

*Ниволумабсодержащая терапия  
у пациентов с впервые  
диагностированной классической  
лимфомой Ходжкина*

*Минимальная остаточная болезнь  
и результаты трансплантации  
аллогенных гемопоэтических  
стволовых клеток крови и костного  
мозга у больных острыми лейкозами*

*Эффективность терапии триплетом  
IsaRomDex больных множественной  
миеломой с двойной рефрактерностью  
в реальной клинической практике  
в России*

*Скрининг нутритивной  
недостаточности и нутритивная  
поддержка онкологических больных  
Клинические рекомендации  
и особенности их применения  
в реальной практике*

# ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**4** 2024  
Том 19 /  
Volume 19

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

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

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

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

# ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

4 <sup>ТОМ 19</sup>  
'24

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»  
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15

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

Редактор В.А. Пржигоцкий  
Корректор Е.С. Самойлова

Дизайн: Е.В. Степанова  
Верстка: О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-36928  
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Онкогематология»  
обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.  
В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)  
ISSN 1818-8346 (Print)  
Онкогематология. 2024.  
Том 19. № 4. 1–204.  
© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42167.  
Отпечатано в типографии  
«Лайдер Принт». 142104,  
Подольск, ст. Свердлова, 26.  
Тираж 3000 экз. Бесплатно.  
<http://oncohematology.abvpress.ru>

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

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

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Ларионова Вера Борисовна**, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алейникова Ольга Витальевна**, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

**Никитин Евгений Александрович**, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

**Румянцев Сергей Александрович**, д.м.н., *профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, советник ректората ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

## 4. Объем статей

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

### Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

**Материалы для публикации принимаются по адресу [larionova1951@yandex.ru](mailto:larionova1951@yandex.ru)** с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

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

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

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

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

# ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

FOUNDED IN 2005

4 Vol. 19  
'24

**Founder:** PH "ABV-Press"  
**Publisher:** PH "ABV-Press"  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

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

**Editor V.A. Przhigotskiy**  
**Proofreader E.S. Samoylova**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
**[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Project Manager A.G. Prilepskaya,**  
**+7 (965) 319-10-53, [alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)**  
*The journal was registered at the Federal  
Service for Surveillance of Communications,*

*Information Technologies, and Mass  
Media (ИИ No. ФС77-36928  
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Onkogematologiya".  
The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

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

Onkogematologiya. 2024. Volume 19.  
No. 4. 1–204.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2024  
Pressa Rossii catalogue index: 42167.  
Printed at the printing house  
"LIDER PRINT" 142104, Russia,  
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.  
3,000 copies. Free distribution.  
<http://oncohematology.abvpress.ru>

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

**DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

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

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Larionova, Vera B., MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL BOARD**

**Aleynikova, Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects in Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

**Roumiantsev, Sergey A.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector’s Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

<i>Л. Т. Шимановская, Е. Н. Мисюрин, Е. А. Барях, Е. И. Желнова, К. В. Яцков, Т. С. Чуднова, Т. Н. Толстых, Д. Э. Гаглоева</i>	
<b>Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: опыт Городской клинической больницы № 52</b>	<b>14</b>
<i>Т. Т. Валиев, М. А. Шервашидзе, И. В. Осипова, Т. И. Бурлуцкая, Г. А. Алескерова, С. Н. Юлдашева, С. Л. Сабанцев, О. В. Паина, Н. А. Батманова, Л. С. Зубаровская, К. И. Киргизов, С. Р. Варфоломеева</i>	
<b>Роль высокодозного метотрексата в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: результаты мультицентрового исследования протокола ALL IC-BFM 2002</b>	<b>23</b>
<i>О. Ю. Виноградова, М. М. Панкрашкина, Л. А. Муха, А. Л. Неверова, М. В. Черников, В. В. Птушкин</i>	
<b>Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина</b>	<b>32</b>
<i>М. А. Шервашидзе, Д. С. Смирнова, Т. Т. Валиев, Н. А. Батманова</i>	
<b>Нативные и пегилированные препараты L-аспарагиназы: оценка эффективности и токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу группы Берлин—Франкфурт—Мюнстер (BFM)</b>	<b>44</b>

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Д. Д. Иванова, Е. А. Барях, М. А. Мингалимов, Е. Н. Мисюрин, Д. С. Поляков, Н. А. Савосина, М. М. Берегов, М. А. Донской, А. Б. Макешова, Т. Н. Толстых, О. Л. Кочнева, Т. С. Кравчук, Е. И. Желнова, К. В. Яцков, А. Х. Мнойн, И. М. Гращенко, Н. А. Шевченко, А. А. Винокуров, И. В. Самсонова, М. А. Лысенко</i>	
<b>Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы</b>	<b>52</b>
<i>И. В. Гальцева, Е. Н. Паровичникова, Ю. О. Давыдова, Н. М. Капранов, К. А. Никифорова, Ю. А. Чабаева, Л. А. Кузьмина, З. В. Конова, И. С. Кастрикина, О. А. Алешина, И. А. Лукьянова, В. В. Троицкая, Т. В. Гапонова, С. М. Куликов</i>	
<b>Минимальная остаточная болезнь и результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга у больных острыми лейкозами</b>	<b>73</b>
<i>М. А. Мингалимов, Е. А. Барях, А. В. Мисюрин, Л. А. Кесаева, А. С. Мкртчян, Е. Н. Мисюрин, Т. Н. Толстых, М. С. Орлова, А. А. Ахмадеева, Т. С. Чуднова, Д. Д. Иванова, О. Л. Кочнева, Е. Н. Зотина, А. Б. Макешова, С. С. Андреев, К. В. Яцков, И. В. Самсонова, М. А. Лысенко</i>	
<b>Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты)</b>	<b>84</b>
<i>А. Г. Туркина, Е. Г. Ломаиа, Е. В. Морозова, О. Ю. Виноградова, Т. А. Митина, Ю. В. Шатохин, Е. Г. Овсянникова, Ю. Ю. Власова, С. М. Куликов, Е. Ю. Чельшева</i>	
<b>Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I</b>	<b>93</b>
<i>Ю. Ю. Чуксина, С. Г. Захаров, Т. А. Митина, А. Н. Хмелевская</i>	
<b>Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у больных иммунной тромбоцитопенией</b>	<b>108</b>

## РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

*М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева, Т.И. Поспелова, Н.В. Скворцова, А.Д. Гарифуллин, А.С. Чупракова, Т.А. Митина, И.С. Усанкин, И.В. Васильева, Н.В. Медведева, В.В. Рябчикова, М.Я. Киселева, Г.А. Дудина, Ю.С. Гаммеримидт, О.С. Кузнецова, Ю.В. Долгушина, Г.Б. Кучма, Т.Н. Цыганок, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, А.В. Копылова, М.Н. Захарова, А.В. Коробкин, Г.С. Тумян, А.А. Семенова, Е.Г. Кириллова, Е.М. Володичева, В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Н.Р. Соловкова, М.В. Демченкова, О.Е. Очирова, О.Л. Пантелева, В.С. Абрамова*

**Эффективность терапии триплетом IsaRomDex больных множественной миеломой с двойной рефрактерностью в реальной клинической практике в России . . . . . 115**

*В.В. Ключин, И.И. Калинина, Т.Ю. Салимова, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро, Г.Р. Шарпова, А.А. Масчан*

**Спонтанная ремиссия острого миелоидного лейкоза у детей. Описание серии клинических случаев и обзор литературы . . . . . 124**

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Д.А. Сеничкина, А.И. Шакирова, О.С. Епифановская, И.Н. Гапоненко, Т.А. Пятиизбянцев, Е.В. Белоцерковская, А.Б. Мальшечева, К.В. Лепик, И.С. Моисеев*

**Разработка доклинической модели миелоидных опухолей с высокой экспрессией иммунных контрольных точек . . . . . 131**

*И.В. Гальцева, Л.П. Менделеева, М.Л. Канаева, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, С.М. Куликов, Л.А. Кузьмина, Я.К. Мангасарова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова, Е.Н. Паровичникова*

**Факторы, ассоциированные с количеством CD34-позитивных гемопоэтических клеток-предшественниц в лейкоконцентрате у пациентов с лимфомами и острыми Т-лимфобластными лейкозами . . . . . 140**

*Е.А. Кузьмина, Е.Ю. Чельшева, Б.В. Бидерман, О.А. Шухов, Е.А. Степанова, Э.П. Гаджиева, А.Н. Петрова, И.С. Немченко, А.В. Быкова, М.А. Гурьянова, А.В. Кохно, А.Г. Туркина, А.Б. Судариков*

**Результаты определения соматических мутаций в различных генах у больных хроническим миелолейкозом . . . . . 150**

*И.А. Ольховский, А.С. Горбенко, М.А. Столяр, В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Е.В. Мартынова, О.С. Симонова, И.В. Наживин, Д.Н. Белкин*

**Исследование гендерных и возрастных особенностей определения аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 и драйверных мутаций в генах CALR и MPL при первичном обследовании пациентов с подозрением на миелопролиферативные новообразования . . . . . 164**

*А.В. Халиулин, И.И. Занин, А.В. Лямин, И.Л. Давыдкин, И.А. Селезнева*

**Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы . . . . . 173**

## АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*С.О. Коробов, Е.Л. Назарова, И.А. Докишина*

**Полиморфизм генов IL4 и TLR3 при инфекционных осложнениях у больных острым миелоидным лейкозом . . . . . 182**

*А.Р. Геворков, А.В. Снеговой*

**Скрининг нутритивной недостаточности и нутритивная поддержка онкологических больных. Клинические рекомендации и особенности их применения в реальной практике . . . . . 188**

## HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

- L.T. Shimanovskaya, E.N. Misyurina, E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, T.S. Chudnova, T.N. Tolstykh, D.E. Gagloeva*  
**Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: personal experience . . . . . 14**
- T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, G.A. Aleskerova, S.N. Yuldasheva, S.L. Sabantsev, O.V. Paina, N.A. Batmanova, L.S. Zubarovskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva*  
**The role of high-dose methotrexate in T-cell acute lymphoblastic leukemia treatment: multicenter study results of ALL IC-BFM 2002 protocol . . . . . 23**
- O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina, L.A. Mukha, A.L. Neverova, M.V. Chernikov, V.V. Ptushkin*  
**Results of long-term treatment with thrombopoietin receptor agonists of resistant primary immune thrombocytopenia . . . . . 32**
- M.A. Shervashidze, D.S. Smirnova, T.T. Valiev, N.A. Batmanova*  
**Native and pegylated forms of L-asparaginase: the assessment of effectiveness and toxicity in acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) protocol . . . . . 44**

## NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT ADVANCES

- D.D. Ivanova, E.A. Baryakh, M.A. Mingalimov, E.N. Misyurina, D.S. Polyakov, N.A. Savosina, M.M. Beregov, M.A. Donskoy, A.B. Makeshova, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, T.S. Kravchuk, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.Kh. Mnoyan, I.M. Grashchenko, N.A. Shevchenko, A.A. Vinokurov, I.V. Samsonova, M.A. Lysenko*  
**Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review . . . . . 52**
- I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.A. Chabaeva, L.A. Kuzmina, Z.V. Konova, I.S. Kastrikin, O.A. Aleshina, I.A. Lukianova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, S.M. Kulikov*  
**Minimal residual disease and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia . . . . . 73**
- M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh, A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, E.N. Misyurina, T.N. Tolstykh, M.S. Orlova, A.A. Akhmadeeva, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, S.S. Andreev, K.V. Yatskov, I.V. Samsonova, M.A. Lysenko*  
**Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results) . . . . . 84**
- A.G. Turkina, E.G. Lomaia, E.V. Morozova, O.Yu. Vinogradova, T.A. Mitina, Yu.V. Shatokhin, E.G. Ovsyannikova, Yu.Yu. Vlasova, S.M. Kulikov, E.Yu. Chelysheva*  
**Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation . . . . . 93**
- Yu.Yu. Chuksina, S.G. Zakharov, T.A. Mitina, A.N. Khmelevskaya*  
**Clinical and prognostic significance of T-regulatory cells and CD28 expression on T-lymphocytes in patients with immune thrombocytopenia. . . . . 108**

## RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- M.V. Solovev, M.V. Soloveva, L.P. Mendeleeva, T.I. Pospelova, N.V. Skvortsova, A.D. Garifullin, A.S. Chuprakova, T.A. Mitina, I.S. Usankin, I.V. Vasileva, N.V. Medvedeva, V.V. Ryabchikova, M.Ya. Kiseleva, G.A. Dudina, Yu.S. Gammersmidt, O.S. Kuznetsova, Yu.V. Dolgushina, G.B. Kuchma, T.N. Tsyganok, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, A.V. Kopylova, M.N. Zakharova, A.V. Korobkin, G.S. Tumyan, A.A. Semenova, E.G. Kirillova, E.M. Volodicheva, V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, N.R. Solovkova, M.V. Demchenkova, O.E. Ochirova, O.L. Panteleeva, V.S. Abramova*  
**Efficacy of IsaPomDex triplet therapy in double refractory multiple myeloma patients in real clinical practice in Russia** . . . . . 115
- V.V. Klyukhin, I.I. Kalinina, T.Yu. Salimova, I.V. Osipova, V.Yu. Shapiro, G.R. Sharapova, A.A. Maschan*  
**Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in children. Case series and literature review** . . . . . 124

## CURRENT BASIC RESEARCH IN HEMATOLOGY AND PRACTICAL MEDICINE

- D.A. Senichkina, A.I. Shakirova, O.S. Epifanovskaya, I.N. Gaponenko, T.A. Pyatiiybyantsev, E.V. Belotserkovskaya, A.B. Malyshecheva, K.V. Lepik, I.S. Moiseev*  
**Development of a preclinical model of myeloid tumors with high immune checkpoints expression** . . . 131
- I.V. Galtseva, L.P. Mendeleeva, M.L. Kanaeva, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, S.M. Kulikov, L.A. Kuzmina, Ya.K. Mangasarova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, E.N. Parovichnikova*  
**Factors associated with the number of CD34-positive hematopoietic progenitor cells in the leukocyte concentrate in patients with lymphomas and acute T-lymphoblastic leukemia** . . . . . 140
- E.A. Kuzmina, E.Yu. Chelysheva, B.V. Biderman, O.A. Shukhov, E.A. Stepanova, E.P. Gadzhieva, A.N. Petrova, I.S. Nemchenko, A.V. Bykova, M.A. Guryanova, A.V. Kokhno, A.G. Turkina, A.B. Sudarikov*  
**Results of various somatic mutations detection in patients with chronic myeloid leukemia** . . . . . 150
- I.A. Olkhovskiy, A.S. Gorbenko, M.A. Stolyar, V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, E.V. Martynova, O.S. Simonova, I.V. Nazhivin, D.N. Belkin*  
**Gender and age characteristics of JAK2 V617F mutation allelic burden and CALR and MPL driver mutations detection during primary examination of patients with suspected myeloproliferative neoplasms** . . . . . 164
- A.V. Khaliulin, I.I. Zanin, A.V. Lyamin, I.L. Davydkin, I.A. Selezneva*  
**Metabolic profile of blast cells in acute myeloid leukemia. Literature review** . . . . . 173

## SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

- S.O. Korobov, E.L. Nazarova, I.A. Dokshina*  
**IL4 and TLR3 gene polymorphism in infectious complications in patients with acute myeloid leukemia** . . . . . 182
- A.R. Gevorkov, A.V. Snegovoy*  
**Malnutrition screening and nutritional support for cancer patients. Clinical guidelines and features of their application in real practice** . . . . . 188

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

# Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: опыт Городской клинической больницы № 52

Л. Т. Шимановская<sup>1</sup>, Е. Н. Мисюрин<sup>1,2</sup>, Е. А. Барях<sup>1-4</sup>, Е. И. Желнова<sup>1,2</sup>, К. В. Яцков<sup>1</sup>, Т. С. Чуднова<sup>1,2</sup>, Т. Н. Толстых<sup>1,2</sup>, Д. Э. Гаглоева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Лилия Тагировна Шимановская [vagizova2016@list.ru](mailto:vagizova2016@list.ru)

**Введение.** Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – агрессивное злокачественное новообразование кроветворной системы. Возраст большинства больных с впервые диагностированным ОМЛ составляет  $\geq 65$  лет. Трудности в лечении данной когорты больных связаны с их коморбидностью и генетическими особенностями гемобластоза, что препятствует достижению значимого прогресса терапии, в отличие от более молодых пациентов с ОМЛ.

Как показали результаты отечественных и зарубежных исследований, возраст является независимым фактором, влияющим на прогноз при ОМЛ. В эпоху появления таргетных препаратов успешное лечение ОМЛ становится возможным.

**Цель исследования** – оценить показатели общей выживаемости, особенности переносимости и эффективности различных схем терапии в группе пациентов  $>65$  лет с ОМЛ.

**Материалы и методы.** Представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52. В исследование включены пациенты  $>65$  лет с ОМЛ за период с апреля 2022 г. по сентябрь 2023 г. Суммарно проанализированы данные 40 больных.

Для определения предикторов летального исхода проводились однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом логистической регрессии Кокса. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Также проведен анализ 2-летней общей выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости. Проводился сравнительный анализ 2 групп пациентов, получавших лечение по схемам азацитидин и венетоклак (AZA + VEN), малые дозы цитарабина (LdaraC).

**Результаты.** Из 40 пациентов 63 % ( $n = 25$ ) – мужчины, 37 % ( $n = 15$ ) – женщины. Медиана возраста составила 75 лет, все пациенты имели отягощенный коморбидный фон. Пациенты в возрасте 65–69 лет составляли 53 % ( $n = 21$ ),  $>70$  лет – 47 % ( $n = 19$ ).

Противоопухолевое лечение получили 88 % ( $n = 35$ ) больных. Двум пациентам проводилась лучшая сопроводительная терапия, трем – циторедуктивная.

Полная ремиссия после 2 циклов противоопухолевого лечения достигнута у 46 % ( $n = 16$ ) пациентов, у 29 % ( $n = 10$ ) она сохранялась на момент проведения статистического анализа. Ранний рецидив констатирован у 14 % ( $n = 5$ ) больных. Ранняя летальность составила 9 % ( $n = 3$ ). Летальный исход зарегистрирован у 40 % ( $n = 16$ ) пациентов. Рефрактерность к терапии 1-й линии имели 20 % ( $n = 7$ ) больных, из них 36 % ( $n = 5$ ) – на фоне терапии LdaraC, остальные – на фоне комбинации AZA + VEN. Число рецидивов среди пациентов на фоне терапии AZA + VEN и LdaraC сопоставимо.

**Заключение.** В настоящее время оптимальный режим противоопухолевого лечения у пожилых пациентов с ОМЛ – AZA + VEN. Возможность проведения данного курса в амбулаторных условиях делает его наиболее удобным как для гематологов, так и для пациентов. Важным аспектом в лечении ОМЛ у пожилых пациентов является улучшение и сохранение качества жизни.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, пожилой пациент, инфекционное осложнение, венетоклак

**Для цитирования:** Шимановская Л.Т., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А. и др. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: опыт Городской клинической больницы № 52. Онкогематология 2024;19(4):14–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

## Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: personal experience

L. T. Shimanovskaya<sup>1</sup>, E. N. Misyurina<sup>1,2</sup>, E. A. Baryakh<sup>1-4</sup>, E. I. Zhelnova<sup>1,2</sup>, K. V. Yatskov<sup>1</sup>, T. S. Chudnova<sup>1,2</sup>, T. N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, D. E. Gagloeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhonnaya St., Moscow 123182, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>4</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

**Contacts:** Liliya Tagirovna Shimanovskaya [vagizova2016@list.ru](mailto:vagizova2016@list.ru)

**Background.** Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive malignancy of the hematopoietic system. Most patients with newly diagnosed AML are 65 years of age or older. Treatment of this cohort of patients is difficult due to the comorbidity of elderly patients and the genetic characteristics of hemoblastosis, which prevents the achievement of significant progress in treatment, in contrast to younger patients with AML.

As domestic and foreign studies have shown, age is an independent universal prognosis factor for AML. In the era of targeted drugs, successful treatment of AML is becoming possible.

**Aim.** To assess overall survival in elderly patients with AML, tolerability and effectiveness of various treatment regimens in patients with AML  $\geq 65$  years.

**Materials and methods.** This paper presents our own experience in the treatment of elderly patients with AML in the hematology departments of the City Clinical Hospital No. 52. The study included patients over 65 years of age with AML from April 2022 to September 2023. A total of 40 patients were analyzed.

To determine the risk factors for death, univariate and multivariate regression analyzes were performed using the logistic regression method. Variables that showed statistical significance on univariate analysis were included in the multivariate analysis. An analysis of 12-month overall survival was also carried out using the Kaplan–Meier method with the construction of survival curves and calculation of median survival. A comparative analysis of two groups of patients treated with the AZA + VEN and LdaraC regimens was carried out.

