

*Редкие варианты гистиоцитарных
опухолей: особенности диагностики
и выбора тактики лечения*

*Молекулярно-генетические
особенности развития Т-клеточных
лимфом кожи на примере грибовидного
микоза и синдрома Сезари*

*Информативность МРТ всего
тела с диффузионно-взвешенными
изображениями для выявления
инфильтрации костного мозга
у больных множественной миеломой*

*Нейтропения, лимитирующая
проведение химиотерапии. Нужна ли
профилактика?*

*Прогностическое значение экспрессии
CD163- и CD68-положительных
макрофагов при нодулярном склерозе
лимфомы Ходжкина*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1
2022
Том 17 /
Volume 17

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.

ОСНОВАН В 2005 Г.

1
ТОМ 17
'22

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. 2022. Том 17.
№ 1. 1–144.
Сдано в печать 27.01.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
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)

Путшкін 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, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASCC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК 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)

Грицова 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)

Румянцев 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)

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.

ONCO HEMATOLOGY

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

1
Vol. 17
'22

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. 2022. Volume 17.
No. 1. 1–144. Submitted: 27.01.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
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 (Sechenov University) (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 Research Center for Hematology, 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, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (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)

Dobrovinn 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, 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)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

<i>О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, А.И. Павловская</i> Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения	10
<i>С.В. Волошин, С.Ю. Линников, А.Д. Гарифуллин, А.А. Кузьева, А.В. Шмидт, А.Ю. Кувишинов, А.Н. Богданов, М.А. Михалева, И.С. Мартынкевич, М.Н. Зенина, С.В. Сидоркевич</i> Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы	26
<i>Р.К. Каракулов, Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова, С.Т. Габбасова, Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Н.А. Кемельбеков</i> Дифференцированный подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с учетом статуса <i>c-MYC</i> и <i>BCL2</i>	37
<i>С.В. Семочкин</i> Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (интервью)	43

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, А.И. Павловская</i> Редкие варианты гистиоцитарных опухолей: особенности диагностики и выбора тактики лечения (обзор литературы)	53
<i>М.Б. Хаджиева, Е.С. Захарова, Е.В. Калинина, Д.С. Абрамов, А.Г. Румянцев, С.С. Ларин</i> Молекулярно-генетические особенности развития Т-клеточных лимфом кожи на примере грибовидного микоза и синдрома Сезари	65
<i>И.Е. Волгина</i> Этапы лабораторной диагностики трансформации миелодиспластического синдрома в острую эритроидную лейкемию (клинический случай)	75
<i>Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, Г.В. Клиточенко</i> Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи)	82
<i>Н.С. Луцик, Л.П. Менделеева, Г.А. Яцык</i> Информативность магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (обзор литературы)	87
<i>Е.В. Ковалева, Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина, П.И. Лепэдату, П.А. Зейналова</i> Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике лимфопролиферативных изменений поверхностных лимфатических узлов	95

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – В ПРАКТИКУ ВРАЧА-ОНКОЛОГА

<i>Е.А. Перфилова, М.С. Минаев, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, И.В. Парамонов</i> Прогностическое значение экспрессии CD163- и CD68-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина	104
<i>Р.Н. Мустафин</i> Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа	113

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

<i>М.И. Ахмедов, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, В.А. Васильева, М.Ю. Дроков, С.М. Куликов, В.Г. Савченко</i> Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	121
<i>И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова</i> Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика?	135

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: TREATMENT

<i>O.D. Gurieva, T.T. Valiev, A.I. Pavlovskaya</i> Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment.	10
<i>S.V. Voloshin, S. Yu. Linnikov, A.D. Garifullin, A.A. Kuzyaeva, A.V. Shmidt, A. Yu. Kuvshinov, A.N. Bogdanov, M.A. Mikhileva, I.S. Martynkevich, M.N. Zenina, S.V. Sidorkevich</i> The role of pomalidomide in treatment of relapse and refractory multiple myeloma	26
<i>R.K. Karakulov, D.R. Kaydarova, Z.D. Dushimova, S.T. Gabbasova, G.A. Sagindykov, B.A. Nasipov, A.S. Dzhazyltaeva, N.A. Kemelbekov</i> Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to c-MYC and BCL2 status.	37
<i>S.V. Semochkin</i> Advances and perspective of the immunotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma (interview).	43

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND TREATMENT CHOICE

<i>T.T. Valiev, O.D. Gurieva, A.I. Pavlovskaya</i> Rare variants of histiocytic tumors: peculiarities of diagnosis and choice of treatment (literature review)	53
<i>M.B. Khadzhieva, E.S. Zakharova, E.V. Kalinina, D.S. Abramov, A.G. Rummyantsev, S.S. Larin</i> Molecular genetic features of cutaneous T-cell lymphomas development on example of mycosis fungoides and Sezary syndrome	65
<i>I.E. Volgina</i> Laboratory diagnostics stages of myelodysplastic syndrome transformation into acute erythroid leukemia (clinical case report)	75
<i>N.V. Malyuzhinskaya, M.A. Morgunova, I.V. Petrova, G.V. Klitochenko</i> Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases)	82
<i>N.S. Lutsik, L.P. Mendeleeva, G.A. Yatsik</i> Informative value of whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images for the detection of bone marrow infiltration in patients with multiple myeloma (literature review)	87
<i>E.V. Kovaleva, T. Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina, P.I. Lepedatu, P.A. Zeynalova</i> The possibilities of ultrasound elastography in diagnostics of lymphomatous changes of superficial lymph nodes	95

THEORETICAL ASPECTS AND BASIC RESEARCH – INTO THE ONCOLOGICAL PRACTICE

<i>E.A. Perfilova, M.S. Minaev, D.A. Diakonov, V.A. Rosin, I.V. Paramonov</i> Prognostic significance of CD163- and CD68-expressing macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma	104
<i>R.N. Mustafin</i> Immune system changes in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1	113

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

<i>M.I. Akhmedov, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, V.A. Vasil'eva, M. Yu. Drovkov, S.M. Kulikov, V.G. Savchenko</i> Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	121
<i>I.B. Kononenko, A.V. Snegovoy, V.B. Larionova</i> Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required?	135

INFORMATION FOR AUTHORS 143

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25



Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, А.И. Павловская*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

Гистиоцитарные опухоли представляют собой сложную в дифференциально-диагностическом плане группу заболеваний, что обусловлено редкой встречаемостью, пестротой клинических проявлений, неоднозначным клиническим течением. С учетом определения роли мутаций сигнального пути MAPK (в том числе *BRAFV600E*) в патогенезе гистиоцитарных опухолей возрастает роль генетических исследований в диагностике и выборе тактики терапии при данных заболеваниях.

В настоящей статье представлены современные классификации гистиоцитарных опухолей, обозначены морфоиммунологические особенности гистиоцитарных и дендритных клеток, роль рекуррентных соматических мутаций сигнального пути MAPK в патологической гистиоцитарной пролиферации. Особое внимание уделено гистиоцитозу из клеток Лангерганса, болезни Эрджейма–Честера и ювенильной ксантогрануле. Приведены клинико-диагностические особенности данных заболеваний, освещены терапевтические подходы.

Ключевые слова: гистиоцитарная опухоль, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Эрджейма–Честера, ювенильная ксантогранулема, сигнальный путь MAPK, мутация *BRAFV600E*, диагностика, лечение

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25.

Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, A.I. Pavlovskaya*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

Histiocytic cell tumors present as a difficult group of diseases in terms of differential diagnosis due to their rare frequency, heterogeneous clinical manifestations and ambiguous clinical course. Considering MAPK-signaling pathway mutations role (including *BRAFV600E*) in the pathogenesis of histiocytic cell tumors the importance of genetic studies in the diagnosis and choice of therapeutic strategy in these diseases increases.

In the current issue modern classifications of histiocytic cell tumors, morphological and immunophenotypic features of histiocytic and dendritic cells, and the role of recurrent somatic mutations of the MAPK signaling pathway in the pathological histiocytic proliferation are presented. Particular attention is given to Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease and juvenile xanthogranuloma. Clinical and diagnostic characteristics of these diseases and therapeutic approaches are presented.

Key words: histiocytic neoplasm, Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, juvenile xanthogranuloma, MAPK signaling pathway, *BRAFV600E* mutation, diagnosis, treatment

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;17(1):10–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25.

Введение

Гистиоцитарные опухоли — гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся пролифера-

цией клеток гистиоцитарно-макрофагальной системы в различных органах с последующим их повреждением и дисфункцией.

Ежегодно регистрируют от 2,6 до 8,9 случая развития гистиоцитарных опухолей на 1 млн населения в возрасте младше 15 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 3 года [1]. Данных о заболеваемости взрослых немного, по разным источникам, частота гистиоцитарных опухолей составляет от 0,5 до 5,4 случая на 1 млн взрослого населения. В реестре Международного общества по изучению гистиоцитозов с 2000 по 2001 г. данная патология была зарегистрирована у 274 пациентов из 13 стран старше 18 лет, почти 2/3 из которых имели мультисистемную форму заболевания [2].

Классификации гистиоцитарных опухолей

В 1987 г. была создана одна из первых классификаций гистиоцитарных опухолей, которая включала 3 группы заболеваний в зависимости от патологического клеточного субстрата:

1-я группа — заболевания, связанные с патологией дендритных клеток (ДК). Наиболее распространенным в этой группе являлся гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), более редкие заболевания — ювенильная ксантогранулема (ЮКГ), нелангергансоподобный гистиоцитоз — болезнь Эрдегейма—Честера (ЭЧБ);

2-я группа — патологические состояния, в основе которых лежит морфофункциональная дисфункция макрофагальных клеток — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и болезнь Розаи—Дорфмана;

3-я группа называлась злокачественным гистиоцитозом и включала некоторые варианты лейкоза (хронический миеломоноцитарный, острый миеломонобластный) и злокачественные опухоли (гистиоцитарную саркому с фенотипом ДК/макрофагов) [3].

Следует отметить, что первые 2 группы считались заболеваниями с вариabельным течением, тогда как 3-я группа с учетом названия — со злокачественным. По мере накопления данных о клинической картине, морфоиммунологических и молекулярно-биологических особенностях гистиоцитарных опухолей в 2016 г. в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения к группе гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий отнесены следующие нозологии:

- гистиоцитарная саркома;
- ГКЛ;
- саркома из клеток Лангерганса (ЛК);
- опухоль из дендритических клеток неутонченная;
- саркома из интердигитирующих ДК;
- фолликулярная дендритноклеточная саркома;
- фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток;
- диссеминированная ЮКГ;
- ЭЧБ.

Подчеркивается, что широко используемые ранее термины (гранулематоз из клеток Лангерганса, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, болезнь Абта—Леттерера—Сиве) в настоящее время признаны устаревшими,

так как это разные клинические проявления одного патологического процесса [4, 5].

На основании клинических, рентгенологических, гистологических, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей появилась необходимость модифицировать классификацию столь гетерогенной группы гистиоцитарных заболеваний. Новая классификация была впервые представлена J.F. Emile и соавт. в 2016 г.:

L-группа (Langerhans) — заболевания, родственные ГКЛ: лангергансоподобный гистиоцитоз, опухоль из дендритических клеток неутонченная, ЭЧБ, смешанный вариант ГКЛ/ЭЧБ;

C-группа (Cutaneous) — кожные нелангергансоподобные гистиоцитозы, семейная ксантогранулема, в том числе ювенильная;

R-группа (Rosai—Dorfman) — заболевания, родственные болезни Розаи—Дорфмана (спорадические, экстранодальные, классические);

M-группа (Malignant) — первичный/вторичный злокачественный гистиоцитоз;

H-группа (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) — заболевания, родственные гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, синдром активации макрофагов. Однако по своим биологическим особенностям данная группа является формой первичного иммунодефицита и также относится к группе иммунных дисрегуляций [6].

Морфоиммунологические особенности гистиоцитарных и дендритных клеток

Дендритные клетки, моноциты и макрофаги относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, тогда как гистиоциты — морфологический термин, относящийся к тканевым макрофагам. При гистологическом исследовании макрофаги представляют собой крупные яйцевидные клетки, участвующие в элиминации апоптотических клеток, дебриса (остатки клеток после аутофагоцитоза, окруженные плазматической мембраной), микроорганизмов. ДК — звездчатые клетки, которые являются антигенпрезентирующими для молекул главного комплекса гистосовместимости и активируют наивные Т-лимфоциты. ДК человека подразделяют на 2 основные группы: плазматоидные и миелоидные. Последние включают 2 субпопуляции клеток, различающиеся иммунологически: CD141⁺ и CD1c⁺.

Клетки Лангерганса — ДК, локализованные в эпидермисе, слизистых оболочках, бронхиальном эпителии, экспрессирующие CD1a и содержащие гранулы Бирбека (определяющиеся с помощью электронной микроскопии органеллы в виде «теннисной ракетки» — результат инвагинации поверхностной мембраны).

Моноциты крови подразделяют на 3 группы в зависимости от экспрессируемого фенотипа и функций: «классические» моноциты с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺ (80–95 %), обладающие высокой фагоцитарной активностью; промежуточные CD14⁺/CD16⁺ (2–8 %); «неклассические» (провоспалительные) с фенотипом

CD14⁺/CD16⁺⁺ (2–11 %), отвечающие за тканевый гомеостаз, секретирующие цитокины. *In vitro* моноциты могут дифференцироваться в любой тип клеток системы мононуклеарных фагоцитов, вероятно также и *in vivo*, во время воспаления. Однако в нормальных условиях несколько субпопуляций макрофагов и ДК, включая ЛК, являются самообновляющимися [6].

Онтогенез и функция эпидермальных клеток Лангерганса

Во время развития плода ЛК возникают из клеток-предшественников желточного мешка, фетальных печеночных моноцитов и заселяют эпидермис. В обычном состоянии эта популяция поддерживается локально резидентными клетками-предшественниками в тканях. Однако, когда кожа повреждена или воспалена, некоторые моноциты имеют способность мигрировать в эпидермис и дифференцироваться в ЛК-подобные клетки [6]. Миграция активированных ЛК из эпидермиса в дренирующий лимфатический узел зависит от взаимодействия CCR7 (рецептор хемотаксических цитокинов 7, который определяется на зрелых ДК) с его лигандами CCL19 и CCL21, которые экспрессируются в просвете венул с высоким эндотелием. В лимфатическом узле ЛК представляют антиген и активируют Т-клетки [7, 8].

Гистологические сходства между клетками ГКЛ и эпидермальными ЛК подготовили почву для давних споров о природе ГКЛ как о патологической активации эпидермальных ЛК или как о неопластической трансформации. Физиологическая функция ДК заключается в том, чтобы взаимодействовать с Т-клетками и активировать их, а поражения при ГКЛ характеризуются иммуновоспалительным барьером, механизмы формирования которого изучены недостаточно. Патологические ДК CD207⁺ составляют в среднем 8 % в очагах поражения ГКЛ и экспрессируют высокие уровни PD–L1. Остальная часть патологического субстрата при ГКЛ состоит из воспалительного инфильтрата, включающего множество провоспалительных цитокинов и значительную популяцию Т-клеток (среди которых преобладают активированные CD4⁺-регуляторные Т-клетки-супрессоры), экспрессирующих белок PD [9, 10].

Рекуррентные активирующие соматические мутации сигнального пути MAPK при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

С помощью технологий полногеномного секвенирования в 2015 г. В.В. Rollins проанализировал CD1a⁺-клетки из очагов поражения ГКЛ и выявил повторяющиеся мутации *BRAFV600E* более чем в 50 % случаев [11]. Впоследствии и в других исследованиях было показано, что *BRAFV600E* (самая распространенная мутация — нуклеотидная замена валина в позиции 600 на глутамин (мутация *V600E*), лизин (мутация *V600K*) или другую аминокислоту) или альтернативные гены,

активирующие мутации сигнального пути MAPK, почти универсальны для ГКЛ, включая альтернативные мутации генов *BRAF* и *MAP2K1* (кодирующем MEK1) [11].

Активирующие мутации сигнального пути MAPK при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, отличные от *BRAF*

Сигнальный путь MAPK трансдуцирует внеклеточные сигналы, которые регулируют транскрипционные программы роста, дифференцировки и выживания клеток. Дисфункции пути MAPK являются наиболее распространенными в развитии онкологических патологий, а *BRAFV600E* (относящаяся к семейству RAF-киназ) выявляется в 8 % всех случаев рака. Так, при волосатоклеточном лейкозе данная мутация отмечена у 100 % больных, при меланоме — у 50–60 %, при папиллярном раке щитовидной железы — у 30–50 %, при колоректальном раке — у 10–20 %, при немелкоклеточном раке легкого — у 3–5 %. Клеточное микроокружение, вероятно, играет главную роль в активации сигнального пути MAPK. В CD11c⁺-клетках мышей с гиперэкспрессией *BRAFV600E* активация MAPK снижает экспрессию рецептора CCR7 на миелоидных ДК кожи, который необходим для их активации и миграции ДК в дренирующие лимфатические узлы. Точно так же экспрессия CCR7 отсутствует в CD207⁺-клетках. Кроме этого, ген *BCL2L1* (кодирующий белок Bcl-xL — ингибитор апоптоза) активируется в миелоидных ДК с повышенной активацией MAPK. Следовательно, в патогенез ГКЛ активация MAPK вносит свой вклад, останавливая миграцию и дифференцировку клеток в местах поражения, где они накапливаются и не подвергаются апоптозу [12–14].

При гистиоцитарных опухолях с обнаружением *BRAFV600E* были описаны случаи повышения устойчивости к химиотерапии 1-й линии, увеличения частоты рецидивов и нейродегенерации [15, 16].

Идентификация специфических патогенетических механизмов на молекулярно-биологическом уровне может определять возможности для выделения дополнительных риск-стратифицирующих критериев и разработки таргетных терапевтических подходов. Известно, что у больных ГКЛ происходит регресс клинических проявлений заболевания при использовании MAPK-супрессоров: препаратов TRK-ингибиторов (кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб), BRAF-ингибиторов (вемурафениб, дабрафениб), MEK-ингибиторов (кобиметиниб, траметиниб), mTOR-ингибитора (сиролимус).

Роль клеток Лангерганса в патогенезе гистиоцитоза

Уникальный фенотип гистиоцитов (CD1a⁺, CD207⁺) позволил предположить роль ЛК в развитии ГКЛ. Однако при исследовании профиля экспрессии генов эпидермальных ЛК и патологических клеток при ГКЛ выявлен признак, соответствующий незрелым миелоидным предшественникам в клетках ГКЛ. Кроме

этого, множество клонов ДК, помимо эпидермальных гистиоцитов, обладают способностью экспрессировать лангерин, что позволяет им диссеминировать в ткани организма. Все эти наблюдения подтверждают гемопоэтическое происхождение и распространение клеток-предшественников ЛК за пределы эпидермиса.

Обнаружение соматической мутации *BRAFV600E* стало молекулярной мишенью для отслеживания происхождения клеток, чтобы проверить гипотезу о том, что ГКЛ может возникать из гемопоэтических предшественников. Анализ мононуклеаров периферической крови выявил небольшую (<1 %) популяцию *BRAFV600E*⁺-клеток среди предшественников миелоидных ДК CD1c⁺- и CD14⁺-моноцитов у пациентов с ГКЛ группы высокого риска с *BRAFV600E* [12].

В аспиратах костного мозга мутация *BRAFV600E* может быть идентифицирована в гемопоэтических стволовых клетках (CD34⁺) многих больных ГКЛ группы высокого риска. Достаточно часто мутация *BRAFV600E* выявляется в мононуклеарах периферической крови у детей с мультисистемным ГКЛ и поражениями кожи. Напротив, *BRAFV600E* обычно отсутствует в мононуклеарах периферической крови пациентов с единичным поражением при ГКЛ и редко выявляется при ГКЛ группы низкого риска [17]. Эти наблюдения подтверждают «модель ошибочной миелоидной дифференцировки» ГКЛ, в которой клинические особенности и степень диссеминации заболевания определяются дифференцировкой клетки, в которой возникает активирующая мутация соматических генов сигнального пути MAPK.

В ряде исследований были описаны случаи мутации *BRAFV600E* в биоптатах головного мозга пациентов с ГКЛ с нейродегенеративной болезнью (ГКЛ-НБ). Примечательно, что при молекулярно-биологическом исследовании препаратов головного мозга при аутопсии пациентов с ГКЛ-НБ выявлены области ствола и мозжечка, в которых присутствовали *BRAFV600E*⁺-клетки в количестве до 10 %. Кроме этого, *BRAFV600E*⁺-клетки были обнаружены в мононуклеарах периферической крови у пациентов с ГКЛ-НБ, у которых не было других системных признаков активного ГКЛ. *BRAFV600E*⁺-клетки концентрировались вокруг кровеносных сосудов и не имели фенотипа P2RY121 микроглии, характерного для нормального эмбриогенеза. Эти наблюдения подтверждают модель, в которой гемопоэтический клон может вносить изменения в микроглию-подобные клетки, которые приводят к нейродегенерации. Возможность эмбрионального происхождения ГКЛ-НБ подтверждается моделью на мышах, в которой миелоидный предшественник желточного мешка способствовал развитию изолированного нейродегенеративного процесса [18].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса развивается из миелоидных предшественников, включает широкий

спектр клинических проявлений у детей и взрослых — от самоэлиминирующегося до опасного для жизни диссеминированного заболевания. Вопрос природы патологической клеточной пролиферации при ГКЛ весьма спорный. В связи с возможностью спонтанного регресса заболевания, наличием выраженного воспалительного клеточного компонента в очагах поражения и присутствием провоспалительных цитокинов обсуждается иммуновоспалительный генез ГКЛ. Однако доказанная клональность и генетические аберрации (в том числе *BRAFV600E*) патологических ЛК свидетельствуют в пользу опухолевой природы ГКЛ. В настоящее время патологический клеточный субстрат при ГКЛ характеризуется как опухолевый клон с воспалительным потенциалом. В зависимости от уровня дифференцировки миелоидного предшественника, на котором произошли патогенные события, имеются различия в клиническом течении ГКЛ. Так, при патологической трансформации на уровне ранних мультипотентных миелоидных клеток-предшественников для ГКЛ характерно агрессивное течение с вовлечением нескольких органов и систем организма, тогда как при поражении резидентных клеток миелоидной линии ГКЛ носит одноочаговый моносистемный характер. Диагноз ГКЛ основывается на гистологическом исследовании тканевой инфильтрации гистиоцитами с ультраструктурными, иммунофенотипическими и молекулярно-биологическими характеристиками ЛК в сочетании с клиническими и рентгенологическими данными.

До гистологической верификации ГКЛ у детей описывались необычные и разнообразные симптомы заболевания. В середине 1900-х годов патологи стали отмечать сходства морфологической картины этих проявлений и выдвинули гипотезу о том, что данные состояния представляют собой одно заболевание. L. Lichtenstein предложил термин «гистиоцитоз X», отражающий неопределенный источник клеточного происхождения. В 1960-е годы C. Nezelof идентифицировал гранулы Бирбека в очагах повреждения, до этого считалось, что они связаны исключительно с эпидермальными ЛК, и гистиоцитоз X был переименован в ГКЛ [19].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса может поражать любой орган, но чаще у детей отмечается вовлечение костей (в 80 % случаев), кожи (33 %), гипофиза (25 %), печени, селезенки, кроветворной системы и легких (по 15 %). Реже патологический процесс локализуется в лимфатических узлах (5–10 %) и центральной нервной системе (ЦНС) (2–4 %, исключая гипофиз) [20–22]. По данным клиники Мэйо, 58 % из 314 пациентов старше 20 лет имели изолированную легочную форму ГКЛ.

Врожденные кожные проявления ГКЛ представлены эрозивными или изъязвленными папулами, пустулами или пузырьками с геморрагическими корками, могут маскироваться под диффузную неонатальную

гемангиому, синдром «черничного пирога». Данные признаки у младенцев требуют тщательного динамического наблюдения и способны полностью регрессировать либо прогрессировать до мультисистемного заболевания, что наблюдается в 40 % случаев [21, 23].

У взрослых эпидермальные поражения обычно представлены папулами и опрелостями со значительным шелушением и коркой, чаще всего на коже черепа, хотя распространено и поражение слизистой оболочки гениталий или ротовой полости [5].

Наличие гемопоэтической дисфункции в виде цитопении является плохим прогностическим признаком и сочетается с мультисистемным поражением, чаще у детей раннего возраста. Патофизиология данного проявления многофакторна, включает как прямое участие костного мозга, так и периферическое разрушение клеток крови за счет гиперспленизма (часто обнаруживаются инфильтраты ЛК в селезенке). Пациенты с поражением печени в сочетании с гепатомегалией, гипоальбуминемией или конъюгированной гипербилирубинемией также имеют очень плохой прогноз. Подробно описаны в литературе редко встречающиеся осложнения у детей и взрослых — склерозирующий холангит и фиброз печени, которые обычно переходят в терминальную стадию печеночной недостаточности [24].

Клиническая картина и соматический статус определяют объем диагностических и лабораторных обследований. Рентгенологические исследования костей выявляют литические поражения без краевых участков, склероз с периостальной реакцией или без нее. Для оценки количества очагов поражения костной ткани, определения степени распространения заболевания и оценки ответа на терапию рекомендуется проведение сцинтиграфии с использованием радиоизотопов ^{99}Tc , позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [25]. Выявляются костные поражения черепа, включая орбиту, височную кость (сосцевидный отросток), основание черепа, тела позвонков (в том числе «плоский» позвонок). Боль в месте патологического процесса и формирование внекостного мягкотканного компонента — частые проявления ГКЛ [26].

Ведущая роль в верификации диагноза остается за гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованиями. Клетки при ГКЛ обычно имеют большой размер, округлую или овальную форму, ядра по типу «кофейных зерен» или в форме почки, которые характерны для воспалительных ДК CD1c^+ . Поскольку клетки ГКЛ активируют и привлекают в очаг поражения другие иммунокомпетентные клетки, при микроскопии обращает на себя внимание воспалительный компонент, состоящий из эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов в дополнение к ЛК, этот вид поражения часто описывается как эозинофильная гранулема (рис. 1, 2).

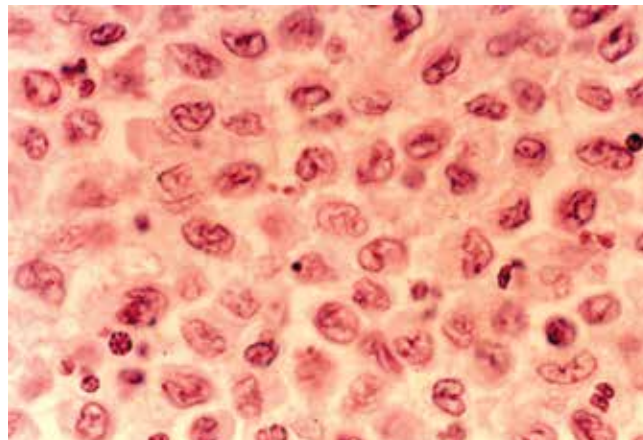


Рис. 1. Гистологическая картина гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обращает внимание причудливая форма ядер опухолевых клеток за счет инвагинации ядерной мембраны (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 1. Histological picture of Langerhans cell histiocytosis. Noteworthy is the bizarre shape of the tumor cells nuclei due to the invagination of nuclear membrane (hematoxylin and eosin staining, $\times 1000$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

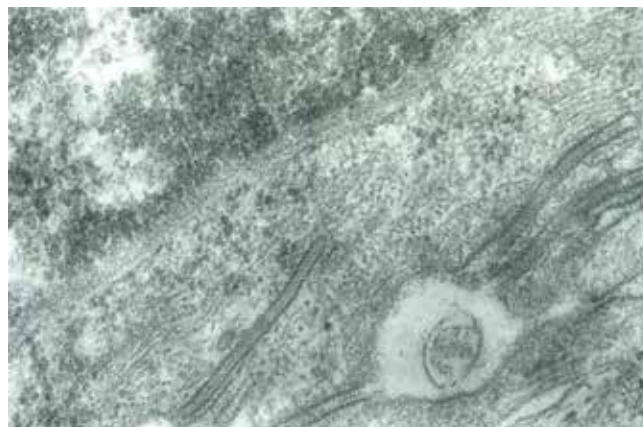


Рис. 2. Электронная микроскопия. В околоядерной зоне опухолевой клетки определяются гранулы Бирбека ($\times 13\,500$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 2. Electron microscopy. In the perinuclear zone of the tumor cell, Birbeck granules are determined ($\times 13\,500$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

Для ИГХ-диагностики ГКЛ необходимо исследование CD1a , CD207 (лангерин) и S100 (рис. 3–6) [12].

Дифференциальная диагностика ГКЛ проводится с неуточненным гистиоцитозом (indeterminate cell histiocytosis) и основана на отсутствии гранул Бирбека в ЛК и экспрессии CD207 . Неуточненный гистиоцитоз — очень редкое заболевание с аналогичными ГКЛ клиническими проявлениями, при котором также встречается мутация *BRAF*. Описание транслокации $t(1;8)$ при неуточненном гистиоцитозе предполагает, что образуемый химерный транскрипт *ETV3-NCOA2* может быть высокоспецифичным для неуточненного гистиоцитоза, в результате чего его следует рассматривать как самостоятельное клональное новообразование [27].

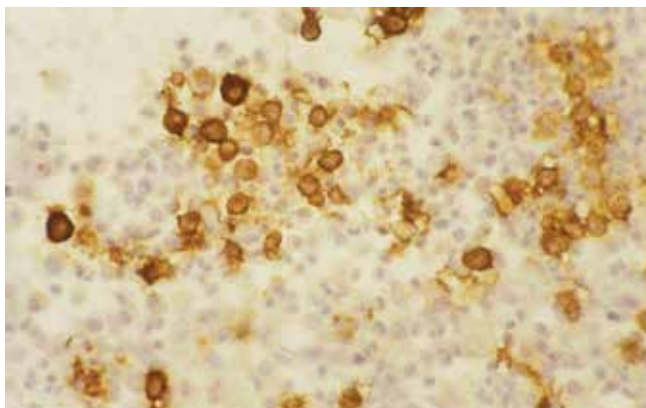


Рис. 3. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками протеина S100 ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 3. Immunohistochemistry. Protein S100 expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

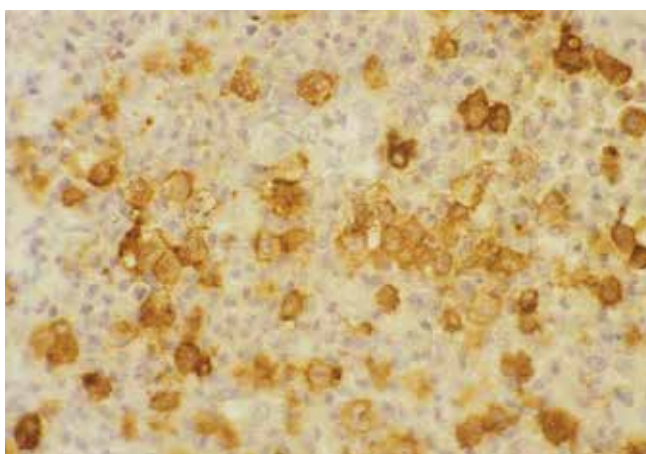


Рис. 4. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками CD1a ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 4. Immunohistochemistry. CD1a expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

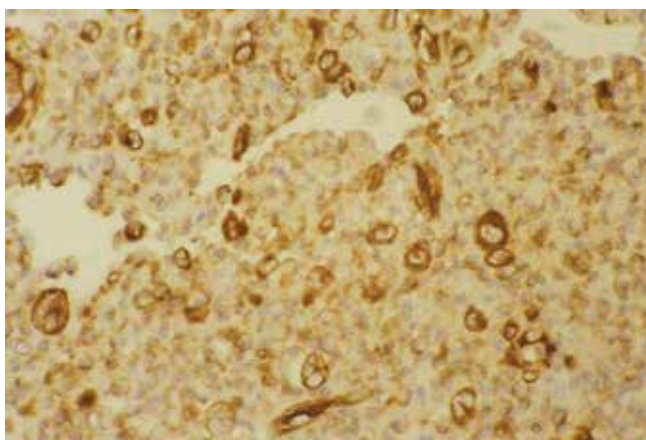


Рис. 5. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками виментина ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 5. Immunohistochemistry. Vimentin expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

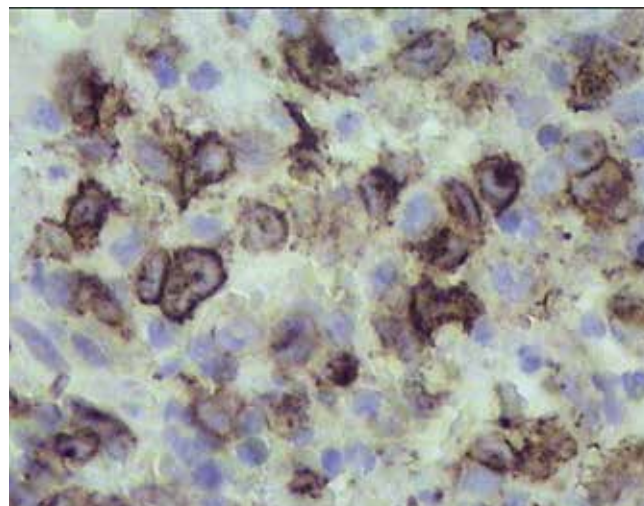


Рис. 6. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками лангерина ($\times 400$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 6. Immunohistochemistry. Langerin expression by tumor cells ($\times 400$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

При болезни Розаи–Дорфмана гистиоциты S100⁺ часто многоядерные, с явным эмпериполозом (эритроциты, плазматические клетки и лимфоциты, поглощенные гистиоцитами) и не экспрессируют CD207, тогда как экспрессия CD1a вариабельна.

Оценка поражения органов и систем при ГКЛ проводится у всех пациентов согласно рекомендациям Международного общества по изучению гистиоцитозов (клиническая классификация ГКЛ). В соответствии с этим выделяют следующие формы ГКЛ:

- моносистемная — моно-/полифокальное поражение одной системы (костной системы, кожи, легких, лимфатических узлов, ЦНС);
- мультисистемная — поражение 2 и более систем с вовлечением органов риска и без него.

К органам риска относят печень, селезенку, костный мозг, поражение которых существенно снижает показатели выживаемости больных.

С 2004 г. проводится прогностическая оценка активности болезни после проведенной терапии с помощью одноименной шкалы (Disease Activity Score, DAS) (табл. 1, 2) [28].

Использующееся разнообразие критериев для оценки реакции на системную терапию в клинических исследованиях Международного общества по изучению гистиоцитозов имеет существенный недостаток, основанный на сравнении клинических проявлений ГКЛ до и после терапии (или 6-недельный интервал, который занимает 1 курс химиотерапии по протоколам LCH-III–IV), и частично является субъективным, что несет в себе риск систематической ошибки [3]. Данная система оценки полуквантитативная со следующими 4 категориями: неактивное заболевание, активное заболевание — регрессия, стабилизация, прогрессия. Это привело к необходимости разработки системы количественной оценки активности

Таблица 1. Оценка активности заболевания (протокол LCH-III Научного общества по изучению гистиоцитозов)

Table 1. Definition of disease state (LCH-III protocol of the Histiocyte Society)

Заболевание Disease	Критерий Criteria	Характеристика Characteristic
Неактивное Non-active	Нет признаков болезни No evidence of disease	Разрешение всех признаков Resolution of all signs
Активное Active	Регрессия Regression	Регрессия некоторых признаков Regression of some signs
	Стабилизация Stable disease	Отсутствие новых очагов, прежние признаки сохраняются Persistence of signs, no new lesions
	Прогрессия Progression	Появление новых очагов, прогрессия признаков Progression of signs, appearance of new lesions

Таблица 2. Критерии ответа на терапию (протокол LCH-III Научного общества по изучению гистиоцитозов)

Table 2. Response criteria (LCH-III protocol of the Histiocyte Society)

Ответ Response	Критерий Criteria	Характеристика Characteristic
Хороший Good	Полное разрешение Complete resolution	Неактивное заболевание Non-active disease
	Регрессия Regression	Активное заболевание Active disease
Промежуточный Intermediate	Смешанный ответ Mixed response	Появление новых очагов и регрессия инициальных очагов поражения Appearance of new lesions, regression in initial lesions
	Стабилизация Stable disease	Сохранение симптомов заболевания и отсутствие новых очагов поражения Persistence of disease symptoms and absence of new lesions
Плохой Poor	Прогрессия Progression	Прогрессия симптомов и/или появление новых очагов поражения Symptoms progression and/or appearance of new lesions

заболевания (Disease Activity Level, DAL) (табл. 3) как объективного инструмента для принятия терапевтических решений. Выявлена прямая корреляция большой суммы баллов (6–7) с высоким риском смерти [28].

Таблица 3. Шкала оценки активности заболевания при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Table 3. Disease activity scale in Langerhans cell histiocytosis

Характеристика/клиническое проявление Characteristic/clinical presentation	Балл активности заболевания Disease Activity Score
Костная система: Skeletal system: болевой синдром есть pain yes болевого синдрома нет pain no сдавление других органов (орбит, спинного мозга) compression of other organs (orbits, spinal cord) нет сдавления no compression	1 0 2 0
Лихорадка (>38,5 °C): Fever (>38.5 °C): есть yes нет no	1 0
Легкие (по данным инструментальных обследований): Lungs (by imaging): пневмоторакс pneumothorax интерстициальные поражения по данным рентгенографии, компьютерной томографии interstitial lesions by radiography, computed tomography рентгенограмма в норме normal X-ray	2 1 0
Дыхательная система (по данным функциональных исследований): Respiratory system (by functional tests): искусственная вентиляция легких или функция внешнего дыхания >50 % artificial lung ventilation or external respiration function >50 % дополнительная кислородотерапия или функция внешнего дыхания 50–80 % additional oxygen therapy or external respiration function 50–80 % нет дисфункции дыхания, цианоза, в дотации кислорода не нуждается no breathing dysfunction, cyanosis, does not need oxygen supplementation	5 2 0
Площадь поражения кожи, %: skin lesion area, %: 25 5–25 <5	2 1 0
Мягкотканый компонент (включая центральную нервную систему), максимальный диаметр, см: Soft tissue component (including central nervous system), maximum diameter, cm: 5 2–5 0–2	2 1 0

Окончание табл. 3
End of table 3

Характеристика/клиническое проявление Characteristic/clinical presentation	Балл активности заболевания Disease Activity Score
Лимфатические узлы размером >2 см: Lymph nodes >2 cm:	
есть yes	1
нет no	0
Печень: Liver:	
гепатомегалия (нижняя граница печени ниже пупка) hepatomegaly (the lower border of the liver below the navel)	2
гепатомегалия (нижняя граница печени выше пупка) hepatomegaly (the lower border of the liver above the navel)	1
не увеличена (нижняя граница печени под ребром) not enlarged (the lower border of the liver under the rib)	0
Селезенка: Spleen:	
спленомегалия (нижний край селезенки ниже пупка) splenomegaly (the lower edge of the spleen below the navel)	2
спленомегалия (нижний край селезенки выше пупка) splenomegaly (the lower edge of the spleen above the navel)	1
не увеличена (селезенка не пальпируется) not enlarged (spleen is not palpable)	0
Печень (уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), норма: Liver (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels), norms:	
>10	2
3–10	1
<3	0
Печень (уровень γ-глутамилтрансферазы), норма: Liver (γ-glutamyl transferase level), norms:	
>10	2
3–10	1
<3	0
Альбумин: Albumin:	
требовалась заместительная инфузия за последнюю неделю required replacement infusion in the last week	3
<30 г/л, без заместительной инфузии <30 g/L, without replacement infusion	1
>30 г/л >30 g/L	0

Тромбоциты: Platelets:	
более чем 2 трансфузии в неделю more than 2 transfusions per week	4
1 или 2 трансфузии 1 or 2 transfusions	3
низкое число тромбоцитов, без трансфузий low platelet count, no transfusion	2
нормальное число тромбоцитов normal platelet count	0
Гемоглобин: Hemoglobin:	
более 2 трансфузий в неделю more than 2 transfusions per week	4
1 или 2 трансфузии 1 or 2 transfusions	3
уровень гемоглобина <100 г/л, без трансфузий hemoglobin level <100 g/L, no transfusion	1
без трансфузий no transfusion	0

Примечание. Категория ответа:

0–1 балл — неактивное заболевание;

2–7 баллов и снижение на 4 балла и более по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, хороший ответ;

2–7 баллов и снижение менее чем на 4 балла или сумма баллов более 7 по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, промежуточный ответ;

увеличение суммы баллов по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, плохой ответ.

Note. Response category:

0–1 point — non-active disease;

2–7 points and a decrease of 4 points and more in comparison with points sum before therapy — active disease, good response;

2–7 points and a decrease by less than 4 points or a more than 7 points in comparison with points sum before therapy — active disease, intermediate response;

an increase in the points sum compared with results before therapy — active disease, poor response.

Особенности гистиоцитоза из клеток**Лангерганса у взрослых**

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса чаще встречается у детей. Пациенты в возрасте старше 15 лет составляют 25 % всех больных ГКЛ. М. Agicb и соавт. сообщали о редких случаях семейного ГКЛ, но до настоящего времени не выявлено наследственной предрасположенности [29].

Очаги костной деструкции при ГКЛ у взрослых требуют проведения дифференциальной диагностики с метастатическими или костными поражениями при множественной миеломе.

Частота поражения легких при ГКЛ у взрослых выше, чем у детей, в связи с большим распространением курения во взрослой популяции [30]. В основном клинические проявления ГКЛ, ЭЧБ сходны с педиатрической группой [31].

Изолированный легочный ГКЛ — заболевание в первую очередь молодых взрослых курильщиков. Частые проявления — неспецифические респираторные симптомы (кашель, одышка при физической

нагрузке) [22]. Реже пациенты обращаются в связи со спонтанным пневмотораксом, изменениями, обнаруженными при рутинной рентгенографии. По данным компьютерной томографии выявляются узелки, фиброз («сотовое легкое»), кисты, буллы преимущественно в апикальных и средних отделах легких [32]. Поражение легких у детей обычно происходит в контексте мультисистемного заболевания, которое, по сообщениям, встречается у 35 % пациентов. Поражение печени клинически манифестирует с желтухи с последующим развитием склерозирующего холангита и цирроза.

Лечение гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Зачастую трудности в разработке эффективных методов лечения ГКЛ связаны с недостаточным пониманием патогенеза заболевания. Пациенты стратифицируются на разные группы риска в зависимости от диссеминации патологического процесса и степени вовлечения органов риска. Например, пациентам с моносистемным ГКЛ (поражения кожи или костей, а также бессимптомное поражение легких у молодых взрослых) требуются местная терапия (в ряде случаев фототерапия, глюкокортикостероиды, топические алкилирующие агенты — производные азотистого иприта, бисфосфонаты), консультации по вопросам образа жизни (отказ от курения), наблюдение, тогда как пациентам с диссеминированным заболеванием необходима системная терапия [33, 34].

Первые и наиболее крупные кооперированные проспективные клинические исследования начались в 1980-х годах — исследования итальянской группы AIEOP (AIEOP-CNR-HX 83) и немецко-австрийской группы DAL-HX (DAL-HX 83). В основе обоих протоколов была системная полихимиотерапия, включавшая вепезид, винбластин, преднизолон, метотрексат, 6-меркаптопурин. Средний уровень летальности был низким в обоих исследованиях (7 и 9 % соответственно). Низкая частота реактивации заболевания в исследовании DAL-HX 83 (всего 23 %) показала, что ранняя интенсификация терапии и продолжительность лечения (12 мес в исследовании группы DAL-HX) могут положительно влиять на течение заболевания. Связанные с заболеванием осложнения отмечались у 48 % больных, получавших химиотерапию по протоколу AIEOP, и у 33 % больных в группе DAL-HX. Несахарный диабет диагностировали только в 20 и 10 % случаев в соответствующих группах [35].

Известно, что 5-летняя общая выживаемость у детей с ГКЛ составляет 90 %, тогда как у взрослых — 70 % (по данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 1973–2009 гг.), что предположительно связано с отягощенным соматическим статусом [36]. Достижения риск-адаптированной терапии привели к улучшению результатов выживаемости, что подтвердили результаты популяционных исследований (LCH-I–II). Однако реактивация заболевания происходит приблизительно у 1/3 пациентов, и снижение

частоты рецидивов — основная задача современных клинических исследований [37, 38].

В протоколе LCH-III (2001–2008 гг.) у детей с ГКЛ группы низкого риска терапия винбластином и преднизолоном 1-й линии в течение 12 мес показала более высокие показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с таковыми у пациентов, получавших лечение в течение 6 мес: частота развития рецидивов в течение 5 лет составила 37 и 54 % соответственно ($p = 0,03$). Новизна протокола LCH-III состояла также в интенсификации инициальной терапии для больных, не достигших статуса неактивного заболевания (отсутствия признаков активности заболевания) после 6 нед лечения [39]. Таким больным проводили 2-й курс инициальной терапии с еженедельным введением винбластина и 5-дневными еженедельными курсами преднизолона в дозе 40 мг/м²/сут в течение еще 6 нед. Больные с мультисистемным ГКЛ с поражением органов риска получали более интенсивную терапию с добавлением метотрексата в дозе 500 мг/м² в фазу индукции и в дозе 20 мг/м² еженедельно в фазу поддерживающей терапии, но это не привело к увеличению выживаемости в данной группе, лишь повысило токсичность. Больных, у которых состояние лишь ухудшалось после 6 или 12 нед лечения, немедленно переводили на интенсивную терапию спасения — протокол LCH-S-98, который предполагал использование кладрибина 5-дневным курсом в дозе 5 мг/м²/сут. Курсы повторялись каждые 3–4 нед. Общее число курсов в зависимости от ответа и переносимости составило от 2 до 6. Было показано, что применения кладрибина в монорежиме недостаточно при прогрессировании ГКЛ с поражением органов риска, тогда как при отсутствии поражения органов риска частота ответов составила 62–70,5 % [33]. Показатель 2-летней общей выживаемости у больных с поражением органов риска составил 48 %, без поражения органов риска — 97 %. В соответствии с протоколом LCH-S-2005 (2005–2010 гг.) больным с мультисистемным ГКЛ, поражением органов риска и отсутствием ответа на терапию 1-й линии проводили минимум два 5-дневных курса цитарабина в дозе 1000 мг/м²/сут и кладрибина в дозе 9 мг/м²/сут и затем — поддерживающую терапию. Частота ответов на 2 индукционных курса составила 92 % (в том числе 7 % полных ответов), 5-летняя общая выживаемость — 85 % [3, 39].

К сожалению, крупных исследований, убедительно показавших возможности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при рецидиве/рефрактерном течении ГКЛ не проводилось. Единичные описания клинических случаев свидетельствуют о положительных эффектах данного вида лечения [40].

Важно, что за время проведения всех 3 исследований (LCH-I–III) отмечалось снижение летальности у больных с мультисистемным ГКЛ и поражением органов риска (с 40 % в исследовании LCH-I до 30 % в LCH-II и до 20 % в LCH-III) [3, 35].

Возможность дальнейшего увеличения сроков лечения (до 24 мес) и интенсификация ($\pm$ 6-меркаптопурин) поддерживающей терапии для повышения выживаемости без прогрессирования (реактивации) у пациентов с ГКЛ в настоящее время изучаются в рамках 1-й линии терапии в международном проспективном исследовании LCH-IV (ClinicalTrials.gov: NCT02205762; с 2014 по 2023 г.). Протокол LCH-IV представляет собой комплексный подход по устранению наиболее актуальных клинических и терапевтических проблем, включая ведение первичного и рецидивирующего ГКЛ, мультисистемного ГКЛ с поражением органов риска, отсутствием ответа на инициальную терапию, с помощью более интенсивной терапии спасения. Еще одной задачей, которую планирует решить исследовательский протокол LCH-IV, является определение возможности лечения поражений ЦНС у больных с клинически выраженным ГКЛ-НБ внутривенным иммуноглобулином или низкими дозами цитарабина.

Стандарт терапии 1-й линии для пациентов 1-й группы (мультисистемный ГКЛ с поражением органов риска и без него) и 2-й группы (моносистемный ГКЛ с изолированными очаговыми поражениями, риском поражения ЦНС, мультифокальным поражением костей) одинаков и включает винбластин в дозе 6 мг/м² еженедельно и преднизолон в дозе 40 мг/м²/сут (1–4 нед с постепенной отменой), 1 курс — 6 нед с последующей оценкой ответа. Больных обеих групп без признаков активности заболевания после инициальных курсов 1 и 2 переводят на поддерживающую терапию (винбластин 6 мг/м², преднизолон 40 мг/м²/сут, $\pm$ 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, сроки введения варьируют по усмотрению исследователя) на 6-й или 13-й неделе соответственно.

Для 1-й группы с поражением органов риска при любом ответе, кроме неактивного заболевания после инициального курса 1, и для 2-й группы после 1–2 курсов при промежуточном или плохом ответе проводится переход на терапию 2-й линии, включающую также инициальный курс (преднизолон 40 мг/м²/сут, цитарабин 100 мг/м²/сут, винкристин 1,5 мг/м²/сут) и поддерживающую терапию. Оценка ответа на терапию 2-й линии проводится на 13-й и 24-й неделях, при выраженных признаках прогрессии — перевод на терапию спасения, при остальных типах ответа — перевод на поддерживающую терапию, которая включает индометацин 2 мг/кг/сут ежедневно в течение 24 мес либо 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, метотрексат 20 мг/м²/сут ежедневно в течение 24 мес, также по усмотрению исследователя [3, 41].

Известно, что при лечении ГКЛ эффективны высокие дозы аналогов нуклеозидов (цитарабин 1000 мг/м²/сут, кладрибин 9 мг/м²/сут и клофарабин), как и при терапии миелоидных злокачественных новообразований. Данный факт впервые использовался при выборе терапии спасения в протоколе LCH-S-2005. Общая частота ответа после 2 инициальных курсов составила

92 % (7 % — неактивное заболевание и 85 % — активное заболевание, хороший ответ). В исследовании была достигнута превосходная 5-летняя выживаемость — 85 %, но токсичность схемы была очень высокой (по крайней мере 50 % смертей были вызваны токсичностью лечения) и требовала сопроводительной терапии [3, 39]. В протоколе LCH-IV в качестве 3-й линии терапии спасения предлагаются проведение 2–4 инициальных курсов лечения цитарабином/кладрибином и переход на поддерживающую терапию, включающую кладрибин 5 мг/м²/сут, винбластин 6 мг/м², преднизолон 40 мг/м²/сут в течение первых 6 мес, 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, метотрексат 20 мг/м²/нед в течение последующих 6 мес.

В ретроспективном исследовании Североамериканского консорциума по изучению гистиоцитозов (NACHO), результаты которого были опубликованы в 2019 г., сообщается о высоких показателях ответа на лечение ингибиторами BRAF-киназ в когорте, включающей детей с BRAF⁺ ГКЛ группы высокого риска, пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением и пациентов с ГКЛ-НБ. Ингибирование сигнального пути MAPK препаратом вемурафениб определило общую частоту полного ответа 86 % и отсутствие связанной с лечением смертности, что отличается от альтернативных стратегий терапии спасения [41].

Считается, что ингибирование пути MAPK приводит к регрессу клинических проявлений заболевания за счет подавления пролиферации и дифференцировки миелоидных клеток-предшественников с помощью гиперактивной передачи сигналов MAPK [11]. Однако ингибирование MAPK может иметь ограниченный цитотоксический потенциал, что подтверждается сохранением моноклеаров BRAFV600E⁺ в периферической крови и костном мозге, даже у пациентов с впечатляющими клиническими ответами и рецидивами после прекращения терапии, но реиндукция ингибитором BRAF обычно снова эффективна. При терапии препаратами-ингибиторами BRAF отмечены побочные эффекты в виде кожной токсичности (фоточувствительность, полиморфные высыпания), артралгии и миалгии, астенического синдрома, лихорадки, развития вторичных опухолей.

Если ингибирование MAPK тормозит патогенные механизмы клональной пролиферации при ГКЛ, но не обладает цитотоксическим эффектом на клетки-предшественники ГКЛ, то для лечения могут потребоваться альтернативные подходы. Например, сочетание ингибиторов MAPK со стандартными химиотерапевтическими агентами в целях достижения устойчивого клинического улучшения и уничтожения лежащих в основе данной патологии клеток-предшественников ГКЛ [41].

В настоящее время проводятся мультицентровые проспективные клинические исследования для определения оптимальной продолжительности терапии и потенциальной комбинации с другими таргетными и цитотоксическими методами лечения. В России одно

из них (ClinicalTrials.gov: NCT03585686) проводилось с 2018 по 2021 г. в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева с включением пациентов с наличием *BRAFV600E*⁺, как первичных, так и имеющих рефрактерность к 1-й линии терапии. В исследовании изучали применение таргетной терапии (вемурафениб 20 мг/кг/сут) с химиотерапией низкими дозами аналогов нуклеозидов (цитарабин 100 мг/м²/12 ч и кладрибин 6 мг/м²/сут в 1–5-й дни) для достижения полного ответа с управляемой токсичностью [17].

Особенности лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса у взрослых

Лечение по протоколу LCH у взрослых соответствует рекомендациям для детей с некоторыми модификациями. При монофокальных моносистемных поражениях возможны наблюдение, проведение кюретажа, локальное введение глюкокортикостероидов, лучевая терапия. В случаях мультифокальных моно- и полисистемных поражений показаны лечение бисфосфонатами, интерфероном α , химио- и лучевая терапия, использование MAPK-ингибиторов. Кожные проявления также показали хороший ответ на фототерапию, низкодозный метотрексат, талидомид или леналидомид. Для пациентов, нуждающихся в системном лечении, схемы химиотерапии на основе винбластина остаются довольно эффективными и для взрослых пациентов с аналогичными результатами у детей. Однако с учетом сниженной толерантности взрослых к кортикостероидам и винбластину лечение цитарабином или кладрибином обычно является более предпочтительным. Описаны положительные эффекты на фоне терапии цитарабином и метотрексатом.

Для взрослых с легочным ГКЛ отказ от курения имеет решающее значение для стабилизации заболевания. Рекомендуется наблюдение после прекращения курения. Кортикостероиды, как ингаляционные, так и системные, не показали эффективности. Препаратом выбора является кладрибин, хотя использование ингибиторов BRAF (вемурафениб, дабрафениб) или MEK при обнаружении таргетных мишеней также патогенетически и клинически оправдано [32].

Результаты ранних фаз клинических исследований у взрослых с ГКЛ и ЭЧБ подтверждают почти универсальный ответ у пациентов, получавших ингибиторы сигнального пути MAPK: TRK-ингибиторы — кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб; MEK-ингибиторы — кобиметиниб, траметиниб [33]. Есть сообщения о 5-летней общей выживаемости 68 % у пациентов, получавших терапию интерфероном α или пегилированным интерфероном [42]. В более ранних исследованиях, проведенных в России, сообщалось, что 43 % пациентов, получавших терапию интерфероном α , живы при медиане наблюдения 32 мес [43].

В случаях рецидива ГКЛ имеются данные об эффективности кладрибина в дозе 0,1–0,14 мг/кг в 1–7-й дни

курса. После 4 курсов монотерапии кладрибином общее число ответов составило 75 %, из них полных ответов — 58 %.

Лечение гистиоцитоза из клеток Лангерганса центральной нервной системы

Стандартных рекомендаций по лечению ГКЛ ЦНС не существует. При опухолевых поражениях головного мозга и/или впервые возникшем несахарном диабете показала свою эффективность индукционная терапия, включающая винбластин и преднизолон или кладрибин в монорежиме. Лечение ГКЛ-НБ менее определено. Имеются данные об улучшении неврологического статуса при использовании цитарабина, внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба, инфликсимаба и цис-ретиноевой кислоты. Сообщалось о диффузной периваскулярной инфильтрации *BRAFV600E*⁺-клетками в биоптатах пациентов с ГКЛ-НБ, что послужило веским основанием для использования таргетной терапии; ответы на ингибиторы BRAF были зафиксированы у 12 из 13 пациентов [15].

Неблагоприятные отдаленные эффекты

Около 21,4–50 % излеченных от ГКЛ пациентов имеют как минимум одно хроническое заболевание после завершения программного лечения. Приводятся данные о более частых неблагоприятных отдаленных эффектах среди пациентов с мультисистемным заболеванием и пациентов с множественными очагами поражения. Наиболее частые поздние эффекты — несахарный диабет и осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата — могут возникать у 15,1–20 % пациентов и приводят к задержке роста, потере слуха и нейродегенерации [44]. Примерно у 2,7–10 % пациентов отмечаются холангиты или билиарный цирроз и менее чем у 5 % пациентов — дыхательная недостаточность. Особое значение имеет нейродегенеративный синдром, который встречается у 4,1 % больных и обычно манифестирует через несколько лет после постановки первоначального диагноза. Результаты 12-летнего наблюдения за развитием отдаленных эффектов у 70 пациентов, получивших терапию по протоколам LCH-II–III, были опубликованы T.W. Chow и соавт. в 2017 г. [45].

Болезнь Эрдгейма–Честера

Это клональная системная гистиоцитарная пролиферация, в основе которой лежит активация сигнального пути MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK). При гистологическом исследовании очагов поражения обращают внимание пенистый (ксантоматозный) компонент и гигантские клетки Тутона (многочисленные ядра, расположенные в виде кольца вокруг базофильного участка цитоплазмы). ЭЧБ впервые описана как липоидный гранулематоз в 1930 г.

Средний возраст при постановке диагноза ЭЧБ составляет 55–60 лет, но были зарегистрированы

случаи заболевания у детей. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [46]. Клиническая картина ЭЧБ может включать лихорадку, снижение массы тела, тошноту, боли в конечностях, полиурию и полидипсию.

В 41 % случаев ЭЧБ ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (тиреоидитом, синдромом Шегрена, пернициозной анемией и др.). Поражение скелета встречается более чем у 95 % пациентов с ЭЧБ. Двусторонний симметричный корковый остеосклероз в области диафизов и метафизов костей позволяет заподозрить ЭЧБ и стать показанием для проведения ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, которая имеет высокую специфичность при данной патологии [26]. У 50 % пациентов встречаются сердечно-сосудистые поражения, которые часто недооцениваются. Треть пациентов имеют забрюшинный фиброз, преимущественно вокруг почек и мочеточников. Поражение ЦНС, сахарный диабет и/или экзофтальм отмечены у 20–30 % больных, клинически проявляются широким спектром симптомов: от психических, когнитивных до пирамидных и мозжечковых. Ксантелазма, обычно вовлекающая веки или периорбитальные пространства, — наиболее частое кожное проявление [46].

Существуют радиологические признаки, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза ЭЧБ на основании данных остеосцинтиграфии при невозможности получить гистологическое подтверждение. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате выраженного симметричного билатерального остеосклероза надкостницы. При поражении почек часто отмечается скопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, наблюдаемую при компьютерной томографии, — так называемая «волосатая» почка (“hairly” kidney). Изменения в общем анализе мочи могут не выявляться. Еще один патогномоничный рентгенологический признак ЭЧБ — поражение аорты. Когда в ее стенках начинают накапливаться комплексы гистиоцитов, она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для ЭЧБ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. введен термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [47, 48].

Гистологические признаки не являются специфичными для данного заболевания, очаги поражения характеризуются инфильтрацией тканей пенстыми мононуклеарными гистиоцитами с небольшим ядром, встречаются многоядерные гистиоциты или клетки Тютана, в большинстве случаев присутствует фиброз. Экспрессия CD1a при ЭЧБ неоднозначная. В ряде исследований приводятся данные об отсутствии CD1a

при ЭЧБ, тогда как в других CD1a является одним из основных дифференциально-диагностических признаков между ЭЧБ и ГКЛ. На клетках опухоли определяются CD68 либо CD163, в ряде случаев — белок S100. Примерно в 20 % случаев при ЭЧБ выявляются ЛК в патологических очагах [4, 33]. Возможно присутствие единичных S100⁺-клеток с эмпериполезом, что затрудняет дифференциальную диагностику с болезнью Розаи–Дорфмана.

Важный вопрос дифференциальной диагностики касается внекожной/диссеминированной ЮКГ и ЭЧБ, особенно для пациентов без типичных двусторонних и симметричных поражений трубчатых костей. Действительно, иммуноморфология при ЮКГ не отличается от ЭЧБ. Рекомендуется выполнять молекулярный анализ и рассматривать как ЭЧБ все внекожные или диссеминированные ЮКГ с активирующими мутациями *BRAF*, *NRAS*, *KRAS* или *MAP2K1* [46].

В ряде случаев клинико-морфологические проявления ЭЧБ требуют проведения дифференциальной диагностики с анапластической крупноклеточной лимфомой. Выполнение ИГХ-исследования является обязательным и позволяет установить правильный диагноз: основным отличительным признаком считается экспрессия ALK в 80 % случаев анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и транслокации с участием гена *ALK*. Рекомендуется выполнять ИГХ-скрининг ALK на все клинически прогрессирующие гистиоцитозы без мутаций *BRAF* и *MAPK* [12].

Болезнь Эрджейма–Честера отличается гетерогенным клиническим течением от бессимптомного до высокоагрессивного с летальным исходом. Вовлечение ЦНС, легких, забрюшинных структур всегда связано с плохим прогнозом. Степень накопления радиофармацевтического препарата при проведении ПЭТ определяет активность патологического процесса при ЭЧБ [4, 26, 48, 49]. У пациентов с ЭЧБ повышен риск развития миелопролиферативных заболеваний и лейкозов.

Среди лекарственных препаратов, применяемых в лечении ЭЧБ, — интерферон α , сиролimus, инфликсимаб, тоцилизумаб, кладрибин, вемурафениб. Снижают эффективность терапии старший возраст больного, поражение ЦНС, легких, забрюшинный фиброз.

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема

Диссеминированная/внекожная ЮКГ относится к нелангергансоподобным гистиоцитозам и характеризуется пролиферацией гистиоцитов, происходящих из дермальных/интерстициальных ДК, экспрессирующих фактор XIIIa, который является предиктором ряда дендритноклеточных патологий [25].

Ювенильная ксантогранулема встречается в любом возрасте, однако средний возраст на момент постановки диагноза составляет 1–3 года [50]. В настоящее время насчитывается около 350 описаний этого заболевания.

Американская ассоциация гистиоцитозов сообщает, что истинная частота возникновения ЮКГ неизвестна [51].

Существуют данные о связи ЮКГ с нейрофиброматозом 1-го типа; пациенты с обеими патологиями имеют высокий риск развития ювенильного миелоноцитарного лейкоза [52]. При ЮКГ в 73 % случаев отмечены мутации генов сигнального пути МАРК.

Диссеминированные формы ЮКГ обычно включают поражения кожи (единичные и множественные, небольшие до 1–2 мм эритематозно-желтоватые папулы, чаще в области головы, шеи), мягких тканей (объемные поражения, масс-эффект), слизистой оболочки, в частности верхнего отдела пищеварительного тракта. Могут встречаться поражения ЦНС, твердой мозговой оболочки, гипофиза (манифестируют несхарным диабетом, судорогами, гидроцефалией и изменениями психического статуса). Поражение глазных яблок наблюдается у 0,3–10 % детей с ЮКГ, чаще всего патологический процесс локализуется в радужной оболочке, могут возникать осложнения, которые приводят к спонтанным внутриглазным кровоизлияниям (гифеме), повышению внутриглазного давления (глаукоме) и даже к слепоте (при поражении зрительных нервов). Реже отмечено вовлечение в патологический процесс печени, легких, лимфатических узлов и костного мозга.

В случае кожных поражений используется дерматоскопия. При ЮКГ наблюдается дерматоскопическая картина «заходящего солнца», для которой характерна центральная желто-оранжевая область, в которой видны «облака» из бледно-желтых отложений и эритематозных ореолов. Также были описаны периферические линейные телеангиэктазии и другие неспецифические характеристики (дискретная пигментная сеть, белесоватые линии и тонкие ветвящиеся сосуды) при ЮКГ [53]. Объем прочих диагностических исследований неспецифичен и определяется клинической картиной.

Однако основная роль в верификации диагноза остается за ИГХ- и гистологическим исследованиями. Гистиоциты при ЮКГ небольшого размера, овальные, иногда слегка веретенообразные, с розовой цитоплазмой вокруг овоидного ядра. Клетки Тютон не распространены в экстрадермальных очагах, однако присутствуют при кожных поражениях, обильно окруженные лимфоцитарным инфильтратом. Гистиоциты при ЮКГ экспрессируют виментин, поверхностный CD14, CD68, CD163, fXIIIa, CD4. Экспрессия S100 является положительной в <20 % случаев, CD1a, CD207 — отрицательной [4].

Для поражений при ЮКГ характерна медленная регрессия (с формированием фиброза), но сопутствующий синдром активации макрофагов может привести к цитопении, циррозу печени, смерти по причине прогрессирующего поражения ЦНС или печеночной недостаточности (в 5–10 % случаев). У взрослых больных кожные проявления бывают наиболее частыми при-

знаками диссеминированной ЮКГ, но, в отличие от таковых, у детей эти образования не подвергаются спонтанной регрессии и проводимое лечение (курсы полихимиотерапии или облучение) дает незначительный эффект [25, 50, 54].

Общепринятые единые рекомендации по лечению ЮКГ отсутствуют. В настоящее время используются программы, разработанные Международным обществом по изучению гистиоцитозов для терапии ГКЛ (LCH-III–IV, базисные препараты — винбластин, этопозид, преднизолон). Эффективность этих протоколов терапии составляет около 80 %. Полная или значительная регрессия опухолевого процесса была достигнута у 50 % больных. У 31 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Для лечения рефрактерных форм используют кладрибин в монорежиме или в сочетании с цитарабином [25, 51]. При поражении глаз применяются местные, внутриочаговые и субконъюнктивальные кортикостероиды. Если возникают осложнения (например, глаукома или гифема), может потребоваться хирургическое вмешательство или системные стероиды [53].

Заключение

Таким образом, несмотря на глубокое понимание патогенеза гистиоцитарных опухолей на иммунологическом и молекулярно-генетическом уровнях, диагностика и выбор тактики лечения данных заболеваний остаются сложной задачей даже для опытных клиницистов. Если для таких вариантов гистиоцитарных опухолей, как ГКЛ, ЭЧБ и ЮКГ, определены лечебные подходы, то более редкие нозологические формы (гистиоцитарная саркома, саркома из ЛК, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих ДК, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток) нуждаются в уточнении диагностических критериев и терапевтических тактик.

Мировой клинический опыт по диагностике и лечению ГКЛ, диссеминированной ЮКГ и ЭЧБ несколько больше, чем при редких вариантах гистиоцитарных опухолей, особенно в детской популяции больных, что позволило разработать эффективные риск-адаптированные протоколы терапии. Так, при локализованной форме ГКЛ после установления морфоиммунологического диагноза показано динамическое наблюдение либо проведение местной терапии (в том числе хирургическое удаление мелкого очага поражения или локальное введение глюкокортикостероидов). Обширные хирургические резекции не показаны. В случаях диссеминированного ГКЛ индукционный этап лечения включает винбластин и преднизолон — стандарт, рекомендованный протоколами LCH-III–IV. Частота ответов на 6-недельную индукцию составляет 65 % у детей с поражением органов риска и 86 % при отсутствии вовлечения в патологический процесс органов риска. Последующая терапия определяется ответом

на индукцию и инициальным поражением органов риска и может быть продолжением протокола или включать переход на более интенсивные (в том числе таргетные) схемы лечения. Показатели многолетней общей выживаемости у детей при ГКЛ достигают 90–98,7 % [33]. Во взрослой когорте больных данный показатель ниже и составляет 70 %, что делает актуальным проведение дополнительных исследований, направленных на определение более эффективных терапевтических подходов. Отсутствие ответа на 6-недельную терапию индукции, особенно у больных с поражением органов риска, является плохим прогностическим признаком и позволяет рестратифицировать больного в группу высокого риска, а также рассматривать переход на альтернативные схемы терапии.

Универсальная активация пути MAPK в 65 % случаев гистиоцитарных заболеваний обеспечивает необходимость изучения показаний для использования MAPK-ингибиторов (TRK-ингибиторов (кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб), BRAF-ингибиторов (вемурафениб, дабрафениб), MEK-ингибиторов (кобиметиниб, траметиниб), mTOR-ингибитора (сиролимус)), их роль, оптимальную продолжительность лечения и комбинацию со стандартной химиотерапией.

Несмотря на хороший ответ при лечении BRAF-ингибиторами, у большинства пациентов развивается рецидив заболевания после отмены ингибитора. Поэтому определение длительности терапии – нерешенный вопрос [33, 55].

При рецидивах ГКЛ описаны примеры эффективности схемы 1-й линии, включающей метотрексат, кладрибин в сочетании с цитарабином, ингибиторы BRAF.

Не менее важна проблема отдаленных последствий ГКЛ и его терапии – несахарное мочеизнурение, нейродегенеративная болезнь, склерозирующий холангит, цирроз печени, «сотовое легкое».

