



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXI №2 2025

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XXI № 2 2025

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2025

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;

А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;

Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

И. С. Мартынкевич, доктор биологических наук, Санкт-Петербург;

Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);

Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;

Н. Н. Силина, кандидат медицинских наук, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)

В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;

И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;

А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Е. Н. Паровичникова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук А. А. Жернякова,

тел. +7 921 343-01-05, почта: nasta2045@yandex.ru

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303), почта: tatyana-glazanova@yandex.ru

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *М. В. Келер*

Компьютерная верстка *М. В. Келер*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 15.05.2025 г. Дата выхода 15.05.2025 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ № 185.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Бессмельцев С.С.</i> ПЕРВИЧНЫЙ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ.....	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<i>Гавровская С.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н., Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В.</i> АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДБОРА ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕЛЬНОСТЬЮ.....	28
---	----

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

<i>Мерабишвили В.М., Кулева С.А., Беляев А.М., Хабарова Р.И., Филатова Л.В.</i> СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЛИМФОМЫ. БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, КАЧЕСТВО УЧЕТА И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ (КЛИНИКО-ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 1.....	33
--	----

<i>Романенко Н.А.</i> ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 1.....	47
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Сафуанова Г.Ш., Акобилов Ш.К., Латыпова А.А., Царева Е.Г., Роженькова Т.Ю., Валиахметова Ч.Х.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА, ДЕБЮТИРОВАВШИЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ	60
--	----

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

<i>Bessmeltsev S.S.</i> PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA.....	4
--	---

ORIGINAL ARTICLES

<i>Gavrovskaya S.V., Krobinec I.I., Bodrova N.N., Bessmeltsev S.S., Sidorkevich S.V.</i> ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF SELECTING PLATELET DONORS FOR PATIENTS WITH REFRACTORINESS.....	28
---	----

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

<i>Merabishvili V.M., Kulyova S.A., Belyaev A. M., Khabarova R.I., Filatova L.V.</i> THE STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: LYMPHOMAS. HODGKIN'S LYMPHOMA (C81). PREVALENCE AND SURVIVAL OF PATIENTS (CLINICAL AND POPULATION STUDY) (LECTURE) PART 1.....	33
--	----

<i>Romanenko N.A.</i> DIAGNOSIS AND THERAPY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS (LECTURE) PART 1.....	47
--	----

CASE STUDY

<i>Safuanova G.Sh., Akobirov Sh.K., Latypova A.A., Tsareva E.G., Rozhenkova T.Yu., Valiakhmetova Ch.Kh.</i> CLINICAL CASE OF WALDENSTROEM'S MACROGLOBULINEMIA, WITH HEMOLYTIC ANEMIA DEBUT	60
--	----

Бессмельцев С.С.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПЕРВИЧНЫЙ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Резюме. Первичный плазмноклеточный лейкоз (ППКЛ) является наиболее агрессивным заболеванием среди плазмноклеточных злокачественных новообразований. Исследования показали, что пациенты с ППКЛ, получающие комбинацию новых препаратов, но не являющиеся кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, имеют медиану выживаемости до 2 лет, увеличенную до 3 лет и более в случае выполнения трансплантации. Эти результаты остаются неудовлетворительными, особенно по сравнению с результатами, полученными при множественной миеломе.

В статье представлен расширенный обзор текущих биологических, клинических, прогностических и терапевтических аспектов ППКЛ, включая текущие и близкие к началу клинические испытания. Кроме того, представлены обновленные рекомендации по ведению ППКЛ и практические рекоменда-

ции в контексте современных знаний об этом заболевании, а также рассматриваются возможные будущие перспективы улучшения исхода лечения этих пациентов.

Первичный плазмноклеточный лейкоз по-прежнему остается заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на это, в последнее время был достигнут значительный прогресс. Группа экспертов Европейской сети по борьбе с миеломой решительно поддерживает текущие и запланированные клинические испытания, а также исследования, основанные на новых технологиях, стратегиях и вариантах лечения, которые могут стать прорывами.

Ключевые слова: Европейская сеть по борьбе с миеломой; рекомендации; множественная миелома высокого риска; практические рекомендации; первичный плазмноклеточный лейкоз.

Bessmeltsev S.S.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency".

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA

Abstract. Primary plasma cell leukemia (PPCL) is the most aggressive disorder among plasma cell malignancies, with new diagnostic criteria recently established by the International Myeloma Working Group. Studies have shown that PPCL patients receiving a combination of novel agents, but not eligible for transplantation, may have a median survival up to 2 years, extended to 3 years or more in those undergoing transplant procedures. These findings remain unsatisfactory, particularly if compared to progresses obtained in multiple myeloma.

An extended overview of current biological, clinical, prognostic and therapeutic aspects of PPCL, including ongoing and close to start clinical trials, is presented. Furthermore, updated guidelines for the management

of PPCL and practical recommendations are provided, in the context of current knowledge about this disease, also looking at possible future perspectives to ameliorate the outcome of these patients.

Primary plasma cell leukemia still remains an unmet clinical need. Notwithstanding, some not negligible progresses has been recently achieved. The EMN panel strongly support ongoing and planned clinical trials, as well as biological studies based on novel technologies, strategies and treatment options that could represent breakthroughs we have been waiting for too long.

Keywords: A European Myeloma Network; guidelines; high-risk multiple myeloma; practical recommendations; primary plasma cell leukemia.

Введение. Плазмноклеточный лейкоз (ПКЛ) — редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся злокачественной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге и сопутствующим поражением периферической крови. Согласно классификации опухолей гематологической и лимфоидной тканей ВОЗ 5-го пересмотра плазмноклеточ-

ный лейкоз рассматривается в качестве одного из клинических вариантов множественной миеломы. Однако в международной классификации болезней 10 и 11 пересмотров плазмноклеточный лейкоз выделен в отдельную нозологическую единицу.

Плазмноклеточный лейкоз составляет 2-5% среди всех плазмноклеточных неоплазий. Различают 2

формы ПКЛ: в 60% случаев это происходит *de novo* при отсутствии предыдущей истории множественной миеломы (ММ), а в 40% – проявляется как вторичная лейкоемическая фаза ранее существовавшей ММ. Первичный плазмноклеточный лейкоз (ППКЛ) составляет 1,3-3,4% всех дискразий плазматических клеток. Нет официальных исследований его заболеваемости среди населения в целом. При расчете ежегодной заболеваемости ММ как 4,3 новых случая на 100 000 жителей в год, возможная экстраполяция дает оценку 0,5-1,5 новых случаев на миллион человек в год [1-4].

Первоначально описанный Gluzinski и Reichstein в 1906 году [5], первичный плазмноклеточный лейкоз является наиболее агрессивным заболеванием среди плазмноклеточных новообразований, и характеризуется внутренней нестабильностью генома, высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, частыми экстрамедуллярными плазмодитомами [6-9]. Первичный плазмноклеточный лейкоз является редким заболеванием и связан с худшим прогнозом, чем ММ. Медиана выживаемости, согласно одному из крупных эпидемиологических исследований, составила всего 4 месяца [10]. Однако при применении новых лекарственных препаратов с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) сообщалось о медиане выживаемости в диапазоне от 18 до 36 месяцев [11, 12].

Цель настоящей работы. Расширенный обзор текущих биологических, клинических, прогностических и терапевтических аспектов ППКЛ, включая обновленные рекомендации по ведению таких больных и практические рекомендации в контексте современных знаний об этом заболевании и близкие к началу клинические испытания.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные первичному плазмноклеточному лейкозу. Для изучения отобраны 94 работы, опубликованные в преобладающем большинстве в течение последние 10 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники

Результаты

Диагностические критерии плазмноклеточного лейкоза. Согласно критериям, предложенным R.A. Kyle et al. [13] в 1974 году, диагноз ПКЛ устанавливался при выявлении >20% циркулирующих плазматических клеток (ЦПК) или абсолютном их количестве в периферической крови более 2×10^9 /л. В 2013 году эти диагностические критерии были признаны Международной рабочей группой по миеломе (IMWG), любой из них был достаточным для диагностики ПКЛ [14]. Однако критерии, предложенные R.A. Kyle et al. [13], не были основаны на проспективных исследованиях, и пороговое зна-

чение плазматических клеток в периферической крови было произвольным. Рядом исследователей было высказано предположение, что у больных ММ с числом циркулирующих плазматических клеток даже менее 20% может наблюдаться такой же неблагоприятный прогноз, как и у пациентов с ПКЛ [15,16].

Известно, что наличие у пациентов с ММ в периферической крови циркулирующих плазматических клеток, идентифицированных с помощью цитологии, многопараметрической проточной цитометрии или иммунофлуоресценции, связано с худшим прогнозом. Причем их выявление у пациентов с моноклональной гаммопатией неопределенного значения и тлеющей миеломой является фактором риска прогрессирования до активного заболевания [3, 17, 18].

С целью определения прогностической значимости численности клональных плазматических клеток в периферической крови больных, P. Ravi et al. было проведено крупное исследование, включившее 176 пациентов с ММ, в периферической крови которых выявлены плазматические клетки [16]. Медиана количества и процентное содержание плазматических клеток в мазке периферической крови на момент постановки диагноза составляли $0,7 \times 10^9$ /л и 9,8% соответственно, при относительно аналогичном количестве пациентов с <5% ЦПК (n = 54, 31%), 5-19% ЦПК (n = 63, 36%) и $\geq 20\%$ ЦПК (n = 59, 34%). Большинство пациентов (58%), вошедших в исследование, предварительно получали цитотоксическую химиотерапию, тогда как 35% – лекарственные препараты нового поколения (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы или и то, и другое). У 20% пациентов выполнена ТГСК, причем большинству из них (87%) проведена аутологичная трансплантация (АутоТГСК). По результатам этого исследования, медиана общей выживаемости (ОВ) во всей когорте пациентов составила 1,1 года (диапазон 0,8–1,4). При этом медиана ОВ среди пациентов с <5%, 5-19% и $\geq 20\%$ ЦПК в периферической крови составила 1,4 года (диапазон 0,7–2,0), 1,1 года (диапазон 0,7–1,4) и 1,1 года (диапазон 0,7–1,5), p = 0,349, рис. 1А) соответственно. Причем выяснилось, что выживаемость среди пациентов с <5% ЦПК (n = 54, медиана ОВ: 1,4 года [диапазон 0,7–2,0] и $\geq 5\%$ ЦПК (n = 122, медиана ОВ: 1,1 года [диапазон 0,8–1,4], p = 0,154) не имеет различий (рисунок 1В).

В то же время, медиана общей выживаемости пациентов с ЦПК $\geq 5\%$ (n = 122) на момент постановки диагноза составила 1,1 года [диапазон 0,8–1,4]), а в когорте пациентов без ЦПК в периферической крови (n = 9724) она была гораздо выше – 4,4 года [диапазон 4,3–4,5], p < 0,001. Далее авторы обратили внимание на различные лечебные подходы в группах больных. Оказалось, что в группе пациентов с ЦПК $\geq 5\%$ (n = 62), которым был поставлен диагноз после 1 января 2001 г. (т.е. в эпоху новых лекар-

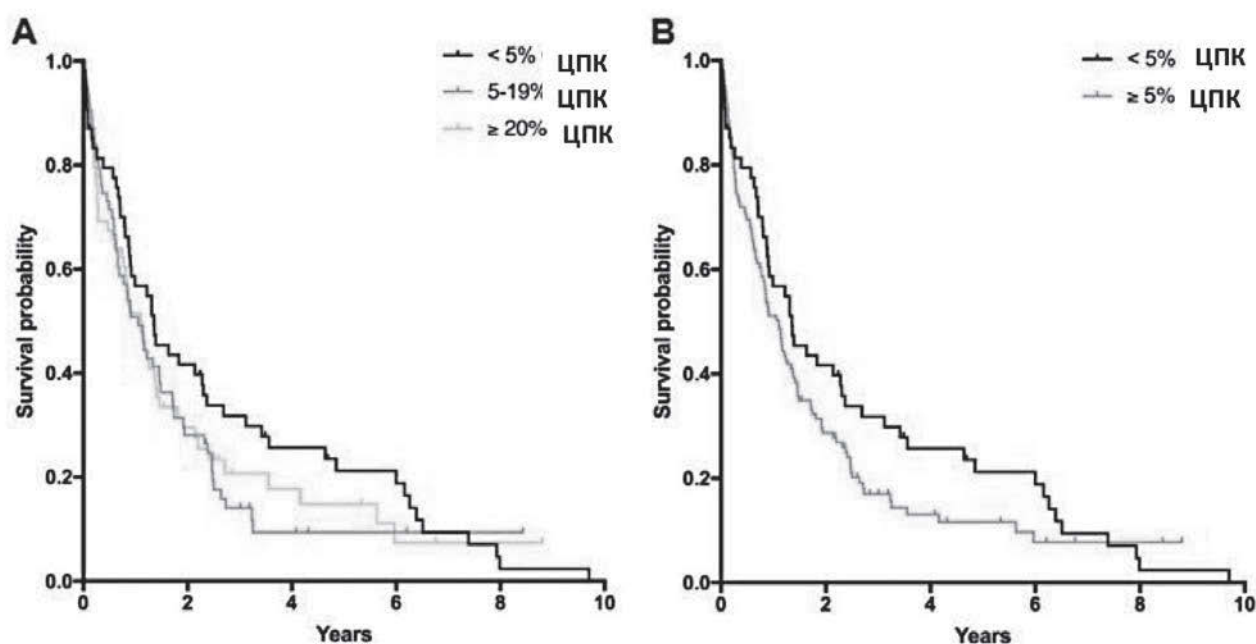


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с обнаруживаемыми ЦПК на момент постановки диагноза, стратифицированная на <5%, 5-19% и ≥20% плазматических клеток в мазке периферической крови (А) и на <5% и ≥5% плазматических клеток в мазке периферической крови (В)

ственных препаратов и методов лечения), выживаемость по-прежнему осталась низкой (медиана ОВ 1,4 года [диапазон 0,8–2,5]), в то же время у пациентов с отсутствием ЦПК в периферической крови (n = 5345), медиана ОВ была существенно выше и составила 5,7 года [диапазон 5,5–6,0], $p < 0,001$, рис. 2А). Было также установлено, что появление в периферической крови больных ММ клональных плазматических клеток является крайне негативным фактором прогноза независимо от цитогенетического риска. Медиана ОВ у пациентов с ЦПК ≥5% (n = 62) составила 1,4 года [диапазон 0,8–2,5]), что было значительно ниже по сравнению с пациентами как с ММ стандартного риска (n = 1326, медиана ОВ 7,5 лет [диапазон 7,0–8,7]), так и с ММ высокого риска (n = 381, медиана ОВ 4,3 года [диапазон 3,5–4,9], $p < 0,001$, рис. 2В).

Авторы делают заключение, что пациенты с ММ с любыми количеством плазматических клеток в периферической крови на момент постановки диагноза имеют худшие результаты лечения, чем пациенты с ММ без ЦПК. У пациентов с 5-19% ЦПК в периферической крови выживаемость такая же, как и у пациентов с ≥20% ЦПК, что является основанием для пересмотра диагностических критериев ПКЛ. Причем плазмоклеточный лейкоз клинически и биологически отличается от ММ, в том числе от ММ высокого риска, и имеет худший прогноз.

В конце 2021 г. консенсусом экспертов Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) были приняты новые диа-

гностические критерии плазмоклеточного лейкоза с более низким содержанием (>5% или $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) клональных циркулирующих плазматических клеток в периферической крови [19].

Обновленные диагностические критерии IMWG были подтверждены результатами реальных клинических исследований [20–23]. В частности, S.H. Jung et al. [21] проанализировали медицинские карты 1357 пациентов с ММ из восьми больниц Южной Кореи, которые получали индукционную терапию иммуномодуляторами (ИМИД) и ингибиторами протеасом (ИП). Средний возраст всех пациентов составил 64 года, и у 187 (13,8%) на момент постановки диагноза в периферической крови были выявлены ЦПК. У 79 (5,8%) пациентов их было более 5%. Весьма важным было то, что выживаемость у пациентов с ЦПК ≥5% и ≥20% была сходной, но более низкой, чем у пациентов с ЦПК <5%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и медиана ОВ составили 13,1 и 21,5 месяцев ($p < 0,001$) и 21,5 мес., и 60,9 месяцев ($p < 0,001$) соответственно. Первичный ПКЛ, диагностированный с использованием пересмотренных критериев, характеризовался высокими уровнями общего кальция и креатинина в сыворотке крови, низким количеством тромбоцитов, органомегалией и плазмоцитомой (таблица 1). Экстрamedулярные очаги у пациентов с ЦПК ≥5% были выявлены в печени, мягких тканях, желудке, лимфатических узлах, почках, плевре, селезенке и головном мозге [21].

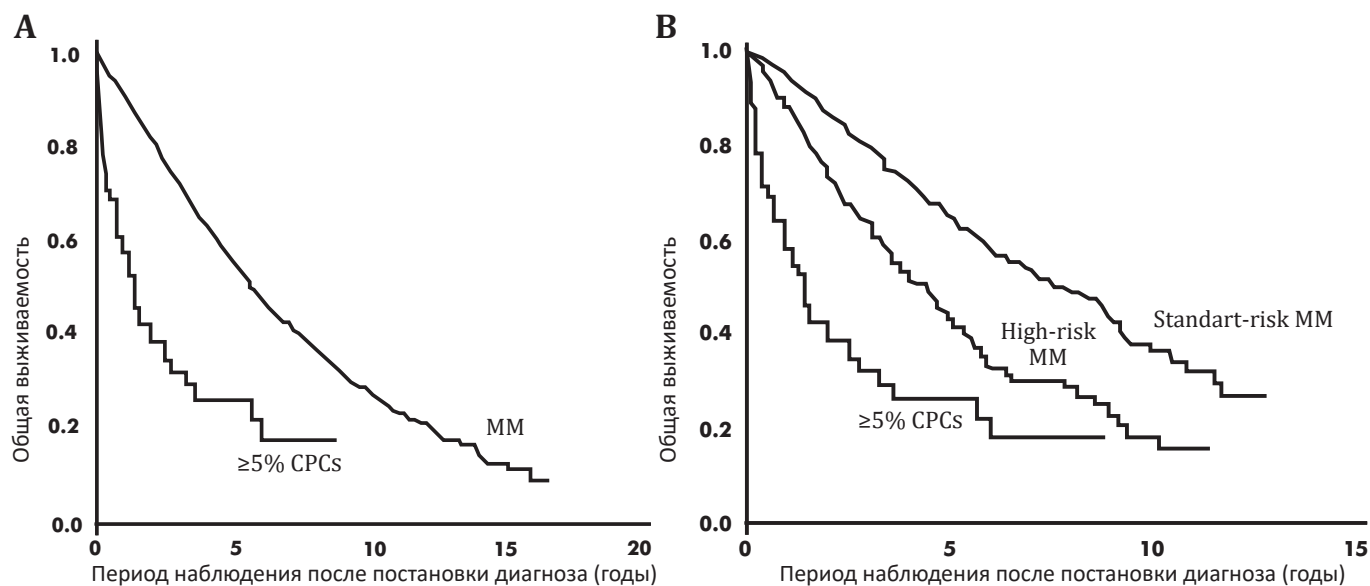


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с диагнозом с 2001 г. и далее с $\geq 5\%$ ЦПК в мазке периферической крови по сравнению с аналогичной когортой пациентов с ММ без обнаруживаемых ЦПК (А) и только с пациентами с ММ с доступной цитогенетической информацией (В)

Примечание. CPCs – циркулирующие плазматические клетки; ММ – множественная миелома; High-risk – высокий риск; Standart-risk – стандартный риск

Таблица 1

Базовые клинические характеристики с учетом числа циркулирующих плазматических клеток в периферической крови и основные схемы лечения пациентов с первичным плазмоклеточным лейкозом.

Характеристики	0-5% (n=1278)	>5% (n=79)	p
Медиана возраста, годы (диапазон)	64 (34-91)	63,5 (39-96)	0,946
Мужской пол, n (%)	718 (56,1)	45 (56,9)	0,908
Иммуноглобулин (Ig), n (%)		0,003	
IgG	723 (56,5)	29 (36,7)	
IgA	261 (20,4)	16 (20,2)	
IgM	8 (0,6)	1 (1,3)	
IgD	18 (1,4)	1 (1,3)	
Только легкие цепи	260 (20,3)	31 (39,2)	
ECOG PS ≥ 2 , n (%)	323 (25,3)	27 (34,6)	0,070
Плазмоцитома, n (%)	302 (24,5)	19 (25,0)	0,892
EMD	57 (18,9)	8 (42,1)	0,033
Органомегалия, n (%)	95 (7,7)	28 (37,3)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (диапазон)	187 (20-1,005)	100 (8,1-370)	<0,001
Кальций, мг/дл, медиана (диапазон)	9,1 (5,8-16,9)	9,7 (6,2-16,0)	<0,001
Креатинин, мг/дл, медиана (диапазон)	1,05 (0,3-21,8)	1,31 (0,4-11,5)	0,002
ЛДГ $>(1$ на ULN), n (%)	294 (23,5)	36 (47,3)	<0,001
R-ISS, n (%)		<0,001	
I	223 (17,4)	3 (3,7)	

II	769 (61,1)	37 (46,8)	
III	207 (16,1)	31 (39,2)	
Высокий цитогенетический риск, n (%)	212 (23,2)	17 (34,0)	0,080
del17p	103 (11,7)	14 (25)	0,010
t(4:14)	127 (15,3)	5 (10,8)	0,528
t(14:16)	23 (2,8)	2 (4,4)	0,375
t(11:14)	92 (17,2)	8 (33,3)	0,056
amp1q	290 (37,7)	10 (25)	0,130
Первая линия терапии, n (%)		0,557	
Бортезомиб-содержащие режимы	518 (40,5)	41 (51,9)	
Rd	82 (6,4)	3 (3,8)	
VTD	258 (20,2)	15 (19,0)	
IRD	4 (0,3)	0	
СМР	5 (0,4)	0	
DVMP	1 (0,1)	0	
АутоТГСК с учетом соматического статуса	497 (38,9)	25 (31,6)	0,234

n – число; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (Восточно-кооперативная онкологическая группа); EMD – экстрамедуллярная плазмоцитома; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ULN – верхняя граница нормального значения; R-ISS – пересмотренная международная система стадирования; Rd – леналидомид, дексаметазон; VTD – бортезомиб, талидомид и дексаметазон; IRD – иксазомиб, леналидомид и дексаметазон; СМР – карфилзомиб, мелфалан и преднизолон; DVMP – даратумумаб, бортезомиб, мелфалан и преднизолон; АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Однофакторный и многофакторный анализы показали, что наличие плазмоцитомы и повышенный уровень $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови достоверно связаны с плазмноклеточным лейкозом. R-ISS II и III, а также цитогенетические аномалии высокого риска, особенно del(17p) (25,0%) и t(11;14) (33,3%), чаще встречались среди пациентов с ЦПК $\geq 5\%$. Авторы рассчитали частоту ППКЛ с ЦПК от 5 до 20% среди вошедших в исследование 1357 больных ММ, она составила 6% [21].

ППКЛ следует отличать от вторичного плазмноклеточного лейкоза (ВПКЛ), который представляет собой лейкозную эволюцию ранее существовавшей ММ и развивается в терминальной стадии заболевания вследствие избыточного опухолевого роста [3, 24-26]. Вторичный плазмноклеточный лейкоз встречается примерно у 1% пациентов с рецидивом / рефрактерной ММ, причем более высокий процент лейкоза – у пациентов с повышенной опухолевой нагрузкой. Среднее время до развития ВПКЛ при ММ составляет 27-31 месяц [25]. У этих пациентов медиана ОВ крайне низкая (обычно 1-2 месяца). В целом, фенотипические, цитогенетические, геномные и клинические характеристики ВПКЛ больше похожи на характеристики рецидивирующей / рефрактерной ММ, чем на ППКЛ [25,26] (таблица 2). Частота ВПКЛ растет, вероятно, как следствие улучшения ОВ

у пациентов с ММ, получивших адекватное лечение [3, 27]. Однако первичный плазмноклеточный лейкоз диагностируется в 2-2,5 раза чаще чем вторичный

Пациенты с ММ, у которых развивается ВПКЛ, как правило, моложе, чем больные ММ, и при постановке диагноза у них чаще выявляют повышенные уровни ЛДГ и $\beta 2$ -микроглобулина, а также сложные цитогенетические аномалии [24], что позволяет предположить, что, по крайней мере, часть ВПКЛ происходит из исходного клона ММ “высокого риска”. ВПКЛ, распознанный при пороге ЦПК $>5\%$, имеет тот же неблагоприятный клинический исход, что и ВПКЛ, диагностированный с использованием 20%-ного порогового уровня [22], а ранняя трансформация ММ в плазмноклеточный лейкоз представляет собой независимый фактор риска короткой ОВ [28]. Поскольку текущее определение экстрамедуллярной миеломы (ЕММ) исключает наличие ЦПК в периферической крови [29], ППКЛ также следует отличать от ЕММ.

Сравнение некоторых клинических и лабораторных характеристик у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, первичным плазмоклеточным лейкозом и вторичным плазмоклеточным лейкозом

Клинические и лабораторные характеристики	Впервые выявленная ММ	Первичный плазмоклеточный лейкоз	Вторичный плазмоклеточный лейкоз
Молодые пациенты	+/-	++	+
Анемия	+	++	++
Тромбоцитопения	+/-	++	++
Гиперкальцемия	+	++	++
Почечная недостаточность	+	++	++
Высокая активность ЛДГ	+	+++	++
Высокий уровень β 2-микроглобулина	+	+++	+
Литические очаги в костной ткани	+++	++	+++
Инфильтрация костного мозга	++	+++	+++
Экстрamedуллярные очаги	+/-	++	+++
Фенотип CD20+	+/-	++	+/-
Фенотип CD56+	++	+/-	++
Свободные легкие цепи	+	++	++
t(11;14)	+	++	+/-
-17/del(17p13)	+	++	+++
del(1p32)/+1q21	++	++	+++
Гипердиплоидия	++	+/-	+

Наличие плазмоцитом мягких тканей представляет собой агрессивную форму ММ, характеризующуюся способностью клона и/или субклона расти независимо от костномозгового стромального микроокружения. Это связано с генетическими особенностями высокого риска, повышенной пролиферацией, уклонением от апоптоза и устойчивостью к терапии опухолевых клеток плазмоцитомы [3, 29]. Существует три основных способа развития плазмоцитомы мягких тканей у пациентов с ММ: (а) прямой рост от скелетных опухолей после разрушения кортикального слоя кости; (б) рост в органах или мягких тканях после гематогенного распространения без контакта с костными структурами; (в) редко рост, вызванный инвазивными процедурами. Плазмоклеточный лейкоз, как правило, исключается из определения ЕММ, исходя из того, что это хорошо охарактеризованное патологическое образование с различными прогностическими последствиями и рекомендациями по лечению.

Биологические особенности. До настоящего времени причина возникновения плазмоклеточного лейкоза остается мало понятной. Тем не менее известно, что подобно другим видам злокачественных новообразований, плазмоклеточный лейкоз развивается из-за ряда генетических событий, фор-

мирующих патологический клон плазматических клеток, которые хаотично и бесконтрольно растут и делятся. Несколько исследований показали, что ППКЛ имеет другую биологию по сравнению с ММ. Типичные маркеры плазмоцитов (CD38 и CD138) одинаково выражены при ММ и ППКЛ, но другие антигены имеют разную плотность экспрессии. Например, в случаях ППКЛ, как показано в таблице 2, может наблюдаться повышение либо, наоборот, снижение экспрессии CD56. Антиген CD56 — это молекула адгезии нейронных клеток, ответственная за закрепление плазмоцитов к костномозговой строме, что предотвращает выход плазматических клеток в периферическую кровь. Costello R. et al. [30] при описании плазмоклеточного лейкоза приводят данные о присутствии в периферической крови циркулирующих плазматических клеток с фенотипом CD38+, CD138+, CD56-, kappa+. Более низкая экспрессия CD56 в периферической крови в сравнении с костным мозгом продемонстрирована и другими исследователями [31], что возможно объясняется готовностью плазматических клеток к лейкозной трансформации. Однако по другим данным, повышенная экспрессия CD56 была выявлена более, чем в половине случаев ПКЛ [32]. Нормальные плазматические клетки (ПК) обычно экспрессируют CD19,

которые отсутствуют в неопластических ПК, в то время как экспрессия CD20, обычно отрицательная в нормальных ПК, положительна в 30% случаев ММ. Между тем отсутствие экспрессии CD20 на ПК ассоциировано с более высоким риском смерти. Было обнаружено, что гиперэкспрессия CD27 при ППКЛ связана с активацией NFκB, что приводит к более высокой антиапоптотической активности лейкозных клеток. Антиген CD44, участвующий в клеточных взаимодействиях, адгезии клеток и миграции, высоко экспрессируется при ППКЛ, а также при экстрамедуллярных рецидивах ММ [33].

В то же время, следует отметить, что до сих пор невозможно точно определить иммунофенотип, характерный для первичного ПКЛ. С одной стороны, обращается внимание на повышенную экспрессию CD19, CD20, CD23, CD44, CD45, с другой стороны – на сниженную экспрессию CD9, CD11a, CD27, CD28, CD56, CD71, CD81, CD117 и HLA-DR, что подтверждается с помощью проточной цитометрии, и соответствует другому уровню созревания клеток. Низкий уровень экспрессии и сходная позитивность CD27, CD28, CD81 и CD117 были обнаружены при обоих вариантах плазмноклеточного лейкоза. Снижение экспрессии CD200 выявлено только в случаях вторичного ПКЛ, а цитоплазматический нестин был выражен более, чем в 50% случаев независимо от варианта плазмноклеточного лейкоза. В целом основное иммунофенотипическое различие между ППКЛ и ММ заключается в том, что опухолевые клетки ППКЛ реже положительны по CD27, CD56, CD71, CD117 и HLA-DR, но чаще экспрессируют CD20, CD44, CD45, CD19 и CD23 [31-34]. Неодинаковая экспрессия молекул адгезии (т.е. CD44 и CD56), возможно, может привести к снижению взаимодействия опухолевых клеток с микроокружением костного мозга и повышенной тенденции к выходу их в периферическую кровь.