**Results.** 63 % ( $n = 25$ ) are men, 37 % ( $n = 15$ ) are women. The median age was 75 years; all patients had complicated premorbid background. 53 % ( $n = 21$ ) of patients were in the age range from 65 to 69 years, 47 % ( $n = 19$ ) were over 70. Antitumor treatment was received by 88 % ( $n = 35$ ) of patients. The remaining 5 underwent: best accompanying ( $n = 2$ ), cytoreductive (early death at this stage) ( $n = 3$ ) therapy.

Complete remission after two cycles of therapy was achieved in 46 % ( $n = 16$ ) of patients, and in 29 % ( $n = 10$ ) it was maintained at the time of analysis. Early relapse occurred in 14 % ( $n = 5$ ). Early mortality was recorded in 9 % ( $n = 3$ ). Death was reported in 40 % ( $n = 16$ ) of patients.

20 % ( $n = 7$ ) of patients were refractory to first-line therapy, of which 36 % ( $n = 5$ ) were treated with low doses of cytarabine (LdaraC), the rest to a combination of azacitidine (AZA) with venetoclax (VEN). The number of relapses among patients on AZA + VEN and LdaraC therapy was comparable.

**Conclusion.** AZA + VEN is the first-line treatment of choice in older patients with AML. The possibility of conducting this course in an outpatient setting makes it most convenient for both hematologists and patients. An important aspect in the treatment of AML in elderly patients is improving and maintaining quality of life.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, elder patient, infectious complication, venetoclax

**For citation:** Shimanovskaya L. T., Misyurina E. N., Baryakh E. A. et al. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: personal experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):14–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-14-22>

### Введение

Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) — сложная задача во всем мире. С возрастом риск его развития увеличивается: у пациентов <65 лет частота встречаемости составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения, тогда как у лиц >65 лет — 12,2 случая. Средний возраст верификации диагноза — 68 лет [1]. Несмотря на недавние достижения в лечении ОМЛ, включая аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и новые противоопухолевые препараты, прогноз при ОМЛ остается неудовлетворительным [2, 3]. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов в возрасте 60–65 лет составляет <25 %, среди больных >70 лет —

<10 % [4]. Терапевтический подход у пожилых пациентов с ОМЛ должен начинаться с анализа сопутствующих заболеваний, оценки ожидаемой пользы терапии и осложнений на фоне лечения. Появление в лечебном арсенале гипометилирующих агентов (ГМА) позволило улучшить общую выживаемость пациентов с ОМЛ, снизив химиотерапевтическую токсичность [5, 6]. Усовершенствование методов секвенирования позволило получить всестороннее понимание биологии ОМЛ, породив эру таргетных препаратов и тем самым улучшив клинические исходы гемобластоза [7].

В 2017 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

выдало ускоренное одобрение венетоклаксу (VEN) в сочетании с ГМА или малыми дозами цитарабина (LdaraC) для лечения впервые верифицированного ОМЛ у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет или пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые исключают использование интенсивной индукционной терапии [8]. С 2019 г. в России стала доступна комбинация VEN с ГМА, LdaraC в лечении больных ОМЛ – не кандидатов для интенсивной терапии.

Результаты рандомизированных исследований показали, что добавление VEN к ГМА значительно увеличило выживаемость, увеличило процент достижения ремиссии по сравнению с монотерапией ГМА [9]. В данной работе представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ.

**Цель исследования** – оценить показатели общей выживаемости, особенности переносимости и эффективности различных схем терапии в группе пациентов  $>65$  лет с ОМЛ.

### Материалы и методы

В работе представлен собственный опыт лечения пожилых пациентов с ОМЛ в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52.

В исследование включены пациенты  $>65$  лет с ОМЛ за период с апреля 2022 г. по сентябрь 2023 г. Суммарно проанализированы данные 40 больных. Всем пациентам выполнялась оценка соматического статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), у 50 % исследуемой когорты проведена цитогенетическая стандартизация на группы риска. Терапию азациитидином + венетоклаксом (AZA + VEN) выполняли по стандартной схеме [10].

Первый цикл терапии проводили строго 28 дней: VEN с постепенным эскалированием дозы (1-й день – 100 мг, 2-й день – 200 мг, с 3-го дня – 400 мг); AZA подкожно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 7-й дни. В случае развития гематологической токсичности продолжительность приема VEN корректировали согласно алгоритму модификации дозы препарата при цитопениях [10]. Комбинация VEN с LdaraC: подкожное введение цитарабина 20 мг 2 раза в день в течение 10 дней; VEN 600 мг (с постепенным эскалированием дозы в 1 цикле) с 1-го по 28-й день курса.

Эффективность противоопухолевого лечения оценивали после каждого курса химиотерапии. Ремиссия заболевания включала полную ремиссию и полную ремиссию с неполным восстановлением показателей крови.

Сопроводительную терапию (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гемотрансфузионная, симптоматическая) проводили в зависимости от клинических, лабораторно-инструментальных показаний. Как правило, эмпирически назначали противомикробные препараты. При назначении антибактериальной терапии применяли эскалационный подход, всегда использовали комбинации антибиоти-

ков. В 1-й линии антибактериальной терапии использовали пенициллины/цефалоспорины + ингибитор бета-лактамаз в комбинации с аминогликозидами. При неэффективности данной терапии назначали карбапенемы, полимиксин В и др. на основании результатов бактериологических исследований из различных локусов.

Сравнительный анализ проводили в группах пациентов, получавших курсы терапии по схемам LdaraC и VEN + AZA.

Также проведен статистический регрессионный анализ для определения предикторов неблагоприятного исхода. В однофакторный анализ включены следующие переменные: наличие агранулоцитоза (в дебюте), сепсис, статус заболевания (ремиссия, рецидив, отсутствие ответа на инициальную терапию), анемия (в дебюте), тромбоцитопения (в дебюте), число и длительность госпитализаций, суммарное число дней, проведенных в круглосуточном стационаре.

### Статистический анализ

Сравнительный анализ проводили с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона для качественных переменных и t-критерия Стьюдента – для количественных. Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. Для определения предикторов летального исхода проводили однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом регрессии Кокса. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ . Также проведен анализ 2-летней общей выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости и расчетом медианы выживаемости, оценка 2-летней общей выживаемости в зависимости от схемы противоопухолевой терапии (LdaraC/AZA + VEN) методом Каплана–Майера.

### Результаты

Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных у 35 из 40 пациентов старшей возрастной группы ( $>65$  лет) с впервые выявленным ОМЛ, которые получали противоопухолевую терапию.

Медиана общей выживаемости составила 14,7 мес, длительности госпитализации – 12 дней (межквартильный интервал 6,25 (15–8,75) дней), наблюдения – 7,3 мес (межквартильный интервал 10,5 (13,8–3,3) мес), возраста – 75 лет.

Пациенты в возрасте 65–69 лет составляли 52 % ( $n = 21$ ),  $>70$  лет – 47 % ( $n = 19$ ), 63 % ( $n = 25$ ) – мужчины, 37 % ( $n = 15$ ) – женщины. Цитогенетическая стандартизация на группы риска проведена у 52 % ( $n = 21$ ) пациентов, 33 % ( $n = 7$ ) пациентов отнесены к группе неблагоприятного прогноза.

Соматический статус по шкале ECOG у 80 % больных составил 2–3 балла. Все пациенты исследуемой

когорты имели отягощенный коморбидный фон. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь), сахарный диабет, патология щитовидной железы. Четверо пациентов имели в анамнезе онкологические заболевания (злокачественные новообразования молочной ( $n = 1$ ), щитовидной ( $n = 1$ ), предстательной ( $n = 1$ ) железы, прямой кишки ( $n = 1$ )), 1 из них получал химиотерапевтическое лечение, все пациенты находились в ремиссии заболевания на момент верификации ОМЛ. В гемотрансфузионной поддержке в дебюте нуждались 82 % ( $n = 40$ ) исследуемых.

К началу октября 2023 г. летальный исход констатирован у 40 % ( $n = 16$ ) больных, ранняя летальность составила 9 % ( $n = 3$ ). Из 16 пациентов 4 умерли по причине декомпенсации сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), 3 – на этапе проведения циторедуктивной терапии, 3 – от резистентного к терапии течения ОМЛ, остальные – от инфекционных осложнений. К моменту проведения анализа лечение продолжали получать 19 пациентов. Противоопухолевую терапию получили 88 % ( $n = 35$ ) пациентов. Больные получали лечение по 3 схемам: LdaraC, AZA + VEN, LdaraC + VEN.

Лечение AZA + VEN получили 43 % ( $n = 15$ ) больных, LdaraC – 40 % ( $n = 14$ ), LdaraC + VEN – 17 % ( $n = 6$ ). VEN включен в 1-ю линию терапии у 60 % ( $n = 21$ ) исследуемых, у 5 пациентов – во 2-ю линию. После проведения 2 курсов противоопухолевой терапии ремиссии удалось достигнуть у 51 % ( $n = 18$ ) больных, к моменту проведения статистического анализа ремиссия заболевания сохранялась у 29 % ( $n = 10$ )

пациентов (табл. 1). Больные, достигшие ремиссии, получили в среднем 6 циклов терапии. У пациентов в ремиссии заболевания регрессировала гемотрансфузионная зависимость. Треть пациентов группы AZA + VEN получали лечение в условиях дневного стационара.

Рефрактерность к терапии 1-й линии имели 20 % ( $n = 7$ ) исследуемых, 5 из них – на фоне терапии LdaraC, впоследствии они были переведены на лечение AZA + VEN. После перехода у 2 пациентов удалось достигнуть ремиссии заболевания, у остальных отмечалось клинико-лабораторное улучшение после 2 курсов терапии, в связи с чем была продолжена терапия по схеме LdaraC. В группе пациентов, получивших AZA + VEN в 1-й линии, 4 не имели ответа на лечение, 2 скончались от прогрессии гемобластоза.

По результатам сравнительного анализа группы пациентов, получавших терапии AZA + VEN и LdaraC, были сопоставимы по всем показателям за исключением медианы возраста (табл. 2).

Проведен регрессионный анализ исследуемой когорты для выявления предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

При проведении однофакторного анализа выявлены следующие предикторы летального исхода: число курсов химиотерапии, число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии, сепсис, 2-я линия антибактериальной терапии, прерывание программной химиотерапии, средняя продолжительность госпитализации >13 дней (табл. 3).

При проведении многофакторного анализа статистическую значимость показали следующие предикторы летального исхода: прерывание программной химиотерапии, средняя продолжительность госпитализации >13 дней (табл. 4).

Таблица 1. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза в 1-й линии терапии,  $n$  (%)

Table 1. Acute myeloid leukemia first-line treatment results,  $n$  (%)

Показатель Parameter	AZA + VEN ( $n = 15$ )	LdaraC + VEN ( $n = 6$ )	LdaraC ( $n = 14$ )	Всего ( $n = 35$ ) Total ( $n = 35$ )
Клинико-гематологическая ремиссия после 1–2 курсов Hematological remission after 1–2 courses	8 (53)	5 (83)	6 (43)	18 (51)
Рецидивы Relapses	3 (20)	1 (17)	3 (21)	7 (20)
Ранняя летальность Early mortality	1 (6)	1 (17)	1 (7)	3 (9)
Оценка не проводилась Not assessed	3 (20)	–	2 (14)	4 (11)
Резистентность к терапии Therapy resistance	4 (27)	–	5 (36)	9 (26)
Смена терапии Change of therapy	2	–	5 – AZA + VEN	7

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: LdaraC – малые дозы цитарабина; AZA – азацитидин; VEN – венетоклакс.

Note. Here and in tables 2, 3: LdaraC – low doses of cytarabine; AZA – azacitidine; VEN – venetoclax.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа 2 групп пациентов в зависимости от схемы терапии

Table 2. Comparative analysis of two patient groups depending on the therapy regimen

Показатель Parameter	LdaraC (n = 14)	AZA + VEN (n = 15)	p
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	10 (71)	9 (60)	0,52
женский female	4 (29)	6 (40)	
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	76 (67–86)	68 (64–77)	0,001
Медиана числа госпитализаций в стационар (диапазон) Median number of hospital admissions (range)	6 (1–11)	3 (1–18)	0,28
Агранулоцитоз в дебюте заболевания, n (%) Agranulocytosis at the disease onset, n (%)	9 (64)	10 (67)	0,63
Сепсис в процессе лечения, n (%) Sepsis during treatment, n (%)	8 (57)	8 (53)	0,99
Статус заболевания, n (%): Disease status, n (%):			
ремиссия remission	4 (29)	7 (47)	0,392
отсутствие полной ремиссии complete remission absence	6 (43)	5 (33)	
статус не определялся status not assessed	4 (28)	3 (20)	
Медиана количества лейкоцитов в дебюте заболевания (диапазон), × 10 <sup>9</sup> /л Median white blood cell count at the disease onset (range), × 10 <sup>9</sup> /L	3,65 (1–29)	3,3 (0,7–16,5)	0,73
Медиана количества бластных клеток в костном мозге в дебюте заболевания (диапазон), % Median blast cells count in bone marrow at the disease onset (range), %	34 (6–57)	25 (14–74)	0,56
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%) Admission to the intensive care unit, n (%)	8 (57)	9 (60)	0,57
Потребность в гемотрансфузиях, n (%) Need for blood transfusions, n (%)	13 (93)	14 (93)	0,79
Развитие фебрильной нейтропении, n (%) Febrile neutropenia, n (%)	12 (86)	13 (87)	0,57
Развитие грибковых инфекций, n (%) Fungal infections, n (%)	10 (71)	11 (73)	0,85

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа

Table 3. Results of univariate regression analysis

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,504	0,964	0,868–1,071
Пол Gender	0,139	0,206	0,025–1,664
Средняя продолжительность госпитализации >13 дней Average hospital stay >13 days	<0,001	1,774	1,678–1,988
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,189	4,034	0,502–32,421
Число курсов химиотерапии Number of chemotherapy courses	0,015	1,421	1,208–1,858

Окончание табл. 3

End of table 3

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Статус заболевания Disease status	0,104	1,452	0,925–2,277
Уровень лейкоцитов* Leukocyte level*	0,093	0,664	0,412–1,078
Уровень нейтрофилов* Neutrophil level*	0,170	0,420	0,121–1,450
Уровень тромбоцитов* Platelet level*	0,204	0,988	0,969–1,006
Уровень гемоглобина* Hemoglobin level*	0,257	0,974	0,932–1,018
Бластные клетки в костном мозге в дебюте заболевания Blast cells in bone marrow at disease onset	0,300	0,964	0,901–1,032
<b>Число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии</b> Number of admissions to the intensive care unit	<b>0,002</b>	2,936	1,469–5,866
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0,604	1,732	0,216–13,872
Пневмония Pneumonia	0,504	1,686	0,398–6,474
Гемотрансфузии Blood transfusions	0,630	1,666	0,208–13,349
Пребывание в круглосуточном стационаре Stay in a 24-hour hospital	0,115	0,288	0,057–1,365
Антимикотическая терапия Antifungal therapy	0,080	6,452	0,799–52,064
Схема химиотерапии: Therapy regimen:			
LdaraC	0,326	2,051	0,488–8,620
AZA + VEN	0,870	1,126	0,267–4,755
Наиболее длительная госпитализация Longest hospital stay	0,314	1,031	0,978–1,096
<b>Сепсис</b> Sepsis	<b>0,003</b>	1,318	1,654–3,227
Число госпитализаций в круглосуточный стационар Number of admissions to the 24-hour hospital	0,059	0,781	0,684–1,009
Суммарное число койко-дней Total number of hospital days	0,277	0,998	0,974–1,007
<b>Вторая линия антибактериальной терапии</b> Second line of antibacterial therapy	<b>0,020</b>	1,924	1,457–4,581
<b>Прерывание химиотерапии</b> Interruption of chemotherapy	<b>0,028</b>	2,365	2,169–6,299
Мукозит Mucositis	0,200	2,365	0,633–8,827
Рецидив острого миелоидного лейкоза Relapse of acute myeloid leukemia	0,785	0,748	0,093–6,009
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии Stay in the intensive care unit	0,394	1,174	0,074–1,306

\*В дебюте заболевания.

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: полужирным выделены предикторы, показавшие статистическую значимость.

\*At the disease onset.

Note. Here and in table 4: statistically significant predictors are highlighted in bold.

Таблица 4. Результаты регрессионного многофакторного анализа

Table 4. Results of multivariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Средняя продолжительность госпитализации >13 дней Average hospital stay >13 days	<b>0,010</b>	0,964	0,938–0,991
Число курсов химиотерапии Number of chemotherapy courses	0,428	0,545	0,121–2,445
Число госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии Number of admissions to the intensive care unit	0,467	0,617	0,168–2,268
Сепсис Sepsis	0,075	12,971	0,768–218,843
Прерывание химиотерапии Interruption of chemotherapy	<b>0,053</b>	0,074	0,05–1,836

Причиной высокой летальности пациентов послужили инфекционные осложнения вследствие глубокого иммунодефицита. Нужно отметить, что преобладали пациенты с резистентным и прогрессирующим течением ОМЛ. Наиболее частыми из таких осложнений были фебрильная нейтропения, пневмония.

Антибактериальную терапию в рамках лечения фебрильной нейтропении получали 82 % ( $n = 29$ ) больных, 48 % ( $n = 17$ ) из них требовалась ее эскалация. Мукозит II–III степени выявлен у 33 % ( $n = 12$ ) больных, клостридиальный колит – у 25 % ( $n = 9$ ); у 56 % ( $n = 20$ ) выявлена пневмония чаще бактериального генеза. Одиннадцать (30 %) пациентов перенесли сепсис, 7 из них скончались. У 60 % ( $n = 21$ ) пациентов, получавших антимикотическую терапию, доза VEN была редуцирована. По тяжести состояния 49 % больных требовались лечение и наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, 31 % из них было необходимо неоднократное пребывание в отделении.

Проведен анализ общей выживаемости методом Каплана–Майера. Медиана общей выживаемости составила 14,7 мес, 2-летняя общая выживаемость – 56 %, медиана наблюдения за выжившими пациентами – 7,3 мес (рис. 1). При сравнении 2-летней общей выживаемости в группах пациентов, получавших химиотерапию по схемам AZA + VEN и LdaraC, статистически значимых различий не выявлено ( $\log$ -rank  $p = 0,728$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

Как показали результаты исследования, комбинированная терапия AZA + VEN позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов. Адекватная оценка безрецидивной выживаемости затруднительна ввиду короткого периода наблюдения за больными.

По данным нашего исследования, максимальное число ремиссий достигалось после 2 курсов терапии. В другом отечественном исследовании отмечено,

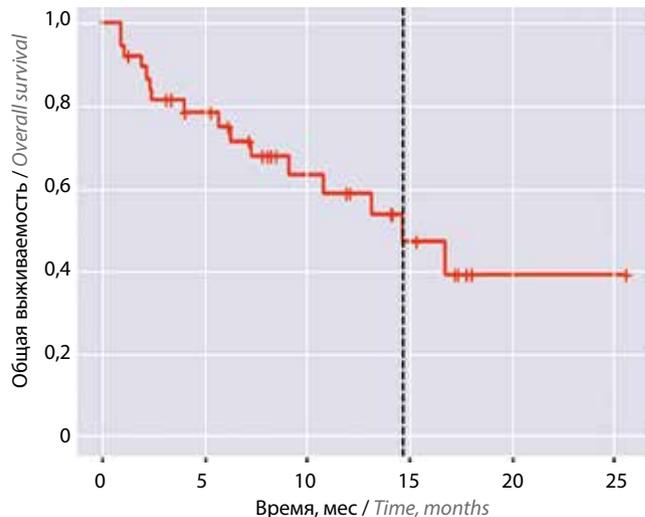


Рис. 1. Двухлетняя общая выживаемость  
Fig. 1. Two-year overall survival

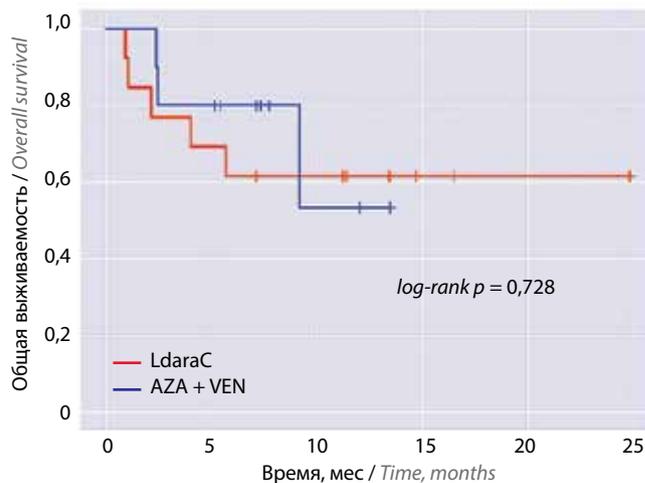


Рис. 2. Двухлетняя общая выживаемость в зависимости от схемы терапии. LdaraC – малые дозы цитарабина; AZA – азациитидин; VEN – венетоклакс  
Fig. 2. Two-year overall survival by chemotherapy protocol. LdaraC – low doses of cytarabine; AZA – azacitidine; VEN – venetoclax

что частота ремиссий устойчиво возрастала с увеличением числа проведенных курсов AZA + VEN, максимально к 4-му циклу [11].

