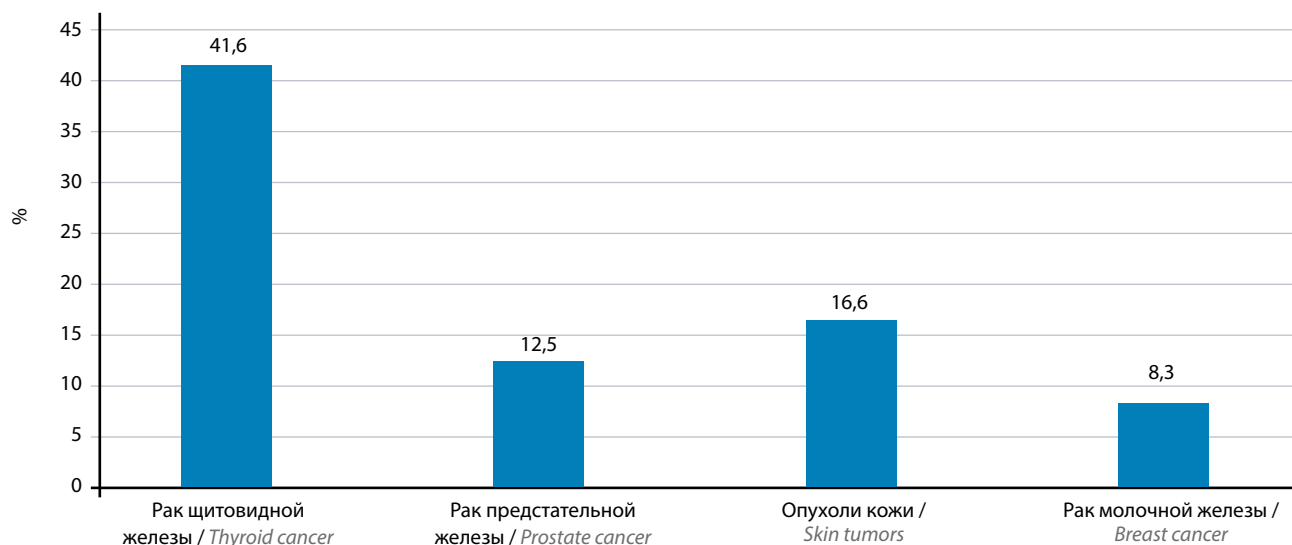


Рис. 3. Наиболее частые вторые опухоли в случае первично-множественных злокачественных новообразований у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями области головы и шеи

Fig. 3. The most frequent second tumors in the case of multiple primary malignant neoplasms in patients with lymphoproliferative diseases of the head and neck region

до установления диагноза лимфомы, у 8 (33,3 %) — после диагностики лимфомы.

Наиболее часто среди вторых опухолей диагностированы: рак щитовидной железы — в 41,6 % (10 из 24) случаев, рак предстательной железы — в 12,5 % (3 из 24), опухоли кожи и слизистых оболочек — в 16,6 % (меланома и рак кожи — у 4 из 24 пациентов), рак молочной железы — в 8,3 % (2 из 24) случаев. В нашем исследовании мы наблюдали по 1 случаю первично-множественных опухолей, сочетающих ЛПЗ в области головы и шеи и рак тела матки, рак почки, рак сигмовидной кишки, рак языка и ангиосаркомы ротоглотки (рис. 3).

Поверхностный антиген вирусного гепатита В был положительным у 4 (2,3 %) из 174 пациентов: у 1 (2,3 %) пациента с ЛХ, у 3 (2,3 %) пациентов с НХЛ. Среди 129 пациентов с НХЛ вирус гепатита С выявлен у 2 (1,5 %), положительный статус по вирусу иммунодефицита человека подтвержден у 2 (1,5 %) больных.

Частота сопутствующей патологии в группе ЛХ составила 33,3 % (15 из 45), в группе НХЛ — 55,0 % (71 из 129); преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта в виде язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенного гастрита, холецистопанкреатита. При этом частота сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта была практически одинаковой в группах ЛХ и НХЛ (26,7 и 31,0 % соответственно). Также была высокой частота сердечно-сосудистой патологии, которая достоверно чаще встречалась в группе НХЛ, чем в группе ЛХ (41,0 и 8,9 % соответственно; $p < 0,05$).

В целях выявления семейной онкологической отягощенности у пациентов с ЛПЗ области головы и шеи установлен тщательный семейный онкологический анамнез, также был проведен опрос на наличие вредных бытовых и профессиональных факторов.

Среди 174 пациентов наличие онкологического заболевания у родственников отмечено у 16,1 % больных: по материнской линии — у 12 (6,9 %), по отцовской линии — у 13 (7,5 %), с обеих сторон — у 3 (1,7 %).

Об употреблении табака сообщили 20,1 % пациентов. Воздействие вредных профессиональных факторов в нашей группе пациентов не выявлено.

Клинические проявления ЛПЗ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики, и, как уже отмечено ранее, случаи НХЛ представляют большую диагностическую проблему.

Распространенность процесса оценивали в соответствии с рекомендациями Ann—Arbog в модификации Cotswald (1989) (рис. 4).