По сравнению с впервые выявленной ММ, хромосомный анализ с помощью традиционной цитогенетики и FISH у пациентов с ППКЛ показывает различия [2, 7, 35, 36]. Наблюдается меньшая распространенность гипердиплоидии и более высокая частота t(11;14), что подтверждает возможную центральную этиологическую роль этой транслокации. t(14;16) также чаще представлена при ППКЛ. Моносомия/делеция 13-й хромосомы и другие аномалии высокого риска, такие как del(17p), gain/amp(1q) и del(1p) встречаются чаще как при ППКЛ, так и при ВПКЛ в сравнении с ММ. Следует отметить, что транслокации IgH при ВПКЛ включают тот же спектр и частоту хромосомных партнеров, что и ММ, но t(11;14) встречается чаще при ППКЛ.

Исследования с использованием традиционного секвенирования ДНК, секвенирования всего экзома (WES) и секвенирования следующего поколения (NGS) выявили значительную генетическую гетерогенность мутационных паттернов у пациентов с ППКЛ [31, 37-40], демонстрирующих более высокую

частоту активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF, чем при ММ. Мутация TP53 и биаллельная инактивация также встречались чаще, наряду с нарушением работы других генов-супрессоров опухолей (в частности, PPP2R2A и FAM46C) или генов, участвующих во взаимодействии между микроокружением костного мозга и опухолевыми клетками (например, DKK1, KIT и NCAM1).

Транскрипционный анализ с профилированием экспрессии генов (GEP) у 27 пациентов с ППКЛ выявил сигнатуру 203 генов, которая отличала ППКЛ от ВПКЛ [8]. Комплексные геномные анализы с использованием GEP71 и WES79 у пациентов, включенных в первое проспективное клиническое исследование по ППКЛ [41], показали значительную связь между аномалиями числа копий (CNAs) и измененной экспрессией генов, влияющих на сигнальные пути, потенциально вовлеченных в патогенез заболевания. Кроме того, анализ всего транскриптома той же когорты выявил генные сигнатуры, отличающие ППКЛ от ММ или связанные с более низким ответом на лечение и худшей ОВ [42].

Анализ экспрессии изоформ и событий сплайсинга РНК из массивов экспрессии генов был проведен в 19 вновь диагностированных образцах ППКЛ и ММ с делецией 17p [43]. Путь процессинга мРНК, включая механизм сплайсинга РНК, выявил значительные различия в количестве изоформ между двумя объектами, даже когда у них обоих была одинаковая делеция 17p.

В серии из 83 пациентов с ППКЛ, изученных в сравнении с ММ [44], некоторые микроРНК с повышенной / пониженной регуляцией коррелировали с ответом на лечение или клиническим исходом. Длинные некодирующие РНК также, по-видимому, постепенно дерегулировались от бессимптомных до более агрессивных стадий новообразований плазматических клеток, включая ППКЛ [45].

Более поздние исследования касались геномных и транскрипционных различий между ППКЛ и ММ с t(11;14). Cazaubiel et al. выполнили секвенирование ДНК и РНК у 90 вновь диагностированных пациентов с ППКЛ и сравнили их с данными больных ММ [46]. ППКЛ показал специфический транскриптомный профиль и геномный ландшафт, в котором были обнаружены высокая распространенность геномных особенностей t(11;14) и высокий риск. Примечательно, что при ППКЛ с t(11;14) наблюдалось значительно меньшее количество цитогенетических нарушений, характерных для высокого риска. Это привело к улучшению ОВ по сравнению с ППКЛ без t(11;14) (39,2 против 17,9 месяцев соответственно, p=0,002). ППКЛ с t(11;14) также демонстрировал специфический транскриптом, включающий различную экспрессию членов семейства BCL2, по сравнению с ППКЛ без t(11;14).

Todoerti K. et al. сосредоточили внимание на транскрипционной сигнатуре образцов ППКЛ и

ММ, несущих t(11;14), и проанализировали уровни экспрессии членов семейства генов BCL2 и панель генов В-клеток, связанных с чувствительностью к венетоклаксу при ММ [47]. Было идентифицировано несколько дифференциально экспрессируемых транскриптов, которые могут быть потенциально релевантны в патогенезе и прогнозе ППКЛ с t(11;14), а также в прогнозировании ответа на венетоклакс.

Наконец, предварительные данные целевого NGS-секвенирования показали сходные варианты в костном мозге и периферической крови пациентов с ППКЛ [48]. И, наоборот, в случаях ВПКЛ были обнаружены различные показатели, что позволяет предположить, что клональные плазматические клетки при ППКЛ могут быть не просто частью злокачественных плазматических клеток, выделяющихся из костного мозга, но могут обладать различными характеристиками.

Клинические особенности. В целом, по сравнению с ММ, средний возраст пациентов с ППКЛ, как правило, ниже на момент постановки диагноза (см. таблицу 1). Клинические проявления ППКЛ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ППК и органными повреждениями. Больные предъявляют жалобы на боли в костях (40%), радикулярные боли, могут наблюдаться переломы костей скелета, компрессия спинного мозга. Агрессивное клиническое течение, высокая частота анемии, тромбоцитопении, гиперкальциемии (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), нарушение функции почек (тошнота, рвота, недомогание, слабость) и экстрамедуллярные новообразования. Часто наблюдается поражение кожи, увеличение селезенки (21%), печени (25%), лимфатических узлов, центральной нервной системы (ЦНС) и мягких тканей [3]. Низкий уровень альбумина, продвинутая стадия ISS, высокая опухолевая нагрузка, обширная опухолевая инфильтрация костного мозга (анемия, геморрагический синдром более, чем в 50%), повышенный уровень ЛДГ и сниженная частота литических поражений костей также являются признаками ППКЛ [49]. Более того, сообщалось о повышенном количестве легких цепей и несекретирующих вариантов, в то время как М-изотипы IgM и IgE встречаются очень редко [50].

С точки зрения клинических характеристик, существенной разницы между первичным и вторичным плазмоклеточным лейкозом нет, за исключением того, что у пациентов с ВПКЛ был более высокий процент плазматических клеток в костном мозге и экстрамедуллярные поражения. Так, по результатам исследования J. Guan, J. Ma B. [22], медиана числа плазматических клеток в костном мозге пациентов с ВПКЛ составила 66,8%, в то время как при ППКЛ 46,8% (p = 0,025), что согласуется с прогрессированием заболевания от ММ до ВПКЛ. Наличие экстрамедуллярных неоплазий также чаще встречалось при ВПКЛ, чем при ППКЛ (77,8% против 26,1%, p =

0,015). У большинства пациентов с ППКЛ диагностируется стадия ISS III, причем чаще, чем при ВПКЛ (63,6% против 37,5%) [22]. У пациентов с ППКЛ, как правило, более низкие уровни тромбоцитов и повышенные уровни β2-микроглобулина. Важно помнить, что пациенты с первичным плазмоклеточным лейкозом не должны иметь анамнеза ММ, в отличие от пациентов с вторичным плазмоклеточным лейкозом.

На момент постановки диагноза ППКЛ необходимы лабораторные исследования, такие как общий анализ крови с дифференцировкой, биохимический анализ крови, включая параметры лизиса опухоли, β2-микроглобулин, электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией с количественным определением концентрации М-градиента и измерение свободных легких цепей. Иммуноглобулин G (IgG) наиболее частый тип М-белка при обеих вариантах лейкоза. Процедуры постановки диагноза также должны включать обследование скелета и биопсию костного мозга, а также аспирацию для морфологии, иммунофенотипирования и цитогенетического анализа с помощью FISH, который фокусируется на del(17p13), del(13q), del(1p21), ampl (1q21) и наличии аномалий 14q32 (t(11;14) (q13;q32), t(4;14) (p16;q32) и t(14;16) (q32;q23)). Del(13q) наиболее часто определяется при ППКЛ (50%), в то время как 1q21+ наиболее частая находка при ВПКЛ (75%). Частота del (17p) составила 10,5% у пациентов с ППКЛ и 37,5% у пациентов с ВПКЛ. Распространенность t(11;14) была в основном обнаружена среди пациентов с ППКЛ (46,7% при ППКЛ против 28,6% при ВПКЛ, p = 0,648). Примечательно, что более чем у 60% пациентов с ВПКЛ была диагностирована double-hit миелома, в то время как частота диагностики аналогичной миеломы без ВПКЛ составила всего 16,7% [3,7,22].

Люмбальная пункция, МРТ или КТ (которые могут сочетаться с ПЭТ) должны выполняться при подозрении на экстрамедуллярное поражение (например, если при осмотре отмечаются параличи черепно-мозговых нервов, сдавление спинного мозга, обструктивная желтуха или пальпируемые образования) [54]. В отличие от клональных плазматических клеток при ППКЛ, реактивный плазмоцитоз, связанный с бактериальными или вирусными инфекциями, аутоиммунными нарушениями и сывороточной болезнью, носит поликлональный характер.

Различные лабораторные характеристики отражают высокую опухолевую нагрузку. Например, средний процент плазматических клеток в костном мозге значительно выше при ППКЛ, чем при ММ. Тщательное исследование периферической крови с помощью традиционной микроскопии должно проводиться всем пациентам с ММ. Необходимо проанализировать минимум 100–200 ядросодержащих клеток в мазке периферической крови. При ППКЛ чаще встречается почечная недостаточность, а так-

же гиперкальциемия, анемия, тромбоцитопения, повышенный индекс мечения плазматических клеток, высокий уровень ЛДГ и заболевание высокого риска, определяемое GEP по сравнению с ММ. В соответствии с более высокой опухолевой нагрузкой и повышенной частотой нарушения функции почек наблюдаются значительно повышенные уровни β 2-микроглобулина [35, 55].

Прогностическая оценка. Снижение выживаемости при ППКЛ исторически ассоциировалось с пожилым возрастом, повышенным уровнем ЛДГ, высоким абсолютным числом ЦПК, продвинутой стадией ISS и тромбоцитопенией. Используя многофакторный анализ, был предложен прогностический индекс ППКЛ, основанный на 1) возраст >60 лет, 2) количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ и 3) абсолютное количество ЦПК $>20 \times 10^9/\text{л}$. У 91 пациента оценка два/три, только один или ни одного из этих параметров показала достоверно различающуюся медиану ОВ (12, 27 и 46 месяцев соответственно, $p < 0,001$) [37, 51-53].

Группа исследователей клиники Майо сообщила о двух когортах пациентов с ППКЛ, у которых было выявлено 5% или более ЦПК; шестьдесят восемь случаев были диагностированы с 2000 по 2019 год и 89 – с 2014 по 2023 год соответственно [56, 57]. При медиане наблюдения 46 месяцев медиана ОВ всей первой когорты составила 23 месяца; однако у пациентов с цитогенетикой высокого риска, оцененной в соответствии с критериями IMWG, это было 19 мес. по сравнению с 51 мес. у пациентов со стандартным риском ($p = 0,01$) [56]. Авторы обратили внимание на тот факт, что во второй группе, где 76% пациентов получали в качестве терапии триплеты или квадриплеты, содержащие антитела против CD38, ИП и ИМИД, медиана ОВ для всех пациентов была удвоена (47 месяцев). При стратификации по цитогенетическому риску медиана ОВ составила 101 месяц у пациентов (27%) без каких-либо цитогенетических нарушений по сравнению с 37 месяцами у пациентов (73%) с одной или несколькими хромосомными aberrациями высокого риска ($p = 0,006$). Примечательно, что медиана ОВ у пациентов только с одной (36%) по сравнению с двумя или более цитогенетическими аномалиями (34%) составила 47 и 22 месяца соответственно ($p = 0,031$).

В других опытах, включая те, где применялись новые диагностические критерии IMWG для ППКЛ [20, 21, 58, 59], наличие плазмцитом при постановке диагноза, повышенный уровень β 2-микроглобулина и ЛДГ в сыворотке крови, del17p и количество тромбоцитов ниже $100\ 000/\text{мкл}$ достоверно предсказывали ухудшение ОВ, в то время как t(11;14) независимо ассоциировалась с лучшим прогнозом [46, 47].

Достижение полного ответа (ПО) после индукционной терапии бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном или с добавлением даратумумаба, также коррелировало с улучшением результатов

[20, 22, 56].

Лечение. Прогноз ППКЛ после традиционной химиотерапии без применения новых лекарственных препаратов неблагоприятный, медиана ОВ составляет ≈ 7 месяцев. Анализ реальных исследований, включивших пациентов с впервые выявленным ППКЛ, показал, что внедрение ИП и ИМИД, особенно в рамках программ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, привело к значительному увеличению частоты общего ответа (ЧОО) (54-90%) и его качества (полные ремиссии 12-47%) по сравнению со стандартной химиотерапией [4, 12, 52, 60-64]. Все больше данных свидетельствует о том, что эти препараты также улучшают исход ППКЛ, но польза может быть менее выраженной по сравнению с классической ММ. Тем не менее отмечено снижение частоты ранних смертей и увеличение выживаемости (по крайней мере, на 12 месяцев у пожилых пациентов и до 5 лет у тех, у кого была выполнена АутоТГСК), особенно при поддерживающей терапии после трансплантации [65]. Крупнейший ретроспективный анализ был проведен Европейской группой по трансплантации крови и костного мозга [61], в который вошли 272 пациента с ППКЛ и 20 844 пациента с ММ, перенесшими АутоТГСК в период с 1980 по 2006 год. Хотя показатели ПО до и после АутоТГСК были выше у пациентов с ППКЛ, медиана ВВП (14,3 против 27,4 месяцев) и ОВ (25,7 против 62,3 месяцев) были значительно больше у пациентов с ММ. Смертность, связанная с лечением, также была выше в группе пациентов с ППКЛ. Правда, следует отметить, что в этом исследовании отсутствовала информация о типе режима индукции, что может иметь решающее значение, исходя из текущих рекомендаций. Ретроспективный анализ, проведенный Международной группой франкоязычных стран (Intergroupe Francophone du Myélome - IFM), показал, что у пациентов с ППКЛ, получавших новые препараты, медиана выживаемости составила 15 месяцев по сравнению с 8 месяцами у пациентов, которые не получали новые лекарственные препараты. Однако из-за гетерогенности и ретроспективного характера этих результатов следует учитывать возможную предвзятость суждений. Более того, только в некоторых из этих исследований учитывался обновленный диагностический порог IMWG для ЦПК ($>5\%$) [20, 21, 23, 66].

ППКЛ требует контроля клинических проявлений для предотвращения ранней смерти из-за необратимых осложнений заболевания. Бортезомиб, вероятно, является наиболее важным препаратом при ППКЛ, поскольку терапия на основе бортезомиба быстро снижает опухолевую нагрузку и устраняет осложнения, включая почечную недостаточность и гиперкальциемию. У пациентов с почечной недостаточностью, гиперкальциемией или повышенным уровнем ЛДГ лечение по схеме, основанной на бортезомибе, следует начинать как можно раньше.

Бортезомиб также устраняет неблагоприятный прогноз, обусловленный del(13q) или t(4;14), и смягчает неблагоприятный исход, связанный с del(17p). В одном из ретроспективных анализов было показано, что частота ответа на бортезомиб или комбинации на основе бортезомиба у пациентов с впервые диагностированным или рецидивирующим ППКЛ составила 100%, при этом медиана ВБП и ОВ не была достигнута через 21 месяц наблюдения [60]. При ППКЛ эффективность комбинаций новых препаратов, таких как леналидомид, бортезомиб и дексаметазон (RVD), бортезомиб, талидомид и дексаметазон (VTD) или мелфалан, преднизолон, бортезомиб и талидомид (VMPT), представляется очень многообещающей. Исследования, описывающие эти схемы лечения, охватывают лишь небольшое число пациентов, но основаны на наблюдаемых биологических и клинических особенностях [54, 60].

Что касается подходов к трансплантации, то в более ранних исследованиях с ограниченным использованием новых препаратов Европейской группой по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) и Центром международных исследований по трансплантации крови и костного мозга (СВМТР) было оценено 780 пациентов с ППКЛ, получавших АутоТГСК в период с 1980 по 2009 гг. [67, 68]. В целом, результаты исследований показали более высокие показатели частоты достижения ПО у пациентов с ППКЛ, чем при ММ, но меньшую эффективность в долгосрочной перспективе из-за короткой продолжительности посттрансплантационного ответа и повышенной смертности, не связанной с рецидивами.

Кроме того, в исследованиях ЕВМТ и СВМТР сравнивалась эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (АллоТГСК) у 112 пациентов (в период с 1995 по 2009 год) с аналогичными группами больных, получавшими АутоТГСК [68]. Кумулятивная частота рецидивов была ниже после АллоТГСК, чем после АутоТГСК, но без признаков какого-либо улучшения выживаемости.

Далее в СВМТР ретроспективно проанализировали серию из 348 пациентов с ППКЛ, получавших АутоТГСК (n = 277) или АллоТГСК (n = 71) в период с 2008 по 2015 год, то есть в период внедрения в практику новых лекарственных препаратов [69]. 4-летние показатели летальности, обусловленные рецидивом, частота рецидивов, ВБП и ОВ больных, получивших АутоТГСК или АллоТГСК были довольно схожими (7% против 12%, 76% против 69%, 17% против 19% и 28% против 31% соответственно), что подтверждает отсутствие различий в клинических результатах между двумя процедурами. Причем в отличие от Европейской группы по результатам трансплантации крови и костного мозга, 3-летняя ВБП (34%) и ОВ (64%) были аналогичны показателям, наблюдаемым при ММ, и отмечалась тенденция

к улучшению ОВ у пациентов, которым проводилась тандемная АутоТГСК, по сравнению с теми, кто получал единственную трансплантацию.

Обновленный ретроспективный анализ ЕВМТ за 1998-2014 гг., куда вошли 751 пациент с ППКЛ сосредоточился на четырех различных стратегиях трансплантации после индукционной терапии: а) однократная АутоТГСК (single-auto); б) однократная АллоТГСК (allo-first); в) АутоТГСК с последующей АллоТГСК (auto-allo); г) двойная/тандемная АутоТГСК (auto-auto) [63]. В группе однократной АллоТГСК (allo-first) инциденты рецидива встречались реже (45,9% против 68,4%), но летальность, обусловленная рецидивами, была более высокой через 36 месяцев (27% против 7,3%), чем при однократной АутоТГСК (single-auto). Кроме того, АллоТГСК сопровождалась более высоким риском смерти в первые 100 дней, что отрицательно влияло как на ОВ, так и на ВБП, хотя при более длительном наблюдении была зарегистрирована фаза плато. Пациенты, перенесшие auto-allo, не имели повышенного риска смерти в краткосрочной перспективе, что значительно улучшало показатели выживаемости без прогрессии в первые 100 дней по сравнению с пациентами, перенесшими однократную АутоТГСК. Однако двойная АутоТГСК оказалась наиболее эффективным вариантом для пациентов, достигших ПО до их первой трансплантации.

P. Venkatesh et al. сообщали о 7 из 56 больных ППКЛ, получивших двойную АутоТГСК; медиана ОВ составила 75 месяцев [70]. Важные данные были получены в одном из крупных мета-анализов, в который было включено 1757 пациентов с ППКЛ, получивших АутоТГСК (1535 пациентов из 11 исследований) или АллоТГСК (222 пациента из 6 исследований) [71]. При среднем сроке наблюдения от 3,3 до 4 лет (диапазон 0,2-12,4) 3-летняя ОВ составила 51% при проведении АутоТГСК, в то время как среди реципиентов АллоТГСК общая выживаемость варьировала от 71% через 2,3 года до 31% через 4 года.

Что касается проспективных исследований, то доступны только 3 исследования фазы 2 в условиях недавно диагностированного ППКЛ (все с порогом ЦПК >20%). Первое исследование (NCT01553357) было проведено Итальянской медицинской группой Адульто (GIMEMA) и включало 23 пациента [41]. У пациентов, не подходящих для трансплантации, в качестве индукционного лечения применялся леналидомид в комбинации с пониженными дозами дексаметазона (8 циклов) с последующей поддерживающей терапией леналидомидом. Пациенты, имеющие показания для АутоТГСК, получили четыре курса леналидомидом с дексаметазоном, после чего им была проведена процедура трансплантации. При медиане наблюдения 34 месяца медиана ВБП и ОВ составила 2 и 12 месяцев у пациентов, не подходящих для трансплантации и 27 месяцев и не

достигнута у пациентов после трансплантации соответственно.

В исследовании IFM (NCT02858999) 40 пациентов с впервые выявленным ППКЛ, получали попеременную индукционную терапию бортезомибом, доксорубицином, дексаметазоном (PAD) и бортезомибом, циклофосфамидом, дексаметазоном (VCD) в общей сложности в течение 4 циклов с последующей двойной АутоТГСК и поддерживающим лечением, чередуя схему VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) с леналидомидом [72]. У пациентов с подходящим донором вместо второй АутоТГСК проводилась аллогенная трансплантация с кондиционированием пониженной интенсивности. Показатели ЧОО после индукции, очень хорошего частичного ответа (охЧО) и ПО составили 69%, 36% и 10% соответственно (> 59,5% охЧО в конце лечения). При медиане наблюдения 28,7 месяца медиана ВВП не была достигнута при двойной АутоТГСК по сравнению с 17,9 месяцами после последовательной АутоТГСК / АллоТГСК, а медиана ОВ не была достигнута по сравнению с 36,3 месяцами соответственно.

В период с 2015 по 2021 год в исследовании (фаза 2) EMN12/NOVON-129 (NCT01553357) был зарегистрирован 61 пациент с впервые выявленным ППКЛ (36 пациентов в возрасте 18-65 лет и 25 – старше 66 лет), которые получали лечение с учетом возрастных ограничений [64]. Молодые пациенты получили четыре индукционных цикла карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона (KRd) с последующей двойной АутоТГСК, четырьмя циклами консолидации KRd и поддерживающим лечением карфилзомиб / леналидомид до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Пациенты, имеющие показания для АллоТГСК с доступным донором, могли вместо этого получить однократную АутоТГСК с последующей АллоТГСК с кондиционированием пониженной интенсивности, а затем поддерживающая терапия карфилзомибом и леналидомидом. Пожилые пациенты получили восемь циклов индукции KRd с последующей поддерживающей терапией карфилзомибом и леналидомидом до прогрессирования или неприемлемой токсичности. У более молодых пациентов показатели ЧОО, охЧО и ПО составили 86%, 83% и 50% соответственно. Примечательно, что у 16 из 20 обследованных пациентов (80%) был достигнут измеримый негативный результат по минимальной остаточной болезни (МОБ) (10-5). При медиане наблюдения 43,5 месяца медиана ВВП и ОВ составила 15,5 и 28,4 месяца соответственно, и эти показатели были сопоставимы для двойной АутоТГСК и АутоТГСК/АллоТГСК. У пожилых пациентов показатели ЧОО, охЧО и ПО составили 80%, 68% и 36% соответственно. У пяти из 8 (63%) оцениваемых пожилых пациентов был также достигнут отрицательный результат МОБ. При медиане наблюдения 32 месяца медиана ВВП составила 13,8 мес., в то время как медиана ОВ составила 24,8 мес., что

вдвое превышает показатели, ранее сообщавшиеся в ретроспективных сериях и в единственном другом проспективном исследовании, проведенном с участием пациентов с ППКЛ, не подходящих для трансплантации [41].

Комбинированная терапия, включающая ИП и/или ИМИД с моноклональными антителами против CD38 (даратумумаб), представляет собой текущий стандарт медицинской помощи первой линии у больных ММ [73]. Реальные данные свидетельствуют о потенциальной активности даратумумаба также при ППКЛ, диагностированном в соответствии с новыми критериями IMWG [20,74,75]. В частности, E. Katodritou et al. опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности четырехкомпонентных схем на основе даратумумаба (DBQ, 21%) или триплета VRd (16%) по сравнению с методами лечения, включающими стандартные комбинации бортезомиба (BSC, 52%) или традиционную химиотерапию (СТ, 11%). Проанализирована когорта из 110 пациентов с впервые выявленным ППКЛ (м/ж: 51/59; медиана возраста 65 лет, диапазон: 44-86) с содержанием клональных плазматических клеток в периферической крови $\geq 5\%$ [20]. Полученные результаты очень убедительны. По сравнению с BSC или СТ, лечение VRd или DBQ сопровождалось более высокой частотой достижения ПО (41% против 17%; $p = 0,008$). Ранняя смертность составила 3,5%. Существенные преимущества VRd или DBQ перед BSC и СТ зарегистрированы в отдаленном периоде. Так, после медианы наблюдения равной 51 месяц, ВВП составила 25 мес. и 13 мес. ($p = 0,03$), а медиана ОВ за этот же период – не достигнута и 20 мес. соответственно. Трехлетняя ОВ при применении VRd или DBQ составила 70%, в то время как в группах больных, получавших стандартные комбинации бортезомиба или традиционную химиотерапию, более чем в 2 раза ниже (32%; $p < 0,001$), причем независимо от того использовалась или нет АутоТГСК.

Таким образом, в этом крупном ретроспективном исследовании, в котором оценивалась популяция ППКЛ, убедительно показано, что современные методы лечения, такие как триплет VRd и квадриплеты на основе даратумумаба безопасны и эффективны, демонстрируют высокий и длительный ответ и выживаемость. Эти комбинации являются высокоэффективными схемами лечения как молодых, так и пожилых пациентов.

Есть сообщения об опыте применения при ППКЛ селинекса [76] и венетоклакса, в первую очередь у пациентов с t(11;14) [77-79]. Селинексор считается эффективным при лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы [80]. W. Fan et al. представили случай (мужчина 58 лет) первичного плазмоклеточного лейкоза с множественными генетическими факторами высокого риска (включая 1q21+, 17p- и 13q-), который получал схему химиотерапии, включающую селинексор, по-

малидомид и дексаметазон [76]. По результатам исследования мазка костного мозга у больного было выявлено 25% незрелых плазматических клеток. Зрелые плазматические клетки составляли 46%. В периферической крови количество незрелых плазматических клеток составило 21%, в то время как зрелых – 50%. Пациенту была назначена схема химиотерапии SPD, включающая селинексор по 60 мг перорально в дни 1, 8, 15 и 22, помалидомид по 4 мг перорально один раз в день (дни 1-21, с перерывом в 1 неделю) и дексаметазон по 40 мг перорально один раз в неделю с 28-дневным циклом. Уже после 1 цикла лечения состояние пациента улучшилось. В мазках костного мозга и периферической крови не было обнаружено незрелых плазматических клеток. После 3 курсов получена полная ремиссия.

W.I. Gonsalves et al. описали 55-летнюю женщину с ППКЛ с t(11;14), с рецидивом после АутоТГСК и рефрактерностью к предшествующей терапии, которой был назначен еженедельный прием даратумумаба в сочетании с бортезомибом (дни 1, 4, 8, 11), венетоклаксом (800 мг/сут) и дексаметазоном [77]. Перед началом терапии циркулирующих клональных ПК было 29%, а в костном мозге 15%. Уже после одного цикла этой комбинации у пациентки наблюдалось резкое подавление как вовлеченных, так и невовлеченных свободных легких цепей, а после трех циклов терапии повторная биопсия костного мозга не выявила никаких морфологических или иммунофенотипических признаков клональных ПК.

В настоящее время имеются ограниченные доказательства применения CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором) при ППКЛ. Этот чрезвычайно эффективный лечебный подход зарекомендовал себя у тяжело предлеченных больных ММ. Речь идет о новой терапевтической парадигме, которая позволяет индивидуально подобрать лечение тяжело предлеченным больным ММ [74]. К препаратам на основе CAR-T-клеток относятся идекабтагена виклейсел и цилтакабтаген аутолейсел (ide-cel и cilta-cel), которые используются для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Эти препараты изготавливаются из аутологических клеток, полученных от пациента методом афереза, и содержат химерный антигенный рецептор (CAR), действие которого направлено на ассоциированный с заболеванием линейный антиген – антиген созревания В-клеток (BCMA).

Два исследования были проведены в США с использованием доступного анти-BCMA CAR-T (ide-cel или cilta-cel) [81,82]. Было установлено, что экстрамедуллярное заболевание и цитогенетический высокий риск (как бы часто они ни выявлялись у пациентов с ППКЛ) не влияли на частоту ответа и не оказывали негативного влияния на ВБП у пациентов, получавших cilta-cel [82]. Напротив, «плазмноклеточный лейкоз» в анамнезе был независимым

предиктором раннего рецидива/прогрессирования в ретроспективном исследовании, которое включало пациентов с рецидивирующей/резистентной ММ (частота рецидивов через 5 месяцев 36%) [83].

Текущее исследование фазы 2 оценивает безопасность и целесообразность лечения, включающего АутоТГСК на фоне двух инфузий CAR-T анти-BCMA, в качестве основного лечения для впервые диагностированных пациентов с ППКЛ (NCT05870917, подробнее см. таблицу 4). Примечательно, что у первых 4 зарегистрированных пациентов, завершивших всю программу “сэндвич”, был достигнут МОБ-отрицательный ПО с продолжительностью ремиссии до 22,4 месяцев [84].