Перспективы дальнейших исследований – накопление и обобщение опыта по терапии ГКЛ, ЭЧБ и ЮКГ у взрослых больных, разработка рекомендаций для лечения взрослых пациентов на основании существующих и инновационных (в том числе таргетных) терапевтических подходов. Для всех возрастных категорий больных цель исследований – повысить эффективность терапии ГКЛ за счет дифференцированного менее токсичного лечения с достижением высокого качества жизни больных, без отдаленных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stålemark H., Laurencikas E., Karis J. et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):76–81. DOI: 10.1002/pbc.21504.
2. Néel A., Artifoni M., Donadieu J. et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte [Langerhans cell histiocytosis in adults]. *Rev Med Interne* 2015;36(10):658–67. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.04.015.
3. Histiocytosis Association. Langerhans Cell Histiocytosis in Children. [Internet]. Available at: <https://www.histio.org/page.aspx?pid=380> (accessed 08.05.2021).
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2017. 470 p.
5. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. *Вестник дерматологии и венерологии* 2019;95(4):57–66. [Karamova A.A., Chikin V.V., Znamenskaya L.F. et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult patient. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2019;95(4):57–66. (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66.
6. Emile J.F., Ablan O., Fraïtag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
7. Ohl L., Mohaupt M., Czeloth N. et al. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity* 2004;21(2):279–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.014.
8. Milutinovic S., Abe J., Godkin A. et al. The dual role of high endothelial venules in cancer progression versus immunity. *Trends Cancer* 2021;7(3):214–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.001.
9. Senechal B., Elain G., Jeziorski E. et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med* 2007;4(8):e253. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040253.
10. Allen C.E., Li L., Peters T.L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010;184(8):4557–67. DOI: 10.4049/jimmunol.0902336.
11. Rollins B.J. Genomic alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(5):839–51. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.004.
12. Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020;135(16):1319–31. DOI: 10.1182/blood.2019000934.
13. Héritier S., Hélias-Rodzewicz Z., Lapillonnerie H. et al. Circulating cell-free BRAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2017;178(3):457–67. DOI: 10.1111/bjh.14695.
14. Kaiserian M., Altberg G., Greenstein J., Hahn B. Langerhans cell histiocytosis. *J Emerg Med* 2019;56(3):e31–2. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.12.006.
15. McClain K.L., Picarsic J., Chakraborty R. et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018;124(12):2607–20. DOI: 10.1002/cncr.31348.
16. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A. et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3023–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
17. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M. et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2857–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00456.
18. Mass E., Jacome-Galarza C.E., Blank T. et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature* 2017;549(7672):389–93. DOI: 10.1038/nature23672.
19. Nezelof C. Histiocytosis X. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1966 Jan;11(1):22–39.
20. Laurencikas E., Gavhed D., Stålemark H. et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer*

- 2011;56(2):250–7.
DOI: 10.1002/psc.22791.
21. Валиев Т.Т., Махонova Л.А., Ковригина А.М. и др. Случай врожденного лангергансоклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология 2011;6(2):19–22. [Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M. et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;6(2):19–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22.
22. Евсеев Д.А., Калинина И.И., Ускова Н.Г. и др. Применение превентивного плеврореза у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с поражением легких. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018;17(3):74–80. [Evseev D.A., Kalinina I.I., Uskova N.G. et al. The use of preventive pleurodesis in patient with Langerhans-cell histiocytosis with lung involvement: the case report and the review. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2018;17(3):74–80. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80.
23. Héritier S., Jehanne M., Leverger G. et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk langerhans cell histiocytosis. JAMA Oncol 2015;1(6):836–8.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0736.
24. Hatemi I., Baysal B., Senturk H. et al. Adult Langerhans cell histiocytosis and sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. Hepatol Int 2010;4(3):653–8.
DOI: 10.1007/s12072-010-9205-3.
25. Maeda M., Morimoto A., Shioda Y. et al. Long-term outcomes of children with extracutaneous juvenile xanthogranulomas in Japan. Pediatr Blood Cancer 2020;67(7):e28381. DOI: 10.1002/pbc.28381.
26. Крылов А.С., Каспшик С.М., Рыжков А.Д. и др. Актуальность остеосцинтиграфии в диагностическом алгоритме обследования первичных пациентов детского возраста с лангергансоклеточным гистиоцитозом: ретроспективное когортное исследование. Онкопедиатрия 2019;6(2):94–105. [Krylov A.S., Kaspshik S.M., Ryzhkov A.D. et al. Relevance of bone scintigraphy in the diagnostic algorithm for examining treatment-naïve pediatric patients with langerhans cell histiocytosis: a retrospective cohort study. Onkopediatriya = Oncoepidemiology 2019;6(2):94–105. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v6i2.2021.
27. Brown R.A., Kwong B.Y., McCalmont T.H. et al. ETV3-NCOA2 in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports sui generis. Blood 2015;126(20):2344–5.
DOI: 10.1182/blood-2015-07-655530.
28. Donadieu J., Piguet C., Bernard F. et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2004;43(7):770–6.
DOI: 10.1002/pbc.20160.
29. Aricó M., Haupt R., Russotto V.S. et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. Med Pediatr Oncol 2001;36(2):314–6.
DOI: 10.1002/1096-911X(20010201)36:2<314::AID-MPO1072>3.0.CO;2-1.
30. Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. N Engl J Med 2002;346(7):484–90.
DOI: 10.1056/NEJMoa012087.
31. Aricó M., Girschikofsky M., Gagnéreau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003;39(16):2341–8.
DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00672-5.
32. Lorillon G., Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Eur Respir Rev 2017;26(145):170070.
DOI: 10.1183/16000617.0070-2017.
33. Emile J.F., Cohen-Aubart F., Collin M. et al. Histiocytosis. Seminar. The Lancet. [Internet] 2021, Apr 23.
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00311-1/fulltext?rss=3%Dyes](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00311-1/fulltext?rss=3%Dyes).
34. Girschikofsky M., Aricó M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis 2013;8:72.
DOI: 10.1186/1750-1172-8-72.
35. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. Klin Padiatr 2000;212(4):139–44.
DOI: 10.1055/s-2000-9667.
36. Goyal G., Shah M.V., Hook C.C. et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. Br J Haematol 2018;182(4):579–81.
DOI: 10.1111/bjh.14818.
37. Rigaud C., Barkaoui M.A., Thomas C. et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. Br J Haematol 2016;174(6):887–98.
DOI: 10.1111/bjh.14140.
38. Minkov M., Steiner M., Potschger U. et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. J Pediatr 2008;153(5):700–5.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.002.
39. Donadieu J., Bernard F., van Noesel M. et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. Blood 2015;126(12):1415–23.
DOI: 10.1182/blood-2015-03-635151.
40. Kudo K., Ohga S., Morimoto A. et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant 2010;45(5):901–6.
DOI: 10.1038/bmt.2009.245.
41. Eckstein O.S., Visser J., Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Clinical responses and persistent BRAFV600E⁺ blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. Blood 2019;133(15):1691–4.
DOI: 10.1182/blood-2018-10-878363.
42. Arnaud L., Hervier B., Néel A. et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim–Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011;117(10):2778–82.
DOI: 10.1182/blood-2010-06-294108.
43. Лукина Е.А., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. Лечение гистиоцитоза Х (гистиоцитоз из клеток Лангерганса) препаратами α -интерферона. Терапевтический архив 1993;65(11):67–70. [Lukina E.A., Kuznetsov V.P., Belyaev D.L. et al. Treatment of histiocytosis X (histiocytosis from Langerhans cells) with α -interferon preparations. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 1993;65(11):67–70. (In Russ.)].
44. Yeh E.A., Greenberg J., Abela O. et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: current views and new vistas. Pediatr Blood Cancer 2018;65(1).
DOI: 10.1002/pbc.26784.
45. Chow T.W., Leung W.K., Cheng F.W.T. et al. Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child 2017;102(9):830–5.
DOI: 10.1136/archdischild-2016-312185.
46. Diamond E.L., Dagna L., Hyman D.M. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim–Chester disease. Blood 2014;124(4):483–92.
DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381.
47. Serratrice J., Granel B., De Roux C. et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim–Chester disease. J Rheumatol 2000;27(6):1550–3.
48. Крылов А.С., Долгушин М.Б., Рыжков А.Д. и др. Болезнь Эрджейма–Честера. Обзор литературы и клинический случай. Онкогематология 2020;15(2):61–75. [Krylov A.S., Dolgushin M.B., Ryzhkov A.D. et al. Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):61–75. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75.
49. Крылов А.С., Рыжков А.Д., Оджарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрджейма–Честера. Серия клинических наблюдений. Онкогематология 2020;15(1):28–39. [Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Odzharova A.A. et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester

- disease. A series of clinical observations. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):28–39. (In Russ.)). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39.
50. Webster S., Reister H., Harman L. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1966;93(1):71–6. DOI: 10.1001/arch-derm.1966.01600190077017.
 51. Janssen D., Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):21–8. DOI: 10.1097/01.pas.0000147395.01229.06.
 52. Бялик Т.Е., Якимович О.Ю., Махонова Л.А. и др. Диссеминированная ювенильная ксантогранулема у взрослых. Клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2011;4(4):329–33. [Byalik T.E., Yakimovich O.Yu., Machonova L.A. et al. Disseminated juvenile xanthogranuloma in adults. Case report. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2011;4(4):329–33. (In Russ.)].
 53. Collie J.S., Harper C.D., Fillman E.P. Juvenile Xanthogranuloma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526103/> (accessed 07.05.2021).
 54. Pajaziti L., Harçiu S.R., Pajaziti A. Juvenile xanthogranuloma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014;7:174. DOI: 10.1186/1756-0500-7-174.
 55. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083.

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, А.И. Павловская: разработка концепции и дизайна, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, A.I. Pavlovskaya: 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.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.И. Павловская / A.I. Pavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6300-0062>

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: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36



Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы

С.В. Волошин^{1,2}, С.Ю. Линников¹, А.Д. Гарифуллин^{1,3}, А.А. Кузьяева¹, А.В. Шмидт¹, А.Ю. Кувшинов¹, А.Н. Богданов^{3,4}, М.А. Михалева¹, И.С. Мартынкевич¹, М.Н. Зенина¹, С.В. Сидоркевич¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Введение. Терапевтический «прорыв» в лечении множественной миеломы, наблюдаемый в течение последних 15 лет, в значительной степени обусловлен появлением новых лекарственных препаратов. Поскольку заболевание характеризуется хроническим течением с последовательными периодами ремиссий и рецидивов, поиск новых эффективных вариантов лечения при каждом последующем рецидиве/прогрессировании является критически важным для увеличения выживаемости больных.

Цель исследования – оценить роль помалидомида в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм множественной миеломы.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов использования помалидомидсодержащих программ лечения (Pd (помалидомид/дексаметазон), Pvd (помалидомид/бортезомиб/дексаметазон), KPd (карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон), Ixapd (иксазомиб/помалидомид/дексаметазон), DaraPd (даратумумаб/помалидомид/дексаметазон), IsaPd (изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон), EloPd (элотузумаб/помалидомид/дексаметазон)) у предлеченных больных, в том числе на основании собственных данных. На базе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА проведено лечение 17 больных с рецидивирующим/рефрактерным течением множественной миеломы, оценена частота достижения ответа и развития нежелательных явлений, описана возможность редукции дозы помалидомида без явного снижения эффективности.

Результаты. Частота общего ответа при использовании помалидомидсодержащих программ составила 53 % (в мировой литературе – 38–86 %). Данный препарат рекомендован пациентам с множественной миеломой, в том числе сопровождающейся поздними стадиями почечной недостаточности. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степеней (у 30 % пациентов). У 3 пациентов проводилась коррекция дозировки помалидомида (со снижением до 2 мг/сут) и у 2 пациентов терапия была прекращена в связи с развитием тромбоэмболии легочной артерии и двусторонней пневмонии. У 1 пациента после 3 курсов DaraPd достигнут полный ответ и проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Применение помалидомидсодержащих программ у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением множественной миеломы является эффективным. Снижение дозы помалидомида при развитии нейтропении позволяет нормализовать уровень нейтрофилов ($>1 \times 10^9/\text{л}$) и продолжить противомиеломную терапию, сохранить терапевтический эффект и у отдельных больных, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, провести высокодозную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейтропения, гематологическая токсичность

Для цитирования: Волошин С.В., Линников С.Ю., Гарифуллин А.Д. и др. Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы. Онкогематология 2022;17(1):26–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36.

The role of pomalidomide in treatment of relapse and refractory multiple myeloma

S. V. Voloshin^{1,2}, S. Yu. Linnikov¹, A. D. Garifullin^{1,3}, A. A. Kuzyaeva¹, A. V. Shmidt¹, A. Yu. Kuvshinov¹, A. N. Bogdanov^{3,4}, M. A. Mikhileva¹, I. S. Martynkevich¹, M. N. Zenina¹, S. V. Sidorkevich¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16^{2nd} Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²C.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁴City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Vladimirovich Voloshin servolos@gmail.com

Background. Over the past 15 years, the therapeutic breakthrough in the treatment of multiple myeloma observed primarily due to the emergence of new drugs. Since the characteristic of the disease is a chronic course with consecutive periods of remissions and relapses, the search for new effective treatment options with each subsequent relapse/progression is critical to increasing the survival of patients.

Objective: to evaluate the role of pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma.

Materials and methods. The results' analysis of using pomalidomide-based treatment (Pd (pomalidomide/dexamethasone), Pvd (pomalidomide/bortezomib/dexamethasone), KPd (carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone), IxaPd (ixazomib/pomalidomide/dexamethasone), DaraPd (daratumumab/pomalidomide/dexamethasone), IsaPd (isatuximab/pomalidomide/dexamethasone), EloPd (elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone)) in pretreated patients, including own data, was done. Based on the RosNIIGT FMBA of Russia, 17 patients with relapsed/refractory multiple myeloma were treated; the frequency of achieving a response and the development of adverse events was estimated; the possibility of pomalidomide dose reducing with the development of adverse events was described without an apparent decrease of effectiveness.

Results. The frequency of the overall response in using pomalidomide-based programs was 53 % (according to the world data, from 38 to 82 %). This drug is recommended for patients with multiple myeloma, even accompanied by the final stages of renal failure. The most frequent adverse event was grade III–IV neutropenia (30 % of patients). In 3 patients, the dosage of pomalidomide was adjusted with a decrease to 2 mg per day. In 2 patients, therapy was discontinued due to pulmonary embolism and bilateral pneumonia. After three courses of DaraPd, one patient achieved a complete response and underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusion. Pomalidomide-based programs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma are an effective treatment option. Using dose-adjusted pomalidomide after the occurrence of neutropenia makes it possible to normalize the neutrophils level (more than $1 \times 10^9/l$) and continue anti-myeloma therapy, preserving the therapeutic effect and in individual patients with unfavorable prognosis factors to conduct high-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: multiple myeloma, pomalidomide, autologous hematopoietic stem cell transplantation, neutropenia, hematological toxicity

For citation: Voloshin S.V., Linnikov S.Yu., Garifullin A.D. et al. The role of pomalidomide in treatment of relapse and refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):26–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36.

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная В-клеточная лимфоидная опухоль, возникающая вследствие неконтролируемой пролиферации неопластических плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулин. ММ является 2-й по частоте онкогематологической патологией, на долю которой приходится около 10 % опухолей системы крови и 1–1,8 % всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируют около 140 тыс. новых случаев ММ [1]. Возрастная медиана при первичной диагностике ММ составляет 70 лет, 37 % больных моложе 65 лет, у лиц моложе 30 лет заболевание встречается крайне редко [2].

Целый комплекс генетических и эпигенетических изменений приводит к неопластической трансформации плазматических клеток и их неконтролируемой пролиферации в костном мозге и секретирует в циркуляцию больших количеств не функционирующих моноклональных антител, известных как М-протеин. Наиболее частые клинические признаки ММ в дебюте — появление остеолитических очагов (иногда с болевым синдромом и развитием патологических переломов), гиперкальциемия, почечная недостаточ-

ность (ПН), симптомы недостаточности гемопоэза (анемия, нейтропения). Спектр плазмоклеточных неоплазий включает целый ряд клинических вариантов: от доброкачественной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) и тлеющей/индолентной ММ (SMM) до более агрессивных диссеминированных форм ММ, в том числе плазмоклеточного лейкоза. Вне зависимости от варианта заболевания для его лечения используются аналогичные группы лекарственных препаратов в различных сочетаниях.

Терапевтический «прорыв» в лечении ММ, наблюдаемый с начала 2000-х годов, в значительной степени обусловлен беспрецедентным количеством (более 25) инновационных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА), многие из которых зарегистрированы в России. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении ММ и увеличение общей выживаемости (ОВ), заболевание считается неизлечимым и характеризуется чередующимися ремиссиями и рецидивами. Применение новых препаратов, в том числе ингибиторов протеасом

(бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующих препаратов (IMiDs) (талидомид, леналидомид, помалидомид), позволило увеличить ОВ с 3 лет [3] до 7–10 лет и более [4], однако 10-летняя выживаемость не превышает 17 % [5]. Внедрение моноклональных антител (элотуумаб, даратумаб, изатуксимаб), а также препаратов с другими механизмами действия, в частности ингибитора гистондеацетилазы (панобиностат), способствует расширению терапевтических возможностей, что позволяет надеяться на дальнейшее увеличение глубины и длительности ремиссий [6].

Целью лечения ММ является увеличение ОВ. Использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в сочетании с такими препаратами, как талидомид, бортезомиб и леналидомид, позволило существенно увеличить частоту ответа и улучшить показатели выживаемости в общей популяции. Однако прогноз у пациентов при развитии 2-го рецидива по-прежнему неблагоприятный, а выбор дальнейшей программы лечения крайне сложен. На протяжении многих лет потенциально возможным подходом была паллиативная терапия или включение пациентов в клинические исследования. Поскольку ММ в настоящее время можно рассматривать как хроническое заболевание с длительными последовательными периодами ремиссий и рецидивов, поиск новых эффективных вариантов лечения при каждом последующем рецидиве является критически важным для увеличения ОВ. С течением времени выбор оптимального лечения становится все более затруднительным вследствие нарастания лекарственной резистентности и закономерного уменьшения как терапевтических возможностей, так и длительности ремиссий при использовании каждого последующего эффективного режима.

В настоящее время до 20 % пациентов с впервые выявленной ММ имеют первичную рефрактерность. При ответе на лечение даже после достижения полного ответа практически у всех пациентов развивается рецидив заболевания [7]. При рецидиве/прогрессии ММ возникают дополнительные мутации или генетические изменения, способствующие резистентному течению заболевания, уменьшению длительности ремиссий или ответа на каждую последующую линию спасительной терапии. В результате развивается рецидивирующая/рефрактерная ММ (PPMM) [8], которая определяется как прогрессирование заболевания у пациентов, достигших минимального или более глубокого ответа на фоне терапии или в течение 60 дней после ее завершения [9].

Констатация рецидива/прогрессии ММ предполагает инициацию альтернативной терапии. До определения ее характера необходимо ответить на принципиальный вопрос, является ли рецидив ММ истинным. Это особенно важно при использовании наиболее эф-

фективных индукционных режимов, в том числе с использованием ВДХТ и ауто-ТГСК, обеспечивающих достижение более глубокого ответа, чем очень хороший частичный ответ, у большинства пациентов [10]. У некоторых больных с глубоким ответом может развиваться так называемое олигоклональное воспроизведение (oligoclonal reconstitution), характеризующееся транзиторной моноклональной гаммапатией, в большинстве случаев отличающейся от исходного изотипа или, крайне редко, того же изотипа. Данный феномен может характеризоваться транзиторным (продолжительностью от нескольких недель до года) появлением измеряемого М-протеина [10–12]. Выявление такой гаммапатии чрезвычайно важно, поскольку позволяет избежать необоснованного назначения потенциально токсичной терапии, особенно в прогностически благоприятных случаях [13].

Клинически некоторые рецидивы протекают в симптоматической (манифестной) форме с наличием гиперкальциемии, почечной дисфункции, анемии, костных деструкций (CRAB-синдром) или экстрамедуллярной болезни в виде плазмоклеточного лейкоза или экстрамедуллярной плазмоцитомы, что предполагает немедленную инициацию противорецидивной терапии. Во многих случаях рецидив/прогрессия ММ характеризуется появлением или нарастанием измеряемого М-протеина при отсутствии каких-либо симптомов активности заболевания. Биохимический рецидив определяется как 25 % нарастание уровня М-протеина, что в абсолютном выражении составляет 5 г/л и обычно не является показанием для начала альтернативной терапии. Часть биохимических рецидивов протекает индолентно, некоторые характеризуются агрессивным течением с быстрым удвоением количества М-протеина [14]. В зависимости от скорости и уровня прироста уровня М-протеина на основании 2 последовательных измерений в течение 2 мес выделяют значимый (агрессивный) биохимический рецидив: 1) удвоение М-компонента в абсолютном выражении ≥ 5 г/л; 2) абсолютный прирост уровня сывороточного М-протеина ≥ 10 г/л, или М-протеина мочи ≥ 500 мг/сут, или вовлеченных свободных легких цепей ≥ 20 мг/дл (при их аномальном соотношении) [15].

При выборе противорецидивной терапии необходимо учитывать целый ряд факторов, включающих возраст пациента (существует ли возможность проведения повторной ауто-ТГСК), длительность ответа на предшествующую терапию или ауто-ТГСК, характер побочных эффектов на фоне терапии предшествующих линий, в частности развитие периферической сенсорной нейропатии, коморбидный фон, ограничивающий использование леналидомида при почечной дисфункции или карфилзомиба при сердечной недостаточности, общесоматический статус, наличие прогностически неблагоприятных цитогенетических нарушений (del17p), которые предполагают непродолжительный

ответ на ВДХТ с использованием 2-й ауто-ТГСК в режиме salvage [16], а также результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) (прежде всего III фазы) по оценке эффективности различных противорецидивных режимов.

В экономически благополучных странах развитие рецидива/прогрессии ММ чаще отмечается на фоне поддерживающей терапии леналидомидом. При индолентном рецидиве возможны попытка эскалации дозы леналидомида и/или добавление ингибиторов протеасом или моноклональных антител в комбинации с дексаметазоном, при этом рекомендации большинства РКИ III фазы предостерегают от такого сценария. Предпочтительными считаются трехкомпонентные режимы с включением препаратов других классов, в частности ингибиторов протеасом и моноклональных антител. Выбор препаратов при раннем рецидиве чрезвычайно широк. Несмотря на отсутствие стандартного алгоритма лечения РРММ у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, общей практикой в США является переход к программам на основе помалидомида или ингибиторов протеасом с возможным добавлением моноклональных антител.

После появления в терапевтическом арсенале IMiDs для лечения РРММ использовалась комбинация **талидомид/дексаметазон**, однако вследствие клинически значимой токсичности режима на смену талидомиду пришел леналидомид. Комбинации **леналидомид/дексаметазон** и **бортезомиб/дексаметазон** стали стандартом лечения после публикации результатов крупных РКИ, в которых было убедительно продемонстрировано преимущество данных программ в сравнении с монотерапией дексаметазоном [17–19]. В результате широкого использования леналидомида и бортезомиба для первичного и противорецидивного лечения увеличилось число пациентов с рефрактерностью к одному или обоим препаратам. Прогноз у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду крайне неблагоприятный, медиана выживаемости не превышает 3–9 мес на фоне последующих линий терапии [20].

В настоящее время отсутствует общепринятый алгоритм лечения после терапии 2-й линии. На фоне последующих линий терапии заболевание становится менее чувствительным к лечению, а длительность ремиссий (ответа на лечение) уменьшается. Применение препаратов новых поколений и классов позволило существенно улучшить прогноз у таких пациентов.

Применение помалидомида при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе

Иммуномодуляторы, в том числе помалидомид, эффективны у пациентов с РРММ. Помалидомид представляет собой более мощный IMiDs 3-й генерации, структурно сходный с талидомидом и леналидомидом, который оказывает антипролиферативное и проапо-

птотическое воздействие на опухолевые плазматические клетки, иммуномодулирующее действие на Т- и НК-лимфоциты, увеличивая их противоопухолевую активность, а также на регуляторные Т-лимфоциты, снижая их активность. Кроме этого, благодаря антиангиогенному и противовоспалительному действию помалидомид способствует репрограммированию микроокружения [21]. Важным для клинической практики представляется синергичный эффект комбинации **помалидомид/дексаметазон (Pd)** [22]. По результатам РКИ III фазы ММ-003 комбинация Pd в 2013 г. была одобрена FDA и EMA в качестве 3-й линии терапии для пациентов с РРММ, которые ранее получали бортезомиб и леналидомид, препараты, являющиеся основой 1-й и 2-й линий лечения [23].

В исследованиях ММ-003 и ММ-010 [24] было продемонстрировано существенное увеличение частоты общего ответа (ЧОО), беспрогрессивной выживаемости (БПВ), ОВ при использовании помалидомида в комбинации с дексаметазоном в малых дозах по сравнению с высокими дозами. В исследовании ММ-003 пациенты с рефрактерностью получали комбинацию Pd (4 мг, дни 1–21) и были рандомизированы в 2 группы: 1-я — малые дозы дексаметазона (40 мг ежедневно, 4-недельный межкурсовый интервал); 2-я — высокие дозы дексаметазона (40 мг, дни 1–4, 9–12, 17–20). ЧОО, полный ответ и глубже, очень хороший частичный ответ и глубже составили 31, 1, 6 % в 1-й группе и 10, 0, 1 % во 2-й группе соответственно. При этом медиана БПВ составила 4,0 мес против 1,9 мес (отношение рисков 0,48; $p = 0,0001$), медиана выживаемости — 13,1 мес против 8,1 мес соответственно.

В РКИ III фазы OPTIMISM оценивалась трехкомпонентная комбинация **помалидомид/бортезомиб/дексаметазон (PVd)**. Все пациенты ранее получали леналидомид. В группе PVd по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию бортезомиб/дексаметазон (Vd), зарегистрировано увеличение ЧОО (82 % против 50 %) и БПВ (11 мес против 7 мес). В группе PVd отмечена более высокая частота нейтропении (42 % против 9 %), инфекций (31 % против 18 %), тромбозов эпизодов (4 % против 1 %) и периферической сенсорной нейропатии (9 % против 3 %), чем в группе Vd [25, 26]. Отличительной особенностью данного исследования является большое число обследованных больных ($n = 226$), из которых более половины (57,1 %) имели рефрактерность к леналидомиду. На основании полученных данных программа PVd одобрена EMA в 2019 г. и рекомендована для лечения пациентов с рефрактерностью к леналидомиду.

В исследованиях I и II фаз продемонстрирована впечатляющая ЧОО на фоне терапии комбинацией **карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон** — 87 % у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. Однако, в отличие от других режимов, данные III фазы РКИ отсутствуют. С учетом эффективности и предсказуемого профиля токсичности этот режим может быть

рекомендован для пациентов, ранее получавших CD38-моноклональные антитела и не получавших карфилзомиб.

В доклинических исследованиях продемонстрированы активность перорального ингибитора протеасом иксазомиба у пациентов с ММ, рефрактерной к бортезомибу, и его синергизм в комбинации с IMiDs. Это явилось предпосылкой для проведения РКИ комбинации **иксазомиб/помалидомид/дексаметазон** для лечения больных РРММ с двойной рефрактерностью (к леналидомиду, ингибитору протеасом), в котором оценивались безопасность и предварительная эффективность режима [27]. Для изучения эскалации доз были установлены максимальные значения для помалидомида (4 мг) и дексаметазона (20/40 мг). У 29 пациентов отмечена высокая эффективность терапии: ЧОО (частичный ответ и глубже) составила 51,7 % при средней длительности ответа 16,8 мес (от 56 дней до 4,1 года), медиана БПВ — 4,4 мес (95 % доверительный интервал 3,0–18,4), медиана ОВ — 34,3 мес (95 % доверительный интервал 19,2 мес—не достигнута). Профиль токсичности соответствовал описанным ранее для используемой комбинации препаратов. Результаты исследования являются предпосылкой для дальнейшей оценки данной комбинации пероральных препаратов при РРММ.

В США и России для лечения ММ одобрены 2 анти-CD38-моноклональных антитела: даратумумаб и изатуксимаб. Выбор между этими препаратами неочевиден, поскольку механизм их действия сходен, а сравнительные исследования отсутствуют. Преимуществом даратумумаба является возможность подкожного введения фиксированной дозы препарата. Чрезвычайно важным представляется вопрос об эффективности изатуксимаба у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне применения даратумумаба. При ретроспективном анализе результатов терапии 9 пациентов, получавших в предшествующих линиях помалидомид и даратумумаб, использование программы **изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон (IsaPd)** позволило достичь объективного ответа у 55 % пациентов, что дает возможность предположить различия в механизме действия этих моноклональных антител [28].

В нерандомизированном исследовании комбинации **даратумумаб/помалидомид/дексаметазон (DaraPd)** с участием 103 пациентов (89 % с рефрактерностью к леналидомиду, 71 % — к бортезомибу, 64 % — с двойной рефрактерностью), ранее получавших в среднем 4 линии предшествующей терапии, ЧОО составила 60 % (58 % в группе пациентов с двойной рефрактерностью), средняя БПВ — 9 мес [29]. На основании результатов данного исследования комбинация DaraPd была одобрена FDA в 2017 г. В исследовании D. Siegel и соавт. ($n = 112$; меньшая интенсивность предшествующей терапии) ЧОО на терапию DaraPd составила 78 %, медиана БПВ не была достигнута [30]. В РКИ APOLLO ($n = 304$), в котором сравнивалась комбина-

ция DaraPd (подкожное введение даратумумаба) с Pd, преимущества трехкомпонентной программы подтверждены показателями БПВ (12 мес против 7 мес) и ЧОО (69 % против 46 %). Частота инфузионных реакций составила 5 % [31]. В перечисленных исследованиях выявлена более высокая частота нейтропении $\geq$ III степени (63–78 %) при применении DaraPd [29–31]. Режим DaraPd одобрен FDA для терапии 2-й и последующих линий у пациентов с двойной рефрактерностью.

В РКИ III фазы ICARIA-MM оценивалась эффективность трехкомпонентной программы IsaPd в сравнении с комбинацией Pd у 307 пациентов, ранее получавших в среднем 3 линии предшествующей терапии. Констатировано увеличение ЧОО (60 % против 35 %), БПВ (12 мес против 7 мес). При этом инфузионные реакции отмечены более чем у трети пациентов. В группе IsaPd частота нейтропении $\geq$ III степени составила 86 % против 70 % в группе Pd, при этом многие пациенты нуждались в использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и редукции дозы препаратов в исследуемой группе. Кроме этого, у пациентов, получавших лечение по программе IsaPd, наблюдались инфекции верхних дыхательных путей и диарея. Режим одобрен EMA для пациентов с двойной рефрактерностью в качестве 3-й и последующих линий терапии [32].

Режим с использованием анти-SLAMF7 моноклональных антител **элотузумаб/помалидомид/дексаметазон (EloPD)** в сравнении с комбинацией помалидомид/дексаметазон изучался в РКИ II фазы Eloquent-3, включившем 117 пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. Показано увеличение ЧОО (53 % против 26 %) и БПВ (10 мес против 5 мес) в группе EloPd при сходной частоте развития инфекций и других нежелательных явлений [33]. Эффективность (ЧОО 50–64 %) и безопасность данного режима были продемонстрированы в другом ретроспективном исследовании у интенсивно предлеченных пациентов, что позволило оценить режим как эффективный (в частности, для пациентов, ранее получавших помалидомид) с приемлемой токсичностью, в которой превалировала нейтропения [34]. Использование данного трехкомпонентного режима представляется приемлемой опцией для пациентов с рефрактерностью к леналидомиду и ингибитору протеасом. Режим одобрен FDA и EMA для пациентов с двойной рефрактерностью в качестве 3-й и последующих линий терапии.

В целях улучшения прогноза у больных ММ при проведении ауто-ТГСК в 1-й линии противомиеломной терапии с учетом эффективности поддерживающей терапии леналидомидом естественным представляется поиск варианта и оптимальной длительности поддерживающей терапии после проведения 2-й ауто-ТГСК у пациентов с РРММ. Препаратом выбора для этой цели представляется помалидомид с учетом его эффективности у пациентов с двойной рефрактерностью

(к бортезомибу и леналидомиду). Добавление элутумаба к помалидомиду может увеличить глубину и длительность ответа после проведения 2-й ауто-ТГСК в рамках лечения рецидива ММ. В ноябре 2017 г. было инициировано открытое международное клиническое исследование для оценки эффективности программы EloPd в качестве поддерживающей терапии после 2-й ауто-ТГСК у пациентов с РРММ (NCT03030261). На сегодняшний день в исследование включены 25 из планируемых 40 пациентов. Дизайн исследования включает трехкомпонентную индукцию EloPd, проведение ВДХТ (MEL200) с последующим возобновлением (в период с 80-го по 120-й дни) после терапии EloPd до потенциальной прогрессии.

Приобретение пролиферативной способности миеломным субклоном за пределами костного мозга приводит к развитию так называемой экстрамедуллярной болезни. Частота ее развития при ММ составляет 6–8 % в дебюте заболевания и 10–30 % при развитии рецидивов [35], частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) при этом – около 1 % [36]. В настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации по лечению таких пациентов, при этом ближайший прогноз крайне неблагоприятный: медиана ОВ в подобной клинической ситуации не превышает 3–6 мес [37]. При поражении ЦНС часто используется интратекальная комбинированная терапия с применением метотрексата, цитозара и дексаметазона (15, 40 и 4 мг соответственно), которая проводится до санации спинномозговой жидкости. Интратекальное введение обычно комбинируется с ВДХТ, включающей препараты со способностью пенетрации в ЦНС (метотрексат, цитозар, идарубин, тиотепа) в сочетании с высокими дозами дексаметазона или без него. Данные литературы свидетельствуют о способности IMiDs к проникновению в спинномозговую жидкость. В частности, сообщалось о хорошей проникающей способности помалидомида и его эффективности при экстрамедуллярной болезни с вовлечением ЦНС [38]. Использование IMiDs, в частности помалидомида, может быть рекомендовано в качестве важной составляющей комбинированной терапии, включающей интратекальную и локальную лучевую терапию. Ретроспективные данные свидетельствуют о целесообразности проведения краниокаудальной лучевой терапии с последующей ауто-ТГСК [39].

Активная ММ часто сопровождается повреждением почек с развитием миеломной нефропатии и ПН. Последняя выявляется у 20–30 % пациентов при первичной диагностике, при этом до 10 % больных нуждаются в проведении диализа [40]. Развитие ПН на фоне противомиеломной терапии ухудшает прогноз и уменьшает медиану ОВ (<2 лет) [41]. Кроме этого, ПН приводит к нарушению фармакокинетики препаратов, экскретируемых преимущественно почками, что, в свою очередь, ограничивает терапевтические возможности. Помалидомид метаболизируется в пе-

чени и лишь около 2 % активных метаболитов экскретируется почками [42], что свидетельствует о возможности использования препарата (обычно в комбинации с дексаметазоном) у пациентов с ПН. Это является важным преимуществом помалидомида перед леналидомидом, экскретируемым в основном почками, для которого необходима коррекция дозы у пациентов с ПН. В упоминаемом ранее регистрационном РКИ ММ-003 была продемонстрирована возможность безопасного использования помалидомида в суточной дозе 4 мг у пациентов с ПН, включая больных, нуждающихся в проведении диализа. В ретроспективном британском исследовании показаны клиническая эффективность и безопасность помалидомида в полной дозе (4 мг) у больных РРММ ($n = 12$) с ПН (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин): ЧОО составила 50 %, медиана БПВ – 3,2 мес, медиана ОВ – 7,4 мес [43]. При этом частота нежелательных явлений, приводящих к редукции дозы помалидомида, была сходной с таковой в контрольной группе (пациенты с интактной почечной функцией), что подтвердило целесообразность применения помалидомида у пациентов с различной степенью ПН. В настоящее время назначение помалидомида рекомендуется после завершения гемодиализа, поскольку данная процедура эффективно удаляет препарат из крови. Таким образом, помалидомид в дозе 4 мг/сут в сочетании с низкими дозами дексаметазона эффективен и безопасен для пациентов с умеренной или тяжелой ПН, включая лиц, нуждающихся в проведении диализа.

Кроме этого, сообщалось об эффективности помалидомида у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими маркерами del(17p) и/или t(4:14) [44].

Наиболее частые нежелательные реакции III–IV степеней тяжести при использовании помалидомида – проявления гематологической токсичности: нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Частота нежелательных явлений среди пациентов, принимавших помалидомид в клинических исследованиях, распределилась следующим образом: нейтропения – 48 %, инфекции – 34 % (в основном пневмонии), анемия – 33 %, тромбоцитопения – 22 %, фебрильная нейтропения – 10 %, лейкопения – 9 % [45].

Возникающая токсичность приводит к необходимости коррекции дозы помалидомида. В России на данный момент доступны 2 дозы лекарственного средства помалидомид: 2 и 4 мг.

Возможность перорального (амбулаторного) использования помалидомида также увеличивает привлекательность препарата в качестве важнейшей составляющей различных комбинированных режимов терапии у пациентов с РРММ.

Собственный опыт использования помалидомида

На базе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА

проведено лечение 17 больных с РРММ. Оценена частота достижения ответа и развития нежелательных явлений. Подробная характеристика больных, терапевтические программы, эффективность лечения и нежелательные явления представлены в таблице.

Характеристика больных ($n = 17$) и проводимой терапии

Characteristics of patients ($n = 17$) and therapy

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years Возраст >65 лет, n (%) Age >65 years, n (%)	56,5 (37–74) 9 (54)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	7 (41) 10 (59)
Статус по шкале ECOG на момент диагностики, n (%): ECOG status at the time of diagnosis, n (%): <2 ≥2	5 (29) 12 (71)
Вариант миеломы, n (%): Myeloma variant, n (%): IgG IgA миелома легких цепей light chain myeloma миелома Бенс-Джонса Bence Jones myeloma несекретирующий вариант non-secreting variant	12 (70) 1 (6) 2 (12) 1 (6) 1 (6)
Стадия по системе Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%): I II III	0 1 (6) 16 (94)
Стадия по ISS, n (%): ISS stage, n (%): I II III нет данных no data	6 (35) 1 (6) 4 (24) 6 (35)
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS stage, n (%): I II III нет данных no data	6 (35) 1 (6) 4 (24) 6 (35)
Медиана предшествующих линий терапии Median of previous therapy lines	3 (1–6)
Медиана циклов терапии с использованием помалидомида Median of pomalidomide-based treatment cycles	4 (1–12)

Схема терапии, n (%): Therapy regimen, n (%): помалидомид/дексаметазон pomalidomide/dexamethasone даратумумаб/помалидомид/дексаметазон daratumumab/pomalidomide/dexamethasone изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон isatuximab/pomalidomide/dexamethasone помалидомид/бортезомиб/дексаметазон pomalidomide/bortezomib/dexamethasone	7 (41) 5 (29) 3 (18) 2 (12)
Ответ, n (%): Response, n (%): полный complete очень хороший частичный very good partial частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression нет данных no data	3 (18) 0 6 (36) 2 (11) 4 (24) 2 (11)
Токсичность III–IV степеней, n (%): grade III–IV toxicity, n (%): нейтропения neutropenia анемия и тромбоцитопения anemia and thrombocytopenia пневмония pneumonia COVID-19 тромбоз легочной артерии pulmonary embolism токсический гепатит toxic hepatitis мышечная слабость muscle weakness устоляемость fatigue сенсорная полинейропатия sensory polyneuropathy	5 (30) 1 (6) 1 (10) 2 (11) 1 (6) 1 (6) 1 (6) 1 (6) 1 (6)
Редукция дозы помалидомида, n (%) Pomalidomide dose reduction, n (%)	3 (17)
Отмена помалидомида, n (%) Pomalidomide discontinuation, n (%)	2 (12)

Примечание. ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная ISS.

Note. ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS.

При использовании помалидомидсодержащих программ ЧОО (частичный ответ и глубже) составила 53 % (по данным мировой литературы – 38–86 %). Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степеней (у 30 % пациентов). У 3 пациентов проводилась коррекция дозировки помалидомида (снижение дозы до 2 мг/сут) и у 2 пациентов терапия была прекращена в связи с развитием тромбоза легочной артерии и двусторонней пневмонии.

Клинический случай (собственное наблюдение)

У больной, 63 лет, в августе 2020 г. появились 2 новообразования в области грудины, сопровождающиеся

локальным болевым синдромом. В ноябре 2020 г. проведено комплексное обследование и установлен диагноз: ММ IgG kappa, стадия по системе Durie–Salmon IIIA, I стадия по ISS (Международной системе стадирования), I стадия по R-ISS (пересмотренной ISS). Стандартный риск tSMART 3.0. Были обнаружены плазмоцитомы грудины, крестца, V ребра справа, в теле позвонков L5, Th7, Th10, Th12.

В связи с выявленными множественными интрамедуллярными плазмоцитомами принято решение о проведении эскалированной терапии 1-й линии по программе VRD–PACE с последующей ауто–ТПСК.

При контрольном обследовании в апреле 2021 г. после 2 циклов терапии констатируется минимальный ответ (редукция размеров плазмоцитом 26 % с сохранением повышенной интенсивности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)). Попытка сбора гемопоэтических стволовых клеток оказалась неудачной в связи с недостаточным количеством $\text{CD}34^+$ -клеток в периферической крови (режим мобилизации Г–КСФ 10 мкг/кг в течение 5 сут), необходимым для эффективного афереза.

С учетом молодого возраста, удовлетворительного соматического статуса пациентка продолжала рассматриваться в качестве кандидата на проведение ауто–ТПСК. Из-за отсутствия достижения оптимального ответа на первичную противомиеломную терапию с 04.06.2021 инициирована 2-я линия терапии по программе DaraPd. Однако на 15-й день 1-го цикла у пациентки развилась нейтропения IV степени, которая расценена как токсическое действие, обусловленное помалидомидом. Терапия помалидомидом была прервана, продолжено лечение даратумумабом и дексаметазоном, инициировано введение Г–КСФ до восстановления уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$. В связи с отсутствием в России

помалидомид в дозе 3 мг терапия возобновлена в дозе 2 мг. Последующее лечение не сопровождалось развитием токсичности, в том числе нейтропении выше II степени (см. рисунок).

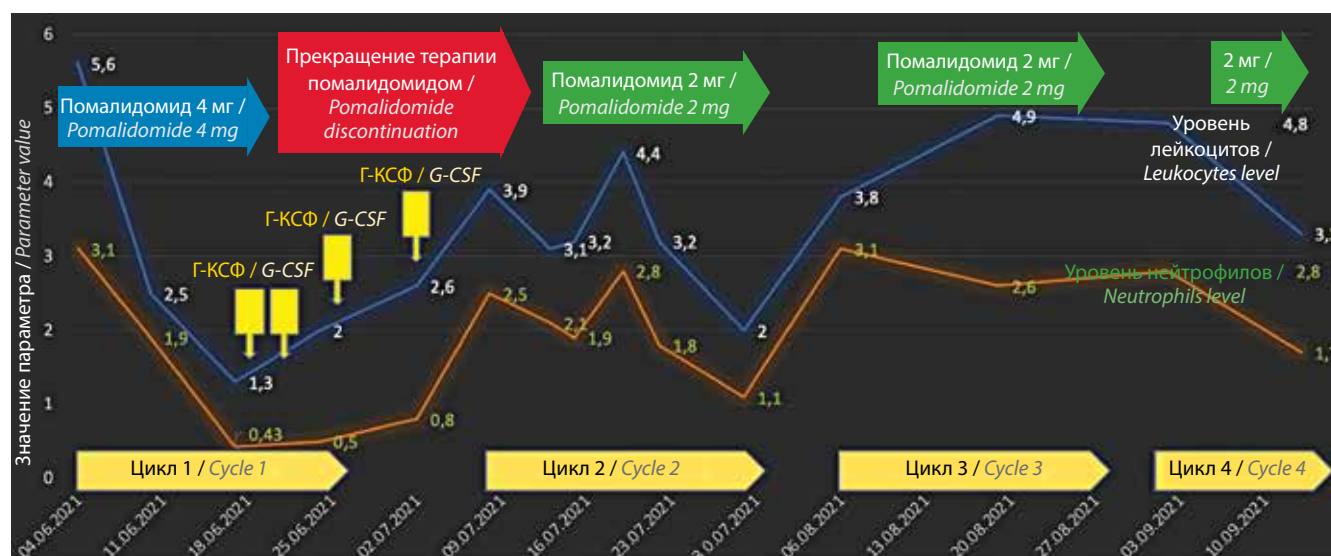
При контрольном обследовании после 3 циклов терапии DaraPd с редукцией дозы помалидомид до 2 мг/сут констатируется достижение полного ответа, отрицательного статуса минимальной остаточной болезни и по данным ПЭТ/КТ.

Благодаря возможности применения помалидомид в дозе 2 мг и достижения полного ответа проведена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток с использованием гемцитабина. Заготовлено $2,5 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ -клеток, выполнены кондиционирование (MEL200) и ауто–ТПСК. Запланированы контрольное обследование на +100-й день и проведение поддерживающей терапии помалидомидом.

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность помалидомид у больной ММ, у которой не был достигнут оптимальный ответ на терапию с использованием бортезомиба и леналидомид. С учетом неэффективности предшествующей терапии прогноз у таких пациентов при недоступности препаратов последних поколений неблагоприятный (медиана БПВ <5 мес, ОВ – 9 мес) [20].

Заключение

Пациенты с РРММ представляют собой чрезвычайно уязвимую популяцию прежде всего вследствие длительного использования различных препаратов с перекрестной токсичностью, что часто приводит к недостаточности костномозговых резервов, нарушению почечной функции и развитию периферической нейропатии. Это, в свою очередь, затрудняет выбор противомиеломных препаратов следующих генераций и может отрицательно отразиться на выживаемости.



Динамика уровня нейтрофилов и его влияние на ход терапии. Г–КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Dynamics of neutrophils level and its impact on the therapy. G-CSF – granulocyte colony stimulating factor

В то же время доступность различных форм и дозировок отдельных препаратов (например, помалидомида в дозе 2 и 4 мг) делает возможность редукции доз комфортной, позволяя успешно лавировать между наилучшей эффективностью и проявлениями токсичности.

Все возрастающее использование трех- и четырехкомпонентных режимов в рамках первичной и последующих линий терапии для пациентов с ММ позволило существенно улучшить прогноз. Используется множество разнообразных комбинаций препаратов, однако большинство пациентов с РРММ после проведения 2–3 линий терапии уже получали как минимум один IMiD, ингибитор протеасом и моноклональное антитело. Важно отметить, что применение тех или иных препаратов в предшествующих линиях терапии

не всегда отражает уже имеющуюся рефрактерность, поскольку прогрессия может развиваться и по прошествии нескольких месяцев после прекращения использования этих лекарственных средств. Комбинированные режимы терапии, включающие IMiDs в сочетании с новыми препаратами, усиливающими/модифицирующими механизмы воздействия на опухоль (в частности, селинексор, белантамаб мафодотин (беламаф), мелфалан флуфенамид (мелфуфен), венетоклакс), могут улучшить результаты лечения пациентов не только с РРММ. Результаты недавних крупных исследований, оценивающих комбинированное лечение с применением инновационных лекарственных препаратов в инициальной противомиеломной терапии и ауто-ТГСК, свидетельствуют о возможности излечения более 15 % пациентов [46, 47].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rolig C., Knop S., Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015;385(9983):2197–208. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
3. Rajkumar S., Fonseca R., Dispenzieri A. et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):897–901. DOI: 10.4065/75.9.897.
4. Richardson P., Laubach J., Munshi N., Anderson K.C. Early or delayed transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapy: does one size fit all? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):255–61. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.255.
5. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122–28. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
6. Touzeau C., Moreau P., Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(5):1039–47. DOI: 10.1038/leu.2017.60.
7. Bazarbachi A., Al Hamed R., Malard F. et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* 2019;33(10):2343–57. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.
8. Egan J., Shi C.X., Tembe W. et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012;120(5):1060–6. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405977.
9. Nooka A., Kastritis E., Dimopoulos M. et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;20:3085–99. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568923.
10. Harousseau J., Attal M., Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(15):3139–46. DOI: 10.1182/blood-2009-03-201053.
11. Chim C., Chan E. Oligoclonal reconstitution masquerading as myeloma relapse. *Ann Hematol* 2013;92(6):847–8. DOI: 10.1007/s00277-012-1624-x.
12. Tovar N., de Larrea C., Arostegui J. et al. Natural history and prognostic impact of oligoclonal humoral response in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: long-term results from a single institution. *Haematologica* 2013;98(7):1142–6. DOI: 10.3324/haematol.2013.084350.
13. Alejandro M., Madalena L., Pavlovsky M. et al. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(5):727–31. DOI: 10.1515/CCLM.2010.050.
14. Zamarin D., Giral S., Landau H. et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(5):419–4. DOI: 10.1038/bmt.2012.151.
15. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101(4):396–406. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005220.
16. Gaballa S., Saliba R., Srour S. et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol* 2016;91(10):442–7. DOI: 10.1002/ajh.24487.
17. Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(25):2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa043445.
18. Weber D., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133–42. DOI: 10.1056/NEJMoa070596.
19. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123–32. DOI: 10.1056/NEJMoa070594.
20. Kumar S., Lee J., Lahuerta J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter International Myeloma Working Group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57. DOI: 10.1038/leu.2011.196.
21. Larocca A., Mina R., Gay F. et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(6):60656–72. DOI: 10.18632/oncotarget.19269.
22. Jagannath S., Hofmeister C., Siegel D. et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): updated phase 2 results and age subgroup analysis. *Blood* 2012;120(21):450. DOI: 10.1182/blood.V120.21.450.450.
23. Miguel J., Weisel K., Moreau P. 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.
24. Dimopoulos M., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(4):497–503.
DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872.
 25. Richardson P., Oriol A., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):781–94.
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
 26. Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 2021;35(6):1722–31.
DOI: 10.1038/s41375-020-01021-3.
 27. Voorhees P., Suman V., Tuchman S.A. et al. A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202). *Am J Hematol* 2021;96(12):1595–603.
DOI: 10.1002/ajh.26361.
 28. Becnel M., Horowitz S., Thomas S., Iyer S.P. Descriptive analysis of isatuximab use following prior daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020;136(Suppl 1):20–1. DOI:10.1182/blood-2020-140526
 29. Chari A., Suvannasankha A., Fay J. 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.
 30. Siegel D.S., Schiller G.J., Samaras C. et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia* 2020;34(12):3286–97.
DOI: 10.1038/s41375-020-0813-1.
 31. Dimopoulos M., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12.
DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
 32. Attal M., Richardson P., Rajkumar S. 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, multicenter, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107.
DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
 33. Dimopoulos M., Dytfeld D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22.
DOI: 10.1056/NEJMoa1805762.
 34. Hose D., Schreder M., Hefner J. et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(1):205–12.
DOI: 10.1007/s00432-020-03323-6.
 35. Bergantim R., Bastos J., Soares M. et al. Aggressive central nervous system relapse after autologous stem cell transplant in multiple myeloma: case reports and literature review. *Case Rep Hematol* 2020;2020:8563098.
DOI: 10.1155/2020/8563098.
 36. Jurczynski A., Grzasko N., Gozzetti A. et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol* 2016;91(1):575–80.
DOI: 10.1002/ajh.24351.
 37. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016;127(8):971–6.
DOI: 10.1182/blood-2015-07-635383.
 38. Short K., Rajkumar S., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906–8.
DOI: 10.1038/leu.2011.29.
 39. Chen C., Masih-Khan E., Jiang H. et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162(4):483–8.
DOI: 10.1111/bjh.12414.
 40. Dimopoulos M., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57.
DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
 41. Offidani M., Corvatta L. Renal failure in multiple myeloma: something new on the horizon. *Br J Haematol* 2017;176(6):845–46.
DOI: 10.1111/bjh.14548.
 42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата помалидомид. [Instructions for the medical use of pomalidomide drug. (In Russ.)].
 43. Maciocia N., Melville A., Cheesman S. et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics. A multicentre UK experience. *Br J Haematol* 2017;176(6):908–17.
DOI: 10.1111/bjh.14547.
 44. Dimopoulos M., Weisel K., Song K. et al. Cytogenetics and long-term survival of pomalidomide and low-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2015;100(10):1327–33.
DOI: 10.3324/haematol.2014.117077.
 45. Ludwig H., Delforge M., Facon T. et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018;32(7):1542–60.
DOI: 10.1038/leu.2017.353.
 46. Usmani S., Hoering A., Cavo M. et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma – an IMWG Research Project. *Blood Cancer J* 2018;8(12):123.
DOI: 10.1038/s41408-018-0155-7.
 47. Joseph N., Kaufman J., Dhodapkar M. et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1928–37.
DOI: 10.1200/JCO.19.02515.

Вклад авторов

С.В. Волошин: разработка дизайна исследования, организация проведения исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
С.Ю. Линников: сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, предоставление материалов для исследования;
А.Д. Гарифуллин: предоставление материалов для исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
А.А. Кузьева, А.Ю. Кувшинов: предоставление материалов для исследования;
А.В. Шмидт: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, предоставление материалов для исследования;
А.Н. Богданов: научное редактирование, разработка дизайна исследования;
М.А. Михалева: предоставление материалов для исследования, перевод на английский язык;
И.С. Мартынкевич, М.Н. Зенина: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
С.В. Сидоркевич: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

S.V. Voloshin: research design development, research organization, data analysis and interpretation, scientific editing;
S.Yu. Linnikov: data collection and analysis, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, providing research materials;
A.D. Garifullin: providing research materials, data analysis and interpretation, article writing;
A.A. Kuzyaeva, A.Yu. Kuvshinov: providing research materials;
A.V. Shmidt: review of publications on the article topic, article writing, providing research materials;
A.N. Bogdanov: scientific editing, research design development;
M.A. Mikhileva: providing research materials, English translation;
I.S. Martynkevich, M.N. Zenina: review of publications on the article topic, scientific editing;
S.V. Sidorkevich: review of publications on the article topic, scientific editing, and article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>
А.Ю. Кувшинов / A.Yu. Kuvshinov: <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>
М.А. Михалева / M.A. Mikhileva: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>

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 «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

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 Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

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



Дифференцированный подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с учетом статуса *c-MYC* и *BCL2*

Р.К. Каракулов, Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова, С.Т. Габбасова, Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Н.А. Кемельбеков

АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; Республика Казахстан, А05А2В4 Алма-Ата, проспект Абая, 91

Контакты: Сауле Телембаевна Габбасова saule_gabbasova@mail.ru

Введение. Результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с обнаружением протоонкогена *c-MYC* и белка *BCL2* по схеме CHOP-21 ± R остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость интенсификации режима терапии. Ввиду того что большинство авторов объединяют для анализа DH (double hit) лимфомы и DE (double expressor) лимфомы, эти данные не позволяют сформировать точное представление о самостоятельном значении феномена активированного транскрипционного фактора *c-MYC* и белка *BCL2* у больных ДВККЛ и результатах лечения именно в этой группе. Некоторые исследователи считают, что наличие aberrации гена *c-MYC* и экспрессия белка *BCL2* ассоциированы с отрицательными клиническими характеристиками. Тем не менее клинические особенности этой подгруппы ДВККЛ остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости aberrаций гена *c-MYC*, экспрессию *BCL2* у больных ДВККЛ и оценить эффективность применения интенсивного режима полихимиотерапии R + Hyper-CVAD в этой группе пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы данные 80 пациентов в возрасте 18–65 лет с впервые установленным диагнозом ДВККЛ за период с 2018 по 2020 г. Диагноз установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Стадии опухолевого процесса (II–IV) оценивали по классификации Ann Arbor. Соматический статус больного – по шкале ECOG с суммой баллов не более 3. Для выявления aberrаций гена *c-MYC* в ткани опухоли проводили флуоресцентную *in situ* гибридизацию, для определения экспрессии белка *BCL2* и пролиферативного индекса Ki-67 – иммуногистохимическое исследование.

Пациенты с выявленными aberrациями гена *c-MYC* получали лечение, включавшее 8 циклов полихимиотерапии по схеме R + Hyper-CVAD и высокодозную химиотерапию по схеме BFR с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Пациенты с ДВККЛ, у которых aberrация гена *c-MYC* не определялась, были отнесены к группе промежуточной и низкой степени злокачественности. Им назначен режим полихимиотерапии по схеме R-CHOP-21 (до 8 курсов).

Результаты и заключение. Впервые в Казахстане нами изучены частота встречаемости aberrаций протоонкогена *c-MYC*, экспрессия белка *BCL2* и пролиферативная активность (Ki-67) у больных ДВККЛ, что позволило определить группы высокоагрессивного опухолевого потенциала и промежуточной, низкой степеней злокачественности, применить персонализированные программы полихимиотерапии и оценить непосредственную эффективность лечения. Подобный подход позволил повысить эффективность лечения в группе пациентов с высокоагрессивными вариантами ДВККЛ и достичь сопоставимых результатов с терапией у пациентов группы более благоприятного прогноза.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, *c-MYC*, *BCL2*, иммуногистохимическое исследование, флуоресцентная *in situ* гибридизация, полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бессобытийная выживаемость

Для цитирования: Каракулов Р.К., Кайдарова Д.Р., Душимова З.Д. и др. Дифференцированный подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с учетом статуса *c-MYC* и *BCL2*. Онкогематология 2022;17(1):37–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-37-42.

Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to *c-MYC* and *BCL2* status

R.K. Karakulov, D.R. Kaydarova, Z.D. Dushimova, S.T. Gabbasova, G.A. Sagindykov, B.A. Nasipov, A.S. Dzhasyltaeva, N.A. Kemelbekov

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Alma-Ata A05A2B4, Republic of Kazakhstan

Contacts: Saule Telembaevna Gabbasova saule_gabbasova@mail.ru

Background. The treatment results of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with *c-MYC* proto-oncogene and BCL2 protein positivity according to the CHOP-21 ± R scheme remain unsatisfactory, which dictates the need to intensify the therapy regimen. Due to the fact that most authors combine DH (double hit) lymphomas and DE (double expressor) lymphomas for analysis, these data do not allow forming an accurate idea of the independent significance of the phenomenon of activated transcription factor *c-MYC* and BCL2 protein in patients with DLBCL and the results of treatment specifically in this group. Some researchers believe that the presence of *c-MYC* gene aberration and BCL2 protein expression are associated with negative clinical characteristics. Nevertheless, the clinical features of this subgroup of DLBCL remain poorly understood.

The objective of the study was to analyze the incidence of *c-MYC* gene aberrations, BCL2 expression in DLBCL patients and to evaluate the effectiveness of intensive R + Hyper-CVAD chemotherapy regimen in this group of patients.

Materials and methods. We analyzed the data of 80 patients aged 18–65 years with a newly diagnosed DLBCL for the period from 2018 to 2020. The diagnosis was established by histological and immunohistochemical examination. The tumor stages (II–IV) were assessed according to the Ann Arbor classification; the patient's somatic status – according to the ECOG scale with a total of no more than 3 points. To detect *c-MYC* gene aberrations in the tumor tissue, fluorescent *in situ* hybridization was performed; to determine the BCL2 protein expression and Ki-67 proliferative index – an immunohistochemical study was performed.

Patients with identified *c-MYC* gene aberrations received treatment, which included 8 courses of polychemotherapy according to the R + Hyper-CVAD scheme and high-dose chemotherapy according to the BFR scheme with autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Patients with DLBCL, in whom *c-MYC* gene aberration was not detected, were assigned to the group of intermediate and low malignancy. They received a polychemotherapy regimen according to the R-CHOP-21 scheme (up to 8 courses).

Results and conclusion. For the first time in Kazakhstan, we studied the incidence of *c-MYC* proto-oncogene aberrations, BCL2 protein expression and proliferative activity (Ki-67) in DLBCL patients, which made it possible to identify groups of highly aggressive tumor and intermediate, low malignancy, apply personalized polychemotherapy programs and evaluate the immediate treatment efficacy. This approach made it possible to increase treatment effectiveness in the group of patients with highly aggressive DLBCL and to achieve comparable results with therapy in patients with a more favorable prognosis.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, *c-MYC*, BCL2, immunohistochemistry, fluorescent *in situ* hybridization, polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, event-free survival

For citation: Karakulov R.K., Kaydarova D.R., Dushimova Z.D. et al. Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to *c-MYC* and BCL2 status. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-37-42.

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — злокачественный лимфопролиферативный процесс, при котором наблюдается диффузный рост опухолевых клеток с инфильтрацией лимфатических узлов и/или нелимфатических органов и тканей крупными лимфоидными зрелыми В-клетками. Для ДВККЛ характерно агрессивное клиническое течение со склонностью к быстрому росту и раннему прогрессированию, а также с высокой чувствительностью к химиотерапии [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016) выделяют следующие варианты ДВККЛ:

- ДВККЛ, неспецифицированная;
- ДВККЛ, неспецифицированная, ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ);
- ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- богатая Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома;
- первичная ДВККЛ центральной нервной системы;
- первичная кожная ДВККЛ с поражением нижних конечностей;
- ВЭБ-позитивная ДВККЛ, неуточненная;

- ВЭБ-позитивная ДВККЛ, кожно-слизистая язва;
- первичная медиастинальная (тимическая) ДВККЛ;
- лимфоматозный гранулематоз;
- внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома;
- В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с киназой анапластической лимфомы (ALK);
- первичная лимфома серозных полостей;
- ДВККЛ, неспецифицированная, ассоциированная с вирусом герпеса человека 8-го типа.

Современную дифференциальную диагностику ДВККЛ следует проводить со следующими лимфопролиферативными заболеваниями:

- высокоагрессивной В-клеточной лимфомой с перестройками *c-MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*;
- высокоагрессивной В-клеточной лимфомой, неспецифицированной;
- В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина.

Гены *c-MYC*, *BCL6* и *BCL2* являются ключевыми регуляторами развития В-лимфоцитов на уровне герминальной (фолликулярной) дифференцировки. Не исключено, что определение аномалий генов *c-MYC*, *BCL6* и *BCL2*, а также количественных параметров

экспрессии кодируемых ими белков позволит с высокой вероятностью выделять группы риска для подбора режимов терапии [4, 5]. При ДВККЛ перестройка гена *c-MYC* встречается приблизительно в 5–14 % случаев [1, 6]. Как было показано, реаранжировка гена *c-MYC* обуславливает агрессивное течение заболевания и меньшую выживаемость больных ДВККЛ. В большинстве случаев ДВККЛ с перестройкой *c-MYC* манифестирует экстранодальными поражениями, поздней стадией заболевания (III–IV стадиями по классификации Ann Arbor). Опухолевые клетки характеризуются высоким пролиферативным индексом Ki-67 (>80 %). Больные имеют низкую общую выживаемость (ОВ), худший ответ на терапию по схеме R-CHOP по сравнению со случаями без перестройки *c-MYC*. ДВККЛ из активированных В-клеток (тип ABC) сопровождается транслокацией с вовлечением гена *BCL6*, а в части случаев — инактивацией *p53*. В исследованиях S. Ну и соавт. показано, что при обнаружении aberrаций гена *c-MYC* и белка *BCL2* у больных ДВККЛ прогноз существенно хуже, чем в случаях без указанных иммуногенетических аномалий [7].

Т.М. Green и соавт. в исследовании с участием 193 больных ДВККЛ показали, что коэкспрессия *c-MYC/BCL2* коррелировала с неблагоприятным прогнозом заболевания при применении режима R-CHOP, тогда как при использовании интенсивных режимов терапии ОВ больных была существенно выше: 3-летняя ОВ 43 % против 86 %; выживаемость без прогрессирования 39 % против 75 % [8]. В группе с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* 54 % пациентов имели генетические аномалии соответствующих генов согласно результатам флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Прогностический эффект коэкспрессии *c-MYC/BCL2* был статистически значимым при учете других факторов (например, Международного прогностического индекса (IPI), принадлежности к типу GCB/ABC, присутствия перестроек *c-MYC/BCL2*) [1, 6].

Большинство опубликованных данных характеризует группу больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* как плохо поддающуюся стандартному лечению по схеме R-CHOP-21 в связи с первичной резистентностью опухоли (прогрессирование заболевания или рецидив). Тем не менее клинические особенности ДВККЛ, сопровождающейся коэкспрессией *c-MYC/BCL2*, остаются недостаточно изученными. Некоторые исследователи считают, что коэкспрессия *c-MYC/BCL2* ассоциирована с отрицательными клиническими характеристиками лимфомы [9].

K.J. Savage и соавт. показали, что у больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* достоверно выше риск развития рецидивов с поражением центральной нервной системы при лечении по схеме R-CHOP-21, чем у больных без коэкспрессии. Так, риск развития рецидива с поражением центральной нервной системы в течение 2 лет составил 9,4 % у больных с DE (double expressor) ДВККЛ по сравнению с 2,4 % без DE ДВККЛ ($p = 0,001$) [10].

Результаты лечения больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* по схеме CHOP-21 $\pm$ R остаются неудовлетворительными. Возможно, применение интенсивных режимов полихимиотерапии (ПХТ) с включением анти-CD20-моноклонального антитела ритуксимаба (R + Hyper-CVAD) позволит увеличить выживаемость больных с данным неблагоприятным вариантом ДВККЛ.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости aberrаций протоонкогена *c-MYC* и экспрессию *BCL2* у больных ДВККЛ, а также определить эффективность интенсивного режима терапии R + Hyper-CVAD в этой группе пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов с диагнозом ДВККЛ, подтвержденным гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Методом FISH определялась aberrация *c-MYC*, иммуногистохимически проводился анализ экспрессии белка *BCL2* и пролиферативного индекса Ki-67. У больных зафиксированы II–IV стадии заболевания по классификации Ann Arbor и сумма баллов не более 3 по шкале ECOG.

Пациентам с aberrацией гена *c-MYC* проводили 8 курсов терапии R + Hyper-CVAD с последующей высокодозной химиотерапией по протоколу BFR и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При отсутствии aberrаций *c-MYC* применяли схему R-CHOP-21.

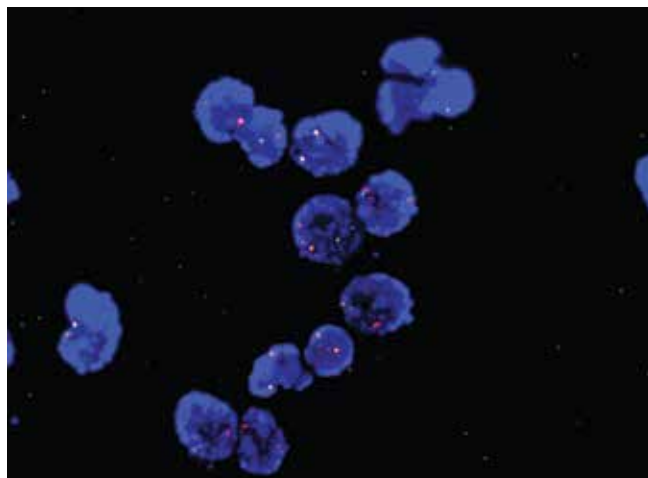
Оценка эффективности терапии включала клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, β_2 -микроглобулина, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию.

Основные конечные точки исследования включали ОВ, бессобытийную выживаемость (БСВ), частоту достижения полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР).

Вторичные конечные точки оценивались после окончания 4-го и 8-го курсов терапии и включали размер и степень регрессии первичной опухоли по данным лучевых методов исследования (компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки, магнитно-резонансной томографии органов малого таза), а также результаты ультразвукового исследования периферических и забрюшинных лимфатических узлов, общего анализа крови, биохимического анализа крови (уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы).

Результаты

С 2018 по 2020 г. в исследование были включены 80 пациентов (34 (42,5 %) мужчины и 46 (57,5 %) женщин) с впервые установленным диагнозом ДВККЛ.



Исследование флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на наличие aberrаций *c-MYC* у пациента О. 1952 года рождения. Установлен диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, *c-MYC*-положительная. *Fluorescent in situ hybridization (FISH) for the presence of c-MYC aberrations in patient O. born in 1952. Diagnosis: diffuse large B-cell lymphoma, c-MYC-positive*

Диагностику и лечение проводили в Центре гематологии и трансплантации костного мозга Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии. Средний возраст больных составил 42 (27–58) года.

Согласно классификации Ann Arbor II стадия заболевания установлена у 21 (26,3 %), III стадия — у 46 (57,4 %), IV — у 13 (16,3 %) пациентов.

Во всех случаях диагноз ДВККЛ был подтвержден морфологически и иммунологически.

По данным молекулярно-генетического исследования у 9 (11,25 %) из 80 пациентов в ткани опухоли выявлена перестройка в гене *c-MYC* (см. рисунок), а также иммуногистохимически обнаружен белок BCL2. У всех 9 больных уровень Ki-67 был высоким и варьировал от 70 до 90 % (в среднем $83,0 \pm 4,6$ %). Эти пациенты получили лечение по схеме R + Нурег-CVAD с последующим проведением ауто-ТГСК.

У 71 (88,7 %) из 80 пациентов ген *c-MYC* не обнаружен, эти больные были отнесены к группе промежуточной и низкой степени злокачественности. У 37 (46,25 %) из 71 пациента по данным иммуногистохимического исследования выявлен белок BCL2, пролиферативная активность по маркеру Ki-67 составила 60–76 %.

В 34 (42,5 %) случаях белок BCL2 не определялся, показатели Ki-67 у этих больных колебались в пределах 35–57 % (см. таблицу).

У 6 (66,7 %) из 9 больных ДВККЛ с aberrациями *c-MYC* к окончанию 8-го курса ПХТ по схеме R + Нурег-CVAD была констатирована ПР. У остальных 3 (33,3 %) зарегистрирована ЧР, а именно уменьшение размера опухоли по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии на 75–80 % от первичного размера. Всем пациентам проведена ауто-ТГСК с применением режима кондиционирования BFR. Через 3 мес после ауто-ТГСК у всех 9 паци-

ентов установлен отрицательный статус заболевания по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Показатели пролиферативного индекса Ki-67 и белка BCL2 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Ki-67 proliferative index and protein BCL2 in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Пороговое значение Ki-67, % Threshold value of Ki-67, %	Экспрессия белка BCL2 BCL2 protein expression
70–100 (высокое) 70–100 (high)	Положительная Positive
60–76 (среднее) 60–76 (intermediate)	Положительная Positive
35–57 (низкое) 35–57 (low)	Отрицательная Negative

Нежелательные явления на фоне ПХТ проявились в виде глубокой цитопении, фебрильной нейтропении и эметического синдрома, которые были контролируемые и купировались сопроводительной терапией.

На момент окончания исследования 8 (88,9 %) из 9 пациентов сохраняют ПР по данным позитронно-эмиссионной томографии, 1 (11,1 %) больной умер в результате инкурабельного рецидива заболевания с поражением центральной нервной системы через 9 мес после ауто-ТГСК. Таким образом, ОВ составила 88,9 %. Медиана БСВ на момент завершения исследования — 28,3 мес.

В группе больных ($n = 71$) без aberrаций гена *c-MYC* с экспрессией белка BCL2 и высоким уровнем Ki-67 терапию проводили по схеме R-CHOP-21 (8 курсов), ПР получена у 26 (70,3 %) больных, ЧР — у 11 (29,7 %), прогрессирование заболевания отмечено в 3 (8,1 %) случаях. Ранний рецидив (в течение 8–14 мес после завершения терапии) констатирован у 3 (8,1 %) больных. Пациенты с прогрессированием и рецидивами заболевания получили терапию 2-й линии. Летальных исходов в данной группе не зафиксировано. ОВ составила 100 %, медиана БСВ — 26,9 мес.

В группе больных ($n = 34$) без aberrаций гена *c-MYC* с низким уровнем Ki-67 и отсутствием экспрессии BCL2 в качестве терапии 1-й линии было проведено 8 курсов ПХТ по схеме R-CHOP-21. ПР получена у 29 (85,3 %) пациентов, ЧР — у 8 (14,7 %). Случаев рефрактерного течения ДВККЛ не выявлено. Рецидив заболевания зафиксирован у 2 (5,9 %) пациентов через 10 и 12 мес от начала лечения соответственно, в связи с чем им назначена 2-я линия терапии. В настоящий момент все пациенты живы. ОВ в данной группе пациентов составила 100 %, медиана БСВ — 28,6 мес.

Эффективность иммунохимиотерапии с включением ритуксимаба при лечении пациентов с ДВККЛ, характеризующейся отсутствием генетических и иммунохимических маркеров неблагоприятного прогноза,

была выше, чем у пациентов с наличием этих признаков.

Заключение

Полученные данные позволили установить прямую зависимость эффективности лечения больных ДВККЛ как локальных, так и генерализованных стадий от иммуногенетических особенностей опухолевого субстрата — аберрации *c-MYC* и экспрессии белка *BCL2*. В зависимости от выявления гена *c-MYC* и белка *BCL2* в опухоли больные были разделены на группы с неблагоприятным и промежуточным/благоприятным прогнозом.

В 9 (11,25 %) из 80 случаев ДВККЛ выявлены аберрация гена *c-MYC* и экспрессия белка *BCL2*, эти пациенты были отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Терапию в данной группе пациентов проводили по схеме R + Нурер-CVAD (8 курсов) с последующей ауто-ТГСК. Частота ПР составила 66,7 %, а после ауто-ТГСК — 100 %. ОВ — 88,9 %, медиана БСВ — 28,3 мес. Результаты, полученные при лечении больных этой группы, сопоставимы с таковыми при терапии пациентов групп более благоприятного прогноза (без аберраций гена *c-MYC*).

Пациентам группы промежуточного прогноза с экспрессией белка *BCL2* и высоким уровнем Ki-67,

но без аберрации гена *c-MYC* проведено 8 курсов по схеме R-CHOP-21. Это позволило достичь ПР у 70,3 % пациентов, ЧР — у 29,7 %. Прогрессирование заболевания зафиксировано в 8,1 % наблюдений, рецидив — в 8,1 %. На момент окончания исследования все пациенты живы (ОВ — 100 %), медиана БСВ — 26,9 мес.

У пациентов группы наиболее благоприятного прогноза без аберраций гена *c-MYC* с низким уровнем Ki-67 и отсутствием экспрессии *BCL2* была достигнута ПР в 85,3 % наблюдений, ЧР — в 14,7 %. Рецидив заболевания зарегистрирован у 2 (5,9 %) больных. ОВ составила 100 %, медиана БСВ — 28,6 мес.

Проведение риск-адаптированной терапии ДВККЛ с учетом реаранжировок протоонкогена *c-MYC*, экспрессии *BCL2* и пролиферативной активности является оправданным и позволяет увеличить выживаемость в прогностически неблагоприятной группе больных.

Таким образом, персонифицированный подход с использованием молекулярно-генетического, иммуногистохимического методов диагностики и применением интенсивных режимов ПХТ позволяет повысить эффективность лечения в группе пациентов с ДВККЛ и достичь сопоставимых результатов с терапией у пациентов группы благоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мисюрина А.Е., Мисюрин В.А., Барях Е.А. и др. Роль экспрессии генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология 2014;7(4):512–21. [Misyurina A.E., Misyurin V.A., Baryakh E.A. et al. Role of *c-MYC*, *BCL2*, and *BCL6* expression in pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncogematology 2014;7(4):512–21. (In Russ.)].
2. Montes-Moreno S., Martinez N., Sanchez-Espirdion B. et al. miRNA expression in diffuse large B-cells lymphoma treated with chemo-immunotherapy. Blood 2011;118(4):1034–40. DOI: 10.1182/blood-2010-11-321554.
3. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей. Онкогематология 2021;16(2):21–7. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):21–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.
4. Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и взрослых (обзор литературы). Современная онкология 2015;17(3):30–41. [Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma in children and adults (review of literature). Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2015;17(3):30–41. (In Russ.)].
5. Левашов А.С., Ковригина А.М., Валиев Т.Т. и др. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: результаты НИИ детской онкологии и гематологии, международный опыт. Современная онкология 2015;17(4):34–44. [Levashov A.S., Kovrigina A.M., Valiev T.T. et al. Current possibilities in diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma in children and adolescents: results of Pediatric Hematology and Oncology Research Institute of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, international experience. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2015;17(4):34–44. (In Russ.)].
6. Johnson N.A., Slack G.W., Savage K.J. et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30(28):3452–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
7. Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. MYC/BCL2 netonette co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013;121(20):4021–31. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
8. Green T.M., Nielsen O., de Stricker K. et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2012;36(4):612–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318244e2ba.
9. Кравченко С.К., Мисюрин А.В., Обухова Т.Н. и др. Экспрессия белков MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология 2015;8(1):44–53. [Misyurina A.E.,

Kovrigina A.M., Baryakh E.A. et al. MYC and BCL2 protein expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical

Oncogematology 2015;8(1):44–53. (In Russ.)).
10. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S. et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis

in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114(17):3533–7. DOI: 10.1182/blood-2009-05-220095.