Стадии I—II диагностировали у 66,6 % пациентов с ЛХ и у 63,3 % пациентов с НХЛ, стадии III—IV — у 33,4 и 36,7 % пациентов соответственно. Симптомы специфической интоксикации (критерий В: лихорадка выше 38 °С более 3 сут, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10 % в течение 6 мес) в клинической картине ЛХ наблюдались при II—IV стадиях в 18,6 % случаев и в 43,5 % случаев при всех стадиях НХЛ.

Достоверно более частое ($p = 0,002$) локализованное экстранодальное поражение (согласно критерию Е) при I—II стадиях выявлено в случае НХЛ — 16,3 % (21 из 129) против 4,6 % (2 из 45) при ЛХ. Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения ЛУ также было более типично для НХЛ, чем для ЛХ, — 30,5 % (40 из 129) и 2,3 % (1 из 45) соответственно.

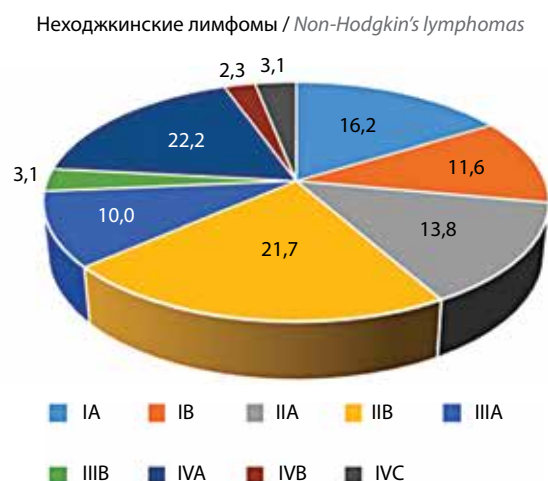
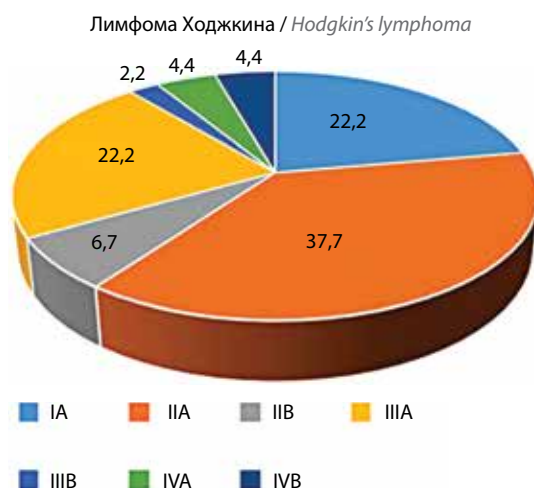


Рис. 4. Распределение больных по стадиям, %
Fig. 4. Distribution of patients by stage, %



Рис. 5. Локализация экстранодального поражения органов головы и шеи, %
Fig. 5. Extranodal lesions localization of the head and neck organs, %

($p = 0,001$). Сходные данные получены в отношении ограниченного вовлечения прилежащего органа или ткани при I–II стадиях – 2,3 % при ЛХ и 17,6 % при НХЛ.

Поражение селезенки (при I–III стадиях) встречалось практически с одинаковой частотой: при ЛХ – 13,9 %, при НХЛ – 10,7 %. При этом массивное (bulky) опухолевое поражение (очаг >10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс более 1/3) было более характерно для группы НХЛ по сравнению с ЛХ – 16,0 и 2,3 % соответственно ($p = 0,03$). Наиболее часто вовлекаемые экстранодальные очаги представлены на рис. 5.

В отличие от НХЛ, для ЛХ более свойственно в основном нодальное поражение в области ЛУ шеи различных уровней, которое наблюдалось у 41 (95,4 %) пациента. Однако нами выявлены 2 нетипичных на-

блюдения. В 1-м случае первичный очаг поражения находился в щитовидной железе с метастатическим распространением в ЛУ шеи, а во 2-м – в носоглотке без поражения ЛУ шеи.

При НХЛ первичный очаг поражения у 70 (54,2 %) из 129 пациентов находился в органах и тканях головы и шеи, у 59 (45,8 %) – в ЛУ. Это обуславливает трудности в интерпретации клинического диагноза на этапе амбулаторной диагностики.

Согласно данным зарубежных исследований частота экстранодального поражения при ЛХ существенно ниже, чем при НХЛ [8, 19, 21], что подтверждают результаты нашего исследования.

Так, при НХЛ в 23 (18,3 %) из 129 случаев опухоль поражала область ротоглотки (нёбные миндалины, корень языка, язычную valleculu, боковую стенку глотки, носоглотку), в 12 (9,3 %) – околоушную слюнную

Клиническая симптоматика при различной локализации неходжкинских лимфом области головы и шеи

Clinical symptoms in various localizations of head and neck non-Hodgkin's lymphomas