В зарубежном исследовании среднее время до 1-го ответа и наилучшего эффекта терапии составило от 1,2 до 2,1 мес соответственно у лиц, получавших лечение венетоклаксом и ГМА [12].

У 5 пациентов группы анализа ремиссия заболевания достигнута после 3-го цикла. Отсутствие положительно-го клинико-лабораторного эффекта после 2 циклов терапии делает ее нецелесообразной. Нужно отметить, что у большинства больных нашей когорты, несмотря на отсутствие ремиссии после 2 курсов AZA + VEN, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, регрессировала гемотранфузионная зависимость. Пациенты, не имевшие ответа на лечение после 2 курсов химиотерапии, умерли от прогрессии ОМЛ. В данном исследовании мы не оценивали и не сравнивали степени миелотоксичности на курсах с включением VEN и без него. Все анализируемые пациенты получали 2 цикла терапии с включением VEN в полном объеме. Модификация продолжительности приема VEN у всех пациентов проводилась в ремиссии заболевания в случае глубокой аплазии кроветворения на фоне терапии. Как правило, продолжительность приема VEN сокращалась до 14 дней. При наличии показаний применялись колониестимулирующие факторы у пациентов в ремиссии заболевания.

Схема терапии AZA + VEN удобна для проведения в амбулаторных условиях, что, в свою очередь, уменьшает частоту госпитализаций в круглосуточный стационар и тем самым снижает риски присоединения внутрибольничной инфекции.

## Заключение

Пациенты старшей возрастной группы с ОМЛ – одна из наиболее тяжелых групп в когорте гематологических больных. В связи с этим решение о проведении той или иной схемы противоопухолевой терапии должно приниматься с учетом исходного и ожидаемого на фоне лечения качества жизни пациента.

Для минимизации миелосупрессии целесообразна коррекция продолжительности приема VEN у пациентов в ремиссии заболевания. Интересно, что оптимальная продолжительность применения режимов низкой интенсивности на основе VEN не установлена, возможна наблюдательная тактика без специфического лечения у пациентов благоприятной группы цитогенетического риска в длительной ремиссии заболевания. По результатам исследования статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов, получавших терапию по схемам AZA + VEN и LdaraC, не выявлено. Однако с учетом выявленных предикторов неблагоприятного исхода заболевания (средняя продолжительность госпитализации >13 дней, прерывание программной химиотерапии) целесообразным является выбор схемы терапии, предполагающей минимальную потребность в пребывании в круглосуточном стационаре, тем самым снижается риск развития внутрибольничных инфекционных осложнений и прерывания курса химиотерапии.

Таким образом, терапией выбора в 1-й линии у пожилых пациентов с ОМЛ является схема AZA + VEN, позволяющая достичь оптимальных показателей общей выживаемости при сохранении качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
2. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(12):1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184
3. Döhner H., Estey E., Grimwade D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
4. Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179–87. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007
5. Cashen A.F., Schiller G.J., O'Donnell M.R., DiPersio J.F. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(4):556–61. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9178
6. Welch J.S., Petti A.A., Miller C.A. et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375(21):2023–36. DOI: 10.1056/NEJMoA1605949
7. Coombs C.C., Tallman M.S., Levine R.L. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(5):305–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.210
8. Bohl S.R., Bullinger L., Rucker F.G. New targeted agents in acute myeloid leukemia: new hope on the rise. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1983. DOI: 10.3390/ijms20081983
9. Pollyea D.A., Pratz K., Letai A. et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol* 2021;96(2):208–17. DOI: 10.1002/ajh.26039
10. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V. et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971
11. Гранаткин М.А., Никитин Е.А., Михайлов Е.С. и др. Комбинация азацитидина и венетоклакса в первой линии терапии у пожилых пациентов с острыми миелоидными лейкозами: первый опыт. *Клиническая онкогематология* 2022;15(3):282–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-282-288
12. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752

**Вклад авторов**

Л.Т. Шимановская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
Е.Н. Мисюрина: разработка концепции статьи;  
Е.А. Барях, Е.И. Желнова, К.В. Яцков: разработка дизайна исследования;  
Т.С. Чуднова: анализ полученных данных;  
Т.Н. Толстых, Д.Э. Гаглоева: разработка тактики лечения.

**Authors' contributions**

L.T. Shimanovskaya: review of publications on the article topic, article writing;  
E.N. Misyurina: concept development;  
E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov: research design development;  
T.S. Chudnova: analysis of the data obtained;  
T.N. Tolstykh, D.E. Gagloeva: treatment tactic development.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>  
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>  
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>  
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>  
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>  
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>  
Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

# Роль высокодозного метотрексата в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: результаты мультицентрового исследования протокола ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, М.А. Шервашидзе<sup>1</sup>, И.В. Осипова<sup>2</sup>, Т.И. Бурлуцкая<sup>3</sup>, Г.А. Алескерова<sup>4</sup>, С.Н. Юлдашева<sup>5</sup>, С.Л. Сабанцев<sup>6</sup>, О.В. Паина<sup>7</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>7</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420138 Казань, Оренбургский тракт, 140;

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308036 Белгород, ул. Губкина, 44;

<sup>4</sup>Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджанской Республики; Азербайджан, AZ1011 Баку, пр-кт Г. Зардаби, 79Б;

<sup>5</sup>ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283045 Донецк, пр-кт Ленинский, 47;

<sup>6</sup>ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой»; Россия, 424004 Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104;

<sup>7</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Введение.** Прогресс в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) в последние годы достигнут благодаря использованию комбинации риск-адаптированного химиолучевого лечения, основанного на применении высокодозного (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексата. Основным условием успешной терапии является строгое соблюдение принципов и рекомендаций сопроводительного лечения, которые включают определение концентрации метотрексата в сыворотке крови, введение фолината кальция и использование щелочных растворов для обеспечения лучшей элиминации метотрексата и снижения его токсических эффектов.

**Цель исследования** – определить эффективность протокола терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, основанного на применении высокодозного метотрексата.

**Материалы и методы.** С 2003 по 2023 г. в ретроспективно-проспективное мультицентровое исследование включены 67 больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ. Средний возраст пациентов составил 7,4 (0–18) года. Все больные получили лечение по риск-адаптированному протоколу ALL IC-BFM 2002. Эффективность терапии оценивали на основании анализа показателей общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости. Показатели выживаемости рассчитывали с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 по методу Каплана–Майера.

**Результаты.** Использование высокодозного метотрексата в лечении Т-ОЛЛ в рамках протокола ALL IC-BFM 2002 позволило достичь высоких показателей 10-летней общей (82,5 ± 3 %) и бессобытийной (79,3 ± 3 %) выживаемости. При анализе данных показателей в зависимости от прогностической группы риска отмечено, что общая и бессобытийная выживаемость больных группы стандартного риска составили 85,4 ± 6,9 и 78,4 ± 8 %, среднего риска – 85,6 ± 6,7 и 82 ± 7,3 %, высокого риска – 34,6 ± 18,3 и 20,8 ± 17,1 % соответственно ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Протокол терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, предполагающий использование метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, является высокоэффективным для больных групп стандартного и среднего риска, тогда как при наличии факторов неблагоприятного прогноза необходимо рассматривать модификации протокола за счет включения дополнительных цитотоксических и таргетных опций (неларабин и даратумумаб), а также, возможно, расширения показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** Т-линейный острый лимфобластный лейкоз, дети, лечение, группа риска, метотрексат

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Роль высокодозного метотрексата в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: результаты мультицентрового исследования протокола ALL IC-BFM 2002. Онкогематология 2024;19(4):23–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

## The role of high-dose methotrexate in T-cell acute lymphoblastic leukemia treatment: multicenter study results of ALL IC-BFM 2002 protocol

T.T. Valiev<sup>1</sup>, M.A. Shervashidze<sup>1</sup>, I.V. Osipova<sup>2</sup>, T.I. Burlutskaya<sup>3</sup>, G.A. Aleskerova<sup>4</sup>, S.N. Yuldasheva<sup>5</sup>, S.L. Sabantsev<sup>6</sup>, O.V. Paina<sup>7</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>7</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskiy Trakt, Kazan 420138, Russia;

<sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital; 44 Gubkina St., Belgorod 308036, Russia;

<sup>4</sup>National Center for Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 79b G. Zardabi Prospekt, Baku AZ1011, Azerbaijan;

<sup>5</sup>V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; 47 Prospekt Leninskiy, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russia;

<sup>6</sup>L.I. Sokolova Ioshkar-Ola Municipal Children's Hospital; 104 Volkova St., Ioshkar-Ola 424004, Russia;

<sup>7</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Timur Teimurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Background.** A progress in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treatment has been achieved in recent years by use a combination of risk-adopted chemoradiation therapy, based on high-dose (5000 mg/m<sup>2</sup>) methotrexate. A prerequisite for successful therapy is carefully follow supportive care principles and recommendations, which include blood serum methotrexate concentration monitoring, leucovorin rescue and alkaline solutions use for the best methotrexate elimination and decrease its toxic effects.

**Aim.** To assess the effectiveness of ALL IC-BFM 2002 protocol based on high-dose methotrexate for T-cell acute lymphoblastic leukemia.

**Materials and methods.** From 2003 to 2023 in retro-prospective study 67 patients with primary diagnosed T-ALL were enrolled. Median age was 7.4 years (from 0 to 18 years). All the patients were treated according to risk-adopted ALL IC-BFM 2002 protocol. The therapy efficacy was assessed by overall (OS), event-free (EFS) and relapse-free survival analysis. The survival rates were calculated with statistic program SPSS 21.0 by Kaplan–Meier method.

**Results.** The use of high-dose methotrexate for T-ALL treatment in ALL IC-BFM 2002 protocol secure high survival rates: 10-year OS was 82.5 ± 3 %, EFS – 79.3 ± 3 %. Analyzing OS and EFS depending on prognostic risk group we found that standard risk patients had OS and EFS 85.4 ± 6.9 and 78.4 ± 8 %, intermediate – 85.6 ± 6.7 and 82 ± 7.3 % and high-risk – 34.6 ± 18.3 and 20.8 ± 17.1 % respectively (*p* > 0.05).

**Conclusion.** ALL IC-BFM 2002 protocol for T-ALL includes high-dose (5000 mg/m<sup>2</sup>) methotrexate is an effective for standard and intermediate risk patients, but for T-ALL patients with unfavorable prognostic factors it is necessary a therapy modification by additional cytotoxic and targeted options (nelarabine and daratumumab) inclusion and widening the indications for allogeneic stem cell transplantation.

**Keywords:** T-cell acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, risk group, methotrexate

**For citation:** Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. The role of high-dose methotrexate in T-cell acute lymphoblastic leukemia treatment: multicenter study results of ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):23–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

### Введение

Прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей оказался возможным благодаря определению факторов прогноза и внедрению достижений иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии в клиническую практику. Доказано, что инициальный гиперлейкоцитоз >20 × 10<sup>9</sup>/л, наличие транслокации t(4;11)(*MLL/AF4*), t(9;22)(q34;q11.2), гипоплоидный набор хромосом и плохой ответ на 8, 15 и 33-й дни лечения являются факторами неблагоприятного прогноза, требующими интенсификации терапии.

Для пациентов с ОЛЛ и факторами неблагоприятного прогноза определена терапевтическая группа высокого риска, которая в настоящее время в соответствии с критериями протоколов группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) предполагает проведение интен-

сифицированной блоковой программы терапии, включающей на постиндукционном этапе высокодозный (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексат (в сочетании с цитарабином, циклофосфамидом/ифосфамидом, винкристином, L-аспарагиназой, доксорубицином, этопозидом, дексаметазоном) и проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от полностью совместимого родственного донора. Подобный подход позволил получить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) 68,4 ± 1,4 % у больных группы высокого риска [1].

Помимо известных прогностических факторов, исторически результаты лечения Т-линейного ОЛЛ (Т-ОЛЛ) были хуже, чем у больных В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ), что привело к интенсификации программы терапии больных не только группы высокого, но и группы

стандартного/среднего риска Т-ОЛЛ. Так, в протоколах группы VFM при Т-ОЛЛ независимо от прогностической группы риска этап консолидации ремиссии предполагает проведение терапии высокодозным (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексатом [2].

Для дальнейшей оптимизации результатов лечения Т-ОЛЛ проводится поиск дополнительных прогностически значимых цитогенетических и молекулярно-биологических маркеров. Обнаруживаемые при рецидиве Т-ОЛЛ мутации в *NT5C2* ассоциированы с резистентностью опухоли к 6-меркаптопурину и 6-тиогуанину [3]. Наиболее распространенные повторяющиеся молекулярно-генетические аномалии при Т-ОЛЛ включают перестройки локусов TCR (Т-клеточный рецептор)  $\alpha$  и  $\delta$  в 14q11.2,  $\beta$  в 7q34 и  $\gamma$  в 7p14.1 с различными генами-партнерами. Большинство генов-партнеров кодируют транскрипционные факторы или регуляторы клеточного цикла, экспрессия которых нарушается или активируется при соединении с транскрипционными регуляторными элементами локусов TCR. Ген *TLX1* (*HOX11*) на 10q24.3 является партнером в 7 % случаев у детей и в 30 % – у взрослых; перестройка *TLX3* (*HOX11L2*) на 5q35.1 отмечается у детей в 20 % случаев. Другие гены-партнеры включают *MYC* на 8q24.2, *TAL1* на 1p33, *LMO1* (*RBTN1*) на 11p15.4, *LMO2* (*RBTN2*) на 11p13, *LYL1* на 19p13.1 и тирозинкиназу *LCK* на 1p35.2. Обнаружение молекулярно-генетических aberrаций позволяет с высокой точностью определять полноту ремиссии (минимальная остаточная болезнь (МОБ)) и своевременно интенсифицировать терапию при недостаточном ответе. Данный критерий входит во многие современные протоколы исследовательских групп AIEOP, VFM, DCLSG, EORTC.

Роли МОБ как критерию полноты ремиссии отводится все большее значение. В исследовании AIEOP-VFM 2000 пациенты с МОБ-негативным (<10<sup>-4</sup>) статусом в конце этапа консолидации ремиссии достигали более высоких показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого статус МОБ был позитивным. Причем показатели выживаемости больных ОЛЛ с МОБ-негативным статусом в конце консолидации не зависели от уровня МОБ на более ранних этапах терапии [4].

В работе J. С. Barredo и соавт. показано, что для достижения одинаковой внутриклеточной концентрации метотрексата в лейкоцитах при Т- и В-ОЛЛ для Т-лимфобластов необходима большая концентрация метотрексата во внеклеточной жидкости [5]. По данным 2 многоцентровых исследований, отмечена статистически значимо большая (81 %) 5-летняя ОВ больных Т-ОЛЛ группы высокого риска при введении высоких доз метотрексата и последующей алло-ТГСК [6, 7]. Полученные данные позволяют предположить, что метотрексат, вводимый в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, позволяет повысить показатели выживаемости больных Т-ОЛЛ.

В исследовании Children's Oncology Group пациенты с Т-ОЛЛ разделены на 2 терапевтические группы

в зависимости от дозы используемого метотрексата (2000 и 5000 мг/м<sup>2</sup>) в виде 24-часовой инфузии на 4, 7, 10 и 13-й неделях программного лечения. Пяти- и десятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 79,5 ± 3,4 и 77,3 ± 5,3 % в группе больных, в программу терапии которых включен метотрексат в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, тогда как при дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> данные показатели составили 67,5 ± 3,9 и 66,0 ± 6,6 % соответственно ( $p = 0,047$ ) [8].

Доказанный успех терапии Т-ОЛЛ с применением высокодозного метотрексата у детей использован для совершенствования протоколов лечения ОЛЛ у взрослых больных. В исследование вошли пациенты в возрасте 25–64 лет. Пациенты, достигшие полной ремиссии, рандомизированы для получения терапии, содержащей высокодозный метотрексат (3000 мг/м<sup>2</sup>) или метотрексат в средней дозе (500 мг/м<sup>2</sup>). Всего включено 360 пациентов. Из них 115 и 114 пациентов распределены в группы высокодозного метотрексата и метотрексата в средней дозе соответственно. Расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе высокодозного метотрексата составила 58 % ( $n = 115$ ), что значительно выше, чем в группе метотрексата в средней дозе (32 % ( $n = 114$ )) ( $p = 0,0218$ ) [9].

Группа NOPHO (Скандинавия) провела исследование среди пациентов с Т-ОЛЛ в возрасте 1–45 лет, которые получали лечение согласно педиатрическим протоколам. Больные получали классическую педиатрическую схему в случае быстрого ответа на терапию (МОБ <0,1 % на 29-й день) или интенсивную химиотерапию на основе блоков в случае медленного ответа (МОБ >0,1 % на 29-й день). Обе схемы лечения включали высокодозный метотрексат. Пятилетняя ОВ 278 пациентов с Т-ОЛЛ составила 75 % для всей группы больных, при этом для детей 1–10 лет она составила 82 %, а для пациентов 18–45 лет – 65 % [10].

В 2019 г. опубликованы данные большой работы Children's Oncology Group о влиянии дозы метотрексата на результаты терапии при Т-ОЛЛ. Проводилось сравнение 2 групп пациентов: в одной использовались низкие дозы метотрексата (схема Capizzi), в другой – высокодозный метотрексат (протокол группы VFM с дозой 5000 мг/м<sup>2</sup>). Режим Capizzi представляет собой комбинацию химиопрепаратов (винкристин, L-аспарагиназа, дексаметазон, даунорубин) в сочетании с низкими дозами метотрексата и стандартной эндолюмбальной профилактикой нейролейкемии. По полученным данным, 5-летняя БРВ составила 91,5 % в группе больных, получивших схему Capizzi, и 85,3 % у пациентов, получивших высокодозный метотрексат. Однако авторы указывают, что пациенты с малыми дозами метотрексата получали дополнительные введения пегилированной аспарагиназы и более высокие дозы лучевой терапии на головной мозг для профилактики нейролейкемии, что не позволяет сделать вывод о безусловном преимуществе схемы Capizzi для лечения больных Т-ОЛЛ [11].

Одно из обязательных условий успешной терапии высокодозным метотрексатом — возможность проведения лекарственного мониторинга препарата в сыворотке крови, введение фолината кальция и обеспечение щелочной реакции крови и мочи за счет использования раствора гидрокарбоната натрия с мониторингом pH. Подобный подход позволяет минимизировать токсические проявления метотрексата и в полной мере использовать неоспоримые преимущества протокола ALL IC-BFM 2002 при лечении Т-ОЛЛ у детей, тем более что все большее число клиник в России приобретает необходимые для этого возможности.

**Цель исследования** — определить эффективность протокола терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, основанного на применении высокодозного метотрексата.

### Материалы и методы

С 2003 по 2023 г. в ретроспективно-проспективное исследование включены 67 больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ из 7 клиник. Средний возраст пациентов составил 7,4 (0–18) года. Из них 39 (58,2 %) пациентов — мальчики, 28 (41,8 %) — девочки. Диагноз Т-ОЛЛ установлен на основании критериев классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2002, 2008, 2016 гг.). Все пациенты получали терапию в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002, согласно которому независимо от прогностической группы риска больные Т-ОЛЛ на этапе консолидации ремиссии получают терапию с включением метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>. Различия заключаются в том, что пациенты группы среднего/стандартного риска получают протокол ММ (метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> и 6-меркаптопурин), а высокого риска — многокомпонентную блокковую программу также с включением метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 больных Т-ОЛЛ стратифицировали в группу стандартного риска при наличии следующих критериев (должны быть соблюдены все критерии):

- $<1 \times 10^9$ /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- возраст 1–6 лет;
- инициальный лейкоцитоз  $<20 \times 10^9$ /л;
- ответ по костному мозгу М-1 (количество бластных клеток  $<5$  %)/М-2 (количество бластных клеток 5–25 %) на 15-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М-1 на 33-й день лечения.

Критерии группы высокого риска (достаточно соблюдения одного критерия):

- группа среднего риска и ответ по костному мозгу М-3 (количество бластных клеток  $>25$  %) на 15-й день лечения;
- $>1 \times 10^9$ /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М-2 или М-3 на 33-й день лечения;

- транслокация t(9;22)(BCR/ABL) или t(4;11)(MLL/AF4);
- гиподиплоидия  $<45$  хромосом.

К группе среднего риска отнесены все больные, не вошедшие в группу стандартного или высокого риска.

Протокол ALL IC-BFM 2002 детально представлен в Journal of Clinical Oncology и включен в клинические рекомендации Минздрава России [12].

Статистическую оценку полученных параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали при помощи построения таблиц сопряженности по  $\chi^2$ -критерию Пирсона и точному критерию Фишера для сравнения групп с малыми выборками. Разницу в группах считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Выживаемость оценивали при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера.