Вклад авторов

Р.К. Каракулов : организация исследования, написание и оформление статьи;
Д.Р. Кайдарова: организация научного исследования, вопросы финансирования;
З.Д. Душимова: организация научного исследования;
С.Т. Габбасова: организация исследования, оформление статьи;
Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Н.А. Кемельбеков: помощь в проведении исследования.

Authors' contributions

R.K. Karakulov : study organization, article writing;
D.R. Kaydarova: scientific study organization, financing issues;
Z.D. Dushimova: scientific study organization;
S.T. Gabbasova: study organization, article writing;
G.A. Sagindykov, B.A. Nasipov, A.S. Dzhazyltaeva, N.A. Kemelbekov: research assistance.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.К. Каракулов / R.K. Karakulov: <https://orcid.org/0000-0003-0964-5131>
Д.Р. Кайдарова / D.R. Kaydarova: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>
З.Д. Душимова / Z.D. Dushimova: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>
С.Т. Габбасова / S.T. Gabbasova: <https://orcid.org/0000-0003-0931-4113>
Г.А. Сагиндыков / G.A. Sagindykov: <https://orcid.org/0000-0001-9554-8244>
Б.А. Насипов / B.A. Nasipov: <https://orcid.org/0000-0002-0300-6446>
А.С. Джазылтаева / A.S. Dzhazyltaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9125>
Н.А. Кемельбеков / N.A. Kemelbekov: <https://orcid.org/0000-0003-2654-6725>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Financing. The study was supported by a grant from the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локально-этическим комитетом АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Протокол № 06/17 от 21.09.2017.

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 Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology. Protocol No. 06/17 dated 21.09.2017.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52



Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (интервью)

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 semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В. Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Онкогематология 2022;17(1):43–52. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52.

Advances and perspective of the immunotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma (interview)

S. V. Semochkin

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd 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 semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin S.V. Advances and perspective of the immunotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):43–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52.

Глубокоуважаемый Сергей Вячеславович, позвольте поблагодарить Вас за возможность обсудить некоторые вопросы, касающиеся иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (РРММ). За последнее десятилетие фармакотерапия множественной миеломы (ММ) прошла новый эволюционный этап, приближающий нас к излечению этого тяжелого заболевания. Решающее значение при выборе терапии рецидивов ММ имеют особенности предшествующего лечения, степень агрессивности рецидива, наличие сопутствующих заболеваний, мнение пациента и, конечно, обеспеченность отдельными медицинскими опциями. В настоящее время нам доступны несколько ингибиторов протеасомы, иммуномодуляторов и моноклональных терапевтических антител. При этом именно с иммунотерапией мы связываем дальнейшие перспективы лечения ММ. Комбинация нескольких препаратов с моноклональными антителами повышает вероятность достижения глубокого противоопухолевого ответа и пролонгирует общую выживаемость (ОВ). Применение многокомпонентных схем сопряжено с большей токсичностью, которую необходимо уметь предупреждать и контроли-

ровать. Постоянно увеличивающийся спектр новых возможностей усложняет выбор оптимального режима лечения конкретного пациента. Не совсем очевидна наилучшая последовательность смены отдельных схем и препаратов по мере развития заболевания: от впервые диагностированного до полностью рефрактерного. Этим проблемам я предлагаю посвятить нашу беседу.

Для начала давайте обсудим текущее состояние вопроса лечения РРММ. Каким Вы видите терапевтический профиль пациентов с ММ в нашей стране?

Глубокоуважаемая Первин Айдыновна, в первую очередь разрешите поблагодарить Вас за возможность со страниц одного из авторитетнейших российских журналов пообщаться с профессиональным гематологическим сообществом нашей страны.

С началом широкого применения первых двух, по сути, революционных препаратов, бортезомида и леналидомида, в 2000-х годах произошло качественное улучшение показателей ОВ пациентов с ММ. Состояние проблемы лечения ММ в России в целом неоднократно представляла профессор Л.П. Менделеева. По результатам проспективного наблюдательного

исследования НМИЦ гематологии, включившего данные более чем 3 тыс. первичных пациентов из половины регионов нашей страны, в основном в 1-й линии в 2015–2018 гг. получали бортезомиб-содержащие комбинации (92 % больных), во 2-й линии – схемы с леналидомидом (70 %). Количество выполняемых аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток по-прежнему невелико и покрывает менее 20 % потребностей пациентов, подходящих для реализации этой опции [1]. В период 2006–2016 гг. 5-летняя ОВ в отдельных регионах России составляла около 47–54 %. К сожалению, пока нет доступных популяционных данных, показывающих, как сказалось на ОВ включение в 2019 г. даратумумаба в перечень препаратов для лечения заболеваний, которые относятся к высокочувствительным нозологиям (ВЗН). Доля пациентов, получающих анти-CD38-моноклональные антитела, очевидно, растет. Если некоторое время назад мы большое внимание уделяли обсуждению вопроса двойной рефрактерности – ситуации, при которой новые антитела оказались очень эффективны [2], то на повестке дня встал уже проблема рефрактерности к 3 классам препаратов – одновременной устойчивости к иммуномодуляторам, ингибиторам протеасомы и анти-CD38-моноклональным антителам. В подобной ситуации медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышает 3–4 мес, и простого решения этой проблемы пока нет [3].

В прошлом году противоопухолевый иммуномодулятор 3-го поколения — помалидомид — был одобрен для включения в программу 14 ВЗН для лечения ММ. Помимо оригинального препарата Имновид (Celgene, BMS), на рынке присутствует 2 отечественных дженерика: Помалидомид-ТЛ (Р-Фарм) и Иманганг (Рафарма). В связи с расширением доступа к препарату мне представляется важным напомнить коллегам особенности его применения. Мой первый вопрос касается показаний к назначению. Для какой целевой категории пациентов с ММ предназначен помалидомид?

Помалидомид был зарегистрирован в России еще в 2013 г. для лечения взрослых пациентов, которые получили по крайней мере 2 курса терапии, включавших леналидомид и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование непосредственно на фоне последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. Таким образом, речь идет о пациентах с той самой двойной рефрактерностью. В общем, показания такие же, как у даратумумаба в монорежиме. Действие помалидомида проявляется у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, но не наоборот [4].

Помалидомид назначают в стартовой дозе 4 мг внутрь с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла в комбинации с дексаметазоном в дозе 40 мг 1 раз в неделю (схема 1–21/28) [5]. Пациентам старше 75 лет доза дексаметазона должна быть снижена до 20 мг в неделю. В зависимости от выраженности цитопений

в процессе терапии возможна редукция дозы помалидомида. Коррекция дозы помалидомида не требуется при любой степени тяжести миеломной нефропатии, поскольку он метаболизируется преимущественно внепочечным путем. Однако во время гемодиализа концентрация помалидомида в крови снижается на 30–40 %, в связи с чем препарат принимают после процедуры.

С какими нежелательными явлениями чаще всего приходится сталкиваться в процессе лечения? Есть ли потребность в снижении стартовой дозы помалидомида у ослабленных пациентов или в случае значимых коморбидностей?

Самыми частыми побочными эффектами, которые наблюдаются при назначении помалидомида, являются миелосупрессия и инфекционные осложнения, в первую очередь пневмонии. Профилактика тромбоцитарических осложнений такая же, как при назначении леналидомида (ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины), риск тромбозов при профилактике не превышает 2–3 %.

Нейтропения. Перед началом терапии абсолютное число нейтрофилов должно быть $>1,0 \times 10^9/\text{л}$. В течение первых 2 мес общий анализ крови рекомендуется выполнять каждые 1–2 нед, далее — ежемесячно. У большинства больных нейтропения возникает уже в процессе проведения 1-го цикла терапии. При снижении абсолютного числа нейтрофилов до $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ следует добавить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), например, 3 дня вводить филграстим в дозе 5 мкг/кг. В последующих циклах Г-КСФ назначают с 22-го по 24-й день каждого 28-дневного цикла. В случае фебрильной нейтропении и других значимых инфекций терапию помалидомидом временно прекращают. После восстановления абсолютного числа нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ее возобновляют с редукцией дозы помалидомида на 1 мг от предыдущей.

Тромбоцитопения. Перед началом терапии число тромбоцитов должно быть $>75 \times 10^9/\text{л}$ или $>30 \times 10^9/\text{л}$ в случае, если плазматические клетки составляют $>50\%$ ядродержащих клеток костного мозга. При количестве тромбоцитов ниже пороговых значений применение помалидомида также возможно, если реально проводить адекватную заместительную терапию тромбоконцентратом. Прием помалидомида следует прекратить при снижении числа тромбоцитов $<25 \times 10^9/\text{л}$. При восстановлении числа тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ лечение возобновляют в дозе на 1 мг меньше предыдущей. Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения помалидомид производится в виде капсул по 4 и 2 мг для приема внутрь. Соответственно, в России есть возможность перехода с дозы 4 мг/сут на сниженную – 2 мг/сут (рис. 1).

Инфекционные осложнения. Всем пациентам рекомендована вакцинация против пневмококковой

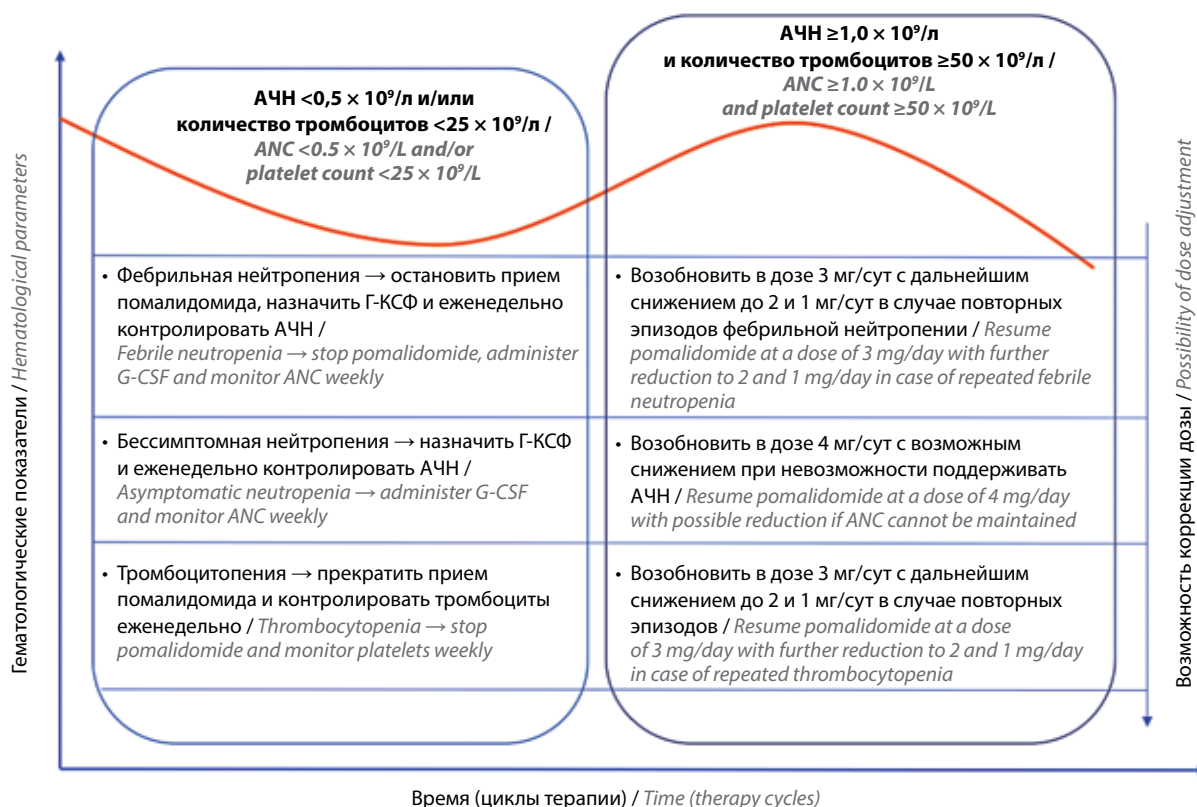


Рис. 1. Алгоритм коррекции дозы помалидомида. АЧН — абсолютное число нейтрофилов; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Fig. 1. Algorithm for adjusting the pomalidomide dose. ANC — absolute neutrophil count; G-CSF — granulocyte colony stimulating factor

инфекции, новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ежегодно против гриппа [6]. В первые 3 мес приема помалидомида показана профилактика инфекций с помощью антибактериальных препаратов. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений прием оральных антибактериальных препаратов возможен на протяжении всего периода лечения. Рекомендовано применение сульфаметоксазола/триметоприма, амоксициллина или фторхинолонов (норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). При назначении строгих ингибиторов CYP1A2, таких как ципрофлоксацин и эноксацин, необходимо снижение дозы помалидомида на 50 %, т.е. до 2 мг/сут. При развитии инфекционных осложнений терапию помалидомидом следует прекратить до стабилизации состояния пациента. Важными в профилактике инфекционных осложнений являются тщательный мониторинг количества нейтрофилов, применение при необходимости Г-КСФ и своевременная коррекция дозы помалидомида. При этом следует помнить, что большинство случаев пневмоний возникает вне периодов нейтропении [7].

В качестве стартовой дозы помалидомида в большинстве случаев следует придерживаться 4 мг/сут. В случае, если исходная цитопения обусловлена массивной инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками (>50 %), важно максимально быстро снизить опухолевую нагрузку, что даст возможность

восстановить гемопоэз, поэтому выгодно использовать полную дозу. Если же цитопения связана с истощением резервов костномозгового кроветворения в результате проведения большого количества линий химиотерапии, вопрос остается открытым. Нельзя дать четких рекомендаций. По данным исследований II фазы, противоопухолевая активность помалидомида проявляется при дозе 2 мг/сут, а максимально переносимой считается доза 4 мг/сут. Миелотоксичность помалидомида в целом выше, чем леналидомида. Доза помалидомида 4 мг, естественно, агрессивнее 3 и 2 мг.

В 1-м исследовании II фазы ($n = 60$) помалидомид назначали в дозе 2 мг/сут с дексаметазоном (схема 1—28/28). У пациентов, у которых не был достигнут ответ при использовании помалидомида 2 мг/сут ($n = 23$), доза была увеличена до 4 мг/сут. В целом ответ был получен у 38 (63 %) пациентов [8]. В этом исследовании не было требования включать больных с рефрактерностью к леналидомиду, собственно, поэтому и получена такая высокая частота общего ответа.

Во 2-м исследовании уже набирали пациентов с условием обязательной рефрактерности к леналидомиду ($n = 34$). Пациенты получали помалидомид по 2 мг 21 день в комбинации с дексаметазоном (схема 1—21/28). Дозу помалидомида в зависимости от ответа не изменяли. Ответ на лечение получен у 32 % больных. Медиана ВВП составила 4,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7—10,1 мес) [9].

Наконец, в 3-м исследовании участвовали только пациенты с двойной рефрактерностью ($n = 70$). Последовательно было набрано 2 группы по 35 пациентов. Больные 1-й группы получали помалидомид в дозе 2 мг/сут, пациенты 2-й группы — 4 мг/сут, все в комбинации с дексаметазоном (схема 1–28/28). В этом исследовании не было выявлено достоверных различий между группами ни в частоте общего ответа (26 % против 28 %), ни в показателях ВБП (медиана 6,5 мес (95 % ДИ 3,9–8,9 мес) против 3,2 мес (95 % ДИ 1,9–8,6 мес)) [10].

Доза помалидомида 4 мг/сут (схема 1–21/28) является максимальной по переносимости. При использовании дозы 5 мг/сут отмечается неприемлемо высокая частота фебрильной нейтропении. Доза 4 мг/сут была выбрана для исследований III фазы, включая все новые триплеты. С учетом того что до 30 % больных в реальной практике в силу плохого соматического состояния и сопутствующих заболеваний не могут участвовать в проспективных исследованиях, мы не знаем, как такие пациенты переносят схему Pd (помалидомид, дексаметазон). Вполне возможно, что им может потребоваться меньшая стартовая доза (2 мг) с последующей эскалацией при хорошей переносимости, подобно тому, как делали в ранних исследованиях.

Одним из важных факторов, определяющих неблагоприятное биологическое поведение РРММ, является рефрактерность к леналидомиду. При этом сам факт приобретенной рефрактерности не всегда очевиден. Например, у одного пациента отмечается прогрессирование на фоне комбинации Rd (леналидомид, дексаметазон) с дозой леналидомида 25 мг/сут, а у другого — на фоне поддерживающей терапии с дозой леналидомида 10 мг без дексаметазона. Очевидно, что это разные клинические ситуации. Как определить, что у пациента истинная рефрактерность к леналидомиду?

Действительно, факт рефрактерности к леналидомиду является критическим биологическим событием. По крайней мере, при использовании текущего набора опций это непреложный факт. В плане определения истинной рефрактерности к леналидомиду очень показательна работа, опубликованная нашими греческими коллегами [11]. Схему Pd получали в общей сложности 147 пациентов с РРММ, в том числе 135 (92 %) больных с рефрактерностью к последней линии терапии с леналидомидом. Авторы проанализировали эффективность схемы Pd в зависимости от особенностей предшествующего применения леналидомида. Оказалось, что не было никакой разницы, получали пациенты леналидомид в дозе 25 мг/сут или в сниженных дозах 5–15 мг/сут (рис. 2) [11].

Результаты оказались лучше у пациентов с длительностью использования леналидомида ≥ 12 мес, чем у тех, кто принимали его менее 12 мес: медиана ВБП 7,8 мес против 3,2 мес ($p = 0,023$); ОВ 16,5 мес против 7,9 мес ($p = 0,005$). Ответ также был лучше

у пациентов, которые ≥ 18 мес до назначения Pd не получали иммуномодуляторы: медиана ВБП 10,3 мес против 3,9 мес ($p = 0,003$); ОВ 27,1 мес против 9,3 мес ($p = 0,008$). Таким образом, формально доза леналидомида, при которой отмечается прогрессирование, особого значения не имеет. Однако это не совсем так. Если на момент прогрессирования пациент получал леналидомид без дексаметазона, все было бы гораздо лучше, чем если бы он получал полноценную схему Rd: медиана ВБП 20,6 мес против 4,8 мес ($p = 0,030$); медиана ОВ не достигнута против 11,7 мес ($p = 0,077$). Личный опыт также показывает, что у пациентов с рецидивами, развившимися на фоне поддерживающего лечения леналидомидом 10–15 мг после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или тем более после его окончания, наблюдается хороший ответ на новые триплеты на основе Rd.

Включение в схемы лечения моноклональных антител, нацеленных на специфические рецепторы на мембране опухолевых клеток и воздействие на Т- и NK-клетки пациента, является привлекательным подходом для пациентов с ММ, позволяющим получить стойкий и глубокий ответ даже у сильно предлеченных больных. Давайте обсудим это направление иммунотерапии ММ.

Моноклональные антитела являются очень эффективным средством лечения многих солидных и гематологических злокачественных опухолей. Первыми антигенами, которые были выбраны в качестве мишеней для лечения ММ, стали молекулы CD38 и SLAMF7.

Рецептор CD38 представляет собой трансмембранный многофункциональный гликопротеин, выраженная экспрессия которого наблюдается как на нормальных,

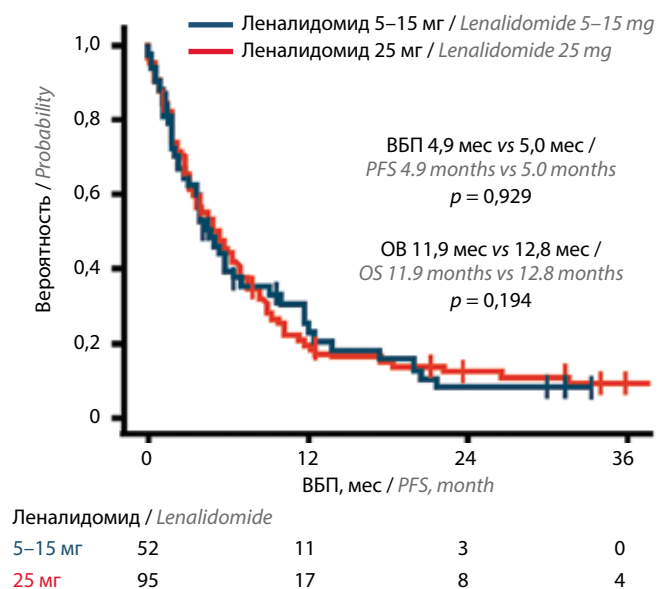


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от последней дозы леналидомида (адаптировано из [11] с разрешения авторов). ОВ — общая выживаемость
Fig. 2. Progression-free survival (PFS) according to last lenalidomide (adapted from [11] with permission of the authors). OS — overall survival

так и на опухолевых плазматических клетках. Кроме того, слабая экспрессия CD38 определяется на других лимфоидных и миелоидных клетках, включая эритроциты и тромбоциты, а также на некоторых негемопоэтических клетках. CD38 действует как бифункциональный эктофермент, сочетающий в себе активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР), выполняющих функцию мобилизаторов кальция из внутриклеточного пространства [12]. Единственным известным несубстратным лигандом CD38 является рецептор CD31, который экспрессируется на клетках эндотелия. CD31 задействован в миграции лейкоцитов через эндотелиальную стенку.

Два моноклональных антитела (даратумумаб и изатуксимаб) настолько прочно вошли в нашу практику, что без них уже невозможно представить лечение ММ. Основными механизмами противоопухолевого действия анти-CD38-моноклональных антител являются:

- прямое цитотоксическое действие через индукцию апоптоза;
- иммуноопосредованный лизис опухолевых клеток посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности, индукции фагоцитоза или активации цитотоксических Т-клеток;
- воздействие на стромальное опухолевое микроокружение;
- подавление CD38-позитивных иммуносупрессорных клеток, включая регуляторные Т- и В-клетки,

супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid derived suppressor cells, MDSC) [13].

Рецептор SLAMF7 (CD319, CS1) — мембранный белок, входящий в семейство сигнальных лимфоцитарных молекул активации (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM). Плотная экспрессия SLAMF7 характерна для миеломных плазматических клеток, НК-клеток и некоторых других иммунокомпетентных клеток. Моноклональное антитело против SLAMF7 элотузамаб показало высокую клиническую активность при ММ в комбинации с противоопухолевыми иммуномодуляторами (ЕloRd (элотузамаб, леналидомид, дексаметазон), ЕloPd (элотузамаб, помалидомид, дексаметазон)) [14].

Комбинации, построенные на основе моноклональных антител с особенностями целевых групп пациентов, представлены в таблице.

Триплеты ЕloRd, DaraRd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон), DaraVd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон), DaraKd (даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон) и IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) больше подходят для лечения рецидивов после 1–2-й линий терапии. DaraKd и IsaKd можно рекомендовать в ранних линиях, особенно в случае известной рефрактерности к леналидомиду. Схемы на платформе Pd назначают для терапии 3-го и последующих рецидивов, поскольку они ориентированы на пациентов с двойной рефрактерностью.

Базовые схемы иммунохимиотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы
Basic immunochemotherapy regimens for relapsed/refractory multiple myeloma

Моноклональное антитело Monoclonal antibody	Базовый дуплет Basic doublet	Количество линий предшествующей терапии Number of previous therapy lines	Рефрактерность Refractory			≥ПР, % ≥CR, %	Медиана ВВП, мес Median of PFS, months	Литература Reference
			ИП, % PI, %	Леналидомид, % Lenalidomide, %	ИП + леналидомид, % PI + lenalidomide, %			
Dara+	Vd	≥1	—	24	—	30	16,7	[15]
	Rd	≥1	21	—	—	57	45,0	[16]
	Kd	1–2	28	32	12	29	28,6	[17]
	Pd	1–5	47	79	42	25	12,4	[18]
Isa+	Kd	1–4	31	32	17	40	Н/д N/a	[19]
	Pd	≥2	77	94	72	5	11,5	[20]
Еlo+	Rd	1–4	22	—	—	5	19,4	[21]
	Pd	≥2	78	90	68	8	10,3	[22]

Примечание. ИП — ингибиторы протеасомы; ПР — полная ремиссия; ВВП — выживаемость без прогрессирования; Dara — даратумумаб; Isa — изатуксимаб; Еlo — элотузамаб; Vd — бортезомиб, дексаметазон; Rd — леналидомид, дексаметазон; Kd — карфилзомиб, дексаметазон; Pd — помалидомид, дексаметазон; н/д — не достигнута.

Note. PI — proteasome inhibitors; CR — complete response; PFS — progression-free survival; Dara — daratumumab; Isa — isatuximab; Еlo — elotuzumab; Vd — bortezomib, dexamethasone; Rd — lenalidomide, dexamethasone; Kd — carfilzomib, dexamethasone; Pd — pomalidomide, dexamethasone; n/a — not achieved.

В качестве новой стратегии лечения ММ, помимо ставших уже привычными моноклональных антител против CD38 и SLAMF7, рассматривается воздействие на опухолевые клетки через антиген созревания В-клеток (B cell maturation antigen, BCMA). Что это за молекула и как она участвует в патогенезе ММ?

Антиген созревания В-клеток, также называемый 17-м участником суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF17), представляет собой трансмембранный белок, лишенный сигнального участка и содержащий богатые цистеином внеклеточные домены [23]. BCMA вместе с двумя родственными рецепторами BAFF-R и TACI является критически важным регулятором пролиферации и выживания В-клеток, определяющим их созревание и дифференцировку в плазматическую клетку. Все 3 указанных рецептора поддерживают долгосрочное выживание В-клеток на разных стадиях развития. Экспрессия BCMA появляется на поздних этапах дифференцировки В-клеток, когда они уже коммитированы в сторону антителообразования. В момент трансформации В-лимфоцита в плазмочит экспрессия BCMA увеличивается, а BAFF-R, наоборот, снижается [24]. Плотность экспрессии BCMA на миеломных клетках существенно выше, чем на нормальных плазматических клетках, что делает этот антиген очень привлекательным для таргетной иммунотерапии. В результате действия γ -секретаз мембранная форма BCMA расщепляется, что приводит к образованию растворимой формы BCMA (sBCMA) [25]. Определение данной молекулы в сыворотке крови, как оказалось, имеет важное значение, в частности для прогностической оценки эффективности BCMA-направленной терапии [26].

В настоящее время уже используются в клинической практике либо находятся на разных стадиях клинических

исследований 3 варианта BCMA-направленной терапии (рис. 3).

Конъюгаты моноклонального антитела с лекарственными препаратами (antibody-drug conjugate, ADC) оказались успешным подходом в лечении лимфомы Ходжкина, CD30-позитивных неходжкинских лимфом (брентуксимаб ведотин) и острого миелоидного лейкоза (гемтузумаб озогамидин). Многие другие препараты находятся на разных этапах клинических исследований. В 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало белантамаб мафодотин для лечения РРММ. Некоторые наши коллеги в России уже познакомились с этим препаратом, участвуя в клинических исследованиях. Каковы перспективы такого подхода, и что уже известно об эффективности белантамаба мафодотина?

Применение ADC представляет собой многообещающий подход, позволяющий, с одной стороны, использовать высокую специфичность моноклонального антитела к молекулам-мишеням на опухолевых клетках и, с другой стороны, фатально повредить их с помощью конъюгированных цитотоксинов. В идеальной ситуации ADC должны оставаться интактными в системном кровотоке. Цитотоксический агент отсоединяется от транспортирующего их антитела только после попадания в цитоплазму клетки-мишени.

Белантамаб мафодотин — первое в своем классе моноклональное антитело против BCMA, конъюгированное с ингибитором полимеризации тубулина монометилауристатином F (MMAF). В исследовании II фазы 196 пациентов с РРММ были рандомизированы для получения 2,5 или 3,4 мг/кг белантамаба мафодотина [27]. Медиана предшествующих линий терапии составляла

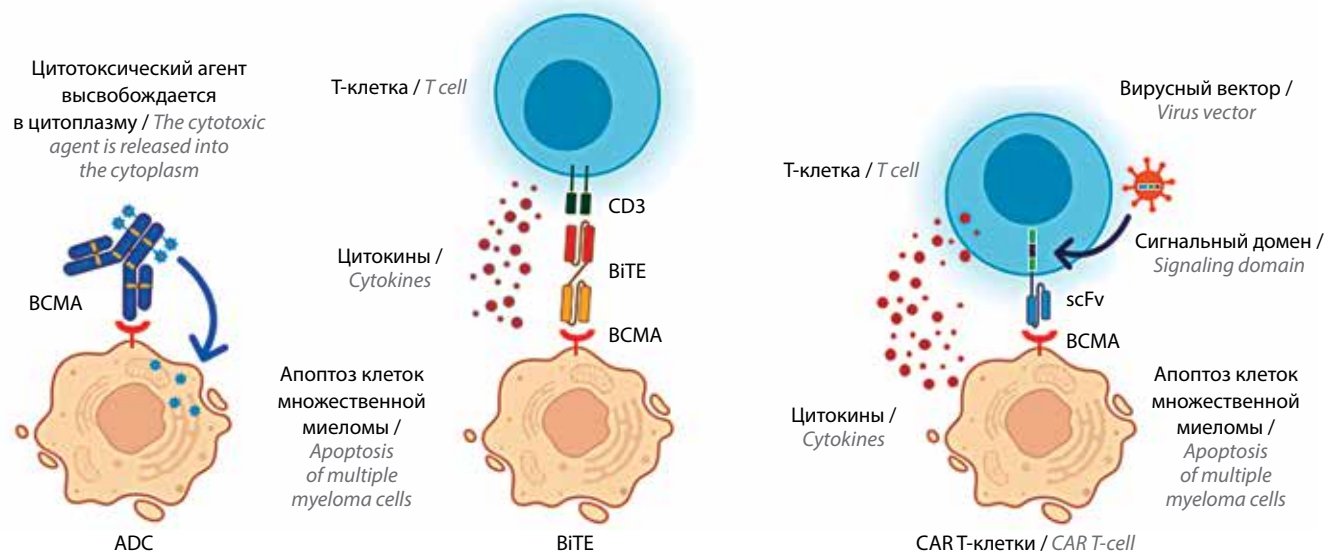


Рис. 3. Сравнение подходов иммунотерапии множественной миеломы: конъюгаты моноклонального антитела с лекарственными препаратами (ADC); биспецифические антитела, привлекающие Т-клетки (BiTE), и CAR Т-клеточная терапия (адаптировано из [28] с разрешения авторов). CAR — химерный антигенный рецептор; BCMA — антиген созревания В-клеток

Fig. 3. Comparison of antibody-drug conjugates (ADC), bispecific T-cell engagers (BiTE) and CAR T-cell construct immuno-oncology approaches in multiple myeloma (adapted from [28] with permission of the authors). CAR — chimeric antigen receptor; BCMA — B cell maturation antigen

7 и 6 соответственно. Более 80 % пациентов получили 4 линии терапии и более, включая ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и анти-CD38-антитела. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 31 % в когорте 2,5 мг/кг и 34 % — 3,4 мг/кг. Самыми частыми нежелательными явлениями $\geq$ III степени были кератопатия (27 и 21 % соответственно), тромбоцитопения (20 и 33 %), анемия (20 и 40 %) и инфузионные реакции (21 и 16 %). Офтальмологическая токсичность проявлялась нечеткостью зрения и сухостью глаз. Механизм повреждения роговицы, вероятно, связан с неспецифическим поглощением MMAF активно делящимися эпителиальными клетками роговицы. Глазные капли с кортикостероидами для профилактики неэффективны. Среднее время восстановления зрения составило 71 и 96 дней после завершения терапии. О стойкой потере зрения не сообщалось. Для применения была одобрена меньшая доза белантамаба мафодотина 2,5 мг/кг с введением препарата каждые 3 нед.

Еще одной опцией иммунотерапии, предложенной для лечения ММ, является непосредственное воздействие на Т-клетки пациента в целях активации их противоопухолевой активности. Что можно сказать про эту область клинических исследований при ММ?

Селективное направление активности Т-лимфоцитов против опухолевых клеток открывает большие перспективы лечения гематологических опухолей. В этой области существует еще 2 подхода иммунотерапии ММ (см. рис. 3). Первый — это конструирование аутологичных или аллогенных Т-клеток с интегрированным в них химерным антигенным рецептором (CAR Т-клетки), способных распознавать опухолевые клетки, и второй — создание биспецифических антител, которые могут физически связывать между собой цитотоксические Т-лимфоциты и опухолевые клетки. Биспецифические антитела должны распознавать одновременно 2 разных антигена. В качестве таргетного эпитопа на Т-клетках был выбран рецептор CD3 [29]. Результатом межклеточного взаимодействия является активация Т-лимфоцита против опухолевой клетки. Иммунный ответ в данном случае не ограничен рецепторами главного комплекса гистосовместимости, поскольку это аутологичные Т-клетки, и не требует дополнительной костимуляции. В отличие от CAR Т-клеток, биспецифические антитела представляют собой готовый лекарственный препарат, не требующий запуска производственного процесса для индивидуальных пациентов.

На каком этапе исследований находятся биспецифические антитела для лечения ММ и какие другие молекулярные мишени, помимо ВСМА, рассматриваются в качестве приоритетных?

Несколько препаратов этой группы полностью прошли I фазу исследований, однако одобрения для применения препаратов этой группы для лечения ММ пока нет.

Теклистамаб (Janssen) — гуманизированное биспецифическое антитело против ВСМА/CD3. В исследовании MajesTEC-1 (фаза I/II) оптимальную дозу 1500 мкг/кг получили 159 пациентов с РРММ. Медиана линий предшествующей терапии была равна 5 (2–15). Рефрактерность к 3 классам препаратов имела место в 77 % случаев. Эффективность терапии оценена у 40 пациентов, участвовавших в I фазе этого исследования. ЧОО составила 65 %, включая 40 % полных и более глубоких ответов ($\geq$ CR (complete response)). Самыми частыми нежелательными явлениями были миелосупрессия, синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) — 67 % (99 % — I–II степеней), эритема в месте инъекции и слабость. У 4 (2,5 %) из 159 пациентов возникла неврологическая токсичность также в пределах I–II степеней тяжести [30]. По результатам исследования I фазы теклистамаб получил статус терапии прорыва (FDA, США) и PRIME (приоритетное лекарство) по мнению Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA). Регистрация препарата FDA ожидается уже в 2022 г.

AMG 701 (Amgen) — еще одно биспецифическое антитело против ВСМА/CD3, также прошло I фазу клинических исследований с участием 75 пациентов с РРММ. Это были сильно предлеченные пациенты с медианой линий терапии 6 (1–25) и рефрактерностью к 3 классам препаратов в 68 % случаев. ЧОО составила 36 % для пациентов, получивших AMG 701 в дозе от 3 до 12 мг, и 83 % в случае ранней эскалации дозы до 9 мг. Самыми частыми нежелательными явлениями были цитопения, СВЦ (61 %), диарея, слабость и лихорадка. СВЦ III степени тяжести имел место у 5 пациентов и рассматривался как дозолимитирующая токсичность [31].

TNB-383B (AbbVie) структурно отличается от вышепредставленных препаратов двумя доменами против ВСМА вместо одного, чтобы повысить тропность антитела к мембранному рецептору и уменьшить к растворимому с целью ограничить системную реакцию высвобождения цитокинов [32]. Изменение структуры антитела привело к пролонгированию периода полувыведения, что позволяет вводить препарат каждые 3 нед, в отличие от еженедельного для теклистамаба и AMG 701. ЧОО в исследовании I фазы для 60 пациентов, получивших препарат в дозе $\geq$ 40 мг, составила 79 %, включая 29 % CR. В общей группе пациентов СВЦ имел место у 54 (52 %) из 103 больных, включая 1 случай III степени тяжести.

Помимо биспецифических антител к ВСМА/CD3, на стадии ранних клинических исследований находятся еще 2 препарата. **Талкетамаб** (Janssen) — новое биспецифическое антитело против рецептора GPRC5D на миеломных клетках и CD3 на Т-лимфоцитах. Уникальность антигена GPRC5D (участник D группы 5 семейства C рецепторов, связанных с G-белками) определяется тем, что он экспрессируется исключительно на миеломных клетках и нормальных клетках

волосных фолликулов [33]. ЧОО составила 71 %. СВЦ имел место в 73 % случаев. Из необычных побочных явлений были проблемы с ногтями (30 %) [34]. **Цево-стамаб** (Hoffmann-La Roche) — биспецифическое антитело против FcRH5 и CD3. Антиген FcRH5 является уникальным В-линейным маркером, экспрессия которого сохраняется на плазматических клетках. ЧОО у пациентов, получавших целевую дозу ≥ 20 мг ($n = 34$), составила 53 %. СВЦ развился в 76 % случаев [35].

Несомненно, самым интригующим методом иммунотерапии гематологических опухолей является терапия CAR T-клетками. Какова эффективность этого метода в лечении ММ?

В 2021 г. идекабтаген виклеусел (Абекма, Bristol Myers Squibb) получил одобрение FDA и ЕМА в качестве CAR T-клеточной терапии. Это первый препарат данного класса для лечения ММ.

Идекабтаген виклеусел был зарегистрирован по результатам исследования KarMMa (II фаза), в котором принимали участие 128 пациентов с PPMM, получивших до этого не менее 3 линий терапии, включая иммуномодулирующие средства, ингибитор протеасомы и антитела к CD38 [36]. ЧОО составила 73 %, и при этом 33 % пациентов достигли полного или более глубокого ответа ($\geq$ CR). Отрицательный статус по минимальной остаточной болезни (МОБ) (10^{-5}) был подтвержден у 26 % больных. Эффект носит дозозависимый характер. ЧОО у пациентов, получивших препарат в дозе 150×10^6 клеток, составила 50 %, 300×10^6 клеток — 69 % и 450×10^6 клеток — 81 %. Результаты исследования биомаркеров показали, что снижение концентрации sBCMA в сыворотке крови коррелировало с глубиной ответа. Медиана ВБП составила 8,8 мес (95 % ДИ 5,6–11,6 мес), ОВ — 19,4 мес (18,2 — не достигнута). Длительность ответа коррелировала с его глубиной (рис. 4).

Наиболее частыми побочными эффектами были нейтропения (91 %), СВЦ (84 %), анемия (70 %) и тромбоцитопения (63 %). У 7 (5 %) пациентов СВЦ был III степени или выше. Проявления нейротоксичности имели место в 23 (18 %) случаях, включая 4 (3 %) — III степени тяжести.

Цилтакабтаген аутолейсел — еще один препарат CAR T-клеточной терапии ММ, разработанный объединенными усилиями Janssen и Legend Biotech. Сконструированный химерный рецептор содержит два BCMA-связывающих эпитопа (для повышения avidности), костимулирующий 4-1BB и сигнальный домен CD3 ζ . В исследовании CARTITUDE-1 (фаза Ib/II) участвовали 97 пациентов с PPMM [37]. Это была когорта сильно предлеченных пациентов с медианой количества линий терапии, равной 6 (3–18), и рефрактерностью к 3 классам препаратов в 88 % случаев. ЧОО составила 98 %, включая 80 % случаев достижения строго полного ответа. МОБ-отрицательный ответ (10^{-5}) был получен у 92 % больных и сохранялся ≥ 12 мес в 18 % случаев.

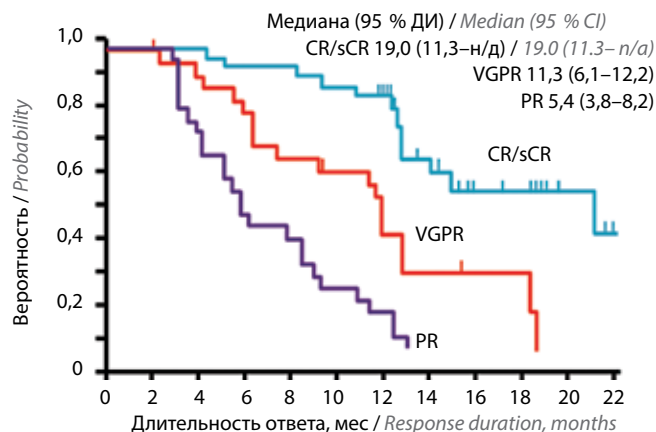


Рис. 4. Длительность ответа на CAR T-клеточную терапию (идекабтаген виклеусел) в соответствии с его глубиной (адаптировано из [36] с разрешения авторов). CR — полный ответ; sCR — строгий полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ; PR — частичный ответ; ДИ — доверительный интервал; н/д — не достигнута

Fig. 4. Duration of response for CAR T-cell therapy (idecabtagene vicleucel) according to best response (adapted from [36] with permission of the authors). CR — complete response; sCR — strong complete response; VGPR — very good partial response; PR — partial response; CI — confidence interval; n/a — not achieved

ВБП и ОВ за 18 мес составили 66 и 81 % соответственно. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (95 %), анемия (68 %), тромбоцитопения (60 %) и лимфопения (49,5 % случаев). СВЦ возник у 95 %, а нейротоксичность — у 16,5 % пациентов. Один пациент после прогрессирования повторно получил цилтакабтаген аутолейсел, была достигнута стабилизация.

При анализе этих 2 представленных препаратов обращает на себя внимание отсутствие плато на кривых выживаемости. Таким образом, несмотря на ошеломляющую частоту МОБ-отрицательных ответов, излечение PPMM с помощью CAR T-клеточной терапии пока невозможно. Важно продолжать исследования и совершенствовать технологию.

Данные по CAR T-клеточной терапии ММ действительно впечатляют, но давайте обсудим некоторые практические аспекты применения данной технологии. Как долго длится технологический процесс производства инженерных T-лимфоцитов? Это важно, поскольку у сильно предлеченных пациентов часто наблюдается очень быстрое прогрессирование и они не могут долго пребывать вне лечения.

В зависимости от конкретного клеточного продукта время производства занимает в среднем 17–28 дней. Это время от момента афереза лейкоцитов до возвращения из лаборатории готовых CAR T-клеток и начала проведения пациенту лимфодеплеции, предшествующей реинфузии их пациенту. В реальной практике вне клинических исследований эти сроки могут только увеличиваться. На протяжении указанного отрезка времени можно успеть провести пациенту очередной курс химиотерапии для предупреждения быстрого прогрессирования. В одном из исследований была

показана польза терапии леналидомидом непосредственно перед CAR T-клеточной терапии [38].

Применение CAR T-клеток и биспецифических антител, привлекающих T-клетки (bispecific T-cell engagers, BiTE), часто сопровождается проявлениями острой токсичности. Прежде всего обращает на себя внимание то, что почти у всех пациентов возникает СВЦ. Как быстро он возникает и какие способы его лечения разработаны?

Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается через 2–3 дня после введения CAR T-клеток и длится около 7–8 дней. Клинические симптомы включают лихорадку, озноб, повышение артериального давления, тахикардию и развитие гипоксии. Симптомы могут варьировать от едва заметных до угрожающих жизни гипотензии и дыхательной недостаточности. В крайней форме системный воспалительный ответ реализуется как фульминантный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов (HLH/MAS), ассоциирующийся с очень высокой смертностью [39]. Существует очевидная взаимосвязь между объемом опухолевой массы и тяжестью СВЦ. Лечение включает назначение антипиретиков, дексаметазона, адекватную гидратацию и введение тоцилизумаба для блокирования интерлейкина 6.

Что можно сказать про нейротоксичность CAR T-клеточной терапии и BiTE?

Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) обычно возникает через 4–10 дней, немного запаздывая от начала СВЦ [40]. Продолжительность составляет

в среднем 14–17 дней. Клинически ICANS проявляется спутанностью сознания, афазией, бредом, судорогами, энцефалопатией и повышением внутричерепного давления. Патопфизиология этого состояния включает активацию эндотелия с повреждением гематоэнцефалического барьера, модуляцию эндогенных агонистов NMDA-рецепторов, воздействие на центральную нервную систему провоспалительных цитокинов с последующей активацией T-лимфоцитов и миелоидных клеток. Лечение предполагает применение противосудорожных препаратов и глюкокортикостероидов.

Глубокоуважаемый Сергей Вячеславович! Разрешите поблагодарить Вас за интересную беседу! Мы обсудили важные моменты, касающиеся практических аспектов применения противоопухолевых иммуномодуляторов. Это очень важно, поскольку иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид вошел с 2022 г. в программу ВЗН, обеспеченную государственными гарантиями. Возможно, что не все врачи пока имеют собственный опыт применения данного препарата. Кроме того, мы обсудили все другие опции иммунотерапии, начиная от моноклональных антител против CD38 и SLAMF7 и заканчивая технологией CAR T-клеточной терапии.

Интервью брала П.А. Зейналова, д.м.н., профессор (Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра). Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):180. [Mendeleeva L.P., Savchenko V.G., Parovichnikova L.P. et al. Analysis of transplantation activity in the Russian Federation for 2018 (report of the interregional register). Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2020;65(S1):180. (In Russ.)].
2. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. [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.
3. Kim C., Braunlin M., Mehta B., Payne R. Outcomes of triple-class (proteasome inhibitor, immunomodulator, cd38 monoclonal antibody) exposed relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) in United States (US) real-world practice. Blood 2021;138(Suppl 1):3042. DOI: 10.1182/blood-2021-145588.
4. 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.)].
5. Dimopoulos M., Leleu X., Palumbo A. et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia 2014;28(8):1573–85. DOI: 10.1038/leu.2014.60.
6. Ludwig H., Boccadoro M., Moreau P. et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Leukemia 2021;35(1):31–44. DOI: 10.1038/s41375-020-01016-0.
7. Dechow T., Aldaoud A., Behlendorf T. et al. Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. Eur J Haematol 2022;108(2):133–44. DOI: 10.1111/ejh.13719.
8. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol 2009;27(3):5008–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6802.
9. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). Leukemia 2010;24(11):1934–99. DOI: 10.1038/leu.2010.190.
10. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-

- refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348896.
11. Kastritis E., Roussou M., Gavriatopoulou M. et al. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. *Blood Adv* 2019;3(23):4095–103. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000539.
 12. Hogan K.A., Chini C.C.S., Chini E.N. The multi-faceted ecto-enzyme CD38: roles in immunomodulation, cancer, aging, and metabolic diseases. *Front Immunol* 2019;10:1187. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01187.
 13. Van de Donk N. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunol Lett* 2018;199:16–22. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.04.005.
 14. Campbell K.S., Cohen A.D., Pazina T. Mechanisms of NK cell activation and clinical activity of the therapeutic SLAMF7 antibody, elotuzumab in multiple myeloma. *Front Immunol* 2018;9:2551. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02551.
 15. Mateos M.V., Sonneveld P., Hungria V. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):509–18. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623.
 16. Bahlis N.J., Dimopoulos M.A., White D.J. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020;34(7):1875–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6.
 17. 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.
 18. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4.
 22. 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.
 23. Shah N., Chari A., Scott E. et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia* 2020;34(4):985–1005. DOI: 10.1038/s41375-020-0734-z.
 24. Novak A.J., Darce J.R., Arendt B.K. et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood* 2004;103(2):689–94. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2043.
 25. Pont M.J., Hill T., Cole G.O. et al. Gamma-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Blood* 2019;134(19):1585–97. DOI: 10.1182/blood.2019000050.
 26. Jew S., Chang T., Bujarski S. et al. Normalization of serum B-cell maturation antigen levels predicts overall survival among multiple myeloma patients starting treatment. *Br J Haematol* 2021;192(2): 272–80. DOI: 10.1111/bjh.16752.
 27. 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.
 28. Cohen A.D., Raje N., Fowler J.A. et al. How to train your T cells: overcoming immune dysfunction in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2020;26(7):1541–54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2111.
 29. Lejeune M., Köse M.C., Duray E. et al. Bispecific, T-cell-recruiting antibodies in B-cell malignancies. *Front Immunol* 2020; 11:762. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00762.
 30. Moreau P., Usmani S.Z., Garfall A.L. et al. Updated results from MajesTEC-1: phase 1/2 study of Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(S1):896. DOI: 10.1182/blood-2021-147915.
 31. Harrison S.J., Minnema M.C., Lee H.C. et al. A Phase 1 First in Human (FIH) study of AMG 701, an Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Half-Life Extended (HLE) BiTE® (bispecific T-cell engager) molecule, in Relapsed/Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2020;136(S1):28–9. DOI: 10.1182/blood-2020-134063.
 32. Kumar S., D'Souza A., Shah N. et al. A phase 1 first-in-human study of Tnb-383B, a BCMA x CD3 bispecific T-Cell redirecting antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(Suppl 1):900. DOI: 10.1182/blood-2021-150757.
 33. Pillarisetti K., Edavettal S., Mendonça M. et al. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma. *Blood* 2020;135(15):1232–43. DOI: 10.1182/blood.2019003342.
 34. Krishnan A.Y., Monique C., Minnema M.C. et al. Updated Phase 1 results from MonumenTAL-1: first-in-human study of Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(S1):158. DOI: 10.1182/blood-2021-146868.
 35. Cohen A.C., Harrison S.J., Krishnan A. et al. Initial clinical activity and safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-engaging bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020;136(S1):42–3. DOI: 10.1182/blood-2020-136985.
 36. Munshi N.C., Anderson L.D. Shah N. et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850.
 37. Martin T., Usmani S.Z., Berdeja J.G. et al. Updated results from CARTITUDE-1: PHASE 1B/2STUDY of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138(S1):549. DOI: 10.1182/blood-2021-146060.
 38. Zhang L., Jin G., Chen Z. et al. Lenalidomide improves the antitumor activity of CAR-T cells directed toward the intracellular Wilms Tumor 1 antigen. *Hematology* 2021;26(1):818–26. DOI: 10.1080/16078454.2021.1981534.
 39. Martín-Rojas R.M., Gómez-Centurió I., Bailén R. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) following treatment with tisagenlecleucel. *Clin Case Rep* 2022;10(1):e05209. DOI: 10.1002/ccr3.5209.
 40. Möhn N., Bonda V., Grote-Levi L. et al. Neurological management and work-up of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy. *Neurol Res Pract* 2022;4(1):1. DOI: 10.1186/s42466-021-00166-5.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64



Редкие варианты гистиоцитарных опухолей: особенности диагностики и выбора тактики лечения (обзор литературы)

Т.Т. Валиев^{1,2}, О.Д. Гурьева¹, А.И. Павловская¹

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

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

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Гистиоцитарные опухоли являются весьма гетерогенной группой, основное место среди них занимает гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Несмотря на редкую встречаемость, многолетний анализ клинических, морфоиммунологических и молекулярно-биологических особенностей позволил разработать эффективные протоколы лечения, особенно в детской когорте больных. Помимо гистиоцитоза из клеток Лангерганса в группу гистиоцитарных опухолей входят редкие и казуистические варианты, к которым относятся гистиоцитарная саркома, саркома из клеток Лангерганса, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих дендритных клеток, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток. Частота отдельных нозологических вариантов составляет несколько случаев на сотни миллионов населения. Неудивительно, что диагностические критерии для данной группы опухолей нуждаются в уточнении, равно как и терапевтические подходы.

В настоящем обзоре приведены современные данные о редких гистиоцитарных опухолях, представлены клинические особенности, а также морфологические и иммунобиологические характеристики опухолевого субстрата. Приведены результаты использования современного арсенала хирургических и терапевтических подходов к лечению.

Ключевые слова: гистиоцитарная саркома, саркома из клеток Лангерганса, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих дендритных клеток, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток, клиническая картина, диагностика, лечение

Для цитирования: Валиев Т.Т., Гурьева О.Д., Павловская А.И. Редкие варианты гистиоцитарных опухолей: особенности диагностики и выбора тактики лечения (обзор литературы). Онкогематология 2022;17(1):53–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64.

Rare variants of histiocytic tumors: peculiarities of diagnosis and choice of treatment (literature review)

T.T. Valiev^{1,2}, O.D. Gurieva¹, A.I. Pavlovskaya¹

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

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

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Histiocytic tumors are a highly heterogeneous group of diseases, with Langerhans cell histiocytosis occupying the main place among it. Despite the rare frequency of occurrence, long-term analysis of clinical, morpho-immunological and molecular-biological features has allowed the development of effective treatment protocols (especially in the pediatric cohort of patients). In addition to Langerhans cell histiocytosis, the histiocytic tumors group includes rare and casuistic variants, which include histiocytic sarcoma, Langerhans cell sarcoma, indeterminate dendritic cell tumor, interdigitating dendritic cell sarcoma, follicular dendritic cell sarcoma, and fibroblastic reticular cell tumor. The incidence of certain nosological variants is several cases per hundreds of millions of the population. Not surprisingly, the diagnostic criteria for this group of tumors need to be clarified, as do the therapeutic approaches.

This review presents current data on rare histiocytic tumors, clinical features as well as morphological and immunobiological characteristics of the tumor substrate. The results of modern surgical and therapeutic treatment approaches are presented.

Key words: histiocytic sarcoma, Langerhans cell sarcoma, indeterminate dendritic cell tumor, interdigitating dendritic cell sarcoma, follicular dendritic cell sarcoma, fibroblastic reticular cell tumor, clinical picture, diagnosis, treatment

For citation: Valiev T.T., Gurieva O.D., Pavlovskaya A.I. Rare variants of histiocytic tumors: peculiarities of diagnosis and choice of treatment (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;17(1):53–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64.

В практической работе врача-онколога/гематолога гистиоцитарные опухоли (ГО) весьма редко наблюдаются, поскольку частота встречаемости данных нозологических форм составляет 0,5–5,4 случая на 1 млн взрослого населения. ГО чаще встречаются у пациентов детского возраста — до 8,9 случая на 1 млн населения. ГО представляют собой весьма гетерогенную группу по клиническому течению, морфоиммунологическим, молекулярно-биологическим характеристикам, ответу на терапию. Среди ГО гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) встречается наиболее часто (особенно в детской популяции больных), что позволило разработать эффективные протоколы терапии (LCH-III–IV, в том числе с применением BRAF-ингибитора вемурафениба), позволяющие достичь 5-летней общей выживаемости у 98,8 % пациентов [1].

Попытки экстраполировать педиатрические подходы к лечению на взрослую когорту больных оказались менее успешными.

Помимо ГКЛ в группу ГО в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) отнесены еще более редкие, чем ГКЛ, нозологии:

- гистиоцитарная саркома (ГС);
- саркома из клеток Лангерганса;
- опухоль из дендритических клеток неутонченная (ОДН);
- саркома из интердигитирующих дендритных клеток (СИДК);
- фолликулярная дендритноклеточная саркома (ФДКС);
- фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток (ФОРК).

Если для ГКЛ определены основные диагностические критерии, молекулярно-биологические пути патогенеза (с вовлечением сигнального пути MAPK и обнаружением мутации *BRAFV600E*), то редкие ГО нуждаются в дальнейшем обобщении и анализе клинико-диагностических особенностей для определения достоверных диагностических и терапевтических подходов [2].

Гистиоцитарная саркома

Гистиоцитарная саркома — крайне редкий вариант ГО, который чаще всего проявляется симптомами унифокальных или мультифокальных экстранодальных поражений. ГС может возникать как спорадическое заболевание или быть клонально связана с отдельным синхронным или метакронным гемобластом, таким

как фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз или острый лимфобластный лейкоз. Описаны случаи развития ГС после миелодиспластического синдрома. Когда ГС возникает в контексте другой гематологической злокачественной опухоли, эти два новообразования часто являются клонально родственными [2, 3].

К настоящему моменту в мировой литературе описано всего несколько сотен случаев ГС во всех возрастных группах, но наиболее часто она встречается у взрослых. В исследовании 159 случаев ГС (99 мужчин и 60 женщин) из базы данных канцер-регистра США (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) средний возраст больных при постановке диагноза составил 63 (1–96) года [4]. Не существует известных экологических или наследственно-генетических факторов, предрасполагающих к развитию ГС.

Клиническая картина ГС варьирует в зависимости от вовлеченных органов. У большинства пациентов заболевание представлено унифокальным или мультифокальным экстранодальным новообразованием, чаще всего поражающим кишечник, кожу и мягкие ткани [4, 5]. Типичной локализации при такой редкой опухоли, как ГС, не существует, в литературе описаны поражения костной системы, лимфатических узлов, печени, селезенки, легких и центральной нервной системы. Солитарное поражение лимфатических узлов наблюдается менее чем в 20 % случаев. Клиническое течение ГС может быть бессимптомным, опухоль обнаруживают случайно, при проведении контрольных осмотров или обследований по поводу другого заболевания в ходе выполнения рентгеновской компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Чаще пациенты поступают в стационар с пальпируемым опухолевым образованием, симптомами, связанными со сдавлением окружающих органов (например, кишечной непроходимостью), или с системными жалобами (лихорадка и снижение массы тела). Поражение кожи имеет множество возможных проявлений — от сыпи до опухолевых узлов [2].

Изменения в анализах крови зависят от вовлеченной системы органов. Так, цитопения наблюдается примерно в 1/3 случаев. При гистологическом исследовании костного мозга определяется инфильтративный процесс с диффузным характером опухолевого роста и вытеснением нормального гемопоэза. Крайне редко при ГС в костном мозге описаны явления гемофагоцитоза [3]. При поражении лимфатических узлов,

костного мозга и селезенки наблюдается синусоидальная инфильтрация их паренхимы.

Гистиоцитарная саркома имеет морфологические и иммунофенотипические признаки зрелых тканевых гистиоцитов. Опухоль состоит из крупных клеток полигональной или округлой формы, растущих дискретно [4]. Клетки имеют объемную эозинофильную цитоплазму. Ядра плеоморфные и чаще всего эксцентрично расположенные, с умеренно дисперсным хроматином и одним или несколькими малыми, но заметными нуклеолами. В гистологических препаратах определяются фагоцитированные эритроциты и их фрагменты, реактивные клетки (рис. 1, 2).

При дифференциальной диагностике ГС с ГКЛ и другими ГО следует помнить, что в случаях ГС отсутствуют гранулы Бирбека и десмосомы при электронной микроскопии. По данным иммуногистохимического исследования клетки ГС обычно экспрессируют CD68, лизоцим, CD4 и CD163, но не экспрессируют специфические маркеры Т- и В-клеток, миелоидные маркеры (например, миелопероксидазу, CD33), CD1a, белок S100 или эпителиальные маркеры. В ряде случаев отмечается экспрессия CD45, CD45RO и HLA-DR [2, 3, 5].

Попытки установить клональность опухоли всегда приводили к неоднозначным результатам, и хотя иногда выявляются цитогенетические aberrации (вовлекающие гены IG), ни одна из них не является специфичной. В историческом исследовании A. L. Feldman и соавт. все 8 пациентов с фолликулярной лимфомой,

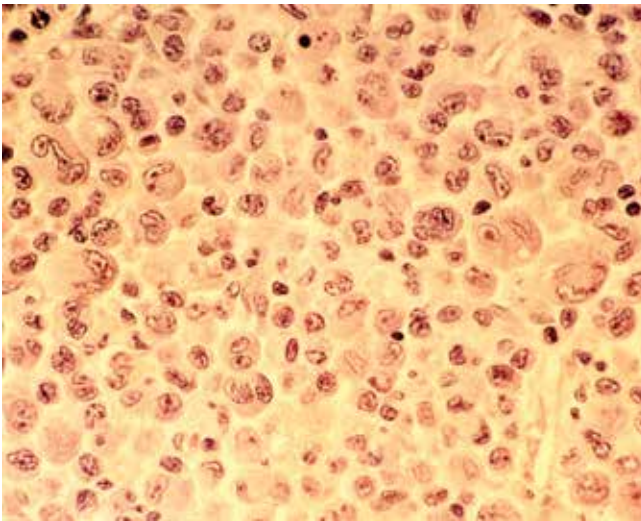


Рис. 1. Гистологическая картина гистиоцитарной саркомы. Для опухоли характерен дискретный характер роста. В гистологическом препарате присутствуют крупные многоядерные опухолевые клетки с обильной цитоплазмой, бобовидным эксцентрично расположенным ядром. Обращают внимание признаки эритрофагоцитоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 1. The histological picture of histiocytic sarcoma. The tumor is characterized by a discrete growth pattern. The histological specimen contains large multinucleated tumor cells with abundant cytoplasm and a bean-shaped eccentrically located nucleus. Signs of erythrophagocytosis are noteworthy (hematoxylin and eosin staining, $\times 250$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

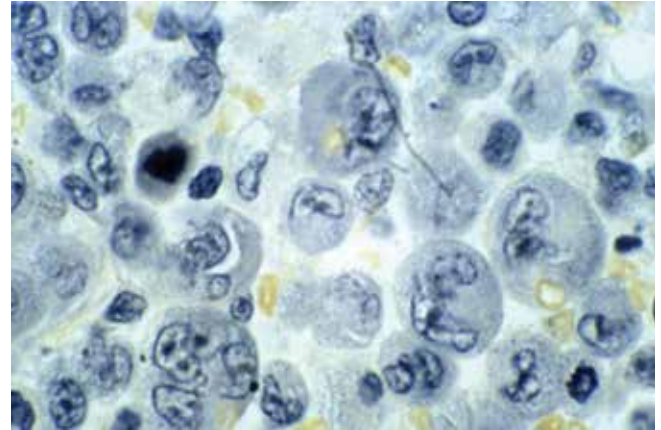


Рис. 2. Гистологическая картина гистиоцитарной саркомы. На микрофотографии — признаки эритрофагоцитоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)
Fig. 2. The histological picture of histiocytic sarcoma. The micrograph shows signs of erythrophagocytosis (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

у которых синхронно или метакронно развивалась ГС или СИДК (у 1 пациента), имели t(14;18), выявленную с помощью либо флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), либо полимеразной цепной реакции. Пять случаев ГС были метакронными, развились в период от 2 мес до 12 лет после фолликулярной лимфомы, в то время как в 3 случаях фолликулярная лимфома и ГС были синхронными. При анализе полученных результатов авторы высказали предположение об общем клональном происхождении фолликулярной лимфомы и ГС [5, 6].

В работе W. Chen и соавт. в 9 (39 %) из 23 случаев ГС наблюдались клональные перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig) (с *Igk* или без него), в 2 (9 %) случаях — только клональная перестройка гена *Igk*. В 1 случае была обнаружена t(14;18) с помощью полимеразной цепной реакции, а анализ FISH показал результат слияния *IGH/BCL2* в неопластических гистиоцитах. Все случаи с *IgH* и *Igk*, позитивные для ГС, были отрицательными для В-клеточных транскрипционных факторов, таких как PAX5 и BOB1, хотя в 4 из 7 случаев отмечалась положительная реакция с Oct2 [7].

При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого субстрата при ГС отмечена генетическая или эпигенетическая инактивация генов *PTEN*, *INK4A* (*p16*) и *ARF* (*p14*), но как или почему эти изменения происходят, неясно [8].

Есть сообщения о случаях ГС, несущих мутацию *BRAFV600E*, наряду с другими мутациями сигнального пути MAP2K1. Данный факт открывает перспективы для терапевтического применения ингибиторов MEK [9, 10]. Тем не менее с учетом немногочисленных случаев ГС в мировой литературе убедительных клинических рекомендаций либо терапевтических протоколов не разработано. Варианты терапии включают хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое

лечение. Выбор между этими вариантами в первую очередь зависит от степени распространения заболевания. Пациенты с мультисистемной ГС и солитарной опухолью размером более 3,5 см имеют худший прогноз. У пациентов с унифокальной ГС применяются хирургическая резекция и адъювантная лучевая терапия (чаще в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр).

Самая большая серия случаев включала 14 пациентов с унифокальной экстранодальной ГС, лечение которых проводилось в одном учреждении [11]. Пяти пациентам была выполнена только хирургическая резекция. У 2 из них в течение 3–4 мес зафиксировано отдаленное прогрессирование. Два пациента живы без признаков рецидива. У 5-го пациента развился локальный рецидив через 6 мес после операции, что потребовало проведения лучевой терапии (больной жив в течение 11 лет без признаков рецидива). Троице пациентам была проведена хирургическая резекция с адъювантной лучевой терапией. Ни у одного из них не отмечалось локального рецидива. Отдаленные рецидивы через 17 и 26 мес потребовали повторного хирургического лечения (все 3 пациента живы без признаков заболевания при медиане наблюдения 22 мес). Шесть пациентов получили адъювантную химиотерапию (в основном по схеме СНОР: циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон). Прогрессирование с отдаленным метастазированием развилось в течение нескольких недель у 2 пациентов, 1 из них успешно получил дальнейшее химиотерапевтическое лечение. Двое пациентов живы без признаков заболевания при среднем сроке наблюдения 16 мес. На основании этих данных методом выбора является хирургическая резекция с адъювантной лучевой терапией. Данный подход, по-видимому, обеспечивает хороший местный контроль при минимальной токсичности. Пациенты, которые подвергаются первоначальной хирургической резекции, а затем сталкиваются с изолированным рецидивом, могут быть рассмотрены для проведения повторной резекции и/или лучевой терапии.

У пациентов с мультисистемной ГС методом выбора является полихимиотерапия. Оптимальная схема лечения ГС не определена. Большинство клиницистов используют схемы, разработанные для пациентов с агрессивными лимфомами, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома: 6–8 циклов химиотерапии СНОР являются предпочтительными для пожилых пациентов, тогда как у пациентов более молодого возраста с неотягощенным соматическим статусом возможно проведение лечения по схеме ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) или карбоплатинсодержащим схемам [11].

Хирургическое вмешательство ограничивается диагностической биопсией и лечением осложнений, таких как перфорация, обструкция или кровотечение. Убедительной роли адъювантной лучевой терапии при ГС с мультисистемным поражением не отмечено.

Саркома из клеток Лангерганса

Саркома из клеток Лангерганса — новообразование высокой степени злокачественности с цитологическими признаками и фенотипом клеток Лангерганса, встречается крайне редко, поражает кожу, костный мозг, лимфатические узлы, селезенку, печень и легкие. Частота встречаемости саркомы из клеток Лангерганса в популяции составляет 2 случая на 100 млн [12]. Средний возраст на момент постановки диагноза — 34 (11–75) года, 60 % — женщины.

Саркома из клеток Лангерганса может возникать *de novo* или наблюдаться при других заболеваниях. Несколько случаев было зарегистрировано при миелолипролиферативных синдромах, других гистиоцитарных заболеваниях, остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников, фолликулярной лимфоме, а также у больных после трансплантации печени [13].

В большинстве случаев поражаются кожа, кости в виде мультифокальных очагов, а также лимфатические узлы (в 22 % случаев). Другие зоны поражения включают мягкие ткани, легкие, печень и селезенку. В 44 % случаев саркомы из клеток Лангерганса отмечаются распространенная (III–IV) стадия и тяжелое клиническое течение. Гепатоспленомегалия наблюдается в 22 %, панцитопения — в 11 % случаев [12].

В опухолевых клетках при электронной микроскопии обнаруживаются гранулы Бирбека (CD207 (лангерин) — трансмембранный лектин С-типа II типа, связанный с образованием этих гранул), а при иммуногистохимическом исследовании экспрессируются CD1a и белок S100 [14]. ГКЛ и саркома из клеток Лангерганса различаются по клиническому течению, индексу пролиферативной активности и наличию атипичных клеток (рис. 3–6).

Более чем у половины пациентов с саркомой из клеток Лангерганса была обнаружена мутация *BRAFV600E* [2]. Полногеномное секвенирование на предмет изменения числа копий и потери гетерозиготности показало сложный кариотип с переменной гипердиплоидией и многочисленными аллельными дисбалансами. Значимые находки включали гомозиготную делецию в 9p21 с участием гена *CDKN2A* и потерю гетерозиготности в 17p с участием гена *TP53* в сочетании с миссенс-мутацией *TP53* [15].

Оптимальная стратегия лечения саркомы из клеток Лангерганса не определена из-за редкой встречаемости. Однако радикальное хирургическое иссечение, химиотерапия и дополнительный локальный контроль с помощью лучевой терапии являются достаточно эффективными при локализованных поражениях [16]. Лучевая терапия может быть эффективна при лечении малоинвазивных поражений саркомой из клеток Лангерганса. Успешное лечение распространенного заболевания с мультифокальным поражением органов возможно при использовании различных химиотерапевтических режимов. Системная химиотерапия, такая

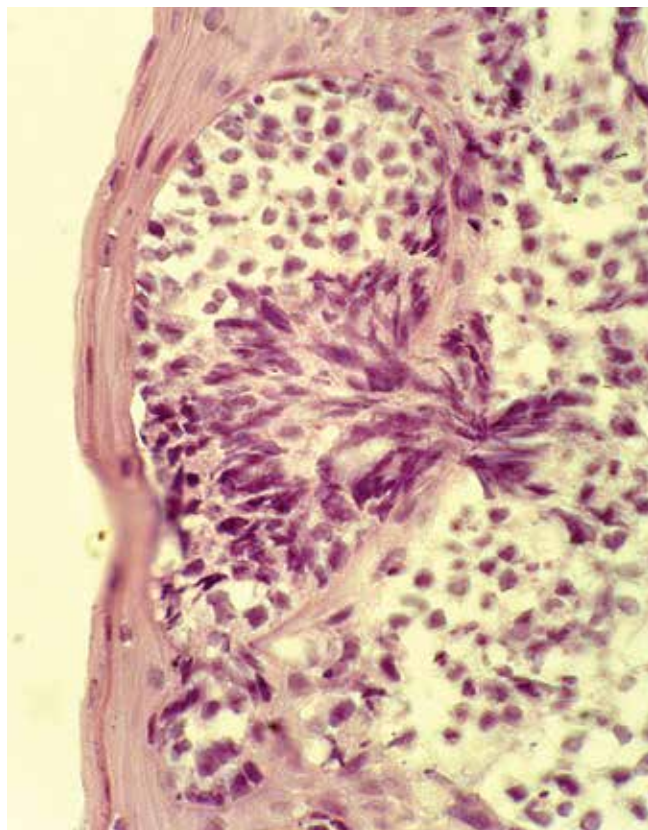


Рис. 3. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. Пласты опухолевых клеток в эпидермисе и субдермальной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 3. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. Tumor cell sheets in the epidermis and subdermal tissue (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

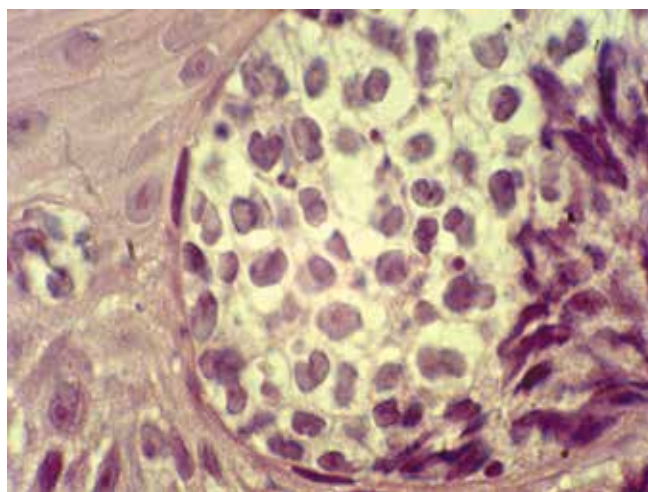


Рис. 4. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. В эпидермисе определяются крупные двоядерные клетки с бобовидными ядрами. В части клеток — нуклеолы. Выражены признаки клеточной атипичности (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 4. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. In the epidermis, large binucleated cells with bean-shaped nuclei are determined. In some of cells, there are nucleoli. Pronounced signs of cell atypia (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

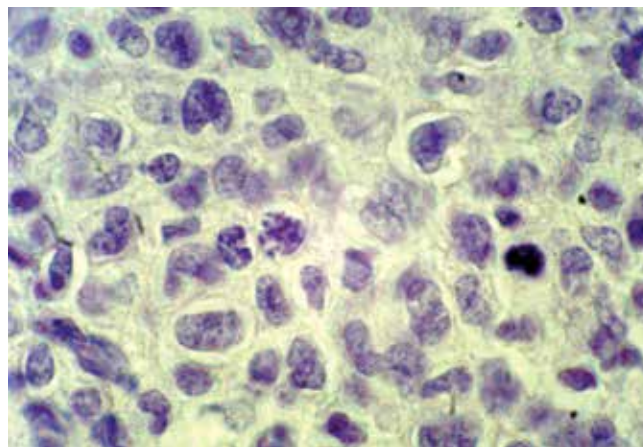


Рис. 5. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. Обращают внимание признаки клеточной атипичности. Преобладают опухолевые клетки с ядром неправильной бобовидной формы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 5. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. Signs of cell atypia are noteworthy. Tumor cells with an irregular bean-shaped nucleus predominate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)



Рис. 6. Электронная микроскопия. Саркома из клеток Лангерганса. Ракеткообразные формы гранул Бирбека в цитоплазме опухолевой клетки (клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 6. Electron microscopy. Langerhans cell sarcoma. Racket-like forms of Birbeck granules in tumor cell cytoplasm (clinical case of A.I. Pavlovskaya)

как СНОР, или СНОР-подобные схемы, могут быть успешными в ряде случаев [14]. Современные данные показывают, что режим ESHAP (этопозид, цисплатин, цитарабин, преднизолон) может быть частично эффективным в лечении пациентов с рецидивом. Этопозидсодержащая химиотерапия ЕРОСН за счет своей меньшей токсичности более оправдана у пожилых пациентов [14].