Локализация Localization	Вид при осмотре Appearance	Размер, см Size, cm	Тип роста Growth type	Симптомы Symptoms	Поражение ЛУ LN involvement
Ротоглотка (нёбная миндалина) Oropharynx (palatine tonsil)	Односторонняя, бугристая, частично перекрывающая ротоглотку опухоль Unilateral, nodular, partially occluding oropharynx tumor	2,5–10	Без изъязвления или экзофит из боковой стенки No ulceration or exophyte from the lateral wall	Неловкость при глотании, боль в горле, отек корня языка, иногда нарушение глотания и затруднение дыхания Swallowing awkwardness, sore throat, swelling of the tongue root, sometimes difficulty swallowing and breathing	Поражение на уровнях IIAB, III, IV, VAB, VI, при прогрессии поражение контралатеральных узлов соответствующего уровня Involvement at levels IIAB, III, IV, VAB, VI; with progression contralateral nodes involvement of the corresponding level
Околоушные слюнные железы Parotid salivary glands	Плотная, смещаемая, безболезненная опухоль Solid, displaceable, painless tumor	2,5–5	Без изъязвления, редко с прорастанием в прилежащие ткани Without ulceration, rarely with invasion into adjacent tissues		В 41,7 % случаев поражение на уровнях IB, IIAB, III, IV области шеи In 41.7 % of cases, the involvement at levels IB, IIAB, III, IV of the neck
Подчелюстные слюнные железы Submandibular salivary glands	Узловое образование несмещаемое, безболезненное Nodular mass non-displaceable, painless	<4	Локализовано в пределах органа и иногда подбородочного ЛУ Localized within the organ and sometimes the chin LN		Подбородочный ЛУ Chin LN
Полость носа Nasal cavity	Бугристое образование, выполняющее носовой ход Tuberous formation that fills the nasal passage	6 × 2 × 4	Инфильтрация в слизистую и подслизистую оболочки носового хода, перегородку, стенки носа с деформацией, пазухи носа соответствующей стороны, орбиту, прорастание в мягкие ткани Infiltration into the mucous and submucosal membranes of the nasal passage, septum, nasal walls with deformation, sinuses of the corresponding side, orbit, invasion of soft tissues	Заложенность носа, выделения, боль в челюсти, иррадиирующая в зубы, при прогрессии — отечность, деформация соответствующей половины лица, вплоть до разрушения костных структур Nasal congestion, discharge, pain in the jaw, radiating to the teeth, in case of progression — swelling, deformation of the corresponding half of the face, up to the destruction of bone	В 12,5 % случаев поражение на уровнях IB, III шеи In 12.5 % of cases, the involvement at levels IB, III of the neck
Придаточные пазухи носа Paranasal sinuses		<5			В 25 % случаев на уровнях IB, IIAB, III, IV на стороне поражения In 25 % of cases at levels IB, IIAB, III, IV on the affected side

Окончание таблицы

End of table

Локализация Localization	Вид при осмотре Appearance	Размер, см Size, cm	Тип роста Growth type	Симптомы Symptoms	Поражение ЛУ LN involvement
Орбита Orbit	Ретробульбарное распространение Retrobulbar expansion	5–10	Деструкция стенок орбиты, экстракраниальный рост Destruction of the orbital walls, extracranial growth	Отек век, экзофтальм, диплопия, снижение остроты зрения, боль головная и в глазу Eyelids swelling, exophthalmos, diplopia, decreased visual acuity, headache and eye pain	Отсутствовало Absent
Щитовидная железа Thyroid	Резкое, видимое увеличение органа или одной его доли, деформация передней поверхности шеи Acute, visible enlargement of the gland or one of its lobes, deformation of the neck anterior surface	5–10 и более 5–10 and more	Неоднородная структура, плотный неподвижный инфильтрат, спаянный с ЛУ шеи, охватывающий сосуды шеи, гортань, трахею и переходящий на область передне-верхнего средостения Heterogeneous structure, dense immobile infiltrate, fused to the neck LN, covering the neck vessels, larynx, trachea and extending to the anteroposterior mediastinum	Нарушение фонации, вплоть до потери голоса, признаки дыхательной недостаточности Violation of phonation, until the loss of voice, signs of respiratory distress	Единый конгломерат с опухолью на уровнях III, IV, VAD, VI A single conglomerate with a tumor at levels III, IV, VAD, VI
Медиастинальная локализация Mediastinal localization	Сглаженность яремной ямки Smoothness of the jugular fossa		Плотный опухолевый инфильтрат в области щитовидной железы без четких границ Dense tumor infiltrate in the area of the thyroid gland without clear borders	Выраженная нарастающая одышка, синдром медиастинальной компрессии Severe increasing dyspnea of breath, mediastinal compression syndrome	ЛУ надключичных областей до 1,5 см, массивный опухолевый конгломерат в средостении (уровень C7–T8) Supraclavicular LN up to 1.5 cm, massive tumor conglomerate in the mediastinum (level C7–T8)

Примечание. ЛУ – лимфатический узел.

Note. LN – lymph node.

железу, в 9 (6,9 %) – орбиту, в 8 (6,2 %) – полость носа, в 6 (4,6 %) – щитовидную железу, в 6,95 % случаев – пазухи носа (верхнечелюстную, решетчатую и носослезный канал). Нами выявлены отдельные случаи поражения покровных тканей головы и шеи ($n = 3$), дна полости рта ($n = 1$) и десны нижней челюсти ($n = 1$).

В случае экстранодального первичного очага у 40 (56,3 %) из 70 больных НХЛ ЛУ не были поражены. При вовлечении в процесс ЛУ наиболее часто поражались ЛУ в шейно-надключичной области с одной или двух сторон. Только у 5 больных поражение было генерализованным (подмышечные, забрюшинные, паховые ЛУ) с поражением желудка ($n = 2$), селезенки, костного мозга ($n = 2$).