Для оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 анализировали БРВ, БСВ и ОВ. При сравнении кривых выживаемости использовали long-rank-метод. Разницу между кривыми считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . БРВ рассчитывали от момента достижения ремиссии до момента возникновения рецидива или последней даты контакта с пациентом; БСВ — от начала лечения до момента возникновения события, к которым были отнесены случаи прогрессирования, рецидива и смерти от любой причины; ОВ — от начала лечения до смерти больного или последней даты контакта с пациентом. Оценка выживаемости проведена на 01.03.2023.

### Результаты

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 больные были стратифицированы по группам риска. Наибольшее число больных (28 (41,8 %)) составили группу среднего риска, а наименьшее (9 (13,4 %)) — группу высокого риска (рис. 1).

Ответ на терапию на 8-й день индукции (ответ на преднизолон) — один из важных критериев стратификации на прогностические группы риска. При анализе ответа на преднизолон на 8-й день терапии отмечено, что у большинства (72 %) пациентов происходила редукция бластных клеток в периферической крови  $<1 \times 10^9$ /л, что отражает высокую чувствительность Т-ОЛЛ к преднизолону (рис. 2).

Следующей контрольной точкой, позволяющей оценить эффект проводимой терапии, является 15-й день лечения, когда на основании числа бластных клеток в костном мозге происходит рестратификация больных на группы риска. Наибольшая (45 %) частота наилучших ответов (М-1) отмечена у больных группы стандартного риска, тогда как в группах среднего и высокого риска данный показатель составил 37 и 6 % соответственно. Ответ М-3 свидетельствовал о формирующейся рефрактерности опухолевого клона к проводимой терапии и отмечен в 7 % случаев у больных группы высокого риска (рис. 3).

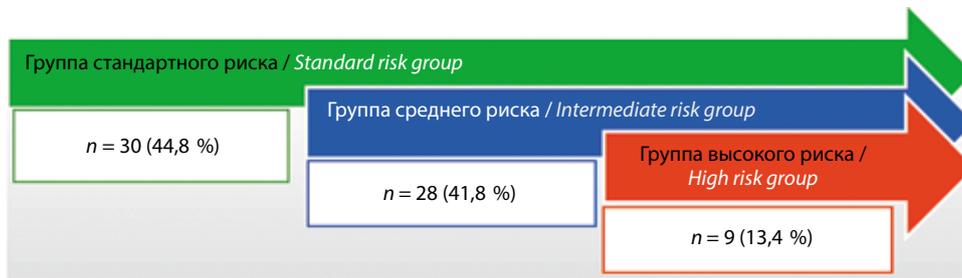


Рис. 1. Распределение пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом по группам риска  
Fig. 1. Distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients by risk groups

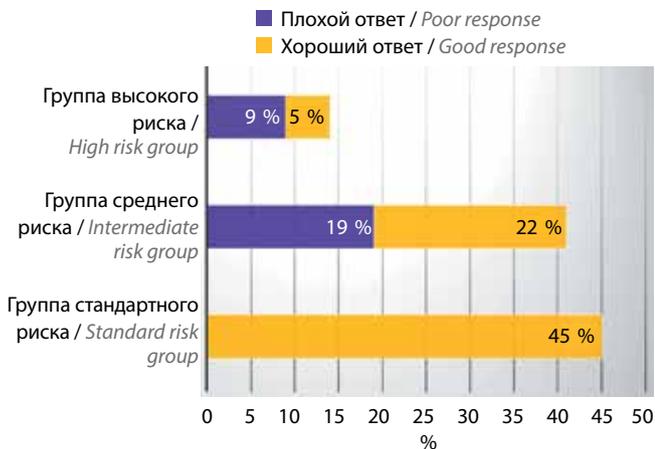


Рис. 2. Ответ на преднизолон на 8-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 2. Prednisolone response on day 8 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

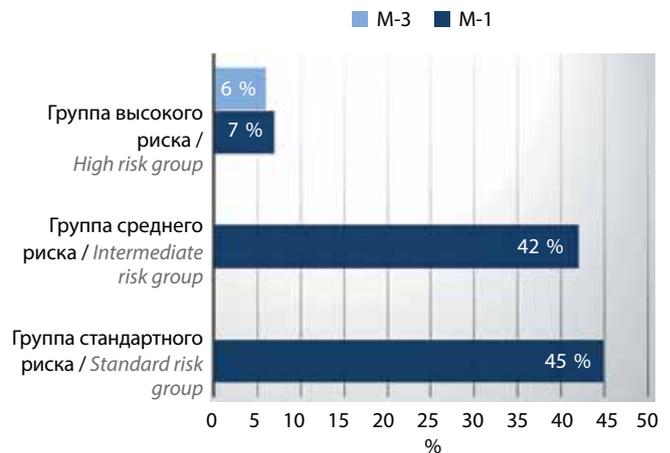


Рис. 4. Ответ на 33-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 4. Response on day 33 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

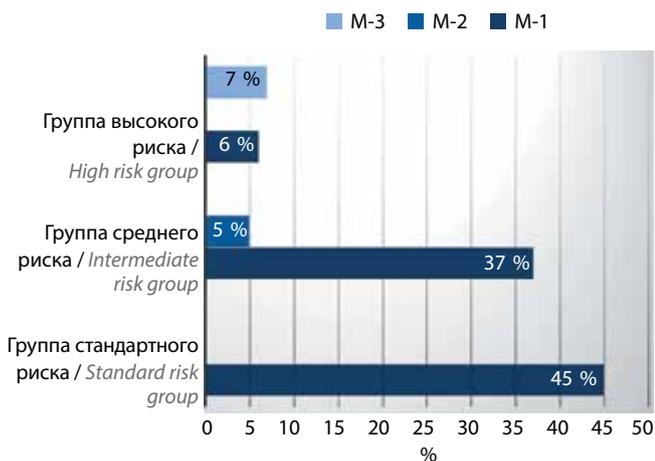


Рис. 3. Ответ на 15-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 3. Response on day 15 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

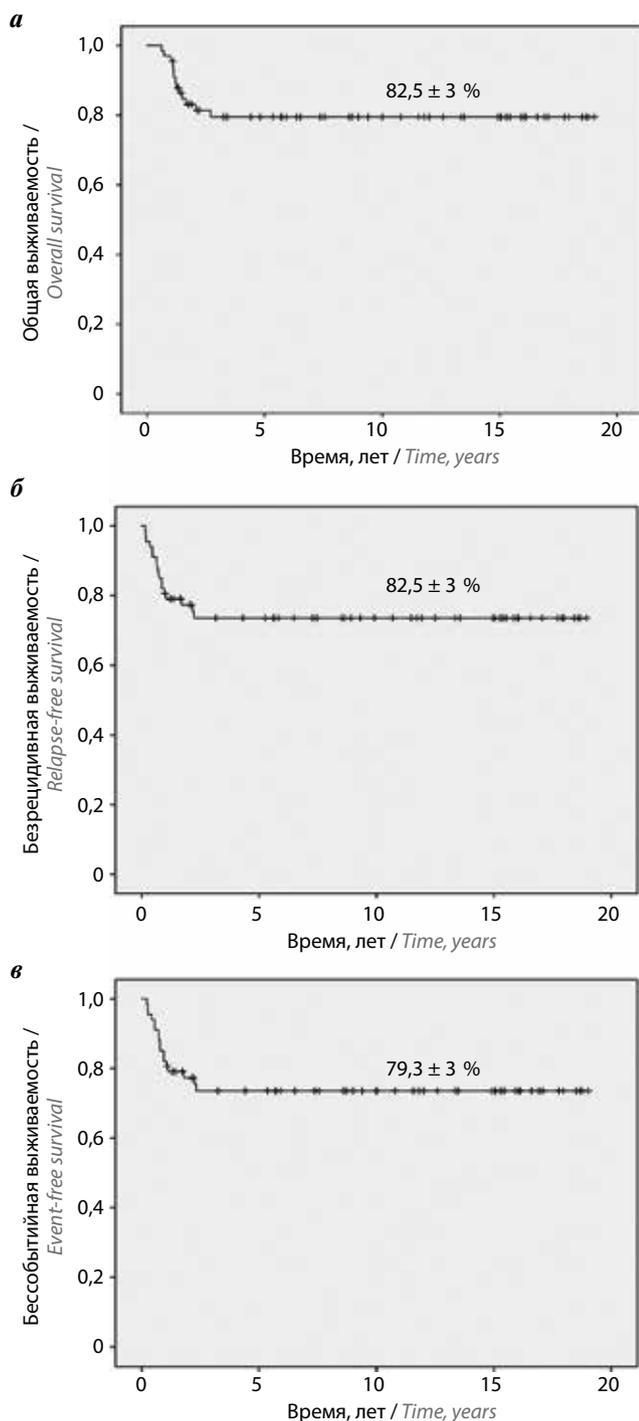
(n = 4; 6 %). Индукционная летальность отмечена в 1 случае и составила 1,5 % (рис. 4).

Показатель 10-летней ОВ у пациентов с Т-ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, составил  $82,5 \pm 3 \%$ , БРВ –  $82 \pm 3 \%$ , БСВ –  $79,3 \pm 3 \%$  (рис. 5).

Проведена оценка выживаемости больных Т-ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска. Так, показатели 10-летней ОВ, БСВ и БРВ при стандартном риске Т-ОЛЛ составили  $85,4 \pm 6,9$ ;  $78,4 \pm 8$  и  $78,4 \pm 8 \%$  соответственно. У больных группы среднего риска данные показатели составили  $85,6 \pm 6,7$ ;  $82 \pm 7,3$  и  $82 \pm 7,3 \%$  соответственно. Наибольшую терапевтическую проблему представляли больные группы высокого риска (n = 9), где показатели 3-летней ОВ, БСВ и БРВ составили  $34,6 \pm 18,3$ ;  $20,8 \pm 17,1$  и  $20,8 \pm 17,1 \%$  соответственно (рис. 6).

Фатальных осложнений терапии, обусловленных применением метотрексата в дозе  $5000 \text{ мг/м}^2$ , в нашем исследовании не выявлено. Также не отмечены случаи редукции дозы метотрексата, обусловленные токсичностью препарата. Тем не менее, несмотря на применение риск-адаптированной терапии, для пациентов с Т-ОЛЛ группы высокого риска требуется оптимизация лечебных подходов.

Благодаря своевременной рестратификации и интенсификации терапии, к 33-му дню лечения число больных с ответом М-1 увеличилось до 94 %, субоптимального ответа М-2 не выявлено, а пациенты с ответом М-3 отмечены в группе высокого риска

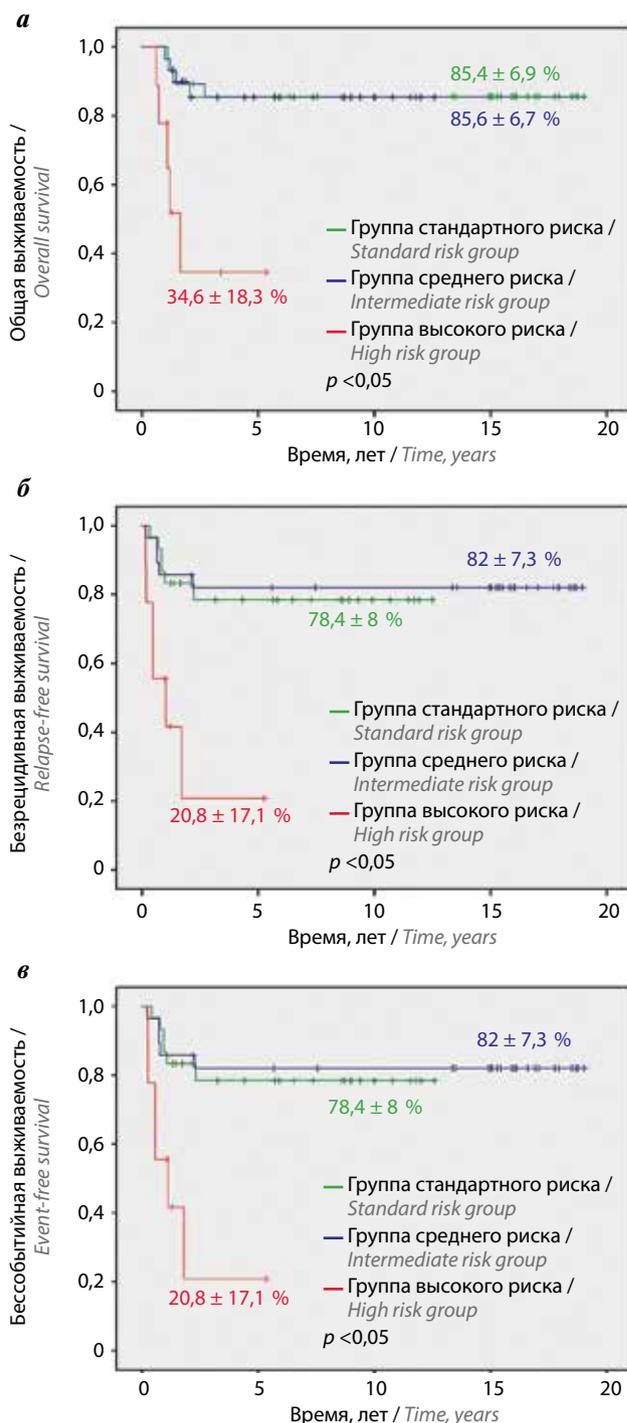


**Рис. 5.** Общая (а), безрецидивная (б) и бессобытийная (в) выживаемость больных Т-линейным острым лимфобластным лейкозом  
Fig. 5. Overall (a), relapse-free (б) and event-free (в) survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients

Троим из 9 пациентов группы высокого риска проведена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Двое пациентов живы (+35 и +27 мес после алло-ТГСК), без признаков рецидива заболевания.

### Обсуждение

Основу современной терапии Т-ОЛЛ составляет риск-адаптированный подход с обязательным вклю-



**Рис. 6.** Общая (а), безрецидивная (б) и бессобытийная (в) выживаемость пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 6. Overall (a), relapse-free (б) and event-free (в) survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

чением высокодозного ( $5000 \text{ мг/м}^2$ ) метотрексата в рамках этапа консолидации ремиссии. Подобный подход, реализованный в протоколе ALL IC-BFM 2002, позволил достичь 10-летней ОВ  $82,5 \pm 3\%$ , но нерешенной проблемой являются показатели выживаемости больных группы высокого риска, где 3-летняя ОВ составляет  $34,6 \pm 18,3\%$ .

Для повышения выживаемости больных Т-ОЛЛ группы высокого риска можно обсуждать дополнительные точки рестратификации с учетом МОБ, например на постиндукционном этапе терапии. Сохраняющаяся персистенция МОБ может стать основанием для включения таргетных препаратов в протоколы лечения Т-ОЛЛ. Например, даратумумаб (анти-CD38 моноклональное антитело) используется в лечении рецидивов и рефрактерных форм CD38-позитивных вариантов Т-ОЛЛ у детей. Включение данного препарата в противорецидивные программы лечения позволило достичь общего ответа в 83,3 % случаев (с частотой полных ответов 41,7 %) [13]. Комбинация даратумумаба и неларабинсодержащих режимов также может стать возможной терапевтической опцией при лечении рецидивов и рефрактерных форм Т-ОЛЛ [14].

Неларабин является аналогом пуринового дезоксирибозина. Под действием аденозиндезаминазы неларабин быстро трансформируется в ара-гуанозин, и затем в результате фосфорилирования образуется его 5-монофосфат и далее — ара-гуанозинтрифосфат (ара-ГТФ). В результате накопления ара-ГТФ в бластных клетках при лейкозе он конкурентно встраивается в цепь ДНК, что вызывает подавление синтеза ДНК и, следовательно, гибель бластной клетки. Неларабин эффективен для лечения Т-ОЛЛ высокого риска. Доза неларабина 650 мг/м<sup>2</sup>/день 5-дневным курсом оптимальна для лечения детей [14]. В исследовании III фазы COG AALL0434 для детей с Т-ОЛЛ промежуточного и высокого риска добавление неларабина к стандартному протоколу терапии обеспечило более высокую 5-летнюю БРВ (88 %) и меньшее количество рецидивов с поражением центральной нервной системы по сравнению с ветвью без неларабина (1 % против 7 %) [15]. Влияние неларабина на результат терапии Т-лимфобластной лимфомы не доказано, поскольку в протоколе AALL0434 не проведено отдельное изучение этой подгруппы пациентов. Однако исследования в этом направлении продолжаются.

Следовательно, отмеченные антилейкемические эффекты даратумумаба в сочетании с неларабином при лечении рефрактерного/рецидивирующего Т-ОЛЛ могут стать показанием для включения данных препаратов в протоколы 1-й линии терапии

Т-ОЛЛ у больных с факторами неблагоприятного прогноза.

Успешным примером интеграции таргетных препаратов в 1-ю линию терапии Т-ОЛЛ стал бортезомиб. В исследовании III фазы протокола AALL1231 бортезомиб включен в стандартный VBM-ориентированный протокол у больных Т-ОЛЛ и Т-лимфобластными лимфомами. Оказалось, что в группе больных Т-ОЛЛ, получавших лечение с бортезомибом, 4-летние ОВ и БСВ оказались на 3,7 % выше по сравнению с больными, получавшими лечение по стандартному протоколу. Статистически значимые различия получены в группе больных Т-лимфобластными лимфомами, где при добавлении бортезомиба к стандартному метотрексатсодержащему протоколу 4-летняя ОВ составила  $89,5 \pm 3,6$  %, тогда как без включения бортезомида —  $78,3 \pm 4,9$  % ( $p = 0,009$ ) [16].

В условиях совершенствующихся методов алло-ТГСК и сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде возможно рассмотрение вопроса проведения алло-ТГСК не только от родственного полностью совместимого донора, как обозначено в протоколе ALL IC-BFM 2002, а от любого донора у пациентов группы высокого риска, что наряду с включением таргетных препаратов в протоколы лечения данных больных позволит повысить показатели выживаемости.

### Заключение

Проведение риск-адаптированной терапии Т-ОЛЛ является основой современного лечения, реализованного в протоколе ALL IC-BFM 2002. Благодаря сопроводительной терапии, направленной на элиминацию метотрексата и снижение его токсических эффектов, в рамках проведенного мультицентрового исследования удалось избежать фатальных осложнений и редукации дозы высокоэффективного антилейкемического препарата. Получены высокие показатели 10-летней ОВ у больных групп стандартного и среднего риска, тогда как при Т-ОЛЛ группы высокого риска показатели ОВ остаются неудовлетворительными. Возможными перспективными опциями для данной прогностически неблагоприятной группы больных могут стать включение таргетных препаратов (даратумумаб) и расширение показаний к алло-ТГСК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Campbell M., Kiss C., Zimmermann M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized acute lymphoblastic leukemia Intercontinental—Berlin—Frankfurt—Munster 2009 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760
- Derwich K., Wachowiaki J., Kaczmarek-Kanold M. et al. [Treatment results in children with the standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with high dose of methotrexate (5.0 g/m<sup>2</sup>). 11 years of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group experience]. *Przegl Lek* 2006;63(1):7–10. [In Polish].
- Tzoneva G., Perez-Garcia A., Carpenter Z. et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med* 2013;19(3):368–71. DOI: 10.1038/nm.3078
- Schrapppe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
- Barredo J.C., Synold T.W., Laver J. et al. Differences in constitutive and post-methotrexate folylpolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia. *Blood* 1994;84(2):564–9.
- Zhang Y., Bai L., Cheng Y. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation may improve long-term survival for children with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(8):940–9. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001999
- Reiter A., Schrapppe M., Ludwig W.D. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84(9):3122–33.
- Asselin B.L., Devidas M., Wang C. et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 2011;118(4):874–83. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292615
- Sakura T., Hayakawa F., Sugiura I. et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia* 2018;32(3):626–32. DOI: 10.1038/leu.2017.283
- Quist-Paulsen P., Toft N., Heyman M. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1–45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia* 2020;34(2):347–57. DOI: 10.1038/s41375-019-0598-2
- Winter S.S., Holdsworth M.T., Devidas M. et al. Antimetabolite-based therapy in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report of POG study 9296. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):179–86. DOI: 10.1002/pbc.20429
- Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
- Bhatla T., Hogan L., Teachey D.T. et al. Daratumumab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: DELPHINUS Study. *Blood* 2024;blood.2024024493. DOI: 10.1182/blood.2024024493
- Fulcher J., Berardi P., Christou G. et al. Nelarabine-containing regimen followed by daratumumab as an effective salvage therapy and bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary refractory early T-cell precursor lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62(9):2295–7. DOI: 10.1080/10428194.2021.1901097
- Dunsmore K.P., Winter S.S., Devidas M. et al. Children's Oncology Group AALL0434: a phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3282–93. DOI: 10.1200/JCO.20.00256
- Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L. et al. Children's Oncology Group trial AALL1231: a phase III clinical trial testing bortezomib in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2022;40(19):2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678

## Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ данных, написание и редактирование текста статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Г.А. Алескерова, С.Н. Юлдашева, С.Л. Сабанцев: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;

О.В. Паина, Н.А. Батманова, Л.С. Зубаровская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, окончательное одобрение рукописи.

## Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze: research design development, review of publications on the article topic, provision of research materials, data analysis, article writing and editing, final article approval;

I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, G.A. Aleskerova, S.N. Yuldasheva, S.L. Sabantsev: provision of research materials, final article approval;

O.V. Paina, N.A. Batmanova, L.S. Zubarovskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: research design development, article editing, final article approval.

## ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

И.В. Осипова / I.V. Osipova: <https://orcid.org/0000-0001-9998-5409>

Т.И. Бурлуцкая / T.I. Burlutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4043-0366>

Г.А. Алескерова / G.A. Aleskerova: <https://orcid.org/0000-0002-0506-9491>

С.Н. Юлдашева / S.N. Yuldasheva: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

С.Л. Сабанцев / S.L. Sabantsev: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

О.В. Паина / O.V. Paina: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Л.С. Зубаровская / L.S. Zubarovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

# Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина

О. Ю. Виноградова<sup>1–3</sup>, М. М. Панкрашкина<sup>1</sup>, Л. А. Муха<sup>1</sup>, А. Л. Неверова<sup>1</sup>,  
М. В. Черников<sup>1</sup>, В. В. Птушкин<sup>1–4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>3</sup>кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>кафедра гематологии и трансфузиологии им. акад. И. А. Кассирского и А. И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Анна Леонидовна Неверова [anyuta6549@yandex.ru](mailto:anyuta6549@yandex.ru)

**Введение.** Препараты группы агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПОр), способные имитировать биологический эффект тромбопоэтина, показали высокую эффективность в ряде клинических исследований и реальной клинической практике у пациентов с резистентной первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП). Крайне актуальными представляются оценка успеха применения различных аТПОр в рамках долгосрочного нерандомизированного исследования и сравнение их эффективности.

**Цель исследования** – оценить долгосрочную эффективность применения препаратов группы аТПОр (ромиплостим и элтромбопаг) у пациентов с первичной ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии, и определить клинико-гематологические факторы прогноза эффективности терапии аТПОр.

**Материалы и методы.** В исследование включены 456 больных первичной ИТП (127 (28 %) мужчин и 329 (72 %) женщин), имеющих резистентность к стандартной терапии. Пациенты получили терапию аТПОр в ММНКЦ им. С. П. Боткина. Медиана возраста в начале терапии аТПОр составила 59 (9–91) лет. Ромиплостим назначен 339 пациентам (95 (28 %) мужчин и 244 (72 %) женщины), элтромбопаг – 117 (32 (27 %) мужчины и 85 (73 %) женщины).

**Результаты.** Медиана длительности терапии аТПОр составила 78 (1–583) нед для ромиплостима и 59 (1–572) нед для элтромбопага. В процессе применения аТПОр в общей группе больных ИТП тромбоцитарный ответ получен в 89 % ( $n = 405$ ) случаев, в группе ромиплостима – в 90 % ( $n = 306$ ), в группе элтромбопага – в 85 % ( $n = 99$ ). Ко времени анализа данных в общей когорте больных ИТП у 55 % ( $n = 253$ ) пациентов сохранялся стойкий тромбоцитарный ответ, медиана времени сохранения составила 159 (2–655) нед. Среди пациентов, получавших ромиплостим, эти показатели составили 59 % ( $n = 200$ ) и 149 (2–655) нед, элтромбопаг – 45 % ( $n = 53$ ) и 240 (24–565) нед соответственно. Десятилетняя общая выживаемость при терапии аТПОр независимо от выбранного препарата составила 86 %.

Определены отрицательные предикторы достижения тромбоцитарного ответа на терапию ромиплостимом:  $\geq 2$  линий терапии до назначения препарата ( $p = 0,03$ ), наличие спленэктомии в анамнезе ( $p = 0,02$ ). Отрицательных предикторов получения тромбоцитарного ответа на терапию элтромбопагом не выявлено.

**Заключение.** Продемонстрирована долгосрочная эффективность 2 препаратов одного терапевтического класса (аТПОр), ромиплостима и элтромбопага, у пациентов с резистентной ИТП при прямом сравнительном анализе в рамках нерандомизированного исследования. В процессе анализа выявлены клинико-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности ромиплостима.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, агонист тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг

**Для цитирования:** Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Муха Л. А. и др. Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина. Онкогематология 2024;19(4):32–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

## Results of long-term treatment with thrombopoietin receptor agonists of resistant primary immune thrombocytopenia

O. Yu. Vinogradova<sup>1-3</sup>, M. M. Pankrashkina<sup>1</sup>, L. A. Mukha<sup>1</sup>, A. L. Neverova<sup>1</sup>, M. V. Chernikov<sup>1</sup>, V. V. Ptushkin<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5<sup>th</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

<sup>3</sup>Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>4</sup>Department of Hematology and Transfusiology named after acad. I.A. Kassirskiy and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Anna Leonidovna Neverova [anyuta6549@yandex.ru](mailto:anyuta6549@yandex.ru)

**Background.** Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs), which can imitate the biological effect of thrombopoietin, have shown high efficacy in a number of clinical studies and real clinical practice in patients with resistant primary immune thrombocytopenia (ITP). It seems extremely relevant to evaluate the success of using various TPO-RAs in a long-term non-randomized study and their comparative effectiveness.

**Aim.** To evaluate the long-term efficacy of TPO-RAs (romiplostim and eltrombopag) in patients with primary ITP who are resistant to standard therapy, and to determine the clinical and hematological factors predicting the efficacy of TPO-RAs therapy.

**Materials and methods.** The study included 456 patients with primary ITP (127 (28 %) men and 329 (72 %) women) who were resistant to standard therapy. Patients received TPO-RAs therapy at the Botkin Hospital. The median age at the start of TPO-RAs therapy was 59 (9–91) years. Romiplostim was received by 339 patients (95 (28 %) men and 244 (72 %) women), eltrombopag – 117 (32 (27 %) men and 85 (73 %) women).

**Results.** The median duration of TPO-RAs therapy was 78 (1–583) weeks for romiplostim and 59 (1–572) weeks for eltrombopag. During the TPO-RAs therapy the platelet response was obtained in 89 % ( $n = 405$ ) of cases in total group of ITP patients, in the romiplostim group – in 90 % ( $n = 306$ ), in the eltrombopag group – in 85 % ( $n = 99$ ). By the time of data analysis in the total cohort of ITP patients, 55 % ( $n = 253$ ) of patients maintained a sustained platelet response, with a median duration of 159 (2–655) weeks. Among patients receiving romiplostim, these parameters were 59 % ( $n = 200$ ) and 149 (2–655) weeks, for eltrombopag – 45 % ( $n = 53$ ) and 240 (24–565) weeks, respectively. The 10-year overall survival rate with TPO-RAs therapy, regardless of the drug chosen, was 86 %.

Negative predictors of achieving a platelet response to romiplostim therapy were identified:  $\geq 2$  lines of previous therapy ( $p = 0.03$ ), a history of splenectomy ( $p = 0.02$ ). No negative predictors of platelet response to eltrombopag therapy were identified.

**Conclusion.** The long-term efficacy of 2 drugs of the same therapeutic class (TPO-RAs), romiplostim and eltrombopag, in patients with resistant ITP was demonstrated in a direct comparative analysis in a non-randomized study. Clinical and hematological factors predicting the long-term effectiveness of romiplostim were identified.

**Keywords:** immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, romiplostim, eltrombopag

**For citation:** Vinogradova O. Yu., Pankrashkina M. M., Mukha L. A. et al. Results of long-term treatment with thrombopoietin receptor agonists of resistant primary immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):32–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-32-43>

### Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное орфанное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией и симптомами кровоточивости различной степени выраженности, что связано с повышенной деструкцией и неадекватной продукцией тромбоцитов [1–3].

Лечение ИТП в основном направлено на купирование и предотвращение кровотечений, что требует применения лекарственных препаратов, которые способствуют увеличению количества тромбоцитов в крови. Многие годы для этого использовались традиционные методы терапии, направленные на уменьшение

разрушения тромбоцитов и восстановление нормального иммунного ответа, такие как глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенное введение иммуноглобулинов, иммуносупрессорные и цитостатические лекарственные препараты, проведение спленэктомии. Однако все перечисленные подходы к лечению ИТП не позволяют добиться безрецидивного течения заболевания у большинства пациентов и влекут за собой достаточно высокий процент развития токсичности, особенно при использовании ГКС [4–9]. Назначение ГКС и иммуноглобулинов в 1-й линии терапии, как правило, успешно только в 80–90 % случаев, при этом в 50 % из них в течение нескольких месяцев или лет

развивается рецидив. У 30 % больных хронической ИТП ГКС оказываются неэффективными или имеют противопоказания к их применению [4]. Как показано в наиболее крупной работе, спленэктомия позволяет добиться ремиссии в 88 % случаев, из них рецидив заболевания наблюдается у трети пациентов, чаще всего в первые 4 года после операции [10]. Начальная эффективность цитостатических препаратов (винкристин, циклофосфамид, азатиоприн и др.), иммуносупрессоров (ритуксимаб, циклоспорин) обычно составляет 30–80 %, однако длительное действие достигается значительно реже [4].

Выделение и клонирование гена тромбопоэтина (ТПО), получение его продукта в рекомбинантной форме в 1994 г. расширили границы понимания механизмов развития ИТП и возможностей ее лечения [11, 12]. Разработаны агонисты рецепторов ТПО (аТПОр), способные имитировать биологический эффект ТПО. Препараты показали высокую эффективность в ряде клинических исследований и реальной клинической практике у пациентов с резистентной первичной ИТП как со спленэктомией в анамнезе, так и без нее [13–21]. аТПОр активируют рецепторы ТПО, что, в свою очередь, приводит к активации и созреванию мегакариоцитов и увеличению продукции тромбоцитов [12, 22]. Помимо этого, оказываемое аТПОр иммуномодулирующее воздействие позволяет восстанавливать утраченную иммунную толерантность [23]. Используемые сегодня препараты различаются по механизму связывания с рецептором ТПО: ромиплостим, подобно эндогенному ТПО, связывается с экстрацитоплазматическим доменом, а элтромбопаг и аватромбопаг – с трансмембранным доменом рецептора ТПО [12, 24, 25].

К настоящему времени накопился длительный опыт использования ромиплостима и элтромбопага.

**Цель исследования** – оценить долгосрочную эффективность применения препаратов группы аТПОр (ромиплостим и элтромбопаг) у пациентов с первичной ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии; определить клинико-гематологические факторы прогноза их эффективности.

### Материалы и методы

В исследование включены 456 больных первичной ИТП (127 (28 %) мужчин и 329 (72 %) женщин), получавших терапию аТПОр в ММНКЦ им. С.П. Боткина. Пациенты <18 лет (11 % ( $n = 51$ ) от общей группы) наблюдались у педиатров, по достижении 18 лет – у взрослых гематологов центра.

Диагностика первичной ИТП, стадия заболевания определялись согласно стандартизированной терминологии, разработанной Международным консенсусом экспертов по ИТП, и на основании Национальных клинических рекомендаций [1, 3].

Медиана возраста пациентов при верификации диагноза ИТП составила 53 (1–90) года, при начале

терапии аТПОр – 59 (9–91) лет. Шестнадцать (4 %) больных начали получать терапию аТПОр в возрасте <18 лет. Медиана времени от первичной диагностики до назначения аТПОр составила 17 (1–730) мес (табл. 1). Перед назначением аТПОр 87 (19 %) пациентов имели острую стадию ИТП (<3 мес после диагностики), 108 (24 %) – персистирующую (3–12 мес после диагностики), 262 (57 %) – хроническую ( $\geq 12$  мес после диагностики). Медиана количества тромбоцитов перед назначением аТПОр составила  $20 (1–49) \times 10^9/\text{л}$ .

До назначения аТПОр 1 линию терапии получили 336 (74 %) больных,  $\geq 2$  линий – 120 (26 %). Все 456 пациентов получали ГКС (преднизолон, дексаметазон), 27 (6 %) больных также получали ритуксимаб, 28 (6 %) – иммуноглобулин, 9 (2 %) – интерферон, 4 (1 %) – винкристин, 1 (0,25 %) – циклоспорин, 1 (0,25 %) – циклофосфамид (табл. 1). Спленэктомия выполнена 45 (10 %) больным.

Основным показанием для назначения аТПОр являлись наличие выраженной тромбоцитопении (количество тромбоцитов  $< 30 \times 10^9/\text{л}$ ), геморрагические проявления, несмотря на множественные курсы терапии ГКС, а у некоторых больных – проведение спленэктомии и применение иммуносупрессантов. В редких случаях, при необходимости оперативного вмешательства по различным причинам, аТПОр назначали при количестве тромбоцитов  $> 30 \times 10^9/\text{л}$ .

Пациентам назначали один из двух аТПОр – ромиплостим и элтромбопаг. Препарат выбирали большей частью случайно (в зависимости от доступности в момент назначения, при доступности обоих аТПОр учитывались индивидуальные особенности и пожелания больных).

Ромиплостим назначен 339 из 456 пациентов (95 (28 %) мужчин и 224 (72 %) женщины), элтромбопаг – 117 (32 (27 %) мужчины и 85 (73 %) женщин) (см. табл. 1).

Медиана возраста перед началом терапии ромиплостимом составила 60 (9–90) лет, элтромбопагом – 56 (9–91) лет. Медиана возраста при верификации диагноза ИТП – 54 (1–89) и 51 (1–90) год соответственно. Медиана времени от момента верификации ИТП до начала терапии ромиплостимом составила 16 (1–730) мес, элтромбопагом – 30 (1–593) мес.

Острую стадию ИТП перед назначением ромиплостима имели 68 (20 %) пациентов, элтромбопага – 19 (16 %); персистирующую стадию – 88 (26 %) и 20 (17 %); хроническую – 184 (54 %) и 78 (67 %) соответственно.

До аТПОр 1 линию терапии получили 336 (74 %) пациентов. Из них 245 (72 %) больным назначен ромиплостим, 91 (76 %) – элтромбопаг. Две линии терапии и более до аТПОр получили 120 (26 %) пациентов (94 (28 %) – ромиплостим, 26 (24 %) – элтромбопаг).

Перед применением аТПОр медиана количества тромбоцитов в когорте ромиплостима составила  $20 (1–48) \times 10^9/\text{л}$ , элтромбопага –  $21 (2–49) \times 10^9/\text{л}$ .

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) до терапии агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр)

**Table 1.** Characteristics of patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) before thrombopoietin receptor agonist (TPO-RAs) therapy

Показатель Parameter	Все пациен- ты (n = 456) Total patients (n = 456)	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Элтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	127 (28)/ 329 (72)	95 (28)/ 244 (72)	32 (27)/ 85 (73)
Медиана возраста при верификации диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis verification (range), years	53 (1–90)	54 (1–89)	51 (1–90)
Число больных <18 лет при диагностике ИТП, n (%) Number of patients <18 years old at ITP diagnosis, n (%)	51 (11)	30 (9)	21 (18)
Медиана возраста при назначении аТПОр (диапазон), лет Median age at TPO-RAs therapy initiation (range), years	59 (9–91)	60 (9–90)	56 (9–91)
Число больных <18 лет при назначении аТПОр, n (%) Number of patients <18 years old at TPO-RAs therapy initiation, n (%)	16 (4)	9 (3)	7 (6)
Медиана времени от верификации диагноза до начала терапии аТПОр (диапазон), мес Median time from diagnosis verification to TPO-RAs therapy initiation (range), months	17 (1–730)	16 (1–730)	30 (1–593)
Число пациентов со стадией заболевания, n (%): Number of patients with disease stage, n (%):			
острой acute	87 (19)	68 (20)	19 (16)
персистирующей persistent	108 (24)	88 (26)	20 (17)
хронической chronic	262 (57)	184 (54)	78 (67)
Медиана количества тромбоцитов при назначении аТПОр (диапазон), 10 <sup>9</sup> /л Median platelet count at TPO-RAs therapy initiation (range), 10 <sup>9</sup> /L	20 (1–49)	20 (1–48)	21 (2–49)
Число полученных линий терапии ИТП до начала терапии аТПОр, n (%): Number of therapy lines before TPO-RAs therapy initiation, n (%):			
1	336 (74)	245 (72)	91 (76)
≥2	120 (26)	94 (28)	26 (24)
Ранее проводившаяся терапия ИТП, n (%): Previous ITP therapy, n (%):			
глюкокортикостероиды glucocorticosteroids	456 (100)	339 (100)	117 (100)
ритуксимаб rituximab	27 (6)	20 (6)	7 (6)
внутривенный иммуноглобулин intravenous immunoglobulin	28 (6)	19 (6)	9 (8)
интерферон interferon	9 (2)	2 (0,5)	7 (6)
винкристин vincristine	4 (1)	4 (1)	–
циклофосфамид cyclophosphamide	1 (0,25)	1 (0,25)	–
спленэктомия splenectomy	45 (10)	31 (9)	14 (12)

Все 339 (100 %) больных в когорте ромиплостима и 117 (100 %) в когорте элтромбопага получали ГКС. Некоторые (n = 27 (6 %)) из них также получали ритуксимаб (в группе ромиплостима – 20 (6 %) пациентов, в группе элтромбопага – 7 (6 %)), иммуноглобулин

(19 (6 %) и 9 (8 %) соответственно), интерферон α (2 (0,5 %) и 7 (6 %) соответственно). В когорте пациентов, которым назначен ромиплостим, 4 (1 %) получали лечение винкристином, 2 (0,5 %) – цитостатическими препаратами (циклоспорин, циклофосфамид).

Спленэктомия выполнена 31 (9 %) пациенту в группе ромиплостима и 14 (12 %) – в группе элтромбопага (см. табл. 1).

Ромиплостим назначали в дозе 1–3 мкг/кг ежедневно подкожно с постепенной эскалацией дозы до 10 мкг/кг в случае неудачи терапии. Элтромбопаг применяли перорально 1 раз в день в дозе 50 мг, в случае отсутствия эффекта дозу повышали до 75 мг.

Под тромбоцитарным ответом (ТО) на терапию понимали количество тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ , под полным ТО (ПТО) –  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , под минимальным ТО (МТО) –  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ , под частичным ТО (ЧТО) –  $50\text{--}<100 \times 10^9/\text{л}$ .

Период от начала терапии до достижения ТО расценивали как время достижения ТО. Период от назначения аТПОр до потери ТО и смены терапии либо при сохранении достигнутого ТО или недостигнутом ТО до даты последнего визита пациента расценивали как длительность наблюдения.

Под выживаемостью без потери ТО понимали время от момента достижения ТО в процессе терапии аТПОр до его потери. Под бессобытийной выживаемостью понимали показатель вероятности дожития при отсутствии следующих событий: отмены терапии из-за неэффективности аТПОр, серьезных нежелательных явлений, сопутствующего заболевания, смерти. Под общей выживаемостью подразумевали показатель вероятности дожития от момента назначения аТПОр.

В случае резистентности к ромиплостиму или элтромбопагу при получении информированного согласия больного переводили с 1-го аТПОр на другой (с ромиплостима на элтромбопаг и наоборот). В случае достижения в процессе терапии аТПОр стабильного ПТО и сохранения его в течение  $\geq 4$  нед при получении информированного согласия пациента дозу аТПОр постепенно уменьшали и прекращали лечение, в последующем проводя динамическое наблюдение и контролируя показатели гемограммы. Подробные результаты по смене и отмене аТПОр при достижении ПТО опубликованы ранее [26, 27].

### Обследование пациентов

В процессе работы у всех больных проводили контроль гемограммы с определением количества тромбоцитов в режиме 1 раз в неделю: на этапе эскалации дозы препарата до достижения ТО (безопасный уровень тромбоцитов, предотвращающий жизнеугрожающие геморрагические события), при подборе индивидуальной дозы аТПОр, снижении дозы препарата после достижения ПТО (для подбора минимальной эффективной дозы препарата, позволяющей сохранить ремиссию). В период лечения аТПОр с подобранной дозой препарата контроль гемограммы проводили в режиме 1 раз в месяц. В случае потери ТО на подобранной не максимальной дозе препарата в процессе повышения дозы аТПОр контроль числа тромбоцитов проводили в режиме 1 раз в неделю. Во всех случаях

потери ТО проводили морфологическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое исследования костного мозга. Также для выявления возможной токсичности аТПОр 1 раз в месяц контролировали биохимические показатели крови.

### Статистическая обработка данных

Результаты исследования анализировали в апреле 2024 г. Сбор данных и их статистическую обработку провели в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии, частоты достижения ТО использовали методы описательной статистики (среднее значение, медиана, минимум, максимум, интервал). Для сравнения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Графики выживаемости построены методом Каплана–Майера. Графики достижения ТО построены обратной функцией метода Каплана–Майера. Проверку статистической значимости (*p*-value) показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии, проводили методом *log-rank*-теста с расчетом  $\chi^2$ -критерия Пирсона (*p*). Степень и характер взаимосвязи параметров оценивали методом корреляции с построением диаграмм размаха и рассеивания, построением функции логарифмической аппроксимации и расчетом ее достоверности  $R^2$ .