Пациенты с многоузловым/мультисистемным заболеванием имеют очень плохой прогноз: 64 % пациентов погибают. Смертность от прогрессии саркомы из клеток Лангерганса составляет >50 % [13].

Опухоль из дендритических клеток неутонченная

Опухоль из дендритических клеток неутонченная, также известная как гистиоцитоз из неопределенных клеток, — чрезвычайно редкая опухолевая пролиферация полиморфной популяции клеток, форма которых варьирует от веретенообразных до округлых [2]. G.S. Wood и соавт. в 1985 г. впервые выдвинули предположение о том, что ОДН представляет собой отдельную нозологическую форму, отличную от других ГО кожи. В литературе были опубликованы 85 случаев ОДН с 1985 по 2016 г. Средний возраст больных составляет 45 (0–87) лет [17, 18].

Клиническое течение весьма вариабельное: от спонтанной регрессии до быстрого прогрессирования. В отличие от ГКЛ, ОДН ограничивается кожей и в большинстве случаев (88 %) имеет индолентное клиническое течение. Часто радикальное хирургическое иссечение ОДН приводит к полному излечению. Кожные поражения представлены одной или несколькими папулами, узелками или бляшками. Реже происходит поражение лимфатических узлов (9 %) или селезенки (2 %). Системные проявления отсутствуют. У 13 % пациентов с ОДН были описаны сопутствующие злокачественные новообразования, включающие острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому из В-линейных предшественников.

Характерные для типичной гистологической картины ОДН очаги поражения обычно располагаются в дерме, но могут распространяться и на подкожную жировую клетчатку. Инfiltrат диффузный, состоит из клеток, напоминающих клетки Лангерганса, с инвагинацией ядерной мембраны. Цитоплазма обычно эозинофильная. Могут присутствовать многоядерные гигантские клетки. В некоторых случаях отмечены веретенообразные клетки. В клетках ОДН отсутствуют гранулы Бирбека при ультраструктурном исследовании. Могут присутствовать сложные перекрещивающиеся клеточные отростки, но десмосомы отсутствуют. Частота митозов сильно варьирует от случая к случаю. Сопутствующие ГКЛ эозинофилы обычно отсутствуют (рис. 7) [19].

Иммуногистохимические особенности опухолевых клеток: экспрессия белка S100 и CD1a при отсутствии лангерина. Не экспрессируются специфические маркеры В- и Т-клеток, CD30, гистиоцитарный маркер CD163 и маркеры фолликулярных дендритных клеток CD21, CD23 и CD35. Индекс пролиферативной активности Ki-67 сильно варьирует [2].

R.A. Brown и соавт. описали 3 случая ОДН с транслокацией *ETV3-NCOA2*. Эта аномалия не была отмечена при других ГО, что позволяет предположить патогенетическую роль неслучайных молекулярных aberrаций при ОДН. Присутствие мутации *BRAFV600E*, характерной для ГКЛ, при ОДН описано редко (выявлена в 3 зарегистрированных случаях) [17, 20].

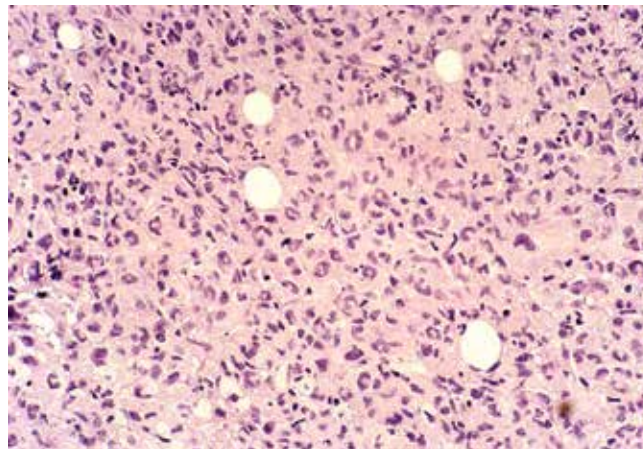


Рис. 7. Гистологическая картина опухоли из дендритических клеток неутонченной. В подкожной жировой клетчатке рост опухоли из клеток с причудливой формой ядер. Обращает внимание присутствие лимфоидноклеточного инфильтрата (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 7. The histological picture of indeterminate dendritic cell tumor. In the subcutaneous fatty tissue, a tumor grows from cells with a bizarre nucleus shape. Noteworthy is the presence of lymphoid cell infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

Дифференциальная диагностика ОДН основана на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании. Проводится между ювенильной ксантогранулемой и саркома из дендритных клеток (особенно с неопределенным (CD1a-положительным/лангерин-отрицательным) фенотипом), имеющими агрессивное клиническое течение.

В лечении больных применяется радикальная хирургическая резекция с хорошими результатами. Приводятся случаи использования псоралена и ультрафиолетовой терапии диапазона А, но имеющиеся наблюдения менее 1 года не позволяют дать точную оценку эффективности данных методов. Химиотерапевтическое лечение применяется только при диссеминированных случаях и вызывает дискуссии, так как большинство ОДН имеет медленное относительно доброкачественное клиническое течение с описанными спонтанными ремиссиями [19].

Саркома из интердигитирующих дендритных клеток

Саркома из интердигитирующих дендритных клеток — очень редкое новообразование, входящее в группу гистиоцитарных и дендритно-клеточных неоплазий. СИДК происходит из интердигитирующих дендритных клеток паракортикальной зоны лимфатического узла, роль которых заключается в представлении антигенов Т-клеткам и регуляции клеточного иммунного ответа. Имеются данные о синхронных и метасинхронных ассоциациях СИДК с солидными опухолями или другими гематологическими злокачественными новообразованиями (обычно В-клеточными) [2].

В литературе описано всего около 100 случаев СИДК. Средний возраст больных составляет 56 лет.

Что касается географического распределения, то на Азию и США приходится большинство случаев — 40 и 32 % соответственно [21].

Роль вируса Эпштейна—Барр, герпеса в патогенезе СИДК не подтверждена [22].

Клиническая картина, как правило, представлена безболезненной локализованной лимфаденопатией, встречающейся в 47 % случаев. Частота поражения групп лимфатических узлов в порядке убывания: шейные, подмышечные, абдоминальные, паховые, медиастинальные. В 25 % случаев при СИДК поражаются экстранодальные зоны (печень, легкие, селезенка, костный мозг и желудочно-кишечный тракт). Системные симптомы, такие как усталость, лихорадка и ночные поты, встречаются реже, чем при других опухолях из дендритных клеток. Редко могут наблюдаться генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия или гепатомегалия.

Опухолевые клетки имеют форму от округлой до веретенообразной, а также обильную эозинофильную цитоплазму. Морфология ядер неоднородна, в них обычно присутствуют нуклеолы большого размера. Описаны различные варианты роста патологических клеток, такие как листы, гнезда, завитки или пучки, включающие малые лимфоциты среди дендритных клеток. Опухолевые инфильтраты локализуются в паракортикальной зоне лимфатического узла (рис. 8, 9).

Иммуногистохимическое исследование является определяющим для постановки правильного диагноза. Однако специфического маркера для СИДК не существует. Опухолевые клетки экспрессируют S100, виментин (цитоплазматическая экспрессия) и CD68 (вариабельно) (рис. 10), не экспрессируют маркеры гистиоцитарных клеток Лангерганса и фолликулярных дендритных клеток (CD1a, лангерин, CD21, CD23 и CD35), а также B- и T-линейные маркеры. Пропли-

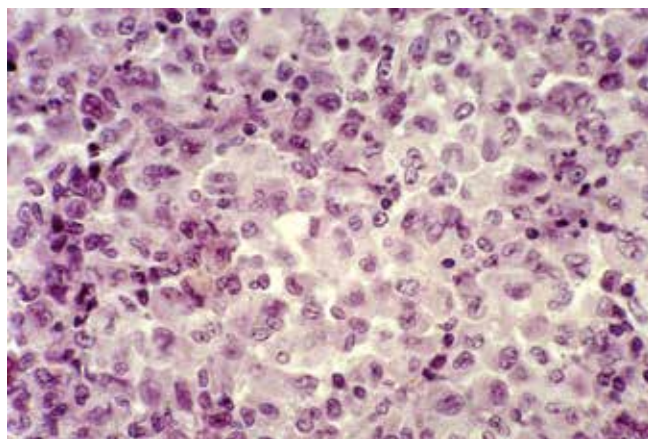


Рис. 8. Гистологическая картина саркомы из интердигитирующих дендритных клеток. Опухолевые клетки с четкими границами, ядра полиморфные, цитоплазма обильная (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 8. The histological picture of interdigitating dendritic cell sarcoma. Tumor cells with clear boundaries, polymorphic nuclei, abundant cytoplasm (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

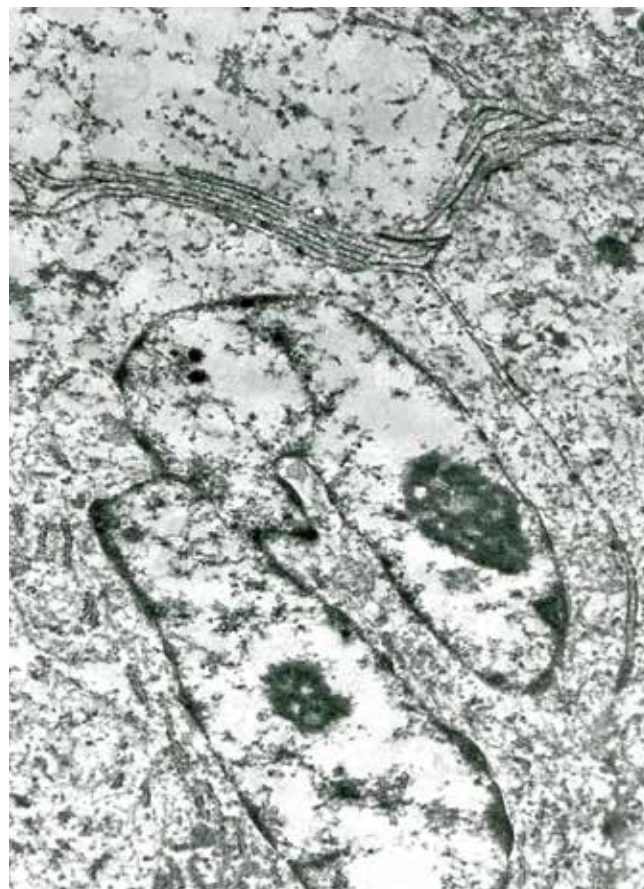


Рис. 9. Электронная микроскопия. Саркома из интердигитирующих дендритных клеток. Место контакта 2 опухолевых клеток в виде интердигитаций. Ядро опухолевой клетки подковообразное, с двумя нуклеолами (клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 9. Electron microscopy. Interdigitating dendritic cell sarcoma. Contact between 2 tumor cells as interdigitations. The tumor cell nucleus is horseshoe-shaped with two nucleoli (clinical case of A.I. Pavlovskaya)

феративный индекс Ki-67 обычно колеблется в пределах 10–20 % (среднее значение 11 %) [2].

Цитогенетическое исследование при СИДК не является обязательным, поскольку специфические цитогенетические aberrации при данной патологии не описаны. В ряде случаев СИДК встречаются перестройки гена *IGH*, как и при других вариантах гистиоцитарных/дендритноклеточных новообразований. Мутации в гене *BRAFV600E* также были отмечены при СИДК. В синхронных случаях фолликулярной лимфомы и СИДК aberrации с вовлечением *BCL2* выявлялись в обеих опухолевых популяциях [21].

Диагноз СИДК — диагноз исключения, обязательным условием которого является дифференциальная диагностика с ФДКС, ГС, меланомой, метастазами других злокачественных новообразований. Для постановки диагноза требуется комплексный подход, учитывающий клинические особенности, морфоиммунологические характеристики, данные лучевых методов исследования. Важно подчеркнуть, что первоначально в 11 % случаев СИДК ошибочно диагностируется как другая злокачественная опухоль. С точки зрения

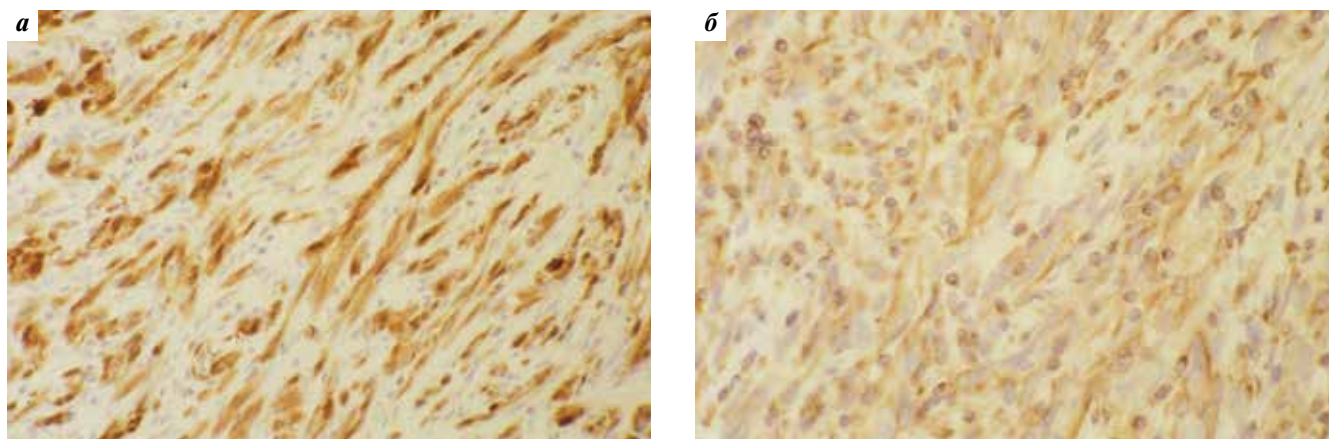


Рис. 10. Иммуногистохимический препарат. Саркома из интердигитирующих дендритных клеток. Экспрессия опухолевыми клетками S100 (a) и виментина (б) ($\times 100$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 10. Immunohistochemistry. Interdigitating dendritic cell sarcoma. S100 (a) and vimentin (б) expression by tumor cells ($\times 100$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

стадирования обычно проводится компьютерная томография и трепанобиопсия костного мозга (на предмет его вовлечения). Поражение костного мозга отмечено у 11 % больных. Необходимость проведения трепанобиопсии костного мозга у пациентов с локализованным заболеванием, у которых отсутствуют цитопения и/или системные симптомы, остается неясной. Роль ПЭТ/КТ для определения распространенности опухолевого процесса при такой редкой опухоли, как СИДК, нуждается в дальнейшем уточнении [22].

В настоящее время не существует единой тактики терапии СИДК. На первом этапе лечения проводится хирургическое иссечение опухоли, затем — химио- и/или лучевая терапия. Обычно используются следующие схемы химиотерапии: ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), СНОР, ICE (ифосфамид, цисплатин, этопозид) или DHAP (дексаметазон, цисплатин, высокие дозы цитарабина). Проведение химиотерапии способно привести к полной ремиссии. Хирургическая резекция и/или лучевая терапия являются предпочтительными методами при локализованной СИДК, в то время как распространенные варианты заболевания требуют проведения химиотерапии. Некоторые авторы рекомендуют использование комбинированного лечения: сочетание хирургического вмешательства с адъювантной химиотерапией, однако для разработки более достоверных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования.

Рецидивы (локальные и отдаленные) происходят, как правило, более чем через полгода после завершения терапии. Так, 13 % локальных рецидивов и 39 % отдаленных метастазов возникают примерно через 6 и 9 мес после завершения первичного лечения соответственно. Лимфатические узлы (29 %), печень (11 %), легкие (11 %) и костный мозг (8 %), представляют собой описанные в литературе локализации метастазов [14, 21].

В детском возрасте СИДК встречается еще реже, чем у взрослых. В литературе приводятся данные

35 наблюдений СИДК у детей. Самый ранний случай был диагностирован у ребенка 3 мес. Иммуноморфологические и цитогенетические особенности СИДК, характерные для детского возраста, не установлены. Результаты лечения СИДК у детей несколько лучше. Так, описаны случаи длительной (>10 лет) полной ремиссии после радикального удаления опухоли у ребенка 10 лет. Необходимо отметить, что у детей схема СНОР недостаточно эффективна. Методом выбора считается удаление опухоли с последующей лучевой терапией [14].

Прогностическими факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом (рецидив и/или летальный исход), являются молодой возраст, поражение органов брюшной полости и сочетание нодального и экстра-нодального поражений. Медиана выживаемости в группе пациентов с данным диагнозом при метастатическом поражении составляет 9 мес. При локализованном заболевании 2-летняя выживаемость составляет 68 % [22].

Фолликулярная дендритноклеточная саркома

Фолликулярная дендритноклеточная саркома — редкая саркома низкой степени злокачественности мезенхимального дендритноклеточного происхождения, ранее классифицируемая как гистиоцитарная и дендритноклеточная неоплазия миелоидного происхождения. ФДКС отличается тем, что не имеет гемопоэтического происхождения, и ее лечение больше похоже на лечение других мягкотканых сарком. Чаще всего проявляется как медленно растущее безболезненное опухолевое образование с гистологической картиной веретенообразных, двух- и многоядерных клеток, расположенных в виде завитков.

С момента первого описания в 1986 г. в мире было зарегистрировано несколько сотен случаев [2]. ФДКС составляет <0,4 % сарком мягких тканей.

Большинство гистиоцитарных и дендритно-клеточных новообразований возникают из CD34⁺-гемопоэтического предшественника. В отличие от них, фолликулярные дендритные клетки, которые обнаруживаются в первичных и вторичных лимфоидных фолликулах, имеют мезенхимальное происхождение. ФДКС имеет иммунофенотип, отличный от других злокачественных ГО. Процесс, в ходе которого фолликулярные дендритные клетки развивают неопластический потенциал, неясен. Всесторонний генетический анализ не выявил универсальных мутаций или транслокаций. Скорее всего ФДКС ассоциируется с широко распространенной хромосомной нестабильностью наряду с дизрегуляцией клеточного цикла, активацией ядерного фактора κB (NF- κB), митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и иммунным ускользанием опухоли. Мутация *BRAFV600E*, характерная для многих ГО, также была выявлена приблизительно в 20 % случаев воспалительного варианта ФДКС, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, связи ФДКС с герпес-вирусом человека 8-го типа не обнаружено. Были описаны мутации в *PTEN*, *TP53* и компонентах пути NF- κB . Увеличение числа копий 9p24 и экспрессия PD-L1 и PD-L2 позволяют предположить, что уклонение от иммунного надзора может способствовать развитию опухоли. В некоторых случаях наблюдаются мутации *BRCA2*, амплификация *MDM2*, экспрессия рецептора соматостатина 2A. В другом исследовании сообщалось, что 67 % случаев ФДКС гиперэкспрессировали EZH2 и 80 % – p-ERK1/2. Примечательно, что, несмотря на отнесение ФДКС к группе сарком, почти во всех случаях ФДКС происходит гиперэкспрессия EGFR (маркера, характерного для карцином), инициируемая лигандами в микроокружении, что может быть критически важным для выживания и пролиферации клеток ФДКС [2, 23, 24].

Клиническая манифестация ФДКС обычно проявляется в виде медленно растущего безболезненного опухолевого образования. В 31 % случаев ФДКС представлена изолированным опухолевым узлом, в 58 % – изолированным экстранодальным поражением, и только в 10 % встречается сочетанное нодальное и экстранодальное поражение. Наиболее часто в опухолевый процесс вовлекаются шейные, медиастинальные, аксиллярные и внутрибрюшные лимфатические узлы, а печень, легкие и селезенка являются наиболее часто поражаемыми экстранодальными зонами. Описаны поражения брыжейки, средостения, сальника, кожи и миндалин. В большинстве случаев заболевание локализовано, и лишь в 8 % наблюдалась диссеминация. Системные симптомы, такие как лихорадка и снижение массы тела, обычно не встречаются, но могут быть обнаружены у пациентов при воспалительном варианте ФДКС с интраабдоминальным компонентом.

Клональная экспансия фолликулярных дендритных клеток с частотой от 10 до 20 % наблюдается при болезни Кастлемана, особенно при гиалиново-сосу-

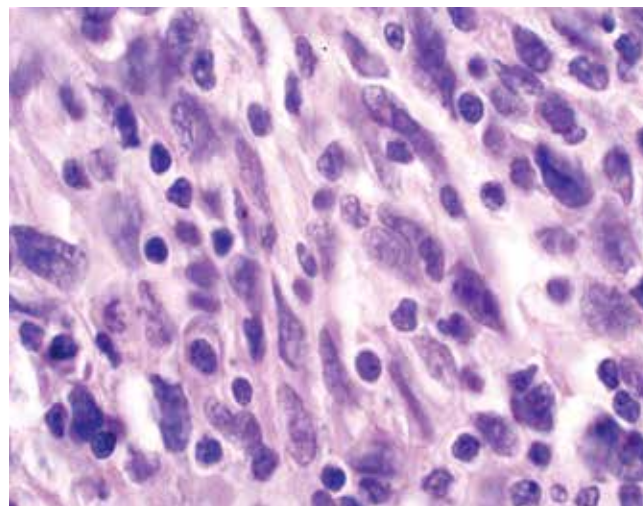


Рис. 11. Гистологическая картина фолликулярной дендритноклеточной саркомы. Пучки веретенообразных клеток. Выраженный лимфоплазматический инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 11. The histological picture of follicular dendritic cell sarcoma. Bundles of fusiform cells. Pronounced lymphoplasmacytic infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

дистом варианте. В некоторых случаях ФДКС ассоциируется с паранеопластическим пемфигусом или миастенией гравис [23]. Диагноз ФДКС основывается на гистологической оценке вовлеченных тканей и выявлении экспрессии характерных иммуногистохимических маркеров дендритных клеток (например, CD21, CD23, CD35, белка, выделяемого фолликулярными дендритными клетками FDCSP, и серглицина). Опухоль большого размера (≥ 6 см), коагуляционный некроз, высокое митотическое число и значительная цитологическая атипия ассоциируются с плохим прогнозом.

Дифференциальная диагностика проводится с другими низкодифференцированными саркомами, гистиоцитарными новообразованиями, меланомой, тимомой, В- и Т-клеточными лимфомами, воспалительными миофибробластическими опухолями на основании клинических, лучевых и морфоиммунологических диагностических данных (рис. 11) [24].

С учетом редкости ФДКС общепринятых рекомендаций по лечению не существует, поскольку отсутствуют исследования, сравнивающие эффективность различных подходов. При локализованных формах ФДКС методом выбора является радикальное хирургическое удаление. Роль адьювантной терапии не подтверждена ни для лучевой, ни для химиотерапии. Несмотря на то что ФДКС обычно имеет индолентное течение, местный рецидив развивается приблизительно у половины пациентов. Возможно агрессивное клиническое течение с метастазами в легких, печени и лимфатических узлах.

При невозможности проведения хирургического вмешательства или при рецидивирующем/рефрактерном течении применяются:

- лучевая терапия (доза и размер поля облучения точно не определены, в среднем используется суммарная очаговая доза 50–55 Гр);
- системная химиотерапия (схемы на основе антрациклинов СНОР, VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид), AIM (доксорубин, ифосфамид, месна), гемцитабина и таксанов). Комбинированные схемы химиотерапии, которые обычно применяются при лимфомах, такие как ABVD и ICE, менее эффективны, чем режимы на основе гемцитабина;
- лечение таргетными препаратами (mTOR-ингибитор (сиролимус), VEGFR-ингибиторы (пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб), MEK-ингибиторы (траметиниб, кобиметиниб), ингибитор киназного домена BRAFV600E (вемурафениб), ингибитор иммунных контрольных точек, направленный на рецептор PD-1 (ниволумаб)). Данная опция возможна, но в настоящее время иммунотерапия может использоваться только в контексте клинических исследований [25].

Фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток

Фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток — самая редкая подгруппа дендритноклеточных сарком с крайне малым количеством случаев. Фибробластические ретикулярные клетки — стромальные клетки, расположенные в парафолликулярной зоне и коре лимфатических узлов, а также в экстрафолликулярных зонах селезенки и миндалин. ФОРК поражает лимфатические узлы, селезенку, легкие, печень и мягкие ткани. Большинство пациентов имеют локальную стадию заболевания.

Дендритные/ретикулярные клетки являются структурными и функциональными вспомогательными клетками, составляющими иммунную систему. Дендритные клетки разделяются на основании выполняемой ими функции (антигенпредставляющие клетки В- и Т-лимфоцитам) и места расположения в лимфатическом узле (лимфоидный фолликул или парафолликулярная зона). В последней вокруг посткапиллярных венул находятся также фибробластические клетки, которые производят цитокины и другие медиаторы. Их функция заключается в поддержании целостности лимфоидной ткани. ФОРК также известна как цитокератин-позитивная интерстициальная ретикулоклеточная опухоль [26].

Средний возраст больных с ФОРК составляет 61 (13–80) год, отмечается небольшое преобладание пациентов мужского пола.

Клинические особенности, основанные на описанных в статьях единичных случаях, заключаются в появлении безболезненного изолированного узлового образования (84,2 %), чаще всего представленного лимфатическим узлом на шее. Приводятся описания поражения медиастинальных лимфатических узлов. Экстранодальные локализации при ФОРК включают

печень, легкие, почки, надпочечники, кости и мягкие ткани. У пациентов с локальными формами заболевания 2-летняя общая выживаемость составляет 85,7 %. Пациенты с генерализованным опухолевым процессом погибали в течение 2 лет от манифестации ФОРК, а медиана выживаемости составила 1 год [26, 27].

Диагностическое значение рентгеновской компьютерной томографии, трепанобиопсии костного мозга при одноузловом поражении неизвестно, но проведение данных исследований является обязательным у пациентов с множественными опухолевыми очагами. В 1 клиническом случае распространенной ФОРК проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой оказалось высокоспецифичным для установления стадии заболевания.

Эксцизионная биопсия лимфатического узла и последующее морфоиммунологическое исследование являются «золотым стандартом» диагностики ФОРК [27]. Гистологическая картина ФОРК характеризуется ростом веретенообразных, округлых опухолевых клеток в виде широких полос, пучков, вихреобразных структур. Ультроструктурная оценка выявляет наличие у клеток длинных цитоплазматических отростков и контактов типа десмосом между соседними клетками. Выявлены подтипы фибробластических ретикулярных клеток на основании экспрессии цитокератинов 8 и 18. Иммуногистохимические маркеры ФОРК — виментин, десмин, фактор XIIIa и гладкомышечный актин. Реакции на CD45RB, CD21, CD35, S100, CD65 и CD1a отрицательны [2, 27].

Основным стандартом терапии для пациентов с локализованным заболеванием считается радикальная хирургическая резекция. О роли лучевой терапии имеются ограниченные данные, химиотерапия не является методом выбора в лечении ФОРК. У пациентов с распространенными стадиями отмечалась резистентность к химиотерапевтическому лечению [28].

Перспективы дальнейших исследований

Поскольку ГО очень редки, вопросы патогенеза остаются недостаточно изученными. Диагностические критерии постоянно уточняются и дополняются новыми иммунологическими и цитогенетическими маркерами. По мере накопления клинических данных определяются наиболее чувствительные и специфичные методы оценки распространенности опухолевого процесса. Если при лимфомах и ГКЛ ПЭТ/КТ постепенно входит в клинические рекомендации, то при редких вариантах ГО убедительных данных о диагностической ценности ПЭТ/КТ на сегодняшний день нет.

Клинический материал при редких ГО накапливается в течение длительного времени, за которое происходят изменение и дополнение существующих классификаций, а также лечебных подходов. В связи с этим крайне сложно проведение рандомизированных исследований, позволяющих определить наиболее эффективную стратегию терапии. Для обобщения

и анализа клинико-лабораторных, инструментальных данных при ГО было организовано Научное общество по изучению гистиоцитозов, в которое обращаются врачи со всего мира для проведения референс-диагностики и определения подходов в лечении каждого конкретного больного с редкими вариантами ГО [29].

В настоящее время с 2014 по 2024 г. в 10 странах (Аргентина, Австрия, Канада, Чехия, Германия, Италия, Польша, Россия, Испания, США) создается Международный реестр редких гистиоцитарных заболева-

ний (International Rare Histiocytic Disorders Registry, IRHDR) (ClinicalTrials.gov, NCT02285582), который будет способствовать единой диагностике, а также сбору и анализу клинических, эпидемиологических данных, результатов лечения и данных о выживаемости пациентов [28]. Кроме этого, IRHDR может обеспечить основу для будущих клинических исследований. Это поможет в понимании этиологии данных редких заболеваний, а также в определении потенциальных терапевтических опций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tang X., Gao J., Ma Z.G. et al. Clinical and prognostic characteristics of 95 cases of Langerhans cell histiocytosis in children: a single-institute experience from 2013 to 2020. *Ann Med* 2021;53(1):1537–46. DOI: 10.1080/07853890.2021.1966085.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edn.). Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2017. 470 p.
3. Kommalapati A., Tella S.H., Durkin M. et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood* 2018;131(2):265–8. DOI: 10.1182/blood-2017-10-812495.
4. Доронин В.А., Криволапов Ю.А., Нечеснюк А.В., Пивник А.В. Гистиоцитарная саркома. Клинический случай и обзор литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(2):161–6. [Doronin V.A., Krivolapov Yu.A., Nechesnyuk A.V., Pivnik A.V. Histiocytic sarcoma. A clinical case and review of the literature. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice 2009;2(2):161–6. (In Russ.)].
5. Feldman A.L., Arber D.A., Pittaluga S. et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone. *Blood* 2008;111(12):5433–9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124792.
6. Milutinovic S., Abe J., Godkin A. et al. The dual role of high endothelial venules in cancer progression *versus* immunity. *Trends Cancer* 2021;7(3):214–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.001.
7. Chen W., Lau S.K., Fong D. et al. High frequency of clonal immunoglobulin receptor gene rearrangements in sporadic histiocytic/dendritic cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33(6):863–73. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31819287b8.
8. Gounder M.M., Solit D.B., Tap W.D. Trametinib in histiocytic sarcoma with an activating MAP2K1 (MEK1) mutation. *N Engl J Med* 2018;378(20):1945–7. DOI: 10.1056/NEJMc1511490.
9. Shanmugam V., Griffin G.K., Jacobsen E.D. et al. Identification of diverse activating mutations of the RAS-MAPK pathway in histiocytic sarcoma. *Mod Pathol* 2019;32(6):830–43. DOI: 10.1038/s41379-018-0200-x.
10. Hornick J.L., Jaffe E.S., Fletcher C.D. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1133–44. DOI: 10.1097/01.pas.0000131541.95394.23.
11. Chen D.B. Langerhans cell sarcoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2020;24(10):369–72. DOI: 10.4267/2042/70818.
12. Karai L.J., Sanik E., Ricotti C.A. et al. Langerhans cell sarcoma with lineage infidelity/plasticity: a diagnostic challenge and insight into the pathobiology of the disease. *Am J Dermatopathol* 2015;37(11):854–61. DOI: 10.1097/DAD.000000000000031.
13. Nakamine H., Yamakawa M., Yoshino T. et al. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematol* 2016;56(2):109–18. DOI: 10.3960/jslr.15.109.
14. Matsukawa T., Suto K., Miyoshi H. et al. Successful treatment of an elderly Langerhans cell sarcoma patient by EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) chemotherapy. *J Clin Exp Hematol* 2018;58(4):184–7. DOI: 10.3960/jslr.18027.
15. Zwerdling T., Won E., Shane L. et al. Langerhans cell sarcoma: case report and review of world literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(6):419–25. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000196.
16. Howard J.E.F., Dwivedi R.C., Masterson L., Jani P. Langerhans cell sarcoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(4):320–31. DOI: 10.1016/j.ctr.2015.02.011.
17. Brown R.A., Kwong B.Y., McCalmont T.H. et al. *ETV3-NCOA2* in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports
18. Wood G.S., Garcia C.F., Dorfman R.F. et al. The immunohistology of follicle lysis in lymph node biopsies from homosexual men. *Blood* 1985;66(5):1092–7.
19. Pokuri V.K., Merzianu M., Gandhi S. et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(2):128–32. DOI: 10.6004/jncn.2015.0020.
20. Diego C.R., Luis M., Samir D. Indeterminate dendritic cell tumor. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2019;23(11):342–44. DOI: 10.4267/2042/70612.
21. Diego C.R., Luis M., Samir D. Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2019;23(10):317–19. DOI: 10.4267/2042/70582.
22. Зейналова П.А., Павловская А.И., Валиев Т.Т. и др. Саркома из интерди- гитирующих дендритных клеток: клиническое наблюдение и данные литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(3):318–23. [Zeynalova P.A., Pavlovskaya A.I., Valiev T.T. et al. Sarcoma from interdigitating dendritic cells: clinical observation and literature data. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice 2013;6(3):318–23. (In Russ.)].
23. Jiang X.N., Zhang Y., Xue T. et al. New clinicopathologic scenarios of EBV+ inflammatory follicular dendritic cell sarcoma: report of 9 extrahepatosplenic cases. *Am J Surg Pathol* 2021;45(6):765–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001632.
24. Sasaki M., Izumi H., Yokoyama T. et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. *Hematol Oncol* 2017;35(4):905–8. DOI: 10.1002/hon.2364.
25. Diego C.R., Luis M., Samir D. Fibroblastic reticular cell tumor. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2020;24(3):140–1. DOI: 10.4267/2042/70680.
26. Goto N., Tsurumi H., Takami T. et al. Cytokeratin-positive fibroblastic reticular cell tumor with follicular dendritic cell

- features: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):573–80.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000362.
27. Martel M., Sarli D., Colecchia M. et al. Fibroblastic reticular cell tumor of the spleen: report of a case and review of the entity. *Hum Pathol* 2003;34(9):954–7.
DOI: 10.1016/S0046-8177(03)00399-X.
28. The Hospital for Sick Children. International Rare Histiocytic Disorders Registry (IRHDR). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet] (cited 2021 November 05).
NLM Identifier: NCT02285582. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02285582?view=record>.
29. Emile J.F., Abela O., Frairot S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81.
DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, А.И. Павловская: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, O.D. Gurieva, A.I. Pavlovskaya: 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.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

А.И. Павловская / A.I. Pavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6300-0062>

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: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-65-74



Молекулярно-генетические особенности развития Т-клеточных лимфом кожи на примере грибовидного микоза и синдрома Сезари

М.Б. Хаджиева^{1,2}, Е.С. Захарова¹, Е.В. Калинина¹, Д.С. Абрамов¹, А.Г. Румянцев¹, С.С. Ларин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Контакты: Марьям Борисовна Хаджиева mkhadzhieva@fnkcr.ru

Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, поражающих кожу. Грибовидный микоз и синдром Сезари – наиболее изученные варианты Т-клеточных лимфом кожи. Обзор литературы включает последние опубликованные данные по развитию патологических процессов при грибовидном микозе и синдроме Сезари и диагностике этих заболеваний. Описаны особенности геномной нестабильности при Т-клеточных лимфомах кожи, рассмотрены существующие гипотезы происхождения данных заболеваний по результатам изучения репертуара Т-клеточного рецептора.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, Т-клеточная клональность

Для цитирования: Хаджиева М.Б., Захарова Е.С., Калинина Е.В. и др. Молекулярно-генетические особенности развития Т-клеточных лимфом кожи на примере грибовидного микоза и синдрома Сезари. Онкогематология 2022;17(1):65–74. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-65-74.

Molecular genetic features of cutaneous T-cell lymphomas development on example of mycosis fungoides and Sezary syndrome

M.B. Khadzhieva^{1,2}, E.S. Zakharova¹, E.V. Kalinina¹, D.S. Abramov¹, A.G. Rumyantsev¹, S.S. Larin¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Build. 2, 25 Petrovka St., Moscow 107031, Russia

Contacts: Maryam Borisovna Khadzhieva mkhadzhieva@fnkcr.ru

Cutaneous T-cell lymphomas are a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative diseases affecting the skin. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are the most studied variants of them. The literature review includes the latest published data on the pathological processes development in mycosis fungoides and Sezary syndrome and the diagnosis of these diseases. The genomic instability features in cutaneous T-cell lymphomas are described, the existing hypotheses of the origin of these diseases are considered based on the results of T-cell receptor repertoire studying.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sezary syndrome, T-cell clonality

For citation: Khadzhieva M.B., Zakharova E.S., Kalinina E.V. et al. Molecular genetic features of cutaneous T-cell lymphomas development on example of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):65–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-65-74.

Введение

Лимфомы кожи – гетерогенная группа злокачественных опухолей кожи, обусловленных моноклональной пролиферацией клеток лимфоидной ткани. Около 60–65 % лимфом кожи составляют Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) вследствие того, что большинство иммунокомпетентных клеток кожи представлены

Т-лимфоцитами. ТКЛК являются экстранодальными неходжкинскими лимфомами, которые характеризуются инфильтрацией кожи злокачественными моноклональными Т-лимфоцитами [1]; частота встречаемости ТКЛК 0,29–0,87 на 100 тыс. населения [2]. Классификация ТКЛК достаточно часто претерпевает изменения и дополнения, что, с одной стороны, отражает

сложность диагностики этих заболеваний, с другой — свидетельствует о многообразии молекулярных форм данной патологии [3]. ТКЛК представляют крайне разрозненную группу заболеваний, объединяющую менее агрессивные формы с 5-летней выживаемостью более 90 % и высокоагрессивные заболевания с 5-летней выживаемостью 11–16 % [3]. Данный обзор посвящен современным представлениям о патогенезе и стандартам диагностики Т-клеточных злокачественных новообразований в дерматологии на примере классических форм ТКЛК — грибовидного микоза (ГМ) и синдрома Сезари (СС).

Клиническая картина грибовидного микоза и синдрома Сезари

Грибовидный микоз является наиболее распространенной формой ТКЛК. Средний возраст пациен-

тов на момент постановки диагноза составляет 40–60 лет. Заболевание в 2 раза чаще возникает у мужчин. Известны случаи поражения ГМ у детей и подростков (1 % случаев) [4, 5]. В дебюте ГМ характерно возникновение пятен с четкими краями преимущественно на ягодицах и других участках тела, редко подвергающихся воздействию солнечного света и характеризующихся поэтапной эволюцией пятен и папул (бляшек) в узлы. В течении классической формы заболевания четко выделяют 3 стадии: пятнистую (эритематозную), бляшечную и опухолевую [6]. ГМ имеет хроническое рецидивирующее течение, низкую степень пролиферации, устойчивость к химиотерапии и 5-летнюю выживаемость более 50 %. Точная причина возникновения ГМ пока неизвестна, однако считается, что данное заболевание возникает из резидентных Т-клеток памяти, которые, подвергаясь хронической антигенной

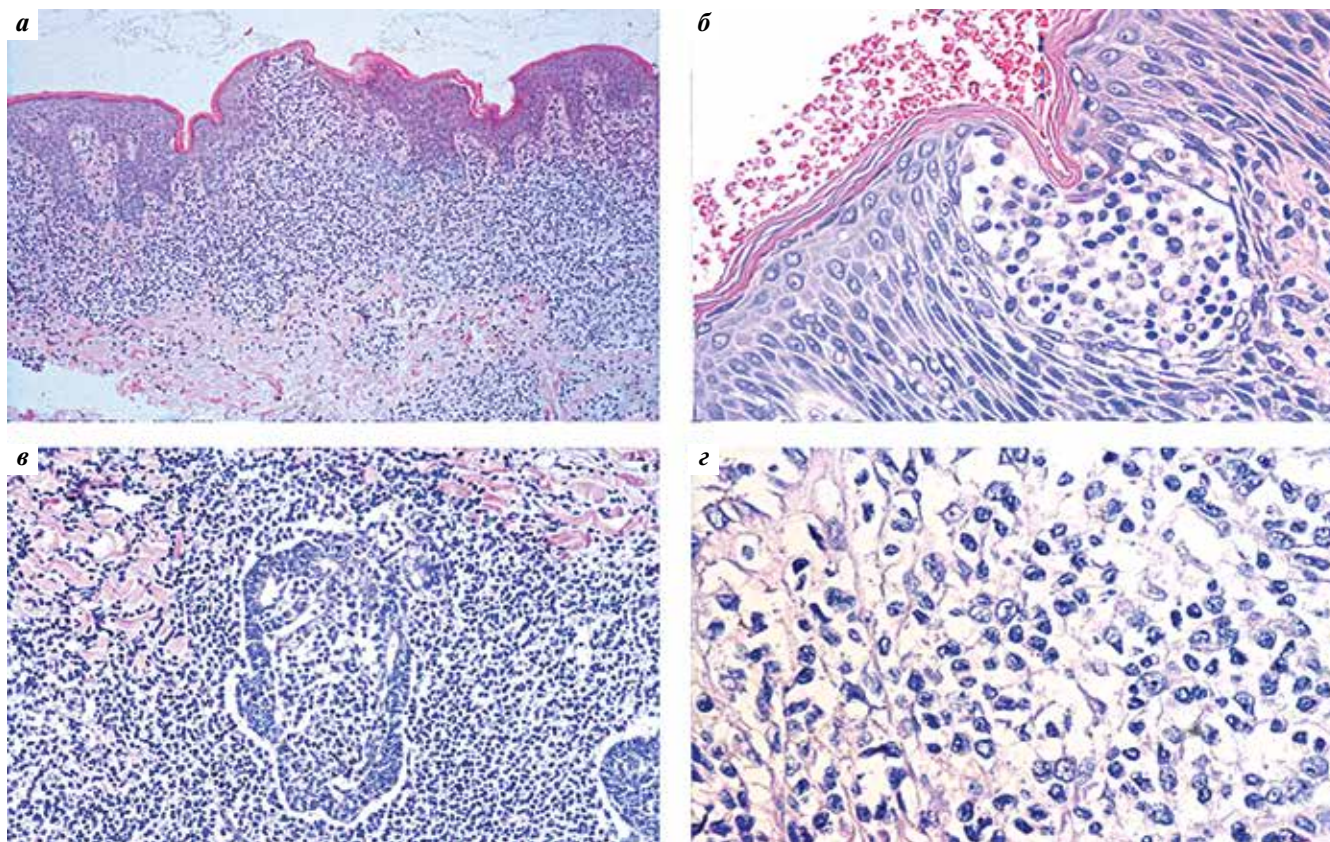


Рис. 1. Вариант микроскопической картины грибовидного микоза у пациента 12 лет (собственное наблюдение, ПАО НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева): а — эпидермис с признаками слабовыраженного гиперкератоза, акантоза, спонгиоза, в дерме субэпидермально расположен линейный инфильтрат из мелких лимфоцитов с признаками эпидермотропизма (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); б — лимфоцитарный эпидермотропизм с формированием микроскопической полости, заполненной мелкими опухолевыми лимфоцитами с примесью дендритных клеток и клеток Лангерганса (окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$); в — эпителиотропизм, разрушение волосяного фолликула (клинически проявляется как алопеция), плотный и интерстициальный инфильтрат из мелких лимфоцитов в окружающей дерме (окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$); г — морфология опухолевого субстрата, клетка мелкого или среднего размера с небольшой цитоплазмой и «церебриформным» ядром, ядерная мембрана имеет неровную границу (окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$)

Fig. 1. Microscopic picture of the mycosis fungoides in a 12-year-old patient (own observation, pathology department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology): а — epidermis with signs of mild hyperkeratosis, acanthosis, spongiosis, a linear infiltrate of small lymphocytes with signs of epidermotropism is located in the subepidermal dermis (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); б — lymphocytic epidermotropism with the formation of a microscopic cavity filled with small tumor lymphocytes with dendritic and Langerhans cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 600$); в — epitheliotropism, destruction of the hair follicle (clinically manifested as alopecia), dense and interstitial infiltration of small lymphocytes in the surrounding dermis (hematoxylin and eosin staining, $\times 600$); г — tumor substrate morphology, a small or medium-sized cell with a small cytoplasm and a "cerebriform" nucleus, the nuclear membrane has an uneven border (hematoxylin and eosin staining, $\times 600$)

стимуляции (воздействие золотистого стафилококка, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса и т.д.), накапливают неопластические мутации, что приводит к неконтролируемой клональной пролиферации. Вариант микроскопической картины ГМ представлен на рис. 1.

Синдром Сезари представляет собой агрессивную ТКЛК, характеризующуюся эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (≥ 1000 клеток Сезари/ мм^3) [3]. СС болеют преимущественно лица пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60–65 лет.

Иммунофенотип опухолевых клеток

Злокачественные лимфоциты при ГМ и СС имеют фенотип $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^-$, при этом часто наблюдается aberrantная потеря пан-Т-клеточных антигенов, включая CD2, CD3, CD4, CD5 и CD7 [7]. Большинст-

во случаев ГМ характеризуется наличием инфильтрата из α/β Т-хелперов с иммунофенотипом $\beta\text{F1}^+\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD5}^+\text{CD7}^+\text{CD8}^-\text{CD45RO}^+$, реже встречаются Т-цитотоксический ($\beta\text{F1}^+\text{CD3}^+\text{CD4}^-\text{CD5}^+\text{CD8}^+$) и γ/δ ($\beta\text{F1}^-\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD5}^+\text{CD8}^+$) фенотипы [6, 8]. Наличие на поздних стадиях ГМ значительной популяции клеток, в которых отсутствует экспрессия пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и/или CD7 в пределах всего поражения либо только в эпидермисе, является высокоспецифичным для ГМ (специфичность 90 %) [7]. Прогрессирование ГМ характеризуется переходом от Th1-фенотипа с повышенной экспрессией цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (IL) 2, 12 (IL-2, IL-12) и интерферона γ (IFN- γ) к Th2-фенотипу с цитокиновым профилем IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, который повышает чувствительность к бактериальным инфекциям, способствует развитию иммуносупрессии, появлению периферической эозинофилии, повышению сывороточного уровня иммуноглобулина E (IgE) и развитию эритродермии.

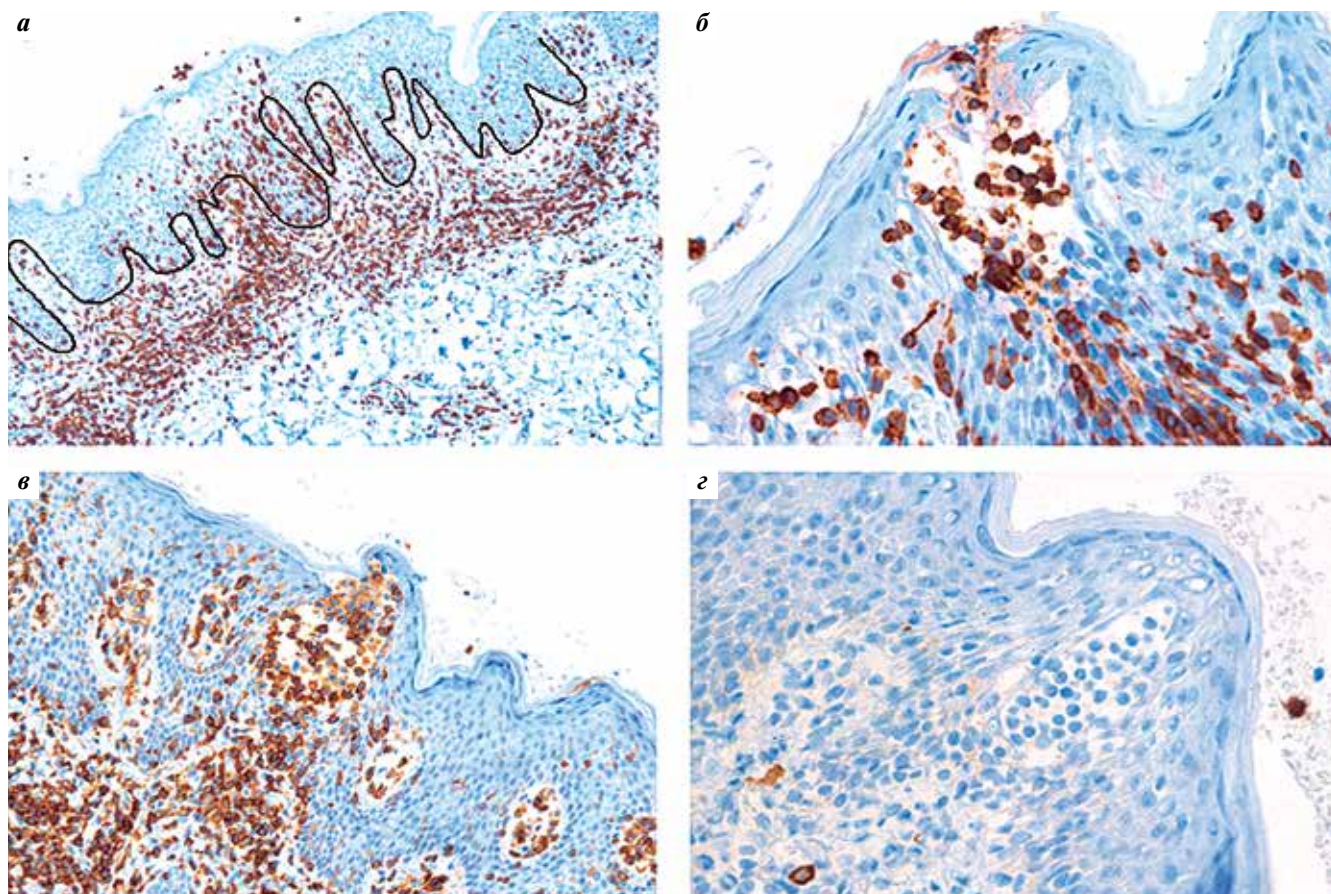


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование (собственное наблюдение, ПАО НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева): а — эпидермотропизм CD3^+ -Т-лимфоцитами ($\times 200$, иммуногистохимическая реакция к анти-CD3); б — CD3^+ -Т-лимфоциты формируют псевдоабсцесс Потрие ($\times 600$, иммуногистохимическая реакция к анти-CD3); в — Т-лимфоциты коэкспрессируют CD4 ($\times 200$, иммуногистохимическая реакция к анти-CD4); г — на клетках опухоли отсутствует экспрессия CD8 ($\times 600$, иммуногистохимическая реакция к анти-CD8)

Fig. 2. Immunohistochemical study (own observation, pathology department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology): а — epidermotropism by CD3^+ T-lymphocytes ($\times 200$, immunohistochemical reaction to anti-CD3); б — CD3^+ T-lymphocytes form a pseudo-abscess Pautrier ($\times 600$, immunohistochemical reaction to anti-CD3); в — T lymphocytes coexpress CD4 ($\times 200$, immunohistochemical reaction to anti-CD4); г — there is no CD8 expression on tumor cells ($\times 600$, immunohistochemical reaction to anti-CD8)

Увеличение активности IL-4 и IL-13 ингибирует экспрессию цитокинов Th1-фенотипа и стимулирует пролиферацию злокачественных клеток [9]. В 40–90 % случаев опухолевые клетки субстрата ГМ демонстрируют моноклональность Т-клеточного рецептора (TCR), преимущественно клональную перестройку генов, кодирующих β - или γ -цепь TCR [10]. При СС отмечается отсутствие в периферической крови экспрессии CD7 (≥ 40 % CD4⁺CD7⁻) или CD26 (≥ 30 % CD4⁺CD26⁻) на фоне увеличения CD3⁺CD4⁺-клеток (коэффициент отношения CD4/CD8 ≥ 10) [3]. На рис. 2 представлен иммунофенотип опухолевых клеток при ГМ у пациента 12 лет.

Дифференциальная диагностика грибовидного микоза и синдрома Сезари

Дифференциальная диагностика ГМ и СС затруднена, так как некоторые варианты данных лимфом имитируют доброкачественные кожные заболевания и наоборот, такие как экзема, фолликулит, пигментированные пурпурные дерматозы, псориаз, витилиго и др. [11, 12]. В настоящее время в качестве дополнительных методов диагностики ГМ и СС используют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы. Молекулярно-биологический метод заключается в определении клональности популяций лимфоцитов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с визуализацией результатов с использованием капиллярного электрофореза [13]. Выявляемость клональности различна на разных стадиях заболевания: клональная популяция Т-лимфоцитов регистрируется примерно в 50 % случаев пятнистой, в 73 % случаев бляшечной и в 83–100 % случаев опухолевой стадии ГМ [14]. Результаты молекулярно-биологического исследования необходимо оценивать в комплексе с данными других диагностических методов, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых клональных дерматозов.

Методы определения клональности Т-клеточного рецептора

Классическая теория созревания Т-лимфоцитов подразумевает, что TCR образуется в ходе дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов в тимусе [15]. Генетические локусы, кодирующие TCR, локализованы на 2 хромосомах: гены α - и δ -цепей (*TCRA* и *TCRD*) — на хромосоме 14 (14q11.2); локусы β - и γ -цепей (*TCRB* и *TCRG*) — на хромосоме 7 (7q35 и 7p15 соответственно) [16]. В каждом локусе присутствуют области, содержащие множественные копии (от 5 до 500) генных сегментов разного типа. В процессе созревания лимфоцитов генные сегменты соединяются с образованием функциональных генов TCR. Этот процесс получил название генетических реаранжировок или V(D)J-рекомбинации по названию генных сегментов, составляющих варибельную часть функ-

циональных генов. Первым перестраивается *TCRD*, затем — *TCRG* и *TCRB* и в последнюю очередь — *TCRA*. Для каждого Т-лимфоцита, прошедшего процесс созревания, характерна своя уникальная конфигурация генов TCR, которая является его «молекулярным паспортом», «генетическим отпечатком пальца», в норме популяция Т-лимфоцитов поликлональна по TCR. Считается, что в основе развития неопластического процесса лежит пролиферация одного злокачественного клона, вследствие чего значимая часть ткани опухоли представлена одной клональной субпопуляцией лимфоцитов.

В основе определения клональности TCR лежит метод (называемый далее классическим) мультиплексной ПЦР с визуализацией результатов с использованием капиллярного электрофореза. Международным консорциумом EuroClonality разработаны и стандартизированы протоколы исследования клональности популяций В- и Т-лимфоцитов [17]. Согласно данным протоколам можно исследовать клональность по γ -, β - и δ -цепям TCR (α -цепь не входит в данный перечень из-за сложности организации). ПЦР с использованием смеси специфических праймеров позволяет амплифицировать участки перестроенных генов TCR. Размеры полученных фрагментов будут варьировать для разных индивидуальных лимфоцитов вследствие уникальной генетической конфигурации варибельного домена TCR. Анализ продуктов ПЦР с использованием капиллярного электрофореза с детекцией концевой флуоресцентной метки позволяет получить картину распределения интенсивности сигнала в зависимости от размера (длины) полученных генетических фрагментов. При клональной пролиферации лимфоцитов в популяции будет преобладать клон потомков одной клетки с уникальной последовательностью нуклеотидов в области рекомбинации. Как следствие, при детекции будут преобладать ампликоны одного размера, уникальные для данного клона и однозначно характеризующие его наличие.

Метод оценки клональности TCR широко применяется в молекулярной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, кроме того, позволяет сравнивать клональные популяции лимфоцитов. В случае возникновения повторной опухоли у пациента при анализе нескольких образцов биопсий можно сделать вывод о природе повторного заболевания: если размер клонального фрагмента совпадает при анализе 2 последующих заболеваний, это первичная опухоль и рецидив; если не совпадает, это две независимо возникшие опухоли. Недостатком метода является затруднение в обнаружении небольшого количества опухолевых клеток на фоне большого числа реактивных лимфоцитов, а именно на начальных стадиях ГМ. Данный подход также применяется для исследования уровня минимальной остаточной болезни [18].

На рис. 3 представлены примеры электрофореграмм определения клональности Т-лимфоцитов

методом мультиплексной ПЦР с использованием капиллярного электрофореза.

Локус γ -цепи TCR является предпочтительной мишенью для определения клональности в лимфоидных популяциях, так как перестраивается на ранних этапах лимфоидного созревания и перестраивается в α/β - и в γ/δ -предшественниках [19]. В большинстве Т-клеточных злокачественных пролифераций частота перестроения *TCRG* достигает 90 %; ограниченный репертуар данного локуса облегчает протокол определения клональности с его использованием. Оценка генетических перестроек локуса β -цепи также вносит большой вклад в определение клональности при ожидаемых лимфопролиферативных расстройствах [20].

Внедрение в последние годы технологий NGS (next-generation sequencing, секвенирование нового поколения) позволило проводить более глубокий анализ реаранжировок генов В- и Т-клеточных рецепторов (IG/TCR): оценку клональности лимфоцитов, обнаружение минимальной остаточной болезни, анализ репертуаров IG/TCR [21]. EuroClonality-NGS на базе биоинформатической платформы ARResT/Interrogate в 2019 г. представил полный протокол для стандартизированного анализа реаранжировки генов IG/TCR с помощью NGS [22]. Использование данного подхода для определения клональности лимфоцитов обеспечивает высокую воспроизводимость, точность идентификации клона и его количественного определения при диагностике лимфопролиферативных заболева-

ний. В последние годы NGS-технологии внесли большой вклад в понимание молекулярных процессов, происходящих при ГМ и СС. Как классический метод определения клональности, так и NGS не требуют особого приготовления биологического материала; для работы могут быть использованы фиксированные в формалине, залитые парафином ткани кожи после рутинного гистологического и иммуногистохимического исследования.

Введение вышеописанных методов определения клональности в популяциях лимфоцитов в рутинную практику стало очень важным шагом в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Данные технологии позволили повысить точность диагностики и ускорить процесс постановки диагноза.

Особенности геномной нестабильности при Т-клеточных лимфомах кожи

В последнее время понимание этиопатогенеза ГМ и СС расширилось благодаря результатам фундаментальных молекулярно-биологических исследований. По данным NGS в патогенезе ТКЛК основную роль играет нарушение регуляции таких специфических внутриклеточных сигнальных путей, как JAK-STAT, MAPK, TCR и NF- κ B [23].

J. Park и соавт. проанализировали точечные мутации и вариации числа копий генов (copy number variations, CNVs) для 220 случаев ТКЛК с общедоступными данными секвенирования, в том числе для 186 случаев с СС и для 25 случаев с ГМ. Точечные мутации, способные привести к потере функции, наблюдались в генах *JAK1* (в 0,9 % случаев), *JAK3* (2,7 %), *STAT3* (0,9 %) и *STAT5B* (3,6 %), в то время как CNVs встречались в *JAK2* (13 %), *STAT3* (60 %) и *STAT5B* (60 %) и коррелировали с уровнем экспрессии соответствующих генов [24]. При ТКЛК выявлены мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *MAP2K1*, *NF1*, *BRAF*, *CARD11*, *PRKG1*, *MAPK1*, приводящие к повышению активности сигнального пути MAPK [25–27]. Гиперактивный сигнальный путь TCR может вызывать неконтролируемую пролиферацию злокачественных Т-лимфоцитов. В работе L. Wang и соавт. у 84 % из 37 пациентов с СС были идентифицированы соматические мутации в генах *CARD11*, *PLCG1*, *LAT*, *RAC2*, *PRKCQ*, *CD28*, вовлеченных в сигналинг TCR [28]. При ГМ/СС отмечаются точечные мутации (в 5,4 % случаев) и увеличение числа копий (23 %) в гене *CARD11*, что приводит к увеличению активации NF- κ B [29]. Также у пациентов с ГМ/СС регистрировались точечные мутации и/или увеличение числа копий в генах *TNFR2* (в 18 % случаев), *TNFRSF1B* (2,2–2,5 %), активирующих передачу сигналов NF- κ B, и в гене *TNFAIP3* (в 25 % случаев СС), который кодирует ингибитор TNF- α -индуцированного сигналинга NF- κ B [24, 30].

Изучение молекулярно-генетических механизмов ТКЛК осложняется гетерогенностью патологических процессов, возникающих в связи с развитием этих заболеваний. По данным ресурса COSMIC (Catalogue

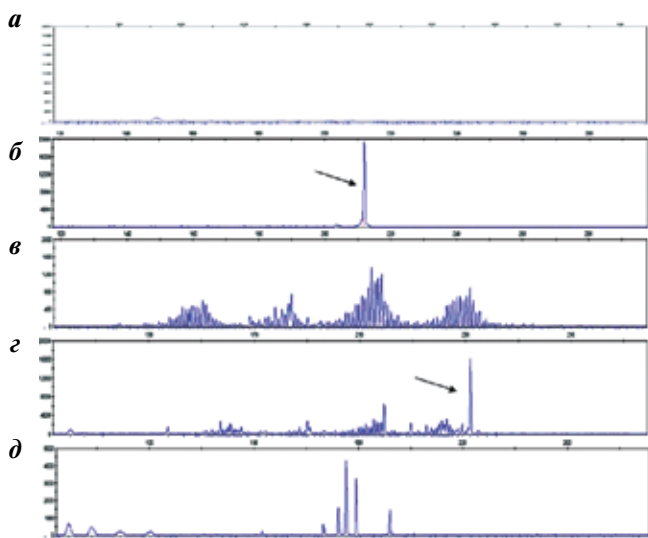


Рис. 3. Электрофореграммы определения клональности Т-лимфоцитов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием капиллярного электрофореза на примере *TCRG*: а – отрицательный контроль; б – моноклональная популяция Т-лимфоцитов; в – поликлональная популяция Т-лимфоцитов; г – моноклональная популяция Т-лимфоцитов на поликлональном фоне; д – олигоклональная популяция Т-лимфоцитов

Fig. 3. Electrophoregrams of T cell clonality by multiplex polymerase chain reaction using capillary electrophoresis on the example of *TCRG*: а – negative control; б – monoclonal T cell population; в – polyclonal T cell population; г – monoclonal T cell population on a polyclonal background; д – oligoclonal T cell population



Рис. 4. Типы мутаций у пациентов при грибовидном микозе/синдроме Сезари по данным ресурса COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer)

Fig. 4. Mutation types in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome according to COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) data

of Somatic Mutations in Cancer) [31] нами была сгенерирована группа из 184 пациентов с ГМ/СС (данные от 18.12.2020). Наибольшее число мутаций было выявлено для генов *TP53*, *PLCG1*, *CARD11*, *ARID1A*, *NCOR1*, *FAT1*, *TET2*. Анализ данных COSMIC показал, что от общего числа зарегистрированных мутаций 76,63 % составляют миссенс-мутации (рис. 4). В работе L. Wang и соавт. средняя частота соматических мутаций составила 3,85 мутации на Мегабазу (Mb) целевой ДНК, а частота несинонимичных мутаций — 2,75 на Mb, что сопоставимо с солидными опухолями у взрослых [28].

Большинство соматических однонуклеотидных замен, наблюдаемых при ГМ/СС, являются транзициями C>T (67,74 % по данным COSMIC) (рис. 5). Высокая частота C>T обусловлена 2 отдельными мутационными процессами: заменами в тринуклеотидах NpCpG (связывают со старением) и NpCpC (связывают с воздействием ультрафиолетового излучения). Замены C>T в NpCpG обусловлены повышенной скоростью спонтанного дезаминирования 5-метилцитозина, что приводит к возникновению остатка тимина и образованию неканонической пары оснований G:T [32]. Число мутаций, вызванных воздействием средневолнового ультрафиолетового излучения, являющегося мощным мутагеном, при СС выше, чем при остром лимфобластном и остром миелоидном лейкозах, но сходно с таковым при плоскоклеточном раке кожи. При СС отмечается относительно большая доля (2,2 %) динуклеотидных мутаций, более половины из которых



Рис. 5. Однонуклеотидные замены, наблюдаемые при грибовидном микозе/синдроме Сезари по данным ресурса COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer)

Fig. 5. Single nucleotide substitutions observed in mycosis fungoides/Sezary syndrome according to COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) data

составляют замены CC>TT [28]. Вероятно, это делает CC перспективной мишенью для различных иммунотерапевтических подходов, так как большое количество новых уникальных мутаций создает потенциальные опухолевоспецифические антигены и может быть хорошей целью для дальнейших протеогеномных исследований [33].

Отличительной особенностью ТКЛК является то, что соматические вариации копий генов (somatic copy number variants, SCNv) составляют основную долю (более 90 %) драйверных мутаций, способствующих развитию злокачественных новообразований: в среднем 11,8 патогенной SCNv против 1,0 соматического однонуклеотидного варианта (somatic single nucleotide variants, SSNV) [34]. В частности, фокальные делеции приводят к частой гемизиготной инактивации генов-супрессоров опухолевого роста [26, 34].

Одной из причин развития комплексных геномных изменений при ГМ/СС называют хромотрипсис (одномоментные множественные случайные перестройки в пределах одной хромосомы) и хромоплексию (множественные смежные транслокации между 2 и более хромосомами) [35]. Механизм хромотрипсиса до конца неизвестен, предполагается, что он может быть сгенерирован в момент формирования микроядер. Критерием хромотрипсиса считается наличие более 10 CNVs на 1 хромосому [36]. В работе J. Choi и соавт. 65 % образцов ТКЛК имели признаки по крайней мере одной хромотрипсис-подобной перестройки, при этом наиболее часто эти события происходили в хромосомах, содержащих многочисленные опухолевые супрессоры ТКЛК [34].

Эпигенетические аспекты развития Т-клеточных лимфом кожи

В качестве эпигенетических механизмов рассматриваются модификации хроматина, метилирование и ацетилирование гистонов, метилирование/демети́лирование ДНК. В опухолевых клетках отмечается дисбаланс метилирования — локальное гипермети́лирование CpG-островков в области промоторов ряда генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, дифференцировку и апоптоз на фоне общего гипомети́лирования генома, что способствует нестабильности генома и нарушению транскрипции генов. При СС зарегистрированы фокальные делеции и мутации в гене ДНК-метилтрансферазы *DNMT3A*, катализирующем метилирование CpG-участков, и в генах семейства TET (ten-eleven translocation), отвечающих за процессы демети́лирования [26, 34]. В работе R. van Doorn и соавт. в CD4⁺-Т-лимфоцитах пациентов с СС выявлено гипермети́лирование промоторов 126 генов, включая гены-супрессоры опухолевого роста; в 94–100 % случаев отмечалось гипермети́лирование промоторов генов *CMTM2*, *C2orf40*, *G0S2*, *HSPB6*, *PROM1*, *PAM* [37]. Также при СС отмечаются мутации в генах, отвечающих за метилирование/демети́лирование по лизину (*KMT2C*, *KMT2D*, *SETDB2*, *KDM6A*) и ацетилирование/деацетилирование гистонов (*CREBBP*, *NCOR1*, *BCOR*, *TRRAP*) и ремоделирование хроматина (*ARID1A*, *ARID5B*, *SMARCC1*) [29, 38, 39]. В настоящее время разработаны терапевтические препараты вориностат и ромидеписин для лечения ТКЛК, действие которых основано на ингибировании гистондеацети́лаз, однако только в 30 % случаев они являются эффективными [40, 41]. Гистондеацети́лазы удаляют ацетильные группы от гистоновых белков, что вызывает конденсацию хроматина, уменьшает доступность для транскрипционных факторов и приводит к прекращению экспрессии содержащихся в нем генов. Устойчивость к ингибиторам гистондеацети́лаз может быть обусловлена повышением ацетилирования гистонов и повышением экспрессии генов, вовлеченных в адгезию/миграцию клеток (*CXCR4*, *LAIR2*), ингибирование апоптоза (*BIRC5*), клеточный цикл (*RRM2*) и антиоксидантную систему/систему детоксикации (*TXNDC5*, *GSTM1*) [41].

Современные модификации метода бисульфидного секвенирования позволяют легко и быстро получать данные о статусе метилирования ДНК в образцах биологического материала [42]. Полученная таким образом информация потенциально может помочь рациональному назначению ингибиторов гистондеацети́лаз для терапии ТКЛК.

Изучение репертуара Т-клеточного рецептора при грибовидном микозе и синдроме Сезари

В связи с низкой популяционной частотой ТКЛК существует сложность в сборе больших статистически значимых когорт пациентов для исследования. При

ТКЛК наблюдается клональная экспансия злокачественных Т-клеток с уменьшением количества нормальных лимфоцитов, что приводит к снижению общей сложности репертуара рецепторов Т-лимфоцитов. Эта потеря создает относительную лимфопению, которая может играть определенную роль в иммуносупрессии, наблюдаемой у пациентов с прогрессирующим заболеванием [43]. Американские исследователи проанализировали репертуар TCR в группе из 32 пациентов с СС методом секвенирования транскриптомов [28]. У 97 % пациентов обнаружены 1 или 2 доминантных V β - или V α -экспрессирующих клон. В исследуемой группе locus *TCRB* являлся моно-, би- и поликлональным у 56, 22 и 22 % пациентов соответственно. Аналогичные данные для локуса *TCRA* составили 66, 22 и 12 %. Согласно современным представлениям в норме *TCRB* перестраивается и экспрессируется на поверхности клетки с последующим перестроением *TCRA*. Клетки с полностью сформированным и гетеродимеризованным TCR покидают тимус и мигрируют в периферические органы и ткани, где находятся до стимуляции антигеном или получения других сигналов. Таким образом, в злокачественном клоне СС авторы ожидали увидеть экспрессирующимися один *TCRB* и один *TCRA*. Из 32 пациентов 11 соответствовали этим ожиданиям. У 6 пациентов при моноклональности *TCRB* наблюдались биклональные или поликлональные варианты *TCRA*, из чего следует, что после злокачественной трансформации клетки СС имели возможность перестраивать свой locus *TCRA* до биклональности или даже поликлональности. Авторы проверили, не является ли это следствием вклада реактивных Т-лимфоцитов, и опровергли это предположение, так как исследуемые клетки были моноклональными в отношении онкогенных мутаций. Еще более удивительными были пациенты, у которых при моноклональном *TCRA* наблюдался би- и поликлональный *TCRB* (21,9 %). Поскольку каноническая дифференцировка TCR обуславливает перестройку *TCRB*, происходящую до *TCRA*, трудно объяснить, как злокачественный клон может быть моноклональным для *TCRA* и поликлональным для *TCRB*. Данное явление может быть обусловлено нарушением порядка реаранжировки TCR локусов. Еще одна гипотеза, предлагаемая L. Wang и соавт., заключается в том, что при злокачественной трансформации первоначально реаранжированный V β теряется и происходит новый раунд реаранжировки данного локуса, когда злокачественные клетки делятся с образованием поликлонального V β [28].