Клиническая симптоматика НХЛ наиболее ярко проявлялась в случаях экстранодального поражения с вовлечением ЛУ шеи различного уровня или без него.

В таблице продемонстрирована наиболее частая симптоматика конкретных локализаций НХЛ головы и шеи.

Среди редких локализаций лимфомы мы наблюдали по 1 случаю поражения десны, нижней челюсти и дна полости рта с массивным инфильтратом тканей дна полости рта и поражением ЛУ шеи.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований основным гистологическим типом ЛХ был классический вариант заболевания, диагностированный у 90,7 % пациентов, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием выявлен у 9,3 % пациентов.

У 32 (71,1 %) из 45 пациентов с ЛХ наблюдалась классическая ЛХ, у 4 (8,9 %) – нодулярное лимфоидное преобладание, у 9 (20 %) больных уточнение типа ЛХ было затруднительно (рис. 6).

В группе НХЛ преобладали В-клеточные типы, которые составили 86,1 % (111 из 129). На долю Т/НК-клеточных лимфом пришлось 8,5 % (11 из 129) случаев, у 7 больных уточнить природу НХЛ не удалось (рис. 7).



Рис. 6. Распределение гистологических типов лимфомы Ходжкина
Fig. 6. Distribution of histological types of Hodgkin's lymphoma

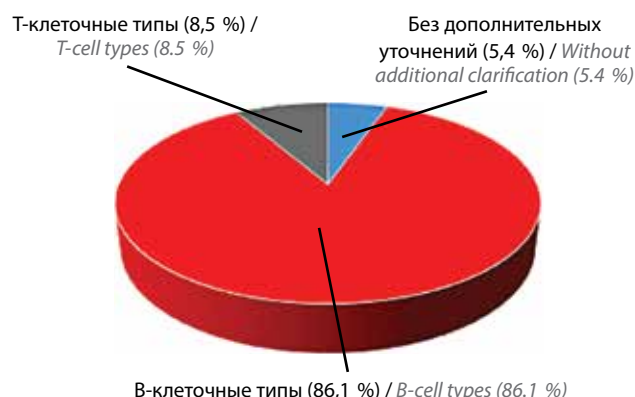


Рис. 7. Распределение типов неходжкинских лимфом
Fig. 7. Distribution of non-Hodgkin's lymphomas types

Среди В-клеточных лимфом преобладала диффузная В-крупноклеточная лимфома, что в целом согласуется с данным зарубежных исследований [22]. Однако в нашей когорте частота диффузных В-клеточных лимфом области головы и шеи среди всех НХЛ была выше, чем в подобных зарубежных исследованиях, и составила 58,1 % всех В-клеточных лимфом и 47,3 % всех НХЛ, что несколько меньше, чем в исследовании К. Storck и соавт. [16].

Среди В-клеточных лимфом 17,1 и 16,2 % составили фолликулярная лимфома и лимфома маргинальной зоны соответственно, редко (4,8 %) встречалась В-клеточная мелкоклеточная/лимфоцитарная лимфома без дополнительных уточнений. Однако наиболее редкими были плазмобластная лимфома и лимфома мантийной зоны (по 2 (1,9 %) из 105 пациентов) (рис. 8).

Случаев лимфомы Беркитта в нашей когорте пациентов не выявлено.

Случаи Т-клеточных лимфом достаточно редки среди лимфом области головы и шеи, наиболее часто они представлены как экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома носового типа, неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, ангиоиму-

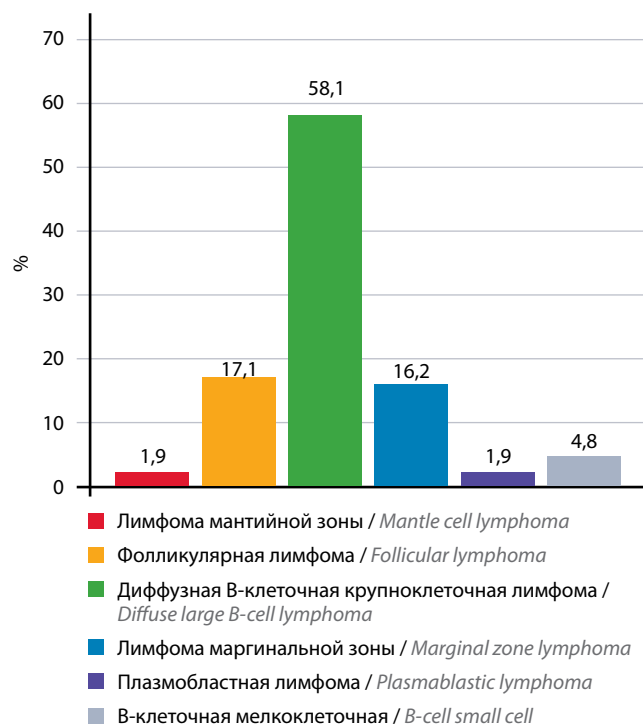


Рис. 8. Распределение подтипов В-клеточных лимфом
Fig. 8. Distribution of B-cell lymphoma subtypes