### Результаты

Медиана длительности терапии аТПОр составила 78 (1–583) нед для ромиплостима и 59 (1–572) нед для элтромбопага. При этом 85 % пациентов обеих групп получили первично назначенный аТПОр в течение  $\geq 3$  мес: ромиплостим – 286 (85 %), элтромбопаг – 100 (85 %). Медиана средней недельной дозы ромиплостима составила 4 (1–10) мкг/кг, максимальной – 6 (1–10) мкг/кг; элтромбопага – 50 (25–75) и 50 (25–100) мг соответственно (табл. 2).

В процессе применения аТПОр в общей группе больных ИТП ТО достигнут в 89 % ( $n = 405$ ) случаев, в группе ромиплостима – в 90 % ( $n = 306$ ), в группе элтромбопага – в 85 % ( $n = 99$ ). Медиана времени достижения ТО составила 3 (0–34) нед в общей когорте больных, 3 (0–33) нед – в группе ромиплостима, 6 (0–34) нед – в группе элтромбопага.

Полный и частичный ответ в общей когорте достигнут в 85 % ( $n = 386$ ) случаев; в группе ромиплостима – в 87 % ( $n = 295$ ), элтромбопага – в 78 % ( $n = 91$ ), медиана времени его достижения составила 4 (1–40) и 8 (1–37) нед соответственно.

Полный ТО в общей группе достигнут в 74 % ( $n = 338$ ) случаев, при этом частота его достижения, как и ТО и ЧТО, была выше в группе ромиплостима (79 % ( $n = 267$ )) по сравнению элтромбопагом (61 % ( $n = 71$ )) на протяжении всего периода достижения ответа (рис. 1, 2).

Медиана времени получения максимального ТО составила 9 (1–40) нед в общей группе больных

Таблица 2. Применяемая доза и длительность терапии агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр)

Table 2. Dose and duration of thrombopoietin receptor agonist (TPO-RAs) therapy

Показатель Parameter	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Элтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Медиана продолжительности терапии аТПОр (диапазон), нед Median duration of TPO-RAs therapy (range), weeks	78 (1–583)	59 (1–572)
Пациенты с продолжительностью терапии ≥3 мес, n (%) Patients with duration of therapy ≥3 months, n (%)	286 (85)	100 (85)
Медиана средней недельной дозы аТПОр (диапазон) Median average weekly dose of TPO-RAs (range)	4 (1–10) мкг/кг 4 (1–10) µg/kg	50 (25–75) мг 50 (25–75) mg
Медиана максимальной недельной дозы аТПОр (диапазон) Median maximum weekly dose of TPO-RAs (range)	6 (1–10) мкг/кг 6 (1–10) µg/kg	50 (25–100) мг 50 (25–100) mg

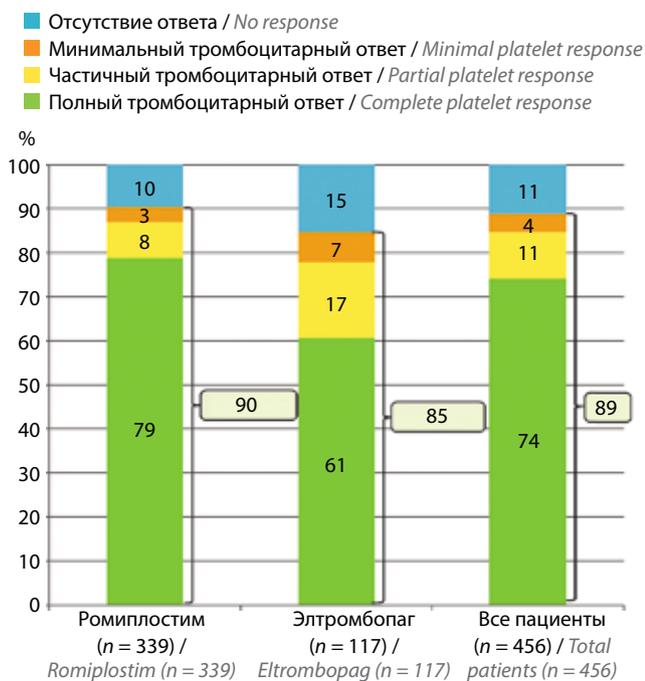


Рис. 1. Тромбоцитарный ответ на терапию агонистами рецептора тромбопоэтина

Fig. 1. Platelet response to thrombopoietin receptor agonist therapy

ИТП, в группе ромиплостима – 9 (1–40) нед, в группе элтромбопага – 27 (1–36) нед.

Ко времени анализа данных в общей когорте больных ИТП у 55 % (n = 253) пациентов сохранялся стойкий ТО, медиана его сохранения составила 159 (2–655) нед. Среди пациентов, получавших ромиплостим, эти показатели составили 59 % (n = 200) и 149 (2–655) нед, а элтромбопаг – 45 % (n = 53) и 240 (24–565) нед соответственно (рис. 3).

Терапия аТПОр прекращена у 93 (27 %) пациентов, получавших ромиплостим, и у 52 (45 %) – элтромбопаг. Основные причины отмены лечения – отсутствие или потеря ТО. Первичная резистентность к ромиплостиму отмечалась в 10 % (n = 33) случаев, к элтромбопагу – в 15 % (n = 18). Потерю ТО наблюдали у 27 (8 %) больных, получавших ромиплостим, и у 21

(18 %) – элтромбопаг. Другая причина прекращения терапии – развитие нежелательных явлений: при терапии ромиплостимом – в 2 % (n = 6) случаев, элтромбопагом – в 1 % (n = 1). Кроме того, в 1 (<1 %) случае причиной отмены ромиплостима стала беременность, а элтромбопага – отказ пациента от дальнейшего лечения (n = 1 (1 %)). По административной причине (отсутствии аТПОр) у 6 (2 %) больных отменен ромиплостим, у 4 (3 %) – элтромбопаг. Смерть пациента, не связанная с ИТП и проводимой терапией, стала причиной прекращения лечения в 5 % (n = 19) случаев в группе ромиплостима и в 6 % (n = 7) – в группе элтромбопага (табл. 3).

Среди пациентов, получавших ромиплостим, 48 % (n = 164) продолжают лечение этим препаратом, а среди получавших элтромбопаг продолжают терапию тем же препаратом 26 % (n = 31). У 24 % (n = 82) пациентов, получавших ромиплостим, и у 29 % (n = 34) пациентов, получавших элтромбопаг, при достижении и сохранении стойкого ПТО отменены аТПОр и продолжено наблюдение без терапии [27].

Десятилетняя общая выживаемость при терапии аТПОр независимо от выбранного препарата составила 86 % (рис. 4).

Для определения факторов прогноза достижения ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом исследован ряд потенциальных предикторов: возраст пациентов, стадия заболевания, факт проведения спленэктомии в анамнезе, число линий терапии до назначения аТПОр.

Для определения возможного влияния возраста при назначении аТПОр на достижение ТО пациенты разделены на 3 когорты: <40 лет (n = 79), 40–60 лет (n = 101), >60 лет (n = 159). Статистически значимых различий в частоте достижения ТО (при терапии ромиплостимом – 87, 89, 92 %; элтромбопагом – 80, 80, 90 % соответственно) в указанных возрастных когортах не получено.

Также не получено статистически значимых различий в частоте достижения ТО у больных с острой, персистирующей и хронической стадиями ИТП (при терапии ромиплостимом – 90, 90, 98 %; элтромбопагом –

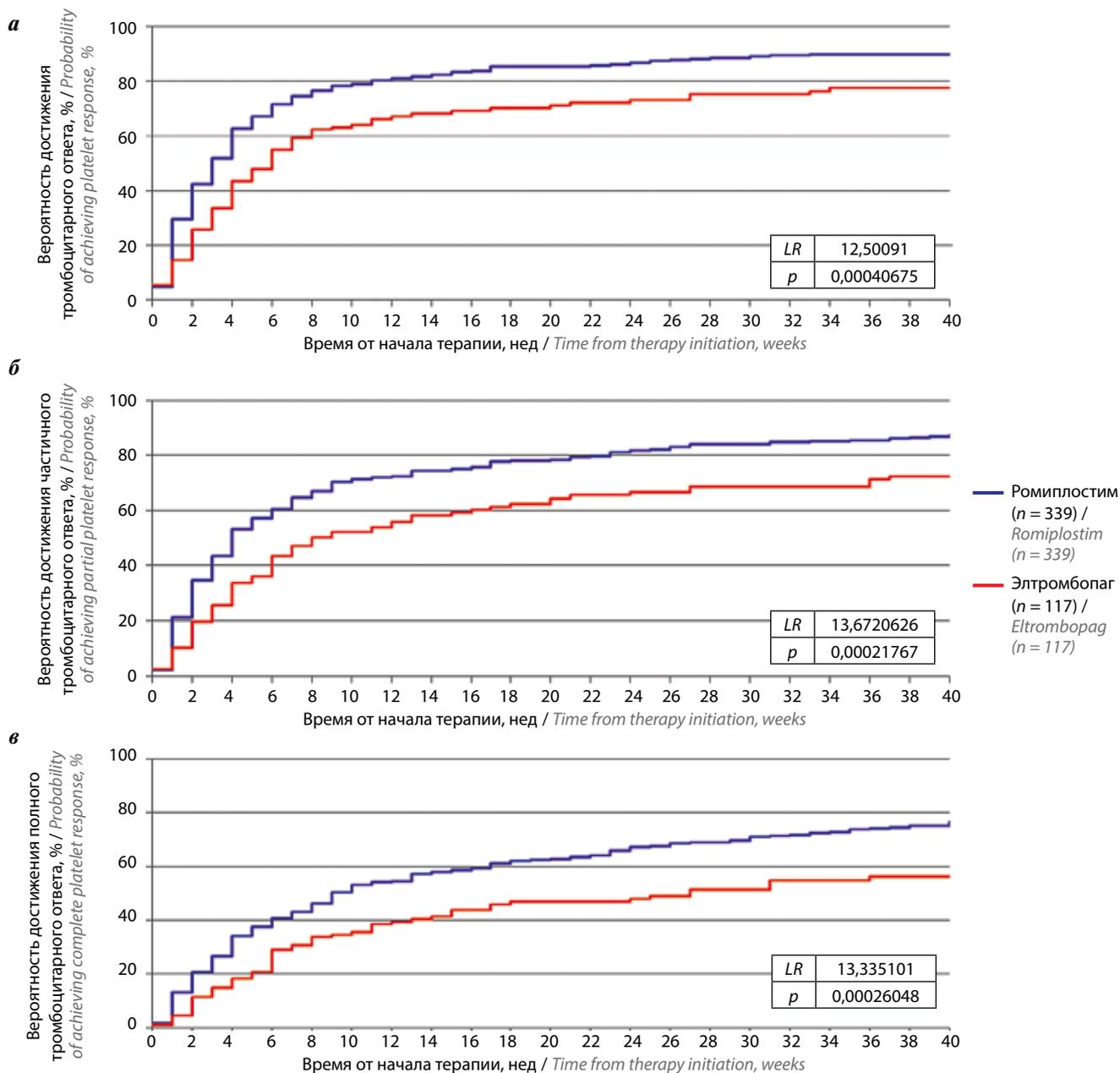


Рис. 2. Время достижения тромбоцитарного (а), частичного тромбоцитарного (б) и полного тромбоцитарного ответа (в) при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина. Здесь и на рис. 4, 5: LR – log-rank-тест

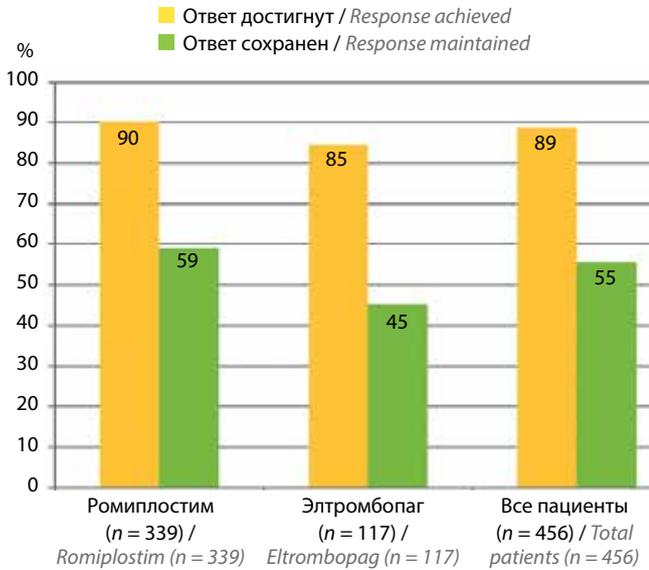
Fig. 2. Time to achieve platelet (a), partial platelet (б) and complete platelet response (в) with thrombopoietin receptor agonist therapy. Here and in Fig. 4, 5: LR – log-rank-test

84, 86, 78 % соответственно). Однако при применении ромиплостима отмечена тенденция к различиям в частоте достижения ТО у пациентов с хронической и острой ИТП ( $p = 0,07$ ) и у больных с персистирующей и острой стадиями заболевания ( $p = 0,07$ ). Для элтромбопага такой тенденции не наблюдалось.

При оценке важности такого потенциального предиктора, как наличие спленэктомии в анамнезе, выявлены статистически значимые различия в когорте пациентов, получавших ромиплостим. У больных, которым проведена спленэктомия, частота ТО составила 72 %, у остальных пациентов – 81 % ( $p = 0,02$ ) (рис. 5, а). При применении элтромбопага статисти-

чески значимых различий в частоте достижения ТО в зависимости от факта спленэктомии в анамнезе не получено (у больных с удаленной селезенкой – 63 %, с сохраненной – 82 %).

Статистически значимые различия в достижении ТО также наблюдались в когорте больных, получавших ромиплостим: ТО был значимо выше у пациентов с одной линией терапии в анамнезе (89 %) по сравнению с больными, получившими  $\geq 2$  линий (83 %) ( $p = 0,03$ ) (рис. 5, б). В группе элтромбопага значимой разницы в достижении ТО у пациентов с 1 (86 %) или  $\geq 2$  (78 %) линиями терапии в анамнезе не получено.



**Рис. 3.** Частота достижения и сохранения тромбоцитарного ответа при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина  
*Fig. 3. Frequency of achievement and maintenance of platelet response during therapy with thrombopoietin receptor agonists*

Таким образом, в результате поиска факторов, влияющих на частоту получения ТО при терапии аТПОр, определены следующие предикторы эффективности ромиплостима: факт спленэктомии в анамнезе больных и число линий терапии до применения аТПОр. Такие параметры, как возраст пациентов, стадия заболевания, не имели существенного значения. Для достижения ТО на элтромбопаг статистически значимых предикторов не выявлено.

### Обсуждение

В настоящее время наиболее перспективный метод терапии первичной ИТП – применение аТПОр, которые в рамках многочисленных исследований и отдельных клинических наблюдений зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты с приемлемым профилем безопасности у большинства пациентов, имеющих резистентность к другим методам лечения, в том числе спленэктомии. Это подтверждают результаты 2 параллельных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований III фазы по применению

**Таблица 3.** Итоги терапии иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина (аТПОр), n (%)

**Table 3.** Results of immune thrombocytopenia therapy with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs), n (%)

Показатель Parameter	Ромиплостим (n = 339) Romiplostim (n = 339)	Элтромбопаг (n = 117) Eltrombopag (n = 117)
Прекращена терапия аТПОр TPO-RAs therapy was discontinued	93 (27)	52 (45)
Первичная резистентность Primary resistance	33 (10)	18 (15)
Потеря ответа Loss of response	27 (8)	21 (18)
Нежелательные явления Adverse events	6 (2)	1 (1)
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	1 (<1)	–
Беременность Pregnancy	1 (<1)	–
Отказ от терапии Refusal of therapy	–	1 (1)
Отсутствие препарата The drug is not available	6 (2)	4 (3)
Смерть Death	19 (5)	7 (6)
Продолжение терапии тем же аТПОр Continuation of therapy with the same TPO-RAs	164 (48)	31 (26)
Отмена аТПОр при стойкой ремиссии с сохранением тромбоцитарного ответа Discontinuation of TPO-RAs in case of persistent remission with maintenance of platelet response	82 (24)	34 (29)

ромиплостима при первичной ИТП. Одно из них включало 63 пациента после спленэктомии и 62 – без нее, продемонстрирована общая частота стойкого и транзитного ТО 79 и 88 % соответственно [24]. Похожие результаты получены в исследовании RAISE, в рамках которого 135 больным с резистентными формами ИТП назначили элтромбопаг, при этом ТО достигнут в 79 % случаев [28].

Опубликованы результаты множества исследований, подтверждающих высокую эффективность всех аТПОр. При этом долгосрочных наблюдений терапии аТПОр у взрослых пациентов с ИТП вне рандомизированных клинических исследований немного, а результаты очень гетерогенны. Например, в работе D.J. Kuter и соавт. 292 пациента с ИТП длительно (до 5 лет) получали ромиплостим [29]. Из них 80 % ранее получали лечение ромиплостимом в предшествующих плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы (длительностью 24 нед и 12 мес). В данной группе пациентов ТО достигнут по крайней мере 1 раз в 95 % случаев и сохранился в 92 %. Среднее количество тромбоцитов составило  $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$  и поддерживалось стабильными дозами ромиплостима (в среднем 5–8 мкг/кг). В исследовании EXTEND проводилась оценка долгосрочной эффективности и переносимости элтромбопага у 302 взрослых пациентов с ИТП, которые также получали препарат в рамках предыдущего исследования [16]. В 86 % случаев при отсутствии терапии спасения в процессе лечения пациентов зафиксировано количество тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , в 52 % случаев ответ оказался стабильным в течение  $\geq 25$  нед.

Схожие результаты получены и в настоящем проспективном нерандомизированном исследовании, включившем 456 пациентов с ИТП, имеющих резистентность к стандартной терапии. аТПОр применяли в качестве 2-й и последующих линий лечения. В общей группе ТО достигнут в 89 % случаев (ПТО – 74 %, ЧТО – 11 %, МТО – 4 %); при применении ромиплостима – в 90 % (ПТО – 79 %, ЧТО – 8 %, МТО – 3 %),

элтромбопага – в 85 % (ПТО – 61 %, ЧТО – 17 %, МТО – 7 %). Стойкий ТО наблюдался в 59 % случаев применения ромиплостима (медианы времени наблюдения – 78 (1–583) нед, средней недельной дозы препарата – 4 (1–10) мкг/кг) и в 45 % – элтромбопага (медиана времени наблюдения – 59 (1–572) нед, средняя недельная доза – 50 мг/сут). Полученные на большой когорте больных результаты соответствуют как данным ранее проведенных рандомизированных клинических исследований, так и результатам описанных ограниченных нерандомизированных исследований [16, 24, 28]. Полученные данные еще раз подтверждают высокую долгосрочную эффективность аТПОр у пациентов с резистентной ИТП и впервые демонстрируют анализ многолетнего лечения ИТП аТПОр на российской когорте больных.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных результатам терапии аТПОр ИТП, работ, где сравнивается клинический эффект ромиплостима и элтромбопага, немного. Кроме того, нет публикаций по прямому сравнению эффективности этих препаратов.

Что касается не прямых сравнений, то наиболее показательное исследование эффективности аТПОр К. Соорег и соавт. [30]. Авторы оценивали общий ТО и длительность его сохранения. Результаты первичного анализа данных обращали внимание на преимущество применения ромиплостима в достижении ТО (83 %) по сравнению с элтромбопагом (57 %). Это преимущество сохранилось и при последующем анализе спустя 2 года терапии данными препаратами (83 и 67 % соответственно). Однако статистически значимых различий продолжительности ТО не выявлено.

Противоположное мнение высказали A. Forsythe и соавт. В их работе продемонстрированы значимо меньшая необходимость в препаратах спасения, переливании тромбоцитов и меньшее число эпизодов кровотечений (в том числе серьезных) в группе больных, получавших элтромбопаг, по сравнению с ромиплостимом [31].