Другая группа авторов выдвинула предположение, что злокачественная трансформация Т-клетки может происходить не на стадии зрелой Т-клетки памяти, как сейчас принято считать для ГМ, а на стадии клетки-предшественника до перестроений локусов *TCRB* и *TCRA*. Данные выводы были сделаны на основе исследования перестроений TCR (*TCRG*, *TCRB*, *TCRA*)

методом секвенирования экзонов и транскриптомов 27 пациентов с ГМ [44]. В эксперименте было несколько пар образцов из разных очагов опухоли от одного пациента; всего 33 биопсии для 27 пациентов. Соотношение опухолевых и реактивных клеток в каждом образце определялось гистологически. Авторы ожидали обнаружить моноклональные перестроения, соответствующие злокачественному клону Т-лимфоцитов, однако выявили, что в большинстве образцов присутствует несколько клонотипов по *TCRG*, *TCRB*, *TCRA*. Отмечалось наличие общих клонотипов опухолевых клеток в разных опухолевых очагах для одного пациента: среди проанализированных 5 пар образцов, взятых от одного пациента, 4 пары имели от 1 до 3 общих клонотипов, однако полностью репертуар доминантных клонотипов не совпадал. Всего для исследуемых пациентов было выявлено 45 общих клонотипов для *TCRA*, 10 для *TCRB* и 25 для *TCRG*. Особенно информативными были случаи, в которых доля моноклональной реаранжировки *TCRG* соответствовала доле ДНК, полученной из опухоли, что указывает на то, что образец состоит из популяции злокачественных клеток, имеющих идентичный клонотип *TCRG*. Вместо ожидаемой моноклональности *TCRB* были обнаружены от 2 до 7 клонотипов *TCRB* и несколько клонотипов *TCRA*. Это указывает на то, что по крайней мере в некоторых случаях ГМ начальная трансформация происходит не на уровне резидентных Т-клеток памяти, а, возможно, намного раньше, во время развития лимфоцитов после завершения реаранжировки *TCRG*, но до инициации рекомбинации *TCRB* и *TCRA* [45]. Клонотипическая гетерогенность ТКЛК отмечается также и в других работах [46, 47]. Согласно современным представлениям, реаранжировки генетических локусов, кодирующих цепи TCR, происходят

при созревании Т-лимфоцитов внутри тимуса с участием ферментов RAG1 (Recombination Activating 1) и RAG2 (Recombination Activating 2). Под действием RAG1/RAG2 на первом этапе перестроения осуществляется соединение D- и J-сегмента, а завершает V(D)J-рекомбинацию присоединение V-участка [48]. Способность злокачественных клеток рекомбинировать TCR на периферии маловероятна, так как ферменты RAG1 и RAG2 неактивны в зрелых Т-лимфоцитах и клетках ТКЛК [49]. Данные о том, что точки разрыва хромосом при ТКЛК содержат гептамеры, узнаваемые RAG1/RAG2, подтверждают гипотезу о том, что начальные стадии злокачественной трансформации происходят на ранних стадиях развития лимфоцитов, когда ферменты RAG активны [44]. Вопрос о происхождении ТКЛК в настоящее время остается открытым.

Заключение

Основной отличительной чертой ТКЛК является редкая встречаемость, вследствие чего данные о происхождении и патогенезе этих заболеваний накапливаются очень медленно. Расширение выборки пациентов данной группы заболеваний, появление новых системных подходов и современных методов исследования в ближайшее время позволят разработать рациональные способы ранней диагностики и новые методы терапии. Одним из перспективных направлений терапии при ТКЛК является развитие терапевтических стратегий, нацеленных на ранние клетки-предшественники лимфомы. Если гипотеза происхождения ТКЛК из ранних клеток-предшественников получит дальнейшее подтверждение, то развитие терапии, нацеленной на клетки-предшественники, представляется одним из перспективных направлений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демина О.М., Акилов О.Е., Румянцев А.Г. Т-клеточные лимфомы кожи: современные данные патогенеза, клиники и терапии. Онкогематология 2018;3(13):25–38. [Demina O.M., Akilov O.E., Rumyantsev A.G. T-cell cutaneous lymphomas: current data on pathogenesis, clinic and therapy. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;3(13):25–38. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-25-38.
2. Dobos G., Pohrt A., Ram-Wolf C. et al. Epidemiology of cutaneous T-Cell lymphomas: a systematic review and meta-analysis of 16,953 patients. Cancers (Basel) 2020;12(10):2921. DOI: 10.3390/cancers12102921.
3. Willemze R., Cerroni L., Kempf W. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268.
4. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105(10):3768–85. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3502.
5. 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.
6. Quaglino P., Fava P., Pileri A. et al. Phenotypic markers, molecular mutations, and immune microenvironment as targets for new treatments in patients with mycosis fungoides and/or Sézary syndrome. J Invest Dermatol 2021;141(3):484–95. DOI: 10.1016/j.jid.2020.07.026.
7. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2016;91(1):151–65. DOI: 10.1002/ajh.24233.
8. Ding X., Chen J., Kuai L. et al. CD4/CD8 dual-positive mycosis fungoides: a case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2020;99(42):e22786. DOI: 10.1097/MD.00000000000022786.
9. Воронцова А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. Современные представления о патогенезе грибовидного микоза. Онкогематология 2018;13(3):39–46. [Vorontsova A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F. Modern ideas about the pathogenesis of fungal mycosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(3):39–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-39-46.

10. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):205.e1–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
11. Sarantopoulos G.P., Palla B., Said J. et al. Mimics of cutaneous lymphoma: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 2013;139(4):536–51. DOI: 10.1309/AJCPX4BXT2P2QBRKO.
12. Hodak E., Amitay-Laiha I. Mycosis fungoides: a great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37(3):255–67. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.004.
13. Захарова Е.С., Казило Н.А., Стефанов Д.Н. и др. Генетические основы разнообразия репертуара иммуноглобулинов в приложении к диагностике клональности В-клеточных лимфоидных популяций. *Генетика* 2011;47(6):752–64. [Zakharova E.S., Kazilo N.A., Stefanov D.N. Genetic bases of diversity of the repertoire of immunoglobulins in application to diagnostics of clonality of B-cell lymphoid populations. *Genetika = Genetics* 2011;47(6):752–64. (In Russ.)].
14. Bergman R., Faclier D., Sahar D. et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(4 Pt 1):554–9. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70003-9.
15. Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol* 2002;2(10):760–72. DOI: 10.1038/nri913.
16. Van Dongen J.J., Langerak A.W., Brüggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;17(12):2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
17. Langerak A.W., Groenen P.J., Brüggemann M. et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012;26(10):2159–71. DOI: 10.1038/leu.2012.246.
18. Захарова Е.С., Пнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Мониторинг минимальной остаточной болезни в перспективе лечения острых лимфобластных лейкозов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016;15(4):34–41. [Zakharova E.S., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Larin S.S. Monitoring of minimal residual disease in the perspective of treatment of acute lymphoblastic leukemias in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016;15(4):34–41. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-34-41.
19. Blom B., Verschuren M.C., Heemskerk M.H. et al. TCR gene rearrangements and expression of the pre-T cell receptor complex during human T-cell differentiation. *Blood* 1999;93(9):3033–43.
20. Sidorova Y.V., Chernova N.G., Ryzhikova N.V. et al. Clonal rearrangements and Malignant Clones in Peripheral T-cell Lymphoma. *Acta Naturae* 2015;7(3):116–25.
21. Brüggemann M., Kotrová M., Knecht H. et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia* 2019;33(9):2241–53. DOI: 10.1038/s41375-019-0496-7.
22. Knecht H., Reigl T., Kotrová M. et al. Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. *Leukemia* 2019;33(9):2254–65. DOI: 10.1038/s41375-019-0499-4.
23. Pérez C., Mondéjar R., García-Díaz N. et al. Advanced-stage mycosis fungoides: role of the signal transducer and activator of transcription 3, nuclear factor- κ B and nuclear factor of activated T cells pathways. *Br J Dermatol* 2020;182(1):147–55. DOI: 10.1111/bjd.18098.
24. Park J., Yang J., Wenzel A.T. et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood* 2017;130(12):1430–40. DOI: 10.1182/blood-2017-02-768234.
25. Kiessling M.K., Oberholzer P.A., Mondal C. et al. High-throughput mutation profiling of CTCL samples reveals KRAS and NRAS mutations sensitizing tumors toward inhibition of the RAS/RAF/MEK signaling cascade. *Blood* 2011;117(8):2433–40. DOI: 10.1182/blood-2010-09-305128.
26. Da Silva Almeida A.C., Abate F., Khiabani H. et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet* 2015;47(12):1465–70. DOI: 10.1038/ng.3442.
27. Yanagi T., Nishihara H., Fujii K. et al. Comprehensive cancer-related gene analysis reveals that active KRAS mutation is a prognostic mutation in mycosis fungoides. *J Dermatol Sci* 2017;88(3):367–70. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.07.013.
28. Wang L., Ni X., Covington K.R. et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet* 2015;47(12):1426–34. DOI: 10.1038/ng.3444.
29. Bastidas Torres A.N., Najidh S., Tensen C.P., Vermeer M.H. Molecular advances in cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37(1):81–6. DOI: 10.12788/j.sder.2018.007.
30. Ungewickell A., Bhaduri A., Rios E. et al. Genomic analysis of mycosis fungoides and Sézary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet* 2015;47(9):1056–60. DOI: 10.1038/ng.3370.
31. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
32. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–21. DOI: 10.1038/nature12477.
33. Lobas A.A., Pyatnitskiy M.A., Chernobrovkin A.L. et al. Proteogenomics of malignant melanoma cell lines: the effect of stringency of exome data filtering on variant peptide identification in shotgun proteomics. *J Proteome Res* 2018;17(5):1801–11. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00841.
34. Choi J., Goh G., Walradt T. et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet* 2015;47(9):1011–9. DOI: 10.1038/ng.3356.
35. Steininger A., Ebert G., Becker B.V. et al. Genome-wide analysis of interchromosomal interaction probabilities reveals chained translocations and overrepresentation of translocation breakpoints in genes in a cutaneous T-cell lymphoma cell line. *Front Oncol* 2018;8:183. DOI: 10.3389/fonc.2018.00183.
36. Rausch T., Jones D.T., Zapatka M. et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 2012;148(1–2):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.013.
37. Van Doorn R., Slieker R.C., Boonk S.E. et al. Epigenomic analysis of Sézary syndrome defines patterns of aberrant DNA methylation and identifies diagnostic markers. *J Invest Dermatol* 2016;136(9):1876–84. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.042.
38. Kiel M.J., Sahasrabudhe A.A., Rolland D.C.M. et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sézary syndrome. *Nat Commun* 2015;6:8470. DOI: 10.1038/ncomms9470.
39. Izykowska K., Przybylski G.K., Gand C. et al. Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome. *Oncotarget* 2017;8(24):39627–39. DOI: 10.18632/oncotarget.17383.
40. Zhao L., Okhovat J.P., Hong E.K. et al. Preclinical studies support combined inhibition of BET family proteins and histone deacetylases as epigenetic therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Neoplasia* 2019;21(1):82–92. DOI: 10.1016/j.neo.2018.11.006.
41. Andrews J.M., Schmidt J.A., Carson K.R. et al. Novel cell adhesion/migration pathways are predictive markers of HDAC inhibitor resistance in cutaneous T cell

- lymphoma. *EBioMedicine* 2019;46:170–83. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.053.
42. Tanas A.S., Borisova M.E., Kuznetsova E.B. et al. Rapid and affordable genome-wide bisulfite DNA sequencing by XmaI-reduced representation bisulfite sequencing. *Epigenomics* 2017;9(6):833–47. DOI: 10.2217/epi-2017-0031.
 43. Yawalkar N., Ferenczi K., Jones D.A. et al. Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;102(12):4059–66. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1044.
 44. Iyer A., Hennessey D., O'Keefe S. et al. Clonotypic heterogeneity in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) revealed by comprehensive whole-exome sequencing. *Blood Adv* 2019;3(7):1175–84. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018027482.
 45. Hamrouni A., Fogh H., Zak Z. et al. Clonotypic diversity of the T-cell receptor corroborates the immature precursor origin of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(10):3104–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4099.
 46. Linnemann T., Gellrich S., Lukowsky A. et al. Polyclonal expansion of T cells with the TCR V beta type of the tumour cell in lesions of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for possible superantigen involvement. *Br J Dermatol* 2004;150(5):1013–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05970.x.
 47. Ruggiero E., Nicolay J.P., Fronza R. et al. High-resolution analysis of the human T-cell receptor repertoire. *Nat Commun* 2015;6:8081. DOI: 10.1038/ncomms9081.
 48. Ru H., Zhang P., Wu H. Structural gymnastics of RAG-mediated DNA cleavage in V(D)J recombination. *Curr Opin Struct Biol* 2018;53:178–86. DOI: 10.1016/j.sbi.2018.11.001.
 49. Nielsen P.R., Eriksen J.O., Lindahl L.M. et al. Diagnostic two-gene classifier in early-stage mycosis fungoides: a retrospective multicenter study. *J Invest Dermatol* 2021;141(1):213–7.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2020.04.026.

Вклад авторов

М.Б. Хаджиева: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;
 Е.С. Захарова: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи;
 Е.В. Калинина: сбор данных литературы, подготовка списка литературы;
 Д.С. Абрамов: написание текста статьи, научное редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала;
 А.Г. Румянцев: научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;
 С.С. Ларин: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.B. Khadzheva: collection of literature data and their interpretation, article writing, preparation of illustrative material;
 E.S. Zakharova: collection of literature data and their interpretation, article writing;
 E.V. Kalinina: collection of literature data, preparation of a bibliography;
 D.S. Abramov: article writing, scientific editing, preparation of illustrative material;
 A.G. Romyantsev: scientific editing, final approval of the article;
 S.S. Larin: concept and design development, scientific editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Б. Хаджиева / M.B. Khadzheva: <https://orcid.org/0000-0002-8980-4851>
 Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
 С.С. Ларин / S.S. Larin: <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>

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: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81



Этапы лабораторной диагностики трансформации миелодиспластического синдрома в острую эритроидную лейкемию (клинический случай)

И. Е. Волгина

НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины; Украина, 01133 Киев, ул. В. Черновола, 28/1

Контакты: Ирина Евгеньевна Волгина irinavolgina63@gmail.com

В статье описаны этапы лабораторной диагностики клинического случая острой эритроидной лейкемии. Приведенные результаты исследований позволяют наблюдать процесс формирования патологии в динамике.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, острая эритроидная лейкемия, миелодиспластический синдром, лабораторная диагностика, клинический случай

Для цитирования: Волгина И.Е. Этапы лабораторной диагностики трансформации миелодиспластического синдрома в острую эритроидную лейкемию (клинический случай). Онкогематология 2022;17(1):75–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81.

Laboratory diagnostics stages of myelodysplastic syndrome transformation into acute erythroid leukemia (clinical case report)

I.E. Volgina

National Children's Specialized Hospital "Okhmatdet", Ministry of Health of Ukraine; 28/1 V. Chernovola St., Kiev 01133, Ukraine

Contacts: Irina Evgen'evna Volgina irinavolgina63@gmail.com

This article describes the laboratory diagnostics stages of acute erythroid leukemia clinical case. The following research results allow observing the process of disease formation in development.

Key words: acute myeloid leukemia, acute erythroid leukemia, myelodysplastic syndrome, laboratory diagnostics, case report

For citation: Volgina I.E. Laboratory diagnostics stages of myelodysplastic syndrome transformation into acute erythroid leukemia (clinical case report). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81.

Введение

Острая миелоидная лейкемия, вариант М6 по классификации FAB (франко-американо-британской), или острая эритроидная лейкемия (ОЭЛ), — крайне редко встречающийся вариант лейкемии как у взрослых, так и у детей. Субстратом опухолевой трансформации в данном случае являются незрелые клетки эритроидного ростка кроветворения. Среди наиболее частых причин возникновения ОЭЛ называют прогрессирование предшествовавшего миелодиспластического синдрома (МДС).

Особенностью ОЭЛ является возможность обнаружения в костном мозге пациентов бластных клеток 2 типов: эритробластов и миелобластов. Согласно последней редакции классификации опухолей гемопо-

этической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения, для постановки диагноза ОЭЛ требуется наличие в костном мозге незрелых клеток, относящихся исключительно к эритроидной линии без существенных признаков миелобластного компонента. В случаях, когда присутствуют как эритробласты, так и миелобласты, предлагается классифицировать заболевание как острую миелоидную лейкемию с изменениями, связанными с миелодисплазией, если бластные клетки составляют $\geq 20\%$, независимо от количества предшественников эритроидного ряда. В том же документе не рекомендовано диагностировать истинную ОЭЛ как острую миелоидную лейкемию с изменениями, связанными с миелодисплазией, даже если в анамнезе имеются предшествующее миелоидное

новообразование, выраженная дисплазия 2 линий или определяющая цитогенетическая аномалия: для диагностики острой миелоидной лейкемии с изменениями, связанными с миелодисплазией, требуется ≥ 20 % миелобластов, тогда как неопластические клетки при истинной ОЭЛ являются эритробластиками (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn., 2017).

Приводим описание клинического случая, в котором на этапах лабораторной диагностики нам удалось в динамике наблюдать процесс трансформации МДС в ОЭЛ.

Клинический случай

Пациент К., 1 года 9 мес, 27.06.2020 впервые поступил в гематологическое отделение областной детской клинической больницы с геморрагической сыпью на коже туловища и нижних конечностей.

Анамнез заболевания. Геморрагическая сыпь на коже туловища появилась у ребенка в начале июня 2020 г. В общем анализе крови, выполненном по месту жительства, было выявлено снижение уровня тромбоцитов.

В гематологическом отделении 27.06.2020 пациенту был поставлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и проведен курс лечения иммуноглобулином Октагам.

В периферической крови больного 06.07.2020 были найдены бластные клетки. Выполнена стерильная пункция костного мозга, по результатам которой обнаружено 12,4 % бластных клеток.

С июля по октябрь 2020 г. пациент находился под амбулаторным наблюдением, в период которого ему трижды назначались исследования образцов периферической крови и костного мозга.

В октябре 2020 г. отмечены снижение уровня тромбоцитов в периферической крови до $20 \times 10^9/\text{л}$ и проявления кожного геморрагического синдрома. Для проведения обследования и лечения 23.10.2020 пациент вновь поступил в гематологическое отделение.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды — кесарево сечение на 38-й неделе, ребенок закричал сразу. Выписан из родильного дома на 4-е сутки. До 3 нед находился на грудном вскармливании. Ребенок не вакцинирован.

Информация о наследственной отягощенности отсутствует.

Данные физического обследования. Состояние пациента средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Ребенок активен, лихорадка отсутствует, аппетит сохранен. Кожные покровы бледно-розового цвета, на коже геморрагические высыпания от петехий до экхимозов. Слизистые оболочки не гиперемированы, катаральные явления отсутствуют.

Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Над легкими дыхание жесткое, патологические шумы отсутствуют. Сердцебиение ритмичное, тоны сердца звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации,

печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

Результаты и обсуждение

В связи с неоднозначностью полученных результатов, невозможностью постановки окончательного диагноза при первичном обследовании и необходимостью дифференциальной диагностики возможного дебюта острой миелоидной лейкемии с МДС по запросу лечащего врача с июля по октябрь 2020 г. в Референс-лаборатории по лабораторной диагностике онкогематологических заболеваний Украинского Референс-центра по клинической лабораторной диагностике и метрологии НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины была выполнена серия исследований образцов периферической крови и костного мозга пациента К. Это позволило наблюдать процесс формирования у пациента редкой формы острой миелоидной лейкемии.

Материал для анализа (неокрашенные мазки периферической крови и костного мозга, жидкий аспират костного мозга) доставлялся в лабораторию из региона курьерской службой.

Результаты исследования образцов периферической крови и костного мозга в динамике представлены в табл. 1, 2.

При сравнении полученных результатов можно наблюдать постепенное снижение содержания миелобластов в костном мозге на фоне бурного расширения эритроидного ростка кроветворения (резкое увеличение суммы клеток эритроидного ряда, уменьшение лейкоэритробластического соотношения, появление эритрокариоцитов в периферической крови). При этом стоит отметить, что признаки дизэритропоэза стали отчетливыми лишь к моменту манифестации лейкемии.

Особый интерес представило изменение морфологической картины костного мозга пациента, а также иммуноцитохимических характеристик бластных клеток в динамике.

На рис. 1 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 06.07.2020.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга обнаружено повышенное содержание бластных клеток — 12,4 %. Бластные клетки преимущественно большого размера, с достаточно высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлые, с нежной структурой хроматина, 1–3 ядрышками. Цитоплазма светло-базофильная, без признаков созревания. Палочки Ауэра не найдены.

Гранулоцитарный и эритроидный ряды кроветворения несколько сужены, мегакариоцитарный ряд сохранен, с пониженной функцией тромбоцитобразования. Отмечены признаки дисгранулоцитопоза (гипогранулярность нейтрофилов) и дисмегакарицитопоза (гипо- и гиперлобулярные ядра, вакуолизация цитоплазмы).

Таблица 1. Основные показатели общего анализа периферической крови пациента в динамике (в лаборатории проводили только подсчет лейкоцитарной формулы в мазках, данные гемограммы приведены по материалам выписок лечащего врача)

Table 1. The main indicators of the patient's peripheral blood count in development (our laboratory personnel performed only leukocytic formula calculations, the CBC data were provided by the attending physician)

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	7,4	5,1	8,8	13,9
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $10^{12}/\text{L}$	3,85	2,50	3,85	2,86
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	104	95	106	81
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Platelets, $10^9/\text{L}$	54	52	83	245
Лейкоцитарная формула Leukocyte formula				
Бластные клетки, % Blast cells, %	1	11	1	1
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	1	1	1	1
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	5	14	13	13
Моноциты, % Monocytes, %	20	7	7	9
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	70	65	76	73
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2	1	1	1
Базофилы, % Basophils, %	1	1	1	
Плазмоциты, % Plasma cells, %				2
Эритрокариоциты на 100 лейкоцитов Erythrocytes per 100 leukocytes	2 (нормобласты) 2 (normoblasts)			18 (8 нормобластов, 10 мегалобластов) 18 (8 normoblasts, 10 megaloblasts)

Таблица 2. Результаты подсчета показателей миелограммы пациента в динамике

Table 2. The results of the patient's bone marrow cells count in development

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Бластные клетки (миелобласты), % Blast cells (myeloblasts), %	12,4	18,4	10,0	0
Нейтрофильные гранулоциты, %: Neutrophilic granulocytes, %:				
промиелоциты promyelocytes	4,4	1,6	1,2	1,2
миелоциты myelocytes	2,8	4,8	5,0	2,2
метаиелоциты metamyelocytes	6,4	4,8	3,4	4,6
палочкоядерные band neutrophils	13,6	12,4	8,2	3,2
сегментоядерные segmented neutrophils	4,4	8,4	10,8	2,6

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Эозинофильные гранулоциты, % Eosinophilic granulocytes, %	1,6	1,2	2,4	0,8
Базофильные гранулоциты, % Basophilic granulocytes, %	0	0	0,4	0,2
Моноциты, % Monocytes, %	9,2	8,0	4,6	3,6
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	31,6	15,2	16,4	17,8
Плазмоциты, % Plasma cells, %	0	0,4	0	0
Эритробласты и пронормобласты, % Erythroblasts and pronormoblasts, %	0,8	1,6	0,4	30,6
Нормобласты, %: Normoblasts, %:				
базофильные basophilic	0,2	2,0	9,6	1,0
полихроматофильные polychromatophilic	11,8	18,8	22,6	28,6
оксифильные orthochromatic	0,8	2,4	5,0	3,6
Сумма клеток эритроидного ряда Total amount of erythroid cells	13,6	24,8	37,6	63,8
Лейкоэритробластическое соотношение Myeloid/erythroid ratio	6,4	3,0	1,7	0,6
Мегакариоциты на 10 полей зрения Megakaryocytes per 10 FOV	11	5	Единичные в препарате Single in the preparation	—

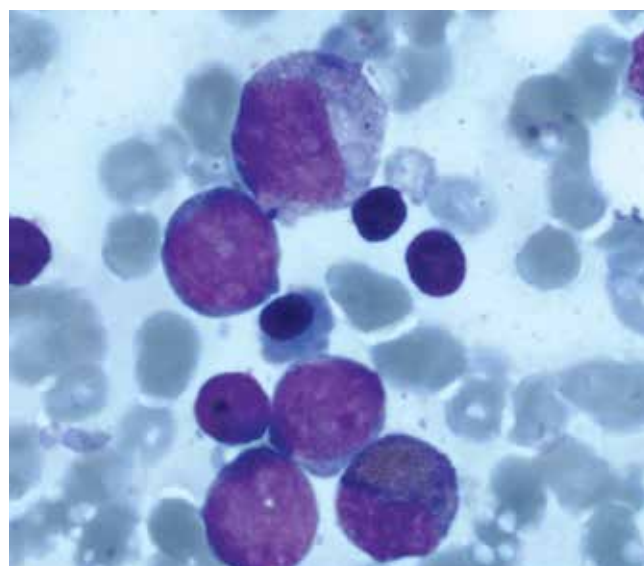
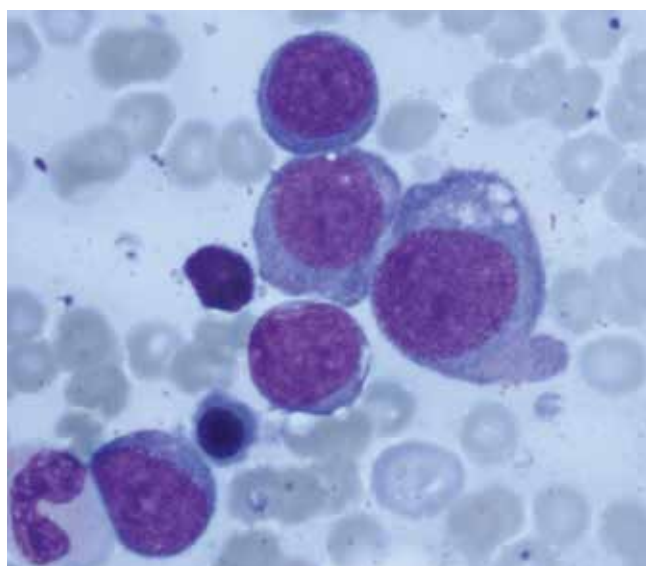


Рис. 1. Бластные клетки в препарате костного мозга (06.07.2020) (окраска по Романовскому, ×1000)

Fig. 1. Blast cells in the bone marrow preparation (06.07.2020) (Romanowsky stain, ×1000)

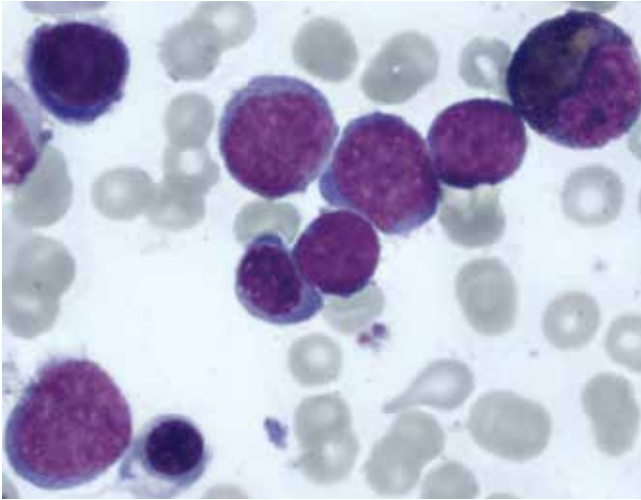


Рис. 2. Бластные клетки в препарате костного мозга (23.07.2020) (окраска по Романовскому, ×1000)

Fig. 2. Blast cells in the bone marrow preparation (23.07.2020) (Romanowsky stain, ×1000)

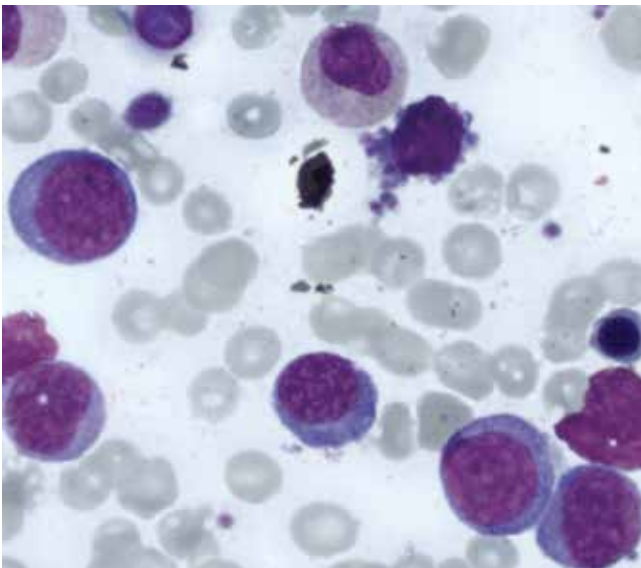


Рис. 3. Бластные клетки в препарате костного мозга (23.07.2020) (окраска по Романовскому, ×1000). В поле зрения мегакариоцит в состоянии диспоза (микроформа)

Fig. 3. Blast cells in the bone marrow preparation (23.07.2020) (Romanowsky stain, ×1000). In view field there is a megakaryocyte with dyspoiesis (microform)

На рис. 2, 3 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 23.07.2020.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечено повышенное содержание бластных клеток — 18,4 %. Палочки Ауэра не обнаружены. Гранулоцитарный ряд кроветворения несколько сужен, эритроидный и мегакариоцитарный — сохранены. Признаки диспоза заметны в гранулоцитарном и мегакариоцитарном рядах.

На рис. 4 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 19.08.2020.

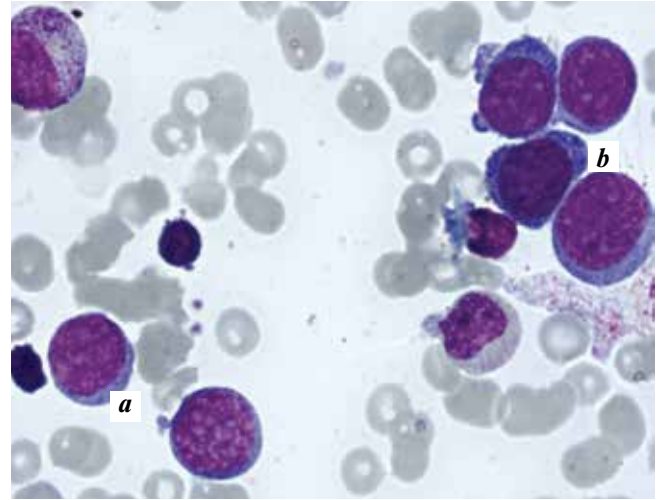


Рис. 4. Бластные клетки в препарате костного мозга (19.08.2020): а — миелобласты; б — патологические эритробласты (окраска по Романовскому, ×1000)

Fig. 4. Blast cells in the bone marrow preparation (19.08.2020): а — myeloblasts; б — pathologic erythroblasts (Romanowsky stain, ×1000)

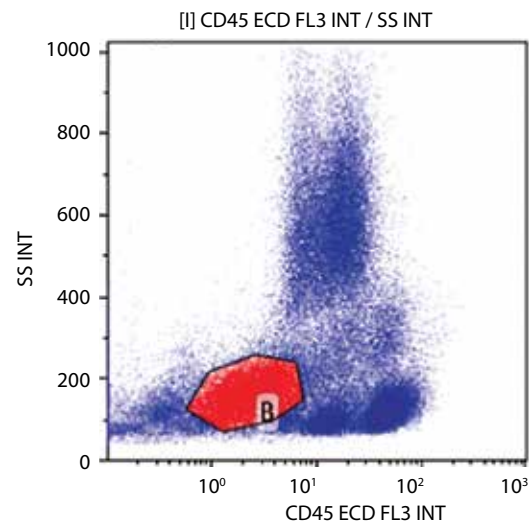


Рис. 5. Скатерограмма, полученная в результате иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга на проточном цитофлуориметре Navios EX, Beckman Coulter (21.08.2021)

Fig. 5. Scattergram obtained as a result of bone marrow blast cells immunophenotyping on a flow cytometer Navios EX, Beckman Coulter (21.08.2021)

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечено повышенное содержание бластных клеток — 10,0 %. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ряды кроветворения сужены, эритроидный — расширен. В гранулоцитарном ростке сохраняются признаки диспоза.

Ретроспективный просмотр препаратов после постановки окончательного диагноза позволил обратить внимание на ранее не отмеченные морфологические особенности бластных клеток в данных образцах костного мозга: наряду с миелобластами местами встречаются патологические эритробласты, отличающиеся более крупными размерами и яркой базофилией цитоплазмы

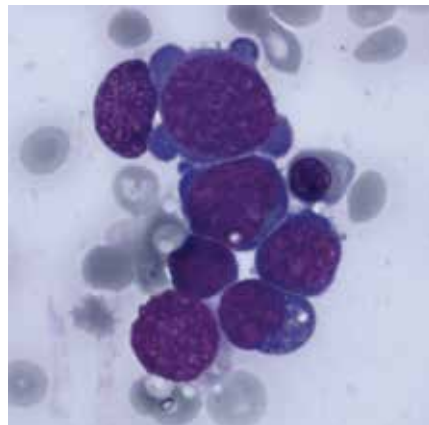
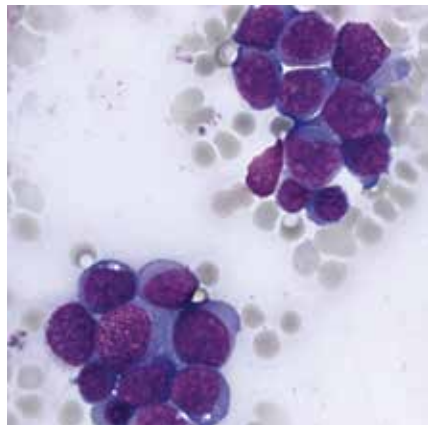
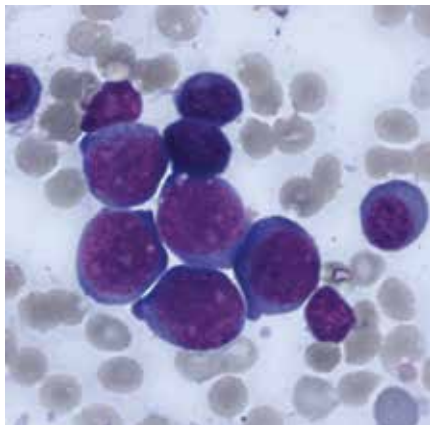


Рис. 6. Бластные клетки в препарате костного мозга (26.10.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)

Fig. 6. Blast cells in the bone marrow preparation (26.10.2020) (Romanowsky stain, $\times 1000$)

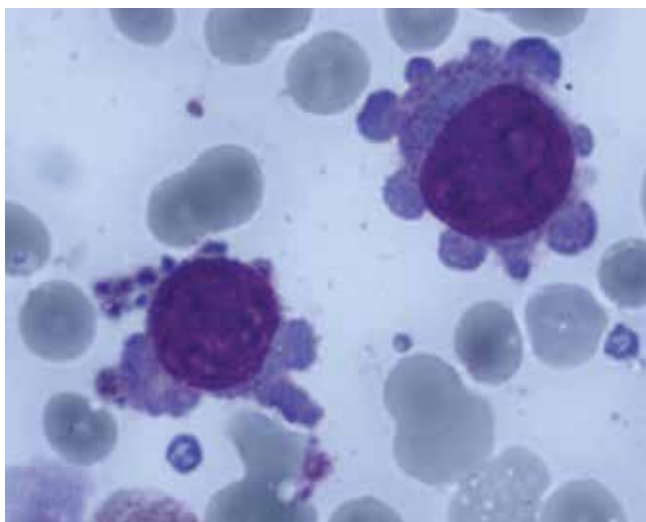


Рис. 7. Микроформы мегакариоцитов в препарате костного мозга (26.10.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)

Fig. 7. Microforms of megakaryocytes in the bone marrow preparation (26.10.2020) (Romanowsky stain, $\times 1000$)

(см. рис. 4). При общем расширении эритроидного ряда с отсутствием выраженных признаков диспоза их количество еще относительно невелико. Это отчасти объясняет тот факт, что при подсчете миелограммы основное внимание уделялось лишь содержанию миелобластов, а ставшие теперь очевидными признаки начавшейся трансформации МДС в ОЭЛ не были замечены.

В результате иммуноцитологического исследования обнаружена популяция бластных клеток миелоидной направленности дифференциации $CD45^+/CD13^+/CD33^+/CD4^+/iMPO^+$ (рис. 5).

На рис. 6, 7 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 26.10.2020.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечается повышенное содержание бластных клеток — 30,6 %. Бластные клетки преимущественно большого размера, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра с дисперсной структурой

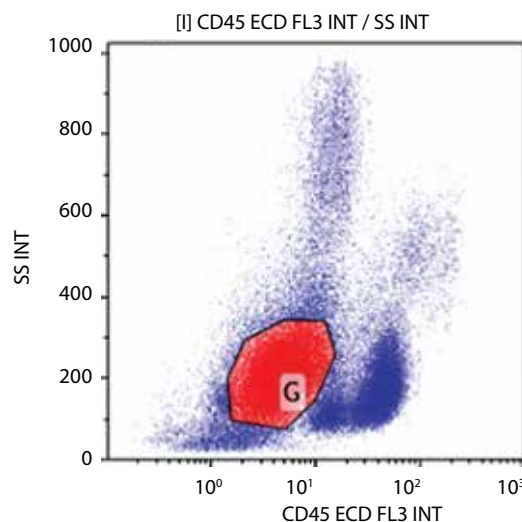


Рис. 8. Скатерограмма, полученная в результате иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга на проточном цитофлуориметре Navios EX, Beckman Coulter (27.10.2021).

Fig. 8. Scattergram obtained as a result of bone marrow blast cells immunophenotyping on a flow cytometer Navios EX, Beckman Coulter (27.10.2021)

хроматина, содержат 2—4 ядрышка. Цитоплазма интенсивно-базофильна, может иметь отростки, единичные вакуоли. Эритроидный ряд кроветворения расширен, с выраженными признаками диспоза (мегалобласты, многоядерные эритрокариоциты, тельца Жолли, базофильная зернистость эритроцитов). Гранулоцитарный ряд сужен, мегакариоцитарный — представлен многочисленными микроформами (диспоз), выполняющими функцию тромбоцитобразования. Морфологическая картина позволяет предполагать наличие у пациента признаков острой миелоидной лейкемии, варианта М6 по FAB-классификации.

Бластные клетки характеризуются отрицательной реакцией на миелопероксидазу, PAS-реакцией в виде гранул и сливных блоков, слабopоложительной реакцией на неспецифическую эстеразу (не ингибируется NaF).

В результате иммуноцитологического исследования обнаружена популяция бластных клеток (38 %)

эритроидной направленности дифференциации CD45⁺/CD235a⁺/CD38⁺/CD4⁺ (рис. 8).

Результат цитогенетического исследования (от 19.01.2021). Кариотип: 50,XY, t(2;5)(q21;q25), +2, +6, t(7;8)(p15;q24), +10, +19[21]/51, sl. +der(7)t(7;8)(p15;q24)[3]/49, sdl1, -der(2)t(2;5)(q21;q35)[5]/46,XY[4].

Цитогенетическое исследование флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (от 25.01.2021). Методом FISH с центромерами (CEP) и локуспецифическими (LSI) пробками к хромосомам 7, 8 и 14 исследовано 10 метафазных пластинок. В кариотипе обнаружена транс-

локация между коротким плечом хромосомы 7 и длинным плечом хромосомы 8 с образованием дериватных хромосом.

Заключение

Описанный клинический случай позволил нам поэтапно проследить процесс трансформации МДС в ОЭЛ. Надеемся, что приведенные результаты исследований помогут специалистам лабораторной службы в диагностике этой крайне редко встречающейся формы острой миелоидной лейкемии.

Благодарность. Автор выражает благодарность заведующей Референс-лабораторией по лабораторной диагностике онкогематологических заболеваний Украинского Референс-центра по клинической лабораторной диагностике и метрологии НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины Т.В. Трилисской, заведующей отделом иммуноцитологических исследований З.Г. Трачук за совместную работу и предоставление данных иммуноцитологических исследований.

Acknowledgment. The author is grateful for the collaboration and provision of immunocytological data to T.V. Trilisskaya (Head of Reference laboratory for laboratory diagnostics of oncohematological diseases of the Ukrainian Reference Center for clinical laboratory diagnostics and metrology of the National Children's Specialized Hospital "Okhmatdet", Ministry of Health of Ukraine) and Z.G. Trachuk (Head of the Immunocytological Department).

ORCID автора / ORCID of author

И.Е. Волгина / I.E. Volgina: <https://orcid.org/0000-0002-5842-1540>

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.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86



Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи)

Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, Г.В. Клиточенко*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1***Контакты:** Наталья Владимировна Малюжинская maluzginskaia@yandex.ru

Идиопатический гемосидероз легких – редкое и тяжелое заболевание, встречающееся преимущественно в детском возрасте и характеризующееся плохим прогнозом. Основным клиническим симптом – сочетание тяжелой степени гипохромной железодефицитной анемии с тяжелой рецидивирующей пневмонией. При идиопатическом гемосидерозе легких возможно развитие гемолитического компонента с умеренным повышением уровня непрямого билирубина и усилением эритропоэза в костном мозге. Это заболевание, близкое к синдрому Гудпасчера, при котором доказано образование антител к базальной мембране капилляров не только легких, но и почек. В приведенных клинических случаях у детей отмечалось изолированное поражение капилляров легких. Тяжесть заболевания была выражена в различной степени, но прогноз неблагоприятный вследствие прогрессирования фиброзных изменений в легочной ткани.

Ключевые слова: идиопатический гемосидероз легких, рецидивирующая пневмония, респираторный дистресс-синдром, гипохромная анемия, гемолиз эритроцитов, усиленный эритропоэз

Для цитирования: Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Клиточенко Г.В. Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи). Онкогематология 2022;17(1):82–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86.

Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases)

N. V. Malyuzhinskaya, M. A. Morgunova, I. V. Petrova, G. V. Klitochenko*Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad, Volgograd 400131, Russia***Contacts:** Natalya Vladimirovna Malyuzhinskaya maluzginskaia@yandex.ru

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare and severe disease in childhood with a poor prognosis. The main clinical symptoms are a combination of severe hypochromic iron deficiency anemia with severe recurrent pneumonia. The development of a hemolytic component with a moderate increase in indirect bilirubin and enhanced bone marrow erythropoiesis is possible. The disease is close to Goodpasture's syndrome, in which the formation of antibodies to the basement capillaries membrane of not only the lungs, but also the kidneys has been proven. In the given clinical cases, notes an isolated lesion of lungs capillaries. The disease severity in these children was of varying degrees, but the prognosis is poor due to the progression of fibrotic changes in the lung tissue.

Key words: idiopathic pulmonary hemosiderosis, recurrent pneumonia, respiratory distress syndrome, hypochromic anemia, erythrocyte hemolysis, enhanced erythropoiesis

For citation: Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V., Klitochenko G.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):82–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86.

Идиопатический гемосидероз легких — заболевание, характеризующееся повторными кровоизлияниями в легкие, развитием гемосидероза и склероза легких, анемией [1]. Впервые идиопатический гемосидероз легких описал Р. Вирхов в 1864 г. Заболевание встречается редко, болеют преимущественно дети в возрасте 3–8 лет.

Этиология и патогенез. Рассматривается роль инфекций и интоксикаций; нередко случаи развития идиопатического гемосидероза легких после коклюша, кори, острых респираторных заболеваний, пневмонии. Определенное значение имеет врожденный дефект эластических волокон стенок сосудов малого круга

кровообращения. Вследствие этого возникают истончение и дилатация капилляров и выраженный стаз крови, приводящие к протеканию эритроцитов, частым легочным микрокровоизлияниям [2].

Подтвержден иммуноаллергический характер идиопатического гемосидероза легких, при котором под влиянием определенного сенсибилизирующего фактора происходит выработка аутоантител к компонентам альвеол и сосудов микроциркуляторного русла. Образующиеся иммунные комплексы поражают стенки легочных капилляров, вызывая их деструкцию и облегчая экстравазацию через поврежденные сосуды в легочную паренхиму [3].

Клиническая картина. Заболевание проявляется триадой симптомов: гипохромной анемией, периодическим кровохарканьем и характерным симметричным поражением легких (диффузные, плотные, пятнистые, сетевидные затемнения в легких, главным образом в средних и нижних отделах — картина «пчелиных сот»). Характерны легочные кровоизлияния и кровотечения с развитием гипохромной анемии и дыхательной недостаточности.

При длительном течении заболевания (2–3 года) у детей отмечаются отставание в массе тела и росте, деформация грудной клетки и пальцев («барабанные палочки»), развивается правожелудочковая недостаточность, проявляется хроническая легочная недостаточность. Большинство больных погибают в детском возрасте. Средняя продолжительность жизни составляет 3–5 лет.

Заболевание может быть в форме острого, подострого или рецидивирующего процесса с многолетним волнообразным течением и сменой периодов обострений (кризов), субкомпенсации и ремиссии. Криз сопровождается влажным обильным кашлем с «ржавой» мокротой, иногда с кровью, объем потери которой может достигать степени выраженного кровотечения; у маленьких детей возможна рвота с примесью крови. Наблюдаются одышка, мучительный кашель, иногда с рвотой, свистящие хрипы, тахикардия, лихорадка (часто фебрильная), боль за грудиной и в брюшной полости, суставах, формирование пневмического статуса, нередко сплено- и гепатомегалия, снижение массы тела [4].

Прогрессирование гемосидероза легких способствует развитию диффузного пневмофиброза, легочной гипертензии и легочного сердца. Летальный исход возможен в результате острого легочного кровотечения и нарастания дыхательной недостаточности.

Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений, показателей периферической крови, данных рентгенологического исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии с контрастированием, бронхоскопии, обнаружения макрофагов, нагруженных гемосидерином, в мокроте и промывных водах желудка (особенно у детей раннего возраста, которые заглатывают мокроту). При за-

трудности в диагностике выполняют операционную или аспирационную биопсию легкого, выявляющую в препаратах легочной ткани повышение уровня железа (в 100–200 раз) и гемосидерофагов, фиброз интерстиция.

Для лечения гемосидероза легких используют кортикостероиды (преднизолон), эффективно применение комбинации цитостатиков (азатиоприна, циклофосфана) и плазмафереза, позволяющего ингибировать образование аутоантител и удалить ранее выработанные.

В качестве симптоматического лечения используют антикоагулянты и антиагреганты, препараты железа, бронхолитики. При неэффективности консервативной терапии проводят спленэктомию, позволяющую существенно увеличить период ремиссии, снизить остроту кризов и повысить продолжительность жизни пациента [5].

Клинический случай 1

Мальчик, 8 лет, был госпитализирован в детское онкогематологическое отделение с жалобами на отставание в физическом развитии, выраженную бледность кожных покровов, повышенную утомляемость.

Анамнез жизни. Родился 3-м ребенком в семье, недоношенным. Срок гестации 26 нед, масса при рождении 1000 г. Находился на искусственной вентиляции легких 10 дней, затем — на выхаживании в отделении патологии недоношенных. Выписан домой через 2 мес. Получал искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, отставал в психомоторном развитии. Двое старших детей в семье здоровы. Мальчик был бледным, при этом подвижным. До 4 лет профилактические прививки проводились согласно календарному плану.

Анамнез заболевания. В возрасте 4 лет перед профилактической прививкой в анализе периферической крови у пациента было выявлено снижение уровня гемоглобина до 53 г/л. Верифицирован диагноз железодефицитной анемии. Лечение проводилось в гематологическом отделении препаратами железа (феррум лек внутримышечно, курсовая доза 500 мг). Пациент был выписан домой с уровнем гемоглобина 82 г/л для продолжения лечения амбулаторно пероральными препаратами железа.

В августе 2017 г. (возраст 6 лет) отмечено повторное снижение уровня гемоглобина, по причине которого пациент получал препараты железа парентерально. В апреле 2018 г. (возраст 7 лет) отмечено рецидивирующее течение железодефицитной анемии: каждые 6 мес уровень гемоглобина снижался до 57 г/л, наблюдалось уменьшение уровня сывороточного железа, что сочеталось с развитием острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), бронхита.

В сентябре 2018 г. у пациента развились двусторонняя пневмония, легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, отек головного мозга, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (в коагулограмме повышенное содержание D-димера

до 20 мкг/мл), вторичная кардиомиопатия, белково-энергетическая недостаточность II степени. По данным ультразвукового исследования выявлена агенезия левой почки. На этом фоне развилась тяжелая степень железодефицитной анемии (уровень гемоглобина 57 г/л).

В июле 2019 г. у пациента повторно возникли тяжелая внебольничная полисегментарная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность III степени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, отмечены снижение уровня гемоглобина до 58 г/л и повышение уровня билирубина до 44,5 мкм/л за счет непрямой фракции. В мочевом осадке наблюдались умеренная лейкоцитурия и эритроцитурия.

Больной получал стационарное лечение антибактериальными препаратами, преднизолоном внутривенно, нефракционированным гепарином внутривенно, было выполнено переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Рентгенологически выявлена двусторонняя очаговая пневмония. Инфильтрация легочной ткани исчезла через 4 дня. Пациент был выписан с уровнем гемоглобина 114 г/л.

В середине февраля 2020 г. после перенесенной ОРВИ мать пациента стала отмечать у него нарастающую бледность кожных покровов и повышенную утомляемость. Уровень гемоглобина составлял 63 г/л. Пациент был направлен на стационарное лечение.

При поступлении (02.03.2020) в онкогематологическое отделение состояние пациента расценивалось как тяжелое. Резко выражены бледность кожных покровов, слабость, снижена двигательная активность. Мальчик получает недостаточное питание, масса тела 17 кг, индекс массы тела 12,01 кг/м². Кашель редкий, без мокроты. Выражены деформация грудной клетки в области грудины (по типу «сердечного горба»), «гарри-сонова борозда». Перкуторно над легкими определялось укорочение легочного звука. Дыхание ослаблено, справа паравертебрально в нижних отделах единичные влажные хрипы, бронхофония — резкое ослабление звука. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца отчетливые, тахикардия до 120 ударов в минуту. Шумы не выслушивались. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 80/65 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные показатели. Группа крови A_B (II), резус положительный, фенотип CcDEe-K. В клиническом анализе крови: уровень гемоглобина 66 г/л, гематокрита 22 %, эритроцитов $3,30 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов $337,0 \times 10^9$ /л, ретикулоцитов 28%, лейкоцитов $4,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 2,6 в 1 мкл, гранулоцитов 1,9 в 1 мкл, средний объем эритроцита 66,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах 20,0 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 300 г/л, распределение эритроцитов по величине (RDW) 16,1 %, скорость оседания эритроцитов 50 мм/ч; в лейкоцитарной формуле: уровни

сегментоядерных нейтрофилов 41 %, моноцитов 5 %, лимфоцитов 54 %.

В биохимическом анализе крови: уровни щелочной фосфатазы 111,6 Ед/л, аланинаминотрансферазы 8,8 Ед/л, аспартатаминотрансферазы 28,0 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 206,2 Ед/л, билирубина общего 5,8 мкм/л, непрямого 4,5 мкм/л, креатинина 57,4 мкм/л, мочевины 5 мм/л, железа сыворотки 1,9 мкм/л, ферритина сыворотки 143,7 мг/л.

Показатели коагулограммы: уровень протромбина 95,6 %, международное нормализованное отношение 1,02, тромбиновое время 20,1 с, активированное частичное тромбопластиновое время 25,6 с, уровни фибриногена по Клаусу 1,3 г/л, D-димера 0,19 мкг/мл.

Реакция на прямую и непрямую пробу Кумбса отрицательная.

Уровни иммуноглобулинов: А — 4,39 г/л, М — 1,63 г/л, G — 7,38 г/л.

Мочевой осадок без патологии, удельный вес мочи 1004 г/л.

При рентгенографии органов грудной клетки определяется диффузное сетчатое усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента. Рентгенологическая картина неспецифична. На этом фоне очаговых, инфильтративных теней в легких не выявлено. Средостение расположено обычно, конфигурация не нарушена. Диафрагма, синусы без особенностей. Костной деструкции не выявлено.

Клинический случай 2

Мальчик, 8 лет, был госпитализирован в отделение с жалобами на нарастающую бледность кожных покровов, умеренное учащение дыхания, влажный кашель с мокротой зеленоватого цвета.

Анамнез жизни. Родился 2-м ребенком в семье. Срок гестации 33 нед, масса при рождении 2300 г. На 2-й этап выхаживания переведен с диагнозом ишемии головного мозга. На 1-м году жизни мальчик отставал в психомоторном развитии. Получал искусственное вскармливание. Профилактические прививки проводились согласно календарному плану. Наследственность неотягощена. Лекарственной и пищевой непереносимости не выявлено.

С возраста 2 лет пациент часто болел ОРВИ, бронхитом. С возраста 7 лет дважды переболел пневмонией с интервалом 6 мес. Диагноз пневмонии был подтвержден рентгенологически. Больной получал стационарное лечение антибактериальными препаратами.

Анамнез заболевания. С возраста 7 лет после ОРВИ отмечались приступы кашля с минимальным отхождением мокроты, обильными выделениями из носа, эпизоды кратковременных носовых кровотечений. Пациент был госпитализирован с диагнозом пневмонии, получал антибактериальную терапию и муколитики. На фоне приступа кашля отмечались чувство нехватки воздуха, особенно в положении лежа, одышка до 38 в минуту. Приступы кашля купировались внутривенной инфузией эуфиллина и дексаметазона, ингаляцией увлажненного

кислорода. Во время лечения в стационаре выявлено снижение уровня гемоглобина до 72 г/л, выполнено переливание эритроцитарной массы.

В связи с нарастающей бледностью кожных покровов пациент был госпитализирован в онкогематологическое отделение.

При поступлении состояние пациента расценивалось как тяжелое. Выражены бледность кожных покровов, симптомы дыхательной недостаточности. Мальчик получает недостаточное питание, индекс массы тела 14,08 кг/м². Слизистая оболочка зева чистая, периферические лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки бочкообразная. Перкуторно в верхних отделах легких коробочный оттенок легочного звука, в задненижних отделах — притупление. Аускультативно дыхание жесткое, в задненижних отделах ослабленное, с мелкопузырчатыми и сухими хрипами. Кашель влажный, мокроту не откашливает. Тоны сердца отчетливые. Пульс ритмичный, 82 удара в минуту. Артериальное давление 105/60 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные показатели. Группа крови В(III), резус положительный, фенотип CcDee-*kk*. В клиническом анализе крови: уровни гемоглобина 55 г/л, гематокрита 15,8 %, эритроцитов $1,64 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $1,6 \times 10^9/л$, лимфоцитов 0,9 в 1 мкл, гранулоцитов 0,6 в 1 мкл; тромбоцитов $21,0 \times 10^9/л$, средний объем эритроцита 96,7 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах 33,8 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 350 г/л, скорость оседания эритроцитов 140 мм/ч; в лейкоцитарной формуле: уровни клеток типа бластных 3 %, метамиелоцитов 3 %, палочкоядерных нейтрофилов 5 %, сегментоядерных нейтрофилов 38 %, моноцитов 1 %, лимфоцитов 50 %.

В биохимическом анализе крови: уровни аланинаминотрансферазы 11,9 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 17,6 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 9,2 Ед/л, лактатдегидрогеназы 241,5 Ед/л, общего билирубина 5,7 мкм/л, альбумина 35,9 г/л, общего белка 62,5 г/л, железа сыворотки 18,1 мкм/л, ферритина сыворотки 209,2 мг/л, креатинина 35,5 мкм/л, мочевины 1,92 мм/л, С-реактивного белка 1,92 мг/л, калия — 4,1 ммоль/л.

Показатели коагулограммы: уровень протромбина 89,5 %, международное нормализованное отношение 1,05, тромбиновое время 16,7 с, активированное частичное тромбопластиновое время 23,5 с, уровни фибриногена по Клаусу 2,6 г/л, D-димера 6,9 мкг/мл.

Реакция на прямую и непрямую пробу Кумбса отрицательная.

Анализ мочи общий и по Нечипоренко без патологии.

Пунктат костного мозга клеточный, полиморфный, все ростки представлены, бластов 3,8 %. Миелоидный росток сужен, с признаками дизмиелопоэза. Эритроидный росток гиперплазирован до 53,8 %, с выраженными признаками дизэритропоэза и мегалобластичностью. Количество тромбоцитов умеренное.

Пациенту была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (нативная и с внутривенным болюсным контрастированием ультравист). В легких с обеих сторон (в нижней доле левого легкого, средней и нижней доле правого легкого) выявлены полигональной формы множественные очаги размерами до 1 см с нечеткими контурами. Изменения более выражены в нижней доле правого легкого и имеют тенденцию к слиянию очагов в фокусы консолидации размером около 3 см, прилежащие широким основанием к костальной и диафрагмальной плевре. Трахея и бронхи 1–3-го порядка проходимы. Плевральные полости свободны. Средостение расположено обычно. Лимфатические узлы средостения, аксиллярные и пекторальные не увеличены. Купол диафрагмы с четким контуром, костной деструкции в зоне сканирования не определяется. Заключение: компьютерно-томографические признаки идиопатического гемосидероза легких.

Обсуждение

В представленном клиническом случае 1 мальчик группы риска по развитию железодефицитной анемии в раннем возрасте. До четырехлетнего возраста отмечался эффект от лечения препаратами железа. С возраста 6 лет развивались повторные пневмонии, протекающие с выраженной дыхательной недостаточностью в сочетании с тяжелой анемией гипохромного характера, повышением уровня непрямого билирубина, нарастанием интерстициальных изменений в легких. Деформация грудной стенки, вероятно, обусловлена формированием легочной гипертензии. Данная клиническая ситуация не противоречит диагнозу идиопатического гемосидероза легких. Пациенту назначено лечение нефракционированным гепарином и преднизолоном, на фоне чего отмечена положительная динамика.

В клиническом случае 2 у мальчика с возраста 2 лет наблюдались частые ОРВИ, с возраста 6 лет каждые 6 мес развивались повторные пневмонии, подтвержденные рентгенологически, после чего появились приступы удушья, отставание в физическом развитии. В возрасте 8 лет выявленные при компьютерной томографии с контрастированием изменения в легочной ткани, нарастание анемии в сочетании с непостоянной тромбоцитопенией и гранулоцитопенией, гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге, значительно увеличенной скоростью оседания эритроцитов дали основание считать, что у мальчика имеет место развитие идиопатического гемосидероза легких.

В обоих клинических случаях для окончательной верификации диагноза показаны бронхоскопия с исследованием мокроты на гемосидерин (при обострении), иммунологическая диагностика (определение циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента C3–C4). При необходимости — чрезбронхиальная биопсия легкого.

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

1. Шалыга А.В., Мишин А.В., Козловская Т.В. и др. Идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена–Геллерстедта). Проблемы здоровья и экологии 2016;1(47):90–4. [Shalyga A.V., Mishin A.V., Kozlovskaya T.V. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Gelen–Gellerstedt syndrome). Problemy zdorov'ya i ekologii = Health Problems and Ecology 2016;1(47):90–4. (In Russ.)].
2. Артамонов Р.Г. Идиопатический гемосидероз легких. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2002;(6):189–93. [Artamonov R.G. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Meditsinskiy nauchny i uchebno-metodicheskiy zhurnal = Medical Scientific and Educational-Methodical Journal 2002;(6):189–93. (In Russ.)].
3. Казымова Д.В., Ахмадеева Э.Н., Байков Д.Э., Байкова Г.В. Идиопатический гемосидероз легких. Практическая медицина 2012;7(62):181–3. [Kazymova D.V., Akhmadeeva E.N., Baykov D.E., Baykova G.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2012;7(62):181–3. (In Russ.)].
4. Богорад А.Е. Идиопатический гемосидероз легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003;(4):29–35. [Bogorad A.E. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2003;(4):29–35. (In Russ.)].
5. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Полякова О.В. Анемии детского возраста. Волгоград: ВолгГМУ, 2018. 297 с. [Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V., Polyakova O.V. Childhood anemia. Volgograd: VolgGMU, 2018. 297 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Малюжинская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи;

М.А. Моргунова, И.В. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи;

Г.В. Клиточенко: написание текста рукописи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

N.V. Malyuzhinskaya: concept and design development, article writing, final article approval;

M.A. Morgunova, I.V. Petrova: review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, final article approval;

G.V. Klitochenko: article writing, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Малюжинская / N.V. Malyuzhinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

М.А. Моргунова / M.A. Morgunova: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6839>

И.В. Петрова / I.V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4980>

Г.В. Клиточенко / G.V. Klitochenko: <https://orcid.org/0000-0001-9341-2298>

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.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94



Информативность магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (обзор литературы)

Н.С. Луцик, Л.П. Менделеева, Г.А. Яцык

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

Контакты: Наталья Сергеевна Луцик lutsik.n.s@gmail.com

Магнитно-резонансная томография (МРТ) все чаще используется для диагностики поражения костного мозга у пациентов с множественной миеломой (ММ). С 2014 г. результаты МРТ включены в обновленные критерии Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG). Наличие >1 очага поражения костного мозга размером более или равным 5 мм на МРТ считается достаточным для диагноза симптоматической ММ, требующего начала лечения. Оценка костного мозга с помощью МРТ возможна также с использованием функциональных импульсных последовательностей, таких как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), предоставляющих дополнительную информацию о костном мозге. В данной статье представлен обзор возможностей методики МРТ с анатомическими импульсными последовательностями и ДВИ для диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение у пациентов с ММ. У пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения и тлеющей миеломой в ряде случаев методом МРТ могут быть обнаружены патологические изменения костного мозга. Наличие >1 очага поражения костного мозга на МРТ является пороговым значением в качестве прогностического фактора для прогрессии моноклональной гаммапатии неопределенного значения или тлеющей миеломы в симптоматическую ММ. При симптоматической ММ выделяют 4 различных типа поражения костного мозга на МРТ, которые имеют прогностическое значение: очаговый, диффузный типы инфильтрации, инфильтрация по типу «соли и перца» и комбинированный диффузно-очаговый тип. У пациентов с диффузным типом инфильтрации на МРТ 3-летняя общая выживаемость составляла 35 % против 92 % у пациентов с нормальным изображением костного мозга на МРТ.

В ходе лечения пациентов с ММ часто определяются остаточные поражения костного мозга на МРТ. Остаточное поражение костного мозга по результатам МРТ повышает риск развития рецидива ММ. В группе больных, у которых определялось остаточное поражение костного мозга по данным МРТ на 100-й день после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составляла 50 % против 89 % у пациентов без признаков поражения костного мозга в этот же срок. Добавление в протокол сканирования ДВИ помогает дифференцировать стойкие очаговые поражения костного мозга, которые могут приводить к рецидиву ММ после этапа лечения. Измеряемый коэффициент диффузии является количественным показателем ДВИ. МРТ может служить ценным инструментом для оценки ответа на лечение пациентов с ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томография всего тела, диффузионно-взвешенное изображение

Для цитирования: Луцик Н.С., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. Информативность магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (обзор литературы). Онкогематология 2022;17(1):87–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94.

Informative value of whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images for the detection of bone marrow infiltration in patients with multiple myeloma (literature review)

N.S. Lutsik, L.P. Mendeleeva, G.A. Yatsik

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

Contacts: Natal'ya Sergeevna Lutsik lutsik.n.s@gmail.com

Magnetic resonance imaging (MRI) is increasingly being used to diagnose bone marrow lesions in patients with multiple myeloma (MM). Since 2014, the results of MRI have been included in the updated criteria of the International Myeloma Working Group. The presence of >1 bone marrow lesion larger than or equal to 5 mm on MRI is considered sufficient for the diagnosis of symptomatic MM, requiring initiation of treatment. MRI assessment of bone marrow is also possible with functional sequences such as diffusion-weighted imaging (DWI), which provide additional information about the bone marrow. This article provides an overview of the possibilities of MRI with anatomical sequences and with DWI for diagnosing, monitoring and evaluating the response to treatment in patients with MM.

In patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma, in some cases, pathological changes in the bone marrow can be detected by MRI. The presence of >1 bone marrow lesion on MRI is a cut-off value as a prognostic factor for the progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance or smoldering myeloma to symptomatic MM. In symptomatic MM, there are four patterns of bone marrow infiltration on MRI – focal, diffuse, “salt-and-pepper” infiltration, and combined diffuse and focal pattern, which have prognostic significance. Patients with diffuse pattern of infiltration on MRI had a 3-year overall survival of 35 % *versus* 92 % in patients with normal MRI bone marrow.

During treatment of MM patients, residual bone marrow lesions are often identified on MRI. MRI residual bone marrow lesions increase the risk of MM relapse. In the group of patients who had residual bone marrow lesions on MRI on the 100th day after autologous hematopoietic stem cell transplant, 2-year progression-free survival was 50 % *versus* 89 % in patients without bone marrow lesions at the same time. The addition of DWI to the scan protocol helps to differentiate persistent focal bone marrow lesions that can lead to MM relapse after the treatment phase. Apparent diffusion coefficient is a quantitative indicator of DWI. MRI can serve as a valuable tool for assessing the treatment response in patients with MM.

Key words: multiple myeloma, magnetic resonance imaging, whole-body magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

For citation: Lutsik N.S., Mendeleva L.P., Yatsik G.A. Informative value of whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images for the detection of bone marrow infiltration in patients with multiple myeloma (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):87–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94.

Введение

Поражения костей в виде остеолитических очагов при множественной миеломе (ММ) были включены в критерии системы стадирования Durie–Salmon с 1975 г. и до настоящего времени совместно с остальными CRAB-симптомами (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражения костей) являются признаками симптоматической миеломы, требующей назначения специфической терапии [1, 2].

Поражения костей при ММ традиционно определяли с помощью классической рентгенографии, которая и в настоящее время остается стандартной процедурой определения стадии заболевания из-за ее широкой доступности, низкой стоимости и разумных временных затрат [2, 3]. Однако чувствительность данного метода значительно ниже по сравнению с более совершенными методами визуализации, такими как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ).

Компьютерная томография обладает превосходной диагностической чувствительностью для выявления остеолитических поражений костей. Диагностическая точность данного метода по сравнению с классической рентгенографией составляет 89,7 % против 69,2 % [4]. КТ также превосходит классическую рентгенографию в обнаружении переломов костей и их рисков [5], с помощью данного метода возможно визуализировать признаки остеопороза и экстрамедуллярные пораже-

ния [6]. Внедрение в клиническую практику низкодозового протокола сканирования снижает радиационное воздействие до 4,1–7,5 мЗв без отрицательного влияния на точность выявления очагов остеолита [7, 8]. Однако КТ не дает возможность визуализировать инфильтрацию костного мозга без наличия очагов остеодеструкций, а также данный метод несовершенен для мониторинга изменений вовлечения костного мозга в ходе лечения больных ММ, поскольку не позволяет определять остаточную инфильтрацию, в отличие от МРТ или ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-ФДГ [9].

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ – альтернативный метод диагностики, позволяющий оценить локализацию и распространенность опухолевого поражения, а также выявить инфильтрацию костного мозга [10]. Обнаружение очагов повреждений осуществляется путем измерения метаболической активности на основе поглощения ¹⁸F-ФДГ с дальнейшим измерением стандартизованного показателя поглощения (SUV) в качестве количественного параметра. Информацию об анатомической локализации поражения удается получить путем гибридизации ПЭТ с КТ. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ была включена в систему стадирования Durie–Salmon PLUS совместно с МРТ [7, 9, 11]. Отсутствие очагов поражения по результатам ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ является надежным подтверждением моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) и тлеющей (вялотекущей) миеломы с низким риском перехода в симптоматическую ММ [9, 12].

Активная симптоматическая ММ при очаговом и диффузном типах поражения костного мозга является ^{18}F -ФДГ-положительной [13]. Кроме этого, обнаружение опухолевых очагов с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет прогностическое значение. В исследовании E. Zamagni и соавт. было показано, что наличие более 3 очаговых поражений с SUV выше 4,2 или экстрамедуллярного поражения на ПЭТ/КТ у пациентов с впервые диагностированной ММ характеризуется худшим показателем выживаемости без прогрессирования [14]. Глубокий противоопухолевый ответ на проведенную терапию характеризуется значительным снижением или полным исчезновением накопления ^{18}F -ФДГ в пораженных костных структурах [13, 15]. Стабилизация или отрицательная динамика по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ коррелирует с рецидивирующим или прогрессирующим течением заболевания с чувствительностью 80 %.

Однако небольшие по размеру очаги поражения могут не быть визуализированы при ПЭТ/КТ из-за ограниченного разрешения, что снижает чувствительность данного метода [16]. Ложноположительные результаты могут возникать из-за воспалительных изменений, вызванных химио- и/или лучевой терапией.

По сравнению с МРТ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ менее чувствительна при обнаружении специфической инфильтрации костного мозга [17]. По результатам недавнего исследования C.P. Shortt и соавт., в ходе которого сравнивали изображения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ всего тела у пациентов с подтвержденной ММ, показатели МРТ всего тела по оценке активности заболевания превосходили таковые на ПЭТ/КТ с более высокими чувствительностью (68 % против 59 %) и специфичностью (83 % против 75 %) [18]. Относительные преимущества МРТ перед ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ заключаются в ее лучшем контрастном разрешении: обычно 2 мм для 1,5 Тл МРТ по сравнению с 5–8 мм для ПЭТ-части современных ПЭТ/КТ-сканеров. Кроме того, диффузное поражение костного мозга более четко выявляется при МРТ [19].

Таким образом, МРТ остается наиболее чувствительным методом визуализации инфильтрации костного мозга и очаговых поражений при ММ до того, как минеральная кость будет значительно разрушена [20, 21]. Согласно обновленным критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) наличие >1 очага поражения костного мозга размером более или равным 5 мм по результатам МРТ было включено в диагностические критерии симптоматической ММ, требующей начала лечения [22]. МРТ также может использоваться для мониторинга течения ММ, показывая эволюцию типов инфильтрации костного мозга, наряду с уменьшением размеров очагов поражения и другими специфическими данными, указывающими на положительный противоопухолевый ответ [23]. Однако растет понимание того, что анатомические подходы, основанные на измерении разме-

ров очагов поражения, имеют значительные ограничения для оценки терапевтического ответа [24]. Частота обнаружения патологии и общая эффективность МРТ могут быть улучшены, если добавить информацию о клеточности и васкуляризации костного мозга с помощью функциональных методов МРТ, таких как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) [16, 25–28].

В данной статье представлен обзор возможностей методики МРТ с анатомическими импульсными последовательностями и ДВИ для диагностики, мониторинга и оценки ответа на лечение у пациентов с ММ.

Изображение нормального костного мозга на магнитно-резонансной томограмме

Изображение костного мозга на МРТ зависит от количества и соотношения жирового и деятельного костного мозга, которые меняются с возрастом и под влиянием факторов окружающей среды. Желтый или жировой костный мозг выглядит гиперинтенсивным на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и гипоинтенсивным на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Деятельный костный мозг имеет более низкий сигнал, чем подкожный жир на T1-ВИ, но более высокий по сравнению с межпозвоночным диском или мышцей [29, 30].

Изображение костного мозга на магнитно-резонансной томограмме при моноклональной гампатии неопределенного значения и тлеющей миеломе

У большинства пациентов с МГНЗ отмечается нормальное изображение костного мозга на стандартных последовательностях МРТ [10, 26, 31]. Однако у пациентов с МГНЗ в ряде случаев методом МРТ могут быть обнаружены патологические изменения костного мозга. Впервые такие случаи, сопровождающиеся более низкой выживаемостью без лечения, были описаны в работе B.C. Vande Berg и соавт. в 1997 г. [32]. Наличие диффузной инфильтрации костного мозга и количество очаговых поражений считаются важными прогностическими факторами для прогрессии МГНЗ или тлеющей миеломы в симптоматическую ММ [31, 33, 34]. Так, J. Hillengass и соавт. обнаружили, что наличие >1 очагового поражения костного мозга на МРТ является пороговым значением в качестве прогностического параметра для пациентов с МГНЗ [33].

M. Merz и соавт. проанализировали результаты МРТ всего тела у 63 пациентов с тлеющей миеломой и обнаружили, что пациенты с отрицательной динамикой на повторной МРТ по сравнению с первоначальной (наличие очагового поражения или диффузной инфильтрации костного мозга) обладают 16,5-кратным риском прогрессирования до симптоматической ММ по сравнению с пациентами со стабильными показателями на повторной МРТ. Таким образом, МРТ-исследования в динамике у пациентов

с тлеющей миеломой могут способствовать стратификации риска независимо от наличия патологических образований на первоначальной МРТ [34].

Изображение костного мозга на магнитно-резонансной томограмме при симптоматической множественной миеломе

Типичные поражения костного мозга на МРТ при ММ выглядят гипоинтенсивными на T1-ВИ и гиперинтенсивными на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани [35, 36]. Местами наиболее частой локализации для миеломной инфильтрации костного мозга являются как осевой скелет, так и экстрааксиальный скелет, а именно плечо и проксимальная часть бедренных костей. Именно поэтому МРТ-сканирование по протоколу всего тела считается предпочтительным для адекватной оценки распространенности поражения костного мозга [26, 37]. G. Bieg и соавт. в исследовании изучили характер распределения остеолитических поражений на мультиспиральной КТ у 66 пациентов с ММ и обнаружили, что большинство поражений выявляются в нижнем грудном и поясничном отделах позвоночника. Это связано с тем, что ММ у взрослых возникает в тех участках костного мозга, которые все еще содержат красный (деятельный) костный мозг; что касается всего позвоночника, то преобладающими участками красного костного мозга являются грудной и поясничные отделы позвоночника [30].