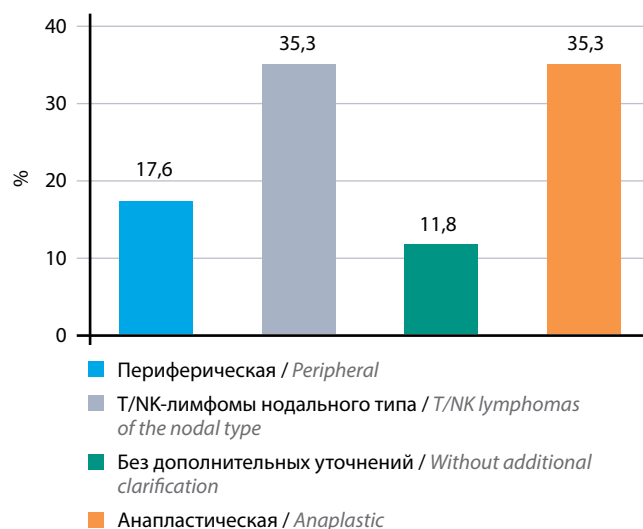


Рис. 9. Распределение подтипов Т-клеточных лимфом с учетом данных иммуногистохимического исследования
Fig. 9. Distribution of T-cell lymphomas subtypes based on immunohistochemical analysis

нобластные лимфомы (AITL), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) и Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL) [23–25].

По нашим данным, Т-клеточные лимфомы составили 8,5 % случаев всех НХЛ. При этом среди Т/НК-клеточных лимфом с равной частотой выявлялись Т/НК-лимфомы нодального типа и анапластические ALK ± подтипы (по 6 случаев из 17 подтвержденных Т-клеточных лимфом), в 3 случаях выявлена периферическая Т-клеточная лимфома, в 2 случаях уточнить

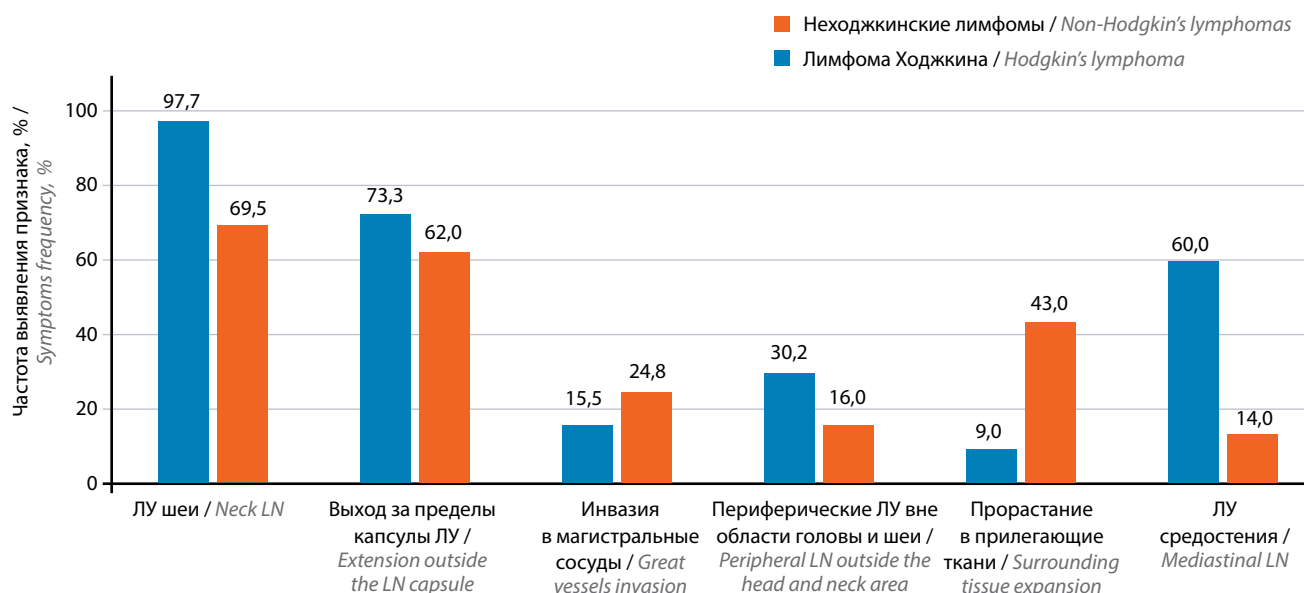


Рис. 10. Распространенность процесса. ЛУ – лимфатический узел
Fig. 10. Tumor extension. LN – lymph node

иммунологический подтип Т-клеточной лимфомы не удалось (рис. 9).

Нами установлен ряд отличительных признаков ЛХ и НХЛ на основании распространенности процесса (рис. 10).

Так, согласно данным инструментальных методов исследования при ЛХ, по сравнению с НХЛ достоверно более часто выявляли поражение ЛУ шеи (97,7 и 69,5 % соответственно), периферических ЛУ вне области головы и шеи (30,2 и 16,6 % соответственно), а также ЛУ средостения (60,0 и 14,0 % соответственно) ($p < 0,05$ для всех показателей) (см. рис. 10).