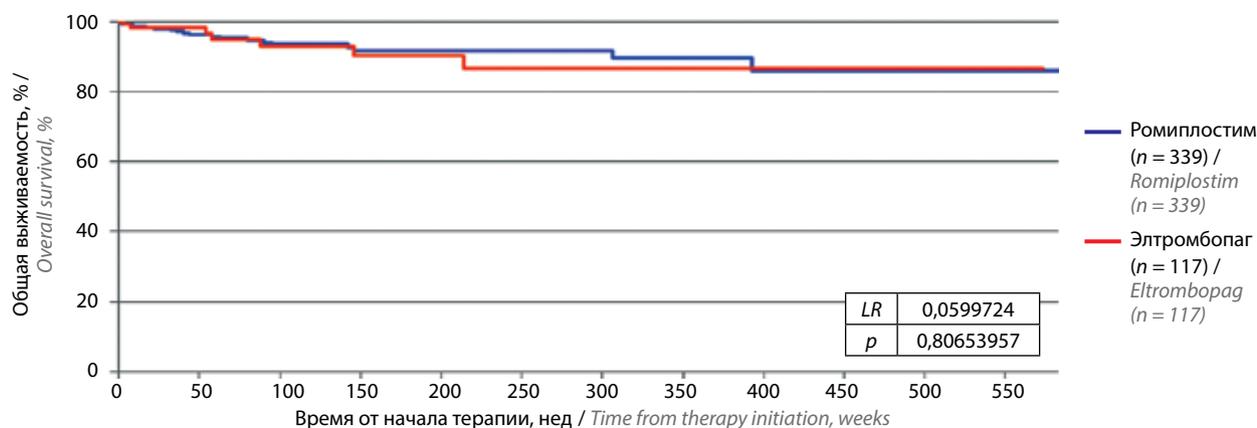
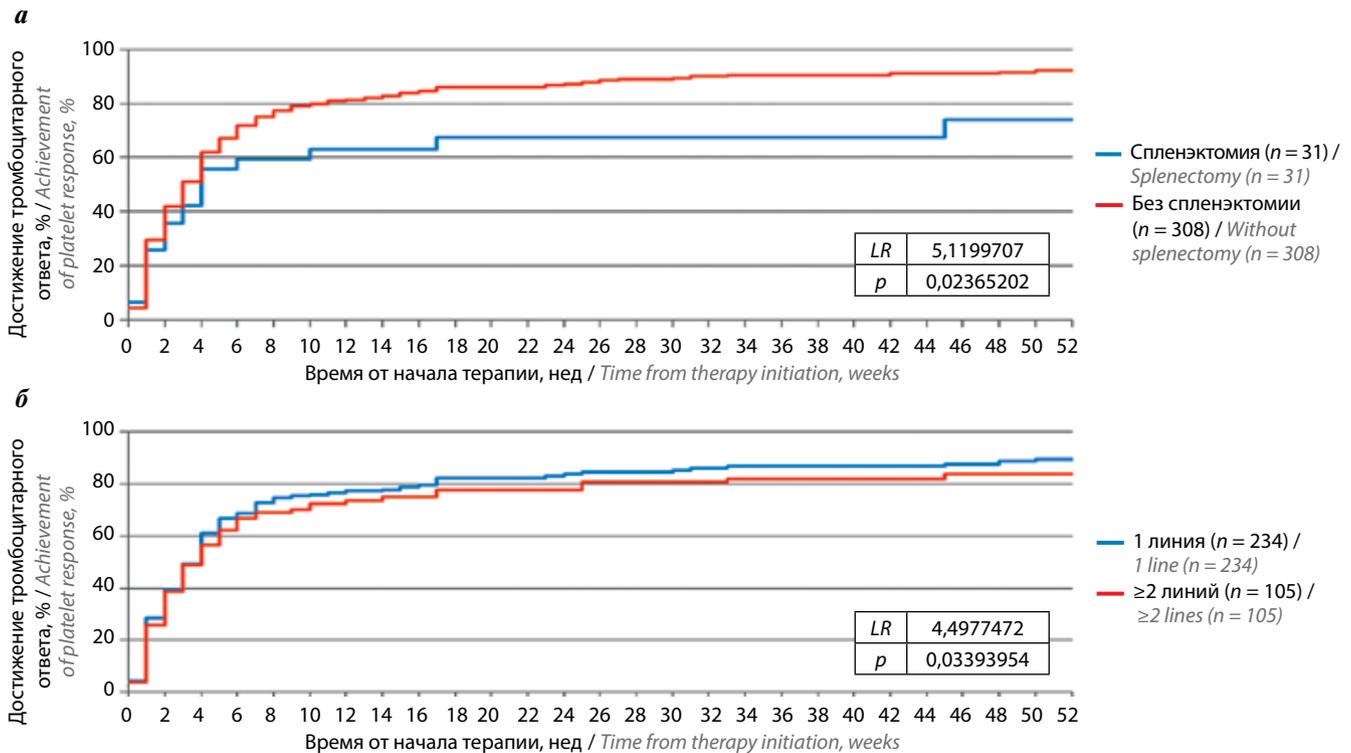


Рис. 4. Общая выживаемость при терапии агонистами рецептора тромбопоэтина  
Fig. 4. Overall survival with thrombopoietin receptor agonist therapy



**Рис. 5.** Время достижения тромбоцитарного ответа (уровень тромбоцитов  $>30 \times 10^9/\text{л}$ ) при терапии ромиплостимом в зависимости от факта спленэктомии в анамнезе (а), числа линий терапии до назначения агонистов рецептора тромбопоэтина (б)  
**Fig. 5.** Time to achieve platelet response (platelet level  $>30 \times 10^9/\text{L}$ ) during romiplostim therapy depending on history of splenectomy (a), the number of therapy lines before thrombopoietin receptor agonists therapy initiation (б)

В систематическом обзоре J. Zhang и соавт., включавшем метаанализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (786 участников), представлена 3-я точка зрения: частота общего ТО на терапию аТПОр, стойких ответов, нежелательных явлений, случаев кровотечений, в том числе клинически значимых, а также доля пациентов, получавших экстренную терапию спасения, были одинаковыми при применении обоих аТПОр [32].

В настоящей работе выявлены более высокий уровень ТО при применении ромиплостима (90 %) по сравнению с элтромбопагом (85 %) и статистически значимое преимущество скорости его нарастания при применении ромиплостима (медиана времени достижения МТО — 3 и 6 нед; ЧТО — 4 и 8 нед; ПТО — 9 и 27 нед соответственно). Возможно, это связано с меньшей приверженностью пациентов к лечению при применении препарата в таблетированной форме, а также несоблюдением рекомендуемых для элтромбопага диетических ограничений. При этом 10-летняя общая выживаемость не зависела от выбранного аТПОр (86 % в обеих группах).

Интересен результат влияния ряда факторов (возраст, стадия ИТП, число линий терапии до назначения аТПОр, проведение спленэктомии в анамнезе) на частоту достижения ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом. Результаты исследования продемонстрировали, что негативно влияют на достижение ТО при получении ромиплостима  $\geq 2$  линий терапии до

назначения аТПОр ( $p = 0,03$ ), проведение спленэктомии ( $p = 0,02$ ) в анамнезе. Остальные параметры не имели значения. Статистически значимых предикторов частоты достижения ТО при терапии элтромбопагом не обнаружено.

### Заключение

Продemonстрирована долгосрочная эффективность 2 препаратов одного терапевтического класса (аТПОр) — ромиплостима и элтромбопага — у пациентов с резистентной ИТП при их прямом сравнительном анализе в рамках нерандомизированного исследования. ТО достигнут в 89 % случаев (из них ПТО — в 74 %) и сохранился ко времени анализа данных (медиана наблюдения — 78 (1–583) нед) в 55 % случаев.

Частота и скорость достижения ТО на аТПОр в исследуемой когорте пациентов были статистически значимо выше в случае применения ромиплостима (90 %; медиана достижения — 3 нед) по сравнению с элтромбопагом (85 %; медиана достижения — 6 нед).

В процессе анализа выявлены клинико-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности аТПОр. Отрицательными предикторами достижения ТО на терапию ромиплостимом являлись  $\geq 2$  линий терапии до назначения препарата ( $p = 0,03$ ), наличие спленэктомии в анамнезе ( $p = 0,02$ ). Отрицательных предикторов достижения ТО на терапию элтромбопагом не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
- Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2)  
Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2) (In Russ.).
- Provan D., Arnold D.V., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- Boyle S., White R.H., Brunson A., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(23):4782–90. DOI: 10.1182/blood-2012-12-467068
- Todd S., Sardo Infirri S., Miah H. et al. Splenectomy in immune thrombocytopenia: do changing treatment patterns for ITP affect outcome? Data from the UK ITP registry. *Br J Haematol* 2020;189(S1):11–12.
- Gonzalez-Porrás J.R., Escalante F., Pardal E. et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91(3):236–41. DOI: 10.1111/ejh.12146
- Park Y.H., Yi H.G., Kim C.S. et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016;135(3):162–71. DOI: 10.1159/000442703
- Ahmed R., Devasia A.J., Viswabandya A. et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol* 2016;95(9):1429–34. DOI: 10.1007/s00277-016-2738-3
- Vianelli N., Palandri F., Polverelli N. et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013;98(6):875–80. DOI: 10.3324/haematol.2012.075648
- Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115(12):3339–47. DOI: 10.1172/JCI26674
- Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013;98(1):10–23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0
- Wang L., Gao Z., Chen X.P. et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:39003. DOI: 10.1038/srep39003
- González-López T.J., Alvarez-Román M.T., Pascual C. et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol* 2016;97(3):297–302. DOI: 10.1111/ejh.12725
- Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F. et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017;102(8):1342–51. DOI: 10.3324/haematol.2016.161968
- Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707
- Scully M., Kaczmarski R., Myers B. et al. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;157(2):259–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08954.x
- Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9664):641–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5
- Bussel J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y. et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;160(4):538–46. DOI: 10.1111/bjh.12169
- Cooper N., Kruse A., Kruse C. et al. Immune thrombocytopenia (ITP) world impact survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol* 2021;96(2):199–207. DOI: 10.1002/ajh.26036
- Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Шелехова Т.В. и др. Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. *Клиническая онкогематология* 2024;16(2):154–65. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165  
Ionova T.I., Vinogradova O.Yu., Shelekhova T.V. Quality of life changes in patients with chronic immune thrombocytopenia in the process of romiplostim therapy, its efficacy and safety in the real-world setting: results of a multi-center observational study. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;16(2):154–65. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-154-165
- Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(6):628–38. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.08.010
- Bao W., Bussel J.B., Heck S. et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116(22):4639–45. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281717
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2
- Kuter D.J. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev* 2022;53:100909. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100909
- Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Черников М.В. и др. Возможности терапии рефрактерной иммунной тромбоцитопении. *MD-Onco* 2024;4(3):16–26. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26  
Pankrashkina M.M., Vinogradova O.Yu., Chernikov M.V. et al. Treatment opportunities for refractory immune thrombocytopenia. *MD-Onco* 2024;4(3):16–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-3-16-26
- Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Первичная иммунная тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. *Клиническая онкогематология* 2023;16(4):413–25. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-413-425  
Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Neverova A.L. et al. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonists: feasibilities of treatment discontinuation upon achieving stable complete platelet response. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):413–25. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-413-425
- Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE):

- a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377(9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
29. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411–23. DOI: 10.1111/bjh.12260
30. Cooper K., Matcham J., Helme K., Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2014;30(1):129–30. DOI: 10.1017/S0266462313000767
31. Forsythe A., Schneider J., Pham T. et al. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *J Comp Eff Res* 2020;9(7):447–57. DOI: 10.2217/ceer-2019-0177
32. Zhang J., Liang Y., Ai Y. et al. Eltrombopag *versus* romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(6):e0198504. DOI: 10.1371/journal.pone.0198504

#### Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, ведение больных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи, административная поддержка;

М.М. Панкрашкина, Л.А. Муха: сбор и обработка данных, ведение больных, анализ и интерпретация данных;

А.Л. Неверова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;

М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

В.В. Птушкин: окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

#### Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;

M.M. Pankrashkina, L.A. Mukha: data collection, patient management, data analysis and interpretation;

A.L. Neverova: data collection, data analysis and interpretation, article writing;

M.V. Chernikov: data collection, data analysis and interpretation;

V.V. Ptushkin: final article approval, administrative support.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>

Л.А. Муха / L.A. Mukha: <https://orcid.org/0009-0003-2318-6864>

А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

#### Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», «Амджен»;

В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях «Амджен».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC, Amgen;

V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma LLC, lecture fees, participation in clinical trials of Amgen.

The other authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств в ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

#### Funding

The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds in the Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

# Нативные и пегилированные препараты L-аспарагиназы: оценка эффективности и токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM)

М.А. Шервашидзе<sup>1</sup>, Д.С. Смирнова<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,2</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Введение.** Препараты L-аспарагиназы – неотъемлемый компонент полихимиотерапии в лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), однако их применение лимитировано широким спектром возможных нежелательных реакций. В нашем исследовании представлены токсические эффекты и результаты лечения пациентов с ОЛЛ, получавших нативные и пегилированные (ПЕГ) препараты L-аспарагиназы.

**Материалы и методы.** С 2013 по 2023 г. в исследование включены 199 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавшие терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 с применением препаратов L-аспарагиназы. Средний возраст больных составил 4,6 (1–18) года. У 175 (87,9 %) пациентов диагностирован В-линейный ОЛЛ, у 24 (12,1 %) – Т-линейный. Нативная L-аспарагиназа использовалась в терапии 51 (25,6 %) пациента, при развитии на нее аллергических реакций 72 (36,2 %) больных получили ПЕГ-аспарагиназу. Инициальная терапия впервые диагностированного ОЛЛ с использованием только ПЕГ-аспарагиназы проведена 76 (38,2 %) больным.

**Результаты.** Реакция гиперчувствительности при введении препаратов L-аспарагиназы отмечена в 27,6 % ( $n = 55$ ) случаев и чаще встречалась в группе пациентов, получивших нативную L-аспарагиназу. Частота развития гиперкоагуляционного синдрома при использовании нативной L-аспарагиназы составила 4 %, а ПЕГ-аспарагиназы – 0 %. Гипокоагуляция в виде гипофибриногенемии отмечена у 13 % больных ОЛЛ, получивших нативную L-аспарагиназу, тогда как при использовании ПЕГ-аспарагиназы этот показатель составил 35 %. Панкреатиты осложняли лечение ОЛЛ у 4 % пациентов при использовании нативной L-аспарагиназы и в 1 % случаев при терапии ПЕГ-аспарагиназой. Лучшие показатели 5-летней выживаемости отмечались в группе пациентов, получивших инициально ПЕГ-аспарагиназу: общая и бессобытийная выживаемость составили 100 и 87,5 (11,7) % соответственно ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Несмотря на отсутствие убедительных преимуществ в выживаемости пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ при использовании ПЕГ-аспарагиназы, профиль токсичности препарата по сравнению с нативной L-аспарагиназой оказался существенно лучше.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лечение, L-аспарагиназа, токсичность, дети

**Для цитирования:** Шервашидзе М.А., Смирнова Д.С., Валиев Т.Т., Батманова Н.А. Нативные и пегилированные препараты L-аспарагиназы: оценка эффективности и токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM). Онкогематология 2024;19(4):44–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

## Native and pegylated forms of L-asparaginase: the assessment of effectiveness and toxicity in acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) protocol

M.A. Shervashidze<sup>1</sup>, D.S. Smirnova<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1,2</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Timur Teimurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Background.** L-asparaginase is an integral part of chemotherapy regimens in treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, the use of L-asparaginase is limited due to wide range of adverse reactions. Our research demonstrates the toxicity effects and treatment results in patients with ALL who received native and pegylated (PEG) L-asparaginase.

**Materials and methods.** From 2013 to 2023 in the study 199 patients with newly diagnosed ALL were enrolled. Patients were treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol including L-asparaginase. The average age of patients was 4.6 (1–18) years. B-ALL was diagnosed in 175 (87.9 %) patients, T-ALL in 24 (12.1 %) patients. Native L-asparaginase was used in the therapy of 51 (25.6 %) patients; if allergic reactions occurred, 72 (36.2 %) patients received PEG-asparaginase. In 76 (38.2 %) patients treatment protocol included only PEG-asparaginase without native L-asparaginase history.

**Results.** The most common adverse event was a hypersensitivity reaction – 27.6 % ( $n = 55$ ), which was more common in the cohort of patients receiving native L-asparaginase. The incidence of hypercoagulation for patients treated with native L-asparaginase was 4 % and 0 % – for PEG-asparaginase group. Hypocoagulation, presented as hypofibrinogenemia registered in 13 % of patients received native L-asparaginase and in 35 % for PEG-asparaginase group. Pancreatitis, complicated ALL treatment were diagnosed in 4 % after native L-asparaginase and 1 % after PEG-asparaginase. The best 5-year survival rates were observed in the group of patients who initially received PEG-asparaginase – overall and event-free survival were 100 and 87.5 (11.7) %, respectively ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Despite the absence of convincing survival benefit in patients with newly diagnosed ALL treated with PEG-asparaginase, the toxicity profile was better in contrast to native L-asparaginase.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, treatment, L-asparaginase, toxicity, children

**For citation:** Shervashidze M.A., Smirnova D.S., Valiev T.T., Batmanova N.A. Native and pegylated forms of L-asparaginase: the assessment of effectiveness and toxicity in acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

## Введение

Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей – яркий пример того, как разработка риск-адаптированных протоколов терапии позволила перевести фатальное заболевание в высококурабельную злокачественную опухоль. Современные протоколы лечения представляют собой программы полихимиотерапии, включающие глюкокортикостероиды, антрациклиновые антибиотики, винкристин, циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин и L-аспарагиназу.

Благодаря уникальной особенности метаболизма лейкоэмических клеток использовать аспарагин в качестве основного пластического субстрата для поддержания своей жизнедеятельности препараты L-аспарагиназы являются ключевым компонентом в программах терапии ОЛЛ. Применение L-аспарагиназы может быть ограничено развитием токсических проявлений, в числе которых – влияние на систему гемостаза (гипокоагуляция, тромботические осложнения), гепатотоксичность, панкреатотоксичность вплоть до развития панкреонекроза, нейротоксичность, а также развитие острых реакций гиперчувствительности при введении препарата.

В основе реакций гиперчувствительности к препаратам L-аспарагиназы лежит биологическая природа лекарственного вещества – фермент, расщепляющий аспарагин. Для снижения частоты и степени выраженности нежелательных реакций на L-аспарагиназу использована технология пегилирования (ПЕГ),

в результате чего синтезирована ПЕГ-аспарагиназа, которая обладает более длительным периодом полувыведения ( $5,7 \pm 3,2$  дня) по сравнению с нативной L-аспарагиназой ( $0,6 \pm 0,13$  дня), в 3 раза менее частой регистрацией реакции гиперчувствительности, а также несколько более редкими проявлениями гепато- и панкреотоксичности [1–4].

Протоколы лечения ОЛЛ у детей предполагают использование ПЕГ-аспарагиназы при развитии реакции гиперчувствительности на нативную L-аспарагиназу. Но с учетом доказанной меньшей частоты нежелательных лекарственных реакций при применении ПЕГ-аспарагиназы активно обсуждается применение препарата в 1-й линии, не дожидаясь реакций на нативную L-аспарагиназу и токсических проявлений [5].

## Материалы и методы

С 2013 по 2023 г. в исследование включены 199 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ. Средний возраст составил 4,6 (1–18) года. Соотношение по полу составило 1:1 (106 мальчиков и 93 девочки). У большинства (175 (87,9 %)) пациентов отмечался В-линейный ОЛЛ, у 24 (12,1 %) – Т-линейный. Нативная L-аспарагиназа использовалась в терапии 51 (25,6 %) пациента, при развитии на нее аллергических реакций 72 (36,2 %) больных получили ПЕГ-аспарагиназу. Инициальная терапия впервые диагностированного ОЛЛ с использованием только ПЕГ-аспарагиназы проведена 76 (38,2 %) больным.

Все пациенты получали терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009, которая предполагала возможность использования как нативной, так и ПЕГ-аспарагиназы. Оценка токсичности терапии проводилась согласно шкале СТCAE 5.0. Показатели выживаемости рассчитывались с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 по методу Каплана–Майера.

### Результаты

По результатам анализа полученных данных не обнаружено корреляции пола пациента с частотой возникновения осложнений. Иммунологический вариант ОЛЛ также не влиял на частоту и степень выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Реакция гиперчувствительности при введении препаратов L-аспарагиназы отмечена в 27,6 % ( $n = 55$ ) случаев и чаще встречалась в группе пациентов, получивших нативную L-аспарагиназу, по сравнению с ПЕГ-аспарагиназой ( $p = 0,03$ ). При оценке частоты развития аллергических реакций при введении препарата дыхательные нарушения отмечались в 22 % ( $n = 11$ ) случаев при использовании нативной L-аспарагиназы, тогда как при применении ПЕГ-аспарагиназы данный показатель составил 6 % ( $n = 5$ ). Наиболее выраженная форма реакции гиперчувствительности немедленного типа – анафилактический шок – отмечена в 2 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы и не зарегистрирована в группе больных, получивших ПЕГ-аспарагиназу. Кожная сыпь и фебрилитет отмечены в 4 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы, тогда как при применении ПЕГ-аспарагиназы подобных проявлений аллергической реакции не было (рис. 1).

Развитие анафилактического шока, отека Квинке, дыхательной недостаточности (бронхоспазма) в ответ на введение нативной L-аспарагиназы являлось безусловным критерием отмены препарата и перехода на ПЕГ-аспарагиназу. При развитии подобных аллергических реакций при использовании ПЕГ-аспарагиназы рекомендован переход на эрвиназу (в нашем исследовании эрвиназу получил 1 пациент, который находится в полной ремиссии ОЛЛ >5 лет).