Группа экспертов Европейской сети по изучению миеломы (EMN) проанализировала самую последнюю литературу и выбрала области, вызывающие наибольшую озабоченность в лечении ППКЛ, сформировав и упорядочив ключевые вопросы в соответствии с критерием клинической значимости. Был использован метод анкетирования, и по всем окончательным заявлениям был достигнут консенсус в размере не менее 80%. Были представлены обновленные рекомендации по ведению пациентов с ППКЛ и практические рекомендации, основанные на современных знаниях об этом заболевании, а также на возможных перспективах улучшения исходов у этих пациентов [85].

Ниже представлены рекомендации экспертов EMN по диагностике и лечению первичного плазмноклеточного лейкоза.

Рекомендации [85]

1. Как следует диагностировать ППКЛ?

Рекомендуется тщательная морфологическая оценка мазков периферической крови с помощью обычной микроскопии у всех пациентов с впервые диагностированной ММ. Согласно критериям IMWG 2021 [19], диагноз ППКЛ ставится при обнаружении 5% или более ЦПК. Опытный гематолог должен систематически анализировать не менее 200 циркулирующих ядродержащих клеток в мазке крови, поскольку морфологическое обнаружение ЦПК не всегда простое (клетки ППКЛ с транслокацией t(11;14) часто имеют лимфоплазмоцитоидный вид) [86]. Также должна быть определена клональная природа ЦПК, особенно в случае других возможных состояний, оправдывающих присутствие неклональных ЦПК или других циркулирующих опухолевых клеток.

2. Каковы правильные начальные обследования и прогностическая оценка при ППКЛ?

Как и при ММ, адекватное лабораторное обследование при ППКЛ должно включать полную гемограмму и биохимический анализ крови для характеристики функции почек/печени, уровень кальция, количественную и качественную оценку (иммунофиксация) М-компонента сыворотки и мочи, общих иммуноглобулинов сыворотки, соотношение вовле-

ченных/невовлеченных свободных легких цепей (FLC) в сыворотке и определение их абсолютных значений, тестов на свертываемость крови, уровня ЛДГ и β 2-микроглобулина. Рекомендуется морфологическое и фенотипическое количественное определение клональных плазматических клеток при аспирации костного мозга и биопсии костного трепана (особенно в случае сухого аспирата костного мозга). Фенотипическая панель, включающая по меньшей мере CD38, CD138, CD19, CD20, CD27, CD45, CD56, CD81 и CD117, а также цитоплазматические каппа- и лямбда-цепи, должны оцениваться с помощью многопараметрической проточной цитометрии неопластических плазматических клеток как в костном мозге, так и в периферической крови.

Анализ хромосомных aberrаций, включая пloidность, моносомию и делеции хромосом 13, t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), gain/amp(1q) и del(1p), следует проводить с помощью FISH или валидированными эквивалентными молекулярными методами на очищенных опухолевых клетках костного мозга и, при необходимости, периферической крови. Мутационный статус p53 необходимо также учитывать у пациентов без del(17p).

Базовая диагностическая визуализация должна включать низкодозовую компьютерную томографию всего тела в сочетании с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), чтобы распознать как остеолитические поражения скелета, так и экстрамедуллярные заболевания. Магнитно-резонансная томография всего тела (WB-MRI), и особенно диффузионно-взвешенная, также является новой, хотя и менее распространенной, ключевой технологией, которая, вероятно, вскоре может стать новым стандартом [87]. Было показано, что WB-MRI обладает по крайней мере равной чувствительностью и специфичностью при сравнении с ПЭТ/КТ, что позволяет составлять отчеты о сканировании на основе искусственного интеллекта [88]. Поэтому некоторые эксперты группы EMN предполагают, что, если таковая имеется, то WB-MRI должна представлять собой первоначальную предпочтительную визуализацию [89].

Согласно опубликованным данным [90], ППКЛ имеет повышенный риск поражения ЦНС; следовательно, диагностическая люмбальная пункция должна быть выполнена при наличии неврологических симптомов, но также может быть рассмотрена у пациентов с большим количеством ЦПК, однако следует дождаться их исчезновения после первоначального лечения, чтобы предотвратить распространение опухоли на ЦНС.

При прогностической оценке впервые диагностированных пациентов с ППКЛ следует учитывать возраст, абсолютное количество ЦПК в периферической крови, количество тромбоцитов, сопутствующее наличие плазмодитом, уровни β 2-микроглобулина и ЛДГ, а также цитогенетический высокий риск

как неблагоприятные факторы; и наоборот, наличие t(11;14) может представлять собой благоприятный маркер.

3. Каков текущий терапевтический подход к ППКЛ?

3а. Общие аспекты

Существует несколько проспективных исследований методов лечения ППКЛ, результаты которых по-прежнему неудовлетворительны, но они формируют основу для рекомендаций до появления дополнительных доказательств. В целом, лечение ППКЛ следует начинать немедленно, как можно более интенсивно у отдельных пациентов (в зависимости от возраста и ослабленности) и с короткими интервалами без лечения. Это необходимо для достижения быстрого контроля над заболеванием, снижения ранней смертности из-за начальных осложнений, предотвращения/отсрочки лекарственной устойчивости, вызванной клональной эволюцией, и возможной активности в отношении остаточного заболевания, тем самым можно снизить риск рецидива.

Профилактика синдрома лизиса опухоли, бифосфонаты и противомикробная профилактика (включая вакцинацию), обычно применяемые у пациентов с ММ, также рекомендуются всем пациентам с ППКЛ. Аналогичным образом, тромبو-профилактика должна проводиться пациентам без тяжелой тромбоцитопении, получающим иммуномодулирующие агенты. Интратекальная профилактика с помощью противоопухолевых препаратов потенциально может быть рассмотрена для пациентов с ППКЛ [90], но данные об эффективности такого подхода отсутствуют, как и рекомендации по применению конкретных препаратов, поэтому группа экспертов согласна с тем, что интратекальная профилактика по-прежнему не рекомендуется в качестве стандартной процедуры при ППКЛ.

3б. Первая линия терапии для пациентов с показанием для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Предлагается в качестве предпочтительного подхода первой линии для пациентов с ППКЛ, подходящих для АутоТГСК (в возрасте до 70 лет), использовать квадриплеты, включающие антитела к CD38, иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы и дексаметазон в течение 4 циклов, с последующей двойной АутоТГСК с высокой дозой мелфалана (200 мг/м²) в качестве режима кондиционирования (рисунок 3). Тем не менее, Комиссия признает, что, учитывая все еще слабые и только ретроспективные доказательства, рекомендация использовать схему из 4 препаратов, а также использовать двойную, а не однократную АутоТГСК, поддерживается экспертами только в качестве консенсуса.

Консолидация и длительная поддерживающая терапия является одним из наиболее важных компонентов улучшения результатов лечения пациентов с ММ ультравысокого риска [91, 92].

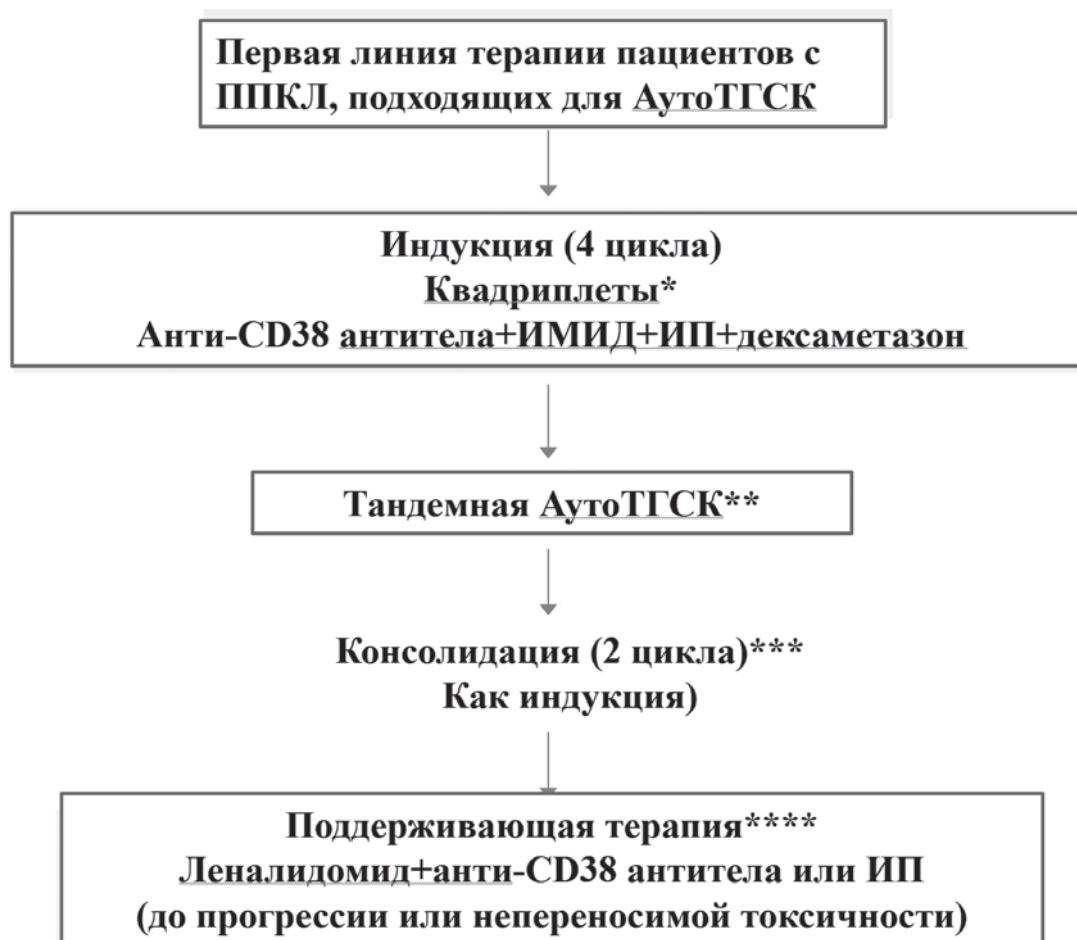


Рисунок 3. Рекомендации EMN по терапии первой линии у пациентов с ППКЛ, подходящих для трансплантации

Примечание: * Рассмотреть возможность продления индукции до 6 циклов у отдельных пациентов (т.е. тех, у кого прогрессирующий углубляющийся ответ, но не достигается ПО после 4 циклов). При отсутствии моноклональных антител к CD38 в первой линии, подходящими вариантами лечения могут быть следующие: комбинация леналидомида, бортезомиба и дексаметазона (VRd); чередование бортезомиба, доксорубицина и дексаметазона/бортезомиба, циклофосфамида и дексаметазона (PAd/VCd); «лимфомоподобные» методы лечения, такие как Hyper-CVAD-VD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, бортезомиб, дексаметазон) или VTD/VRD-PACE (бортезомиб, талидомид/леналидомид, дексаметазон, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид).

** Рассмотреть возможность проведения АутоТГСК с последующей АллоТГСК с кондиционированием пониженной интенсивности, особенно у сохраннных пациентов, у которых не достигается ПО после индукционной терапии, и при наличии подходящего донора.

*** Рассмотреть возможность предотвращения консолидации у отдельных пациентов (т.е. у тех, у кого достигнут ПО и / или МОБ-негативный статус после тандемной АутоТГСК) или продолжения консолидации до 4 циклов у пациентов, у которых нет ПО и / или МОБ-негативного статуса после 2 циклов.

**** Только леналидомид, если антитела против CD38 или ИП не доступны. Рассмотрите возможность проведения поддерживающей терапии также после аллотрансплантации; прием леналидомида через 3 месяца.

В идеале применение двойного лекарственного подхода, т.е. леналидомид плюс карфилзомиб или добавления моноклонального антитела против CD38 может быть разумным посттрансплантационным лечением.

Агрессивные, «лимфомоподобные» схемы химиотерапии в сочетании с ИП и/или ИМИД, такие как hyper-CVAD-VD или VTD/VRD-PACE, часто применялись в прошлом, особенно у молодых пациентов с распространенным экстрамедуллярным заболеванием. Однако нет никаких доказательств их превосходства по сравнению с индукционными квадриплетами, которые группа экспертов вместо этого рекомендует в качестве предпочтительной начальной терапии, если таковая имеется.

Несмотря на потенциальную лечебную эффективность, результаты, полученные до настоящего времени с помощью АллоТГСК при ППКЛ, не демонстрируют явного преимущества в выживаемости при сравнении с группой больных, получивших АутоТГСК. Таким образом, большинство экспертов не рекомендуют использовать АллоТГСК в контексте

подходов первой линии. Однако, согласно последним данным EBMT [93], АутоТГСК с последующей АллоТГСК с режимом кондиционирования пониженной интенсивности, при наличии подходящего донора, может быть вариантом для рассмотрения у отдельных молодых пациентов, у которых не достигается ПО после индукции.

Зс. Первая линия терапии для пациентов, не подходящих для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Результаты терапии пациентов с ППКЛ, не подходящих для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, остаются еще более разочаровывающими. В текущем обновлении рекомендаций EMN группа экспертов подтверждает, что пожилым, но сохранным пациентам следует планировать непрерывную терапию с учетом возраста, сопутствующей патологии и переносимости (рисунок 4). В этих условиях режим KRd с последующим поддержанием карфилзомибом и леналидомидом до сих пор обеспечивал наилучшую эффективность [64].



Рисунок 4. Рекомендации EMN по первой линии терапии пациентов с ППКЛ, не имеющих показаний на трансплантацию.

Примечание: * – доза ИП, ИМИД или дексаметазона и схема приема корректируются в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и переносимости.

EMN – Европейская сеть по изучению миеломы; ППКЛ – первичный плазмочелочный лейкоз; ИП – ингибиторы протеасомы; ИМИД – иммуномодулирующие препараты; KRd – карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; VRd – бортезомиб, леналидомид, дексаметазон.

У пациентов старческого возраста и/или ослабленных лиц следует рассмотреть возможность индивидуального лечения (т. е. скорректированных по дозе и времени комбинаций леналидомида или бортезомиба плюс дексаметазон, наряду с обычно хорошо переносимым моноклональным антителом против CD38), дополненной поддерживающей терапией, направленной на то, чтобы поддерживать достигнутый ответ как можно дольше (рисунок 4).

3d. Лечение рецидивирующих/рефрактерных пациентов с ППКЛ

Рецидивы при плазмноклеточном лейкозе неизбежно наступают у большинства пациентов. Прогноз рефрактерного/рецидивирующего ППКЛ крайне неблагоприятный, и современные методы лечения редко эффективны. Лечение рецидивов первичного ПКЛ следует осуществлять исходя из эффективности предшествующей терапии, ее продолжительности, наличия нежелательных явлений. Учитывая редкость патологии и общий субстрат опухоли при ППКЛ и ММ, лечение рецидивов должно проводиться по принципам терапии ММ высокого риска, предпочтение следует отдавать многокомпонентным схемам с интеграцией препаратов таргетной направленности. В целом, следует рассмотреть возможность перехода на препараты, не используемые при постановке диагноза, отдавая предпочтение комбинациям с иммуномодулирующими

агентами нового поколения и ИП плюс дексаметазон и моноклональные антитела. «Лимфомоподобная» химиотерапия может выступать как bridge (мостик) к АллоТГСК у молодых и пациентов с чувствительным заболеванием при рецидиве. Альтернативами вариантами могут быть другие методы лечения: CAR-T терапия или биспецифические антитела. Венетоклак в виде отдельного препарата или в сочетании с другими лекарственными средствами – возможный вариант у пациентов с t(11;14).

3e. Оценка ответа

Ответ пациентов с ППКЛ оценивается в соответствии с критериями IMWG [94] и в целом соответствует критериям ответа множественной миеломы [73]. В то же время, определение ПО должно включать, наряду с общепринятыми критериями, принятыми для ММ, исчезновение ЦПК соответствующей морфологии и метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ у всех пациентов. Учитывая прогностическую значимость достижения ПО после терапии первой линии при ППКЛ, группа экспертов также рекомендует проводить оценку минимальной остаточной болезни костного мозга и периферической крови с помощью проточной цитометрии или NGS, а также использовать визуализирующие технологии с целью исключения экстрамедуллярных очагов (таблица 3).

Таблица 3

Критерии ответа первичного плазмноклеточного лейкоза

МОБ-негативный полный ответ	Строгий полный ответ (см. ниже) плюс МОБ-негативный костный мозг и периферическая кровь по результатам многоцветной проточной цитометрии или аллель-специфичной олигонуклеотидной ПЦР
Строгий полный ответ	Полный ответ (см. ниже) плюс Нормальное соотношение FLC и Отсутствие клональных клеток в костном мозге по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции и Отсутствие клональных клеток в периферической крови по данным иммунофлуоресценции
Полный ответ (ПО)	Отсутствие моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и моче, подтвержденное иммунофиксацией и Исчезновение любых плазмцитом мягких тканей и ≤5% плазматических клеток в костном мозге и в мазке крови
Очень хороший частичный ответ (охЧО)	Парапротеин в сыворотке крови и моче, определяемый только иммунофиксацией, но не электрофорезом или Снижение уровня М-белка в сыворотке крови на ≥90% плюс М-белка в моче (<100 мг за 24 ч) и Отсутствие плазматических клеток в мазке крови

Частичный ответ (ЧО)	<p>≥50% уменьшение сывороточного иммуноглобулина и ≥90% мочевого или его содержание в суточной моче < 200 мг/сут.</p> <p>Если эти показатели невозможно определить, то ≥50% снижение соотношения FLC, если их невозможно измерить, то ≥50% снижение плазматических клеток в костном мозге, тогда как исходно их было более 30%.</p> <p>В дополнение к вышеупомянутым критериям требуется уменьшение количества плазматических клеток периферической крови на ≥90%, а количество плазматических клеток периферической крови должно составлять ≤5% от общего количества лейкоцитов, и при наличии на исходном уровне также требуется уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей на ≥50%</p>
Стабилизация	Не соответствует критериям ПО, охЧО, ЧО или прогрессирование заболевания
<p>Прогрессирование (используется для расчета конечных точек времени до прогрессии и ВБП для всех пациентов, включая пациентов с ПО (включает первично прогрессирующее заболевание и прогрессирование заболевания на фоне терапии или без нее)</p>	<p>Увеличение на 25% от самого низкого подтвержденного значения одного из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сывороточного М-протеина (абсолютное увеличение ≥0,5 г/дл; 5,0 г/л), - увеличение сывороточного М-протеина ≥1 г/дл (≥10 г/л), если самый низкий М-компонент был ≥5 г/дл, или М-протеина в моче (абсолютное увеличение ≥200 мг/сут), <p>Плазматические клетки периферической крови (с содержанием клеток не менее 2×10^9/л или >20% от общего количества лейкоцитов)</p> <p>Только у пациентов без измеряемых уровней М-белка в сыворотке крови и моче: разница между вовлеченным и невовлеченным уровнями FLC; абсолютное повышение должно составлять >10 мг/дл (≥100 мг/л)</p> <p>Процентное содержание плазматических клеток в костном мозге: абсолютный процент должен составлять ≥10%</p> <p>Появление новых костных поражений или плазмоцитом мягких тканей или увеличение размеров существующих костных поражений или плазмоцитом мягких тканей</p> <p>Развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция в сыворотке крови >11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л), которое может быть связано исключительно с нарушением пролиферации плазматических клеток.</p>
<p>Рецидив после полного ответа (используется только в том случае, если исследуемой конечной точкой является выживаемость свободная от болезни)</p>	<p>Любой из следующих показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> Повторное появление М-белка в сыворотке крови или моче при иммунофиксации или электрофорезе Повторное появление плазматических клеток в периферической крови ≥5% плазматических клеток в костном мозге (при рецидиве после ПО пороговое значение составляет 5% по сравнению с 10% для других категорий рецидивов) Появление любых других признаков прогрессирования (например, новой плазмоцитомы, литического поражения кости или гиперкальциемии)

4. Перспективы на будущее

Проявления и клиническое поведение ППКЛ могут совпадать с таковыми у пациентов с ММ сверхвысокого риска. Поэтому вопрос о том, может ли ППКЛ представлять собой уникальную сущность или просто чрезвычайно агрессивный вариант ММ, остается предметом дискуссий. Комиссия EMN согласна с тем, что обе концепции могут быть правильными, но большинство экспертов придерживаются мнения, что текущее определение IMWG первичного плазмноклеточного лейкоза следует сохранить, по крайней мере на данный момент, и лечить этих пациентов соответствующим образом, предпочтительно

в контексте специализированных клинических исследований. Эти исследования должны включать соответствующую последовательность современных стратегий, сочетающих новые препараты с различными механизмами действия, моноклональные антитела, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и иммунотерапию с перенаправлением Т-клеток.

В таблице 4 обобщены текущие клинические испытания различных терапевтических подходов, включая инновационные технологии, к ведению пациентов с ППКЛ.

Текущие клинические исследования, включающие новые технологии, по оценке лечения пациентов с ППКЛ

Название исследования и страна	Краткое резюме и этап	Лечение	Первичная конечная точка/ критерий оценки результатов
<p>PCL-2 (NCT05054478) Франция</p>	<p>Одногрупповое исследование II фазы, оценивающее эффективность включения даратумумаба в лечение впервые диагностированных ППКЛ.</p>	<p>Индукционная терапия: D-VRd, 4 x 28 дней/цикл Первая АутоТГСК: высокие дозы мелфалана в качестве кондиционирующей терапии Первая консолидирующая терапия: D-VRd, 2 x 28 дней/цикл Вторая АутоТГСК: высокие дозы мелфалана в качестве кондиционирующей терапии Вторая консолидирующая терапия: D-VRd, 6 циклов, каждые 2 месяца в течение 2 лет Поддерживающая терапия: леналидомид в течение 1 года</p>	<p>охЧО или лучше по завершению фазы индукции</p>
<p>DRAGON CATCHER TRIAL Китай</p>	<p>В многоцентровом исследовании II фазы, оценивающим эффективность и безопасность общей схемы лечения (V-DECP чередуется с Dara-VPd плюс тандемные АутоТГСК или АллоТГСК с последующей поддерживающей терапией VP) у пациентов с ММ сверхвысокого риска [≥ 2 поражения высокого риска: del(17p), t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), amp(1q)] или ППКЛ.</p>	<p>Индукционная терапия: поочередное лечение V-DECP, 2 x 28 дней/цикл, и Dara-VPD, 2 x 21 день/цикл, в течение 4 полных циклов Стратегия трансплантации в качестве консолидирующей терапии: тандемные АутоТГСК для ММ сверхвысокого риска и АллоТГСК для пациентов с ППКЛ со стабильным заболеванием после четвертого курса лечения Поддерживающая терапия: пациенты со сверхвысоким риском ММ получают поддерживающую терапию VP (бортезомиб, помалидомид) (28 дней/курс) до прогрессирования или непереносимой токсичности (пациенты с ППКЛ не получают дальнейшую поддерживающую терапию).</p>	<p>охЧО или лучше по завершению фазы индукции</p>
<p>NCT06140966 Китай</p>	<p>Клиническое исследование II фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность индукционной/ консолидирующей/ поддерживающей терапии на основе даратумумаба и карфилзомиба при впервые диагностированном заболевании, подходящем к трансплантации, группе сверхвысокого риска (согласно одному из следующих критериев: 1) «double hit» ММ [≥ 2 неблагоприятных маркера: t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), 1q21+, del(17p), p53 мутация]; 2) экстремедуллярные ММ; 3) RPCL).</p>	<p>Преиндукционная химиотерапия (при необходимости): VCD Индукция: D-KRd-PACE x 2-4 цикла АутоТГСК: Высокие дозы мелфалана в качестве кондиционирующей терапии Консолидация: D-KRd x 4 цикла Поддержание: Dara-Kd x 12 циклов</p>	<p>2-летняя ВБП</p>

<p>EudraCT 2021-001990-22 EUMELEIA Греция</p>	<p>«Иницированное исследователем, многоцентровое, открытое, одностороннее, проспективное клиническое исследование, инициированное исследователем, для оценки эффективности и безопасности чередования схем на основе бортезомиба в комбинации с даратумумабом с последующей поддерживающей терапией даратумумабом.</p>	<p>Пациенты, подходящие для трансплантации: Индукционная терапия: 6 циклов чередования D-PAD и D-VCD (АутоТГСК (1-2): высокие дозы мелфалана в качестве кондиционирующей терапии) Консолидация: D-VCD (2 цикла) Поддержание: монотерапия даратумумабом (циклы 9-32). Пациенты, не соответствующие трансплантации: Индукция: альтернативный D-PAD/D-VCD (8 циклов) Поддержание: даратумумаб (циклы 9-32).</p>	<p>ВБП</p>
<p>NCT05870917 CAC-PPCL-001 Китай</p>	<p>Открытое исследование II фазы в одной группе, оценивающее эффективность и безопасность схемы на основе VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) в сочетании с CART-АутоТГСК-CART2 у китайских пациентов с впервые диагностированной ППКЛ.</p>	<p>Индукционная терапия: VRD, 3 x 28 дней/цикл Первые аутологичные ВСМА-направленные CAR-T-клетки в целевой дозе (2-4)±20% x 10⁶ анти-BCMA CAR-T-клеток/кг Консолидирующая терапия: VR x 3 курса АутоТГСК: высокие дозы мелфалана в качестве кондиционирующей терапии Вторые аутологичные ВСМА-направленные CAR-T-клетки в целевой дозе (2-4)±20% x 10⁶ анти-BCMA CAR-T-клеток/кг Поддерживающая терапия: леналидомид</p>	<p>Безопасность и переносимость, ЧОО, ВБП</p>
<p>NCT05979363 Китай</p>	<p>Открытое исследование II фазы в одной группе, оценивающее эффективность и безопасность схемы на основе VRD в сочетании с BCMA CAR-T у пациентов с ППКЛ, не подлежащих трансплантации.</p>	<p>Индукционная терапия: VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) Аутологичные ВСМА-направленные CAR-T-клетки, внутривенная инфузия в целевой дозе 2-4 x 10⁶ анти-BCMA CAR-T-клеток/кг Консолидирующая и поддерживающая терапия: бортезомиб, леналидомид</p>	<p>Безопасность и переносимость; МОБ-негативный статус (NGS/NGF) после консолидации</p>
<p>GEM-PLASMACAR Испания</p>	<p>Фаза II, многоцентровое, открытое, проспективное, нерандомизированное исследование для оценки безопасности и эффективности ARI0002h, CAR-T-клеток против BCMA, для начального лечения пациентов с первичным плазматическим лейкозом.</p>	<p>Индукционная терапия: в соответствии с рекомендациями центра аутологичные ВСМА-направленные CAR-T-клетки, внутривенная инфузия в целевой дозе 3 x 10⁶ CAR-T-клеток/кг, в 3 фракциях. Вторая доза (3 x 10⁶ CAR-T-клеток/кг) планируется через 2 месяца. Поддержание: леналидомид</p>	<p>ЧОО, длительность общего ответа, безопасность</p>

Примечание. ППКЛ – первичный плазмноклеточный лейкоз; D-VRd – даратумумаб, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; охЧО – очень хороший частичный ответ; АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; del – делеция; t – транслокация; V-DECP – бортезомиб, дексаметазон, этопозид, циклофосфамид, цисплатин; Dara-VPd – даратумумаб, бортезомиб, помалидомид, дексаметазон; MM – множественная миелома; VP – бортезомиб, помалидомид; VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; D-KRd-PACE – даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон, цисплатин, эпирубицин, циклофосфамид, этопозид; D-KRd –

даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; Dara-Kd – даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон; ВВП – выживаемость без прогрессирования; D-PAD – даратумумаб, бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон; D-VCD – даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; VRD – бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; ВСМА – антиген созревания В-клеток; CAR T-клетки – T-клетки с химерным антигенным рецептором; VR – бортезомиб, леналидомид; ЧОО – общая частота ответа; МОБ – минимальная остаточная болезнь; NGS – секвенирование следующего поколения; NGF – проточная цитометрия нового поколения.

Таким образом, ППКЛ имеет агрессивную клиническую картину и неблагоприятный прогноз, обусловленный иным биологическим фоном по сравнению с классической ММ. Различные исследования демонстрируют, что терапия на основе бортезомиба, а также других новых препаратов, таких как леналидомид, моноклональные антитела и выполнение АутоТГСК, заметно улучшила выживаемость пациентов ППКЛ. Однако у большинства пациентов она по-прежнему ниже по сравнению с больными с впервые выявленной ММ, что указывает на необходимость разработки новых стратегий лечения, лекарственных препаратов следующего поколения. Внедрение их в сочетании с идентификацией биомаркеров, которые являются прогностическими для

терапевтического ответа, в конечном итоге приведет к более персонализированному целенаправленному лечению, которое одновременно повысит эффективность и сведет к минимуму токсичность.

Заглядывая в будущее, можно сказать, что инновационные инструменты, использующие системы на основе искусственного интеллекта, могут быть полезны для проведения более эффективного и стандартизированного скрининга ЦПК и для выявления потенциально «поддающихся медикаментозному лечению» генетических сигнатур у пациентов с ППКЛ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. // *Cancer*. – 2004. – Vol. 101. – P. 2667–2674.
2. Musto P., Statuto T., Valvano L. et al. An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia. // *Expert Rev Hematol*. – 2019. – Vol. 12. – P. 245–253.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. – М.: МК, 2016. – 516 с.
4. Pagano L., Valentini C.G., De Stefano V. et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. // *Ann Oncol*. – 2011. – Vol. 22. – P. 1628–1635.
5. Gluzinski A., Reichstein M. Laeucaemia lymphatica plasmacellularis. In: *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 1906. – P. 336–339.
6. Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. // *Arch Intern Med*. – 1974. – Vol. 133, N 5. – P. 813–818.
7. Chang H., Yeung X. Qi, J., Reece D. et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. // *Leuk Res*. – 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 259–262.
8. Usmani S.Z., Nair B., Qu P. et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, N 11. – P. 2398–2405.
9. De Larrea C. F., Kyle R., Rosiñol L., et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage // *Blood Cancer J*. – 2021. – Vol. 11, N 12. – P. 192.
10. Ramsingh G., Mehan P., Luo J. et al. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, N 24. – P. 5734–5739.
11. Pulte D., Jansen L., Castro F.A. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. // *Br J Haematol*. – 2015. – Vol. 171, N 2. – P. 189–196.
12. Royer B., Minvielle S., Diouf M. et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the intergroupe francophone du myélome. // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34, N 18. – P. 2125–2132.
13. Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. // *Arch Intern Med*. – 1974. – Vol. 133, N 5. – P. 813–818.
14. Fernández De Larrea C., Kyle R.A., Durie B.G.M. et al. Plasma cell leukemia: Consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, N 4. – P. 780–791.