Среди пациентов, не имеющих экстранодального поражения, в 50,8 % (30 из 59) случаев опухолевый процесс локализовался в ЛУ, расположенных по обе стороны диафрагмы, т.е. в шейных, подмышечных, средостенных, паховых, внутрибрюшных, забрюшинных ЛУ. Из них в 50 % (15 из 30) случаев опухолевый процесс находился в стадии генерализации с массивным поражением селезенки, печени, костного мозга, что достоверно чаще по сравнению с ЛХ ($p < 0,05$).

Как правило, поражение ЛУ шеи в случае ЛХ было односторонним, при НХЛ процесс был более генерализованным и билатеральным. Частота билатерального поражения при НХЛ в нашем исследовании составила 50 %, что совпадает с данными литературы [16, 20].

Также выявлена тенденция к более частому выходу процесса за пределы капсулы ЛУ с фиксацией к окружающим тканям с последующей их инфильтрацией в случае ЛХ (73,3 %) по сравнению с НХЛ (62,0 %) (см. рис. 10).

В то же время инвазию магистральных сосудов (во внутреннюю яремную вену, сонную артерию), прорастание в трахею, мышцы и кожу шеи более часто отмечали в группе НХЛ – 24,8 % против 15,5 % в груп-

пе ЛХ, в которой кроме перечисленных выше локализаций наблюдали прорастание в возвратный нерв, ротоглотку, гортаноглотку, орбиту, головной мозг, пищевод, дно полости рта. Кроме этого, для НХЛ было более характерным прорастание опухоли в полость черепа, придаточные пазухи носа, мягкие ткани лица, глазницу, крылонёбную и подвисочную ямки, выявленное у 43 % больных против 9 % при ЛХ (см. рис. 10).

В целом по группе при исследовании брюшной полости ($n = 174$) выявлено поражение внутрибрюшных ЛУ у 23 (13,2 %) больных и органов-мишеней: селезенки – у 21 (12,0 %), печени – у 6 (3,5 %), желудка – у 2 (1,2 %) пациентов.

Заключение

По материалам госпитальной статистики НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2000–2020 гг. отмечен рост заболеваемости злокачественной лимфомой с локализацией первичного очага в области головы и шеи. Так, за указанный период среди всех пациентов с ЛПЗ доля больных с локализацией процесса в области головы и шеи составила 1,6 % (174 из 10803). Среди всех опухолей, локализованных в области головы и шеи, частота ЛПЗ (НХЛ + ЛХ) составила 0,6 % (174 из 28160).

На основании анализа клинических и морфологических особенностей ЛПЗ области головы и шеи мы подробно охарактеризовали данную когорту пациентов.

По нашим данным, наиболее распространенным ЛПЗ области головы и шеи являются генерализованные В-клеточные неходжкинские лимфомы с преобладанием диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. К моменту постановки диагноза распространенный процесс был выявлен в 39,7 % случаев,

лимфоидная генерализация — в 31,6 % случаев всех НХЛ.

Чаще ЛПЗ области головы и шеи встречаются у женщин, чем у мужчин. Пациенты с ЛХ более молодого возраста, и пик заболеваемости при НХЛ приходится на возрастной период от 51 до 60 лет, в основном у лиц женского пола.

В 95,4 % случаев клиническая картина ЛХ характеризуется поражением ЛУ шеи различных уровней. У 18,6 % пациентов поражение сопровождается симптомами интоксикации, у 39,0 % больных отмечается сочетанное поражение надключичных и медиастинальных ЛУ с частым поражением ЛУ по обе стороны диафрагмы. Наиболее типичным для ЛХ являются одностороннее поражение ЛУ и более редкое вовле-

чение экстранодальных органов и тканей, а также более частое, по сравнению с НХЛ, поражение ЛУ средостения.

Для НХЛ более свойственны генерализация процесса и формирование массивных (bulky) поражений, разрушающих ткани, при прогрессировании приводящих к ургентным состояниям. В 50 % случаев НХЛ проявляются поражением шейных ЛУ, в 50 % случаев из них по обе стороны диафрагмы.