Были изучены 4 различных типа поражения костного мозга при ММ на МРТ — очаговый и диффузный типы инфильтрации, инфильтрация по типу «соли и перца» и комбинированный диффузно-очаговый тип [38, 39]. Обнаружено, что эти типы инфильтрации на МРТ коррелируют с результатами биопсии костного мозга [39, 40].

Типы инфильтрации на МРТ также имеют прогностическое значение [41–45]. Пациенты с диффузным и очаговым поражением костного мозга имеют худший прогноз, чем пациенты с инфильтрацией по типу «соли и перца» [31, 46–48].

L.A. Moulouros и соавт. описали, что диффузный тип инфильтрации костного мозга наиболее часто сопровождается цитогенетическими мутациями высокого риска, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, анемией. При этом у данной группы пациентов определяется худший прогноз течения заболевания — медиана общей выживаемости составляла 21 мес, 3-летняя общая выживаемость — 35 % против 92 % у пациентов с нормальным изображением костного мозга на МРТ [47, 48].

Это было подтверждено в исследовании, проведенном E.K. Mai и соавт. В ходе работы проанализированы данные МРТ всего тела 206 пациентов с впервые диагностированной ММ. Было описано, что диффузный тип инфильтрации костного мозга коррелирует с цитогенетическими мутациями высокого риска ($p = 0,08$), анемией ($p < 0,01$), повышением уровней

креатинина и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови ($p = 0,003$; $p = 0,001$). У данной группы пациентов определяется большая опухолевая масса (стадия заболевания III по системе ISS). Пациенты с инфильтрацией костного мозга по типу «соли и перца», напротив, характеризуются лучшим прогнозом течения заболевания, чем пациенты с диффузным типом инфильтрации [49].

Изменения изображения костного мозга на магнитно-резонансной томограмме на фоне лечения

На контрольных МРТ, выполненных на разных этапах лечения пациентов с ММ, определяется изменение типов инфильтрации костного мозга. Так, изменение от нормального костного мозга к очаговому или диффузному типу инфильтрации или от очагового к диффузному типу инфильтрации костного мозга, увеличение количества и/или размеров очагов поражений являются признаками отрицательной динамики и могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Наоборот, изменение патологической инфильтрации в сторону нормализации костного мозга указывает на положительный результат лечения. В ходе лечения в очагах поражения костного мозга может появляться периферический ободок жирового костного мозга, что также свидетельствует о положительной динамике [23].

Рецидив ММ на МРТ характеризуется повторным появлением одного или нескольких новых очагов поражения костного мозга, а также увеличением размеров ранее выявляемых очагов [23].

До и после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) результаты МРТ показали, что у некоторых пациентов сохраняются стойкие очаговые поражения костного мозга [50]. J. Hillengass и соавт. доказали, что остаточное поражение костного мозга по результатам МРТ после высокодозной химиотерапии повышает риск рецидива ММ [51].

В исследовании M.B. Соловьева и соавт. показано, что в группе больных, у которых определялось остаточное поражение костного мозга по данным МРТ на 100-й день после выполнения ауто-ТГСК, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составляла 50 % против 89 % у пациентов без признаков поражения костного мозга в этот же срок [52].

Однако нет четких доказательств того, что магнитно-резонансная (МР) картина указывала бы на наличие активных опухолевых клеток [50, 53]. Так, в исследовании F.E. Lescouvet и соавт. были включены 25 больных ММ, которым выполнена МРТ позвоночника и костей таза за 30 дней до и через 1 мес после выполнения ауто-ТГСК. В ходе исследования проанализированы типы поражения костного мозга на МРТ, число очаговых поражений костного мозга, индекс поражения костного мозга до и после ауто-ТГСК,

изучена связь изменений на МРТ с такими показателями, как глубина противоопухолевого ответа, безрецидивная и общая выживаемость. По результатам работы было выявлено, что глубина противоопухолевого ответа не зависит от картины на первоначальной МРТ. Не было выявлено корреляции числа очаговых поражений костного мозга на МРТ с продолжительностью противоопухолевого ответа и общей выживаемостью. Однако обнаружено, что пациенты с более низким показателем индекса поражения костного мозга характеризуются достоверно более длительной безрецидивной ($p < 0,01$) и общей ($p = 0,005$) выживаемостью, чем пациенты с высоким значением данного индекса [50].

Таким образом, важно исследовать остаточные поражения костного мозга с использованием функциональных методов МРТ, таких как ДВИ, чтобы дифференцировать стойкие очаговые поражения костного мозга, которые могут приводить или не приводить к рецидиву ММ после выполнения ауто-ТГСК. Применение функциональных методов МРТ повышает ее ценность не только для определения распространенности заболевания, но и для последующего наблюдения за пациентами с ММ с возможностью мониторинга заболевания во время лечения.

Ограничения метода

Использование препаратов, стимулирующих гемопоез, может привести к диффузным изменениям интенсивности МР-сигнала от костного мозга на T1-ВИ из-за гиперплазии красного костного мозга, которую можно спутать с прогрессированием диффузной инфильтрации костного мозга при ММ [23, 54]. В исследовании R. P. Hartman и соавт. у 40 % обследованных пациентов были выявлены изменения МР-сигнала — гипоинтенсивный на T1-ВИ и гиперинтенсивный на T2-ВИ, вызванные активацией и увеличением объема деятельного костного мозга за счет введения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, которые могут быть ошибочно интерпретированы как рецидив или прогрессия ММ [55].

Оценка изменения МР-картины костного мозга, основанная на разнице в размерах очагов инфильтрации, имеет ограничения, в основном из-за сложности в интерпретации стойких поражений костного мозга, визуализированных после окончания терапии [56].

Диффузионно-взвешенные изображения. Основные принципы

Интенсивность сигнала на ДВИ основывается на свободном броуновском движении молекул воды внутри тканей [57]. ДВИ предоставляет информацию о клеточности тканей, плотности внеклеточного пространства и целостности клеточных мембран путем измерения свободного движения молекул воды в ткани. Области с более высокой клеточностью (и, следовательно, с большим количеством внутриклеточных

компонентов и клеточных мембран) характеризуются ограниченной подвижностью молекул воды в большей степени, чем области, в которых наблюдается потеря клеточной целостности. Таким образом, ДВИ может добавлять функциональную информацию, полученную на клеточном уровне, для более четкой дифференцировки нормальных и патологических тканей [57].

Диффузионно-взвешенные изображения все чаще используются для оценки костного мозга в связи с высокой чувствительностью данной импульсной последовательности к плотности расположения клеток, возможностью получения информации об относительном содержании жирового и деятельного костного мозга [58].

Диффузионно-взвешенные изображения позволяют рассчитать измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) как количественный параметр ДВИ [27]. ИКД является прямым индикатором движения молекул воды во внеклеточном и внутриклеточном пространствах и таким образом напрямую связан с плотностью клеток в тканях [59].

Информативность диффузионно-взвешенных изображений для анализа магнитно-резонансной томограммы у больных множественной миеломой в процессе лечения

Инфильтрированный миеломными клетками костный мозг характеризуется повышенными значениями ИКД, что обусловлено высоким содержанием воды и расширенным интерстициальным пространством в патологических тканях по сравнению с неизменным костным мозгом, который характеризуется низким содержанием молекул воды [27].

В ходе проведения специфического лечения больных ММ на МРТ с ДВИ определяется дальнейшее повышение ИКД по причине гибели опухолевых клеток, их некроза и увеличения содержания воды и диффузии жидкости. В нескольких исследованиях было обнаружено увеличение показателей ИКД у пациентов с ММ с глубоким противоопухолевым ответом после лечения [59, 60–62], вызванное лизисом опухолевых клеток и отеком [63, 64]. С. Messiou и соавт. сообщили о значительном повышении показателей ИКД у пациентов с хорошим противоопухолевым ответом через 4–6 нед после лечения, что отражает ранний некроз опухолевых клеток, с дальнейшим снижением ИКД через 20 нед, вызванным возвратом нормального жирового костного мозга [59, 64].

При достижении полной ремиссии у пациентов с ММ на МРТ наблюдается снижение интенсивности МР-сигнала на ДВИ, сопровождающееся уменьшением показателей ИКД.

Некроз и гибель опухолевых клеток, последующие склеротические изменения в костях, восстановление жирового костного мозга, потеря воды в тканях способствуют долгосрочному снижению интенсивности МР-сигнала на ДВИ и значений ИКД у пациентов

с глубоким противоопухолевым ответом. С другой стороны, пациенты без глубокого противоопухолевого ответа демонстрируют стойкую гиперинтенсивность МР-сигнала от костного мозга на ДВИ и высокие значения ИКД [28, 64, 65].

Заключение

Магнитно-резонансная томография может служить ценным инструментом для оценки ответа на лечение пациентов с ММ. Анатомические и функциональные импульсные последовательности, такие как ДВИ,

важны для стадирования ММ и могут предоставить дополнительную прогностическую информацию. С помощью ДВИ возможно получить информацию о точности костного мозга, его составе, обнаружить остаточную опухолевую ткань, что особенно важно для последующего мониторинга и подбора терапии.

Анализ данных литературы дает понимание того, что для дальнейшего мониторинга течения ММ МРТ с ДВИ может быть более чувствительной методикой, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, но для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
2. Engelhardt M., Kleber M., Frydrychowicz A. et al. Superiority of magnetic resonance imaging over conventional radiographs in multiple myeloma. *Anticancer Res* 2009;29(11):4745–50.
3. Winterbottom A.P., Shaw A.S. Imaging patients with myeloma. *Clin Radiol* 2009;64(1):1–11. DOI: 10.1016/j.crad.2008.07.006.
4. Gleeson T.G., Moriarty J., Shortt C.P. et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009;38(3):225–36. DOI: 10.1007/s00256-008-0607-4.
5. Terpos E., Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1907–15. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5449.
6. Mahnken A.H., Wildberger J.E., Gehbauer G. et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6):1429–36. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781429.
7. Wolf M.B., Murray F., Kilik K. et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83(7):1222–30. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.008.
8. Baur-Melnyk A., Buhmann S., Becker C. et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):1097–104. DOI: 10.2214/AJR.07.2635.
9. 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.
10. Mena E., Choyke P., Tan E. et al. Molecular imaging in myeloma precursor disease. *Semin Hematol* 2011;48(1):22–31. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.006.
11. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467–73. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284. Erratum in: *Leukemia* 2006;20(12):2220. Erratum in: *Leukemia* 2007;21(5):1134.
12. Adam Z., Bolcak K., Stanicek J. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma, solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Neoplasma* 2007;54(6):536–40.
13. Lütje S., de Rooy J.W., Croockewit S. et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009;88(12):1161–8. DOI: 10.1007/s00277-009-0829-0.
14. Zamagni E., Patriarca F., Nanni C. et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118(23):5989–95. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361386. Erratum in: *Blood* 2012;120(11):2349.
15. Zamagni E., Nanni C., Patriarca F. et al. A prospective comparison of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(1):50–5. DOI: 10.3324/haematol.10554.
16. Derlin T., Weber C., Habermann C.R. et al. ^{18}F -FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(3):493–500. DOI: 10.1007/s00259-011-1993-8.
17. Spinnato P., Bazzocchi A., Brioli A. et al. Contrast enhanced MRI and ^{18}F -FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4013–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.06.028.
18. Shortt C.P., Gleeson T.G., Breen K.A. et al. Whole-body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):980–6. DOI: 10.2214/AJR.08.1633.
19. Walker R.C., Brown T.L., Jones-Jackson L.B. et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *J Nucl Med* 2012;53(7):1091–101. DOI: 10.2967/jnumed.111.098830.
20. Hillengass J., Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1355–63. DOI: 10.3109/10428194.2012.740559.
21. Schmidt G.P., Reiser M.F., Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol* 2009;70(3):393–400. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.045.
22. Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015;33(6):657–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9961.
23. Lecouvet F.E., Larbi A., Pasoglou V. et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol* 2013;23(7):1986–97. DOI: 10.1007/s00330-013-2792-3.
24. Padhani A.R., Khan A.A. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Target Oncol* 2010;5(1):39–52. DOI: 10.1007/s11523-010-0135-8.
25. 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.
26. Dutoit J.C., Vanderkerken M.A., Verstraete K.L. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2013;82(9):1444–52.
DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.012.
 27. Dutoit J.C., Vanderkerken M.A., Anthonissen J. et al. The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma. *Eur Radiol* 2014;24(11):2754–65.
DOI: 10.1007/s00330-014-3324-5.
 28. Dutoit J.C., Claus E., Offner F. et al. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2016;85(2):373–82.
DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.11.040.
 29. Vande Berg B.C., Malgheem J., Lecouvet F.E., Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiol* 1998;27(9):471–83.
DOI: 10.1007/s002560050423.
 30. Bier G., Kloth C., Schabel C. et al. Vertebral lesion distribution in multiple myeloma – assessed by reduced-dose whole-body MDCT. *Skeletal Radiol* 2016;45(1):127–33.
DOI: 10.1007/s00256-015-2268-4.
 31. Hillengass J., Fechtner K., Weber M.A. et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1606–10.
DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5356.
 32. Vande Berg B.C., Michaux L., Lecouvet F.E. et al. Nonmyelomatous monoclonal gammopathy: correlation of bone marrow MR images with laboratory findings and spontaneous clinical outcome. *Radiology* 1997;202(1):247–51.
DOI: 10.1148/radiology.202.1.8988218.
 33. Hillengass J., Weber M.A., Kilk K. et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014;28(1):174–8.
DOI: 10.1038/leu.2013.244.
 34. Merz M., Hielscher T., Wagner B. et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(9):1902–8.
DOI: 10.1038/leu.2014.75.
 35. Vogler J.B. 3rd, Murphy W.A. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988;168(3):679–93.
DOI: 10.1148/radiology.168.3.3043546.
 36. Silva J.R. Jr, Hayashi D., Yonenaga T. et al. MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(5):393–9.
DOI: 10.5152/dir.2013.067.
 37. Schmidt G.P., Reiser M.F., Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol* 2007;36(12):1109–19.
DOI: 10.1007/s00256-007-0323-5.
 38. Baur A., Stäbler A., Bartl R. et al. Infiltrationsmuster des plasmazytoms in der magnetresonanztomographie [Infiltration patterns of plasmacytomas in magnetic resonance tomography]. *Rofo* 1996;164(6):457–63.
DOI: 10.1055/s-2007-1015689.
 39. Baur-Melnyk A., Buhmann S., Dürr H.R., Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005;55(1):56–63.
DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.01.017.
 40. Stäbler A., Baur A., Bartl R. et al. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(4):1029–36.
DOI: 10.2214/ajr.167.4.8819407.
 41. Vande Berg B.C., Michaux L., Scheiff J.M. et al. Sequential quantitative MR analysis of bone marrow: differences during treatment of lymphoid *versus* myeloid leukemia. *Radiology* 1996;201(2):519–23.
DOI: 10.1148/radiology.201.2.8888252.
 42. Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997;90(6):2127–47.
 43. Dimopoulos M.A., Mouloupoulos A., Smith T. et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993;94(1):57–61.
DOI: 10.1016/0002-9343(93)90120-e.
 44. Mariette X., Zagdanski A.M., Guerhazi A. et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;104(4):723–9.
DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01244.x.
 45. Weber D.M., Dimopoulos M.A., Mouloupoulos L.A. et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;97(4):810–4.
DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1122939.x.
 46. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1121–8.
DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5803.
 47. Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A., Christoulas D. et al. Diffuse MRI marrow pattern correlates with increased angiogenesis, advanced disease features and poor prognosis in newly diagnosed myeloma treated with novel agents. *Leukemia* 2010;24(6):1206–12.
DOI: 10.1038/leu.2010.70.
 48. Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol* 2012;87(9):861–4.
DOI: 10.1002/ajh.23258.
 49. Mai E.K., Hielscher T., Kloth J.K. et al. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology. *Eur Radiol* 2016;26(11):3939–48.
DOI: 10.1007/s00330-015-4195-0.
 50. Lecouvet F.E., Dechambre S., Malgheem J. et al. Bone marrow transplantation in patients with multiple myeloma: prognostic significance of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(1):91–6.
DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760091.
 51. Hillengass J., Ayyaz S., Kilk K. et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(11):1757–60.
DOI: 10.3324/haematol.2012.065359.
 52. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. и др. МРТ костного мозга после аутологичной трансплантации и влияние остаточной опухоли на выживаемость без прогрессии больных множественной миеломой. *Онкогематология* 2018;13(4):46–53. [Solovov M.V., Mendeleeva L.P., Yatsyk G.A. et al. Bone marrow MRI after autologous transplantation and the effect of residual tumor on progression-free survival of multiple myeloma patients. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2018;13(4):46–53. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1818-8346-18-13-4-46-53.
 53. Daldrop-Link H.E., Henning T., Link T.M. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *Eur Radiol* 2007;17(3):743–61.
DOI: 10.1007/s00330-006-0404-1.
 54. Vande Berg B.C., Lecouvet F.E., Galant C. et al. Normal variants and frequent marrow alterations that simulate bone marrow lesions at MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2005;43(4):761–70.
DOI: 10.1016/j.rcl.2005.01.007.
 55. Hartman R.P., Sundaram M., Okuno S.H., Sim F.H. Effect of granulocyte-stimulating factors on marrow of adult patients with musculoskeletal malignancies: incidence and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(3):645–53.
DOI: 10.2214/ajr.183.3.1830645.
 56. Padhani A.R., Koh D.M. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19(1):181–209.
DOI: 10.1016/j.mric.2010.10.004.
 57. Khoo M.M., Tyler P.A., Saifuddin A., Padhani A.R. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011;40(6):665–81.
DOI: 10.1007/s00256-011-1106-6.

58. Padhani A.R., van Ree K., Collins D.J. et al. Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):163–70. DOI: 10.2214/AJR.11.8185.
59. Messiou C., Giles S., Collins D.J. et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol* 2012;85(1020):e1198–203. DOI: 10.1259/bjr/52759767.
60. Fenchel M., Konaktchieva M., Weisel K. et al. Early response assessment in patients with multiple myeloma during anti-angiogenic therapy using arterial spin labelling: first clinical results. *Eur Radiol* 2010;20(12):2899–906. DOI: 10.1007/s00330-010-1870-z.
61. Bonaffini P.A., Ippolito D., Casiraghi A. et al. Apparent diffusion coefficient maps integrated in whole-body MRI examination for the evaluation of tumor response to chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Acad Radiol* 2015;22(9):1163–71. DOI: 10.1016/j.acra.2015.05.011.
62. Horger M., Weisel K., Horger W. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):W790–5. DOI: 10.2214/AJR.10.5979.
63. Padhani A.R., Koh D.M., Collins D.J. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology* 2011;261(3):700–18. DOI: 10.1148/radiol.11110474.
64. Giles S.L., Messiou C., Collins D.J. et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology* 2014;271(3):785–94. DOI: 10.1148/radiol.13131529.
65. Луцик Н.С., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии всего тела для диагностики и контроля лечения больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):431–43. [Lutsik N.S., Mendeleva L.P., Solovov M.V. et al. Whole-body magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment monitoring in multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):431–43. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-431-443.

Вклад авторов

Н.С. Луцик: поиск источников в научных базах данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.П. Менделеева, Г.А. Яцык: обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи.

Authors' contributions

N.S. Lutsik: search for sources in scientific databases, review of publications on the article topic, article writing;
L.P. Mendeleva, G.A. Yatsik: review of publications on the article topic, article concept.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Луцик / N.S. Lutsik: <https://orcid.org/0000-0002-7556-2054>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>
Г.А. Яцык / G.A. Yatsik: <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>

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: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-95-103



Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике лимфопролиферативных изменений поверхностных лимфатических узлов

Е.В. Ковалева¹, Т.Ю. Данзанова^{1,2}, Г.Т. Синюкова¹, Е.А. Гудилина¹, П.И. Лепэдату¹, П.А. Зейналова³

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Контакты: Екатерина Вячеславовна Ковалева ek.v.kovaleva@gmail.com

Цель исследования – оценить возможности компрессионной ультразвуковой эластографии (КЭГ) в режиме eSie Touch и качественной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной с использованием технологии ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), представленной приложением Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI), в диагностике лимфо-пролиферативного поражения поверхностных лимфатических узлов (ЛУ).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 168 пациентов с увеличенными поверхностными ЛУ. На основании предварительной гистологической верификации пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 108$) – первичные пациенты с лимфо-пролиферативными заболеваниями; 2-я ($n = 30$) – пациенты с метастатическим поражением поверхностных ЛУ; 3-я ($n = 30$) – пациенты с реактивными изменениями поверхностных ЛУ. Всем пациентам выполнена КЭГ и эластография сдвиговой волной в режимах eSie Touch и VTI соответственно. Полученные цветовые эластограммы при КЭГ оценивали с помощью 4-ступенчатой классификации, при исследовании эластических свойств измененных ЛУ с применением VTI – на основании 6-ступенчатой классификации.

Результаты. Данные, зафиксированные при КЭГ: для реактивной лимфаденопатии были характерны эластотипы 1 и 2 с преобладанием эластичной структуры в 90,0 % случаев. У больных лимфомами чаще определялся эластотип 3 (58,3 %). Самыми жесткими ЛУ с эластотипом 4 оказались ЛУ с метастатической трансформацией, выявленные у 66,7 % больных данной группы. При оценке результатов, полученных при VTI, выявлено, что самая жесткая структура характерна для метастатической лимфаденопатии (эластотипы 5–6 в 63,3 % случаев). Лимфомы обладали промежуточной степенью жесткости (эластотипы 3–4 в 81,5 % случаев). Наиболее низкими показателями эластичности обладали ЛУ с реактивными изменениями (эластотипы 1–2 в 73,4 % случаев).

Заключение. Качественная оценка жесткости измененных поверхностных ЛУ как с помощью КЭГ, так и при исследовании в режиме VTI продемонстрировала статистически достоверные различия в частоте встречаемости различных типов эластограмм поверхностных ЛУ с лимфо-пролиферативными, метастатическими реактивными изменениями, что позволяет более точно проводить дифференциальную диагностику между данными нозологиями.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, компрессионная эластография, ARFI, лимфома, лимфатический узел

Для цитирования: Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике лимфо-пролиферативных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология 2022;17(1): 95–103. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-95-103.

The possibilities of ultrasound elastography in diagnostics of lymphomatous changes of superficial lymph nodes

E. V. Kovaleva¹, T. Yu. Danzanova^{1,2}, G. T. Sinyukova¹, E. A. Gudilina¹, P. I. Lepedatu¹, P. A. Zeynalova³

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

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

Contacts: Ekaterina Vyacheslavovna Kovaleva ek.v.kovaleva@gmail.com

Objective: to evaluate the possibilities of strain elastography (SE) in eSie Touch mode and shear wave elastography (SWE) with ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) technology in Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI) for diagnostics lymphomatous superficial lymph nodes (LN).

Materials and methods. The prospective study included 168 patients with enlarged superficial LN. Based on a previous histological examination, patients were divided into three groups: group 1 ($n = 108$) – patients with lymphomas; group 2 ($n = 30$) – patients with metastatic superficial LN; group 3 ($n = 30$) – patients with reactive (inflammatory) changes in superficial LN. All patients underwent SE and SWE elastography of the enlarged LN using eSie Touch and VTI modes respectively.

Results. The SE data: reactive LN was characterized by elastotypes 1 and 2 with a predominance of elastic structure in 90.0 % of cases. In patients with lymphomas, the elastotype 3 was more often determined (58.3 %). The stiffest LN with the elastotype 4 were metastatic LN, detected in 66.7 % of patients from this group. The results of VTI elastography showed that the stiffest structure is typical for metastatic LN (elastotypes 5–6 in 63.3 % of cases). Lymphomas had an intermediate degree of stiffness (elastotypes 3–4 in 81.5 % of cases). The lowest indicators of elasticity were found in patients with reactive LN (elastotypes 1–2 in 73.4 % of cases).

Conclusion. The qualitative assessment of superficial LN stiffness, both using SE and VTI elastography, demonstrated statistically significant differences in the frequency of various types of superficial LN elastograms with lymphomatous, metastatic and reactive changes, which allows for more accurate differential diagnosis between these types of lymphadenopathy.

Key words: ultrasound elastography, strain elastography, ARFI, lymphomas, lymph node

For citation: Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. The possibilities of ultrasound elastography in diagnostics of lymphomatous changes of superficial lymph nodes. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):95–103. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-95-103.

Введение

Увеличение и изменение структуры поверхностных лимфатических узлов (ЛУ) могут быть вызваны многими причинами. При выявлении данной патологии необходимо в кратчайшие сроки исключить злокачественный процесс. Генерализованная лимфаденопатия часто встречается при лимфопролиферативных заболеваниях. В России в 2018 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей составила 20 случаев на 100 тыс. населения. За последние 10 лет отмечен прирост лимфопролиферативных заболеваний на 22,7 % [1].

Лимфомы характеризуются лимфатическими (нодальными) и экстралимфатическими (экстранодальными, органными) поражениями. К лимфатическим относят поражения ЛУ и лимфатических структур — Вальдейерова кольца (нёбных, трубных, глоточной и язычной миндалин), селезенки, вилочковой железы, червеобразного отростка, пейеровых бляшек. К экстралимфатическим относят поражения костного мозга, центральной нервной системы, орбиты (конъюнктивы, слезных желез, мягких тканей), слюнных желез, легких, плевры, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, надпочечников, мочеточников, половых и других органов [2].

В связи с вероятностью полифокального поражения современная диагностика лимфопролиферативных заболеваний представляет собой мультидисциплинарный подход, включающий последовательное применение различных методов лучевой визуализации. Наиболее распространенным методом обнаружения и первоначальной дифференциации измененных ЛУ является ультразвуковое исследование, которое за последнее время обогатилось новыми технологиями,

такими как компрессионная эластография (КЭГ) и эластография сдвиговой волной. КЭГ представляет собой качественную оценку жесткости за счет ручной компрессии датчиком исследуемых структур с последующим получением цветовых эластограмм. Технология ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), представленная приложением Virtual Touch™ Tissue Imaging (VTI), также позволяет качественно изучить эластографические свойства. Суть данной технологии заключается в том, что ультразвуковой датчик генерирует сфокусированные высокоинтенсивные кратковременные акустические импульсы и отслеживает их распространение с последующим формированием серошкальной эластограммы [3]. В настоящее время в мире недостаточно изучено применение этих технологий в дифференциальной диагностике измененных поверхностных ЛУ.

Цель исследования — оценить возможности КЭГ в режиме eSie Touch и качественной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной с использованием технологии ARFI, представленной приложением VTI, в диагностике лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ.

Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2018 по 2020 г. было проведено проспективное исследование, включившее 168 пациентов с увеличенными поверхностными ЛУ. На основании предварительной гистологической верификации все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 108$) — первичные пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями; 2-я ($n = 30$) — пациенты с метастатическим поражением поверхностных ЛУ; 3-я ($n = 30$) — пациенты с реактивными

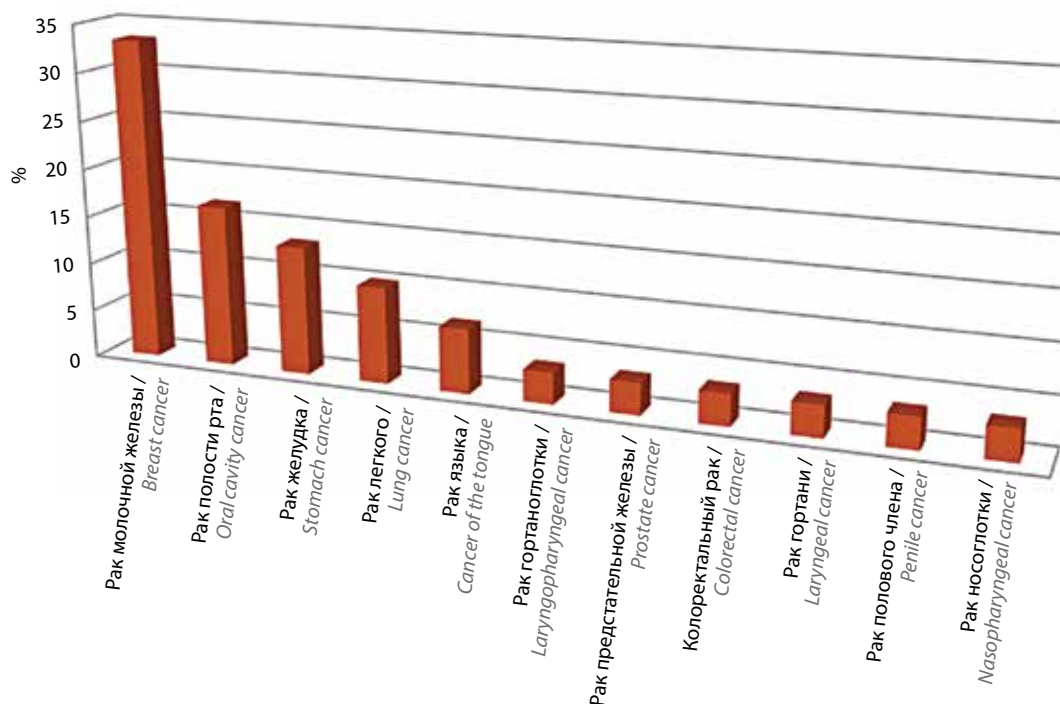


Рис. 1. Локализация первичных эпителиальных опухолей с метастазами в поверхностных лимфатических узлах у больных 2-й группы
Fig. 1. Localization of the primary tumor with metastasis in superficial LN in patients from group 2

изменениями поверхностных ЛУ. В 1-ю группу включены 72 (66,7 %) больных лимфомой Ходжкина и 36 (33,3 %) больных неходжкинскими лимфомами. Во 2-ю группу — пациенты с метастазами эпителиальных опухолей в поверхностных ЛУ. У 33,3 % пациентов данной группы измененные ЛУ были представлены метастазами рака молочной железы (рис. 1). Эпителиальные опухоли более чем в половине случаев (53,0 %) соответствовали аденокарциноме.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $38,3 \pm 14,0$ года, 2-й группы — $49,4 \pm 12,9$ года, 3-й группы — $34,8 \pm 10,9$ года. Выявлены достоверные различия в возрасте больных между 1-й и 2-й группами ($p = 0,0001$) и между 2-й и 3-й группами ($p = 0,00002$).

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате Siemens Acuson S2000, оснащенный технологиями КЭГ (приложение eSie Touch) и точечной эластографии сдвиговой волной ARFI, представленного приложением VTI, с использованием высокочастотных линейных датчиков с частотой 4–9 МГц.

Предварительно с помощью стандартного ультразвукового исследования в В-режиме выявляли наиболее оптимальные для проведения ультразвуковой эластографии измененные поверхностно расположенные ЛУ. Выбор таргетных ЛУ осуществляли на основании соответствия нескольким признакам:

- увеличение размеров;
- гипоехогенная структура, без гиперэхогенного синуса;
- неравномерное утолщение коркового вещества с деформированным гиперэхогенным синусом;
- расположение на расстоянии не менее 1 см от сосудистых структур.

Полученные при КЭГ эластограммы оценивали по 4-ступенчатой классификации качественных характеристик, предложенной М.К. Furukawa и соавт. в 2007 г. [4] (рис. 2). Жесткость тканей на экране отображалась различными цветами — синим (жесткая ткань), зеленым (умеренно жесткая ткань) и красным (эластичная ткань).

Серошкальные эластограммы, полученные при исследовании в режиме VTI, оценивали по 6-ступенчатой классификации, предложенной F. Zhang и соавт. (2017) [5]:

- тип 1 — гомогенная белая структура (эластичная) с единичными мелкими вкраплениями черного цвета;
- тип 2 — большая часть белого цвета с маленькими участками черного;
- тип 3 — одинаковое количество белых и черных участков;
- тип 4 — большая часть черного цвета с маленькими участками белого;
- тип 5 — гомогенная черная структура (жесткая) с единичными мелкими вкраплениями белого цвета;
- тип 6 — полностью черная структура (жесткая).

Результаты

Для пациентов с лимфомами характерна распространенная лимфаденопатия с множественным синхронным поражением (в 87 % случаев). Метастазы выявляли в зонах регионарного лимфооттока от первичной опухоли. Преимущественное поражение подмышечной области в 33,4 % случаев наблюдалось за счет преобладания больных раком молочной

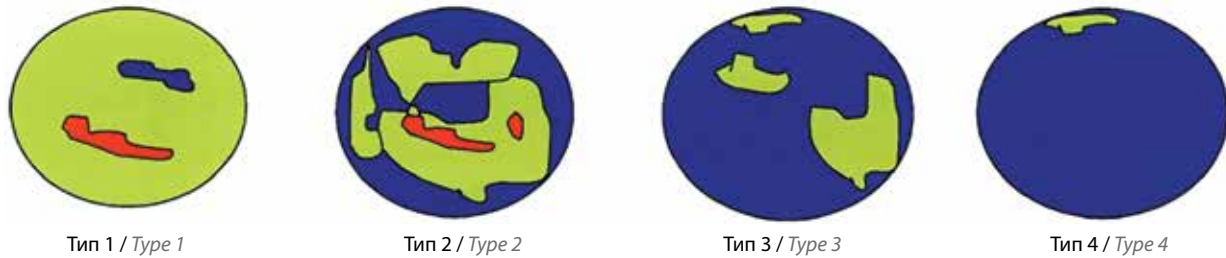


Рис. 2. Четырехступенчатая система качественной оценки результатов компрессионной эластографии лимфатических узлов по М.К. Furukawa и соавт. (2007) [4]

Fig. 2. Four-stage elastographic scale of SE used to assess LN according to M.K. Furukawa et al. (2007) [4]

железы. Для реактивных изменений ЛУ частой локализацией являлись подчелюстная и паховая области (в 33,3 и 30,0 % случаев соответственно), что связано с близостью локализаций зон хронического воспаления.

При КЭГ выявлены достоверные различия между исследуемыми группами по частоте встречаемости эластотипов (рис. 3, 4).

Для реактивной лимфаденопатии были характерны эластотипы 1 и 2 с преобладанием эластичной структуры в 90,0 % случаев ($p < 0,001$). У 58,3 % больных лимфомами чаще определялся эластотип 3, что достоверно чаще, чем при реактивных и метастатических изменениях ($p = 0,00001$). Самыми жесткими ЛУ, характеризующимися эластотипом 4, оказались ЛУ с метастатической трансформацией, выявленные у 66,7 % ($n = 20$) больных данной группы, что достоверно чаще по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p = 0,00001$ в обоих случаях).

Для оценки серошальных эластограмм, полученных при качественной эластографии сдвиговой волной в режиме VTI, применяли 6-ступенчатую классификацию. Получены различия в эластотипах между всеми исследуемыми группами с высокими значениями индекса достоверности ($p < 0,01$) (рис. 5).

Наиболее жесткая структура ЛУ, характерная для эластотипов 5–6, выявлена при метастатической трансформации у 63,3 % ($n = 19$) больных (рис. 6). Промежуточной степенью жесткости (эластотипы 3–4) обладали ЛУ с лимфопролиферативными изменениями в 81,5 % ($n = 88$) случаев (рис. 7). Самые низкие показатели эластичности (эластотипы 1–2) зафиксированы у 22 (73,4 %) пациентов с реактивными изменениями поверхностных ЛУ.

Финальным этапом исследования стала оценка показателей информативности КЭГ и эластографии сдвиговой волной в режиме VTI в выявлении лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ (табл. 1)

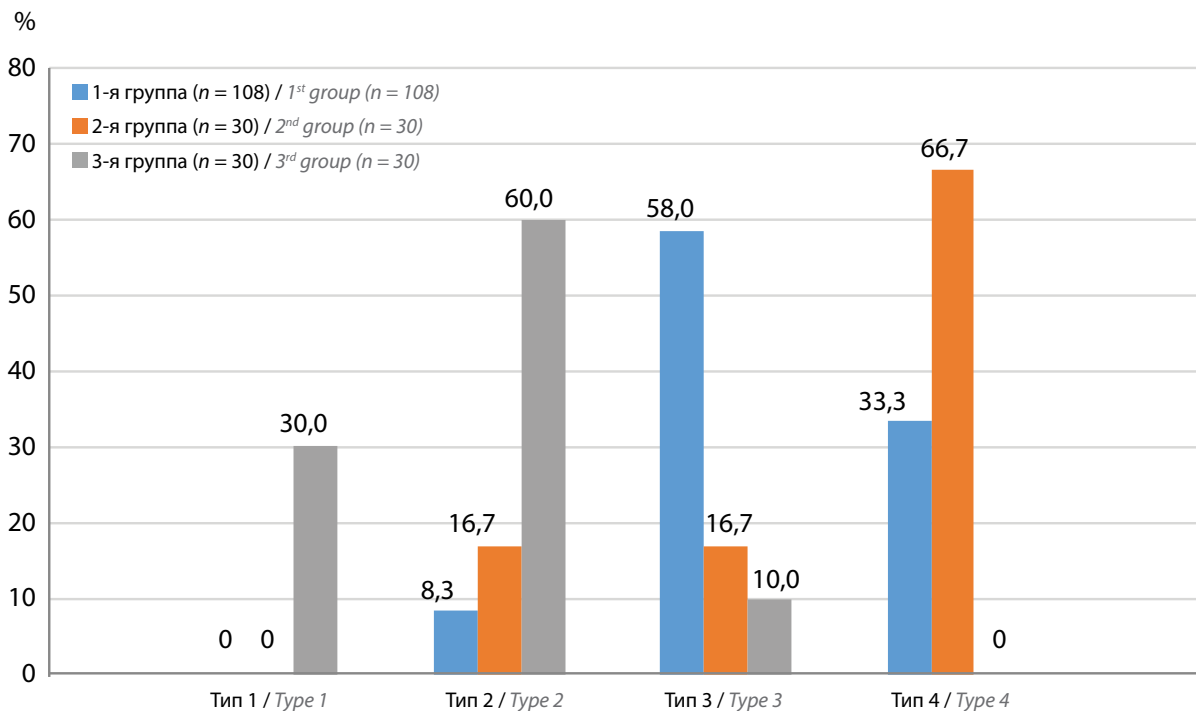


Рис. 3. Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от частоты встречаемости эластотипов при компрессионной ультразвуковой эластографии измененных лимфатических узлов

Fig. 3. SE elastotypes between investigated groups

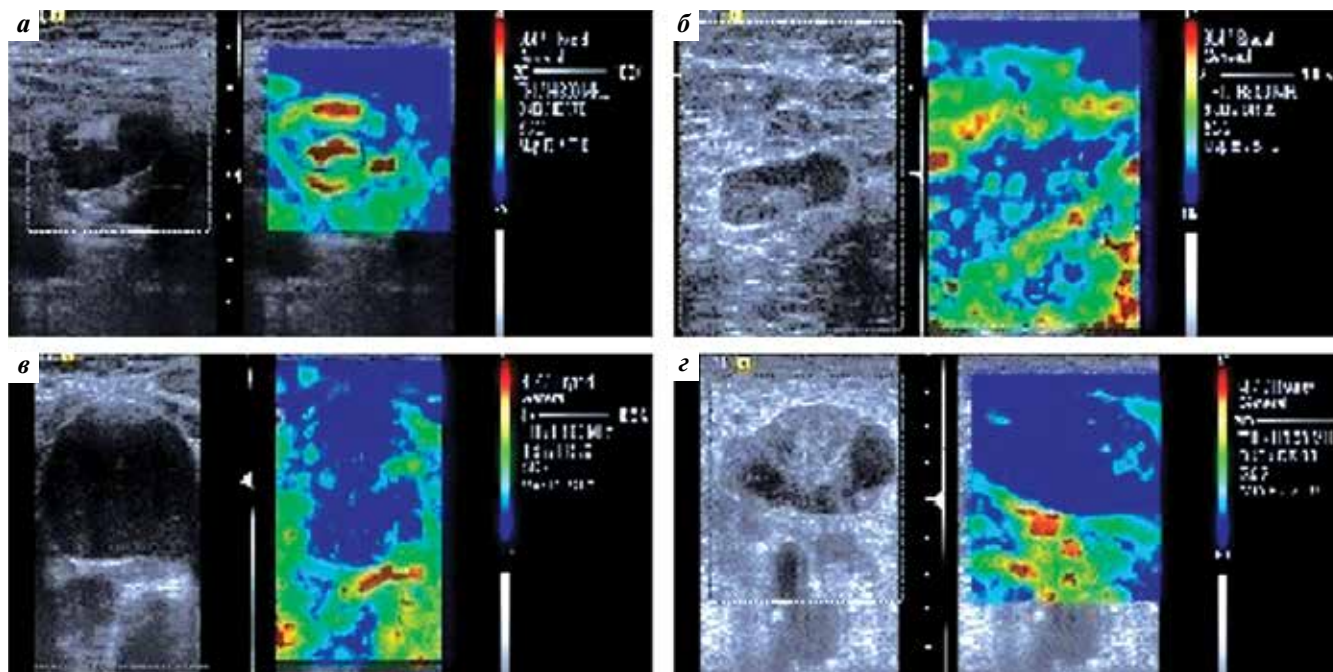


Рис. 4. Эластотипы измененных поверхностных лимфатических узлов, выявленные при компрессионной ультразвуковой эластографии: а — реактивные изменения подчелюстного лимфатического узла, соответствующие эластотипу 1; б — эластотип 2 при реактивных изменениях подмышечного лимфатического узла; в — пораженный надключичный лимфатический узел при лимфоме Ходжкина (эластотип 3); г — метастатическая трансформация надключичного лимфатического узла при раке легкого (эластотип 4)

Fig. 4. SE elastotypes of LN changes: а — elastotype 1 of the reactive submandibular LN; б — elastotype 2 of the reactive axillar LN; в — elastotype 3 of the affected supraclavicular LN in patient with Hodgkin's lymphoma; г — elastotype 4 of the metastatic supraclavicular LN in patient with lung cancer

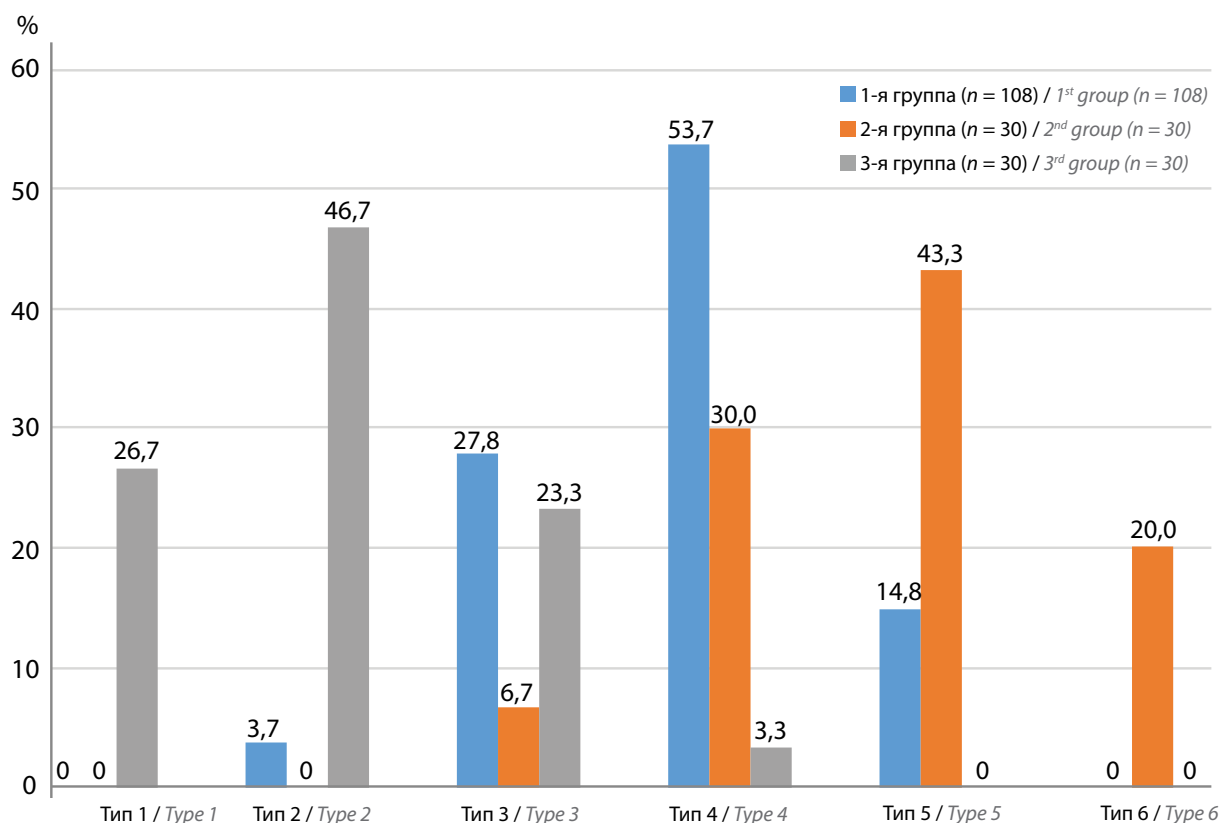


Рис. 5. Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от эластотипов, зарегистрированных при эластографии сдвиговой волной в режиме VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging)

Fig. 5. Elastotypes of VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) elastography between investigated groups

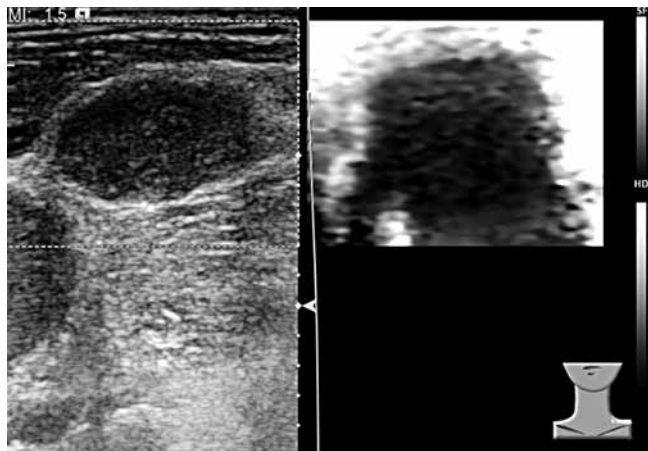


Рис. 6. Эластография сдвиговой волной в режиме VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging): эластотип 6 при метастатическом поражении надключичного лимфатического узла при раке легкого

Fig. 6. VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) elastography: elastotype 6 of the metastatic supraclavicular LN in patient with lung cancer

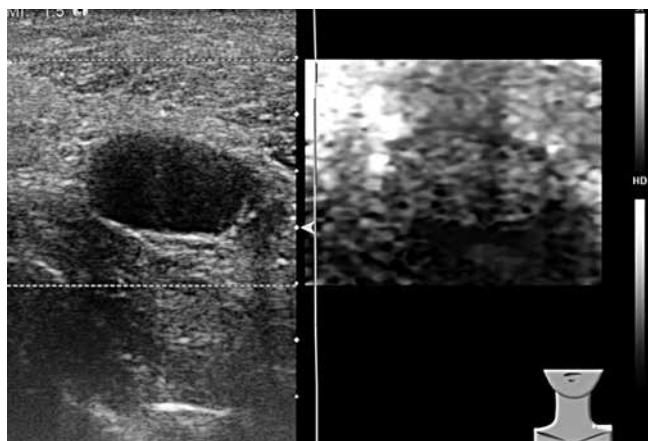


Рис. 7. Эластография сдвиговой волной в режиме VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging): эластотип 3 измененного надключичного лимфатического узла при лимфоме Ходжкина

Fig. 7. VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) elastography: elastotype 3 of the affected supraclavicular LN in patient with Hodgkin's lymphoma

Из табл. 1 видно, что КЭГ обладает наибольшими чувствительностью и точностью (95,4 и 94,6 % соответственно) в диагностике лимфопролиферативного поражения ЛУ. Однако самый высокий показатель специфичности (95,0 %) был при эластографии в режиме VTI.

Также проведена сравнительная характеристика показателей информативности других методов лучевой диагностики и мультипараметрического ультразвукового исследования, включающего сочетанное использование КЭГ и эластографии сдвиговой волной в режиме VTI (табл. 2).

Сочетанное применение КЭГ и эластографии сдвиговой волной в режиме VTI обладает высокими показателями информативности в диагностике лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ, что сопоставимо с таковыми при методах лучевой

Таблица 1. Информативность компрессионной ультразвуковой эластографии и эластографии в режиме VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) в выявлении лимфопролиферативных изменений поверхностных лимфатических узлов (n = 168), %

Table 1. The informative value of SE and VTI (Virtual Touch™ Tissue Imaging) elastography in diagnostics the lymphomatous changes of superficial LN (n = 168), %

Показатель информативности Informativity	Компрессионная эластография Strain elastography	Эластография сдвиговой волной в режиме VTI VTI elastography
Чувствительность Sensitivity	95,4	91,7
Специфичность Specificity	93,3	95,0
Точность Accuracy	94,6	92,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: VTI – Virtual Touch™ Tissue Imaging.

Note. Here and in table 2: VTI – Virtual Touch™ Tissue Imaging.

визуализации (позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, рентгеновской компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией).

Таким образом, полученные нами данные при качественной оценке ультразвуковой эластографии позволяют более точно проводить неинвазивную дифференциальную диагностику между лимфопролиферативными, метастатическими и реактивными изменениями.

Обсуждение

На сегодняшний день исследование и дифференциация измененных поверхностных ЛУ с использованием КЭГ представляют противоречивые данные [6]. Согласно 2 зарубежным метаанализам эта методика продемонстрировала высокую точность в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных изменений поверхностных ЛУ [6]. В 1-м метаанализе, включившем 578 пациентов с 936 измененными шейными ЛУ, чувствительность шкалы качественной оценки цветового эластографического картирования и показателей индекса эластичности при КЭГ составила 76,0 и 83,0 % соответственно [6, 7]. Аналогичные параметры КЭГ исследовались во 2-м метаанализе, включившем 545 пациентов с 835 измененными ЛУ. Чувствительность шкалы качественной оценки цветовых эластограмм и показателей индекса эластичности составила 74 и 88 % со специфичностью 88 и 91 % соответственно [8]. В отечественной литературе Н.А. Савельева и соавт. провели дифференциальную диагностику метастатического поражения регионарных ЛУ и неопухолевой патологии ЛУ с помощью КЭГ. В результате показатели чувствительности, специфичности и точности данной методики составили 84,5; 75,6 и 82,5 % соответственно [9].

Таблица 2. Информативность методов лучевой визуализации в диагностике лимфопролиферативного поражения поверхностных лимфатических узлов

Table 2. The informative value of different radiation imaging methods in diagnostics the lymphomatous changes of superficial lymph nodes

Показатель информативности Informativity	Ультразвуковое исследование с учетом компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной в режиме VTI ($n = 168$) Strain elastography and VTI elastography ($n = 168$)	Позитронно-эмиссионная томография ($n = 75$) Positron-emission tomography ($n = 75$)	Компьютерная томография ($n = 56$) Computed tomography ($n = 56$)	Магнитно-резонансная томография ($n = 14$) Magnetic resonance imaging ($n = 14$)
Чувствительность Sensitivity	95,4	97,3	93,0	87,5
Специфичность Specificity	91,7	100	100	100
Точность Accuracy	94,0	97,3	94,6	92,9

В большинстве зарубежных и отечественных источников ЛУ с лимфопролиферативными изменениями всегда включались в группу злокачественных поражений совместно с метастазами [10]. Прицельная дифференциальная диагностика лимфопролиферативного поражения поверхностных ЛУ и метастатических и реактивных изменений с использованием качественной оценки КЭГ ранее не проводилась. Однако по данным ряда исследований, посвященных количественному анализу эластических свойств ЛУ, было выявлено, что ЛУ при метастатической трансформации обладают максимальной степенью жесткости [11, 12].

Оценка возможностей полуколичественной эластографии сдвиговой волной в режиме VTI в мире отражена лишь в 4 работах, в 1 из них не проводился статистический анализ чувствительности и специфичности данной методики [12]. В исследовании D. Che и соавт. при эластографии в режиме VTI поверхностные ЛУ с доброкачественными изменениями были несколько темнее (жестче), чем окружающие их ткани и мышцы, в отличие от ЛУ с признаками злокачественной трансформации, которые обладают выраженной жесткой структурой в виде четко отграниченного темного участка [13]. F. Zhang и соавт. выявили, что относительно 6-ступенчатой шкалы качественной оценки VTI эластограмм метастазы в поверхностных ЛУ соответствуют большему эластотипу, чем ЛУ с неспецифическими реактивными и лимфопролиферативными изменениями ($p < 0,001$). В данном исследовании эластотип 4 был определен как пороговый, выше которого вероятность метастатического поражения ЛУ увеличивалась (чувствительность 81,58 %, специфичность 95,65 %, точность 86,89 %) [5].

Сравнительный анализ эластических свойств между лимфопролиферативными и метастатическими изменениями ЛУ провели F. Zhang и соавт. [5]. Авторы сравнили средние значения скорости сдвиговой волны в 97 поверхностных ЛУ со злокачественным

поражением (метастазы у 38 пациентов, лимфомы — у 36) и доброкачественными изменениями (у 23 пациентов) [5, 14]. Выявлено, что в ЛУ с метастатической трансформацией обладали более высокой средней скоростью сдвиговой волны (2,90 м/с), чем при лимфопролиферативных изменениях (2,52 м/с) ($p < 0,05$). Чем выше скорость распространения сдвиговой волны, тем жестче исследуемая ткань [10]. Пороговое значение средней скорости сдвиговой волны составило 3,44 м/с, выше которого вероятность метастатического поражения увеличивалась, с высоким показателем специфичности (94,44 %), но низкими чувствительностью и точностью (39,47 и 66,22 % соответственно) [5]. В исследовании S.Q. Chen и соавт. также было выявлено, что ЛУ с метастатическими изменениями более жесткие, чем ЛУ при лимфопролиферативном поражении ($7,970 \pm 0,639$ и $6,148 \pm 1,411$ м/с соответственно; $p < 0,001$), с наиболее оптимальным пороговым значением скорости сдвиговой волны 7,302 м/с (чувствительность 88,5 %, специфичность 81,5 %) [15]. S.Y. Chae и соавт. для измененных ЛУ при лимфоме и метастазах зарегистрировали статистически значимые различия в средних значениях скорости сдвиговой волны, которые составили 3,49 и 5,63 м/с соответственно ($p < 0,001$) [16]. Ассоциированное пороговое значение средней скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и метастатических изменений ЛУ было зафиксировано на показателе 1,915 м/с с точностью, чувствительностью и специфичностью, положительным прогностическим значением и отрицательным прогностическим значением 83,33; 84,0; 81,25; 88,0 и 76,47 % соответственно ($p < 0,001$) [14, 16].

Заключение

Таким образом, результаты представленных исследований совпадают с полученными нами данными, свидетельствующими о более жесткой структуре ЛУ с метастатическими изменениями, в отличие от лимфопролиферативных и реактивных. Эластографическое

картирование измененных поверхностных ЛУ, полученное с помощью КЭГ и точечной ультразвуковой эластографии в режиме VTI, является доступной

и многообещающей неинвазивной методикой, позволяющей в режиме реального времени определить генез лимфаденопатии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние. Онкологический журнал 2014;8(3):66–72. [Khoruzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Lymphoma staging system: historical aspects and current state. *Onkologicheskii zhurnal* = *Cancer Journal* 2014;8(3):66–72. (In Russ.)].
3. Zhang P., Zhang L., Zheng S. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(11):e0166716. DOI: 10.1371/journal.pone.0166716.
4. Furukawa M.K., Kubota A., Hanamura H. et al. Clinical application of real-time tissue elastography to head and neck cancer – evaluation of cervical lymph node metastasis with realtime tissue elastography (In Japanese). *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2007;110(7):503–5. DOI: 10.3950/jibiinkoka.110.503.
5. Zhang F., Zhao X., Ji X. et al. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging for assessing superficial lymph nodes: a diagnostic accuracy study. *Medicine* 2017;96(43):e8125. DOI: 10.1097/MD.00000000000008125.
6. Săftoiu A., Gilja O.H., Sidhu P.S. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: update 2018. *Ultraschall Med* 2019;40(4):425–53. DOI: 10.1055/a-0838-9937.
7. Ghajarzadeh M., Mohammadifar M., Azarkhish K., Emami-Razavi S.H. Sonoelastography for differentiating benign and malignant cervical lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2014;5(12):1521–8.
8. Ying L., Hou Y., Zheng H.M. et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81(10):2576–84. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.026.
9. Савельева Н.А., Косова А.Л. Возможности мультипараметрической ультразвуковой диагностики с использованием компрессионной эластографии в выявлении метастатического поражения периферических лимфатических узлов. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2016;(4):26–37. [Savelyeva N.A., Kosova A.L. Value of multiparametric ultrasound with strain elastography in peripheral lymph nodes metastases diagnosis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* = *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2016;(4):26–37. (In Russ.)].
10. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология 2020;15(1):59–64. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous and reactive changes of superficial lymph nodes. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(1):59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818834620201515964.
11. Cui X.W., Jenssen C., Saftoiu A. et al. New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J Gastroenterol* 2013;30(19):4850–60. DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4850.
12. Li J., Chen M., Cao C.L. et al. Diagnostic performance of acoustic radiation force impulse elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2020;39(2):213–22. DOI: 10.1002/jum.15096.
13. Che D., Zhou X., Sun M.L. et al. Differentiation of metastatic cervical lymph nodes with ultrasound elastography by virtual touch tissue imaging. *J Ultrasound Med* 2015;34(1):37–42. DOI: 10.7863/ultra.34.1.37.
14. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Онкогематология 2020;15(2):42–8. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. Successful experience in the use of ultrasound elastography in the differentiating of lymphomatous and metastatic superficial lymphadenopathy. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(2):42–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-42-48.
15. Chen S., Lin X., Chen X. et al. Noninvasive evaluation of benign and malignant superficial lymph nodes by virtual touch tissue quantification: a pilot Study. *J Ultrasound Med* 2016; 35:571–5. DOI: 10.7863/ultra.15.05053.
16. Chae S.Y., Jung H.N., Ryoo I. et al. Differentiating cervical metastatic lymphadenopathy and lymphoma by shear wave elastography. *Sci Rep* 2019;9(1):12396. DOI: 10.1038/s41598-019-48705-0.

Вклад авторов

Е.В. Ковалева: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи;

Т.Ю. Данзанова: разработка дизайна статьи, редактирование рукописи;

Г.Т. Синюкова, Е.А. Гудилина: разработка дизайна статьи;

П.И. Лепэдату, П.А. Зейналова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.V. Kovaleva: article design development, article writing, data analysis, review of publications on the article topic;

T.Yu. Danzanova: article design development, article editing;

G.T. Sinyukova, E.A. Gudilina: article design development;

P.I. Lepedatu, P.A. Zeynalova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Ковалева / E.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9160>

Т.Ю. Данзанова / T.Yu. Danzanova: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>

Г.Т. Синюкова / G.T. Sinyukova: <https://orcid.org/0000-0002-5697-9268>

Е.А. Гудилина / E.A. Gudilina: <https://orcid.org/0000-0003-0653-3820>

П.И. Лепэдату / P.I. Lepedatu: <https://orcid.org/0000-0001-7846-1788>

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. 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.

Прогностическое значение экспрессии CD163- и CD68-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина

Е.А. Перфилова, М.С. Минаев, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72

Контакты: Елена Александровна Перфилова lperf78@gmail.com

Введение. Классическая лимфома Ходжкина является одним из курательных онкогематологических заболеваний. Тем не менее у 15–20 % пациентов отмечаются рефрактерность к проводимой химиотерапии и развитие ранних рецидивов заболевания. Существующие клинические, патоморфологические и иммунофенотипические критерии позволяют диагностировать лимфому Ходжкина и с учетом этого выбрать персонифицированный метод лечения. Появляется все больше данных о взаимосвязи опухолевого субстрата с клетками микроокружения. Особое внимание уделяется опухоли-ассоциированным макрофагам, роль которых до конца не изучена.

Цель исследования – определить клинико-морфологические критерии и прогностическое значение экспрессии CD163- и CD68-положительных макрофагов в препаратах лимфатических узлов при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. Изучены клинико-лабораторные характеристики и результаты лечения 52 пациентов с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина (подтип нодулярный склероз). Эффективность терапии оценивали после 2–4 курсов химиотерапии по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, по шкале Deauville.

Результаты. В гистологических срезах лимфатических узлов определены различия в характере расположения и относительном количестве CD163-положительных макрофагов у пациентов обеих исследуемых групп. При морфометрическом подсчете CD68-положительных клеток статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Установлено пороговое значение доли CD163-положительных клеток. Взаимосвязи уровня экспрессии CD68 и ответа на 1-ю линию терапии не выявлено. Соотношение опухоли-ассоциированных макрофагов у каждого пациента оценивали по индексу доли CD163/CD68. Определено пороговое значение индекса доли, позволяющее прогнозировать течение нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина.

Заключение. В качестве дополнительных морфологических критериев прогнозирования ответа на терапию 1-й линии у больных нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина могут быть использованы следующие показатели: характер тканевого распределения и количественный подсчет субпопуляционного состава макрофагально-гистиоцитарного микроокружения опухолевой ткани. Результаты исследования могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина на группы риска уже на этапе диагностики в целях прогнозирования ответа на инициальной стадии терапии, а также для определения персонифицированных подходов к лечению.

Ключевые слова: макрофаги, лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, иммуногистохимия, прогноз

Для цитирования: Перфилова Е.А., Минаев М.С., Дьяконов Д.А. и др. Прогностическое значение экспрессии CD163- и CD68-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2022;17(1): 104–112. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-104-112.

Prognostic significance of CD163- and CD68-expressing macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma

E.A. Perfilova, M.S. Minaev, D.A. Diakonov, V.A. Rosin, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyeskaya St., Kirov 610027, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Perfilova lperf78@gmail.com

Background. Classical Hodgkin lymphoma is considered as one of the curable hematological malignancies. More attention is paid to the tumor-associated macrophages. Their role still has not been fully understood.

The objective of the study was to determine the clinical and morphological criteria and prognostic significance of CD163- and CD68-expressing macrophages in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) lymph node samples of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.

Materials and methods. We have studied clinical and laboratory characteristics and treatment results of 52 patients with newly diagnosed nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. The treatment efficacy was assessed after 2–4 courses of chemotherapy by positron emission tomography combined with computed tomography scan (PET-CT) according to the Deauville scale.

Results. In FFPE lymph node samples, differences in the localization and relative number of CD163-positive macrophages in patients of both study groups were determined. Morphometric counting of CD68-positive cells did not reveal statistically significant intergroup differences. The threshold of CD163-positive cells has been established. The relationship between the CD68 expression level and the response to frontline therapy was not revealed. The ratio of tumor-associated macrophages in each patient was assessed by the CD163/CD68 index. The threshold of the index was determined, which allows predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.

Conclusion. The following parameters could be used as additional morphological criteria for predicting the response to frontline therapy in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: tissue distribution pattern and quantitative calculation of macrophage-histiocytic microenvironment subpopulation composition. The results could be used to risk group stratification of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma in order to predict the response to initial phase of therapy, as well as to determine personalized treatment approaches.

Key words: macrophages, Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, immunohistochemistry, prognosis

For citation: Perfilova E.A., Minaev M.S., Diakonov D.A. et al. Prognostic significance of CD163- and CD68-expressing macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):104–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-104-112.

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) является моноклональной лимфоидной неоплазией, происходящей из В-клеток. Этот патологический процесс на протяжении всей истории со времени описания в 1832 г. привлекал к себе внимание врачей-патологов со всего мира в силу необычной морфологии пораженной ткани. Особый интерес к кЛХ сохраняется у практикующих врачей, так как это одно из немногих онкогематологических заболеваний, признанных потенциально излечимыми у большинства первичных пациентов. Еще в 1978 г. огромный вклад в разработку терапии внесла немецкая группа по исследованию лимфомы Ходжкина, созданная и возглавляемая профессором Фолкером Дилем. Схема полихимиотерапии ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) позволяет достичь высоких показателей излечения у большинства больных с первичной лимфомой Ходжкина [1–3]. Тем не менее у 15–20 % пациентов отмечаются рефрактерность к проводимой химиотерапии и развитие ранних рецидивов заболевания. В этих случаях возникает необходимость изменения подходов к лечению, применения таргетной и иммунотерапии, а также выполнения аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [4].

В настоящее время существуют клинические, патоморфологические и иммунофенотипические критерии, позволяющие диагностировать лимфому Ходжкина и с учетом этого выбрать персонализированный метод лечения для достижения стойкой ремиссии заболевания. Исторически прогноз течения кЛХ определялся только стадией заболевания и наличием симптомов интоксикации. Взяв за основу клиническую

классификацию Ann Arbor, ученые продолжили поиск дополнительных прогностических факторов, которые могли бы помочь в выборе адекватной терапии для каждой группы больных. Современные клинические модели прогноза течения заболевания, такие как International Prognostic Score (IPS) и German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG), не включают морфологические и иммуногистохимические особенности, в силу чего их ценность ограничена. В связи с этим актуальной является разработка дополнительных к IPS и GHSG прогностических критериев, способствующих выбору оптимального терапевтического подхода в дебюте заболевания.

По данным классификации Всемирной организации здравоохранения, принято выделять 4 гистологических варианта кЛХ: лимфоидное преобладание, нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение. К наиболее частому подтипу относится нодулярный склероз (составляет около 70 % всех случаев заболевания), который характеризуется развитием в лимфатических узлах коллагеновых фиброзных тяжей, формирующих нодулы. Внутри них идентифицируются крупные атипичные клетки, происходящие из В-лимфоцитов герминативного центра фолликула, известные как клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. В значительном количестве в лимфоидной ткани обнаруживается полиморфноклеточный компонент микроокружения, представленный Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмócитами, а также макрофагально-гистиоцитарными элементами. Реже встречается смешанно-клеточный вариант – 20–25 %, с преобладанием лимфоцитов – 5 %. Вариант с истощением лимфоидной ткани встречается очень редко, на его долю приходится менее 1 % всех случаев [5–7].

Появляется все больше данных о взаимосвязи опухолевого субстрата с клетками микроокружения. Особое внимание уделяется опухоль-ассоциированным макрофагам, роль которых до конца не изучена. Эти клетки способны участвовать в ускорении роста опухоли, инициации и поддержании неоангиогенеза, изменять метаболизм в опухоли, играть важную роль в инвазии опухолевых клеток в окружающие нормальные ткани, пролиферации и поддержании их жизнеспособности. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что высокий уровень макрофагальной инфильтрации опухолевой ткани ассоциирован с неблагоприятным прогнозом течения заболевания для пациентов и приобретением резистентности к химио- и иммунотерапии [8].

Морфологический анализ и оценка относительно содержания CD163- и CD68-антигенположительных опухоль-ассоциированных макрофагов при нодулярном склерозе КЛХ могут выступать эффективными и перспективными методами представления их в качестве предиктора течения заболевания. Известно, что маркер CD163 достаточно специфичен и проявляет экспрессию преимущественно в макрофагах и гистиоцитах. В отдельных работах зарубежных авторов, посвященных изучению CD163-положительных клеток, отмечено, что повышение их относительного количества считается значимым прогностическим критерием течения нодулярного склероза КЛХ [9, 10]. Моноклональное антитело CD68 используется в иммуногистохимическом исследовании в качестве маркера клеток моноцитарной/макрофагальной линии. Маркер неспецифичен и экспрессируется на гранулоцитах и дендритных клетках, фибробластах, клетках Купфера и остеокластах.

В ранее проведенных исследованиях нами установлено прогностическое значение опухоль-ассоциированных макрофагов (CD163, CD68) при нодулярном склерозе КЛХ [11–13]. Повышение доли клеток, экспрессирующих CD163, коррелирует с вероятностью развития рецидивов заболевания и низкой общей выживаемостью пациентов, что частично совпадает с результатами зарубежных исследований, которые носят преимущественно описательный характер [9, 14–16]. Значимость CD68 как маркера-предиктора течения КЛХ в настоящее время доказана не в полной мере, хотя встречаются отдельные работы, в которых отражена важная роль данного маркера [16, 17].

Таким образом, актуальным и целесообразным остается дальнейшее изучение клеток опухолевого микроокружения при нодулярном склерозе КЛХ. Особенности распределения и количественная оценка CD163- и CD68-положительных макрофагов в лимфатических узлах расширят представление об их взаимодействии с опухолевым субстратом. Применение морфометрического подсчета указанных клеток в гистологических срезах, подготовленных и окрашенных стандартными методами с использо-

ванием программы анализа изображений, позволит более точно оценить экспрессию биомаркеров в исследуемом материале. Это может способствовать стратификации пациентов на этапе диагностики заболевания и формированию нового вектора в прогнозировании течения нодулярного склероза КЛХ наряду с критериями существующих клинических моделей IPS и GHSg.

Цель исследования — определить клинико-морфологические критерии и прогностическое значение экспрессии CD163- и CD68-положительных макрофагов в препаратах лимфатических узлов при нодулярном склерозе КЛХ.

Материалы и методы

Изучены клинико-лабораторные характеристики и результаты лечения 52 пациентов, наблюдавшихся в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина (подтип нодулярный склероз) в период с 2006 по 2018 г.

Все больные были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 21$) составили обследуемые, достигшие полной ремиссии при проведении стандартной полихимиотерапии по схеме BEACOPP/ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) (благоприятное течение); 2-ю ($n = 31$) — пациенты с рефрактерностью к химиотерапии, в том числе те, кому была выполнена аутологичная/аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (неблагоприятное течение). В изучаемых группах соотношение мужчин ($n = 24$; 46,2 %) и женщин ($n = 28$; 53,8 %) составило примерно 1:1; медиана возраста — 36 лет.

Согласно клинической классификации Ann Arbor (в модификации Cotswold) I стадия заболевания выявлена у 3 (5,8 %) пациентов; II — у 21 (40,4 %); III — у 16 (30,8 %); IV — у 12 (23,0 %).

Основным методом лечения была полихимиотерапия, для отдельных групп больных ($n = 25$; 48,1 %) — ее сочетание с лучевой терапией, показаниями к которой служили оставшиеся резидуальные очаги в первично пораженных областях по данным позитронно-эмиссионной томографии. Согласно клиническим рекомендациям у 46 (88,5 %) пациентов в 1-й линии применяли протоколы BEACOPP-14 (4–6 курсов) и его модификации; у 6 (11,5 %) — ABVD (4–6 курсов). При резистентных и рецидивирующих формах заболевания 11 (21,2 %) больных получили схемы полихимиотерапии 2-й линии (BEGEV (бендамустин, гемцитабин, винорельбин), GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин), CVPP (циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон)) или комбинации схемы 2-й линии с препаратами моноклональных антител (ритуксимаб, ниволумаб, брентуксимаб ведотин, пембролизумаб).

Эффективность терапии оценивали после 2–4 курсов химиотерапии с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной

томографией, по шкале Deauville. Полная ремиссия, т. е. исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых с помощью лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения, достигнута у 40,4 % больных. Частичная ремиссия, т. е. уменьшение суммы размеров всех измеряемых очагов не менее чем на 50 %, отсутствие новых очагов поражения и признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения – у 48,1 %. Рефрактерная форма заболевания, т. е. устойчивость опухолевой ткани к препаратам полихимиотерапии и лучевой терапии установлена у 7,7 % пациентов. Рецидив и прогрессирование (прогрессирование – появление новых очагов или увеличение известного очага после частичной ремиссии или стабилизации; рецидив – обнаружение новых очагов или рост известных более чем на 25 % от минимального после полной ремиссии) – в 3,8 % случаев.

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутологичную или аллогенную) по показаниям проводили 7 (13,5 %) больным. Морфологические и иммуногистохимические исследования, необходимые для верификации диагноза и дальнейшей оценки экспрессии CD163- и CD68-антигенположительных клеток, выполняли всем больным на срезах с парафиновых блоков биоптатов лимфатических узлов (эксцизионная биопсия).

Для идентификации CD163- и CD68-положительных клеток в исследуемом материале использовали иммуногистохимический метод. Иммунореактивность первичных моноклональных антител CD163 (клон MRQ-26; Cell Marque, США) и CD68 (клон PG-M1; Dako, Дания) выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов EnVISION+ (Dako, Дания), по стандартной методике. Патоморфологическую оценку и подсчет относительного числа экспрессирующих клеток выполняли с помощью светового микроскопа Leica DM 1000 (Германия) со встроенной фото- и видеокамерой и программы анализа изображений ImageScope Color, версии M, с окулярами $\times 10$ при объективах $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$. Исследования каждого образца проводили последовательно в 10 полях зрения, площадь каждого из которых соответствовала 0,33 мм² [18]. Определяли относительное содержание CD163- и CD68-положительных клеток.