15. Granell M., Calvo X., Garcia-Guiñón A. et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. // *Haematologica*. – 2017. – Vol. 102, N 6. – P. 1099-1104.
16. Ravi P., Kumar S.K., Roeker L. et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. // *Blood Cancer J*. – 2018. – Vol. 8, N 12. – P. 116.
17. Kumar S., Rajkumar A.V., Kyle R.A. et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23, N 24. – P. 5668–5674.
18. Bianchi G., Kyle R.A., Larson D.R. et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, N 3. – P. 680–685.
19. Fernández de Larrea C., Kyle R., Rosiñol L. et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. // *Blood Cancer J*. – 2021. – Vol. 11. – P. 192.
20. Katodritou E., Kastritis E., Dalampira D. et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group. // *Am J Hematol*. – 2023. – Vol. 98, N 5. P. 730-738.
21. Jung S.H., Kim K., Yoon S.E., et al. Validation of the revised diagnostic criteria for primary plasma cell leukemia by the Korean Multiple Myeloma Working Party. // *Blood Cancer J*. – 2022. – Vol. 12, N 11. – P. 157.
22. Guan J., Ma J., Chen B. Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study *Hematology (Amsterdam)*. – 2023. – Vol. 28, N 1. – P. 23.
23. Li A.Y., Kamangar F., Holtzman N.G. et al. A Clinical Perspective on Plasma Cell Leukemia: A Single-Center Experience *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, N 11. – P. 2149.
24. Tessier C., LeBlanc R., Roy J. et al. Poor outcome despite modern treatments: A retrospective study of 99 patients with primary and secondary plasma cell leukemia. // *Cancer Med*. – 2024. – Vol. 13, N 17. - Article e70192.
25. Jurczynski A., Castillo J.J., Avivi I. et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. // *Leuk Lymphoma*. – 2019. – Vol. 60, N 1. – P. 118-123.
26. Papadimitriou S.I., Terpos E., Liapis K. et al. The Cytogenetic Profile of Primary and Secondary Plasma Cell Leukemia: Etiopathogenetic Perspectives, Prognostic Impact and Clinical Relevance to Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Differential Circulating Clonal Plasma Cells. // *Biomedicine*. – Vol. 10, N 2. – P. 209.
27. Turesson I., Bjorkholm M., Blimark C.H. et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. // *Eur J Haematol*. – 2018. – Vol. 101, N 2. – P. 237-244.
28. Peter J., Danhof S., Zhou X. et al. Real-World Confirmatory Analysis of the Current IMWG Diagnostic Criteria Identifies Early Transformation as Major Risk Factor in Plasma Cell Leukemia. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144 (Supplement 1). - Abstr. 6893 [ASH 2024 66th Meeting].
29. Bladé J., Beksac M., Caers J. et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. // *Blood Cancer J*. – 2022. – Vol. 12, N 3. – P. 45.
30. Costello R., Sainy D., Bouabdallah R. et al. Primary plasma cell leukemia: a report of 18 cases. // *Key. Res*. – 2001. – Vol. 25. – P. 103-107
31. Jelinek T., Kryukov F., Rihova L., Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. // *Eur J Haematol*. – 2015. – Vol. 95, N 1. – P. 16-26.
32. Bezdekova R., Jelinek T., Kralova R. et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia. // *Br J Haematol*. – 2021. – Vol. 195, N 1. – P. 95-107.
33. Guikema J.E.J., Hovenga S., Vellenga E. et al. CD27 is heterogeneously expressed in multiple myeloma: low CD27 expression in patients with high-risk disease. // *Br J Haematol*. – 2003. – Vol. 121. – P. 36–43.
34. Van de Donk N.W.C.J., Lokhorst H.M., Anderson K.C., Richardson P.G. How I treat plasma cell leukemia. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, N 12. – P. 2376-2389.
35. Garcia-Sanz R., Orfão A., González M. et al. Primary Plasma Cell Leukemia: Clinical, Immunophenotypic, DNA Ploidy, and Cytogenetic Characteristics. // *Blood*. – 1999. – Vol. 93, N 3. – P. 1032-1037.
36. Avet-Loiseau H., Andree-Ashley L.E., Moore I.I.D., et al. Molecular cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and plasma cell leukemia measured using comparative genomic hybridization// *Genes Chromosomes Cancer*. – 1997. – Vol. 19, N 2. – P. 124-133.
37. Neri A., Todoerti K., Lionetti M, et al. Primary plasma cell leukemia 2.0: advances in biology and clinical management // *Expert Rev Hematol*. – 2016. – Vol. 9, N 11. – P. 1063-1073.
38. Simeon V., Todoerti K., La Rocca F. et al. Molecular Classification and Pharmacogenetics of Primary Plasma Cell Leukemia: An Initial Approach toward Precision Medicine. // *Int J Mol Sci*. – 2015. – Vol. 16, N 8. – P. 17514-17534.
39. Barbieri M., Manzoni M., Fabris S. et al. Compendium of FAM46C gene mutations in plasma cell dyscrasias. // *Br J Haematol*. – 2016. – Vol. 174, N 4. – P. 642-645.
40. Lionetti M., Barbieri M., Manzoni M. et al. Molecular spectrum of TP53 mutations in plasma cell dyscrasias

- by next generation sequencing: an Italian cohort study and overview of the literature. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, N 16. – P. 21353-21361.
41. Musto P., Simeon V., Martorelli M.C. et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 222-225.
 42. Todoerti K., Agnelli L., Fabris S. et al. Transcriptional characterization of a prospective series of primary plasma cell leukemia revealed signatures associated with tumor progression and poorer outcome. // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19, N 12. – P. 3247-3258.
 43. Rojas E.A., Corchete L.A., Mateos M.V. et al. Transcriptome analysis reveals significant differences between primary plasma cell leukemia and multiple myeloma even when sharing a similar genetic background. // *Blood Cancer J*. – 2019. – Vol. 9, N 12. – P. 90.
 44. Lionetti M., Musto P., Di Martino M.T. et al. Biological and clinical relevance of miRNA expression signatures in primary plasma cell leukemia. // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19, N 12. – P. 3130-3142.
 45. Ronchetti D., Agnelli L., Taiana E. et al. Distinct lncRNA transcriptional fingerprints characterize progressive stages of multiple myeloma. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, N 12. – P. 14814-14830.
 46. Cazaubiel T., Leleu X., Perrot A., et al. Primary plasma cell leukemias displaying t(11;14) have specific genomic, transcriptional, and clinical features. // *Blood*. – 2022. – Vol. 139, N 17. – P. 2666-2672.
 47. Todoerti K., Taiana E., Puccio N. et al. Transcriptomic Analysis in Multiple Myeloma and Primary Plasma Cell Leukemia with t(11;14) Reveals Different Expression Patterns with Biological Implications in Venetoclax Sensitivity. // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, N 19. – P. 4898.
 48. Lee Y., Lee N., Yoon S.-S. et al. Distinct Genetic Features in Peripheral Blood Represent the Characteristics of Circulating Plasma Cells in Primary Plasma Cell Leukemia. // *Blood*. – 2023. – Vol. 142, Suppl. 1. - Abstr. 3349 [ASH 2023 65th Meeting].
 49. Tessier C., LeBlanc R., Roy J. et al. Poor outcome despite modern treatments: A retrospective study of 99 patients with primary and secondary plasma cell leukemia. // *Cancer Med*. – 2024. – Vol. 13, N 17. – Article e70192.
 50. Wu Y., Zhang X., Ma X. et al. Clinical and Laboratory Characteristics of IgM Primary Plasma Cell Leukemia. // *Clin Lab*. – 2023. – Vol. 69, N 7. – P. 1523-1527.
 51. Musto P., Pagano L., Petrucci M.T. et al. Primary plasma cell leukemia in the era of new drugs: Has something changed? // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2012. – Vol. 82, N 2. – P. 141-149.
 52. Ataş Ü., Salim O., İltar U. et al. Survival Outcomes of Patients with Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Proteasome Inhibitors and Immunomodulatory Agents: A Real-Life Multicenter Analysis. // *Turkish Journal of Haematology*. – 2024. – Vol. 41, N 4. – P. 225-235.
 53. Tuazon S.A., Holmberg L.A., Nadeem O., Richardson P.G. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. // *Blood Cancer J*. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 23.
 54. Van de Donk Niels W. C. J., Lokhorst H.M., Anderson K.C., Richardson P.G. How I treat plasma cell leukemia// *Blood*. 2012. – Vol. 120, N 12. – P. 2376–2389
 55. Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 1044–1052.
 56. Nandakumar B., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agent Therapy. // *Mayo Clin Proc*. – 2021. – Vol. 96, N 3. – P. 677-687.
 57. Almodovar Diaz A.A., Alouch S., Dispenzieri A. et al. Impact of Multiple High-Risk Cytogenetic Abnormalities on the Survival Outcomes of Patients with Primary Plasma Cell Leukemia. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144. – Suppl. 1. Abstr. 3315 [ASH 2021].
 58. Deng J., Qin X., Ma G. et al. Development of a clinical prognostic model for primary plasma cell leukemia patients treated with novel agents: a multicenter retrospective cohort study. // *Ann Hematol*. – 2024. – Vol. 103, N 9. – P. 3691-3699.
 59. Broughton M., Bhatta S., Sharma N. et al. Evaluation of Characteristics and Outcomes of Patients with Primary and Secondary Plasma Cell Leukemia Treated with Modern Therapies. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 6980.
 60. Musto P., Rossini F., Gay F. et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, N 11. – P. 2285-2290.
 61. Drake M.B., Iacobelli S., van Biezen A. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95, N 5. – P. 804-809.
 62. Mina R., Joseph N.S., Kaufman J.L. et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125, N 3. – P. 416-423.
 63. Lawless S., Iacobelli S., Knelange N.S. et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation strategies in patients with primary plasma cell leukemia, with dynamic prediction modeling. // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, N 4. – P. 1105-1114.
 64. Van de Donk N.W.C.J., Minnema M.C., van der Holt B. et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a non-randomised, multicentre, phase 2 study. // *Lancet Oncol*. – 2023. – Vol. 24, N 10. – P. 1119-113.
 65. Musto P., Wäsch R. Plasma cell leukemia: another piece of the puzzle. // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108,

- N 4. – P. 941-944.
66. Jung S.H., Lee J.J., Cho H.J. et al. Clinical characteristics, prognostic factors and treatment outcomes in patients diagnosed with primary plasma cell leukemia based on the revised criteria (KMM2204). // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2023. - 23S278-S279 [Abstr. P-431, IMS 2023 20th Meeting].
 67. Drake M.B., Iacobelli S., van Biezen A. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95, N 5. – P. 804-809.
 68. Mahindra A., Kalaycio M.E., Vela-Ojeda J. et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: Results from the Center for International Blood and Marrow Transplant. // *Research Leukemia.* – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 1091-1097.
 69. Dhakal B., Patel S., Girnius S. et al. Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. // *Leukemia.* – 2020. – Vol. 34, N 12. – P. 3338-3347.
 70. Venkatesh P., Mansour R., Ehsan H. et al. Optimal Treatment for Newly Diagnosed Primary Plasma Cell Leukemia: A Retrospective Multicenter Analysis. // *Blood.* – 2024. – Vol. 144, Suppl.1 (Abstr. 3317) [ASH 2024 66th Meeting].
 71. Shahzad M., Iqbal Q., Amin M.K. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary plasma cell leukemia: A systematic review and meta-analysis. // *Leuk Res.* – 2024. – Vol. 148 (Article 107640).
 72. Royer B., Minvielle S., Diouf M. et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A prospective phase ii study of the intergroupe francophone du myélome. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2016. – Vol. 34, N 18. – P. 2125-2132.
 73. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2 под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
 74. Li A.Y., Kamangar F., Holtzman N.G. et al. A Clinical Perspective on Plasma Cell Leukemia: A Single-Center Experience. // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16, N 11. – P. 2149.
 75. Parrondo R.D., Moustafa M.A., Reeder C. et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2025. – Vol. 21, N 5. – P. 355-360.
 76. Fan W., Wang L., Wang X. et al. Selinexor in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of primary plasma cell leukemia with 1q21+ abnormality: A case report. // *Medicine (Baltimore).* – 2024. – Vol. 103, N 46 (Article e40447).
 77. Gonsalves W.I., Buadi F.K., Kumar S.K. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t (11;14). // *Eur J Haematol.* – 2018. - Vol. 100, N 2. – P. 215-217.
 78. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). // *Am J Hematol.* – 2019. – Vol. 94, N 1. – P. E35-E37.
 79. Roy T., An J.B., Doucette K. et al. Venetoclax in upfront induction therapy for primary plasma cell leukemia with t(11;14) or BCL2 expression. // *Leuk Lymphoma.* – 2022. – Vol. 63, N 3. – P. 759-761.
 80. Бессмельцев С.С. Селинексор у больных с рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы. // *Вестник гематологии.* – 2024. – Т. XX, № 4. С. 7-26.
 81. Hansen D.K., Sidana S., Peres L.C. et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience from the Myeloma CAR T Consortium. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41, N 11. – P. 2087-2097.
 82. Sidana S., Patel K.K., Peres L.C. et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. // *Blood.* – 2025. – Vol. 145, N 1. – P. 85-97.
 83. Gagelmann N., Dima D., Merz M. et al. Development and Validation of a Prediction Model of Outcome After B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2024. – Vol. 42, N 14. – P. 1665-1675.
 84. Xu J., Zhang S., Yan W. et al. A Phase 2 Study of CART-ASCT-CART2 Sandwich Regimen Treatment in Patients with Primary Plasma Cell Leukemia. // *Blood.* – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1 (Abstr. 3389) [ASH 2024 66th Meeting].
 85. Musto P., Engelhardt M., van de Donk N. W. C. J. et al. European Myeloma Network Group review and consensus statement on primary plasma cell leukemia. // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 30. – P. 1-14.
 86. Bohra A., Hassan R., Zanwar S. et al. A Comparative Study of Plasma Cell Detection by Peripheral Smear and Peripheral Blood Flow Cytometry. // *Blood.* – Vol. 144, Suppl. 1 (Abstr. 3319) [ASH 2024 66th Meeting].
 87. Messiou C., Hillengass J., Delorme S. et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). // *Radiology.* – 2019. – Vol. 291, N 1. – P. 5-13.
 88. Mulligan M.E. Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS): strategies for practice implementation. // *Skeletal Radiol.* – 2022. – Vol. 51, N 1. – P. 11-15.
 89. Rata M., Blackledge M., Scurr E. et al. Implementation of Whole-Body MRI (MY-RADS) within the OPTIMUM/MUKnine multi-centre clinical trial for patients with myeloma. // *Insights Imaging.* – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 123.

90. Katodritou E., Dalampira D., Delimpasi S. et al. Central nervous system multiple myeloma: A real-world multi-institutional study of the Greek Myeloma Study Group. // *Am J Hematol.* – 2024. – Vol. 99, N 10. – P. 1897-1905.
91. Бессмельцев С.С. Поддерживающая терапия при множественной миеломе // *Вестник гематологии.* – 2023. – Т. XIX, № 4. – С. 4-23.
92. Leyppoldt L.B., Tichy D., Besemer B. et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2024. – Vol. 42, N 1. – P. 26-37.
93. Lawless S., Iacobelli S., Knelange N.S. et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation strategies in patients with primary plasma cell leukemia, with dynamic prediction modeling. // *Haematologica.* – 2023. – Vol. 108, N 4. – P. 1105–1114.
94. 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. – Vol. 17, N 8. – P. e328-e346.

Гавровская С.В.¹, Кробинец И.И.¹, Бодрова Н.Н.¹, Бессмельцев С.С.^{1,2}, Сидоркевич С.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДБОРА ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ

Резюме. Развитие иммунной рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов связано с присутствием у реципиента аллоантител к представленным на мембране тромбоцитов донора антигенам систем ABO, Левис, I, i, P, HLA (Human Leukocyte Antigen) класса I и, непосредственно, к тромбоцит-специфичным антигенам HPA (Human Platelet Antigens). Основной причиной отсутствия прироста тромбоцитов в крови и снижения гемостатического эффекта у пациентов с множественными трансфузиями считается наличие HLA-A и/или HLA-B-антител, однако у рефрактерных пациентов встречаются и HPA-антитела. В настоящее время подбор донорских тромбоцитов осуществляется по системе ABO и Rh-принадлежности, антигенный состав тромбоцитов

донора и реципиента не учитывается. Вероятность совместимости пары донор/реципиент, выбранных без учета антигенного состава тромбоцитов, невелика, так как частота аллелей большинства генов системы HPA отклоняется в сторону «а» аллеля, а гомозиготы по «b» составляют от 0 до 15%. Возможность подбора пары донор/реципиент с учетом генотипа позволит достичь лечебного эффекта при трансфузиях донорских тромбоцитов и повысит результативность терапии у пациентов с редко встречающимися аллельными вариантами гена HPA.

Ключевые слова: тромбоцитопения, рефрактерность, трансфузии тромбоконцентрата, антитромбоцитарные антитела, генотип.

Gavrovskaya S.V.¹, Krobinets I.I.¹, Bodrova N.N.¹, Bessmeltsev S.S.^{1,2}, Sidorkevich S.V.¹

¹Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency".

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF SELECTING PLATELET DONORS FOR PATIENTS WITH REFRACTORINESS

Abstract. The development of immune refractoriness to platelet concentrate transfusions is associated with the presence of alloantibodies to the antigens of the ABO, Levis, I, i, P, HLA (Human Leukocyte Antigen) class I systems represented on the platelet membrane of the donor and, directly, to platelet-specific antigens HPA (Human Platelet Antigens). The main reason for the lack of platelet growth in the blood and reduction of hemostatic effect in patients with multiple transfusions is the presence of HLA-A and/or HLA-B antibodies, however, in refractory patients, HPA antibodies are also found. Currently, the selection of donor platelets is carried out according to the ABO and Rh-affiliation system, the antigenic composition of the platelets of

the donor and recipient is not taken into account. The probability of compatibility of a donor/recipient pair selected without taking into account the antigenic composition of platelets is low, since the frequency of alleles of most genes of the HPA system deviates towards the "a" allele, and homozygotes for "b" range from 0 to 15%. The possibility of selecting a donor/recipient pair taking into account the genotype will allow to achieve a therapeutic effect in transfusions of donor platelets and increase the effectiveness of therapy in patients with rare allelic variants of the HPA gene.

Key words: thrombocytopenia, refractoriness, thromboconcentrate transfusion, antiplatelet antibodies, genotype.

Введение. Трансфузии донорских компонентов крови являются неотъемлемым элементом специализированной медицинской помощи. Особое место в гемотрансфузионной терапии принадлежит тромбоцитам, не имеющим лекарственной альтернативы [1, 2]. У пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями интенсивная высококодированная программная химиотерапия, а также протокол

трансплантации костного мозга предусматривают обязательное использование переливаний концентрата тромбоцитов для коррекции длительной гипопролиферативной тромбоцитопении, что значительно снижает частоту серьезных геморрагических осложнений [3]. Из-за продолжительности периода недостаточности кроветворения таким пациентам необходимы серийные, множественные трансфузии

[4]. Однако при многократных трансфузиях концентрата тромбоцитов у некоторых пациентов после трансфузии может наблюдаться отсутствие прироста количества циркулирующих тромбоцитов в крови, что ведет к снижению гемостатического эффекта, развитию посттрансфузионных реакций и т. д. Это может оказать неблагоприятное влияние на результат комплексной терапии, так как высок риск развития тяжелого геморрагического синдрома [3, 5].

Состояние, при котором регистрируется отсутствие адекватного прироста уровня тромбоцитов после 2-х или более трансфузий тромбоконцентрата, называется рефрактерностью. Различают иммунную и неиммунную рефрактерность. Причиной неиммунной рефрактерности может быть спленомегалия, высокая лихорадка, сепсис, ДВС-синдром, кровотечение, веноокклюзивная болезнь печени, РТПХ, применение некоторых фармпрепаратов и т. д. Иммунная рефрактерность развивается вследствие аллоиммунизации. Считается, что главной причиной иммунной рефрактерности у пациентов с множественными трансфузиями тромбоцитов является сенсбилизация антигенами присутствующих в тромбоконцентрате лейкоцитов системы HLA (Human Leukocyte Antigens) донора, отсутствующими у реципиента, и появление иммунных HLA-A и/или HLA-B-антител. В результате снижается посттрансфузионный прирост числа тромбоцитов и их выживаемость, уменьшается эффективность трансфузий, вплоть до полного отсутствия гемостатического эффекта, что ведет к возникновению угрозы для жизни пациента [6, 7]. Однако, кроме лейкоцитарных антигенов HLA (класса I), эритроцитарных антигенов систем ABO, Левис, I, i, P, на тромбоцитах присутствуют и собственные тромбоцит-специфичные антигены HPA (Human Platelet Antigens). На сегодняшний день 35 HPA были идентифицированы и официально утверждены Международным комитетом по номенклатуре иммунологии тромбоцитов Международного общества переливания крови ISBT [8]. Все HPA расположены на гликопротеиновых комплексах GPIIb/IIIa, GPIb/V/IX, GPIa/IIa и CD109 на мембране тромбоцитов [9, 10].

В настоящее время при подборе донорских тромбоцитов антигенный состав тромбоцитов донора и реципиента не учитывается. При многократных трансфузиях выработка аллоантител возможна сразу к нескольким антигенам донора, при этом в процессе гемокомпонентной терапии образование аллоантител происходит не у всех пациентов и зависит от HLA- и HPA- генотипа пациента, иммуногенности антигенов, присутствующих на тромбоцитах донора, наличия в концентрате тромбоцитов мононуклеарных клеток [11, 12]. Также, кроме множественных трансфузий компонентов донорской крови, причиной выработки антитромбоцитарных аллоантител у пациентов могут быть предыдущие

беременности (женщина иммунизируется тромбоцитарным антигеном плода, не представленным на ее собственных тромбоцитах), наличие аутоиммунного процесса, онкологические и инфекционные заболевания, генетические факторы [13-15].

Антитела против специфических антигенов тромбоцитов, вызывающие в дальнейшем трансфузионную рефрактерность, встречаются у 20-25% пациентов даже при трансфузиях тромбоцитов, совместимых по антигенам системы HLA [15, 16]. Наиболее клинически значимыми являются анти-HPA-1a, анти-HPA-5b, анти-HPA-3a и анти-HPA-3b антитела. Известно, что частота встречаемости разных аллельных вариантов HPA антигенов в России не отличается от других европейских популяций и отклоняется в сторону «а» аллеля, а гомозиготы по «b» составляют от 0 до 15% [17]. Поэтому вероятность совместимости пациента и донора, выбранного без учета антигенного состава тромбоцитов, невелика. Если в рефрактерности задействованы иммунные механизмы, одним из путей преодоления проблемы и достижения лечебного эффекта является возможность подбора пары донор/реципиент, совместимых по антигенному составу тромбоцитов. Предпочтительным является донор, имеющий наименьшее количество различий с реципиентом по локусам генов HPA.

Цель. Изучить встречаемость редких аллелей генов HPA у доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Оценить возможность подбора пары донор/реципиент, совместимых по тромбоцитарным антигенам.

Материалы и методы. Обследован 471 донор крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В составе группы 139 женщин и 332 мужчины. Медиана возраста составила 43 года. Обследованы 4 пациента (3 женщины и 1 мужчина) с подозрением на рефрактерность к трансфузиям тромбоконцентрата. Доноры и пациенты типированы по аллелям локусов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия), используя набор реактивов HPA-FluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% K2ЭДТА. Генотипы пациентов сравнивали с генотипами 471 донора из базы доноров крови, типированных по аллелям локусов HPA, созданной в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за 2018-2023 г.г. Частота аллелей HPA была подсчитана методом прямого подсчета.

Результаты и обсуждение. Распределение аллелей генов HPA, обнаруженных у обследованных доноров, показано в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей генов HPA у доноров крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Локусы HPA	Частота генотипов, %			Встречаемость аллеля b, %
	aa	ab	bb	
HPA1	68,4	28,7	2,9	31,6
HPA2	84,9	14,9	0,2	15,1
HPA3	30,1	50,7	19,2	69,9
HPA4	100,0	0	0	0
HPA5	82,6	15,5	1,9	17,4
HPA6	98,9	1,1	0	1,1
HPA9	99,6	0,4	0	0,4
HPA15	28,0	52,9	19,1	71,9

По аллелю «а» локуса HPA-4 все обследованные доноры были гомозиготны, аллель «b» не встречался. В локусах HPA-6 и HPA-9 аллель «b» встречался реже всего и обнаружен только у 1,1% и 0,4% соответственно. Полученные данные согласуются с результатами российских и зарубежных авторов, из-

учающих частоту встречаемости аллелей генов HPA среди белых европейцев.

Распределение аллелей генов HPA, обнаруженных у обследованных пациентов с подозрением на рефрактерность, показано в таблице 2.

Таблица 2

Распределение аллелей генов HPA у обследованных пациентов

Обследуемые	Обнаруженные аллели генов HPA							
	HPA1	HPA2	HPA3	HPA4	HPA5	HPA6	HPA9	HPA15
Пациентка Б.	ab	aa	bb	aa	ab	aa	aa	ab
Пациентка С.	ab	aa	aa	aa	aa	aa	aa	bb
Пациент Б.	aa	aa	aa	aa	aa	aa	aa	aa
Пациентка Л.	ab	aa	bb	aa	aa	aa	aa	ab

В результате сравнительного анализа генотипов доноров базы и генотипов обследованных пациентов с учетом групповой принадлежности по ABO и Rh были выбраны доноры, совместимые с реципиентами по антигенному составу тромбоцитов.

На рисунке 1 в процентном соотношении показано количество подходящих по генотипу доноров из базы ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Как видно из рисунка 1, % совместимых доноров весьма невысок. Количество идентичных по исследуемым антигенам доноров составило 0,21 – 0,64 %, совместимых – от 0,42 до 1,9 %.

Клинический случай

Пациентка Б. (диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), 68 лет, группа крови A(II) Rh+, фенотип сseeK-, рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата. У пациентки были обнаружены аллели HPA-1a/b, HPA-2a/a, HPA-3b/b, HPA-4 a/a,

HPA-5a/b, HPA-6a/a, HPA-9a/a, HPA-15a/v. Пациентка гомозиготна по аллелю «b» локуса HPA-3, что значительно сокращает возможность подбора, так как встречаемость генотипа HPA-3b/b у белой расы составляет около 19% [18, 19]. В имеющейся базе доноров встречаемость такого генотипа – 19,2%. В результате сравнения обнаруженных у пациентки локусов генов HPA с данными доноров базы с учетом ABO и резусной принадлежности совместимость по антигенному составу тромбоцитов в паре донор/реципиент обнаружена в 8 случаях (1,7%), а полное совпадение определяемых локусов обнаружено только у 1 донора (0,2%). Результаты генотипирования пациентки и совместимых доноров представлены в таблице 3.

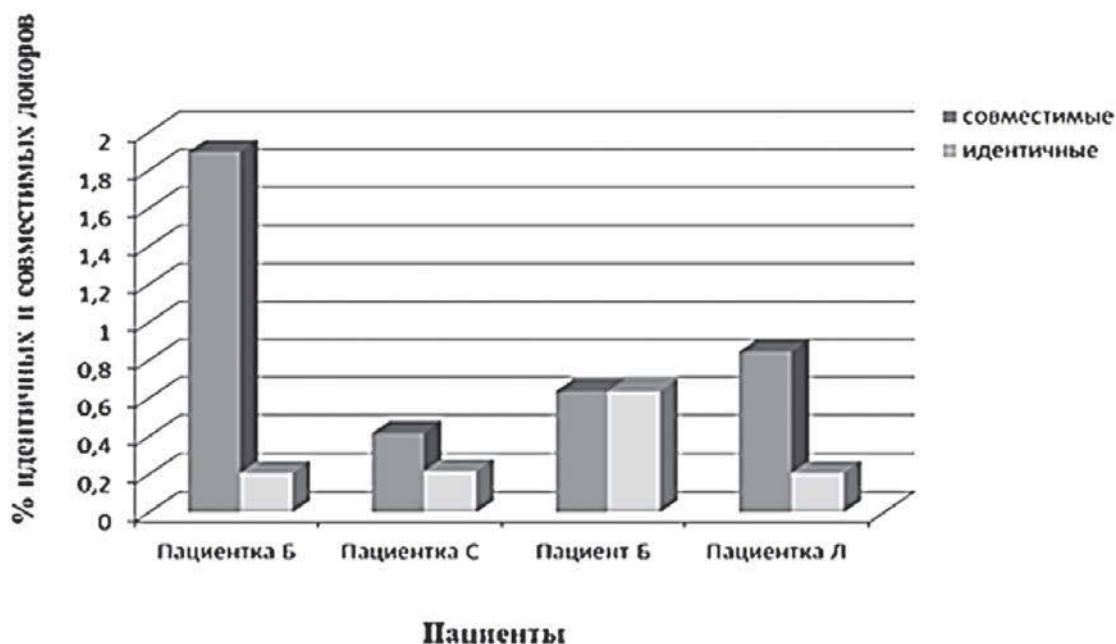


Рисунок 1. Количество доноров (%), идентичных (светло-серый цвет, вторые столбики) и совместимых (темно-серый цвет, первые столбики) с реципиентами по исследованным антигенам НРА.