Таким образом, анатомо-топографическая особенность области головы и шеи, многообразие морфологических типов создают специфическую картину ЛПЗ, свидетельствующую о необходимости мультидисциплинарного подхода к вопросам диагностики заболеваний данной локализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Тумян Г.С., Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение. М.: Экон-Информ, 2020. 54 с. [Tumyan G.S., Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Follicular lymphoma. Clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Ekon-Inform, 2020. 54 p. (In Russ.).]
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 239 p. (In Russ.).]
- Каприн А.Д., Савченко В.Г., Поддубная И.В. и др. Клинические рекомендации. Агрессивные неfolликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. М., 2020. 102 с. [Kaprin A.D., Savchenko V.G., Poddubnaya I.V. et al. Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Moscow, 2020. 102 p. (In Russ.).]
- Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Группа Ремедиум, 2018. 72 с. [Demina E.A. Guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Moscow: Gruppya Remedium, 2018. 72 p. (In Russ.).]
- Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки Веди, 2018. 356 с. [Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Buki Vedi, 2018. 356 p. (In Russ.).]
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.).]
- Wilson L.D., Hinds G.A., Yu J.B. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12(5):291–6. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.010.
- Tseng C.H., Wang W.C., Chen C.Y. et al. Clinical manifestations of oral lymphomas — retrospective study of 15 cases in a Taiwanese population and a review of 592 cases from the literature. J Form Med Assoc 2021; 120(1–2):361–70. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.05.025.
- Guizard A.V.N., Dejardin O.J., Launay L.C. et al. Diagnosis and management of head and neck cancers in a high-incidence area in France. Medicine 2017;96(26):e7285. DOI: 10.1097/MD.00000000000007285.
- Dispenza F., Cicero G., Mortellaro G. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77(5):639–44. DOI: 10.1590/s1808-86942011000500017.
- Zhang X.Y., Wang Z.M. Relevance on the diagnosis of malignant lymphoma of the salivary gland. World J Clin Cases 2020;8(13):2717–26. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i13.2717.
- Wu D., Chen C., Zhang M. et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. Sci Reps 2019;9(1):5381. DOI: 10.1038/s41598-019-41869-9.
- Syed A.Z., Singer S.R., Mupparapu M. Non-Hodgkin's lymphoma in the oral cavity. J Mich Dent Assoc 2016;98(4):40–3.
- Azarpira N., Ashraf M.J., Khademi B. Non-Hodgkin's lymphoma of the tongue presenting as an ulcerative lesion. Middel East J Cancer 2011;2(3–4):125–8.
- Varun B.R., Varghese N.O., Sivakumar T.T., Joseph A.P. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity: a case report. Iran J Med Sci 2017;42(4):407–11.
- Storck K., Brandstetter M., Keller U. et al. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. Head Face Med 2019;15(1):1. DOI: 10.1186/s13005-018-0186-0.
- Бабичева Л.Г. Современные возможности терапии CD30+ Т-клеточных лимфом. М., 2020. [Babicheva L.G. Modern possibilities of therapy for CD30 + T-cell lymphomas. Moscow, 2020. (In Russ.).]
- Мудунов А.М., Дайхес Н.А., Виноградов В.В. и др. Опухоли головы и шеи в вопросах и ответах. М.: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2018. 86 с. [Mudunov A.M., Daykhes N.A., Vinogradov V.V. et al. Tumors of the head and neck in questions and answers. Moscow: FGBU "NMITS onkologii im. N.N. Blokhina" Minzdrava Rossii, 2018. 86 p. (In Russ.).]
- Iyengar P., Mazloom A., Shihadeh F. et al. Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites: characteristics and outcomes. Cancer 2010;116(16):3825–9. DOI: 10.1002/cncr.2513.
- Urquhart A., Berg R. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. Laryngoscope 2001;111(9):1565–9. DOI: 10.1097/00005537-200109000-00013.

21. Weber A.L., Rahemtullah A., Ferry J.A. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimag Clin N Am* 2003;13(3):371–92. DOI: 10.1016/s1052-5149(03)00039-x.
22. Simonitsch-Klupp I., Hauser I., Ott G. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic/plasmacytoid features are associated with TP53 deletions and poor clinical outcome. *Leukemia* 2004;18(1):146–55. DOI: 10.1038/sj.leu.2403206.
23. Devi S., Sinha R., Singh R.K. et al. NHL: extranodal T cell lymphoma. *Nat J Maxillofac Surg* 2015;6(1):99–102. DOI: 10.4103/0975-5950.168217.
24. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017. 439 p.
25. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012;380(9844):848–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.

Вклад авторов

Ф.Ш. Камолова: анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение операции, наблюдение пациентов;
 А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, выполнение операций, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 Л.Ю. Гривцова: экспертная оценка данных, научное консультирование;
 Г.Ф. Аллахвердиева: выполнение первичных диагностических процедур;
 Р.И. Азизян: научное консультирование, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 А.А. Ахундов: анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 И.А. Задеренко: научное редактирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 М.В. Болотин, Д.К. Стельмах: обработка материала, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 В.И. Сокоротов, В.Т. Циклаури, И.М. Гельфанд: выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 К.Д. Ильяев: выполнение первичных диагностических процедур, выборка первичных пациентов;
 М.Б. Пак: научное консультирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
 О.Л. Тимофеева, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, Ц. Чжао: выполнение диагностических процедур.

Authors' contributions

F.Sh. Kamolova: analysis of patients medical documentation, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, surgery, patients monitoring;
 A.M. Mudunov: development of research design, scientific supervision, surgery, obtaining data for analysis, scientific article editing;
 P.A. Zeynalova: development of research design, scientific supervision, review of publications on the article topic, data analysis, scientific article editing;
 L.Yu. Gritsova: expert evaluation of data, scientific supervision;
 G.F. Allakhverdieva: primary diagnostic procedures performing;
 R.I. Azizyan: scientific supervision, data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
 A.A. Akhundov: data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
 I.A. Zaderenko: scientific editing, surgery, patients monitoring;
 M.V. Bolotin, D.K. Stelmakh: data analysis, surgery, patients monitoring;
 V.I. Sokorotov, V.T. Tsiklauri, I.M. Gelfand: surgery, patients monitoring;
 K.D. Il'kaev: primary diagnostic procedures performing, primary patient selection;
 M.B. Pak: scientific supervision, surgery, patients monitoring;
 O.L. Timofeeva, Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, Ts. Chzhao: diagnostic procedures performing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>
 А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Gritsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
 Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
 Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
 А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>
 И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
 М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>
 Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>
 В.Т. Циклаури / V.T. Tsiklauri: <https://orcid.org/0000-0002-3090-695X>
 И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
 М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 Ц. Чжао / Ts. Chzhao: <https://orcid.org/0000-0001-8599-5809>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