Для статистической обработки данных применяли программу STADIA. При сравнении показателей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, метод χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса. В случаях малого числа наблюдений проводили анализ с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Общую и безрецидивную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера с построением соответствующих кривых. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В гистологических срезах лимфатических узлов определены различия в характере расположения и относительном количестве CD163-положительных макрофагов у пациентов обеих исследуемых групп. Так, у всех больных 1-й группы клетки локализовались ближе к центру нодулярных структур, в отдалении от фиброзных тяжей, образуя небольшие или умеренные рыхлые скопления. У всех обследуемых 2-й группы опухоль-ассоциированные CD163-положительные макрофаги находились вдоль фиброзных тяжей по внутренней границе нодуля (рис. 1).

В результате морфометрического подсчета опухоль-ассоциированных макрофагов выявлены различия относительного количества CD163-экспрессирующих клеток в сравниваемых группах (рис. 2). У пациентов 1-й группы медиана доли CD163-антигенположительных макрофагов статистически значимо ниже по сравнению с таковой во 2-й группе: 6,0 (5,0–6,4) % против 15,8 (8,0–19,5) % ($p < 0,001$).

При морфометрическом подсчете CD68-положительных клеток статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. У пациентов 1-й группы медиана доли CD68-антигенположительных опухоль-ассоциированных макрофагов была сопоставима с таковой во 2-й группе: 12,0 (10,6–13,0) % и 10,5 (8,9–14,1) % соответственно ($p = 0,08$) (рис. 3).

Содержание опухоль-ассоциированных макрофагов с учетом стадии кЛХ и пола пациентов представлено в таблице.

Относительное содержание CD163- и CD68-антигенположительных макрофагов с учетом стадии заболевания (по клинической классификации Ann Arbor в модификации Cotswold)

The relative content of CD163- and CD68-antigen-positive macrophages considering the disease stage (according to Ann Arbor clinical classification with Cotswold modification)

Показатель Parameter	Количество CD163-антигенположительных макрофагов, Me The number of CD163-antigen-positive macrophages, Me	Количество CD68-антигенположительных макрофагов, Me The number of CD68-antigen-positive macrophages, Me
Пол: Gender:		
мужской male	7	12
женский female	8	12
Стадия: Stage:		
I	5	12
II	7	13
III	7	11
IV	14	10

Примечание. Полученные данные не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Note. The data obtained were not statistically significant ($p > 0,05$).

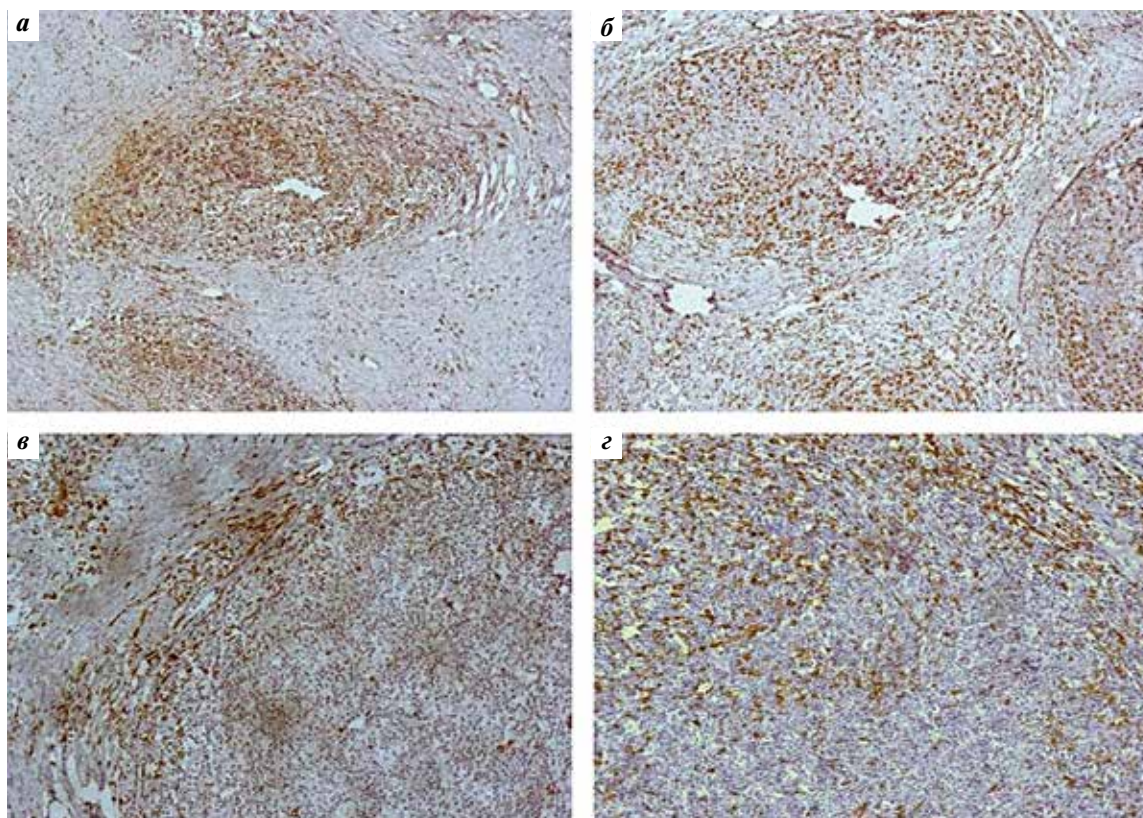


Рис. 1. Особенности распределения CD163- и CD68-антигенположительных макрофагов в лимфатическом узле пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина ($\times 200$): а – CD163, 1-я группа; б – CD163, 2-я группа; в – CD68, 1-я группа; г – CD68, 2-я группа
Fig. 1. Distribution features of CD163- and CD68-antigen-positive macrophages in the lymph node of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma ($\times 200$): а – CD163, 1st group; б – CD163, 2nd group; в – CD68, 1st group; г – CD68, 2nd group

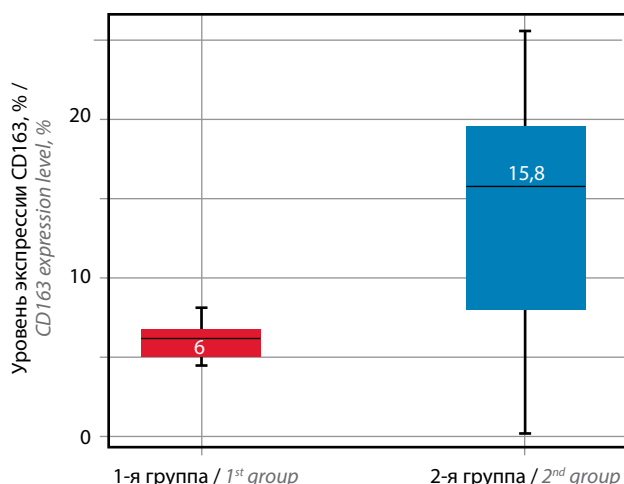


Рис. 2. Относительное содержание CD163-положительных макрофагов в лимфатических узлах пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина
Fig. 2. Relative content of CD163-positive macrophages in the lymph nodes of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma

При оценке зависимости прогноза ответа на 1-ю линию терапии от уровня экспрессии CD163 и CD68 с помощью ROC-анализа получены следующие кривые (рис. 4). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня экспрессии CD163 и ответа на 1-ю линию терапии, составила $0,712 \pm 0,091$ с 95 %

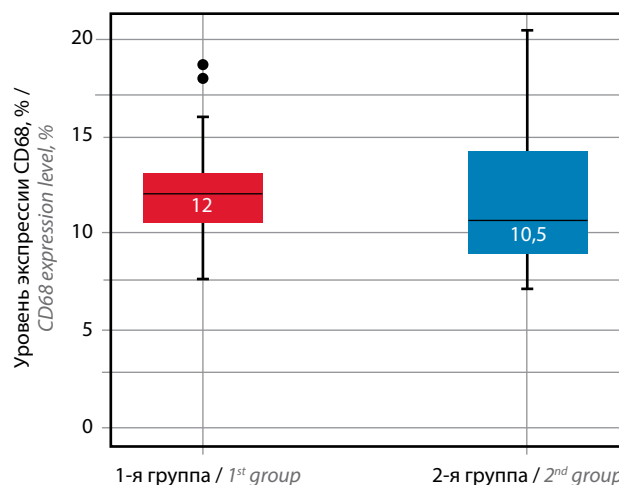


Рис. 3. Относительное содержание CD68-положительных макрофагов в лимфатических узлах пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина
Fig. 3. Relative content of CD68-positive macrophages in the lymph nodes of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma

доверительным интервалом (ДИ) 0,534–0,889. В целях установления оптимального порогового уровня кривых с помощью статистической программы рассчитывали значение p за счет сопоставления чувствительности и специфичности метода исследования. В результате полученная прогностическая модель была статистически

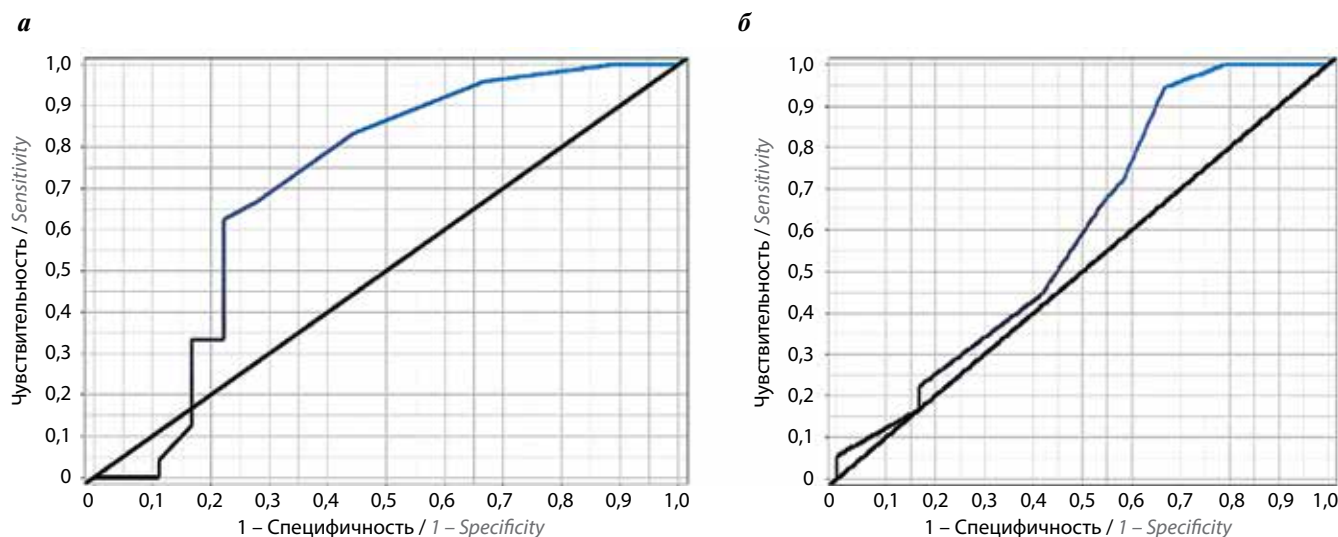


Рис. 4. ROC-кривые, характеризующие зависимость ответа на 1-ю линию терапии от уровня экспрессии CD163 (а) и CD68 (б)
Fig. 4. ROC curves characterizing the dependence of response to the 1st line therapy on the expression level of CD163 (a) and CD68 (b)

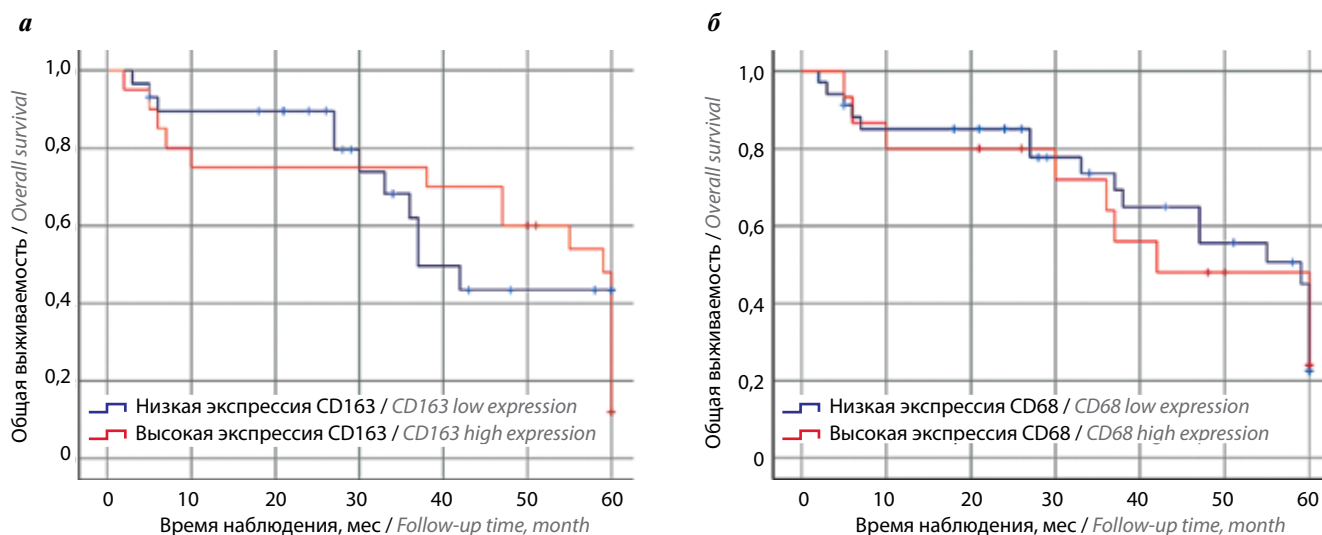


Рис. 5. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина в зависимости от уровня экспрессии CD163- (а) и CD68- (б) положительных клеток
Fig. 5. Five-year overall survival of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma depending on the expression level of CD163- (a) and CD68- (b) positive cells

значимой ($p = 0,019$), т.е. пригодной для дальнейшего использования при статистическом анализе.

Установлено пороговое значение доли CD163-положительных клеток – 10 %. При их относительном содержании, равном или превышающем данный показатель, прогнозировался риск недостижения полной ремиссии. Чувствительность и специфичность метода составили 62,5 и 77,8 % соответственно. Взаимосвязи уровня экспрессии CD68 и ответа на 1-ю линию терапии не выявлено ($p = 0,257$).

Соотношение опухоль-ассоциированных макрофагов у каждого пациента оценивали по индексу доли CD163/CD68. Определено пороговое значение индекса доли, позволяющее прогнозировать течение нодулярного склероза КЛХ. При значении индекса доли, равном или менее 12 %, констатировалось благопри-

ятное течение заболевания, при значении более 12 % – неблагоприятное течение [12].

При изучении продолжительности жизни пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина выявлено, что медиана 5-летней общей выживаемости у пациентов с высоким относительным содержанием CD163-антигенположительных клеток соответствовала 59 мес (95 % ДИ 52,8–65,2), у обследуемых с низкой экспрессией исследуемого антитела – 37 мес (95 % ДИ 29,5–44,5) ($p = 0,043$) (рис. 5, а). Медиана 5-летней общей выживаемости в группе с высокой долей CD68-положительных клеток соответствовала 59 мес (95 % ДИ 35,7–82,2) против 42 мес (95 % ДИ 22,5–61,5) в группе с низким уровнем исследуемого антитела (рис. 5, б). Данные различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

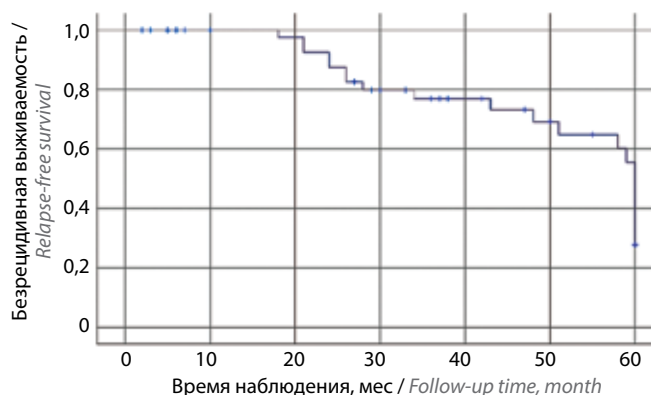


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с полной ремиссией при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with complete remission of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma

У 21 пациента с полной ремиссией безрецидивная выживаемость составила 60 мес (95 % ДИ 59,3–60,6). Это указывает на эффективность выбранных протоколов 1-й линии полихимиотерапии (рис. 6).

Обсуждение

Опухоль-ассоциированные макрофаги играют важную роль в прогнозе течения КЛХ, о чем свидетельствуют результаты исследований отдельных авторов. Однако таких работ немного, и их результаты достаточно противоречивы. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. В нашем исследовании использовано иммуногистохимическое окрашивание с помощью моноклональных антител к CD163 (клон MRQ-26) и CD68 (клон PG-M1) для сопоставления их взаимосвязи с прогнозом заболевания.

CD68 представляет собой гликопротеин, используемый в качестве маркера моноцитов/макрофагов, но является неспецифичным. Он экспрессируется на миелоидных и дендритных клетках, фибробластах, клетках Лангерганса и др. Моноклональное антитело CD163 – более специфичный маркер для моноцитов/макрофагов, представляет более точную, по сравнению с CD68, информацию о локализации и количественном содержании указанных клеток при оценке общей иммуногистохимической картины лимфатических узлов у больных КЛХ [19].

В результате морфометрического анализа выявлено, что относительное число CD163-антигенположительных клеток у больных 1-й группы статистически значимо меньше, чем у пациентов 2-й группы. Напротив, доля CD68-положительных макрофагов у обследуемых, достигших полной ремиссии, значительно выше, чем у больных с рефрактерностью к проводимой химиотерапии 1-й и последующих линий. При изучении гистоархитектоники и иммуногистохимической картины лимфатических узлов установлены особенности расположения CD163-положительных клеток. Так, у больных 1-й группы указанные клетки локализовались ближе к центру нодулярных структур, в от-

далении от фиброзных тяжей, образуя небольшие или умеренные рыхлые скопления. У обследуемых 2-й группы опухоль-ассоциированные макрофаги находились вдоль фиброзных тяжей по внутренней границе нодуля.

Установлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги располагались небольшими или умеренными очаговыми скоплениями с эксцентричным распределением кариоцитов по отношению к лимфоидным нодулям, либо локализованных преимущественно на границе между фиброзными тяжами и нодулями (циркулярно по периферии нодуля). Такое расположение напоминает «барьер», сформированный макрофагами, ограждающий опухолевый субстрат от условно здоровой ткани. Принцип морфометрического анализа, использованного в работе, отличается от такового у авторов из Южной Кореи и Саудовской Аравии, которые проводили исследование у больных лимфомой Ходжкина без учета конкретного варианта заболевания и морфометрического подсчета относительного числа CD163- и CD68-антигенположительных макрофагов, т.е. без количественной оценки содержания и соотношения макрофагальных элементов в лимфатическом узле [9, 16].

В то же время важность изучения количественного содержания ассоциированных с опухолью макрофагов показана в исследованиях, проведенных в Чехии и США. Следует отметить, что полученные авторами результаты имеют определенное сходство с нашими данными [14, 15]. Использование иммуногистохимических маркеров опухоль-ассоциированных макрофагов CD163 и CD68 позволяет на этапе первичной диагностики лимфомы Ходжкина прогнозировать благоприятный и неблагоприятный варианты течения заболевания.

Таким образом, полученные данные указывают на обратно пропорциональную связь высокой экспрессии CD163-антигенположительных макрофагов с неблагоприятным течением заболевания. Неоднократно описывалась роль маркера CD68 в качестве потенциального предиктора течения КЛХ. Оценка относительного содержания и локализации CD68-антигенположительных клеток в препаратах лимфатических узлов при нодулярном склерозе КЛХ в нашем исследовании не выявила зависимости между перечисленными параметрами и прогнозом течения заболевания, что подтверждают результаты работ зарубежных авторов. Доля CD68-положительных клеток в обеих группах определялась с одинаковой частотой, но имела тенденцию к повышению в 1-й группе. Соотношение CD163/CD68 может использоваться в качестве дополнительного критерия прогноза течения нодулярного склероза КЛХ. Так, при индексе доли CD163- и CD68-антигенположительных макрофагов в лимфатическом узле выше порогового значения ($\geq 12\%$) возможно прогнозировать неблагоприятное течение патологического процесса [12]. Существующие на сегодняшний день

методы не позволяют количественно оценить содержание и соотношение макрофагальных элементов в гистологических препаратах лимфатических узлов пациентов с нодулярным склерозом КЛХ.

Заключение

В качестве дополнительных морфологических критериев прогнозирования ответа на терапию 1-й линии у больных нодулярным склерозом КЛХ могут быть использованы следующие показатели: характер тканевого распределения и количественный подсчет субпопуляционного состава макрофагально-гистиоцитарного микроокружения опухолевой ткани. При благоприятном прогнозе течения заболевания макрофаги в препарате, как правило, локализованы в отдалении от фиброзных тяжей, распределены неравномерно, в виде небольших или умеренных скоплений с эксцентричным распределением клеток по отношению к лимфоидным нодулям. Для пациентов с рефрактерной формой нодулярного склероза КЛХ характерным является

расположение CD163-положительных элементов преимущественно на границе между фиброзными тяжами и нодулями (циркулярно по периферии нодулей). Повышение относительного количества CD163-экспрессирующих кариоцитов характерно для больных с минимальным ответом на стандартную терапию 1-й линии. Иммуногистохимическое определение маркера CD163 может использоваться в комплексной диагностике причин рефрактерности.

Содержание и характер распределения CD68-антигенположительных клеток также могут быть потенциальными прогностическими критериями течения нодулярного склероза КЛХ, но в совокупности с более специфичным маркером (CD163). Результаты исследования могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом КЛХ на группы риска уже на этапе диагностики в целях прогнозирования ответа на инициальной стадии терапии, а также для определения персонифицированных подходов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Connors J.M., Cozen W., Steidl C. et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):61. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2017. Pp. 435–438.
- 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.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.
- Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. *Клиническая онкогематология* 2018;11(3):234–40. [Mochkin N.E., Sarzhetskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2018;11(3):234–40. (In Russ.)].
- Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии* 2019;81(3):59–65. [Polyatskin I.L., Artem'eva A.S., Krivolapov Yu.A. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors. *Arkhiv Patologii* = Archive of Pathology 2019;81(3):59–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20198103159.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2018. (In Russ.)].
- Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов. Пер. с англ. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина, 2019. С. 190–196. [Nasr M.R., Perry A.M., Skrabek P. Lymph node pathology for clinicians. Translated from English by Yu.A. Krivolapov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2019. Pp. 190–196. (In Russ.)].
- Богданова И.М., Болтовская М.Н., Рахмилевич А.Л., Артемьева К.А. Ключевая роль опухоли-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей. *Иммуно-*
- логия 2019;40(4):41–7. [Bogdanova I.M., Boltovskaya M.N., Rakhmylevich A.L., Artemyeva K.A. Key role of tumor-associated macrophages in the progressing and metastasis of tumors. *Immunologiya* = Immunology 2019;40(4):41–7. (In Russ.)].
- Al Sayed Ahmed H., Raslan W.F., Deifalla A.H.S., Fathallah M.D. CD163 is a predictive biomarker for prognosis of classical Hodgkin's lymphoma in Saudi patients. *Mol Clin Oncol* 2019;11(1): 67–76. DOI: 10.3892/mco.2019.1850.
- Mavili H.S., Isisag A., Tan A. Relationship of Tumor-associated macrophage population detected by CD68 PG-M1, CD68KP1, and CD163 with latent EBV infection and prognosis in classical Hodgkin lymphoma. *Turk Patoloji Derg* 2021;37(2):130–8. DOI: 10.5146/tjpath.2020.01514.
- Минаев М.С., Дьяконов Д.А., Перфилова Е.А. и др. Особенности локализации и количественная оценка содержания CD163-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина. *Вестник гематологии* 2019;15(4):44–5. [Minaev M.S., Diakonov D.A., Perfilova E.A. et al. Localization pattern and quantitative assessment of CD163-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Vestnik gematologii* = The Bulletin of Hematology 2019;15(4):44–5. (In Russ.)].
- Дьяконов Д.А., Минаев М.С., Перфилова Е.А. Способ морфометрической оценки прогноза течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина по индексу доли CD163+ и CD68+ макрофагов в лимфатических узлах.

- Патент 2 738 863. 2020. [Diakonov D.A., Minaev M.S., Perfilova E.A. Morphometric prognosis assessment method for nodular sclerosis Hodgkin lymphoma according to CD163+ and CD68+ macrophages proportion index in the lymph nodes. Patent 2 738 863. 2020. (In Russ.)].
13. Минаев М.С., Дьяконов Д.А., Перфилова Е.А. Анализ CD68-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина. Гематология и трансфузиология 2020;65(1):180–1. [Minaev M.S., Diakonov D.A., Perfilova E.A. Analysis of CD68-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2020;65(1):180–1. (In Russ.)].
 14. Procházka V., Papajík T., Dýšková T. et al. The lymphoma-associated macrophage to Hodgkin-reed-sternberg cell ratio is a poor prognostic factor in classic Hodgkin lymphoma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(10):e573–80. DOI: 10.1016/j.clml.2019.07.001.
 15. Harris J.A., Jain S., Ren Q. et al. CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical Hodgkin lymphoma. *Diagn Pathol* 2012;7:12. DOI: 10.1186/1746-1596-7-12.
 16. Yoon D.H., Koh Y.W., Kang H.J. et al. CD68 and CD163 as prognostic factors for Korean patients with Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2012;88(4):292–305. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01731.x.
 17. Mohamed O., El Bastawisy A., Allahlobi N. et al. The role CD68+ macrophage in classical Hodgkin lymphoma patients from Egypt. *Diagn Pathol* 2020;15(1):10. DOI: 10.1186/s13000-019-0912-3.
 18. Matutes E., Bain B.J., Wotherspoon A. Lymphoid malignancies: an atlas of investigation and diagnosis. Clinical Publishing, 2007. 152 p.
 19. Klein J.L., Nguyen T.D.T., Bien-Willner G.A. et al. CME/SAM CD163 immunohistochemistry is superior to CD68 in predicting outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2014;141(3):381–7. DOI: 10.1309/AJCP61TLMXLSLJYS.

Вклад авторов

Е.А. Перфилова: написание текста рукописи, выполнение практической части исследования, статистический анализ и интерпретация данных;

М.С. Минаев: сбор, систематизация и интерпретация клинических данных, выполнение практической части исследования, статистический анализ данных;

Д.А. Дьяконов: разработка концепции и дизайна исследования, формулировка выводов;

В.А. Росин: проверка критически важного интеллектуального содержания статьи, формулировка выводов;

И.В. Парамонов: организация проведения исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Authors' contributions

E.A. Perfilova: article writing, practical part of the study, statistical analysis and data interpretation;

M.S. Minaev: collection, systematization and interpretation of clinical data, practical part of the study, statistical analysis;

D.A. Diakonov: concept and design development, conclusions;

V.A. Rosin: review of critical intellectual content of the article, conclusions;

I.V. Paramonov: study organization, review of critical intellectual content of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Перфилова / E.A. Perfilova: <https://orcid.org/0000-0002-1138-9184>

М.С. Минаев / M.S. Minaev: <https://orcid.org/0000-0001-8106-6391>

Д.А. Дьяконов / D.A. Diakonov: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

В.А. Росин / V.A. Rosin: <https://orcid.org/0000-0003-2054-2870>

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 ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 28н от 22.10.2021.

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 Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency. Protocol No. 28n dated 22.10.2021.

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

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120



Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. НФ1 обусловлен герминативными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, который кодирует онкосупрессор нейрофибромин. Для заболевания характерно прогрессирующее течение с образованием множества нейрофибром, в иницировании и росте которых важную роль играют *NF1*^{+/–}-тучные клетки, макрофаги и лимфоциты. Соответственно, дефицит нейрофибромина нарушает дифференцировку и корректное функционирование клеток иммунной системы. Об этом свидетельствуют повышенный риск развития лейкозов у больных НФ1 и роль мутаций *NF1* в развитии спорадических гемобластозов. В нейрофибромах *NF1*^{+/–}-клетки Шванна стимулируют миграцию мастоцитов, которые активно дегранулируют, способствуя неоангиогенезу, воспалению, пролиферации фибробластов и выработке ими избытка коллагена. В связи с этим в лечении НФ1 рекомендовано применение кетотифена и ингибитора kit/fms-киназы. Макрофаги и Т-лимфоциты в нейрофибромах не обеспечивают противоопухолевого ответа, а способствуют воспалению и росту опухоли. Они продуцируют сигнальный белок STAT3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), TGF-β (трансформирующий фактор роста β), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), IL-6, IL-4 (интерлейкины 6 и 4) и PD-1. Поэтому перспективным направлением является терапия НФ1 ингибиторами STAT3 и иммунными чекпойнт-ингибиторами, блокирующими лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). Активация сигнальных путей MEK при НФ1 приводит к стимуляции PD-L1, поэтому эффективными в лечении НФ1 оказались ингибиторы MEK, которые подавляют также систему RAS/RAF/MEK/ERK. Поскольку соматические мутации в гене *NF1* играют роль в развитии спорадических злокачественных неоплазм, для их лечения могут быть использованы разрабатываемые методы терапии НФ1.

Ключевые слова: гемобластоз, злокачественная опухоль, иммунная терапия, кетотифен, лимфоцит, нейрофиброматоз, тучные клетки

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. Онкогематология 2022;17(1):113–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120.

Immune system changes in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome occurring with a frequency of 1: 3000 of the population. NF1 is caused by germline heterozygous mutations in the *NF1* gene, which encodes the oncosuppressor neurofibromin. The disease has a specific progressive course with multiple neurofibromas, in the initiation and growth of which *NF1*^{+/–} mast cells, macrophages and lymphocytes play an important role. Accordingly, the deficiency of neurofibromin impairs the differentiation and correct functioning of immune system cells. This is evidenced by the increased risk of leukemia in patients with NF1 and the role of *NF1* mutations in the development of sporadic hematological malignancies. The development of neurofibromas is associated with the fact that *NF1*^{+/–} Schwann cells stimulate the migration of mast cells into the tumor microenvironment, which actively degranulate. The released cytokines promote neoangiogenesis, inflammation, fibroblast proliferation and the production of excess collagen. Therefore, in the treatment of NF1, the use of ketotifen and a kit/fms kinase inhibitor is recommended. Macrophages and T-lymphocytes in neurofibromas do not provide an antitumor response, but promote inflammation and tumor growth. They produce STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), TGF-β, EGFR, IL-6, IL-4, and PD-1. Therefore, a promising direction is NF1 therapy with STAT3 inhibitors and immune checkpoint inhibitors that block programmed cell death ligand 1 (PD-L1). Activation of MEK signaling pathways in NF1 leads to PD-L1 stimulation; therefore, MEK inhibitors, which also suppress the RAS/RAF/MEK/ERK system, turned out to be effective in the treatment of NF1. For the treatment of sporadic malignant neoplasms, in the development of which *NF1* mutations play a role, the developed methods of NF1 therapy can be used.

Key words: hemoblastosis, malignant neoplasm, immune therapy, ketotifen, lymphocyte, neurofibromatosis, mast cells

For citation: Mustafin R.N. Immune system changes in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):113–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Характерное проявление заболевания – происходящие из клеток Шванна доброкачественные опухоли [1]: кожные и подкожные нейрофибромы у 99 %, плексиформные – у 50 % пациентов [2]. Не менее чем у 10 % больных НФ1 развиваются злокачественные новообразования (ЗНО) оболочек нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) [3], которые характеризуются агрессивным течением, резистентностью к химиотерапии и становятся частой причиной ранней гибели пациентов [4]. Специфичными для НФ1 также являются гамартмы радужной оболочки глаз (узелки Лиша), выявляемые у 70 % больных НФ1, глиомы зрительных нервов – у 20 % [5], опухоли ствола головного мозга – у 10 % [6]. Плексиформные нейрофибромы отличаются инфильтративным ростом, большими размерами, часто приводя к сдавлению трахеи, мочевого

пузыря и других жизненно важных органов, вызывая серьезные осложнения и сильную боль [7].

Причина НФ1 – гетерозиготные мутации в гене *NF1*, который локализован на 17q11.2 [5] и состоит из 60 экзонов. Характерна экспрессия нескольких альтернативных сплайсинговых изоформ гена *NF1*, что свидетельствует о разнообразии его функций в организме. Продукт гена – белок нейрофибромин, инактивирующий онкогены RAS путем перевода их ГТФ-связанных форм в ГДФ-связанные [8]. Мутации в гене *NF1* ведут к стимуляции MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) и путей RAF/MEK/ERK [7]. Нейрофибромин отличается сложной структурой и помимо домена GAP (GTPase activating protein – белок, активирующий ГТФазу), обеспечивающего онкосупрессорную функцию, содержит другие домены, вовлеченные в различные сигнальные пути (см. рисунок) [8]. В связи с этим, помимо опухолевого синдрома, для НФ1 характерна мультисистемность поражения организма человека. У 99 % больных НФ1 развиваются

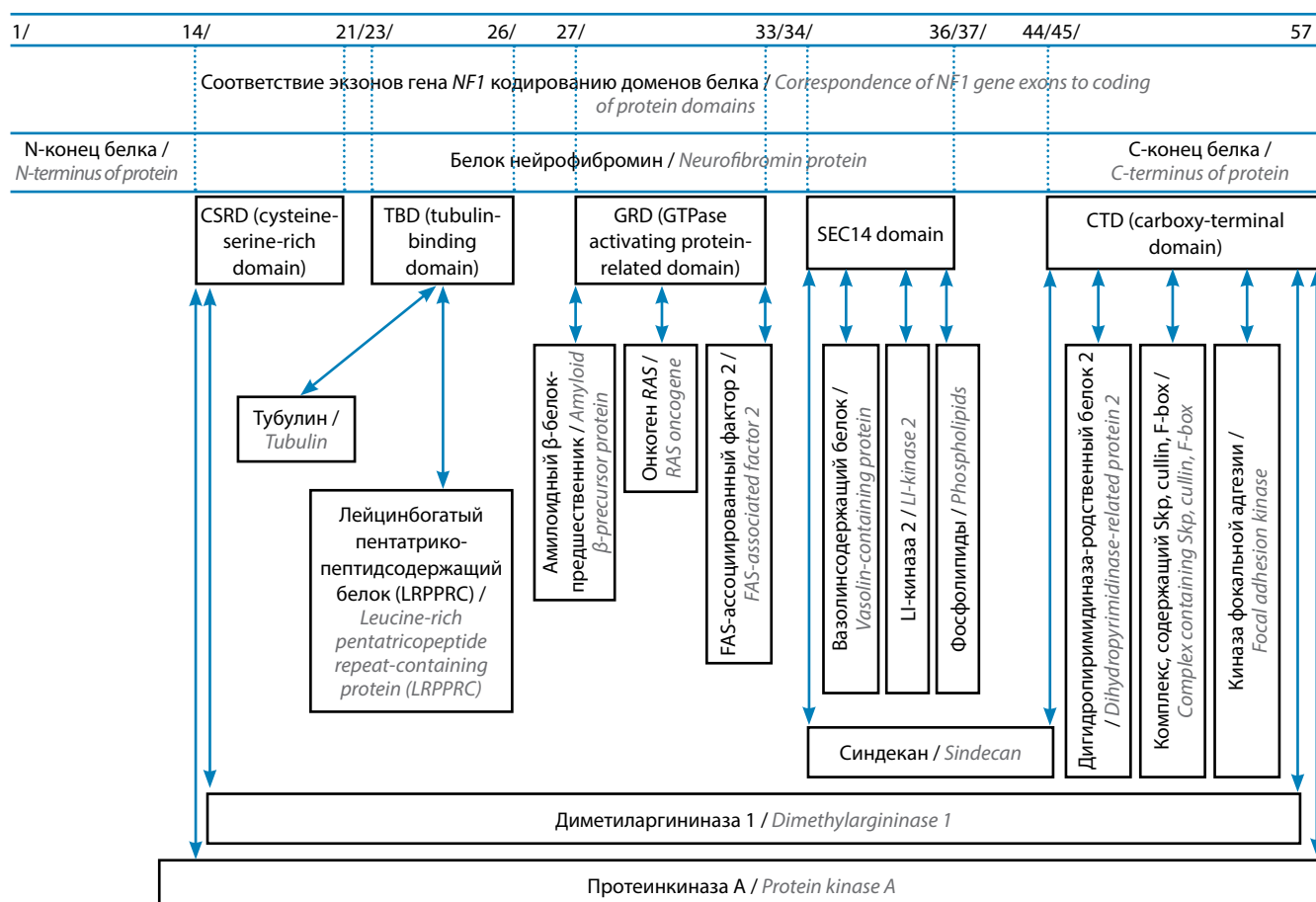


Схема строения нейрофибромин и функциональных взаимосвязей его доменов (адаптировано из [8] с разрешения авторов с изменениями)
Neurofibromin structure and the functional relationships of its domains (adapted from [8] with the permission of the authors with modifications)

пятна цвета кофе с молоком (café au lait macules, CALM), у 90 % — веснушчатость, у 81 % — поведенческие расстройства [9], у 65 % — когнитивный дефицит [5], у 50 % — остеопения или остеопороз [10]. Характерны также иммунопатологические процессы, обусловленные нарушением дифференцировки гемопоэтических клеток, о чем свидетельствует повышенный риск развития лейкозов у больных НФ1, а также частые мутации *NF1* при спорадических лейкозах.

Взаимосвязь мутаций *NF1* с гемобластозами и спорадическим раком

Соматические мутации в гене *NF1* играют важную роль в развитии спорадических ЗНО, в том числе кроветворной системы [8]. Иммуногеномный анализ более 10 тыс. ЗНО показал, что мутации *NF1* являются одними из наиболее частых в опухолях, связанных с увеличенными фракциями лейкоцитов в их тканях (включая гены *TP53*, *HLA-B*, *BRAF*, *PTEN*) [11]. У больных НФ1 доказан повышенный риск заболевания ювенильным хроническим миелолейкозом, при котором опухолевые клетки теряют гетерозиготность 2-го аллеля *NF1* [12]. Риск развития хронического миеломоноцитарного лейкоза при НФ1 повышен в 200 раз, острого лимфолейкоза — в 10 раз [13]. В эксперименте на мышах с реконструированными *NF1*-дефицитными гемопоэтическими клетками показано, что потери гена *NF1* достаточно для возникновения миелолипролиферативных симптомов, связанных с ювенильным хроническим миелолейкозом человека. Это связано с RAS-опосредованной гиперчувствительностью миелоидных клеток к гранулоцитарно-макрофагальному колоние-стимулирующему фактору (КСФ) [12]. Больные НФ1 подвержены также повышенному риску развития других ЗНО: показатель rate ratios для сарком костей наиболее высокий — 19,6; для карциномы щитовидной железы — 4,9, печени — 3,8, пищевода — 3,3, желудка — 2,8, толстой кишки — 2,0 [14]. У 5,7 % пациентов с НФ1 развивается феохромоцитома, для женщин с НФ1 характерен повышенный в 5 раз риск рака молочной железы [2].

Соматическая инактивация *NF1* у индивидов, не страдающих НФ1, играет роль в развитии спорадических гемобластозов. Более 90 % всех случаев ювенильного миеломоноцитарного лейкоза обусловлены мутациями в генах RAS-путей, из них 5–10 % — в гене *NF1* [15]. Мутации в генах RAS-путей выявляются у 24,4 % детей со спорадическим острым миелолейкозом. Среди них изменения *NF1* обнаруживаются в 2,1 % образцов и ассоциируются с меньшей выживаемостью пациентов [16]. У 5,1 % взрослых пациентов со спорадическим острым миелолейкозом обнаруживают соматические мутации *NF1*, которые связаны с плохим прогнозом при стандартной химиотерапии [17]. Делеции гена *NF1* выявляются в 7,3 % образцов при остром миелолейкозе, в 4 % при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, в 1,2 % при миелодиспластических синдромах [18].

Помимо гемобластозов мутации в гене *NF1* обнаруживаются при спорадических ЗНО других систем у пациентов, не страдающих НФ1: при феохромоцитоме — в 26 % образцов [19], меланоме — в 13 % [20], раке легкого — в 11,8 %, мультиформной глиобластоме — в 11 % [21], раке яичника — в 5,8 % [22], раке молочной железы — в 3 % [23] (и в 9 % случаев его метастазов в головном мозге [24]). Более того, мутации *NF1* способствуют химиорезистентности опухолей: меланомы — к вемурафенибу (ингибитор *RAF*) [25, 26], нейробластомы — к ретиноевой кислоте [27], рака яичника — к препаратам платины [28], рака молочной железы — к ингибиторам ароматазы [29], рака легкого — к ингибитору тирозинкиназы дазатинибу [30]. Это свидетельствует о необходимости более подробного изучения патогенеза НФ1 в целях нахождения эффективных методов лечения ЗНО, резистентность которых обусловлена мутациями в гене *NF1*. В то же время исследование гемобластозов, обусловленных мутациями *NF1*, может помочь понять механизмы развития иммунопатологических процессов при НФ1. Это связано с тем, что при НФ1 Т-лимфоциты не обеспечивают адекватный противоопухолевый иммунный ответ, а провоцируют рост опухолей за счет выработки как противовоспалительных [31], так и провоспалительных цитокинов [4, 31]. Данная особенность может быть обусловлена ролью гена *NF1* в регуляции нормального функционирования иммунных клеток, о чем свидетельствует повышенный риск развития миелолейкоза у больных НФ1 с гиперчувствительностью *NF1*^{-/-}-миелоцитов к КСФ [32].

Системная иммунопатология при нейрофиброматозе 1-го типа

В патогенезе НФ1 важную роль играют изменения функций клеток иммунной системы, что говорит о значении нейрофибромина в управлении их дифференцировкой. В крови больных НФ1 снижено количество CD4⁺-Т-клеток (Т-хелперов) и клеток CD19⁺/CD5⁺ (В-лимфоцитов), главным образом за счет регуляторных CD5⁺, по сравнению здоровыми лицами контрольной группы. При этом отмечена повышенная секреция Т-клетками противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 4, который инициирует аллергические иммунные процессы (стимулирует выработку В-лимфоцитами иммуноглобулина типа Е (IgE)) и ремоделирование тканей. В связи с этим предполагается роль иммуносупрессии в прогрессировании развития опухолей [31]. Повышенные уровни IgE у больных НФ1 коррелируют с размерами кожных и плексиформных нейрофибром [33].

В то же время туморогенез при НФ1 характеризуется воспалительными изменениями. В крови больных НФ1 выявлено значительное повышение уровней рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), интерферона γ , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), что говорит об их вероятной роли в патогенезе НФ1.

Кроме этого, у пациентов с НФ1 с наличием MPNST (по сравнению с больными НФ1 без MPNST) определены высокие уровни IGFBP1 (insulin-like growth factor binding protein 1) и RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), которые могут быть использованы в качестве маркеров злокачественного перерождения нейрофибром [4]. Источниками повышенных уровней провоспалительных цитокинов в крови больных НФ1 являются CD8⁺-лимфоциты (Т-супрессоры), которые экспрессируют также трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [31].

В экспериментах было показано, что в клетках линии MPNST (по сравнению с нормальными клетками Шванна) подавляется экспрессия большой группы генов с иммунными функциями. Они включают не только гены системы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) классов I и II, но также фактор транскрипции MHC2TA и компоненты аппарата процессинга и презентации антигена. В клетках MPNST выявлено подавление синтеза белка переносчика-активатора TAP1 (загружает пептидные антигены на молекулы МНС I) и белка шаперона CD74 (участвует в процессинге и транспорте молекул МНС II) [3]. В кожных и плексиформных нейрофибромах при НФ1 доказана экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1), что свидетельствует о патологическом иммунном ответе в данных неоплазмах. Взаимодействие PD-L на опухолевых клетках с их рецепторами PD-1 на Т-лимфоцитах приводит к снижению пролиферации и выживаемости Т-клеток, их неактивному статусу, а также к усилению дифференцировки Т-супрессоров [34].

В нейрофибромах при НФ1 определяется корреляция экспрессии HLA-A/-B/-C, B2M и PD-L1 с инфильтрацией опухоли лимфоцитами CD4⁺, CD8⁺, FOXP3⁺, CD56⁺ и CD45RO⁺ [35]. Однако при НФ1 определяется дефектность Т-клеток иммунной системы, что способствует опухолевому синдрому в связи с неэффективностью противоопухолевой защиты. Сравнительный анализ субпопуляций Т-лимфоцитов показал, что у больных НФ1 с меньшим количеством нейрофибром значительно увеличены фракции эффекторных клеток CD8⁺/CD27⁻ и CD8⁺/CD57⁺ по сравнению с пациентами с большей опухолевой нагрузкой [36]. Эти данные согласуются с результатами экспериментов на *NFI*^{+/-}-мышцах, у которых, несмотря на экспансию лимфоцитов, опосредованная рецептором IL-2 и Т-клеточным рецептором пролиферация Т-клеток значительно снижена по сравнению с контрольной группой [37].

Локальная роль клеток иммунной системы в развитии нейрофибром

Почти половину всех клеток плексиформных нейрофибром составляют макрофаги, а их инфильтрация коррелирует с прогрессированием заболевания. Пред-

полагается, что они являются эффекторами воспаления для роста опухолей при НФ1. В экспериментах введение PLX3397 (ингибитор kit/fms-киназы, который блокирует инфильтрацию макрофагами) 7–9-месячным мышам с НФ1 вызывало гибель клеток нейрофибром и уменьшение размеров опухолей [38]. В нейрофибромах при НФ1 выявляются преимущественно провоспалительные М1-макрофаги (по сравнению с протуморогенными М2), что свидетельствует о роли воспалительных процессов в иницировании и развитии опухолей [39].

Помимо макрофагов, в плексиформных нейрофибромах содержатся дендритные и тучные клетки, Т-лимфоциты. *NFI*^{+/-}-клетки Шванна экспрессируют цитокины и факторы роста, характерные для репарации при повреждении. Они привлекают в ткань опухоли иммунные клетки. Вначале вербуются макрофаги и тучные клетки, позже – Т-лимфоциты (посредством CXCL10/CXCR3), которые вместо противоопухолевого ответа иницируют и поддерживают рост опухоли. Важным фактором данного процесса является сигнальный белок STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3, передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), который необходим также для развития и репарации нормальных клеток Шванна. В нейрофибромах STAT3 способствует экспрессии генов воспаления, оказывая паракринный эффект на иммунные клетки. В частности, активация STAT3 в макрофагах повышает их пролиферацию и выживаемость, потенцируя ангиогенез и иммунную толерантность [7].

Несмотря на дефектность противоопухолевого ответа при НФ1, клетки иммунной системы характеризуются патологической активностью, способствующей росту нейрофибром. В экспериментах на мышах было показано, что соматической инактивации *NFI* в клетках Шванна недостаточно для иницирования образования нейрофибром. Необходимо микроокружение *NFI*^{+/-}-клеток, особенно тучных клеток, которые инфильтрируют опухоли и секретируют специфические белки, ремоделирующие экстрацеллюлярный матрикс и способствующие ангиогенезу. *NFI*^{+/-}-клетки Шванна экспрессируют КИТ-лиганд (фактор роста стволовых клеток SCF), стимулирующий миграцию *NFI*^{+/-}-мастоцитов, которые гиперчувствительны к данному цитокину [40] за счет экспрессии КИТ-рецепторов. Кроме этого, к КИТ-лиганду чувствительны эндотелиальные/периваскулярные, половые клетки, меланоциты и кератиноциты [39]. Этим можно объяснить развитие CALM и кожных нейрофибром при НФ1. Кроме этого, миграционной способности тучных клеток помогает гиперактивация путей RAS, таких как фосфоинозитид-3-киназа класса IA (PI3K IA) [40], которая активируется под влиянием тирозинкиназы c-KIT, вырабатываемой *NFI*^{+/-}-клетками Шванна. PI3K стимулирует также дегрануляцию тучных клеток [41].

Одним из основных клеточных компонентов нейрофибром являются фибробласты, которые синтезируют

коллаген, занимающий около половины всей массы опухоли. $NFI^{+/-}$ -тучные клетки секретируют повышенное количество профибротического TGF- β , в ответ на который фибробласты усиленно пролиферируют и вырабатывают коллаген, что вызывает рост нейрофибром. Чувствительность $NFI^{+/-}$ -фибробластов к TGF- β связана с гиперактивацией сигнальных путей RAS-c-abl, ингибирование которых останавливает их размножение и избыточный синтез коллагена [42]. Активированные $NFI^{+/-}$ -мастоциты секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют ангиогенез и воспалительные процессы в нейрофибромах. Активация RAS приводит к выработке Т-лимфоцитами воспалительных цитокинов, которые способствуют секреции хемокинового лиганда CCL15 клетками микроглии и макрофагами [1].

Необходимо отметить, что при НФ1 воспалительные белки макрофагов играют важную роль в развитии глиом головного мозга, нейроны которого вырабатывают мидкин, активирующий наивные CD8⁺-Т-клетки. Последние продуцируют CCL4 (макрофагальный воспалительный белок), вызывающий индукцию микроглии для экспрессии ключевого фактора роста глиомы (цитокина CCL5, вызывающего хемотаксис иммунных

клеток) [43]. Таким образом, в иницировании и росте нейрофибром при НФ1 важную роль играет иммунопатология (см. таблицу), которая влияет также на развитие скелетных аномалий и остеопороза. Дефицитные по нейрофибромину стволовые клетки костного мозга и остеокласты способствуют лизису костей, взаимодействуя с $NFI^{+/-}$ -мезенхимальными клетками и остеобластами. $NFI^{+/-}$ -предшественники остеокластов гиперчувствительны к макрофагальному КСФ, который повышает их миграционные и адгезивные свойства. При этом введение PLX3397 в эксперименте подавляло патологическую активность остеокластов с нормализацией плотности костей [10].

Воздействие на иммунопатологию при нейрофиброматозе 1-го типа

Поскольку в развитии нейрофибром ключевую роль играют мастоциты, стабилизация их активности может предотвратить рост опухолей [39]. Сообщалось, что при длительном приеме кетотифена у больных НФ1 рост нейрофибром останавливался на самых ранних стадиях развития [44]. Курсовой прием кетотифена (по 1–4 мг/сут в течение 2 мес) в комплексе с аевитом и лидазой показал уменьшение размеров нейрофибром у 53 % пациентов с НФ1 [45]. Более

Роль клеток иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа

The role of immune system cells in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1

Иммунные клетки Immune cells	Цитокин Cytokine	Механизм влияния на нейрофибромы Mechanism of action in neurofibromas
Т-лимфоциты T-lymphocytes	PD-1	Подавление противоопухолевого иммунного ответа Suppression of the antitumor immune response
	CCL4	Стимуляция выработки клетками микроглии цитокина хемотаксиса иммунных клеток (CCL5) Stimulation of immune cell chemotaxis cytokine (CCL5) production by microglial cells
	Интерлейкин 4 Interleukin 4	Индукция выработки В-лимфоцитами иммуноглобулина типа Е Induction of type E immunoglobulin production by B-lymphocytes
Т-лимфоциты, макрофаги T-lymphocytes, macrophages	Интерферон γ , Интерлейкин 6 Interferon γ , Interleukin 6	Индукция воспаления Induction of inflammation
Макрофаги Macrophages	TNF- α	
Т-лимфоциты, макрофаги T-lymphocytes, macrophages	STAT3	Стимуляция пролиферации, ангиогенеза и иммунной толерантности Stimulation of proliferation, angiogenesis and immune tolerance
Т-лимфоциты, мастоциты T-lymphocytes, mast cells	TGF- β	Стимуляция выработки фибробластами коллагена Stimulation of collagen production by fibroblasts
Мастоциты Mast cells	VEGF, MMP	Индукция ангиогенеза и воспалительных процессов Induction of angiogenesis and inflammation
	KIT-рецептор KIT receptor	Миграция мастоцитов в ткань опухоли Mast cell migration into tumor tissue

Примечание. CCL – макрофагальный воспалительный белок; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; STAT3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции 3; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP – матриксные металлопротеиназы.

Note. CCL – macrophage inflammatory protein; TNF- α – tumor necrosis factor α ; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; TGF- β – transforming growth factor β ; VEGF – vascular endothelial growth factor; MMP – matrix metalloproteinases.

эффективным препаратом может стать PLX3397, который подавляет инфильтрацию нейрофибром не только мастоцитами, но и макрофагами [38, 39].

Поскольку сигналинг STAT3 играет важную роль в иницировании и поддержании роста нейрофибром вследствие стимуляции макрофагов, для лечения НФ1 перспективно ингибирование STAT3 с помощью таких препаратов, как FLLL32, который показал эффективность в эксперименте [7]. Поскольку в патогенезе нейрофибром имеет значение активация фибробластов под влиянием TGF- β , вырабатываемых лимфоцитами [31] и мастоцитами [42], в комплексном лечении НФ1 возможно воздействие на данный механизм заболевания. Действительно, в клинических исследованиях противовоспалительный и антифиброзирующий препарат пирфенидон (ингибитор TGF- β) показал эффективность в подавлении роста плексиформных нейрофибром у 15 % взрослых больных НФ1 [46]. Мутации *NF1* способствуют ангиогенезу ЗНО и их прогрессии за счет активации зависимых от mTOR путей индуцированного гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и VEGF в опухолевых клетках Шванна [47], поэтому при высокозлокачественных глиомах, обусловленных мутациями *NF1*, эффективно применение ингибитора VEGF бевацизумаба [48].

Развитие опухолей при НФ1 связано с патологией иммунной системы – подобные изменения могут происходить и в спорадических ЗНО, обусловленных мутациями *NF1*. Для данных опухолей может быть рекомендована иммунотерапия, которая подразделяется на противораковую вакцину, адаптивный перенос клеток и иммунные чекпойнт-ингибиторы [49]. Последние показали свою эффективность при лечении меланомы [50], немелкоклеточного рака легкого с его метастазами в головном мозге [51] и рака молочной железы [49]. Данные типы ЗНО характеризуются частыми мутациями в гене *NF1* [20–23], вызывающими в них резистентность к стандартной фармакотерапии [25, 26, 29, 30]. Эффективными иммунными чекпойнт-ингибиторами являются блокирующие PD-1 антитела, которые способны восстанавливать противоопухолевые свойства Т-клеток [49]. Наиболее перспективно сочетание данной методики с ингибиторами RAF 2-го типа и аллостерическим ингибитором MEK, что позволяет преодолеть приобретенную устойчивость к терапии ЗНО с мутациями *NF1* [52].

Поскольку в нейрофибромах определяется экспрессия PD-L, для лечения опухолевого синдрома при НФ1 также перспективно применение чекпойнт-ингибиторов [34]. Более того, имеется взаимосвязь между PD-L1 и патогенезом НФ1. Активация цитокинов и онкогенных сигнальных путей PI3/Akt-mTOR, тирозинкиназы EGFR и MEK приводит к стимуляции

PD-L1 [53]. У больных НФ1 с наличием MPNST определяются значительно более высокие уровни PD-L1, что свидетельствует о потенциальной эффективности чекпойнт-ингибиторов для лечения этого агрессивного типа опухоли [54]. Это подтверждается данными об эффективном применении в терапии плексиформных нейрофибром при НФ1 ингибиторов MEK, которые вызывают уменьшение размеров опухолей у 71–95 % больных НФ1 [55, 56].

Ингибиторы MEK могут быть также рекомендованы в лечении ЗНО, резистентность которых обусловлена мутациями в гене *NF1*. С помощью данных препаратов удастся преодолевать устойчивость клеток нейробластомы к ретиноевой кислоте [27], рака молочной железы – к селективным деструкторам эстрогеновых рецепторов (SERD) [57], колоректального рака – к ингибиторам EGFR [58], рака легкого – к эрлотинибу и gefitinibu [59], меланомы – к ингибиторам mTOR [25]. К стимуляции PD-L1 ведет также активация тирозинкиназы [53], соответственно, ее подавление может быть эффективным при лечении НФ1. Действительно, уменьшение объема плексиформных нейрофибром у больных НФ1 при использовании ингибитора киназ иматиниба мезилата достигается в 17 % случаев [60]. В эксперименте доказано действие данного препарата за счет подавления сигнальных путей RAS-c-abl, что вызывает снижение пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагена в нейрофибромах [42].

Заключение

В патогенезе НФ1 важную роль играют иммунопатологические процессы, которые инициируют возникновение и рост множественных опухолей. Соматические мутации в гене *NF1* часто имеют значение в развитии спорадических ЗНО, которые характеризуются резистентностью к стандартной химиотерапии. Поэтому основой для разработки их лечения может стать терапия НФ1. Несмотря на сложный патогенез опухолевого синдрома при НФ1, в лечении нейрофибром показана эффективность ингибиторов MEK. Это связано с блокированием RAS и с восстановлением нарушенной функции иммунных клеток, обусловленных дефицитом нейрофибромина. Активация MEK приводит к стимуляции PD-L1, соответственно, подавление MEK может отрицательно влиять на выработку PD-L1 и улучшить противоопухолевые иммунные реакции. Ингибиторы MEK показали свою эффективность также в лечении ЗНО, резистентность которых обусловлена соматическими мутациями *NF1*. Перспективно дальнейшее исследование роли клеток иммунной системы в развитии НФ1 для разработки новых методов лечения ЗНО, таких как иммунные чекпойнт-ингибиторы PD-L1, восстанавливающие противоопухолевые свойства Т-клеток.

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

- Wei C.J., Gu S.C., Rent J.Y. et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: the abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv* 2019;1(1):vdz037. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz037.
- Stewart D.R., Korf B.R., Nathanson K.L. et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(7):671–82. DOI: 10.1038/gim.2018.28.
- Lee P.R., Cohen J.E., Fields R.D. Immune system evasion by peripheral nerve sheath tumor. *Neurosci Lett* 2006;397(1–2):126–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.12.027.
- Park S.J., Sawitzki B., Kluwe L. et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med* 2013;11:109. DOI: 10.1186/1741-7015-11-109.
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75–86. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv* 2019;1(1):vdz040. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz040.
- Fletcher J.S., Pundavela J., Ratner N. After NF1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation. *Neurooncol Adv* 2019;2(suppl 1):i23–32. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz045.
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2015;15(5):290–301. DOI: 10.1038/nrc3911.
- Ly K.L., Blakeley J.O. The Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103(6):1035–54. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- Rhodes S.D., Yang F.C. Aberrant myeloid differentiation contributes to the development of osteoporosis in neurofibromatosis type 1. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14(1):10–5. DOI: 10.1007/s11914-016-0298-z.
- Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D. et al. The immune landscape of cancer. *Immunity* 2018;48(4):812–30.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Largaespada D.A., Brannan C.I., Jenkins N.A., Copeland N.G. Nfl deficiency causes Ras-dedicated granulocyte/macrophage colony stimulating factor hypersensitivity and chronic myeloid leukaemia. *Nature Genet* 1996;12(2):137–43. DOI: 10.1038/ng0296-137.
- Stiller C.A., Chessells J.M., Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;70(5):969–72. DOI: 10.1038/bjc.1994.431.
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108(1):193–8. DOI: 10.1038/bjc.2012.535.
- Lasho T., Patnaik M.M. Juvenile myelomonocytic leukemia – a bona fide RASopathy syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020;33(2):101171. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171.
- Kaburagi T., Yamato G., Shiba N. et al. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologia* 2021. DOI: 10.3324/haematol.2020.269431.
- Eisfeld A.K., Kohlschmidt J., Mrozek K. et al. *NF1* mutations are recurrent in adult acute myeloid leukemia and confer poor outcome. *Leukemia* 2018;32(12):2536–45. DOI: 10.1038/s41375-018-0147-4.
- Haeflrich C., Grossmann V., Kohlmann A. et al. Deletion of the tumor-suppressor gene *NF1* occur in 5 % of myeloid malignancies and is accompanied by a mutation in the remaining allele in half of the cases. *Leukemia* 2012;26(4):834–9. DOI: 10.1038/leu.2011.296.
- Welander J., Larsson C., Backdahl M. et al. Integrative genomics reveals frequent somatic *NF1* mutations in sporadic pheochromocytomas. *Hum Mol Genet* 2012;21(26):5406–16. DOI: 10.1093/hmg/dds402.
- Krauthammer M., Kong Y., Bacchiocchi A. et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in *NF1* and *RASopathy* genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet* 2015;47(9):996–1002. DOI: 10.1038/ng.3361.
- Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013;502(7471):333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
- Kanchi K.L., Johnson K.J., Lu C. et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat Commun* 2014;5:3156. DOI: 10.1038/ncomms4156.
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
- Huang R.S., Haberberger J., McGregor K. et al. Clinicopathologic and genomic landscape of breast carcinoma brain metastases. *Oncologist* 2021;26(10):835–44. DOI: 10.1002/onco.13855.
- Maertens O., Johnson B., Hollstein P. et al. Elucidating distinct roles for *NF1* in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013;3(3):338–49. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0313.
- Whittaker S.R., Theurillat J.P., Allen E.V. et al. A genome-scale RNA interference screen implicates *NF1* loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013;3(3):350–62. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0470.
- Holzel M., Huang S., Kostel J. et al. *NF1* is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell* 2010;142(2):218–29. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.004.
- Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521(7553):489–94. DOI: 10.1038/nature14410.
- Pearson A., Proszek P., Pascual J. et al. Inactivating *NF1* mutations are enriched in advanced breast cancer and contribute to endocrine therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):608–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4044.
- Beauchamp E.M., Woods B.A., Dulak A.M. et al. Acquired resistance to dasatinib in lung cancer cell lines conferred by *DDR2* gatekeeper mutation and *NF1* loss. *Mol Cancer Ther* 2014;13(2):475–82. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0817.
- Torres K.C.L., Lima G., Silva A.C.S. et al. Immune markers in the RASopathy neurofibromatosis type 1. *J Neuroimmunol* 2016;295–296:122–9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.008.
- Karmakar S., Reilly K.M. The role of the immune system in neurofibromatosis type 1-associated nervous system tumors. *CNS Oncol* 2017;6(1):45–60. DOI: 10.2217/cns-2016-0024.
- Geller M., Ribeiro M.G., de Q.C. Araujo A.P. et al. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. *Int J Immunogenet* 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x.
- Wang S., Liechty B., Patel S. et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol* 2018;138(1):183–90. DOI: 10.1007/s11060-018-2788-6.
- Haworth K.B., Arnold M.A., Pierson C.R. et al. Immune profiling of *NF1*-associated tumors reveals histologic subtype distinctions and heterogeneity: implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2017;8(47):82037–48. DOI: 10.18632/oncotarget.18301.
- Farschtschi S., Park S.J., Sawitzki B. et al. Effector T cell subclasses associate with tumor burden in neurofibromatosis type 1 patients. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(9):1113–21. DOI: 10.1007/s00262-016-1871-0.
- Ingram D.A., Zhang L., McCarthy J. et al. Lymphoproliferative defects in mice lacking the expression of neurofibromin: functional and biochemical consequences

- of Nf1 deficiency in T-cell development and function. *Blood* 2002;100(10):3656–62.
DOI: 10.1182/blood-2002-03-0734.
38. Prada C.E., Jousma E., Rizvi T.A. et al. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):159–68.
DOI: 10.1007/s00401-012-1056-7.
 39. Liao C.P., Booker R.C., Brosseau J.P. et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest* 2018;128(7):2848–61.
DOI: 10.1172/JCI99424.
 40. Yang F.C., Ingram D.A., Chen S. et al. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1^{+/-} mast cells. *J Clin Invest* 2003;112(12):1851–61.
DOI: 10.1172/JCI19195.
 41. Chen S., Burgin S., McDaniel A. et al. NF1^{+/-} Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol* 2010;177(6):3125–32.
DOI: 10.2353/ajpath.2010.100369.
 42. Yang F.C., Chen S., Clegg T. et al. NF1^{+/-} mast cells induce neurofibroma like phenotypes through secreted TGF- β signaling. *Hum Mol Genet* 2006;15(16):2421–37.
DOI: 10.1093/hmg/ddl165.
 43. Guo X., Pan Y., Xiong M. et al. Midkine activation of CD8⁺ T cells establishes a neuron-immune-cancer axis responsible for low-grade gliomas growth. *Nat Commun* 2020;11(1):2177.
DOI: 10.1038/s41467-020-15770-3.
 44. Riccardi V.M. Current utilization of mast cell stabilizers for preemptive treatment of NF1 neurofibromas. *Neuro Open J* 2015;2(2):67–73.
 45. Макурдумян Л.А. Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом I типа (болезнью Реклингхаузена). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 97 с. [Makurdumyan L.A. The effectiveness of a comprehensive method of treating patients with neurofibromatosis type I (Recklinghausen's disease). Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2003. 97 p. (In Russ.)].
 46. Babovic-Vuksanovic D., Ballman K., Michels V. et al. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2006;67(10):1860–2.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000243231.12248.67.
 47. Kawachi Y., Maruyama H., Kshitsuka Y. et al. NF1 gene silencing induces upregulation of vascular endothelial growth factor expression in both Schwann and non-Schwann cells. *Exp Dermatol* 2013;22(4):262–5.
DOI: 10.1111/exd.12115.
 48. Theeler B.J., Ellezam B., Yust-Katz S. et al. Prolonged survival in adult neurofibromatosis type I patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab. *J Neurol* 2014;261(8):1559–64.
DOI: 10.1007/s00415-014-7292-0.
 49. Bu X., Yao Y., Li X. Immune checkpoint blockade in breast cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2017;1026:383–402.
DOI: 10.1007/978-981-10-6020-5_18.
 50. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C. et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34:4102–9.
DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2477.
 51. Rassy E.E., Botticella A., Kattan J. et al. Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system: from brain metastases development to treatment. *Cancer Treat Rev* 2018;68:69–79.
DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.015.
 52. Hong A., Piva M., Liu S. et al. Durable suppression of acquired MEK inhibitor resistance in cancer by sequestering MEK from ERK and promoting antitumor T-cell immunity. *Cancer Discov* 2021;11(3):714–35.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0873.
 53. Chen J., Jiang C.C., Jin L., Zhang X.D. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signaling in cancer. *Ann Oncol* 2016;27(3):409–16.
DOI: 10.1093/annonc/mdv615.
 54. Farschtschi S., Kluwe L., Park S.J. et al. Upregulated immuno-modulator PD-L1 in malignant peripheral nerve sheath tumors provides a potential biomarker and a therapeutic target. *Cancer Immunol Immunother* 2020;69(7):1307–13.
DOI: 10.1007/s00262-020-02548-1.
 55. Dombi E., Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type I-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60.
DOI: 10.1056/NEJMoa1605943.
 56. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42.
DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
 57. Zheng Z.Y., Anurag M., Lei J.T. et al. Neurofibromin is an estrogen receptor- α transcriptional co-repressor in breast cancer. *Cancer Cell* 2020;37(3):387–402.e7.
DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.003.
 58. Georgiou A., Stewart A., Cunningham D. et al. Inactivation of NF1 promotes resistance to EGFR inhibition in KRAS/NRAS/BRAFV600-wild-type colorectal cancer. *Mol Cancer Res* 2020;18(6):835–46.
DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1201.
 59. De Bruin E.C., Cowell C., Warne P.H. et al. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(5):606–19.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0741.
 60. Robertson K.A., Nalepa G., Yang F.C. et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1218–24.
DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70414-X.

ORCID автора / ORCID of author

P.H. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

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.



Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

М.И. Ахмедов, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, В.А. Васильева, М.Ю. Дроков, С.М. Куликов, В.Г. Савченко

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

Контакты: Мобил Илгарович Ахмедов mobilakhmedov@gmail.com

Введение. Инфекции кровотока (ИК) – частое осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель исследования – изучение ИК после первой алло-ТГСК до и после приживления трансплантата.

Материалы и методы. С января 2018 г. по май 2021 г. в исследование были включены 242 пациента после первой алло-ТГСК. Медиана возраста составила 35 (17–65) лет. Большинство трансплантаций было выполнено по поводу острых лейкозов (71,9 %) в ремиссии (91,7 %) с использованием режимов кондиционирования пониженной интенсивности (71,5 %) и стволовых клеток периферической крови (74,4 %).

Результаты. ИК возникли у 95 (39,2 %) из 242 пациентов, у 79 (83,2 %) из них был 1 эпизод ИК, у 16 (16,8 %) – 2 эпизода и более. Всего зафиксировано 113 эпизодов ИК: одним микроорганизмом были вызваны 94 (82,7 %) эпизода, двумя и более – 19 (17,3 %). Вероятность возникновения ИК до приживления трансплантата составила 31,0 %, после приживления – 11,8 %. Было выделено 134 микроорганизма, 61,2 % из них – грамотрицательные, 38,8 % – грамположительные бактерии. После приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления отмечалось значимое увеличение частоты грамотрицательных возбудителей ИК с 57,7 до 70,3 % ($p = 0,008$).

Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров (отношение рисков (ОР) 2,55; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,32–4,91; $p = 0,03$), после приживления – вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 21,70; 95 % ДИ 7,95–59,24; $p < 0,0001$), вторичная гипопункция трансплантата (ОР 21,55; 95 % ДИ 6,27–74,08; $p < 0,0001$) и развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (ОР 12,90; 95 % ДИ 5,77–28,80; $p < 0,0001$).

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 % и была ниже при ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления (71,9 % против 97,5 % соответственно; $p < 0,0001$).

Заключение. Среди возбудителей ИК преобладали грамотрицательные бактерии. Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров, после приживления – развитие вторичной несостоятельности и вторичной гипопункции трансплантата. Развитие ИК после приживления трансплантата было сопряжено с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: инфекции кровотока, бактериемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, фактор риска

Для цитирования: Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.

Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

M.I. Akhmedov, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, V.A. Vasil'eva, M. Yu. Drovok, S.M. Kulikov, V.G. Savchenko

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

Contacts: Mobil Ilgarovich Akhmedov mobilakhmedov@gmail.com

Background. Bloodstream infections (BSI) are common after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **The objective of study** was to analyze pre- and post-engraftment BSI.

Materials and methods. From January 2018 till May 2021 242 patients after first allo-HSCT were enrolled in the study. Median age was 35 (17–65) years. The majority of transplants were done for acute leukemias (71.9 %) in remission (91.7 %) with reduced-intensity conditioning regimens (71.5 %) and peripheral blood stem cells (74.4 %) as a graft source.

Results. Of 242 patients 95 (39.2 %) developed BSI: 79 (83.2 %) developed 1 BSI episode, 16 (16.8 %) – 2 or more. Overall 113 BSI episodes were registered: 94 (82.7 %) were caused by single microorganism, 19 (17.3 %) were polymicrobial. Probability of pre-engraftment BSI was 31.0 %, post-engraftment – 11.8 %. In total 134 microorganisms were identified: 61.2 % – gram-negative and 38.8 % – gram-positive bacteria. Gram-negative BSI rate was significantly higher during post-engraftment compared to pre-engraftment phase (57.7 % vs. 70.3 %; $p = 0.008$).

Major risk factor for pre-engraftment BSI was mismatched unrelated allo-HSCTs (hazard ratio (HR) 2.55; 95 % confidence interval (CI) 1.32–4.91; $p = 0.03$), for post-engraftment BSI – secondary poor graft function (HR 21.70; 95 % CI 7.95–59.24; $p < 0.0001$) and graft failure (HR 21.55; 95 % CI 6.27–74.08; $p < 0.0001$), and gut graft-versus-host disease (HR 12.90; 95 % CI 5.77–28.80; $p < 0.0001$).

Thirty-day survival after each BSI episode was 90.3 % and was significantly lower in patients with post-engraftment BSI compared to pre-engraftment (71.9 % vs. 97.5 %; $p < 0.0001$).

Conclusion. Gram-negative bacteria prevailed in the etiology of BSI. The main risk factors for pre-engraftment BSI was allo-HSCT from mismatched unrelated donors, for post-engraftment BSI – secondary poor graft function and graft failure. Post-engraftment BSI is associated with worse prognosis.

Key words: bloodstream infections, bacteremia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, risk factor

For citation: Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.