Таблица 3

Генотипы пациентки и доноров тромбоцитов, совместимых по обнаруженным аллелям локусов НРА1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 15.

Обследуемые	Обнаруженные аллели генов НРА							
	НРА 1	НРА 2	НРА 3	НРА 4	НРА 5	НРА 6	НРА 9	НРА 15
Пациентка	ab	aa	bb	aa	ab	aa	aa	ab
Донор 1 (идентичный)	ab	aa	bb	aa	ab	aa	aa	ab
Донор 2	ab	aa	bb	aa	aa	aa	aa	ab
Донор 3	aa	aa	bb	aa	aa	aa	aa	aa
Донор 4	aa	aa	bb	aa	bb	aa	aa	ab
Донор 5	aa	aa	bb	aa	aa	aa	aa	ab
Донор 6	aa	aa	bb	aa	aa	aa	aa	bb
Донор 7	ab	aa	bb	aa	aa	aa	aa	aa
Донор 8	aa	aa	bb	aa	aa	aa	aa	ab
Донор 9	ab	aa	bb	aa	ab	aa	aa	ab

В данном случае удалось подобрать самое большое количество подходящих для пациентки доноров тромбоцитов – 9 (1,9%). Для остальных 3-х пациентов подходящих доноров оказалось меньше: 2, 3 и 4 соответственно.

В настоящее время в отделениях переливания крови (ОПК) медицинских учреждений тромбоциты заготавливаются строго по заявке, так как срок их хранения составляет не более 5 суток. Для приготовления терапевтической дозы концентрата тромбоцитов (для взрослого реципиента) методом цитафереза требуется 1 человек (донор), из дозы крови – 4. В вышеприведенном примере для получения у пациентки клинического эффекта от транс-

фузионной терапии необходимо организовать донацию хотя бы от одного из 9 доноров. Вероятность этого может быть стремительно снижена в первую очередь несовместимостью пары донор/реципиент по антигенам системы НЛА, а также объективными обстоятельствами: недоступностью донора в связи с местонахождением в данный момент, заболеванием или беременностью (если донор – женщина), необходимостью соблюсти интервал между донациями, временным или постоянным отводом от донорства по медицинским показаниям и т.д. Решением проблемы может быть внедрение типирования доноров тромбоцитов в ОПК лечебных учреждений и на станциях переливания крови и внесение ре-

зультатов в имеющиеся донорские базы, регистры и т.д. К сожалению, возможности ограничиваются немалой стоимостью реактивов и оборудования для молекулярно-генетических исследований, однако значимость таких мероприятий для охраны здоровья населения не вызывает сомнений и заслуживает внимания.

Выводы

1. Проанализирована встречаемость редких аллелей генов HPA у доноров ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

2. Проанализирована возможность подбора пары донор/реципиент с учетом антигенного состава тромбоцитов, используя имеющуюся базу доноров. Для 4 пациентов с гематологическими заболеваниями совместимыми оказались всего от 0,42 до 1,9 % доноров. Учитывая естественную убыль доноров базы (переехал, заболел и т.д.), подходящих доноров тромбоцитов может оказаться еще меньше.

3. Необходима дальнейшая работа по расширению базы типированных доноров, что позволит подбирать донорские тромбоциты для реципиентов с рефрактерностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Все авторы

Концепция и дизайн: Все авторы

Сбор и обработка данных: Гавровская С.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н.

Предоставление материалов исследования: Гавровская С.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н.

Анализ и интерпретация данных: Все авторы

Подготовка рукописи: Все авторы

Окончательное одобрение рукописи: Бесмельцев С.С., Сидоркевич С.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Мадзаев С.Р., Филина Н.Г. и др. Эффективность переливания тромбоцитов // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2015. – №2. – С. 16-24.
2. Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2017 году // Трансфузиология. – 2018. – Т.18, №3. – С. 4-14
3. Hod E., Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. // Br J Haematol. – 2008. – Vol. 142, No. 3. – P. 348-60.
4. Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Жибурт Е.Б. Эффективность множественных переливаний тромбоцитов. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 30-7.
5. Schiffer C.A., Bohlke K., Delaney M., et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 283-99.
6. Масчан А.А., Аграненко В.А., Куликова О.В. Неиммунная рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов у больных апластическими анемиями и гемобластозами. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 24-27.
7. Saris A, Pavenski K.Saris A, et al. Human Leukocyte Antigen Alloimmunization and Alloimmune Platelet Refractoriness. // Transfus Med Rev. – 2020 Oct. – Vol. 34, No. 4 – P. 250-257.
8. Versiti. База данных HPA (2020), доступно по адресу: <https://www.versiti.org/hpa>
9. Sandhya R Panch, Li Guo, Ralph Vassallo. Platelet transfusion refractoriness due to HLA alloimmunization: Evolving paradigms in mechanisms and management. // Blood Rev. – 2023 Nov. – No. 62. – P. 101-135.
10. B. R. Curtis, J. G. McFarland. Human platelet antigens – 2013. // Vox Sang. – 2014. – Vol. 106, No. 2. – P. 93-102.
11. Jallu V, Beranger T, Bianchi F, Casale C, Chenet C, Ferre N и др. Cab4b, The first human platelet antigen carried by glycoprotein IX was detected in the context of severe neonatal thrombocytopenia. // J Thromb Haemost. – 2017. – Vol. 15, No. 8. – P. 1646-54.
12. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. и др. Влияние гемокомпонентной терапии на показатели иммунитета и образование аллоантител у больных апластической анемией. // Вестник Гематологии. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 4-8.
13. Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине. // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 4. – С. 24-31.
14. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и антитромбоцитарные антитела. // М: Монолит. – 2003. – 128 С.
15. Головкина Л.Л. Генетическая рестрикция гуморального иммунного ответа. // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 58-62.
16. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. // Онкогематология. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 13-7.
17. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). // Онкогематология. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 60-68.
18. Головкина Л.Л., Атрощенко Г.В., Пушкина Т.Д., Михайлова Е.А., Исаев В.Г. Распределение HPA-генов у больных и относительный риск аллоиммунизации при трансфузиях тромбоцитов. // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 36-37.
19. Jones D. C., Bunce M., Fuggle S. V. et al. Human platelet alloantigens (HPAs): PCR-SSP genotyping of a UK population for 15 HPA alleles // European J Immunogenetics. – 2003. – Vol. 30, No.6. – P. 415-419.

Мерабишвили В.М.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Беляев А.М.¹, Хабарова Р.И.^{1,2}, Филатова Л.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЛИМФОМЫ. БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, КАЧЕСТВО УЧЕТА И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ (КЛИНИКО-ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 1

Резюме. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении больных системными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани. Качество первичного учета больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) достигло высокого уровня.

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10) к злокачественным новообразованиям (ЗНО) лимфоидной ткани относят две большие группы новообразований: ЛХ – С81 и неходжкинские лимфомы (НХЛ) – С82-85. В первой части нашего исследования основной целью является изучение закономерностей динамики заболеваемости, смертности, качества учета пациентов с болезнью Ходжкина (С81). Мы имеем возможность рассмотреть не только обобщенные данные, но и детальную характеристику динамики структуры, с учетом четвертого знака МКБ-10.

Цель исследования. Целью нашего исследования является изучение распространенности (заболеваемости и смертности), качества первичного учета пациентов с болезнью Ходжкина (С81), влияние пандемии коронавирусной инфекции, представлены современные возможности ранней диагностики и лечения больных, чему способствовала организация нами в 1993 году первого в России Популяционного ракового регистра (ППР), работающего по международным стандартам, а в 2019 году

ракового регистра на уровне федерального округа с охватом почти 14 млн. населения (больше чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых). База данных (БД) ППР Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) в настоящее время составляет более 1,6 млн. наблюдений, что позволяет нам осуществлять исследования по эффективности лечения больных с учетом четвертого знака МКБ-10.

Материалы и методы. Материалом исследования являются данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР), справочники МНИОИ им П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, БД ППР Санкт-Петербурга и СЗФО РФ.

Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013-2016 и STATISTICA 6.1, включая стандартные методы онкологической статистики.

Полученные результаты. Проведенное исследование показало снижение за 13 лет по России заболеваемости населения ЛХ (С81) на 5,5%, смертности на 45,1%.

Ключевые слова. ЗНО, болезнь Ходжкина, заболеваемость, смертность, возрастные особенности, эффективность лечения, ППР, влияние пандемии коронавирусной инфекции, Россия, СЗФО РФ, Санкт-Петербург.

Merabishvili V.M.¹, Kylyova S.A.^{1,2}, Belyaev A. M.¹, Khabarova R.I.^{1,2}, Filatova L.V.¹

¹ Petrov NMRC of Oncology named after of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

THE STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: LYMPHOMAS. HODGKIN'S LYMPHOMA (C81). PREVALENCE AND SURVIVAL OF PATIENTS (CLINICAL AND POPULATION STUDY) (LECTURE) PART 1

Abstract. In recent decades, significant progress has been made in the treatment of patients with systemic hematolymphoid malignancies. The quality of primary registration of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) has reached a high level.

In accordance with the international classification of diseases (ICD-10), two large groups of tumors are classified as hematolymphoid malignancies: HL - C81

and non-Hodgkin's lymphomas (NHL) - C82-85. In the first part of our study, the main purpose is to study the patterns of morbidity, mortality, and the accounting quality of patients with Hodgkin's disease (C81). We have the opportunity to consider not only generalized data, but also a detailed description of the dynamics of the structure, taking into account the fourth sign of the ICD-10.

Purpose. The purpose of our study is to study the prevalence (morbidity and mortality), the quality of primary registration of patient with Hodgkin's disease (C81), the impact of coronavirus pandemic, modern possibilities of early diagnosis and treatment of patients, which was facilitated by the organization of the first Population Cancer Registry (PCR in Russia in 1993. The PCR operates according to international standards. In 2019, coverage at the federal district level totaled almost 14 million people (more than the population of Belarus, Latvia and Estonia combined). The database (DB) of PCR in the North-West Federal District of Russian Federation (NWFD RF) currently totals more than 1.6 million observations. Sufficient DB allows analyzing the

Keywords: malignant tumors, Hodgkin's lymphoma, morbidity, mortality, age-specific features, treatment efficacy, population cancer registry, impact of coronavirus pandemic, Russia, NWFD, St. Petersburg.

Введение

Важнейшая роль в систематизации и в дальнейшей объективной оценке распространенности и оценке эффективности проводимых противораковых мероприятий отводится составлению классификаторов. В СССР до середины 60-х годов прошлого века существовал свой перечень, постоянно (раз в 10 лет) менявшихся классификаторов болезней. Всего было издано 7 пересмотров, но в этих классификаторах не были представлены системные злокачественные – системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани.

Приказом министра здравоохранения СССР от 29 июля 1963 г. №348 с 1 января 1965 года в лечебно-профилактических учреждениях страны была введена в действие Международная номенклатура и классификация болезней, травм и причин смерти, кратко – МКБ VIII (1965), где впервые в СССР была представлена возможность привлечь для кодирования ЗНО лимфатической и кроветворной ткани.

Развитие патологоанатомической науки потребовало для более точной характеристики новообразований создать морфологическую классификацию, первое издание которой опубликовано ВОЗ в 1976 году, второе – в 1990 году, третье издание – в 2013 году. В России этот справочник появился в 2017 году [1-3]. Наибольшие изменения в кодах морфологии МКБ-0-3 затронули системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани и опухоли мозга.

В соответствии с приказом МЗ РФ государственная отчетность онкологической службы России позволяет исчислить заболеваемость и смертность населения от ЛХ только в целом по коду C81. Наши возможности существенно шире, можно изучить изменения детальной структуры ЛХ с учетом четвертого знака МКБ-10 и исчислить выживаемость больных по любому параметру регистрационной карты, включая отдельные гистотипы опухоли.

Детальная морфологическая характеристика возможна только с накопленной БД на основе

efficiency of patient's treatment with the fourth ICD-10 sign.

Materials and Methods. Data from the International Agency for Research on Cancer (IARC), reference books of the P. A. Hertsen National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health and the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, DB PCR of St. Petersburg and NWFD of the Russian Federation are the material of the study. Data processing was performed using M3 Exce1 2013-2016 and STAT15T1CA 6.1, including standard methods of oncology statistics.

Results. The study showed a 13-year decrease in the incidence of the Hodgkin's lymphoma (C81) in Russia by 5,5% and mortality by 45,1%.

МКБ-0 (онкология). Как отмечают Т.И. Богатырева и А.В. Столбовой [4], в настоящее время известно около 40 видов ЛХ.

Для детального изучения каждого из этих видов лимфом необходимо опираться на БД госпитальных раковых регистров (ГРР) с объединением в единую БД ведущих центров и институтов страны, осуществляющих лечение этой группы больных, что маловероятно.

В связи с изложенным, мы планируем на основе уже действующей системы ПРР федерального округа (ФО), прежде всего, выявить основные закономерности распространенности и выживаемости больных ЛХ на популяционном уровне.

Заболеваемость

На рисунках 1 и 2 представлено ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости лимфомой Ходжкина (C81) в некоторых странах мира, в том числе по 9 административным территориям России, 7 из которых территории СЗФО РФ, две – Поволжского федерального округа [5]. В настоящее время в мире существует 588 популяционных раковых регистров, соответствующих требованиям международной ассоциации раковых регистров и включенных в XII том МАИР. Наиболее высокий уровень заболеваемости ЛХ зарегистрирован среди мужского населения Швейцарии и Италии, среди женского – на отдельных территориях США и Испании (4-50/0000 и более). В среднем в США этот показатель находится в пределах 2-2,60/0000, в среднем по России в тех же рамках. Минимальные показатели зафиксированы в Южной Америке и Таиланде. По Российским территориям колебания показателей варьируют от 1,6 до 3,30/0000. Важно обратить внимание на то, что по территориям РФ мы добавили последние опубликованные данные по состоянию на 2023 год, на некоторых административных территориях заметно существенное изменение показателя, что в большой степени связано с относительно редкой вероятностью возникновения ЛХ (рисунок 1, 2) [5].

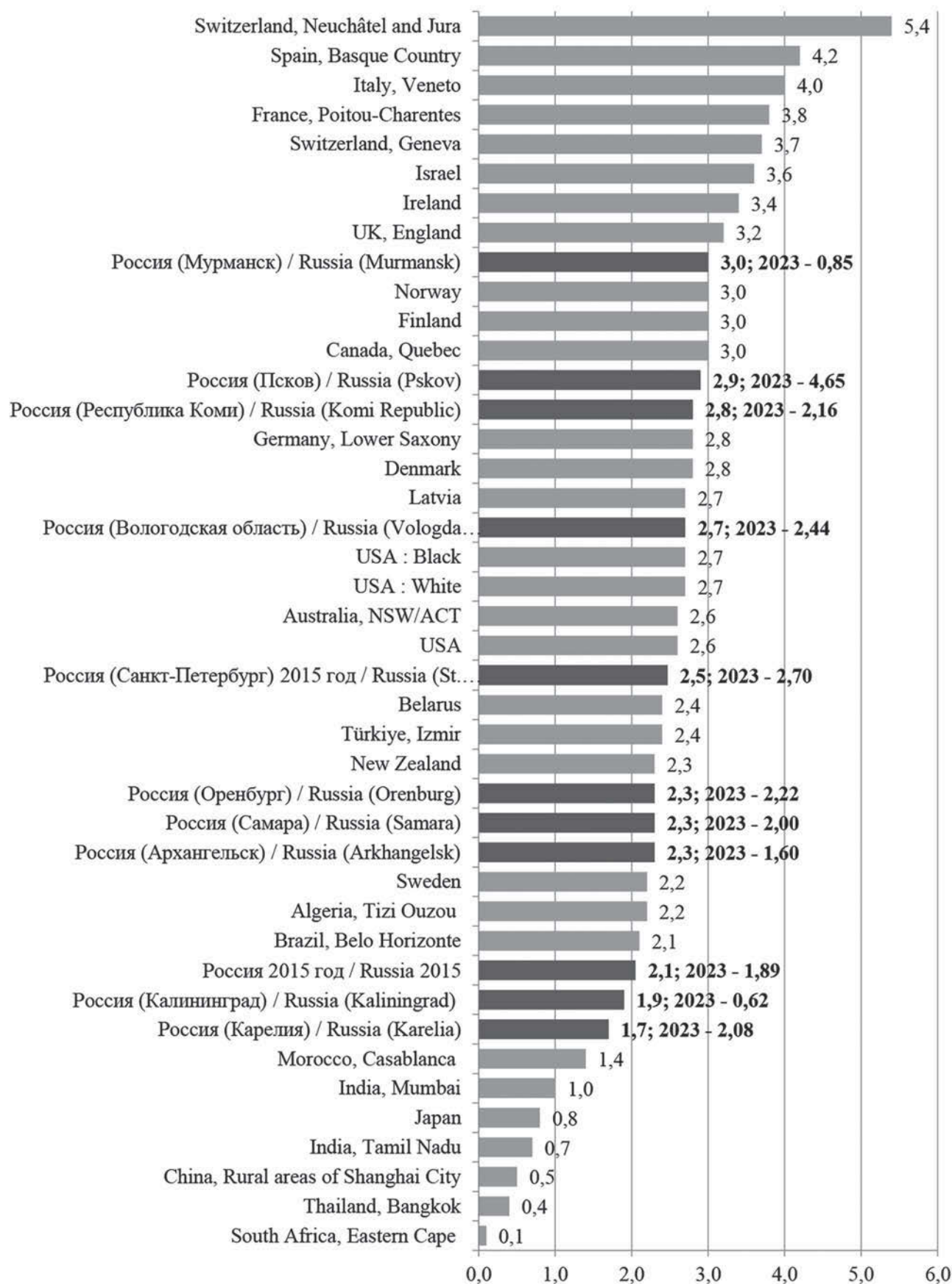


Рисунок 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Лимфома Ходжкина. С81. Мужчины. 2013-2017 [5, 11]

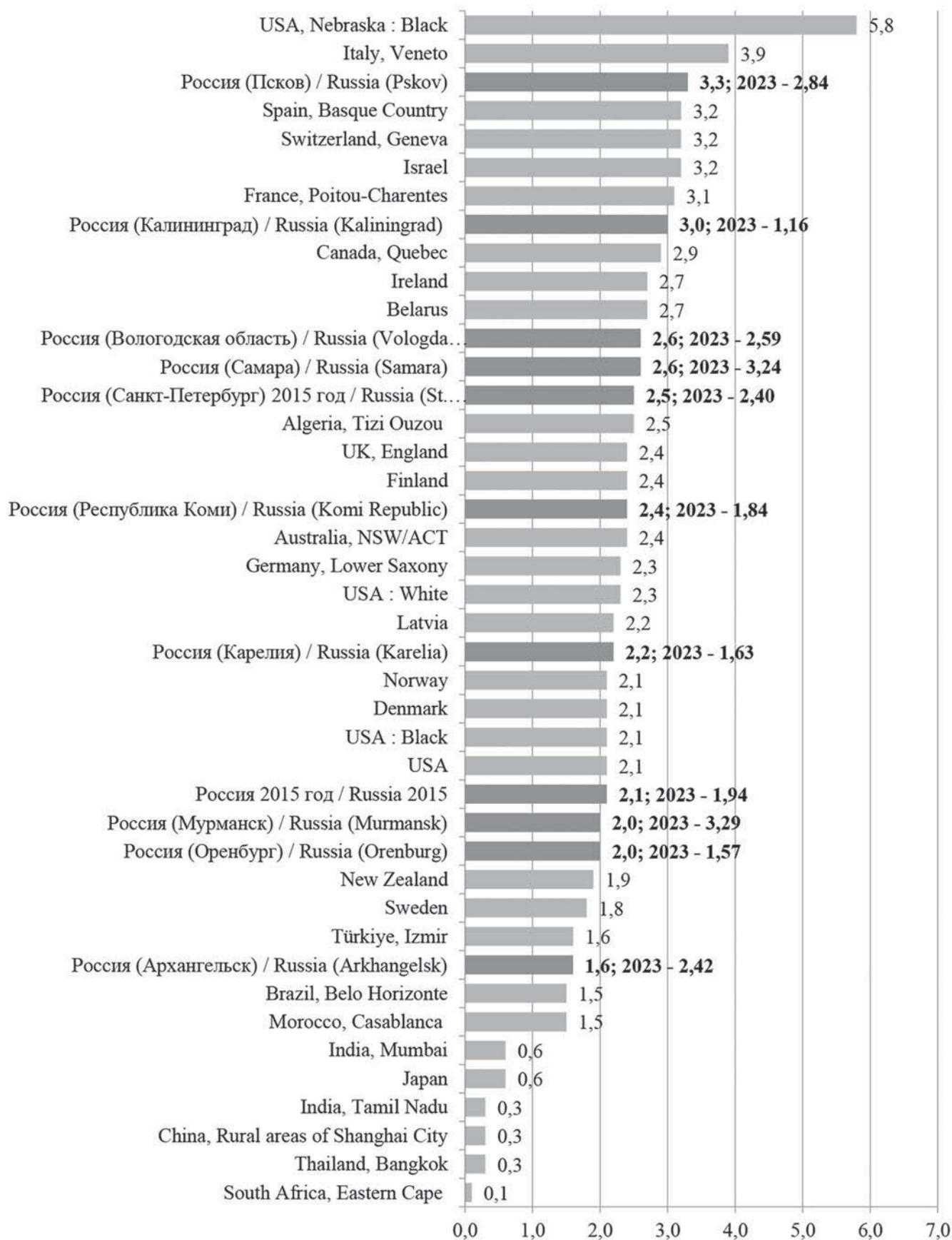


Рисунок 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Лимфома Ходжкина. С81. Женщины. 2013-2017 [5, 11]

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

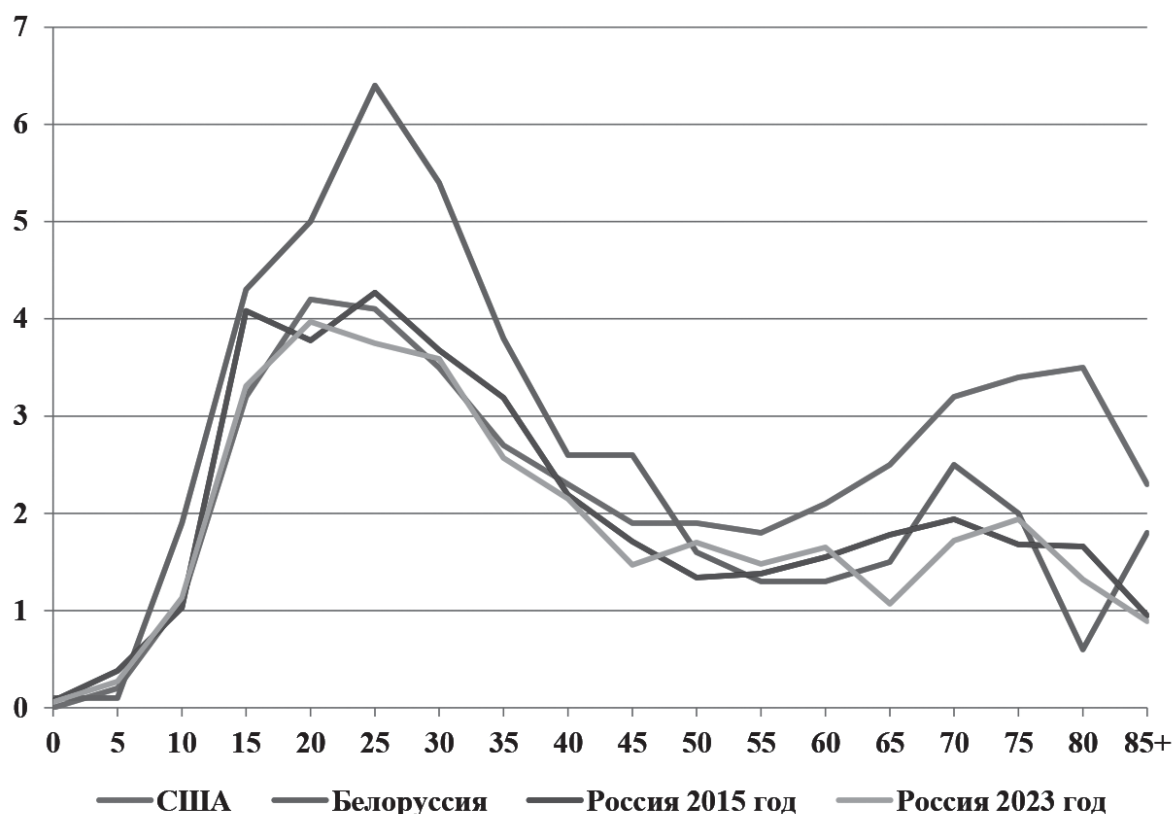
Рисунки 3 и 4 отражают специфику возрастного распределения ЛХ в некоторых странах мира в соответствии с последними опубликованными данными МАИР и России [5, 11]. Обращает на себя внимание

тот факт, что наиболее высокие уровни заболеваемости ЛХ приходятся на возрастную группу молодых взрослых и пожилой старческий возраст, более четко проявляющийся среди женского населения.



	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
США	0,1	0,6	1,3	3,0	3,9	4	3,8	3,4	3,1	3,1	3,2	3,3	3,4	4	4,7	5,1	5,1	4,2
Белоруссия	0,4	0,5	1,4	3,4	3,9	4,6	3,6	2,9	3,2	2,2	2,5	2,2	2,6	3,5	2,5	3,3	1,6	1,4
Россия 2015 год	0,27	0,55	1,41	2,82	2,92	2,98	2,5	2,67	2,52	2,27	2,32	2,58	2,47	2,65	3,07	2,62	2,47	1,83
Россия 2023 год	0,14	0,42	1,46	2,64	2,52	3,15	2,8	2,28	2,07	1,91	2,14	2,43	2,54	2,77	2,05	2,37	1,36	2,14

Рисунок 3. Повозрастные показатели заболеваемости ЛХ (С81) мужского населения некоторых стран [5, 11]



	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
США	0	0,2	1,1	3,2	4,2	4,1	3,5	2,7	2,3	1,9	1,9	1,8	2,1	2,5	3,2	3,4	3,5	2,3
Белоруссия	0,1	0,1	1,9	4,3	5	6,4	5,4	3,8	2,6	2,6	1,6	1,3	1,3	1,5	2,5	2	0,6	1,8
Россия 2015 год	0,07	0,38	1,03	4,08	3,78	4,27	3,68	3,19	2,19	1,71	1,34	1,38	1,55	1,78	1,94	1,68	1,66	0,95
Россия 2023 год	0,06	0,27	1,13	3,31	3,97	3,75	3,59	2,57	2,15	1,47	1,7	1,48	1,65	1,07	1,72	1,94	1,32	0,89

Рисунок 4. Повозрастные показатели заболеваемости ЛХ (С81) женского населения некоторых стран [5, 11]

В России ежегодно выявляется около 2900 первичных случаев ЛХ, в том числе 1400 среди мужского населения и 1500 среди женского. В СЗФО РФ эти цифры в 10 раз меньше – 300, 160 и 150 соответственно. В Санкт-Петербурге в 2023 году выявлено всего 136 больных ЛХ, в том числе 70 у мужчин и 65 у женщин. В таблице 1 показана динамика абсолют-

ных чисел и стандартизованных показателей заболеваемости ЛХ в целом по России, СЗФО РФ и Санкт-Петербургу [6-11]. Общая тенденция - снижение заболеваемости ЛХ. Выявлено негативное влияние коронавирусной инфекции за период с 2019 по 2020 годы.