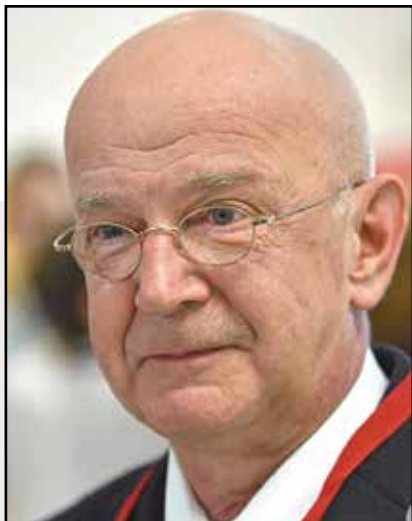
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.



Памяти профессора Валерия Григорьевича САВЧЕНКО

08.01.1952–25.07.2021

25 июля 2021 г. скоропостижно скончался выдающийся ученый, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России, заслуженный работник здравоохранения России, президент Национального гематологического общества, академик Российской академии наук, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра гематологии Валерий Григорьевич Савченко.

Валерий Григорьевич Савченко родился 8 января 1952 г. на Украине. После окончания в 1969 г. Второй московской физико-математической школы при Московском государственном университете поступил в Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, который с отличием окончил в 1975 г. В 1980 г. окончил ординатуру и аспирантуру на кафедре гематологии и интенсивной терапии Центрального института усовершенствования врачей, защитив кандидатскую диссертацию на тему «Патогенез и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры».

В 1987 г. Валерий Григорьевич был направлен на стажировку под руководством основоположника метода трансплантации костного мозга Эдварда Донналла Томаса в онкологический центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) – ведущий центр трансплантации костного мозга. По возвращении из стажировки в 1988 г. Валерий Григорьевич был назначен заведующим отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра.

В 1993 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Современная стратегия терапии острых лейкозов».

В 1996 г. В.Г. Савченко было присвоено ученое звание профес-

сора, а в 2004 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук. В 2013 г. за выдающиеся научные достижения получил статус академика Российской академии наук.

В 2011 г. Валерий Григорьевич Савченко был назначен генеральным директором Гематологического научного центра (ныне Национальный медицинский исследовательский центр гематологии).

Именно при управлении Валерия Григорьевича увеличилось количество выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, был создан регистр доноров костного мозга. В.Г. Савченко руководил работами в области фундаментальных исследований молекулярной генетики, цитогенетики, биологии, физиологии кроветворения, трансплантационной иммунологии. Под его руководством выполнялась разработка высокотехнологичных, уникальных современных программ терапии острых лейкозов и депрессий кроветворения, впервые в России были проведены многоцентровые кооперированные рандомизированные исследования, внедрены новые протоколы по выполнению трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови, проводилась разработка алгоритмов

антибиотикотерапии. Результатом исследований стала публикация двухтомного сборника алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови – главного образовательного источника российских гематологов.

Под руководством академика В.Г. Савченко была создана уникальная для нашей страны врачебная школа «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования». В рамках этой школы выполняются клинические многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов, апластической анемии, миелодиспластических синдромов, множественной миеломы, лимфопролиферативных заболеваний и инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов.

Помимо всеобъемлющей клинической и научной деятельности академик В.Г. Савченко в должности главного внештатного специалиста гематолога-трансфузиолога большое внимание уделял анализу состояния гематологической помощи в России. С учетом отечественного и мирового опыта в области гематологии академиком В.Г. Савченко были внесены изменения в порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология», подготовлены стандарты первичной медико-санитарной и специализированной

медицинской помощи по профилю «гематология», клинические рекомендации по основным гематологическим нозологиям, проведен комплексный анализ действующего перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и перечня препаратов для лечения больных со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, гемофилией, орфанными заболеваниями, а также после трансплантации органов и тканей. Валерий Григорьевич оказывал методическую помощь главным внештатным специалистам субъектов

России и федеральных округов с проведением выездных научно-клинических конференций, заседаний, семинаров, консультаций для врачей гематологической службы.

Отдельное внимание он уделял преподавательской и общественной деятельности. Под руководством Валерия Григорьевича защищено 30 кандидатских и 14 докторских диссертаций. Он являлся президентом Национального гематологического общества, Московского научного гематологического общества, членом Московского терапевтического общества, Американской ассоциации гематологов, организатором и председателем оргкомитета

Международной гематологической школы «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования», входил в международный комитет Ассоциации сравнительных исследований в лейкологии, являлся главным редактором журнала «Гематология и трансфузиология», входил в состав редколлегии журналов «Терапевтический архив», «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», был членом редакционного совета журналов Cellular Therapy and Transplantation, «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Мы скорбим об утрате и выражаем искренние соболезнования семье и близким Валерия Григорьевича, друзьям и коллегам. Мы твердо верим, что великое дело Валерия Григорьевича будет продолжено его учениками. Память о нем навсегда в наших сердцах.