Введение

Инфекции кровотока (ИК) относятся к наиболее частым инфекционным осложнениям после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Их частота варьирует от 12 до 75 % в зависимости от центра и применяемых трансплантационных методик [1, 2]. При этом отмечается превалирование ИК в фазу до приживления трансплантата, достигающее 30–40 % [3–5]. Частота возникновения ИК после приживления трансплантата составляет 14–17 % [5, 6].

Среди наиболее значимых факторов риска возникновения ИК до приживления трансплантата выделяют трансплантацию от неродственного совместимого или родственного гаплоидентичного донора, использование в качестве источника трансплантата стволовых клеток периферической или пуповинной крови, миелоаблативное кондиционирование, возраст, а также проведение алло-ТГСК больным с апластической анемией или первичными иммунодефицитами [3, 5, 7, 8]. После приживления трансплантата частота ИК выше у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), органной недостаточностью или при наличии вторичной нейтропении [5, 9]. Тем не менее, несмотря на значительное количество исследований, оценивающих факторы риска возникновения ИК, их результаты являются неоднородными. В этиологической структуре ИК за последние десятилетия вследствие широкого профилактического применения фторхинолонов в период нейтропении и растущей антибиотикорезистентности было отмечено увеличение доли грамотрицательных бактерий [10].

Цель исследования – изучение ИК у больных после первой алло-ТГСК в периоды до и после приживления трансплантата.

Материалы и методы

Эпизодом ИК считали выделение микроорганизма из гемокультуры у больных с симптомами инфекции. Для коагулазонегативных стафилококков и коринебактерий требовалось выделение бактерий из 2 образцов. Эпизод ИК рассматривали как полимикробный при выделении 2 и более возбудителей в течение первых 72 ч возникновения инфекционного процесса.

При повышении температуры тела до 38 °C и более или наличии симптомов инфекционного процесса кровь для микробиологического исследования брали из периферической вены и центрального венозного катетера в коммерческие флаконы, предназначенные для культивирования образцов крови. После этого назначали антибактериальные препараты 1-й линии (цефоперазон/сульбактам или пиперацillin/тазобактам). В случае наличия симптомов септического шока в качестве препаратов 1-го этапа назначали карбапенемы. Дальнейшую модификацию антибактериальной терапии проводили согласно данным микробиологических и инструментальных исследований или клинической картины инфекционного процесса [11]. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли на автоматическом анализаторе BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, США).

Все пациенты находились в палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. В случае отсутствия колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями

с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и фторхинолонрезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* назначали профилактику ципрофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки с 1-го дня кондиционирования. Антибактериальную профилактику отменяли при назначении других антибактериальных препаратов или при восстановлении показателей нейтрофилов. В качестве противогрибковой профилактики использовали флуконазол в дозе 400 мг/сут. При наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза профилактику проводили вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Для противовирусной профилактики назначали валацикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Нейтропенией считали уменьшение количества гранулоцитов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Приживление трансплантата констатировали в 1-й из 3 последовательных дней наблюдения с количеством нейтрофилов периферической крови более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, уровнями гемоглобина более 80 г/л, тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии трансфузионной поддержки. Первичной несостоятельностью трансплантата считали отсутствие признаков приживления трансплантата при смешанном или полном химеризме реципиента. Критериями вторичной несостоятельности трансплантата являлись снижение показателей периферической крови (уровни нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина <80 г/л, тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$) при смешанном или полном химеризме реципиента после ранее констатированного приживления трансплантата. Первичную гипопункцию трансплантата определяли как би- или трилинейную цитопению на протяжении более 2 нед после +28-го дня на фоне полного донорского химеризма. Гипопункцию трансплантата расценивали как вторичную при возникновении би- или трилинейной цитопении после ранее констатированного восстановления гемопоэза на фоне полного донорского химеризма.

Отсутствием ремиссии считали количество бластных клеток более 5 % в костном мозге при острых лейкозах или наличие остаточных активных очагов заболевания по данным позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии при лимфопролиферативных заболеваниях. При множественной миеломе полную или очень хорошую частичную ремиссию определяли согласно критериям Международной группы изучения миеломы [12]. Трансплантации по поводу апластической анемии были отнесены в группу трансплантаций вне ремиссии.

К миелоаблативному кондиционированию относили использование бусульфана перорально в дозе >9 мг/кг, мелфалана >150 мг/м², тиотепы >10 мг/кг или треосульфана >30 г/м² согласно критериям центра международных исследований трансплантации костного мозга [13]. Профилактику РТПХ проводили с учетом донора и источника трансплантата. Использовали лошадиный антилимфоцитарный глобулин в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней, посттрансплантационный циклофос-

фамид в дозе 50 мг/кг в +3-й и +4-й дни после алло-ТГСК, сочетание антилимфоцитарного глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида, при гаплоидентичных трансплантациях применяли технологию *ex vivo* манипулирования трансплантатом — TCRab/CD19-деплецию с иммуносупрессивной терапией абатацептом и тоцилизумабом. С 2020 г. в отделении трансплантации костного мозга НМИЦ гематологии в качестве профилактики РТПХ при всех типах доноров применяют преимущественно платформу с включением посттрансплантационного циклофосфамида.

Статистический анализ. При анализе связи категориальных признаков использовали тесты χ^2 или Фишера в зависимости от размерности таблиц сопряженности. Различия в распределениях непрерывных переменных анализировали с помощью метода Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса.

Анализ факторов риска развития ИК проводили с использованием регрессионной модели Кокса. Если факторы были значимыми в однофакторном анализе ($p < 0,05$), их включали в многофакторную модель Кокса с пошаговым отбором. Первичную и вторичную несостоятельность трансплантата, первичную и вторичную гипопункцию трансплантата, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кожи, кишечника, печени оценивали как факторы риска, изменяющиеся во времени. Для анализа факторов риска возникновения ИК до приживления трансплантата проводили цензурирование по дате приживления трансплантата, повторной алло-ТГСК или смерти (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии целевого события анализ ограничивался +50-м днем после алло-ТГСК. Для анализа факторов риска возникновения ИК после приживления трансплантата стартовую точку анализа устанавливали на дате приживления, событиями цензурирования были рецидив, повторная алло-ТГСК или смерть (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии событий анализ ограничивался +180-м днем со дня приживления трансплантата.

Для оценки вероятности возникновения ИК и общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера, для оценки различий — *log-rank*-тест. Порогом статистической значимости считали $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0.

Результаты

С января 2018 г. по май 2021 г. в исследование были включены 242 пациента после первой алло-ТГСК. Характеристика больных представлена в табл. 1. Следует отметить равномерное распределение больных по полу. Медиана возраста составила 35 (17–65) лет. Примерно половине пациентов (51,4 %) индукционную терапию проводили в условиях НМИЦ гематологии. Большинство трансплантаций было выполнено по поводу острых лейкозов (71,9 %) в ремиссии

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 242)

Table 1. Patients characteristics (n = 242)

Показатель Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	122 (50,4)
женский female	120 (49,6)
Индукция ремиссии Induction therapy	125 (51,7)
Диагноз: Diagnosis:	
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	100 (41,3)
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	74 (30,6)
миелодиспластический синдром myelodysplastic syndrome	27 (11,2)
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	12 (5,0)
миелофиброз myelofibrosis	12 (5,0)
хронический миелоидный лейкоз chronic myeloid leukemia	7 (2,9)
апластическая анемия aplastic anemia	5 (2,1)
множественная миелома multiple myeloma	3 (1,2)
другой others	2 (0,8)
Статус заболевания: Disease status:	
ремиссия remission	222 (91,7)
вне ремиссии active disease	20 (8,3)
Кондиционирование: Conditioning:	
миелоаблативное myeloablative	69 (28,5)
пониженной интенсивности reduced-intensity	173 (71,5)
Источник трансплантата: Graft source:	
костный мозг bone marrow	62 (25,6)
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	180 (74,4)
Донор: Donor:	
родственный HLA-идентичный matched related	68 (28,1)
неродственный HLA-идентичный matched unrelated	51 (21,1)
неродственный частично совместимый mismatched unrelated	41 (16,9)
гаплоидентичный haploidentical	82 (33,9)

Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis:	
АТГ ATG	71 (29,3)
ПТЦФ PTCy	64 (26,4)
TCRab/CD19-деплегия TCRab/CD19-depletion	47 (19,4)
АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy	45 (18,6)
без профилактики* none*	15 (6,2)
Иммуносупрессивная терапия: Immunosuppressive therapy:	
ЦСА + ММФ CSA + MMF	105 (43,4)
ЦСА + МТХ CSA + MTX	23 (9,5)
протокол деплеции depletion protocol	47 (19,4)
ЦСА + ММФ + МТХ CSA + MMF + MTX	58 (24,0)
без профилактики none	9 (3,7)
Профилактика фторхинолонами Fluoroquinolone prophylaxis	98 (40,5)
Несостоятельность трансплантата: Graft failure:	
первичная primary	19 (7,8)
вторичная secondary	8 (3,3)
Гипофункция трансплантата: Poor graft function:	
первичная primary	17 (7,0)
вторичная secondary	4 (1,7)
Острая РТПХ: Acute GvHD:	
II–IV степени grade II–IV	58 (24,0)
с поражением кожи skin	36 (14,9)
с поражением кишечника gut	33 (13,6)
с поражением печени liver	14 (5,8)

*Трансплантация от родственных HLA-идентичных доноров с применением костного мозга в качестве источника трансплантата была выполнена 13 пациентам, от неродственного HLA-идентичного донора с профилактикой РТПХ ведолизумабом — 1 пациенту; 1 пациенту после трансплантации от неродственного частично совместимого донора введение циклофосфамида было отменено ввиду неконтролируемой инфекции.

Примечание. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ — антиtimoцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; ЦСА — циклоспорин А; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат.

*13 patients were transplanted using matched related donor graft and bone marrow as a graft source, 1 patient was transplanted using matched unrelated donor graft and vedolizumab was used as GvHD prophylaxis, in 1 patient transplanted from mismatched unrelated donor posttransplant cyclophosphamide was withdrawn due to uncontrolled infection.

Note. GvHD — graft-versus-host disease; ATG — antithymocyte immunoglobulin; PTCy — posttransplantation cyclophosphamide; CSA — cyclosporine A; MMF — mycophenolate mofetil; MTX — methotrexate.

(91,7 %). Основная доля алло-ТГСК проведена с использованием режимов кондиционирования пониженной интенсивности (71,5 %) и стволовых клеток периферической крови (74,4 %). Медиана клеточности трансплантата составила 5×10^6 CD34⁺-клеток/кг.

Анализ ИК после приживления трансплантата был проведен у 221 пациента, поскольку у 19 больных констатирована первичная несостоятельность трансплантата, 2 больных умерли в ранние сроки после алло-ТГСК (на 6-й и 18-й дни). При несостоятельности трансплантата повторная алло-ТГСК была выполнена 15 из 19 пациентов, 2 больных умерли на 53-й и 117-й дни после алло-ТГСК, у 2 пациентов констатировано восстановление собственного гемопоэза на 59-й и 79-й дни после алло-ТГСК соответственно. Медиана времени до повторной трансплантации составила 51 (35–126) день.

У 95 (39,2 %) из 242 пациентов, включенных в исследование, возникли ИК. В фазу до приживления трансплантата ИК диагностированы у 76 из 242 больных, после приживления — у 25 из 221 больного. Вероятность возникновения ИК до приживления составила 31,0 %, после приживления — 11,8 % (рис. 1). Медиана возникновения первого эпизода ИК до приживления трансплантата составила 8 дней со дня трансфузии стволовых клеток (от 0-го до +33-го дня после алло-ТГСК), в фазу после приживления — 64 дня с момента констатированного приживления (от 0-го до 142-го дня после даты приживления). У 79 (83,2 %) больных был констатирован 1 эпизод ИК, у 16 (16,8 %) — 2 эпизода и более. Суммарно зафиксировано 113 эпизодов ИК, 94 (82,7 %) из них были вызваны одним микроорганизмом, 19 (17,3 %) являлись полимикробными.

При 113 эпизодах ИК суммарно было выделено из гемокультур 134 микроорганизма, 82 (61,2 %) из них были грамотрицательными бактериями, 51 (38,8 %) — грамположительными. В фазу до приживления доля грамотрицательных бактерий составила 57,7 % ($n = 56$), грамположительных — 42,2 % ($n = 41$), в фазу после приживления — 70,3 % ($n = 26$) и 29,7 % ($n = 11$) соответственно. После приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления отмечалось статистически значимое увеличение частоты грамотрицательных ИК с 57,7 до 70,3 % ($p = 0,008$). Распределение микроорганизмов подробно представлено в табл. 2. В этиологической структуре в обе фазы иммунной реконституции преобладали энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), далее следовали коагулазонегативные стафилококки и *Enterobacter* spp. В фазу после приживления трансплантата отмечалось статистически значимое уменьшение доли ИК, вызванных стрептококками группы *viridans* (с 12,8 до 0 %; $p = 0,032$). Также наблюдалось увеличение доли ИК, вызванных *P. aeruginosa* (с 4,1 до 10,8 %; $p = 0,220$) и *Enterococcus* spp. (с 4,1 до 13,9 %; $p = 0,115$), и уменьшение частоты детекции *Staphylococcus aureus* (с 12,3 до 2,7 %; $p = 0,174$). Среди грамотрицательных бактерий, выде-

ленных из гемокультур до приживления трансплантата ($n = 57$), частота фторхинолонрезистентных штаммов составила 56,1 % ($n = 32$), продуцентов БЛРС — 24,6 % ($n = 14$), карбапенемрезистентных штаммов — 12,2 % ($n = 7$; все *Klebsiella* spp.); после приживления трансплантата ($n = 26$) эти показатели составили 73,0 % ($n = 19$), 15,4 % ($n = 4$) и 15,4 % ($n = 4$; *Klebsiella* spp. ($n = 3$), *P. aeruginosa* ($n = 1$)) соответственно.

Результаты однофакторного и многофакторного анализов риска развития ИК до приживления трансплантата представлены в табл. 3. Значимыми факторами риска развития ИК в однофакторном анализе были проведение индукционной химиотерапии в условиях НМИЦ гематологии (отношение рисков (ОР) 1,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,00–2,55; $p = 0,05$), трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,55; 95 % ДИ 1,32–4,91; $p = 0,03$), при этом продолжительность нейтропении менее 22 дней оказалась благоприятным фактором (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,99; $p = 0,046$).

В многофакторной модели единственным фактором риска, сохранившим статистическую значимость, являлась трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,55; 95 % ДИ 1,32–4,91; $p = 0,03$). Зависимость вероятности возникновения ИК от типа донора проиллюстрирована на рис. 2. При трансплантациях от неродственных частично совместимых доноров вероятность развития ИК составила 53,7 % к 50-му дню наблюдения и была значимо выше по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК (22,1–30,5 %; $p = 0,017$). До приживления трансплантата ИК возникали в более отдаленном периоде при алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров (медиана возникновения ИК 11 дней) по сравнению с родственными идентичными и гаплоидентичными (медиана 7 дней) и неродственными идентичными (медиана 5 дней) ($p = 0,031$). Алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров также сопровождалась более высокой частотой первичной несостоятельности трансплантата (29,3 %) по сравнению с родственными идентичными (1,5 %), неродственными идентичными (2,0 %) и гаплоидентичными (7,3 %) алло-ТГСК ($p < 0,0001$), а также более продолжительной нейтропенией (медиана 33 дня против 21 дня при родственных идентичных алло-ТГСК, против 23 дней при неродственных идентичных алло-ТГСК, против 18 дней при гаплоидентичных алло-ТГСК; $p < 0,0001$).

Результаты однофакторного и многофакторного анализов риска развития ИК после приживления трансплантата представлены в табл. 4. Значимыми факторами риска развития ИК были вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 21,70; 95 % ДИ 7,95–59,24; $p < 0,0001$), вторичная гипофункция трансплантата (ОР 21,55; 95 % ДИ 6,27–74,08; $p < 0,0001$), трансплантация от неродственного HLA-идентичного донора (ОР 4,36; 95 % ДИ 1,41–13,53; $p = 0,036$), развитие острой РТПХ с поражением кишечника (ОР

Таблица 2. Возбудители инфекций кровотока

Table 2. Etiology of bloodstream infections

Микроорганизм Microorganism	Всего (n = 134), n (%) Total (n = 134), n (%)	До приживления (n = 97), n (%) Pre-engraftment (n = 97), n (%)	После приживления (n = 37), n (%) Post-engraftment (n = 37), n (%)
<i>Escherichia coli</i> , из них: <i>Escherichia coli</i> , of which:	34 (25,3)	26 (26,8)	8 (21,6)
БЛРС ESBL	13 (38,2)	11 (42,3)	2 (25,0)
<i>Klebsiella</i> spp., из них: <i>Klebsiella</i> spp., of which:	24 (17,9)	17 (17,5)	7 (18,9)
БЛРС ESBL	5 (20,6)	3 (17,6)	2 (28,5)
карбапенемрезистентные carbapenem-resistant	10 (41,7)	7 (41,2)	3 (42,9)
Коагулазонегативные стафилококки Coagulase-negative staphylococci	15 (11,2)	10 (10,3)	5 (13,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	13 (9,7)	8 (8,2)	5 (13,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , из них: <i>Staphylococcus aureus</i> , of which:	13 (9,7)	12 (12,3)	1 (2,7)
метициллинрезистентные methicillin-resistant	1 (7,7)	1 (8,3)	—
Стрептококки группы <i>viridans</i> Streptococci of the <i>viridans</i> group	12 (8,9)	12 (12,3)	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , из них: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , of which:	8 (5,9)	4 (4,1)	4 (1,1)
карбапенемрезистентные carbapenem-resistant	—	—	1 (25,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (6,7)	4 (4,1)	5 (13,9)
Другие грамположительные Other gram-positive	3 (2,2)	3 (3,1)	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,8)	1 (1,0)	—
<i>Chryseobacterium gleum</i>	1 (0,8)	—	1 (2,7)
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1 (0,8)	—	1 (2,7)

Примечание. БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра.

Note. ESBL — extended spectrum beta lactamase.

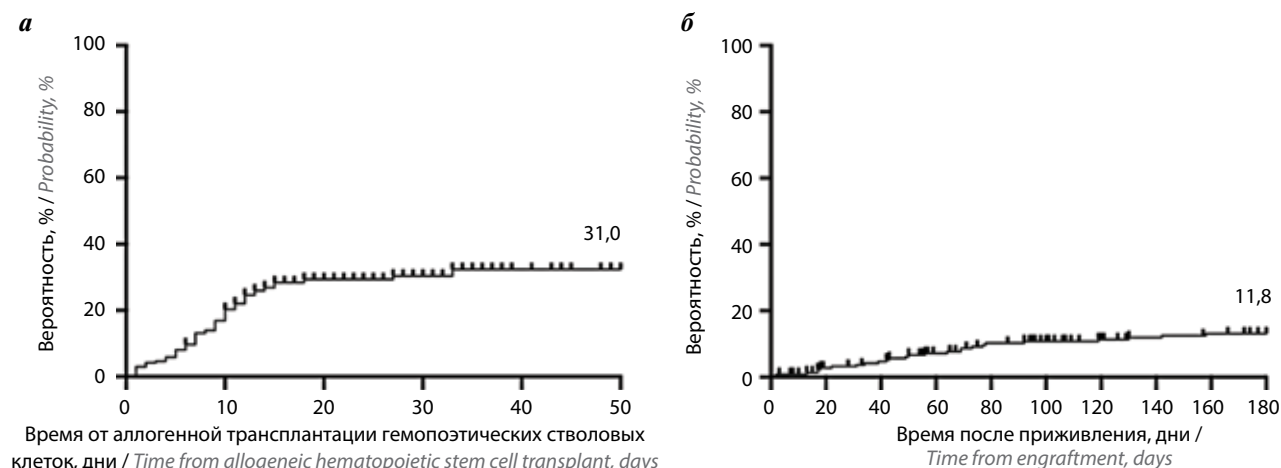


Рис. 1. Вероятность возникновения инфекций кровотока до (а) и после (б) приживления трансплантата

Fig. 1. Probability of pre- (a) and post- (b) engraftment bloodstream infections

Таблица 3. Результаты анализа факторов риска развития инфекций кровотока до приживления трансплантата

Table 3. Pre-engraftment bloodstream infections risk factor analysis

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years: ≥35 <35	1,00 0,94 (0,60–1,48)	0,786	—	—
Пол: Gender: женский female мужской male	1,00 1,50 (0,95–2,38)	0,081	—	—
Статус заболевания: Disease status: ремиссия remission вне ремиссии active disease	1,00 1,79 (0,95–3,40)	0,074	—	—
Время от постановки диагноза до ТГСК, дни: Time from diagnosis to HSCT, days: <294 ≥294	1,00 1,13 (0,71–1,77)	0,613	—	—
Индукционная химиотерапия: Induction chemotherapy: нет no да yes	1,00 1,58 (1,00–2,55)	0,050	1,00 1,38 (0,86–2,21)	0,190
Кондиционирование: Conditioning: пониженной интенсивности reduced-intensity миелоаблативное myeloablative	1,00 0,91 (0,54–1,53)	0,723	—	—
Источник трансплантата: Graft source: стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells костный мозг bone marrow	0,66 (0,37–1,18) 1,00	0,163	—	—
Аутологичная ТГСК в анамнезе: Prior autologous HSCT: нет no да yes	1,00 1,57 (0,49–4,50)	0,447	—	—
Профилактика фторхинолонами: Fluoroquinolone prophylaxis: нет no да yes	1,00 1,00 (0,63–1,59)	0,995	—	—
Колонизация продуцентами БЛРС/карбапенемаз, ВРЭ: Colonization with ESBL/carbapenemase producers, VRE: нет no да yes	1,00 1,10 (0,70–1,74)	0,662	—	—

Окончание табл. 3

End of table 3

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Первичная несостоятельность: Primary graft failure: нет no да yes	1,00 62,7 (0,03–350,5)	0,637	—	—
Первичная гипофункция: Primary poor graft function: нет no да yes	1,00 0,03 (0,001–154,8)	0,738	—	—
Продолжительность нейтропении, дни: Neutropenia duration, days: ≥22 <22	1,00 0,62 (0,39–0,99)	0,046	1,00 0,70 (0,43–1,14)	0,155
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 1,23 (0,59–2,59) 2,55 (1,32–4,91) 1,54 (0,81–2,93)	0,030	1,00 1,23 (0,59–2,60) 2,55 (1,32–4,91) 1,54 (0,81–2,93)	0,030
Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis: АТГ ATG ПТЦФ PTCy TCRab/CD19-деплеция TCRab/CD19-depletion АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy без профилактики none	1,00 1,25 (0,65–2,42) 1,76 (0,88–3,53) 1,97 (1,02–3,81) 0,83 (2,43–2,86)	0,198	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 4: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ВРЭ – ванкомицинрезистентные энтерококки; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – анти тимоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.

Note. Here and in table 4: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ESBL – extended spectrum beta-lactamase; VRE – vancomycin-resistant Enterococci; GvHD – graft-versus-host disease; ATG – antithymocyte immunoglobulin; PTCy – posttransplantation cyclophosphamide.

12,90; 95 % ДИ 5,77–28,80; $p < 0,0001$) и развитие острой РТПХ с поражением печени (ОР 6,31; 95 % ДИ 2,10–18,95; $p = 0,001$). В многофакторной модели статистически значимое влияние сохранили вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 102,13; 95 % ДИ 28,02–372,29; $p < 0,0001$), вторичная гипофункция трансплантата (ОР 53,55; 95 % ДИ 11,67–245,86; $p < 0,0001$) и развитие острой РТПХ с поражением кишечника (ОР 18,58; 95 % ДИ 7,03–49,08; $p < 0,0001$).

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 % и была достоверно ниже при ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления (71,9 % против 97,5 %; $p < 0,0001$). Выживаемость в течение 30 дней была ниже при возникновении полимикробных эпизодов ИК (76,2 %) по сравнению с ИК, вызванными грамположительными (94,9 %) и грамотрицательными (92,5 %) бактериями ($p = 0,06$). Выживаемость

Таблица 4. Результаты анализа факторов риска развития инфекций кровотока после приживления трансплантата

Table 4. Post-engraftment bloodstream infections risk factor analysis

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years: ≥35 <35	1,00 0,62 (0,28–1,36)	0,230	—	—
Пол: Gender: женский female мужской male	1,00 1,50 (0,69–3,26)	0,312	—	—
Статус заболевания: Disease status: ремиссия remission вне ремиссии active disease	1,00 1,79 (0,62–5,19)	0,317	—	—
Время от постановки диагноза до ТГСК, дни: Time from diagnosis to HSCT, days: <294 ≥294	1,00 0,88 (0,41–1,90)	0,743	—	—
Индукционная химиотерапия: Induction chemotherapy: нет no да yes	1,00 1,26 (0,58–2,73)	0,56	—	—
Кондиционирование: Conditioning: пониженной интенсивности reduced-intensity миелоаблативное myeloablative	1,00 1,28 (0,57–2,88)	0,552	—	—
Источник трансплантата: Graft source: стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells костный мозг bone marrow	1,00 0,35 (0,11–1,17)	0,089	—	—
Аутологичная ТГСК в анамнезе: Prior autologous HSCT: нет no да yes	1,00 1,45 (0,20–10,71)	0,717	—	—
Профилактика фторхинолонами: Fluoroquinolone prophylaxis: нет no да yes	1,00 0,64 (0,28–1,47)	0,294	—	—
Колонизация продуцентами БЛРС/карба- пенемаз, ВРЭ: Colonization with ESBL/carbapenemase producers, VRE: нет no да yes	1,00 0,54 (0,24–1,18)	0,122	—	—

Окончание табл. 4

End of table 4

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Вторичная несостоятельность: Secondary graft failure: нет no да yes	1,00 21,70 (7,95–59,24)	<0,0001	1,00 102,13 (28,02–372,29)	<0,0001
Вторичная гипофункция: Secondary poor graft function: нет no да yes	1,00 21,55 (6,27–74,08)	<0,0001	1,00 53,55 (11,67–245,86)	<0,0001
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 4,36 (1,41–13,53) 1,70 (0,38–7,58) 1,69 (0,49–5,76)	0,036	1,00 4,36 (1,23–15,37) 2,24 (0,46–11,49) 1,78 (0,45–7,11)	0,095
Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis: АТГ ATG ПТЦФ PTCy TCRab/CD19-деплеция TCRab/CD19-depletion АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy без профилактики none	1,00 0,57 (0,18–1,80) 0,91 (0,34–2,46) 0,82 (0,29–2,37) —	0,918	— — — — —	— — — — —
Острая РТПХ II–IV степени с поражением кожи: Skin GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 1,93 (0,72–5,21)	0,195	— —	— —
Острая РТПХ II–IV степени с поражением кишечника: Gut GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 12,90 (5,77–28,80)	<0,0001	1,00 18,58 (7,03–49,08)	<0,0001
Острая РТПХ II–IV степени с поражением печени: Liver GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 6,31 (2,10–18,95)	0,001	1,00 2,04 (0,52–8,08)	0,308

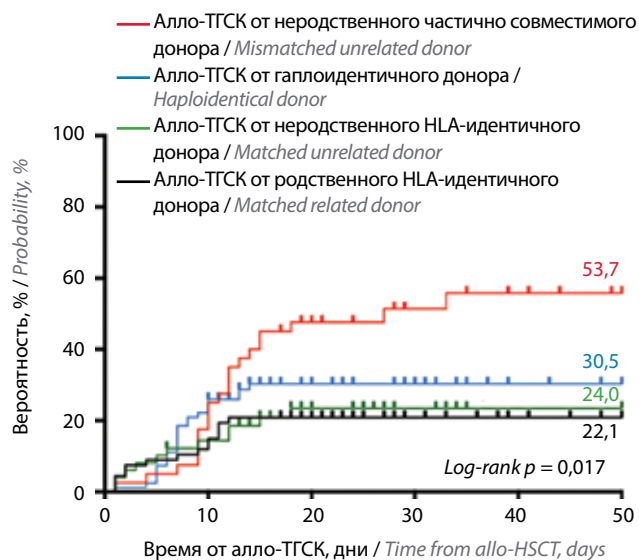


Рис. 2. Вероятность возникновения инфекций кровотока до приживления трансплантата в зависимости от типа донора. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 2. Probability of pre-engraftment bloodstream infections according to donor type. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

была также ниже при возникновении ИК, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами (83,3 %) или продуцентами БЛРС (82,4 %), по сравнению с ИК, вызванными микроорганизмами, чувствительными к карбапенемам и без продукции БЛРС (92,9 %; $p = 0,265$) (рис. 3).

Обсуждение

Несмотря на комплекс противоинфекционных мероприятий, предпринимаемых у пациентов после алло-ТГСК, частота тяжелых инфекционных осложнений, таких как ИК, по-прежнему остается высокой. В настоящем исследовании вероятность возникновения ИК до и после приживления трансплантата составила 31,0 и 11,8 % соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами ряда одноцентровых зарубежных исследований, в которых было продемонстрировано, что до 60 % всех эпизодов ИК после алло-ТГСК возникают в течение первых 30 дней после трансплантации [14], а кумулятивная частота возникновения ИК в фазу до и после приживления трансплантата составляет 39 и 17 % соответственно [5].

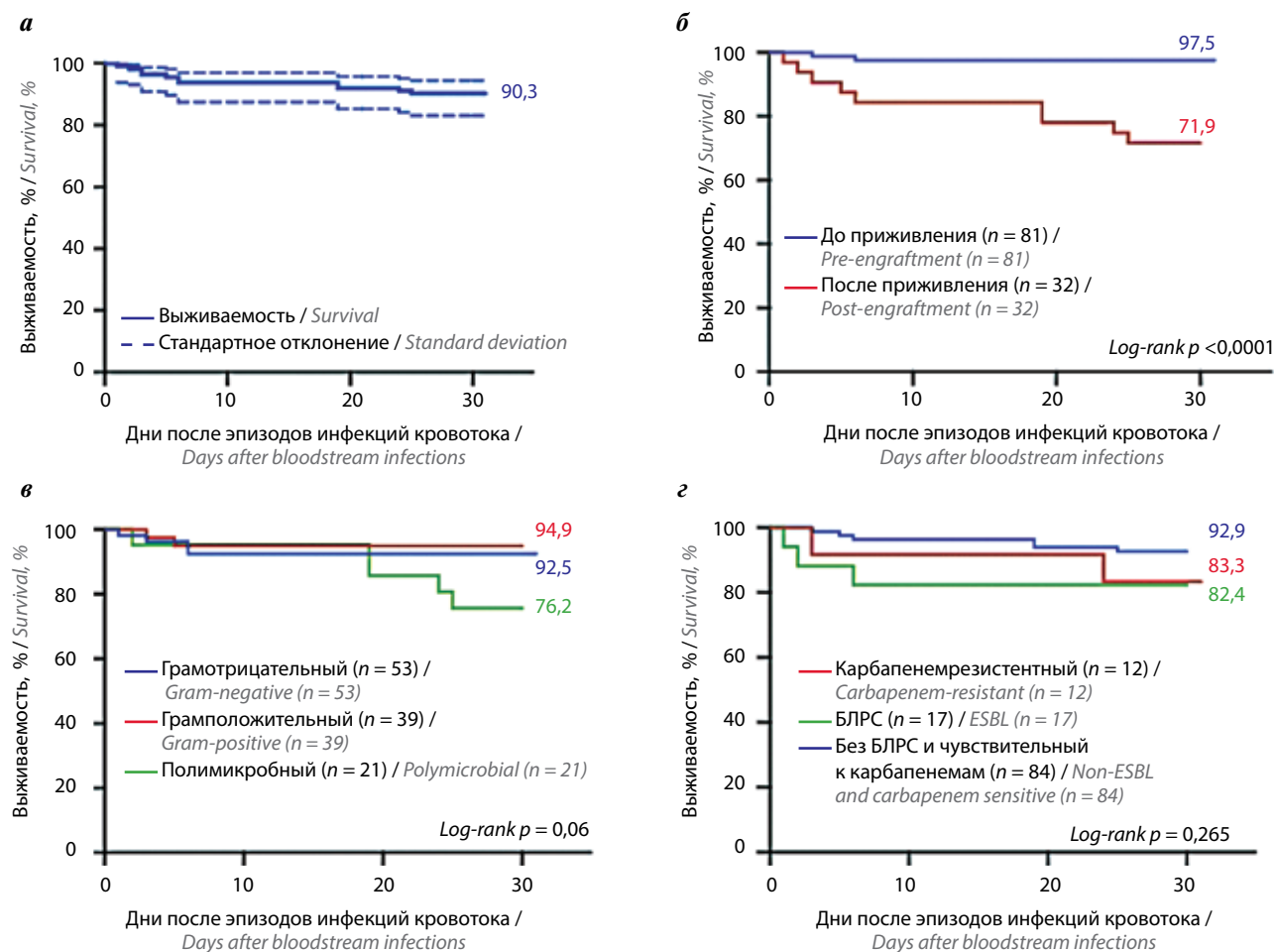


Рис. 3. Общая выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов инфекций кровотока (а), в зависимости от фазы возникновения инфекции кровотока (б), возбудителя (в) и показателей резистентности возбудителя (г). БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра
Fig. 3. 30-day overall survival after each bloodstream infections episode (a), according to immune reconstitution phase (б), according to causative pathogen (в), according to resistance mechanism (г). ESBL – extended spectrum beta-lactamase

Характерной особенностью явилось превалирование грамотрицательных бактерий в этиологической структуре ИК в обе фазы иммунной и гемопоэтической реконституции после алло-ТГСК. Более того, отмечалось значимое увеличение доли грамотрицательных бактерий после приживления трансплантата. При сравнении полученных нами данных с результатами ранее опубликованных работ, оценивающих этиологическую структуру ИК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в России, следует вновь отметить растущую долю грамотрицательных бактерий — возбудителей ИК и высокую частоту резистентных штаммов среди них. В частности, по данным российского многоцентрового исследования, опубликованного в 2007 г. и включившего 640 микроорганизмов, выделенных из гемокультур 478 взрослых и детей с опухолевыми заболеваниями системы крови, в том числе больных после трансплантации, было выявлено лишь некоторое преобладание грамотрицательных бактерий (48 %) над грамположительными (46 %) [15]. В настоящем же исследовании доля грамотрицательных бактерий составила 57,7 % до приживления трансплантата и 70,3 % после приживления. Безусловно, когорта включенных в исследование больных состояла только из взрослых пациентов, которым проводили многочисленные курсы химиотерапии до трансплантации, требующие длительных госпитализаций, что является фактором риска развития инфекций, вызванных полирезистентными штаммами.

Проблема, связанная с увеличением доли резистентных грамотрицательных бактерий, является глобальной. В многоцентровом межконтинентальном исследовании у пациентов после алло-ТГСК частота ИК, вызванных грамотрицательными карбапенемрезистентными бактериями, составила 23,7 %, при этом она была выше в южно- и восточно-европейских странах по сравнению с северо-западным европейским регионом (20,7 % против 4,9 %; $p < 0,0001$) и не различалась у взрослых и детей [16]. Результаты настоящего исследования подтверждают эти данные — доля карбапенемрезистентных штаммов среди грамотрицательных бактерий была 13,6 % (11/134).

Важным результатом настоящего исследования стало выявление нового возможного фактора риска развития ИК до приживления трансплантата — алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров. Подобные трансплантации были сопряжены с более чем двукратным увеличением риска развития ИК. Также отмечалось увеличение медианы времени до возникновения ИК при этих видах трансплантаций. При анализе полученных данных обнаружено, что алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров сопровождалась более высокой частотой первичной несостоятельности трансплантата и более продолжительным периодом нейтропении. Именно эти факторы объясняют отрицательное влияние алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров на вероятность развития ИК до приживления.

Влияние типа донора ранее было продемонстрировано в итальянском исследовании, в котором частота ИК до приживления трансплантата составила 30 %, а среди наиболее значимых факторов риска развития ИК были трансплантации от гаплоидентичных доноров, сопровождавшиеся четырехкратным увеличением риска развития ИК [3]. Ввиду более позднего развития ИК авторы предположили, что основной механизм их возникновения связан с тяжелым мукозитом и диареей, наблюдаемыми у пациентов группы гаплоидентичных трансплантаций, у которых в качестве профилактики РТПХ использовали посттрансплантационный циклофосфамид. Эти данные не нашли подтверждения в нашем исследовании, в котором не обнаружено влияния ни одного из вариантов профилактики РТПХ. Примечателен и тот факт, что около 45 % гаплоидентичных трансплантаций в настоящем исследовании было выполнено с применением технологии *ex vivo* манипулирования трансплантатом (TCRab/CD19-деплеция), которые, как правило, сопровождаются большей частотой инфекционных осложнений, в частности ИК [17–19]. Тем не менее, в отличие от ранее опубликованных работ *ex vivo*, манипулирование трансплантатом как способ профилактики РТПХ не являлось фактором риска развития ИК в данном исследовании, в том числе при подгрупповом анализе данных при трансплантации от гаплоидентичных доноров. Вероятность развития ИК до приживления при использовании TCRab/CD19-деплеции составила 34,0 % (16/47), при применении посттрансплантационного циклофосфамида — 21,7 % (5/23), при комбинации посттрансплантационного циклофосфамида с анти-тимоцитарным глобулином — 33,3 % (4/12) ($p = 0,561$).

После приживления трансплантата наиболее значимыми факторами риска развития ИК являлись острая РТПХ с поражением кишечника, а также вторичная несостоятельность и гипофункция трансплантата. При этом вероятность возникновения ИК, вызванных грамотрицательными бактериями при развитии РТПХ с поражением кишечника, составила 30,3 %, а вероятность возникновения ИК, вызванных грамположительными бактериями, — 6,1 % ($p < 0,0001$). Возникновение вышеуказанных осложнений в посттрансплантационном периоде сопровождается высоким риском развития инфекционных процессов за счет имеющегося иммунодефицита, нейтропении и нарушенных барьеров слизистых оболочек. Полученные данные коррелируют с опубликованными в литературе результатами. В частности, в японском исследовании развитие острой РТПХ с поражением кишечника сопровождалось восьмикратным (ОШ 8,82; 95 % ДИ 3,99–19,5; $p < 0,0001$) увеличением риска развития ИК после приживления трансплантата [6], а в работе Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга основными факторами риска являлись острая РТПХ II–IV степеней, развитие вторичной нейтропении и полиорганной недостаточности [9].

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 %, что сопоставимо с результатами опубликованных исследований, в которых атрибутивная летальность могла достигать 14 % [7]. В настоящем исследовании выживаемость была ниже при возникновении полимикробных ИК и ИК, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами или продуцентами БЛРС. Тем не менее не обнаружено статистически значимых различий между группами, что, вероятно, связано с небольшим количеством анализируемых случаев и применением новых препаратов, активных в отношении карбапенемрезистентных штаммов. Выживаемость в течение 30 дней после ИК, развившихся в фазу после приживления трансплантата, была значимо ниже (71,9 %) по сравнению с эпизодами ИК, возникшими в фазу до приживления (97,5 %). С учетом факторов риска развития ИК после приживления трансплантата, выявленных при анализе, необходимо отметить важность проведения тщательного клинико-лабораторного мониторинга состояния пациентов с развившейся вторичной несостоятельностью и гипофункцией трансплантата в целях сво-

временного назначения адекватной антибактериальной терапии.

Заключение

Частым и серьезным осложнением после алло-ТГСК по-прежнему остаются ИК. В этиологической структуре в обе фазы иммунной реконституции преобладали грамотрицательные бактерии. Наиболее часто ИК возникали в фазу до приживления трансплантата, а дополнительным значимым фактором, обнаруженным в настоящем исследовании, являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров по причине более высокой частоты первичной несостоятельности трансплантата и более продолжительного периода нейтропении по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК. В фазу после приживления трансплантата основными факторами риска были развитие вторичной несостоятельности и гипофункции трансплантата. Несмотря на более низкую частоту возникновения ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления, именно они были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов после алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Busca A., Cavecchia I., Locatelli F. et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2012;14(1):40–8. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x.
- Gudiol C., Garcia-Vidal C., Arnan M. et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):824–30. DOI: 10.1038/bmt.2014.37.
- Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F. et al. Pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(1):109–18. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.024.
- Stoma I., Karpov I., Milanovich N. et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res* 2016;51(2):102–6. DOI: 10.5045/br.2016.51.2.102.
- Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H. et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015;17(1):56–65. DOI: 10.1111/tid.12345.
- Mori Y., Yoshimoto G., Nishida R. et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease is a risk factor for postengraftment bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(11):2302–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.002.
- Dandoy C.E., Ardura M.I., Papanicolaou G.A., Auletta J.J. Bacterial bloodstream infections in the allogeneic hematopoietic cell transplant patient: new considerations for a persistent nemesis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(8):1091–106. DOI: 10.1038/bmt.2017.14.
- Blennow O., Ljungman P., Sparrelid E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis* 2014;16(1):106–14. DOI: 10.1111/tid.12175.
- Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A. et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005;7(1):11–7. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x.
- Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and association with mortality. *J Infect* 2020;81(6):882–94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.002.
- Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. [Program therapy of blood disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.)].
- Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.
- Mikulska M., Del Bono V., Raiola A.M. et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(1):47–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.024.
- Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):11–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al.

- Sepsis in immunocompromised patients: structure and the problem of antibiotic resistance (multicenter study). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.).
16. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646.
 17. Seo S.K., Xiao K., Huang Y.T. et al. Impact of peri-transplant vancomycin and fluoroquinolone administration on rates of bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: a 12-year single institution study. *J Infect* 2014;69(4):341–51. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.004.
 18. Malard F., Labopin M., Cho C. et al. *Ex vivo* and *in vivo* T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission resulted in similar overall survival: on behalf of the ALWP of the EBMT and the MSKCC. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):127. DOI: 10.1186/s13045-018-0668-3.
 19. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M. et al. Improved Early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.

Вклад авторов

М.И. Ахмедов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, финальное одобрение текста рукописи;
Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, В.А. Васильева: получение данных для анализа;
М.Ю. Дроков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
С.М. Куликов: анализ полученных данных;
В.Г. Савченко: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.I. Akhmedov: study design development, data collection, data analysis, article writing;
G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova: study design development, article writing, final article approval;
L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, V.A. Vasil'eva: data collection;
M.Yu. Drokov: data collection, data analysis;
S.M. Kulikov: data analysis;
V.G. Savchenko: study design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-9646-690X>
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>
В.А. Васильева / V.A. Vasil'eva: <https://orcid.org/0000-0003-1739-1063>
М.Ю. Дроков / M.Yu. Drokov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-2363>
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.

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142



Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика?

И.Б. Кононенко¹, А.В. Снеговой², В.Б. Ларионова²

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Инесса Борисовна Кононенко Inessa.Kononenko@mail.ru

Нейтропения — наиболее распространенная гематологическая токсичность химиотерапии. Тяжелая и продолжительная нейтропения может быть причиной задержки лечения и/или редукции дозы цитостатиков. Клинические исследования свидетельствуют о том, что снижение относительной дозоинтенсивности режимов оказывает отрицательное влияние на результаты лечения, особенно при раке молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Скрининг пациентов с высоким риском нейтропии, ограничивающей проведение запланированной химиотерапии, имеет практическое значение. В большинстве клинических исследований указана лишь частота миелотоксичности при каждом режиме химиотерапии, и только в нескольких из них изучены потенциальные риски, связанные с этим осложнением. Принципиальное значение это имеет при высокочувствительных к химиотерапии злокачественных опухолях. Пациенты с такими онкологическими заболеваниями часто получают режимы с более высокой цитостатической нагрузкой. Часто возникающая тяжелая нейтропения в этих случаях и, как следствие, несоблюдение запланированной химиотерапии могут снизить шансы на излечение.

В настоящее время среди онкологов нет единого мнения по поводу стратегии ведения пациентов с клинически значимой нейтропенией. Тема является предметом оживленных дискуссий.

В статье представлены научные работы, клинические исследования, посвященные этой проблеме. Обобщенный анализ существующих данных и практического опыта онкологов позволит разработать подходы к профилактике этого осложнения.

Ключевые слова: нейтропения, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, относительная дозоинтенсивность

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? Онкогематология 2022;17(1):135–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142.

Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required?

I.B. Kononenko¹, A.V. Snegovoy², V.B. Larionova²

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Inessa Borisovna Kononenko Inessa.Kononenko@mail.ru

Neutropenia is the most common hematologic toxicity of chemotherapy. Severe and prolonged neutropenia can cause treatment delay and dose reduction. Clinical studies indicate that reducing the relative dose intensity of regimens harms treatment outcomes, especially in breast, ovarian, and pancreatic cancers. Therefore, screening of patients at high risk of neutropenia that limits planned chemotherapy is of practical importance. Unfortunately, most clinical studies indicate only the incidence of myelotoxicity with each chemotherapy regimen, and only a few have analyzed the potential risks associated with this complication. That is significant importance in highly chemotherapy-sensitive malignancies. Such patients often receive dose intense and dose dens chemotherapy. The risk of severe neutropenia in such patients and failure to adhere to planned chemotherapy may reduce the chances of cure.

Currently, there is no consensus among oncologists on the management strategy for patients with neutropenia limiting chemotherapy. This topic is a worldwide discussion.

The article presents scientific evidence and clinical studies dedicated to this problem. A general analysis of clinical data and experience of oncologists will allow the medical community to develop approaches to prevent this complication.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, relative dose intensity

For citation: Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Larionova V.B. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):135–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142.

Нейтропения — одно из наиболее частых осложнений химиотерапии. Само по себе снижение количества нейтрофилов протекает бессимптомно, однако продолжительная (более 10 дней) и тяжелая нейтропения может быть причиной нарушения механизмов иммунной защиты и развития инфекционного осложнения. Тяжесть нейтропении, индуцированной химиотерапией, возрастает по мере снижения абсолютного количества нейтрофилов [1]. Наибольший риск развития инфекционного осложнения возникает при абсолютном количестве нейтрофилов крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($<500/\text{мкл}$). Повышение температуры тела выше $38,0^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и более при абсолютном количестве нейтрофилов крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($<500/\text{мкл}$) — сигнальный симптомокомплекс инфекции, который обозначают термином «фебрильная нейтропения» (ФН) [2].

По данным рандомизированных контролируемых исследований, ФН наблюдают у 20 % пациентов с солидными опухолями и в половине случаев ее регистрируют во время первого цикла химиотерапии. Следует отметить, что в реальной клинической практике ФН встречается гораздо чаще [3]. При возникновении ФН необходимы проведение ряда диагностических процедур и незамедлительное назначение антибактериальной терапии. Анализ данных литературы показывает, что летальность достигает 11 %. Основной причиной смерти является сепсис. Благоприятный исход при сепсисе зависит не только от своевременно начатой адекватной антибактериальной терапии, но и от индивидуальных особенностей пациента и статуса основного заболевания [1, 4–7].

Необходимо отметить, что внедрение в клиническую практику высокоэффективных антибиотиков, а особенно профилактики ФН гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) позволило снизить процент летальных исходов, связанных с осложнениями нейтропении. Показания к проведению профилактики ФН определяют в соответствии с оценкой риска развития этого осложнения.

В зависимости от интенсивности режима химиотерапии классифицируют 3 группы риска развития ФН: высокий ($>20\%$), промежуточный ($10\text{--}20\%$) и низкий ($<10\%$) [3, 8–10]. Клинические руководства и консенсусы разных регионов мира рекомендуют проводить первичную профилактику препаратами Г-КСФ при режимах химиотерапии с высоким риском развития ФН. В случае промежуточного риска первичная профилактика рекомендована при наличии следующих индивидуальных и клинических факторов риска у пациента:

- пожилой возраст (≥ 65 лет);
- статус по шкале ECOG ≥ 2 ;

- предшествующий эпизод ФН;
- женский пол;
- предшествующая химиотерапия или лучевая терапия;
- лабораторные факторы риска:
 - анемия,
 - абсолютное количество нейтрофилов до лечения $<1500/\text{мкл}$,
 - уровень сывороточного альбумина $\leq 3,5$ г/дл,
 - повышение уровней печеночных трансаминаз;
- низкий нутритивный статус и/или низкая масса тела;
- кардиоваскулярное заболевание;
- почечная недостаточность;
- предшествующая инфекция;
- другие сопутствующие заболевания (≥ 1).

Благодаря вышеописанным лечебным и профилактическим мерам удалось существенно снизить частоту фатальных исходов, связанных с нейтропенией. Однако по-прежнему существует проблема несоблюдения терапевтического плана лечения. ФН, а также продолжительная и/или тяжелая нейтропения приводят к задержке цикла химиотерапии и/или снижению дозы препарата. В результате часть пациентов получают химиотерапию с низкой интенсивностью дозы, что становится потенциальной причиной неудач в лечении. Это имеет особое значение в случае высокой чувствительности злокачественной опухоли к химиотерапии и вероятности излечения [11]. Клинические данные свидетельствуют о том, что важно придерживаться интервалов между введениями и рекомендованных доз препаратов, так как существует прямая взаимосвязь между дозовой нагрузкой и результатами лечения [7, 12–18].

Для описания задержки химиотерапии и/или редукции дозы препарата обычно используют порог относительной дозоинтенсивности (ОДИ). ОДИ — отношение интенсивности полученной дозы (доза на единицу площади поверхности тела в единицу времени ($\text{мг}/\text{м}^2$ в неделю)) к стандартной или запланированной интенсивности дозы для режима химиотерапии [19, 20]. ОДИ химиотерапии ниже 85 % (или ниже 80 % в некоторых исследованиях) считается клинически значимым. В то же время сохранение ОДИ ассоциируется с лучшими показателями выживаемости как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в ретроспективных наблюдательных обзорах, особенно при распространенном раке яичников и раке молочной железы (РМЖ) [20–24]. Впервые такие результаты были представлены G. Bonadonna и соавт. в исследовании, посвященном адъювантной химиотерапии РМЖ. Полученные данные позволили сделать вывод о том,

что ОДИ менее 80–85 % от запланированной значительно ухудшает показатели выживаемости [25].

L.J. Navrilesky и соавт. в 2015 г. представили обзор опубликованных работ, посвященных оценке влияния ОДИ на выживаемость. В исследованиях пациенты с метастатическим раком легкого, яичников и РМЖ получали различные режимы химиотерапии в период с января 2000 г. по апрель 2013 г. Авторы сделали вывод о том, что сохранение ОДИ на уровне ≥ 85 % благоприятно сказывается на показателях выживаемости [19]. В журнале *The Oncologist* (2021) представлен метаанализ, включивший публикации с 2013 по 2020 г. Авторы оценили влияние ОДИ неадъювантных карбоплатин-содержащих режимов, а также режимов FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX на выживаемость пациентов. Аналогично предыдущим научным обзорам данный метаанализ продемонстрировал более высокую общую выживаемость при уровне ОДИ не менее 80 % или ≥ 85 %.

В последние годы вопрос значимости сохранения ОДИ у пациентов с солидными опухолями оказался в фокусе исследовательского внимания. Объясняется это тем, что интенсифицированные режимы (дозоинтенсивные или дозоуплотненные) стали стандартом лечения при различных солидных опухолях. В многочисленных исследованиях доказано, что при раннем РМЖ, раке желудка, поджелудочной железы и колоректальном раке уплотнение дозовой нагрузки за счет сокращения интервала между курсами до 2 нед достоверно увеличивает общую выживаемость [4, 26–29]. Концепция основана на том, что для достижения эффективности и преодоления резистентности разумнее уменьшить интервал между циклами химиотерапии, сократив время роста опухоли и развития лекарственной устойчивости, чем увеличивать дозу, что является, как было показано, малоэффективным подходом [30].

Несмотря на то что у большинства пациентов, получающих химиотерапию, существует риск развития нейтропении, не у всех это осложнение клинически значимо с точки зрения негативного влияния на соблюдение химиотерапевтического плана, а соответственно, на результаты лечения. Таким образом, скрининг пациентов с высоким риском нейтропении и ее осложнений, ограничивающих проведение запланированной химиотерапии, имеет принципиальное практическое значение.

Существует ряд работ, касающихся изучения риска нейтропении при использовании некоторых режимов химиотерапии. Однако сопоставление полученных результатов остается сложной задачей. Было показано, что продолжительная и тяжелая нейтропения чаще встречается у пациентов пожилого возраста с наличием серьезных сопутствующих заболеваний, худшим функциональным и нутритивным статусом. Например, у онкологических пациентов с сахарным диабетом вероятность развития тяжелой и продолжительной нейтропении на 32 % выше, чем у пациентов без этого заболевания [31].

В исследовании Y. Hirasawa и соавт. было установлено, что возраст и исходный уровень абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы могут быть независимыми предикторами тяжелой нейтропении, индуцированной доцетакселом [32]. Также клинически значимая нейтропения ассоциируется с определенными схемами, предыдущими циклами химиотерапии, диссеминированным заболеванием и комбинированными режимами [33, 34]. В ретроспективном исследовании по изучению токсичности препаратов ФН отмечалась у 18 % пациенток с РМЖ при проведении монотерапии паклитакселом, а при комбинированных режимах, таких как FOLFOX и карбоплатин + паклитаксел, осложнение возникло у 23 % пациентов с колоректальным раком и немелкоклеточным раком легкого [35].

В то же время научных работ, всесторонне изучающих риск, связанный с клинически значимой нейтропенией, практически нет. Оценка факторов риска нейтропении, обусловленной цитостатическим агентом, проведена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Анализ базы данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) опубликован в 2021 г. в журнале *Pharmaceuticals*. FAERS — компьютеризированная информационная база данных, разработанная для поддержки программы постмаркетингового надзора за безопасностью всех одобренных FDA лекарственных и терапевтических биологических продуктов. FDA использует FAERS для отслеживания новых побочных эффектов лекарственных препаратов [36, 37]. В базе данных содержалась информация о 35 393 413 зарегистрированных случаях нежелательных явлений, 121 722 из которых были связаны с нейтропенией. Анализ данных включил 9 131 876 случаев, которые имели сочетание следующих критериев: нейтропения, генерическое название препарата, возраст, пол, масса тела пациента. Унивариантный анализ показал, что возраст ≥ 65 лет, женский пол и химиотерапия являются наиболее частыми факторами, вызывающими клинически значимую нейтропению. Кластерный и компонентный анализы продемонстрировали, что цитотоксические препараты, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты платины и алкалоиды растительного происхождения, связаны с инфекцией после нейтропении. На основании комплексного анализа сопоставления риска клинически значимой нейтропении, снижения ОДИ с подробными характеристиками пациентов, получавших химиотерапию, авторы акцентировали внимание на более тщательном мониторинге пациентов пожилого возраста, с недостаточной массой тела и с химиотерапией алкилирующими препаратами, антиметаболитами, противоопухолевыми антибиотиками, препаратами платины и алкалоидами растительного происхождения.

На сегодняшний день существуют работы, посвященные изучению роли биологических маркеров, коррелирующих с клинически значимой нейтропенией. В исследовании SUCCESSA отмечено, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *HMMR* (hyaluronan mediated motility receptor) являются предикторами тяжелой нейтропении у пациенток с РМЖ, получающих режим FEC [38]. Системный обзор и метаанализ (2016) обнаружили связь полиморфизмов гена *SLCO1B1* 521T>C или 1118G>A с 2–4-кратным увеличением риска нейтропении у пациентов восточноазиатского происхождения, получающих иринотекан [39]. По результатам другого исследования предикторами продолжительной нейтропении, индуцированной иринотеканом, были полиморфизмы генов *UGT1A1**93 и *SLCO1B1**1b [40]. Биологические предикторы нейтропении изучали итальянские ученые в рандомизированном исследовании TOSCA. Выявлены различные варианты полиморфизма гена *DPYD* (*6rs1801160 и *2Ar3918290), значимо коррелирующие с временем наступления нейтропении на фоне адъювантных режимов FOLFOX4 или XELOX у пациентов с колоректальным раком [41]. Н. Green и соавт. отмечали значимость полиморфизма генов rs1453542 в OR4D6 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого для прогнозирования риска тяжелой нейтропении, индуцированной режимом гемцитабин + карбоплатин [42]. Представленные результаты исследований и дальнейший поиск биологических маркеров, предсказывающих развитие тяжелой и продолжительной нейтропении, могут быть существенным вкладом в общую стратегию индивидуализированного подхода к профилактике нейтропении при проведении интенсифицированных режимов миелотоксической химиотерапии.

Вопрос персонализации профилактики нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии, привлек внимание и российских онкологов. В феврале 2020 г. было инициировано российское многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование DEFENDOR (NCT04811443) «Оценка эффективности и безопасности препарата экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим) у пациентов с солидными опухолями» [43]. Предполагается участие до 1000 пациентов из 109 онкологических центров. Первичная задача исследования — оценка ОДИ различных режимов химиотерапии, в том числе с высокой цитостатической нагрузкой (дозоинтенсивные/дозоуплотненные режимы). В исследовании DEFENDOR запланировано изучение в российской популяции частоты ФН и нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии. Результаты будут классифицированы в зависимости от нозологии и режима химиотерапии. Дополнительно предусмотрен анализ взаимосвязи между индивидуальными факторами риска, развитием тяжелой нейтропении, ОДИ и эффективностью профилактики эмпагфилграстимом.

Для достижения поставленной цели пациенты разделены на 3 экспериментальные группы в зависимости от химиотерапии:

- с высоким риском развития ФН (>20 %);
- с промежуточным риском развития ФН (10–20 %);
- с высоким риском дозолимитирующей нейтропении.

При этом оценка высокого риска дозолимитирующей нейтропении проводится врачами на основании клинического опыта. В перспективе сравнение эффективности эмпагфилграстима в экспериментальной группе с данными исторического контроля.

Исследование имеет большое практическое значение, поскольку будут представлены российские данные, отражающие реальную статистику. С учетом выявленных клинических рисков также ожидается, что результаты позволят разработать индивидуализированные подходы к профилактике нейтропении, лимитирующей проведение химиотерапии. Дополнительно предусмотрена оценка эффективности и безопасности пролонгированного Г-КСФ эмпагфилграстима при заданных в исследовании критериях. Несмотря на то что сравнительная эффективность и безопасность препаратов из группы Г-КСФ изучены во многих исследованиях, вопрос выбора по-прежнему остается открытым. В 2021 г. в медицинском журнале BMC Cancer опубликован обзор литературы, включивший 2258 исследований за период с 1 января 2002 г. по 30 июня 2019 г. [44]. Критериям заданной цели соответствовали только 13 из них: 8 ретроспективных когортных [45–51], 3 рандомизированных клинических [52–55], 1 проспективное когортное [56] и еще 1 исследование I фазы с эскалацией дозы [57]. Различные препараты и формы введения Г-КСФ сравнивали между собой. В основном сравнивали препараты короткого действия с пролонгированными. В некоторых контрольных группах профилактика препаратами Г-КСФ не проводилась. В таблице представлены группы сравнения.

В 10 исследованиях интервал между циклами химиотерапии составлял 11–14 дней [46–49, 52–57], в 3 исследованиях был 3-недельный интервал [45, 50, 51]. Пациенты с различными злокачественными опухолями (РМЖ, лимфома, рак толстой кишки, прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, пищевода, тонкой кишки) получали режимы химиотерапии с высоким или промежуточным риском ФН:

- CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб и CHOP);
- FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан), FOIL (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан);
- гемцитабин + доцетаксел с эскалацией доз;
- AC (доксорубин, циклофосфамид);
- hyper-CVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон).

Группы сравнения
Comparison groups

Группы сравнения Comparison groups	Число исследований Number of studies	Источник References
Филграстим vs пэгфилграстим Filgrastim vs pegfilgrastim	6	[47, 49, 52, 55–57]
Плацебо vs пэгфилграстим Placebo vs pegfilgrastim	2	[53, 54]
Филграстим vs пэгфилграстим Без профилактики гранулоцитарными колониестимулирующими факторами vs пэгфилграстим Filgrastim vs pegfilgrastim Without granulocyte colony-stimulating factors prophylaxis vs pegfilgrastim	1	[46]
Липегфилграстим vs пэгфилграстим Lipegfilgrastim vs pegfilgrastim	1	[48]

В большинстве исследований, включенных в научный обзор, частота ФН на фоне пролонгированных Г-КСФ была ниже по сравнению с таковой при профилактике филграстимом, особенно при проведении 2-недельных режимов химиотерапии. Также частота клинически значимой нейтропении при проведении 2-недельных режимов химиотерапии оказалась достоверно ниже при использовании пролонгированных Г-КСФ по сравнению с филграстимом, что подтверждено статистически значимой разницей [58]. Авторы отметили, что эти данные могут быть использованы как дополнительная информация в поддержку существующим клиническим рекомендациям по использованию Г-КСФ для профилактики ФН у пациентов, получающих 2-недельные режимы химиотерапии высокого или промежуточного риска. Профиль безопасности в группах сравнения не различался. Эффективность, удобная форма введения, снижение нагрузки на медицинский персонал и улучшение приверженности пациентов лечению повышают потребность в расширении портфеля пролонгированных Г-КСФ.

Появление в 2015 г. в арсенале онкологов и онкогематологов российского оригинального пегилированного Г-КСФ — эмпэгфилграстима (экстимия®) позволило улучшить качество профилактики ФН. Результаты регистрационного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы продемонстрировали эффективность (снижение частоты нейтропении III–IV степени, ФН, сокращение числа госпитализаций) и благоприятный профиль переносимости препарата. Однократное введение эмпэгфилграстима через 24–72 ч после химиотерапии обеспечивает безопасность на весь межцикловый период. В настоящее время накоплен большой практический

опыт применения препарата экстимия® как у пациентов с солидными опухолями, так и у онкогематологических больных [59].

В заключение хотелось бы представить результаты онкологического форума «Возможности поддерживающей терапии в солидной онкологии: взгляд на нейтропению». Форум проходил в формате онлайн в феврале 2021 г. В ходе мероприятия онкологи рассмотрели практические вопросы профилактики ФН и обменялись опытом применения препаратов из группы Г-КСФ. К участию в работе форума были привлечены онкологи из Центрального, Северо-Западного, Южного, Дальневосточного федеральных округов, Республики Татарстан, Республики Крым, Москвы и Санкт-Петербурга. Врачи обсудили вопросы низкой приверженности клиническим рекомендациям по первичной профилактике ФН. Одной из проблем является отсутствие возможности выполнения пациентом ежедневных инъекций филграстима по месту жительства. Также онкологи отметили, что до сих пор нет четкого понимания оптимальной продолжительности введения Г-КСФ с коротким периодом действия. Практически все участники форума признали, что при возможности выбора препарата, особенно в случаях продолжительного противоопухолевого лечения или прогнозируемого эффекта, они бы предпочли пролонгированную форму Г-КСФ. Основными аргументами были эффективность, комфортная форма введения, лучшая приверженность лечению, отсутствие необходимости контроля общего анализа крови в интервале между циклами и сокращение визитов пациента в клинику. Особое внимание участники онкологического форума уделили нейтропении, ограничивающей проведение запланированной химиотерапии. Онкологи высказали мнение о том, что выявление факторов риска клинически значимой нейтропении позволит осуществлять тщательный мониторинг и, возможно, профилактику этого осложнения у некоторых групп пациентов.

Несмотря на развитие и внедрение в практику таргетной и иммунотерапии, число пациентов, нуждающихся в химиотерапии, значительно не уменьшилось. Известно, что существует явная нехватка новых и более эффективных режимов химиотерапии для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Концепция интенсификации доз и схем введения с использованием тех же цитостатиков при одновременном снижении миелотоксичности является убедительной для расширения доступности дозоплотненных режимов в рутинной практике.

Обобщение научных и практических взглядов на проблему нейтропении, ограничивающей запланированную химиотерапию, приобретает в последние годы еще большую значимость не только с клинической, но и с экономической точки зрения.

Ожидается, что дальнейшие исследования внесут значительный вклад в изучение взаимосвязи

клинически значимой нейтропении, ОДИ, профилактики препаратами Г-КСФ и выживаемости пациентов. Кроме того, научно обоснованные данные, возможно,

позволят разработать алгоритмы индивидуализированного подхода к профилактике этого гематологического осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
2. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
3. Rapoport B.L., Aapro M., Paesmans M. et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer* 2018;18(1):917. DOI: 10.1186/s12885-018-4838-z.
4. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(Suppl 1):S11–4. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2.
5. Lyman G.H., Morrison V.A., Dale D.C. et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(12):2069–76. DOI: 10.1080/1042819031000119262.
6. Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S. et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103(9):1916–24. DOI: 10.1002/cncr.20983.
7. Kuderer N.M., Dale D., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847.
8. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
9. Lyman G.H., Poniewierski M.S. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC study group. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(12):1543–50. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7038.
10. Kosaka Y., Rai Y., Masuda N. et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(4):1137–43. DOI: 10.1007/s00520-014-2597-1.
11. Chu E., DeVita V.T. Jr. Principles of cancer management. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Eds.: V.T. Jr DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
12. Bosly A., Bron D., van Hoof A. et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008;87(4):277–83. DOI: 10.1007/s00277-007-0399-y.
13. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479–84. DOI: 10.1007/s10549-008-0018-1.
14. Radosavljevic D., Golubicic I., Gavrilovic D. et al. Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? *J BUON* 2009;14(2):203–9.
15. Sarosy G.A., Hussain M.M., Seiden M.V. et al. Ten-year follow-up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor-prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2010;116(6):1476–84. DOI: 10.1002/cncr.24861.
16. Wildiers H., Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77(3):221–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.002.
17. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4524–31. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.002.
18. Wang L., Baser O., Kutikova L. et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3131–40. DOI: 10.1007/s00520-015-2686-9.
19. Havrilesky L.J., Reiner M., Morrow P.K. et al. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):203–10. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.006.
20. Denduluri N., Patt D.A., Wang Y. et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(11):1383–93. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0166.
21. Denduluri N., Lyman G.H., Wang Y. et al. Chemotherapy dose intensity and overall survival among patients with advanced breast or ovarian cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):380–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.02.003.
22. Loibl S., Skacel T., Nekljudova V. et al. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer – a pooled analysis. *BMC Cancer* 2011;11:131. DOI: 10.1186/1471-2407-11-131.
23. Hanna R.K., Poniewierski M.S., Laskey R.A. et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):74–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.017.
24. Ben-David Y., Rosen B., Franssen E. et al. Meta-analysis comparing cisplatin total dose intensity and survival. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):93–101. DOI: 10.1006/gy.1995.1273.
25. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
26. Pettengell R., Schwenkgenks M., Leonard R. et al. Neutropenia occurrence

- and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008;16(11):1299–309. DOI: 10.1007/s00520-008-0430-4.
27. Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008;87(5):429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2.
 28. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 2000;17(4):1–35.
 29. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330(18):1253–9. DOI: 10.1056/NEJM199405053301801.
 30. Norton L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(4 Suppl 10):S10–3–10.
 31. Alenzi E.O., Kelley G.A. The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: a systematic review with metaanalysis. *J Diabetes Complications* 2017;31(1):267–72. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.006.
 32. Hirasawa Y., Nakashima J., Sugihara T. et al. Development of a nomogram for predicting severe neutropenia associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):176–81. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.05.012.
 33. Ba Y., Shi Y., Jiang W. et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med* 2020;17(4):896–909. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069.
 34. Kalinka-Wärzocha E., Plazas J.G., Mineur L. et al. Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(2):360–7. DOI: 10.1007/s10120-014-0375-x.
 35. Weycker D., Li X., Edelsberg J. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015;11(1):47–54. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492.
 36. Goldman S.A. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther* 1998;20(Suppl C):40–4. DOI: 10.1016/s0149-2918(98)80007-6.
 37. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Latest quarterly data files. Available at: <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html> (accessed date 09.09.2021).
 38. Bidadi B., Liu D., Kalari K.R. et al. Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. *Front Pharmacol* 2018;9:158. DOI: 10.3389/fphar.2018.00158.
 39. Zair Z.M., Singer D.R. Influx transporter variants as predictors of cancer chemotherapy-induced toxicity: systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2016;17(10):1189–205. DOI: 10.2217/pgs-2015-0005.
 40. Crona D.J., Ramirez J., Qiao W. et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study. *Pharmacogenomics J* 2016;16(1):54–9. DOI: 10.1038/tpj.2015.23.
 41. Ruzzo A., Graziano F., Galli F. et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer* 2017;117(9):1269–77. DOI: 10.1038/bjc.2017.289.
 42. Green H., Hasmats J., Kupersmidt I. et al. Using whole-exome sequencing to identify genetic markers for carboplatin and gemcitabine-induced toxicities. *Clin Cancer Res* 2016;22(2):366–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0964.
 43. DEFENDOR: A multicenter prospective observational post-registration study of extimia (INN: empegfilgrastim) to evaluate efficacy and safety in patients with solid tumors (DEFENDOR). 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811443> (access date 09.09.2021).
 44. Mahtani R., Crawford J., Flannery S.M. et al. Prophylactic pegfilgrastim to prevent febrile neutropenia among patients receiving biweekly (Q2W) chemotherapy regimens: a systematic review of efficacy, effectiveness and safety. *BMC Cancer* 2021;21(1):621. DOI: 10.1186/s12885-021-08258-w.
 45. Balducci L., Mo M., Abella E., Saven A. Retrospective analysis of relative dose intensity in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving CHOP-based chemotherapy and pegfilgrastim. *Am J Clin Oncol* 2014;37(6):603–10. DOI: 10.1097/COC.0000000000000141.
 46. Donkor K.N., Selim J.H., Waworuntu A., Lewis K. Safety and efficacy of pegfilgrastim when given less than 14 days before the next chemotherapy cycle: review of every 14-day chemotherapy regimen containing 5-FU continuous infusion. *Ann Pharmacother* 2017;51(10):840–7. DOI: 10.1177/1060028017714554.
 47. Kourlaba G., Dimopoulos M.A., Pectasides D. et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(7):2045–51. DOI: 10.1007/s00520-014-2555-y.
 48. Kurbacher C.M., Kurbacher A.T., Monreal K. et al. Primary prophylaxis of febrile neutropenia in female patients receiving dose-dense biweekly chemotherapy in the clinical routine: long-acting granulocyte colony-stimulating factors are safe and effective. In: *Oncology Research and Treatment Conference: 32th Deutscher Krebskongress, DKK 2016 Berlin, Germany* Conference Publication: (varpagings) 2016;39(Suppl 1):152.
 49. Lane S.W., Crawford J., Kenealy M. et al. Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (hyper-CVAD) for lymphoid malignancy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(9):1813–7. DOI: 10.1080/10428190600632832.
 50. Lugtenburg P., Silvestre A.S., Rossi F.G. et al. Impact of age group on febrile neutropenia risk assessment and management in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(5):297–305. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.004.
 51. Ng J.H., Ang X.Y., Tan S.H. et al. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving pegfilgrastim. *Acta Haematol* 2011;125(3):107–14. DOI: 10.1159/000321545.
 52. Bozzoli V., Tisi M.C., Maiolo E. et al. Four doses of unpegylated *versus* one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2015;169(6):787–94. DOI: 10.1111/bjh.13358.
 53. Hecht J.R., Pillai M., Gollard R. et al. A randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9(2):95–101. DOI: 10.3816/CCC.2010.n.013.
 54. Pinter T., Klippel Z., Cesas A. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pegfilgrastim in patients receiving first-line FOLFOX/bevacizumab or FOLFIRI/bevacizumab for locally advanced or metastatic colorectal cancer: final results of the pegfilgrastim and anti-VEGF evaluation study (PAVES). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):103–14.e103. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.08.008.
 55. Skarlos D.V., Timotheadou E., Galani E. et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2009;77(2):107–12. DOI: 10.1159/000229504.

56. Hendler D., Rizel S., Yerushalmi R. et al. Different schedules of granulocyte growth factor support for patients with breast cancer receiving adjuvant dose-dense chemotherapy: a prospective nonrandomized study. *Am J Clin Oncol* 2011;34(6):619–24. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181f94716.
57. Dragnev K.H., Hardin S.B., Pipas J.M. et al. A dose escalation trial of biweekly docetaxel and gemcitabine with filgrastim or pegfilgrastim for the treatment of patients with advanced solid tumors. *Chemotherapy* 2010;56(2):135–41. DOI: 10.1159/000313526.
58. Munshi H.G., Montgomery R.B. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med* 2000;172(4):248–52. DOI: 10.1136/ewj.172.4.248.
59. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Не-чаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология* 2015;17(2):45–52. [Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase iii study in patients with diagnosis “breast cancer” receiving myelosuppressive chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2015;17(2):45–52. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи;
 А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи;
 В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна статьи, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

I.B. Kononenko: review of publications and their interpretation, article writing;
 A.V. Snegovoy: concept and design of the article, review of publications and their interpretation, article writing;
 V.B. Larionova: concept and design of the article, article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
 А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
 В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

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.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки графов должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.