Динамика заболеваемости ЛХ (С81) в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге [6-11, 14-17]
ОБА ПОЛА

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	3131	2,01	344	2,33	119	2,31
2015	3223	2,05	311	2,08	136	2,44
2016	3129	1,99	355	2,42	142	2,68
2017	3117	1,97	322	2,07	131	2,21
2018	3207	2,03	303	2,14	133	2,47
2019	3031	1,90	334	2,21	127	2,26
2020	2878	1,88	316	2,19	129	2,42
2021	2793	1,83	306	2,07	131	2,29
2022	2830	1,81	297	2,12	125	2,20
2023	2927	1,90	300	2,16	136	2,50
Прирост/убыль 2019-2020, %	-5,05	-1,05	-5,39	-0,90	1,57	7,08
Прирост/убыль 2010-2023, %	-6,52	-5,47	-12,79	-7,30	14,29	8,23

МУЖЧИНЫ

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	1493	2,03	172	2,45	60	2,57
2015	1532	2,05	161	2,23	66	2,47
2016	1493	2,03	175	2,55	67	2,86
2017	1482	1,98	147	1,98	56	2,04
2018	1550	2,05	136	1,94	64	2,49
2019	1476	1,96	169	2,38	63	2,39
2020	1412	1,94	146	2,15	63	2,56
2021	1374	1,86	143	2,11	64	2,84
2022	1402	1,87	155	2,20	66	2,28
2023	1416	1,89	150	2,16	71	2,70
Прирост/убыль 2019-2020, %	-4,34	-1,02	-13,61	-9,66	0,00	7,11
Прирост/убыль 2010-2023, %	-5,16	-6,90	-12,79	-11,84	18,33	5,06

ЖЕНЩИНЫ

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	1638	2,02	172	2,28	59	2,10
2015	1691	2,10	150	1,97	70	2,45
2016	1636	2,00	180	2,34	75	2,51
2017	1635	2,00	175	2,21	75	2,41
2018	1657	2,05	167	2,40	69	2,50
2019	1555	1,88	165	2,04	64	2,12
2020	1466	1,85	170	2,25	66	2,33
2021	1419	1,84	163	2,08	67	2,16
2022	1428	1,77	142	2,10	59	2,22
2023	1511	1,94	150	2,22	65	2,40
Прирост/убыль 2019-2020, %	-5,72	-1,60	3,03	10,29	3,13	9,91
Прирост/убыль 2010-2023, %	-7,75	-3,96	-12,79	-2,63	10,17	14,29

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЛХ (С81) по России представлена и на рисунке 5. Наблюдается четкая картина постоянного снижения показателей. Выявленные периодические колебания уровней заболеваемости ЛХ в СЗФО РФ и Санкт-Петербурге связаны с относительно малым числом первично регистрируемых заболеваний. Вместе с тем, прослеживается единая тенденция к снижению уровня стандартизованных показателей заболеваемости ЛХ (С81)

Хотелось бы обратить внимание на то, что Санкт-Петербург – более чем пятимиллионный город, где ежегодно регистрируется немногим более 130 первичных случаев ЛХ, что существенно осложняет возможность проведения эпидемиологического исследования и оценки осуществляемых противораковых мероприятий. Ещё сложнее учитывать специфику распределения больных по основным возрастным группам. Такая возможность представляется нам, если мы сравним это распределение только по России в целом.

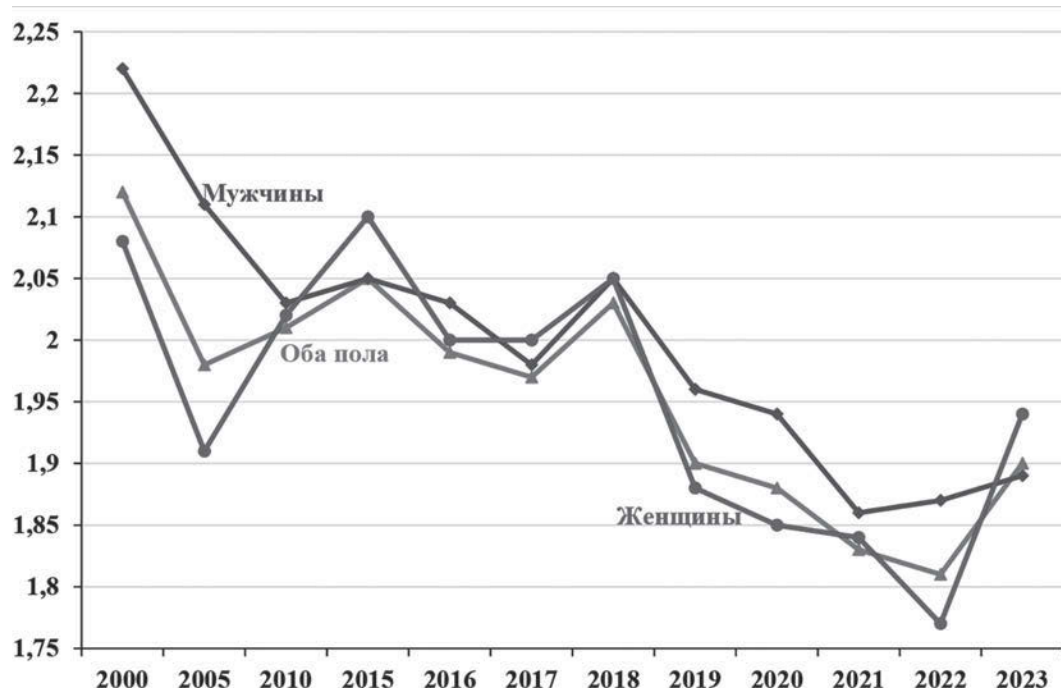


Рисунок 5. Заболеваемость ЛХ в России с 2000 по 2023 годы. Стандартизованные показатели (мировой стандарт) [6-11, 14-17]

В таблице 2 представлено ранговое распределение заболеваемости населения ЛХ по административным территориям России. Главное внимание мы уделили административным территориям СЗФО РФ. Минимальные уровни ЛХ могут быть связаны с трудностями диагностики выявления больных этой группы новообразований. На местах при средней величине

не стандартизованного показателя заболеваемости населения России ЛХ, равном 1,890/0000 (оба пола), в СЗФО РФ его величина превышает 2,00/0000 (2,16 – 2023 г.), в Псковской области она больше 3,00/0000, в Санкт-Петербурге больше 2,00/0000. В Республике Тыва, Ненецком А.О. и Республике Калмыкия в 2023 году не зарегистрировано ни одного случая ЛХ.

Таблица 2

Ранговое распределение заболеваемости ЛХ (С81) по некоторым административным территориям России (оба пола) в 2023 году [12]

№ п/п	Административная территория	Стандартизованный показатель (0/0000)
1	Псковская область	3,62
2	Республика Мордовия	3,32
3	Кировская область	3,21
4	Нижегородская область	3,19
5	Тверская область	3,12
6	Ивановская область	2,96
7	Новосибирская область	2,96

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

...		
13	Костромская область	2,59
14	Самарская область	2,56
15	г. Санкт-Петербург	2,5
16	Омская область	2,44
17	Вологодская область	2,42
18	Краснодарский край	2,41
...		
25	СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО	2,16
26	СИБИРСКИЙ ФО	2,15
...		
32	Московская область	2,06
33	Мурманская область	2,06
...		
36	Республика Коми	2
37	ПРИВОЛЖСКИЙ ФО	2
38	Архангельская обл.(б/а.о)	1,98
39	ЮЖНЫЙ ФО	1,97
...		
43	РОССИЯ	1,9
44	Ленинградская область	1,9
...		
53	Республика Карелия	1,8
...		
57	г. Москва	1,71
...		
66	Челябинская область	1,61
67	Амурская область	1,61
...		
77	Новгородская область	1,28
...		
87	Калининградская область	0,9
...		
91	Республика Ингушетия	0,19
92	Ненецкий а.о.	0
93	Республика Калмыкия	0
94	Республика Тыва	0

Динамика детальной морфологической структуры ЛХ

В таблице 3 представлена детальная морфологическая структура ЛХ в СЗФО РФ. Всего отобрано 7071 наблюдений. Прежде всего, следует отметить уменьшение доли неуточненных случаев заболеваний ЛХ за сравниваемые периоды с 35,3 (в 2000-

2009 годах) до 19,3% (в 2020-2022 гг.). Основную часть ЛХ составляют новообразования рубрики С81.1 – нодулярный склероз, составивший более 59,9% всех учтенных случаев ЛХ, следующая составляющая рубрика С81.2 – смешанно-клеточный вариант – 13,3%, третья рубрика С81.0 – лимфоидное преобладание – 8,4%.

Таблица 3

Динамика детальной морфологической структуры ЛХ (С81). БД ПРР СЗФО РФ.

Нозология	Код по МКБ-10	2000-2009		2010-2019		2020-2022	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Болезнь Ходжкина	С81	3054	100	3143	100	874	100
Лимфоидное преобладание	С81.0	183	6,0	238	7,7	73	8,4
Нодулярный склероз	С81.1	950	31,1	1525	48,5	489	55,9
Смешанно-клеточный вариант	С81.2	699	22,9	482	15,3	116	13,3
Лимфоидное истощение	С81.3	116	3,8	80	2,5	13	1,5
Другие формы болезни Ходжкина	С81.7	27	0,9	27	0,9	14	1,6
Болезнь Ходжкина неуточненная	С81.9	1079	35,3	791	25,1	169	19,3

Смертность

Ежегодно в России погибает от ЛХ более 600 больных (632 в 2023 г.) в основном в старших возрастных группах (60-74 года), стандартизованный показатель смертности по России равен 0,280/0000. Уровень стандартизованного показателя смертности населения можно оценивать только на основе данных федеральных округов, наивысший – в Уральском ФО – 0,320/0000, наименьший в Южном ФО – 0,270/0000, где за год погибло 63 человека.

В таблице 4 представлена динамика абсолютных чисел и стандартизованных показателей смертно-

сти ЛХ (С81) населения России и СЗФО РФ. На рисунке 6 наглядно представлена динамика этих показателей, существенно уменьшившихся с 2010 по 2023 годы. Такое значительное снижение смертности населения от ЛХ свидетельствует о существенных успехах проводимого комплекса лечебно-профилактических мероприятий, особенно в СЗФО РФ. Важно обратить внимание на то, что в среднем по России и СЗФО РФ показатели смертности практически идентичны, не имеют они существенных различий и на уровне заболеваемости, что несет особое значение для оценки показателей выживаемости.

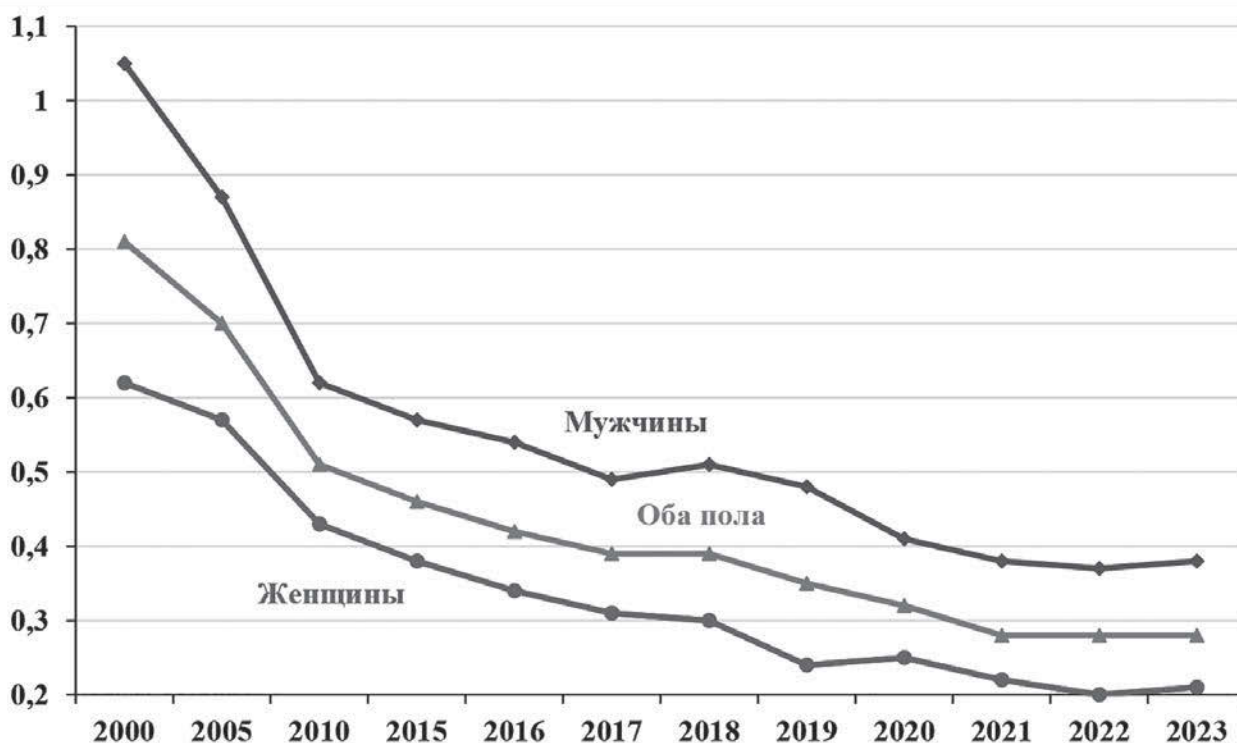


Рисунок 6. Динамика стандартизованных показателей (мировой стандарт) смертности от ЛХ в России с 2000 по 2023 год [6-11, 14-17]

Таблица 4

Динамика смертности больных от ЛХ (С81) в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге [6-11, 14-17]

ОБА ПОЛА

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	955	0,51	86	0,47	44	0,67
2015	924	0,46	82	0,45	29	0,39
2016	879	0,42	94	0,45	25	0,29
2017	807	0,39	79	0,40	31	0,47
2018	844	0,39	100	0,46	36	0,46
2019	766	0,35	98	0,44	33	0,41
2020	715	0,32	64	0,29	32	0,34
2021	652	0,28	67	0,29	28	0,29
2022	640	0,28	49	0,20	18	0,18
2023	632	0,28	66	0,28	33	0,36
Прирост/убыль 2019-2020, %	-6,66	-8,57	-34,69	-34,09	-3,03	-17,07
Прирост/убыль 2010-2023, %	-33,82	-45,10	-23,26	-40,43	-25,00	-46,27

МУЖЧИНЫ

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	518	0,62	44	0,54	20	0,76
2015	501	0,57	46	0,55	18	0,51
2016	478	0,54	43	0,50	10	0,27
2017	440	0,49	48	0,57	20	0,65
2018	468	0,51	53	0,59	23	0,66
2019	447	0,48	51	0,56	15	0,41
2020	388	0,41	34	0,36	12	0,32
2021	364	0,38	41	0,45	18	0,45
2022	356	0,37	25	0,26	9	0,23
2023	362	0,38	33	0,33	19	0,47
Прирост/убыль 2019-2020, %	-13,20	-14,58	-33,33	-35,71	-20,00	-21,95
Прирост/убыль 2010-2023, %	-30,12	-38,71	-25,00	-38,89	-5,00	-38,16

ЖЕНЩИНЫ

Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель	Абсолютное число	Стандарт-й показатель
2010	437	0,43	42	0,42	24	0,61
2015	423	0,38	36	0,37	11	0,30
2016	401	0,34	51	0,40	15	0,32
2017	367	0,31	31	0,25	11	0,32
2018	376	0,30	47	0,36	13	0,32
2019	319	0,24	47	0,35	18	0,42
2020	327	0,25	30	0,24	20	0,37
2021	288	0,22	26	0,17	10	0,18
2022	284	0,20	24	0,16	9	0,13
2023	270	0,21	33	0,24	14	0,31
Прирост/убыль 2019-2020, %	2,51	4,17	-36,17	-31,43	11,11	-11,90
Прирост/убыль 2010-2023, %	-38,22	-51,16	-21,43	-42,86	-41,67	-49,18

Качество учета

На рисунке 7 представлена динамика индекса достоверности учета больных ЛХ – отношения числа умерших к числу первично учтенных больных [12, 13]. Показатель имеет стойкую тенденцию к снижению, что свидетельствует об улучшении качества учета больных. Важно отметить, что величина самого показателя, даже на исходном уровне (0,2 – 0,3)

говорит о том, что ЛХ относится к нозологиям с низким уровнем летальности. Более точная оценка состояния онкологической службы будет представлена после расчета показателей однолетней и пятилетней выживаемости. Индекс достоверности учета (ИДУ) женщин, заболевших ЛХ (С81), ниже, чем у мужчин, что свидетельствует о более внимательном их отношении к своему здоровью.

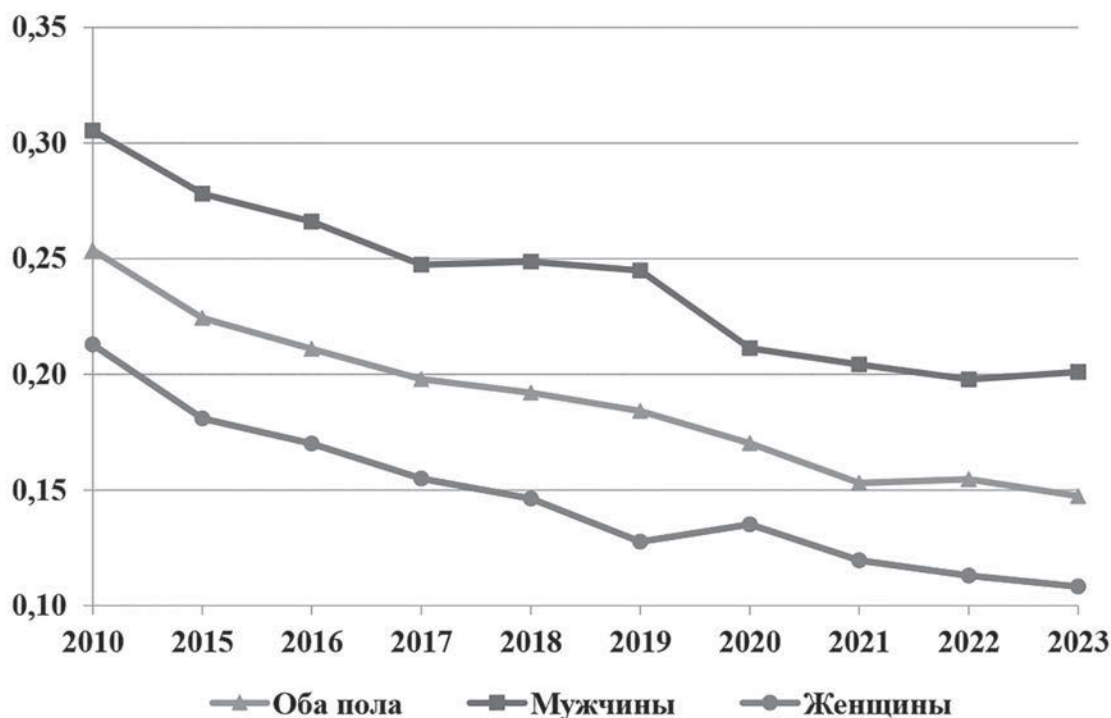


Рисунок 7. Индекс достоверности учёта больных ЛХ (С81) в России.

Современные возможности ранней диагностики и лечения больных ЛХ

ЛХ представляет собой варибельное по первичной симптоматике заболевание. В 80% случаев оно манифестируется шейно-надключичной лимфаденопатией. В 15% и 10% соответственно отмечается увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов. У 60% пациентов в процесс вовлечены медиастинальные лимфатические узлы, причем чаще это больные подросткового и молодого возраста. Средостенная аденопатия может усугубиться симптомами сдавления сосудов и дыхательных путей, что сопровождается появлением диспноэ и ортопноэ, кашлем. Гепато- и спленомегалия выявляются нечасто. Приблизительно треть больных имеют общие симптомы заболевания (В-симптомы): лихорадку, ночную потливость и снижение массы тела [18].

Диагностика ЛХ осуществляется по принципам, общепринятым в онкологии. Существенная роль в определении степени распространения процесса и

контроле терапии в последнее десятилетие отводится методу совмещенной позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 2-[18F] флюоро-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ). Точность ПЭТ в определении степени распространенности заболевания у больных ЛХ достигает 96% против 56% при использовании других методов диагностики.

Терапия подростков и молодых взрослых, равно как и детей, является благодарным занятием, т.к. в большинстве своем возможно полное излечение пациентов. Как и в детской практике, у лиц молодого возраста большое внимание уделяется отдаленным последствиям лечения. Терапия может быть осуществлена как по педиатрическим, так и по взрослым программам [18, 19].

Различия между детскими и взрослыми подходами к лечению существенны. Согласно взрослым программам, проводится стратификация пациентов на ранние (I и II стадии) и распространенные (III и IV стадии) формы [18]. Придерживаясь данной стратегии при лечении подростков с распространёнными

стадиями, больные получают 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD, в то время как в педиатрических протоколах предусмотрена альтернатива других схем с ABVD с целью уменьшения риска пульмо- и кардиотоксичности [20].

В практике 50-х гг. прошлого века лечение благоприятных форм ЛХ и у детей, и у взрослых проводилось с использованием только радиотерапии, что сопровождалось большим числом отдаленных последствий облучения из-за применения высоких доз и широких полей [18]. Сегодня данная методика не используется [19].

На практике активно используется риск-адаптированная терапия, основным принципом которой является подбор терапевтического объема согласно наличию и числу прогностически неблагоприятных факторов [19].

Риск-адаптированная терапия позволяет добиться высоких результатов во всех группах, а в группах с благоприятным прогнозом, даже не прибегая к консолидации ремиссии с помощью облучения [20].

Таким образом, проведенное исследование показало, что ЛХ (С81) – относительно редкая патология с низким уровнем летальности и со специфической

закономерностью повозрастного распределения заболеваемости. В России заболеваемость ЛХ постепенно снижается, но остаются проблемы своевременной регистрации и лечения новых случаев. Отмечается существенное снижение смертности населения от ЛХ, особенно в регионах, применяющих современное комплексное лечение больных. Повышается качество учета больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Все авторы

Концепция и дизайн: Мерабишвили В.М.

Сбор и обработка данных: Кулева С.А., Хабарова Р.И., Филатова Л.В., Беляев А.М.

Предоставление материалов исследования: Кулева С.А., Хабарова Р.И., Филатова Л.В., Беляев А.М.

Анализ и интерпретация данных: Все авторы

Подготовка рукописи: Все авторы

Окончательное одобрение рукописи: Мерабишвили В.М.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек и др. / Пер. с англ. А. В. Филочкиной, под. ред. А. М. Беляева, О. Ф. Чепика, А. С. Артемьевой, А. А. Барчука, Ю.И. Комарова – СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.
2. International Classification of Diseases for oncology. First Edition. Geneva. WHO, 1976.
3. International Classification of Diseases for Oncology. Second edition. Geneva / Рису С., Van Holten V., Muir C. // WHO. 1990.
4. Богатырева Т. И., Столбовой А. В. Основы лечения лимфомы Ходжкина. Учебное пособие. Ред. А. Д. Каприн. М.:2021. – 137 с.
5. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables.
6. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. – 260 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. – 250 с.
8. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 214 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.
10. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, ИВ. Лисичниковой. - М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. ИЛЛ. — 275 с.
11. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. ИЛЛ. — 276 с.
12. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. индекс достоверности учета// Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 646 № 3. – Р:445-452.
13. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета - важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 4. - С. 510-515
14. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. – 264 с.

15. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007. - 252 с.
16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. / Под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. -236 с.
17. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. — СПб, 2023. — 498 с.
18. Колыгин Б. А., Кулева С. А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. — СПб.: Гиппократ, 2009. — 208 с.
19. Kulyova S. A., Kolygin V. A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // J. Oncol. 2011: 958435.
20. Кулева С. А., Анишкин М. Ю., Колыгин Б. А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05 // Детская онкология. — 2007. — №3-4. — С. 16.

Романенко Н.А.^{1,2}

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда, Санкт-Петербург, Россия

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 1

Резюме

Лимфопролиферативные новообразования – это обширная группа заболеваний, опухолевым субстратом которых является зрелая или незрелая измененная (патологическая) клетка, представленная определенным клоном лимфоидных клеток. Лимфомы относятся к злокачественным опухолевым заболеваниям с определенными биологическими, морфологическими, клиническими особенностями, различным ответом на лечение, прогнозом и выживаемостью больных. В данной части лекции подробно изложены современные методы диагностики, с акцентом на гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях биоптата костного мозга, лимфатического узла, опухолевого образования, на иммунофенотипировании клеток костного мозга и периферической крови методом проточной цитометрии, цитогенетическом и молекулярно-гене-

тическом методах исследования, а также ПЭТ-КТ. Детально представлены прогностические шкалы и проведение стадирования у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, лимфомой клеток мантии, фолликулярной лимфомой. Подробно изложены методы оценки ответа на проводимое противоопухолевое лечение. Лекция представляет особый интерес для врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, педиатров, повышающих квалификацию, а также – для клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: диагностика лимфом, неходжкинская лимфома, прогностическая шкала, иммунофенотип, цитогенетическая aberrация, фолликулярная лимфома, лимфома клеток мантии, химиотерапия, лимфопролиферативные новообразования, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Romanenko N.A.^{1,2}

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

²FSBEI HE NWSMU named after I.I. Mechnikov Ministry of Healthcare of Russia, Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care with a course in hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald, Saint-Petersburg, Russia

DIAGNOSIS AND THERAPY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS (LECTURE) PART 1

Abstract

Lymphoproliferative neoplasms are a huge group of diseases whose tumor substrate is a mature or immature altered (pathological) cell represented by a particular clone of lymphoid cells. Lymphomas belong to malignant tumor diseases with its own biological, morphological, clinical features, different response to treatment, prognosis and survival of patients. In this part of lecture are detailed modern diagnostic methods, with emphasis on histological and immunohistochemical studies of bone-marrow biopsy, lymph node, tumor mass, immunophenotyping of bone marrow and peripheral blood cells by flow cytometry, cytogenetic and molecular genetic methods of investigation, as well

as PET-CT. Prognostic scales and staging in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma, mantle cell lymphoma, and follicular lymphoma are presented in detail. The methods of evaluating the response to ongoing antitumor treatment are described in detail. The lecture is of particular interest to hematologists, oncologists, therapists, pediatricians, advanced training, as well as clinical residents and medical students.

Key words: lymphoma diagnosis, non-Hodgkin's lymphoma, prognostic scale, immunophenotype, cytogenetic aberration, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, chemotherapy, lymphoproliferative neoplasms, diffuse B-cell large cell lymphoma

Введение

Лимфопролиферативные новообразования (ЛПН) – это обширная группа заболеваний, опухолевым субстратом которых является зрелая или

незрелая измененная (патологическая) клетка, представленная определенным клоном лимфоидных клеток. ЛПН – это злокачественные опухолевые заболевания, имеющие определенные биологиче-

ские, морфологические, клинические особенности, различный ответ на противоопухолевую терапию, прогноз и выживаемость пациентов. При лимфомах одним из частых клинических признаков является поражение лимфатических узлов (ЛУ) – лимфаденопатия, но поражение ЛУ может обнаруживаться не при всех вариантах ЛПН, у ряда пациентов заболевание может диагностироваться с первичного поражения костного мозга (КМ) или отдельного органа, например желудка, печени и др. [1]. Лимфопролиферативные неоплазии принято подразделять на В- и Т/НК-клеточные лимфомы, имеющие различную степень дифференцировки, следовательно, злокачественности. В свою очередь В-клеточные ЛПН делят на неходжкинские лимфомы (НХЛ) и лимфому Ходжкина (ЛХ). Патоморфология лимфом является очень важной и сложной областью диагностики, требующей не только современных глубоких теоретических знаний, но и огромного опыта специалиста [2].

Для большинства лимфом клиническая картина характеризуется лимфаденопатией с увеличением лимфатических узлов, селезенки, иногда – печени, а также возможны и экстранодальные проявления с поражением таких органов-мишеней, как органы пищеварительного тракта, яичка, почек, ЦНС. Поражение костного мозга с изменениями в гемограмме выявляются при лимфомах в IV стадии по Ann Arbor. В то же время при лимфобластной лимфоме / остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ) патологический клон в пунктате костного мозга обнаруживается практически всегда. Могут присутствовать также и симптомы интоксикации, так называемые В-симптомы, что указывает на прогрессирование опухоли, агрессивность течения и необходимость проведения противоопухолевого лечения [2, 3–5].

Заболеваемость НХЛ варьирует в широких пределах (от 12 до 15 и выше на 100 000 человек населения в год) в зависимости от региона, страны, популяции людей, так как этиологическим фактором их нередко является инфекционный агент, например, вирус Эпштейна-Барр, герпесвирус 8-го типа, вирус гепатита С, ВИЧ-инфекция, HTLV-1 (Т-клеточная лимфома/ лейкоз взрослого), *Helicobacter pylori* и др. Частота выявления НХЛ постоянно возрастает на 5–10% в год практически во всех странах. Особенно это показательно в развитых государствах, где прирост неходжкинских лимфом за последние 20 лет увеличился более чем на 50%, что делает проблему очень актуальной [1, 2]. Детально с этиологией и эпидемиологией ЛПН можно ознакомиться в работе проф. Бессмельцева С.С. [1].

Своевременная идентификация лимфопролиферативного заболевания и соответственное разделение вариантов лимфомы по степени злокачественности с практической точки зрения имеет большое значение. Их принято подразделять на «очень агрес-

сивные», «агрессивные» и «индолентные» (вялотекущие), что позволяет врачу выбрать адекватную стратегию в отношении конкретного случая. Так, при выявлении индолентного варианта ЛПН, имеющего низкую степень злокачественности, например, фолликулярная лимфома (ФЛ) I и II-типа или лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) селезенки, часто на протяжении длительного периода времени такому пациенту не требуется проведение противоопухолевой терапии, а лишь наблюдение до появления определенных клинических симптомов, дающих повод к началу противоопухолевого лечения. Так, для лимфомы клеток мантии (ЛКМ) более свойствен индолентный характер и длительное время активное лечение может не требоваться. Но чаще наблюдается агрессивное течение и при диагностике «агрессивной» лимфомы, в которую входят диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома Ходжкина, уже сам факт постановки диагноза является показанием для инициации противоопухолевой терапии, так как этот вариант лимфом быстро прогрессирует, а дальнейшая безрецидивная и общая выживаемость зависят от раннего начала лечения. Еще более быстрого принятия решения о начале терапии требуют высокоагрессивные лимфомы, например, лимфома Беркитта, HTLV-1, лимфобластная лимфома / лейкоз, поскольку промедление с началом терапии приводит к быстрой прогрессии заболевания и может завершиться летальным исходом [4, 6].

Современная классификация лимфоидных опухолей построена на морфологических основах классификации Международной рабочей группы, которая учитывает иммунофенотип, вариант происхождения из нормального аналога лимфоидного элемента, особенности клинической картины. В 2022 г. ВОЗ разработано 5-е издание классификации гематологических неоплазий. Однако при оценке воспроизводимости ВОЗ-классификации установлено, что точность заключения о том или ином диагнозе экспертов-гематологов совпадает в 41–93%, если использованы лишь гистологические критерии. В то же время, если используются методы иммунофенотипирования, то результаты позволяют улучшить точность диагностики ЛПН, достигая 85% точности совпадения диагноза. Дополнительную информацию, позволяющую не только с большей точностью установить диагноз, но и определить прогноз заболевания, несут цитогенетические методы исследования [2, 7].

Важно подчеркнуть, что при разнообразии различных методов диагностики ЛПН, основным методом для постановки диагноза является морфологический с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием биопсийного материала или ткани, полученной во время операции. В некоторых случаях может использоваться и аспират костного мозга или клетки периферической крови для иммунофеноти-

пирования. Но в любом случае иммунологическая характеристика опухолевых клеток, полученная методами проточной иммунофлюориметрии или ИГХ, необходима для последующего адекватного назначения иммунохимиотерапии [8, 9].

В классификации представлено большое число различных типов ЛПН, однако встречаемость их очень отличается, при этом В-клеточные встречаются в 4–5 раз чаще, чем Т/НК-клеточные. Наиболее частыми типами В-клеточных неходжкинских лимфом являются ДВКЛ – до 30,5%, ФЛ (тип I, II, III) – около 22,1%, экстранодальная В-клеточная ЛМЗ MALT-тип – 7,6%, В-ХЛЛ – 6,7%, мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – 6,0%; более редкими – медиастинальная лимфома – 2,4%, лимфома/лейкоз Беркитта – 2,5%, нодальная В-клеточная ЛМЗ – 1,8%, лимфоплазмочитарная лимфома – 1,2%. Т-клеточными – первичная Т-клеточная лимфома неспецифицированная – 7,6%, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип – 3,7%, анапластическая крупноклеточная лимфома – 2,4%, ангиоиммунобластная лимфома – 1,4%, Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией – 1,2%, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома – менее 1%, HTLV-1 – менее 1% и другие варианты – до 7,4% [2].

При постановке диагноза указывается стадия заболевания и группа риска. Для стадирования лимфом применяется классификация Ann Arbor; но в последние годы данная классификация претерпела некоторые изменения и ее используют с учетом уточнений, введенных на международной конференции в Лугано (12th International Conference on Malignant Lymphoma в 2014 г.). Важность такого стадирования лимфом обусловлена последующим выбором терапии. Так первая группа включает в себя заболевание с ограниченным объемом опухоли (стадия I и II), без массивного поражения; вторая группа включает распространенную стадию заболевания (III, IV стадии и II стадия и массивным поражением – bulky disease). Для пациентов в начальных стадиях заболевания (I–II стадии) могут быть применимы методы лучевой терапии (ЛТ), монорежим ритуксимаба, для больных в продвинутой стадии требуются более агрессивные методы лечения, нередко включающие высокодозную химиотерапию (ВДХТ) [2, 10].

Несмотря на важность оценки стадии ЛПН, необходимо использовать и шкалу прогноза (учитывать прогностические факторы) – международные прогностические индексы (IPI – International Prognostic Index), чтобы клиницист мог предсказать вероятность достижения ответа на терапию и для разделения пациентов на группы стандартного и высокого риска. Для группы стандартного риска будет эффективна стандартная противоопухолевая терапия, в то время как для пациентов из группы высокого риска стандартная терапия часто оказывается неэффективной, им потребуются ВДХТ нередко с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

или таких пациентов следует включать в клинические исследования с назначением новых эффективных препаратов [2, 11, 12].

«Золотым» стандартом терапии ЛПН на протяжении нескольких десятилетий является «СНОР» и «R-СНОР» (программы, включающие в себя доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон ± ритуксимаб) терапия, имеющая достаточно высокую эффективность у пациентов стандартного риска. Однако, как известно, у приблизительно 1/3 пациентов данный вид терапии не позволяет добиться ремиссии или, даже при получении полного гематологического ответа, у больного возникает рецидив заболевания, поэтому этим пациентам приходится проводить более агрессивные курсы лечения либо назначать таргетную терапию. Неэффективность стандартной терапии часто обуславливается наличием неблагоприятных цитогенетических мутаций. Например, у пациентов с В-клеточным лимфолейкозом / лимфомой из малых лимфоцитов при наличии мутации TP53 или del17p использование флударабин-содержащих протоколов лечения практически не эффективно и им требуется назначения таргетного препарата – ингибитора брутоновской киназы: ибрутиниба, акалабрутиниба. Аналогично, ДВКЛ с наличием сочетания реаранжировки генов с-MYC, BCL-2 («double-hit» лимфома), а тем более и BCL-6 («triple-hit» лимфома) относят к очень неблагоприятным прогностическим вариантам, что требует проведения высоко агрессивной терапии исходно, включая ВДХТ с ТПСК или моноклонального антитела полатумумаб ведотина, а при неэффективности – назначения CAR-T-клеточной терапии [2, 4]. Важно подчеркнуть, что в ходе противоопухолевого лечения у пациентов с НХЛ необходимо добиваться достижения максимального ответа – полной ремиссии (ПР), так как она позволяет обеспечить большую безрецидивную и общую выживаемость особенно у категории пациентов с агрессивными лимфомами [4, 10, 11, 13].

Таким образом, получая подробную информацию о больном, включая результаты гистологического и ИГХ исследования опухоли, данные иммунофенотипирования, молекулярно-биологического исследования, а также ПЭТ-КТ, врач-гематолог в комплексе оценивает состояние больного и особенности опухолевого процесса, что позволяет ему подобрать эффективную противоопухолевую терапию, в том числе, для пациентов с рефрактерным течением заболевания.

Учитывая актуальность вышесказанного, в настоящей лекции представлены информативные методы диагностики ЛПН, выбор персонализированной терапии включая таргетные средства и ТГСК, а также критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с наиболее часто встречаемыми лимфопрлиферативными заболеваниями.

ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ

Клиническое обследование больного

В план обследования пациента с ЛПН включают целый комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, позволяющий верифицировать диагноз, установить стадию заболевания, определить группу риска. Стандартно осмотр пациента начинается с опроса: подробно выясняются жалобы, характерные для лимфопролиферативных заболеваний: общая слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, наличие В-симптомов, наличие зуда, появление увеличенных ЛУ или выявление опухолевого образования. При поражении желудочно-кишечного тракта могут быть жалобы на дисфагию, боли в животе, нарушения стула.

Важную роль в диагностике играет анамнез заболевания: пациент детально опрашивается о времени возникновения, длительности течения, связи с травмой, с инфекцией (ВИЧ-инфекция, вирус Эпштейна-Барр, вирусный гепатит С или В, наличие

Helicobacter pylori и др.), с приемом лекарственных препаратов, выяснение семейного онкологического анамнеза.

При осмотре оценивают объективный статус пациента – кожные покровы могут быть бледного или субиктеричного цвета, влажные или сухие. Необходимо обратить внимание на наличие единичных лимфатических узлов (ЛУ) или их конгломератов, наличие опухолевидного образования, изменений на коже, отеков. Также обязательно проводится осмотр небных миндалин (!) и полости рта.

Необходимо определить наличие симптомов интоксикации или В-симптомов: 1) потеря массы тела на 10% за последние 6 месяцев, 2) лихорадка >38^oС в течение не менее 2 недель без признаков воспаления и/или инфекции, 3) ночные профузные поты, требующие смены нательного и/или постельного белья, 4) появление слабости соответствующей ECOG >2 (Таблица 1).

Таблица 1

Шкала ECOG (Оценка общего состояния онкологического больного) [9]

Функциональная активность	Баллы
Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)	0
Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского)	1
Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)	2
Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)	3
Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, «прикован» к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)	4
Смерть	5

Часто оценивают в клинической практике общее состояние онкологических больных по индексу Карновского (табл. 2).

Таблица 2

Индекс Карновского [9]

Состояние больного	Активность (%)
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается иногда в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умиравший	10

При пальпации поверхностных лимфатических узлов пораженные ЛУ обычно увеличены в размерах >1,5 см, иногда напоминают «грозди винограда», на ощупь эластичные или тестоватой консистенции, безболезненные или умеренная болезненность, не гиперемированы, температура соответствует температуре тела. Нередким симптомом может быть спленомегалия. Больные обычно ощущают тяжесть в левом подреберье. Увеличение селезенки может достигать больших размеров, выступая из-под края реберной дуги на 5–6 и более см.

При поражении печени больного может беспокоить тяжесть или тянущие боли в правом подреберье, а сама печень может быть значительно увеличена, выступая на 2–10 см и более из-под края реберной дуги, что выявляется при пальпации и перкуссии. Также необходимо обращать внимание на наличие асцита или плеврита, которые нередко бывают специфической природы. Частый пульс и повышенная частота сердечных сокращений более 80–90 ударов в минуту, снижение артериального давления может указывать на интоксикацию, лихорадку, анемию-

ский синдром, что всегда требует интерпретации.

Лабораторные методы обследования пациента с ЛПН

В комплекс лабораторных методов обследования необходимо включать развернутый клинический анализ крови (гемограмму) с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества ретикулоцитов, тромбоцитов, СОЭ. Нередко у больных ЛПН может в гемограмме определяться анемия, лейкоцитоз с лимфоцитозом, иногда – наличием бластных элементов, тромбоцитопения различной степени, увеличение СОЭ. Характерным для лимфом является относительная или абсолютная нейтропения различной степени тяжести (Таблица 3). Наличие 3–4 степени нейтропении чревато инфекционными осложнениями, поэтому требует коррекции ее с помощью ростовых факторов и профилактического приема антибактериальных препаратов. А выявление анемии 3–4 степени требует коррекции ее с помощью эритроцитосодержащих компонентов крови.

Таблица 3

Шкала гематологической токсичности /по СТС АЕ 5.0/

Параметр (показатель)	Степень тяжести				
	0 степень (пограничная)	1 степень (легкая)	2 степень (умеренная)	3 степень (выраженная)	4 степень (тяжелая)
Гемоглобин (г/л)	Муж. ≥130 Жен. ≥120	100–129 100–119	80–99 80–99	65–79 65–79	<65 <65
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	≥4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Гранулоциты (×10 ⁹ /л)	≥2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	≥100	75-99	50-74	25-49	<25

Также необходимо оценить биохимический анализ крови, включая ЛДГ, β2-микроглобулин, общий белок и его фракции, общий билирубин и его фракции, креатинин, мочевины, мочевую кислоту, АлАТ, АсАТ, щелочную фосфатазу. Выявление повышенного ЛДГ, β2-микроглобулина характерно для опухолевой прогрессии заболевания. Увеличение общего билирубина, за счет непрямой фракции, повышение ретикулоцитов указывает на гемолиз эритроцитов, что характерно при ЛПН. Выявление вирусной (ВИЧ, вирусного гепатита С, В, Эпштейна-Барр, ЦМВ, 6-го, 8-го типов) или бактериальной инфекции *Helicobacter pylori* может указывать на их ассоциацию с некоторыми вариантами лимфом и требует от врача решения вопроса о последующей сочетанной терапии – инфекции и опухолевого заболевания. В плане обследования должны быть включены также коагулограмма, определение группы крови по АВО, резус-фактору, Келл, иммунофенотип (Сс, Ее), общий анализ мочи. Для женщин фертильного возраста диагностика беременности – положительный тест на беременность требует консультации гинеколога и решения вопроса при планировании проти-

воопухолевого лечения о возможном прерывании беременности или ведения пациентки в условиях беременности используя препараты, не обладающие тератогенным эффектом

Лучевая диагностика

Ключевыми методами при верификации диагноза лимфом и определении их стадии являются методы лучевой диагностики, позволяющие определить не только наличие, но и размеры опухолевого образования, ЛУ, печени и селезенки. Среди таких методов – компьютерная томография, мультиспиральная КТ (МСКТ), позитронно-эмиссионная КТ (ПЭТ-КТ), МРТ, УЗИ, рентгенография.

КТ области шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием несут большую информацию при диагностике опухоли лимфатической системы. МРТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза используется при невозможности (противопоказаниях, отсутствии КТ) выполнить КТ исследование. Также данный метод информативен при исследовании патологии ЦНС (инсульты, кровоизлияние в вещество мозга, в желудочки). Рентгенография органов

грудной клетки в двух проекциях выполняется при невозможности проведения КТ или ПЭТ-КТ, а также в экстренных ситуациях. УЗИ периферических ЛУ, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов, органов брюшной полости может использоваться на начальном этапе, при оценке эффективности терапии и в экстренных случаях, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и ответа на проводимую терапию.

В то же время ПЭТ-КТ с использованием 18-фтор-дезоксиглюкозы (18-ФДГ) позволяет выявить активные (светящиеся) опухолевые очаги. При ЛПН целесообразно проводить ПЭТ-КТ при подозрении на те опухоли, которые способны поглощать данный фармпрепарат, и на КМ это выявляется в виде активного свечения. Измеряется в SUV. Обычно подозрительные очаги при значениях >4–5 SUV, но большую уверенность придает активность свечения, достигающая >8–10 SUV. Среди высоко поглощающих 18-ФДГ опухолей – ДВКЛ, ФЛ, МКЛ, ЛХ, множественная миелома, а также высоко агрессивные, например, лимфобластная лимфома, лимфома Беркитта. Для других ЛПН ПЭТ-КТ имеет меньшую диагностическую ценность вследствие низкой поглощаемости фармпрепарата и, нередко, воспаленные ЛУ имеют те же значения SUV, что и опухолевые очаги, что можно наблюдать, например, при В-ХЛЛ [2].

Морфологические и иммунологические методы диагностики

Эксцизионная биопсия с последующим гистологическим исследованием лимфатического узла, опухолевой ткани, трепанобиоптата костного мозга с иммуногистохимическим исследованием – крайне важный метод диагностики, позволяющий установить диагноз ЛПН.

Гистологическое исследование ЛУ с помощью стандартной окраски гематоксилин-эозином позволяет увидеть изменения архитектоники узла, детально рассмотреть представленные в узле клетки, их размеры, наличие анаплазии, оценить ядерно-цитоплазматическое отношение, увидеть и описать ядрышки, хроматин, наличие включений. С помощью ИГХ-исследования ЛУ выявляют экспрессию тех или иных поверхностных и цитоплазматических кластеров дифференцировки (CD), позволяющих четко определить принадлежность лимфоидной опухоли. Данный метод дает возможность верифицировать окончательный диагноз, что позволяет врачу строить стратегию противоопухолевого лечения.

Трепанобиопсия подвздошной кости выполняется при подозрении на поражение костного мозга. С помощью окраски гематоксилин-эозином врач-морфолог может оценить архитектуру костной ткани, имеет ли место вовлечение в опухолевый процесс КМ, детально рассмотреть представленные в трепанобиоптате клетки, их размеры, расположение, скопления, наличие анаплазии, оценить

ядерно-цитоплазматическое отношение, увидеть ядрышки, хроматин, наличие включений. Получив гистологическую информацию об опухоли, врач проводит ИГХ исследование, благодаря которому определяется наличие экспрессии CD, позволяющих определить принадлежность опухоли и верифицировать диагноз [14]. Трепанобиопсию можно не выполнять при классической ЛХ, верифицированной ИГХ исследованием ЛУ, в том случае, если у пациента заболевание I–II стадии с поражением ЛУ выше диафрагмы, подтвержденное отсутствие поражения КМ по результатам проведенной ПЭТ-КТ. Однако трепанобиопсия подвздошной кости показана при изменениях в гемограмме в виде цитопении или тромбоцитоза, так как позволяет выявить не только наличие лимфоидной инфильтрации, но и миелодисплазии кроветворного ростка, а также миелофиброз.

Имунофенотипирование клеток крови (лимфоцитов) и / или клеток костного мозга методом проточной цитометрии аналогично позволяет дифференцировать определенный вариант ЛПН, если имеет место поражение КМ с наличием в периферической крови или в КМ опухолевых элементов. Данное исследование выполняется методом проточной цитометрии в том случае, если поражен КМ и опухолевые клетки находятся в костном мозге или попадают в периферическую кровь. Для получения аспирата КМ проводится пункция грудины или подвздошной кости, получают аспират костного мозга, выделяются ядродержащие клетки, которые «нагружают» определенными моноклональными антителами с последующим исследованием на проточном цитофлуориметре. Данный метод позволяет оценить клональность опухоли с высокой точностью. В ряде случаев при невозможности выполнения трепанобиопсии из подвздошной кости (тяжелая тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическим синдромом, при отказе пациента от проведения процедуры трепанобиопсии), если поражен КМ, можно ограничиться иммунофенотипированием методом проточной цитометрии [15, 16].

Цитогенетические методы исследования

Стандартная цитогенетика – метод исследования, очень важный при диагностике онкогематологического заболевания, позволяющий выявить хромосомные нарушения в опухолевой клетке (транслокацию, делецию, инверсию, инсерцию, дупликацию с трисомией или тетрасомией, моносомию. Метод основан на изучении клеток, находящихся в определенном цикле деления – в метафазе. Именно при нахождении клетки в метафазе можно рассмотреть хромосомы (они спирализованы и видны в световом микроскопе) и провести анализ хромосомного набора. Данный метод позволяет, проанализировав 20 метафазных клеток, дать общую скрининговую оценку хромосомного аппарата.

При стандартном цитогенетическом исследова-

нии выявление таких хромосомных аномалий как del13q14 характерно для В-ХЛЛ, t(9;14)(p13;q32) – для лимфоплазмочитарной лимфомы, t(14;18)(q32;q21) – для ФЛ, t(11;14)(q13;q32) – для ЛКМ, t(11;18)(q21;q21) – для MALT-лимфомы, t(8;14)(q24;q32) или другие с вовлечением хромосомы 8(q24) – для лимфомы Беркитта, t(2;5)(p23;q35) – для анапластической Т-крупноклеточной лимфомы [1]. Однако важно понимать, что факт выявления той или иной хромосомной аберрации позволяет лишь подтвердить диагноз, но основным методом диагностики при лимфоидных опухолях все же остается ИГХ и / или иммунофенотипирование клеток. Кроме того, выявление определенной поломки помогает врачу определить прогноз заболевания, например, del 17p практически всегда указывает на неблагоприятный прогноз, и такому пациенту необходим персонализированный подход к выбору терапии с использованием таргетных препаратов или ТКМ

Метод флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescent In Situ Hybridization – FISH) относится к цитогенетическим методам. Позволяет проанализировать до 200 клеток. Очень ценный метод диагностики, но более дорогой и позволяет оценить наличие единичного мутированного гена. Еще более глубокий метод молекулярно-биологического исследования – **полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – позволяет выявить определенный транскрипт мутированного гена.

Выявление у больного ДВКЛ реаранжировки (перестройки ДНК) генов bcl-6 и с-Мyc позволяет сделать заключение о том, что у исследуемого больного диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой имеет место double-hit экспрессия, что указывает на плохой прогноз, еще хуже прогноз – при одновременной перестройке трех генов – bcl-6, bcl-2 и с-Мyc – так называемый triple-hit. Наличие double-hit и triple-hit свидетельствует об очень неблагоприятном прогнозе, поэтому уже в первой линии терапии требует назначения таргетных препаратов или аллогенной трансплантации костного мозга [16]. Ценность метода ПЦР при выявлении мутации генов обусловлена и тем, что позволяет выявить одну патологическую клетку на 1 000–100 000 немутированных (значение часто записывают в логарифмическом формате, например, log₄ соответствует 1×10⁻⁴ или 1 опухолевая клетка на 10 000 исследуемых) в отличие от FISH, где выявляется 1 клональная клетка на 200. Метод ПЦР часто используется не только при первичной диагностике, но и для определения минимальной остаточной болезни.

Существует современный метод исследования – NGS, секвенирование нового поколения, который позволяет определять нуклеотидную последовательность ДНК одновременно нескольких генов. В практической медицине он только начал применяться, а его диагностическая роль пока изучается и

имеет больше значения для научно-исследовательских работ.

Инструментальные методы исследования

Эндоскопическое исследование желудка – **фиброброгастроуденоскопия (ФГДС)** необходимо проводить для диагностики поражения опухолью желудка. Эндоскопическое исследование толстой кишки – колоноскопия, проводится при подозрении на опухолевое поражение толстой кишки. При проведении ФГДС, колоноскопии, если выявляется изменение слизистой и / или определяется опухолевое образование в желудке, толстой кишке, то подозрительный участок слизистой с подслизистым слоем берется на биопсию с последующим гистологическим исследованием, а при необходимости и ИГХ. Данный метод позволяет выявить экстранодальное поражение, например, желудка при ДВКЛ, MALT-лимфоме.

Электрокардиография, ЭХОкардиография – необходимо проводить больным, которым планируется терапия с применением антрациклинов, а также пациентам перед высокодозной химиотерапией, ауто- или алло-ТКМ. Выявление на ЭКГ нарушения ритма требует коррекции дозы антрациклина, отказа от назначения ибрутиниба (переход на акалабрутиниб или занубрутиниб), в связи с высоким риском фибрилляции предсердий или возникновения других более сложных вариантов аритмии. Перед ТКМ пациентам обязательно исследуют фракцию сердечного выброса: снижение фракции выброса по данным ЭХОКГ менее 60% является относительным противопоказанием для проведения аутологичной и аллогенной трансплантации в связи с высоким риском развития сердечной недостаточности. Также с осторожностью надо проводить ХТ лечение больным, если фракция выброса 50% и ниже [2, 4]. Перед ВДХТ, ТКМ также оценивают функцию внешнего дыхания.

СТАДИЯ, ПРОГНОЗ И ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Методы стадирования лимфом

При постановке диагноза важно установить стадию заболевания в связи с тем, что в зависимости от этого при многих лимфомах может принципиально меняться стратегия терапии. Стадирование НХЛ принято осуществлять согласно классификации Ann Arbor с учетом уточнений в Лугано (12th International Conference on Malignant Lymphoma в 2014 г.). Первая группа включает в себя заболевание с ограниченным объемом опухоли – стадия I и II, без массивного поражения; вторая группа – с распространенным заболеванием (III и IV стадии), в которую отнесены и пациенты со II стадией и массивным (bulky disease) поражением. Ниже представлена классификация стадирования лимфомы по Ann Arbor с модификацией Cotswold (Таблица 4) [2].

Таблица 4

Стадирование по Ann Arbor (модификация Cotswold) [2]

Стадия	Число пораженных зон лимфатических узлов и / или органа
1	2
I стадия	Поражение одной лимфатической зоны или структуры ¹
II стадия	- Поражение двух ² или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³ - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
III стадия	Поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы ⁴ Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
IV стадия	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением или без поражения ЛУ. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) ЛУ Поражение печени и / или костного мозга

Примечание: 1 – к лимфатическим структурам относят ЛУ, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки. 2 – при ЛХ II стадию необходимо дополнять арабской цифрой, указывая количество пораженных лимфатических зон (стадия II5). 3 – бронхопульмональные ЛУ – отдельные ЛУ (уточнение в модификации Cotswold). 4 – необходимо различать стадию III 1 с поражением верхних абдоминальных ЛУ (ворота печени, селезенки, чревные ЛУ) и стадию III 2 с поражением забрюшинных ЛУ

Для I и II стадий актуальным является выделение локального экстранодального поражения «Е», массивных конгломератов ЛУ, обозначаемых «Х», а для I–III стадии – поражение селезенки «S». Важно

подчеркнуть, что ни обозначение Е, ни обозначение S при распространенных стадиях (III и IV) не используется. Данное дополнение представлено в таблице 5.

Таблица 5

Дополнение к стадированию при I–III стадиях по Ann Arbor [2]

Обозначение	Локус поражения
E	- Локализованное экстранодальное поражение (при I и II стадиях) - Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения лимфатических узлов. - Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани
X	- Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3
S	- Поражение селезенки (при I–III стадиях)

С 2014 года стали использовать систему стадирования для первичных нодальных лимфом Лугоно (Таблица 6).

Таблица 6

Пересмотренная система стадирования для первичных нодальных лимфом (Лугано, 2014) [13]

Стадия	Зоны поражения	Экстранодальный (E) статус
Локальные		
I	Один ЛУ или группа соседних ЛУ в одной зоне	Одиночное экстранодальное поражение без вовлечения ЛУ
II	Две или больше зон лимфатических коллекторов по одну сторону диафрагмы	Стадия I или II по нодальному распределению с ограниченным прилежащим к пораженным ЛУ экстранодальным вовлечением
II (bulky)	II, как указано выше, с массивным поражением ЛУ	Не используется
Распространенные		
III	ЛУ по обе стороны диафрагмы; или ЛУ выше диафрагмы с вовлечением селезенки	Не используется
IV	Дополнительное, не прилежащее (к пораженным ЛУ) экстралимфатическое поражение	Не используется

Оценка прогноза отдельных вариантов лимфопролиферативных новообразований

Несмотря на значимость определения стадии заболевания ЛПН необходимо оценить прогноз заболевания, что дает информацию для врача о вероятности достижения ответа на противоопухолевое лечение, следовательно, позволяет разделить пациентов на группы стандартного (низкого) риска, для которых эффективна стандартная противоопухолевая терапия (часто – иммунохимиотерапия), а также высокого риска – для них стандартная терапия

часто не эффективна и требуется индивидуальный выбор терапии: таргетная терапия, ВДХТ с ТКМ или таких пациентов рекомендуется включить в клиническое исследование [2].

Ниже представлены международные прогностические индексы, используемые для лимфом. Индекс IPI приведен в следующей таблице для оценки прогноза ДВКЛ (Таблица 7). За каждый фактор присваивается 1 балл, которые необходимо суммировать.

Таблица 7

Международный прогностический индекс IPI для ДВКЛ (1993) [12]

Фактор	Группа риска	Баллы	Пятилетняя БРВ (%)	Пятилетняя ОВ (%)
Возраст > 60 лет	Низкая	0 или 1	70	73
ЛДГ сыворотки выше нормы	Низкий-промежуточный	2	50	51
Стадия по Ann Arbor III или IV	Высокий промежуточный	3	49	43
Экстранодальное поражение	Высокий	4–5	40	26
Статус ECOG 2–4				

Однако данный прогностический индекс учитывает градацию возраста лишь с до 60 и старше 60 лет. Поэтому предложен прогностический индекс NCCN-IPI, скорректированный по возрасту, который

учитывает возрастную градацию больных на три группы и включает: 1) 40–60 лет, 2) старше 60, но младше 75 лет, 3) от 75 лет и старше (Таблица 8).

Таблица 8

Индекс NCCN-IPI, скорректированный по возрасту [12]

№	Параметр	Баллы	Группа риска
1	Возраст (лет)	от >40 до ≤60	0–1 Низкий 2–3 Низкий-промежуточный 4–5 Высокий-промежуточный ≥ 6 Высокий
		от >60 до <75	
		от ≥75	
2	ЛДГ, выше нормы	от >1 до ≤3	
		от ≥3	
3	Стадия по Ann Arbor III–IV	1	
4	Экстранодальное поражение	1	
5	Статус ECOG ≥ 2	1	

Данный прогностический индекс более приемлем в эру использования моноклонального анти-CD20 антитела – ритуксимаба.

Иная прогностическая система используется для определения прогноза у больных фолликулярной лимфомой. Данная система позволяет определить

индивидуальный риск раннего прогрессирования заболевания. Существует две шкалы (Таблица 9). К группе низкого риска относятся пациенты с 0–1 фактором, промежуточного риска – с 2 факторами, высокого риска – с 3–5 факторами.

Таблица 9

Индивидуальный риск раннего прогрессирования при фолликулярной лимфоме по FLIPI и FLIPI2 [17, 18]

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения ¹	>4 зон ²	Максимальный размер >6 см
Возраст	>60 лет	>60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β2-микроглобулина
Стадия	III–IV ст.	Поражение костного мозга
Уровень гемоглобина	<120 г/л	<120 г/л

Примечание:

¹ – учитываются лимфатические и экстранодальные поражения;

² – зоны определяются согласно шаблону FLIPI

Для оценки прогноза ЛКМ в рутинной клинической практике используется упрощенный между-

народный прогностический индекс MIPI, позволяющий приблизительно оценить прогноз (Таблица 10).

Таблица 10

Упрощенный прогностический индекс sMIPI для лимфом из клеток мантии [17, 19]

Баллы	Возраст	ECOG	ЛДГ от верхней границы нормы	Лейкоциты (10 ⁹ /л)
0	<50	0–1	0,67	<6,7
1	50–59		0,67–0,99	6,7–9,9
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,9
3	≥70		≥1,5	≥15,0

При этом группа низкого риска соответствует 0-3 баллам, промежуточного риска – 4-5 баллам, высокого – 6-11 баллам. Большую прогностическую ценность несет комбинированный биологический индекс (MIPI-b), учитывающий индекс пролиферации Ki-67 более 30%.

В прогнозе ЛКМ большое значение в качестве неблагоприятного фактора показало наличие мутации в гене TP53, обнаружение которой резко ухудшает прогноз как БРВ (0,8 лет против 8,2 года), так и ОВ

(1,2 года против 12 лет) [20]. Мутация в гене TP53 характеризуется при мантийноклеточной лимфоме агрессивным течением, бластоидной морфологией, высокой пролиферативной активностью, комплексным кариотипом и плохим прогнозом. Аналогично и наличие мутации гена KMT2D указывает на неблагоприятный прогноз при ЛКМ [21]. На основании анализа данных мутаций для оценки прогноза ЛКМ предложен индекс MIPI-g (Таблица 11) [22].

Таблица 11

Генетический международный прогностический индекс для ЛКМ MIPI-g [17]

Характеристика	Баллы
Мутация KMT2D	2
Аберрация TP53	2
По MIPI-c индексу	
Группа низкого риска	0
Группа промежуточного низкого риска	0
Группа промежуточного высокого риска	0
Группа высокого риска	1

Примечания:

- группа низкого риска: 0 баллов – 4-х летняя БПВ – 72,0 %, ОВ – 94,5 %;
- группа промежуточного риска: 1–2 баллов – 4-х летняя БПВ – 42,2 %, ОВ – 65,8 %;
- группа высокого риска: 3–5 баллов – 4-х летняя БПВ – 11,5 %, ОВ – 44,9 %.

Таким образом, исследуя прогностические индексы, врач может не только предсказать ответ на терапию, прогноз заболевания, риск рецидива, но и поставить вопрос о целесообразности использования таргетных препаратов в первой линии терапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Оценка ответа на противоопухолевую терапию при лимфомах

При проведении комплексного противоопухолевого лечения важным этапом является оценка

эффективности терапии, что было предложено Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [11]. Она основана на общепринятых критериях для неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина, которые подразделяют на полную ремиссию, неуверенную (недоказанную) полную ремиссию (ПРН), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию заболевания, прогрессирование заболевания, рецидив заболевания. К этим критериям относятся нижеследующие (Таблица 12).

Таблица 12

Критерии оценки эффективности терапии при ДВКЛ [4]

Вариант ответа на терапию	Критерии ответа на терапию
1	2
Полная ремиссия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения. 2. Размеры лимфатических узлов: <ul style="list-style-type: none"> - ≤1,5 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были больше 1,5 см; - ≤1,0 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были 1,1–1,5 см. 3. Нормализация размеров печени, селезенки, если были увеличены до начала лечения, и отсутствие объемных образований в них по данным лучевых методов исследования. 4. КМ без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования КМ неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться ИГХ. Для ДВКЛ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев или констатируется дальнейшее улучшение.
Неуверенная полная ремиссия констатируется у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев. 2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.
Частичная ремиссия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 3. В случае исходного поражения КМ, его состояние для определения ЧР не значимо. Однако при сохранении поражения КМ в процессе и/или после завершения лечения, обязательно требуется уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением КМ, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение КМ или оно не может быть оценено, относятся к ЧР.

Стабилизация	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)	1. Появление новых очагов (увеличение ЛУ или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения. 2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

У пациентов с ЛПН для диагностики и оценки результатов проводимого лечения имеет большое значение ПЭТ-КТ, которая позволяет регистрировать метаболические изменения, наступающие в опухоли под воздействием ХТ. Измерение накопления 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) в тканях оценивают в SUV. Для стандартизации и воспроизводимости при сравнении результатов ПЭТ-КТ, по-

лученных в различных лечебных учреждениях при оценке результатов терапии лимфом, используется визуальный анализ по 5-балльной шкале Deauville. В зависимости от интенсивности накопления 18-ФДГ в патологическом очаге, проводят сравнение с неизмененными отделами средостения и/или правой доли печени (Таблица 13).

Таблица 13

Шкала Deauville (2009) для визуализации оценки ответа на терапию по ПЭТ-КТ [2]

Баллы	Определение
1	Отсутствие накопление препарата в определяемом ранее патологическом очаге
2	Накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения
3	Накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает уровня накопления препарата в правой доле печени
4	Накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени
5	Накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием
X	Наличие очагов накопления 18-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна

Важно подчеркнуть, что шкала Deauville предназначена для оценки эффективности лечения, а не для первичной диагностики. Оценивать ПЭТ-КТ необходимо после 2-го или последующих циклов ХТ максимально дальше от завершения последнего (обычно за 1–2 дня до начала последующего цикла терапии). Результат в 1, 2, 3 балла по Deauville свидетельствует о полном ответе на терапию, а 4 или 5 баллов со снижением интенсивности накопления в патологических очагах в процессе ХТ без появления новых очагов – о частичном метаболическом ответе и о чувствительности опухоли к терапии. Однако 4 или 5 баллов, как сохраняющие или повысившие метаболическую активность по сравнению с исходными результатами, появление новых очагов говорят о недостаточной эффективности проводимой терапии.

В то же время после завершения планируемых циклов терапии показатели в 4 или 5 баллов указывают на сохраняющуюся активность опухоли, т.е. недостаточную эффективность лечения. Важно помнить, что могут быть ложноположительные резуль-

таты ПЭТ-КТ при воспалительных (асептических, грибковых или бактериальных) процессах. Например, выявление одиночного ПЭТ-позитивного очага после иммунохимиотерапии может быть обусловлено асептическим воспалением в зоне некроза. Более того, применение иммунопрепаратов, ингибиторов контрольных точек может приводить к возникновению реакций, связанных с активацией иммунной системы, следовательно, имитировать прогрессирование основного заболевания. Поэтому такой одиночный очаг необходимо подвергать биопсии или оценивать его в динамике.

Важным является то, что при сомнении в отношении интерпретации результатов обследования необходимо провести биопсию ткани, полученной из подозрительного очага, с патоморфологическим ее исследованием, а при необходимости – ИГХ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С. Злокачественные лимфомы: история, распространенность, этиология и патогенез (лекция) // Вестник гематологии. – 2023. – Т. 19, №3. – С. 64–80.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 2-е изд. Перераб. и доп. – 916 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов / Пер. с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. – М.: практическая медицина, 2020. – 224 с.: ил.
4. Клинические рекомендации – Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. – 2021 г. — 520 с. <http://v-kletochnaya-2021.pdf> (oncology-association.ru) (Дата обращения 2024-08-29).
5. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. Том 2. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.
6. Тумян Г.С. Мантийноклеточная лимфома: история, современные принципы диагностики, лечение (обзор литературы) // Клини. онкогематология. – 2020. – Т13, №4. – С. 366–381.
7. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos L. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of hematolymphoid tumors: lymphoid neoplasms // // Leukemia. – 2022. – Vol. 36, No 7. – P. 1720–1740.
8. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 2. – М.: Практика, 2018. – 1264 с.
9. Справочник по гематологии и трансфузиологии (в таблицах) / под ред. Е.Н. Паровичниковой. 2-е издание. – М.: «НЭКОН ИСП», 2024. – 184 с.
10. Zelenetz A., Gordon L.I., Abramson J.S. et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – Vol. 17, No. 6. – P. 650–661.
11. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, No 5. – P. 579–586.
12. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era // // Blood. – 2014. – Vol. 123. – P. 837–842.
13. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, No 27. – P. 3059– 3067.
14. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006. – 208 с.: ил.
15. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: Литерра, 2021. – 784 с.
16. Федеральное руководство по гематологии. Т. 1 / под ред. С.С. Бессмельцева, С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
17. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. / под ред. Е.Н. Паровичниковой. Том 2. – М.: Практика, 2024. – 768 с.
18. Клинические рекомендации – Фолликулярная лимфома – 2020 - 2021 - 2022 (31.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. – 385 с. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/follikulyarnaya-limfoma-2021.pdf>.
19. Клинические рекомендации – Лимфома из клеток мантии – 2020 -2021-2022 (31.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. – 41 с. 1304_kr20C83p1MZ.pdf.
20. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy // // Blood. – 2017. – Vol. 130, No 17. – P. 1903–1910.
21. Клеина Е.В., Волошин С.В., Вокуева Ю.С. и др. Прогностическая роль генетических aberrаций при лимфоме из клеток мантии: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. – 2023. – Т. 16, №2. – С. 213–226.
22. Ferrero S., Rossi D., Rinaldi A. et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: A FIL study // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, No 6. – P. 1604–1612.

Сафуанова Г.Ш.¹, Акобиров Ш.К.¹, Латыпова А.А.², Царева Е.Г.², Роженькова Т.Ю.²,
Валиахметова Ч.Х.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА, ДЕБЮТИРОВАВШИЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Резюме. Диагноз макроглобулинемии Вальденстрема не прост. Многообразие клинико-морфологических проявлений, протекающих с моноклональной макроглобулинемией, настолько велико, что диагностика заболевания может иметь определенные трудности, особенно на ранних этапах. Из первичных клинических проявлений, обусловленных циркуляцией макроглобулина в крови, можно назвать повышение вязкости и геморрагический синдром. Гемолитический компонент встречается лишь в 5% случаев и до сих пор недостаточно изучен. Представлен клинический случай макроглобу-

линемии Вальденстрема, дебютировавший тяжелой гемолитической анемией, не поддающейся терапии, а основное заболевание протекало с нетипичной клинической картиной и лабораторными данными. Лишь углубленное дополнительное исследование позволило установить правильный диагноз, добиться улучшения всех показателей на основе назначенного патогенетического лечения.

Ключевые слова: Макроглобулинемия Вальденстрема, аутоиммунная гемолитическая анемия, клинический случай, трудность диагностики, проба Кумбса, иммунофенотипирование, иммуногистохимия.

Safuanova G.Sh.¹, Akobirov Sh.K.¹, Latypova A.A.², Tsareva E.G.², Rozhenkova T.Yu.²,
Valiakhmetova Ch.Kh.²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

² State Budgetary Healthcare Institution "Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov", Ufa

A CLINICAL CASE OF WALDENSTROEM'S MACROGLOBULINEMIA WITH A DEBUT OF HEMOLYTIC ANEMIA

Abstract. The diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia is not simple. The variety of clinical and morphological manifestations occurring with monoclonal macroglobulinemia is so great that the diagnosis of the disease may have certain difficulties, especially in the early stages. Of the primary clinical manifestations caused by the circulation of macroglobulin in the blood, an increase in viscosity and hemorrhagic syndrome can be called. The hemolytic component occurs only in 5% of cases and is still insufficiently studied. A clinical case of Waldenström's

macroglobulinemia is presented, which debuted with severe hemolytic anemia that is not amenable to therapy, and the underlying disease proceeded with an atypical clinical picture and laboratory data. Only an in-depth additional study made it possible to establish the correct diagnosis and achieve an improvement in all indicators based on the prescribed pathogenetic treatment.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, autoimmune hemolytic anemia, clinical case, difficulty of diagnosis, Coombs test, immunophenotyping, immunohistochemistry.

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – довольно редкая патология, в соответствии с классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2022) представляет собой заболевание, сочетающее поражение костного мозга лимфоплазматической лимфомой (ЛПЛ) и секрецию моноклонального иммуноглобулина М (IgM). Диагностика МВ, особенно в дебюте заболевания, может вызвать затруднения, так как с иммунной активностью патологического IgM некоторые авторы связывают развитие тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, холодовой гемолиз и другую нетипичную симптоматику болезни [1]. Данный

клинический случай интересен тем, что у пациента с рецидивирующим кризовым течением гемолитической анемии (ГА), плохо поддающейся лечению, в последующем установлен диагноз лимфопролиферативного заболевания – макроглобулинемия Вальденстрема с гемолитическим компонентом. А назначенная патогенетическая терапия привела к стабилизации клинико-лабораторных показателей и улучшению состояния больного. Течение МВ отличается чрезвычайным разнообразием, поэтому описания клинических наблюдений вызывают повышенный практический интерес.

Цель работы — представить некоторые особенности проявления и дебюта МВ, с целью ранней на-

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

стороженности на развитие лимфопролиферативного заболевания, дифференциальной диагностики и назначения раннего эффективного специфического лечения пациентов.

Клиническое наблюдение

Пациентка С, 68 лет (1955 г.р.), в мае 2023 г. обратилась к участковому терапевту с жалобами на слабость, головокружение, головную боль, одышку, утомляемость, боль по всему телу, шум в голове, бледность и желтушность кожных покровов.

Из анамнеза известно, что с 2018 г. наблюдается по поводу артериальной гипертензии (АГ). В 2020 г. трижды перенесла коронавирусную инфекцию, осложнившуюся пневмонией, получала стационарное лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице Республики Башкортостан.

В мае 2023 г. больная была госпитализирована в терапевтическое отделение ГБУЗ РБ Дюряулинская ЦРБ с диагнозом: анемия неуточненного генеза. В анализах наблюдалась нормоцитарная анемия средней степени тяжести. На УЗИ (от 25.05.2023) выявлено незначительное увеличение селезенки до 143

х 70мм, однородной структуры. Диффузные изменения поджелудочной железы. Для уточнения диагноза была направлена на консультацию к гематологу в РКБ им Г.Г. Куватова.

За период 21.05.2023 г. по 20.12.2023 г. неоднократно госпитализировалась в гематологическое отделение с диагнозом аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), тяжелое течение, гемолитический криз. Диагноз был установлен на основании жалоб, нормоцитарной анемии тяжелой степени, гипербилирубинемии за счет непрямого билирубина, положительной пробы Кумбса (прямая, непрямая), повышения активности ЛДГ в сыворотке в 2–5 раз (таблица 1-2), данные миелограммы и другие лабораторные и инструментальные исследования приведены ниже. Получала переливание отмытых эритроцитов по подбору, глюкокортикостероиды (ГКС) по схеме 1-2 мг/кг в сутки, с последующим снижением дозы согласно стандарту лечения АГА, с кратковременным эффектом.

Таблица 1

Общий анализ крови в динамике

Показатель	11.04.2023	27.09.2023	20.11.2023	15.01.2024	18.03.2024	31.07.2024
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5	7,2	6,1	7,4	2,9	2,4
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,79	1,73	2,13	1,72	2,96	3,29
Гемоглобин, г/л	119	59	72	64	100	111
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	160	208	187	164	126	101
Сегментоядерные нейтрофилы, %	39,6	55,9	53,5	38,4	41,6	56,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3	4	3,3	2,8	1,2	1,3
Лимфоциты, %	48,8	28	28	2,9	27,4	26
Моноциты, %	7,4	8	4,0	17	18,2	11
СОЭ, мм/ч		46	48	73	46	12
МСV	86,7	103,4	102,4	107,1	96,1	91,6
МСНС	360	330,0	330,0	350	28,5	33,6

Прямая проба Кумбса (11.04.2023) – обнаружено 4+, непрямая проба Кумбса – 3+, β 2-микроглобулин сыворотки крови от 11.06.2024 г. – 2,8 мг/л. Коагуло-

грамма от 11.06.2024 г.: фибриноген 3,14г/л, ПТИ 88,7%, ПТВ 11сек., МНО 1,06, АЧТВ 38,6 сек.

Таблица 2

Биохимический анализ крови в динамике

Показатель	25.05.2023	27.09.2023	15.01.2024	15.03.2024	11.06.2024	Референсное значение
Общий белок, г/л	69,2	64,20	66,49	63,90	71,64	66–83
Глюкоза, ммоль/л	5,97	4,61	5,55	3,42	3,96	4,1–5,9
Креатинин, мкмоль/л	75	107,1	221,1	98,4	98,9	58–96
Мочевина, ммоль/л	10,5	6,20	7,35	8,60	8,06	1,8–6,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	-	445,5	596,4	270		154–357

ЛДГ, МЕ/л	-	561	665	302		25–247
Щелочная фосфатаза ЕД/л	71,7	76	70	88	67,24	30-120
Билирубин общий ммоль/л	35,06	61,90	57	27,5	20,55	5-21
АСТ Ед/л	27,87	34,4	38	28,8	24,53	0-31
АЛТ Ед/л	14,56	17,1	70	20,5	17,81	0-35
Калий (К) ммоль/л	3,89	4,07	4,33	4,59		3,5-5,1
Кальций (Са) ммоль/л	2,28		2,34		2,2	2,15-2,55

Миелограмма (от 20.06.2023): лейко-эритробластическое отношение 1:1,7, индекс созревания нейтрофилов 0,4, нормобласты оксифильные 26,5, нормобласты полихроматофильные 31,5, нормобласты базофильные 5,0, эозинофилы сегментоядерные 4,0, нейтрофилы сегментоядерные 7,5, нейтрофилы палочкоядерные 6,5, нейтрофильные метамиелоциты 2,5, нейтрофильные миелоциты 3,0, плазматические клетки 0, мегакарициты 18,0, мегакариоцитарный росток сохранен, миелоидный росток сужен. Раздражение эритроидного ростка, тип кроветворения нормобластический.

АИГА принято делить на 4 варианта: АИГА с тепловыми агглютинидами (70-80% случаев), болезнь холодных агглютининов первичная (БХА), АИГА смешанного типа (Ig G+C3), пароксизмальная холодная гемоглобинурия (анемия Donath-Landsteiner). Поскольку возможности исследования компонентов комплемента на поверхности эритроцитов не было, рабочим диагнозом была АИГА с тепловыми агглютинидами. Однако, учитывая возраст, спленомегалию, незначительный эффект от лечения, отсутствие каких-либо специфических признаков онкогематологического заболевания, для дифференциальной диагностики с лимфопротеративными заболеваниями, вторичной АИГА, проведено иммунофенотипирование (ИФТ) клеток крови и костного мозга (от 20.06.2023). Выявлен лимфоцитарный тип иммунограммы за счет высокого содержания В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD45+hi CD19+hi CD20+hi CD22+hi CD79b+hi CD79a+ FMC7+hi CD5- CD23- CD10- CD38- CD138-. легкие цепи иммуноглобулинов не выявлены. Т-клеточное звено характеризуется низким содержанием CD3+CD4+Т-лимфоцитов. Заключение: не исключается В-клеточная лимфома CD5-. По данному иммунофенотипу можно было думать о ЛПЛ, лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ), БХА-ассоциированном ЛПЗ костного мозга. Фенотип CD10- исключает ФЛ, CD5- ХЛЛ и МКЛ.

Учитывая прогрессирование заболевания и недостаточную эффективность лечения, усиление болей в позвоночнике, пациентку направили на протонно-эмиссионную томографию (ПЭТ КТ) (07.11.2023). Заключение: спленомегалия без патологической фиксации РФП. Достоверных ПЭТ/КТ данных о наличии неопластического процесса с гиперфиксацией РФП на момент исследования не получено.

За период 20.12.2023 г. по 19.03.2024 г. состоя-

ние пациентки с отрицательной динамикой: снижение уровня гемоглобина до 56 г/л, эритроцитов до $1,45 \times 10^9$ /л, нарастающая слабость, головные боли, утомляемость, пастозность нижних конечностей. С учетом появившейся боли в левой половине грудной клетки и левом подреберье, усиливающихся при движении и смене положения, пациентку направили на рентгенографию ребер и позвоночника. Были выявлены R-признаки патологического перелома бокового отрезка 8 ребра слева, полисегментарного остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника. Не исключается плазмоцитомы тела Th 12, L4 позвонков, компрессионный перелом Th 12 позвонка. Заключение: исключить миеломную болезнь.

С учетом неоднозначности полученных ранее результатов: плазматических клеток в миелограмме до 10%, отсутствие гиперпротеинемии, М градиента, CD38 и CD138 не выявлены, проведена повторная трепанобиопсия с пересмотром в НМИЦ гематологии (от 09.01.2024). Заключение: костный мозг с участками повышенной клеточности за счёт расширения эритроидного ростка. Мегакарициты расположены неравномерно, обычной морфологии. Гранулоцитарный росток представлен элементами разной степени зрелости. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные клетки, определяются плазматические клетки (вне зон сосудов), в строме видны зёрна гемосидерина. при просмотре сканов ИГХ-препаратов: ИГХ-реакция носит преимущественно слабый характер экспрессии (условия декальцинации?). В-клетки (CD20+) и Т-клетки (CD3+) немногочисленны. Вместе с тем отсутствуют реакции с антителами к CD138. Заключение: по клинико-лабораторным данным морфологическая картина подозрительна по принадлежности к минимальному поражению при макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазматической лимфоме. Рекомендуются исследование на наличие mut MYD88, однако оно не было выполнено по техническим причинам.

Проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи (от 17.01.2024). Электрофоретические исследование белков сыворотки крови: альбумин 59,4%, глобулины альфа1 – 6,7+++ , альфа2 – 8,6, бета – 8,6, гама – 16,7. М-градиент в гама2 зоне образован парапротеином Мк и составляет 4 г/л (Рисунок 1). Количественное исследование белков сыворотки крови: общий белок 64 г/л, IgG 92 МЕ/мл, IgA 28 МЕ/мл, IgM 808 МЕ/мл, криоглобулины

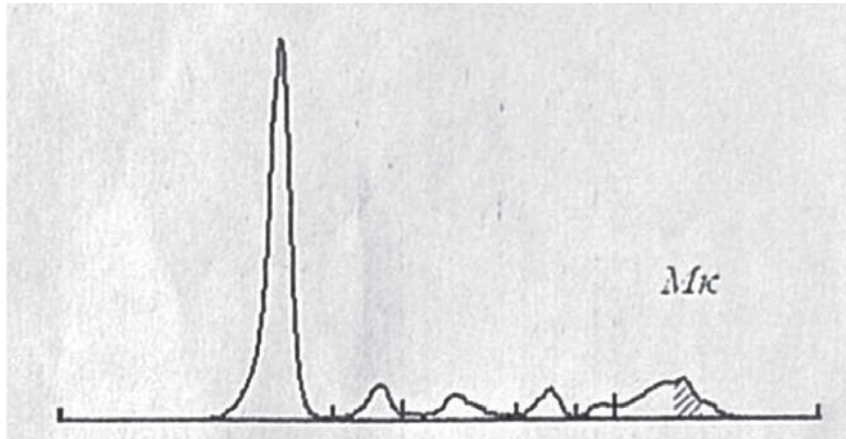


Рисунок 1. Электрофорез белков сыворотки крови

отсутствуют. Электрофоретические признаки воспалительной диспротеинемии. Белок Бен Джонса не выявлен. Заключение: моноклональная секреция Мκ (4,0 г/л). Вторичная гипогаммаглобулинемия. В динамике анализ на Ig M: 5,1 г/л (от 22.12.2024), 8,0 г/л (от 12.01.2024).

По УЗИ в течение года без особой динамики (от 18.03.2024): УЗ-признаки диффузных изменений печени по типу жирового гепатоза, поджелудочной железы. Гепатоспленомегалия (печень: правая/д – 148×100, левая/д – 113×65). Добавочная долька селезенки (24×22мм), однако к концу проводимой терапии органомегалия не выявлялась.

Учитывая результаты лабораторных и инструментальных исследований, клиническое течение заболевания был пересмотрен диагноз.

Основное заболевание: С 88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема/Лимфоплазмочитарная лимфома М карра. Низкий риск.

Осложнения: Остеодеструктивный процесс (патологический перелом бокового отрезка 8 ребра слева, компрессионный перелом Th 12 позвонка). Хронический болевой синдром. Оценка боли по ВАШ 0-1 балл. Вторичная АИГА, не исключается БХА.

Назначено лечение по схеме BR (Бендамустин, Ритуксимаб). Рост 165 см, вес 85 кг; площадь поверхности тела ППТ: 1,97 м². Проведено 6 курсов BR с положительной динамикой клинических проявлений: боли практически не беспокоят, меньше слабость, пациентка активна, самостоятельно себя обслуживает, улучшился аппетит, купировалась желтуха, анемический, гемолитический синдромы, новых проявлений заболевания нет. По лабораторным данным: эритроциты повысились с 1,73 до 3,37×10¹²/л, Нв с 57 до 111 г/л, нормализовались СОЭ от 73 до 46-12мм/ч, билирубин с 61 до 12 мкмоль/л, ЛДГ с 665 до 208 МЕ/л, мочевиная кислота с 596 до 270 мкмоль/л (таблица 1-2), уровень IgM сыворотки снизился на 90%. По данным УЗИ в динамике наблюдается уменьшение размеров селезенки: 143×70мм – 132×65мм. У пациентки констатирован очень хороший частичный ответ, продолжает динамическое наблюдение у гематолога.

Обсуждение

Заболеваемость МВ встречается от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год, что составляет около 2% от всех гемобластозов. Этот показатель имеет максимальное значение на шестом – седьмом десятилетии жизни с медианой возраста пациентов 63 года, и реже встречается у пациентов моложе 40 лет [1, 4]. Соотношение мужчин: женщин – 3,2:1 [4]. Классическое определение ЛПЛ/МВ по ВОЗ подразумевает инфильтрацию костного мозга ЛПЛ не менее 10% исследованного объема ткани с секрецией IgM. Однако МВ часто диагностировать непросто в связи с возможным латентным течением, многообразием клинико-морфологических изменений и в редких случаях с клинической картиной схожей с гемолитической анемией [3]. В литературе очень мало описаний ЛПЛ/МВ с АИГА с тепловыми агглютинидами, чаще всего развивается вторичная БХА. Причем 90% случаев БХА – это антитела изотипа IgM карра. Данный клинический случай МВ показывает, что заболевание иногда может протекать не типично: дебютировать с гемолитической анемии, без протеинемии, при нормальных показателях электролитов, со скудной инфильтрацией ЛПЛ костного мозга, отсутствием CD138 позитивных клеток, что затруднило и отсрочило постановку диагноза МВ с начала обращения пациентки, а проводимое лечение глюкокортикостероидами по поводу АИГА было недостаточно эффективным. Только появление в дальнейшем боли в области груди, усиливающейся при смене положения тела, данных рентгенографии грудной клетки и позвоночника, где был выявлен перелом бокового отрезка 8 ребра слева, компрессионный перелом Th 12 позвонка, нацелили на дальнейший диагностический поиск. Повторная трепанобиопсия костного мозга с пересмотром в НМИЦ гематологии, позволила заподозрить минимальное поражение при макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазмочитарной лимфоме. Европейский консорциум по МВ опубликовал в 2023 году обзор, где снят порог инфильтрации костного мозга ЛПЛ в 10% [9]. В последние годы опубликованы важные достижения в понимании биологии МВ,

что привело к увеличению набора инструментов для дифференциальной диагностики. Используя секвенирование всего генома, Треон и др. [10] идентифицировали MYD88 L265P как высокорецидивирующую (~95%) соматическую мутацию у пациентов с МВ. В дальнейшем было подтверждено, что MYD88 L265P присутствует у >90% МВ, тогда как она отсутствует у пациентов с множественной миеломой (ММ) (включая изотип IgM) и реже встречается при лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ) с плазмацитарной дифференцировкой или хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) [9]. Таким образом, оценка MYD88 L265P считается решающей для различения МВ и других ЛПЗ с перекрывающимися клиническими признаками, однако в рутинной клинической практике такое исследование доступно не всем, еще недостаточно стандартизировано для обеспечения окончательного диагноза. Диагностические критерии МВ по-прежнему требуют гистологической оценки биопсии для постановки диагноза [1].

Проведенное нами в дальнейшем иммуногистохимическое исследование белков сыворотки и мочи, электрофоретическое исследование, выявление моноклональной секреции Мк, вторичной гипогаммаглобулинемии позволили установить окончательный диагноз макроглобулинемии Вальденстрема и провести патогенетическое лечение по схеме BR (6 курсов на момент описания) с выраженным положительным клинико-лабораторным эффектом как по болевому синдрому, так и по проявлениям гемолиза, улучшению показателей красной крови до легкой степени анемии и нормализации остальных показателей общего анализа и биохимии. Получен очень хороший частичный ответ. Пациент продолжает наблюдение у гематолога без специфического лечения. Оптимальным иммунохимиотерапевтическим методом лечения в настоящее время является режим BR. Однако, учитывая современные рекомендации по

лечению МВ, в последующем, в терапии рецидива, возможно назначение эффективных таргетных препаратов, например, ингибиторов брутонкиназы или иных схем лечения. Ибрутиниб демонстрирует также высокую эффективность в первой линии терапии МВ, а в сочетании с ретуксимабом, по данным исследования INNOVAT, беспрогрессивная выживаемость пациентов еще выше [7, 8, 9].

Заключение. Представленный клинический случай макроглобулинемии Вальденстрема, дебютировавший с гемолитической анемии, еще раз обращает внимание практикующих врачей на тот факт, что клиника лимфопролиферативных заболеваний может проявляться признаками выраженного гемолиза, и необходимо учитывать это в диагностическом поиске для ранней диагностики МВ, подборе соответствующей патогенетической терапии, для успешного раннего лечения основного заболевания.

Потенциальные конфликты интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом. Концепция и дизайн: Г.Ш. Сафуанова. Сбор и обработка данных: Г.Ш. Сафуанова, Ш.К. Аюбаев. Предоставление материалов исследования: А.А. Латыпова, Е.Г. Царёва, Т.Ю. Роженькова, Ч.Х. Валиахметова. Анализ и интерпретация данных: все авторы. Подготовка рукописи: все авторы. Окончательное одобрение рукописи: Г.Ш. Сафуанова

Согласие на публикацию. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

Этическое одобрение. Не требуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Макроглобулинемия Вальденстрема», 2020г. С 5-20
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых. 2018г С 5-18
3. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой. Том 2, 2024 С 174-202
4. Nelson S, Boise LH, Kaufman JL et al. Changing epidemiology and improved survival in patients with Waldenstrom makroglobulinemia: review of surveillance, epidemiology, and end results (SEER). Blood 2013; 122(21):3135.
5. Bockorny B, Atienza JA, Dasanu CA. Autoimmune manifestation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(6):456-459.
6. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenstrom macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. Blood Rev 2015; 29(5):301-319.
7. Gets MA, Waldenstrom macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98(2):348-358.
8. Gustine JN, Meid K, Dubeau T et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol 2017; 177 (5):717-725.
9. Dogliotti I, Varettoni M, Talaouikar D. et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Leukemia. 2023;37(2):388-395
10. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012; 367:826–33.



Ведущий партнёр с первой линии терапии³

С инструкцией по медицинскому применению/общей характеристикой^{1,2} лекарственного препарата **ДАРЗАЛЕКС** можно ознакомиться по ссылке:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс ЛП-№(004896)-(РГ-РУ) от 18.03.2024
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-008138 от 06.05.2022.
Дата последнего обновления: от 13.09.2023
3. Dimopoulos M.A., et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021, March 01. Vol. 32. Issue 3. P. 309–322.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; средняя и тяжёлая степень нарушения функции печени; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Джонсон & Джонсон»: Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: (495) 755-83-57 / факс: (495) 755-83-58, www.jnj.ru