В связи с аллергической реакцией на нативную L-аспарагиназу у 72 (36,2 %) пациентов терапия продолжена ПЕГ-аспарагиназой. Как правило, аллергические реакции регистрировались на этапе завершения индукции ремиссии (протокол I, фаза 1) или при 1-м введении нативной L-аспарагиназы на этапе реиндукции (протокол II, фаза 1). В данной группе больных, несмотря на последующее использование ПЕГ-аспарагиназы, дыхательная недостаточность (бронхоспазм) отмечена в 17 % случаев, отек Квинке – в 5 %, анафилактический шок – в 4 % (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при замене нативной L-аспарагиназы на менее иммуногенный препарат – ПЕГ-аспарагиназу частота аллергических реакций снижается незначительно, что

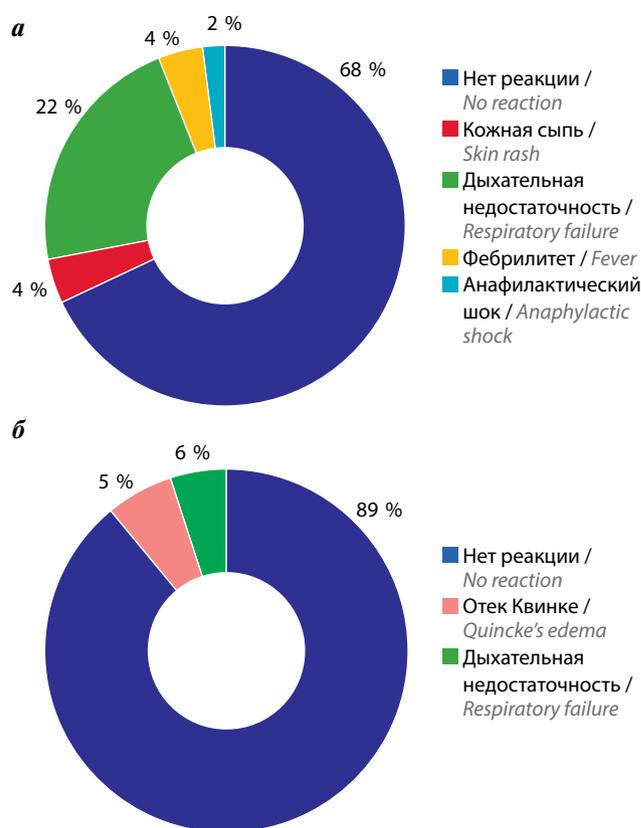


Рис. 1. Частота реакций гиперчувствительности при использовании нативной (а) и пегилированной (б) L-аспарагиназы  
Fig. 1. Incidence of native (a) and pegylated (б) L-asparaginase associated hypersensitivity

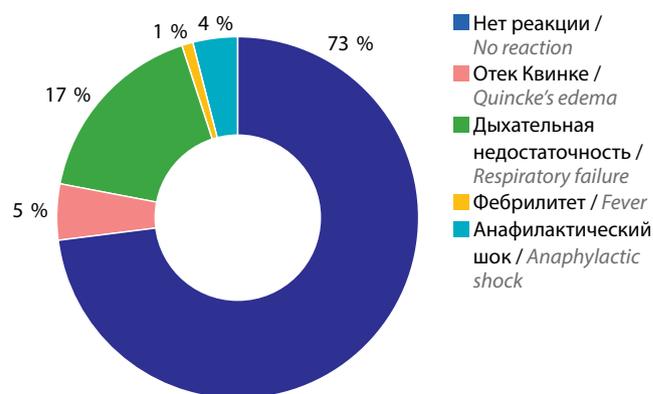


Рис. 2. Частота реакций гиперчувствительности в группе больных, у которых нативная L-аспарагиназа заменена на пегилированную  
Fig. 2. Incidence of hypersensitivity in patients with replacement native L-asparaginase to pegylated asparaginase

диктует необходимость применения ПЕГ-аспарагиназы с первых этапов терапии, не дожидаясь развития аллергических реакций.

При оценке гепатотоксичности, развивающейся у пациентов на фоне проведения терапии препаратами L-аспарагиназы, отмечается достаточно редкое возникновение тяжелых форм (III степень) этого осложнения, при которых назначаются гепатопротекторы. При использовании нативной и ПЕГ-аспарагиназы

частота гепатотоксичности III степени составила 2 и 3 % соответственно. При I и II степенях гепатотоксичности, которые регистрировались с частотой 13 и 22 % соответственно, гепатопротекторы не назначались, а использовались инфузионные растворы. В группе больных ОЛЛ, у которых проводилась замена нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-форму препарата, гепатотоксичность III степени осложняла лечение в 3 % случаев, а I–II степени – в 15 %.

Частота развития гиперкоагуляционного синдрома и тромбоза периферических вен при использовании нативной L-аспарагиназы составила 4 %, а ПЕГ-аспарагиназы – 0 %. Гипокоагуляция в виде гипофибриногенемии отмечена у 13 % больных ОЛЛ, получивших нативную L-аспарагиназу, тогда как при использовании ПЕГ-аспарагиназы этот показатель составил 35 %. Наименьшая частота эпизодов гипо- и гиперкоагуляции отмечена в группе больных, у которых проводилась замена нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-аспарагиназу. Гипокоагуляция (гипофибриногенемия) зарегистрирована в 6 % случаев, а тромбоз – в 1 %.

Панкреотоксичность, представленная панкреатитами и панкреонекрозами, осложнила терапию ОЛЛ в 4 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы и в 1 % в группе больных, которым изначально назначена ПЕГ-аспарагиназа. При замене нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-форму препарата панкреотоксичность отмечена в 6 % случаев.

При анализе клинико-лабораторных и инструментальных проявлений нефро-, нейротоксичности и диспепсического синдрома указанных вариантов нежелательных лекарственных явлений не выявлено.

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009 при развитии аллергической реакции на нативную L-аспарагиназу необходимо продолжить терапию ОЛЛ с использованием ПЕГ-формы препарата, а при гиперчувствительности и к ПЕГ-аспарагиназе – применять эрвиназу. Из 13 (6,5 %) пациентов, у которых препараты аспарагиназы были вынужденно отменены, у 5 развился рецидив заболевания, 3 умерли, 5 живы.

При анализе выживаемости в группе пациентов, у которых развилась аллергическая реакция как на нативную, так и на ПЕГ-аспарагиназу и у которых пришлось продолжить лечение без препаратов аспарагиназы, отмечено ожидаемое снижение 5-летней общей и бессобытийной выживаемости: 71,5 (11,2) и 67,5 (11,2) % соответственно. Лучшие показатели безрецидивной выживаемости отмечены в группе больных ОЛЛ, получавших терапию изначально с включением ПЭГ-аспарагиназы: рецидивов в данной группе не выявлено (рис. 3).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от используемой формы L-аспарагиназы, частота побочных эффектов при применении ПЕГ-аспарагиназы была ниже, чем при нативной L-аспарагиназе.

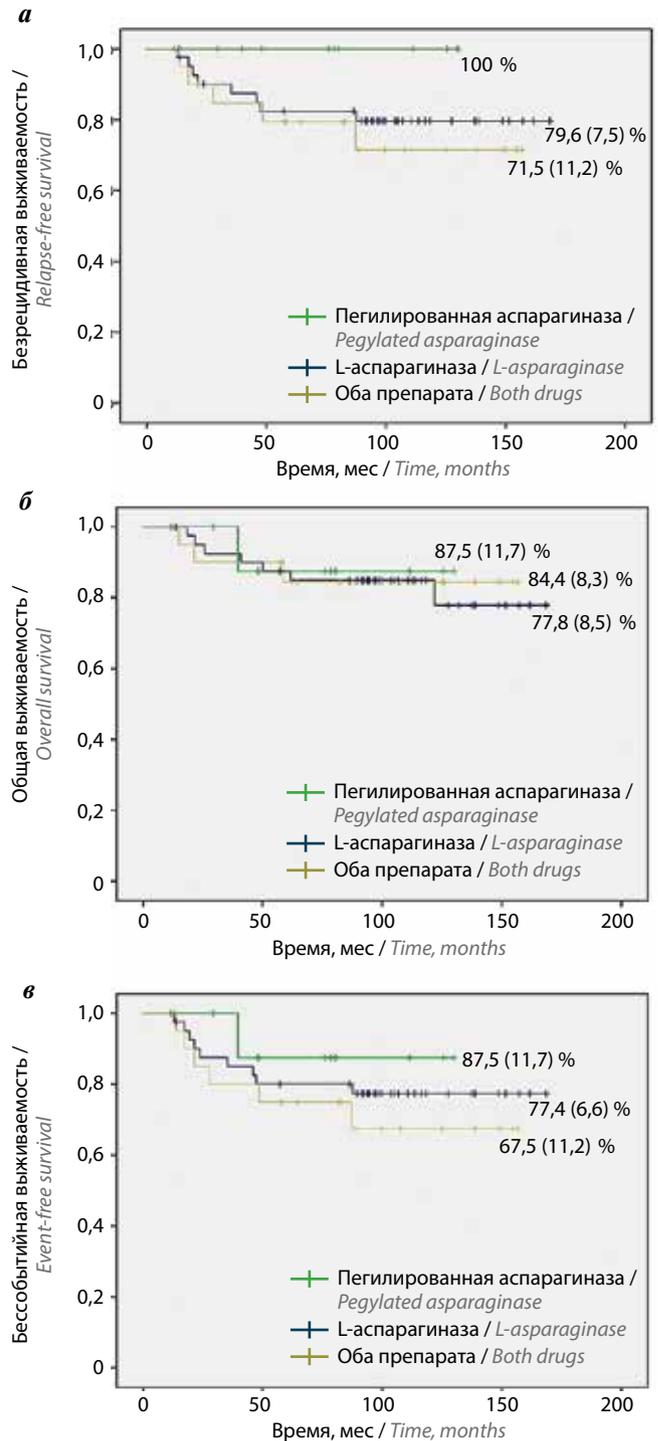


Рис. 3. Показатели безрецидивной (а), общей (б) и бессобытийной (в) выживаемости в зависимости от формы используемой L-аспарагиназы  
Fig. 3. Relapse-free (a), overall (b) and event-free (v) survival depending on L-asparaginase form

### Обсуждение

L-аспарагиназа является биологически чужеродным ферментом для организма человека, в связи с чем на нее вырабатываются антитела с развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа. Клинически значимые реакции гиперчувствительности – частая причина прекращения дальнейшего

использования аспарагиназы, что негативно влияет на показатели выживаемости больных ОЛЛ [6].

Вероятность возникновения у пациента иммунного ответа зависит от многих факторов, включая частоту предыдущих введений препарата, генетические факторы пациента, использование кортикостероидов для премедикации и способ введения аспарагиназы (внутривенно или внутримышечно) [7]. Клинически выраженные реакции гиперчувствительности чаще отмечались при использовании нативной аспарагиназы *Escherichia coli*: по данным исследований, реакция наблюдалась у 30–60 % пациентов [8]. В случаях терапии ПЭГ-аспарагиназой частота гиперчувствительности обычно ниже: в разных исследованиях она варьирует в пределах 3–24 % [9]. Аспарагиназа *Erwinia* показана пациентам, у которых ранее наблюдалась повышенная чувствительность к аспарагиназам, полученным из кишечной палочки. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что гиперчувствительность чаще возникает после внутривенных инфузий по сравнению с внутримышечными инъекциями аспарагиназы и не зависит от возраста пациента [10–12].

При внутривенном введении аспарагиназы в качестве средства, которое может уменьшить вероятность возникновения и тяжесть инфузионной реакции, некоторыми группами исследователей предложено снижение скорости инфузии и увеличение ее продолжительности [13, 14]. Помимо этого, для снижения вероятности инфузионной реакции также используется премедикация кортикостероидами [15]. Однако для наибольшей эффективности премедикация должна использоваться при наличии мониторинга активности аспарагиназы в режиме реального времени [3].

Истощение запасов аспарагина в результате терапии аспарагиназой ассоциируется с повышенным риском развития тромбозов у пациентов детского и пожилого возраста. Старший возраст является значимым фактором риска тромбообразования при терапии аспарагиназой [16]. К другим факторам риска относятся прием преднизолона, Т-клеточный ОЛЛ и наличие центрального венозного катетера [17, 18]. Большинство случаев тромбозов возникают на ранних этапах лечения и обычно катетер-ассоциированы. При клинически выраженных тромбозах необходимо провести антитромботическую терапию и временно отказаться от дальнейшего использования препаратов L-аспарагиназы. Важно отметить, что развитие тромбоза не является абсолютным показанием к отмене препаратов аспарагиназы, после восстановления проходимости сосудов терапия может быть продолжена [19].

Гепатотоксичность, ассоциированная с аспарагиназой, является распространенным побочным эффектом у пациентов с ОЛЛ и чаще встречается у подростков [20]. Повышение уровня билирубина отмечается в 30–60 % случаев. Печеночная токсичность и гипербилирубинемия во время терапии аспарагиназой обычно не представляют угрозы для жизни и часто

купируются через несколько недель после прекращения терапии. Только развитие гепатотоксичности IV степени может послужить причиной полной отмены препарата [21].

Одно из наиболее грозных (нередко фатальных) осложнений – острый панкреатит, частота которого при использовании L-аспарагиназы составляет 2,5–16 % [22]. Под панкреатитом понимают воспаление в поджелудочной железе, вызванное преждевременной активацией панкреатических проферментов и зимогенов в ацинарных клетках. Активированные зимогены, в частности протеаза трипсина, вызывают повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы и высвобождение каскада цитокинов [23].

Точный патогенез панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, неизвестен. Исторически считалось, что токсичность связана с системным истощением аспарагина и последующим снижением синтеза белка, особенно в органах с высокой белоксинтетической функцией, таких как печень и поджелудочная железа [23]. Согласно современным представлениям о патогенезе панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, воздействие препарата вызывает повышение уровня ионов кальция в ацинарных клетках поджелудочной железы за счет высвобождения внутриклеточных запасов ионов кальция и увеличения их поступления из межклеточного пространства. Повышенный уровень кальция запускает преждевременное расщепление трипсиногена до протеолитического трипсина и вызывает аутолиз. Данное осложнение развивается лишь у части пациентов, получающих терапию L-аспарагиназой, что означает наличие возможных факторов риска и предрасположенности [24].

Возможным модифицируемым фактором риска панкреатита является гипертриглицеридемия, нередко возникающая у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию глюкокортикостероидами. При данном метаболическом состоянии гидролиз избытка триглицеридов может происходить в поджелудочной железе под действием панкреатического фермента липазы, а высвобождение при этом жирных кислот способствует активации трипсиногена и аутолизу ацинарных клеток [25].

При анализе роли ряда генетических полиморфизмов организма больного в развитии панкреатита показано, что полиморфизмы генов *CFTR*, *CTRC*, *PRSS1* и *PRSS2* ассоциированы с повышенным риском развития панкреатита [26]. В ретроспективном исследовании А.С. Grimes и соавт. представлены возможные генетические факторы, которые могли обусловить развитие панкреатита у пациентов с ОЛЛ [27]. В 15 генах обнаружены несинонимичные полиморфизмы и делеции сдвига рамки считывания. Большинство детей, у которых развился панкреатит на фоне терапии L-аспарагиназой, имели полиморфные варианты генов *ABAT*, *ASNS* и *CFTR*. Примечательно, что пациенты с данным осложнением имели гораздо больше вариантов *CFTR* (71,4 %) по сравнению с контрольной

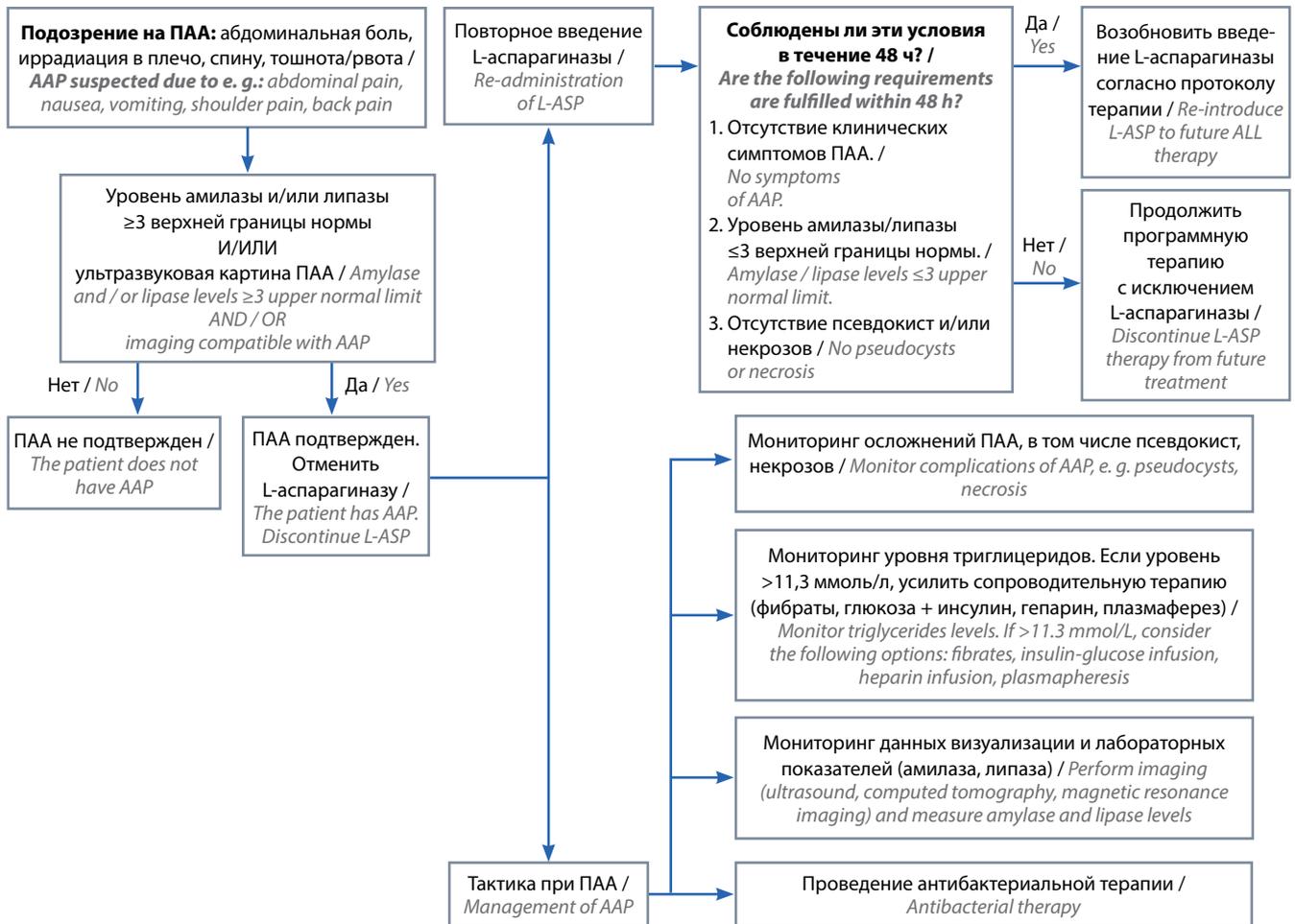


Рис. 4. Диагностика и клиническая тактика при остром панкреатите, ассоциированном с L-аспарагиназой (ПАА) [28]  
Fig. 4. Diagnostic and treatment of L-asparaginase (L-ASP) associated acute pancreatitis (AAP) [28]

группой (39,1 %), среди них наиболее часто встречался вариант V470M.

В детской онкологии-гематологии нет принятых критериев острого панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, тем не менее считается, что при наличии 2 из 3 критериев такой диагноз не вызывает сомнений: клиническая картина, гиперамилаземия или гиперлипаземия >3 значений верхней границы нормы и признаки течения острого панкреатита по данным инструментальных методов визуализации [29] (рис. 4).

Основными клиническими проявлениями острого панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, являются тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, иногда опоясывающего характера, с иррадиацией в спину и плечи, субфебрилитет, плевральный выпот. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня амилазы и/или липазы. Основные методы инструментальной диагностики при остром панкреатите – ультразвуковое исследование и компьютерная томография; лечения – адекватная инфузионная терапия, антибактериальные препараты, введение синтетического аналога соматостатина октреотида [23, 28, 30].

Повторное применение L-аспарагиназы после перенесенного панкреатита возможно, однако связано с увеличенным риском повторного развития данного осложнения до 40–50 % и потенциальным увеличением степени тяжести и усугублением отдаленных последствий, таких как экзокринная и эндокринная дисфункция поджелудочной железы, хронический панкреатит. Однако данные о возобновлении введения L-аспарагиназы в рамках программы терапии при такой клинической ситуации ограничены [24, 26].

Важно отметить, что ни один вид токсичности аспарагиназы в условиях своевременной и современной сопроводительной терапии не оказал существенного влияния на показатели общей или бессобытийной выживаемости при ОЛЛ [15].

### Заключение

Таким образом, использование высокоэффективных и менее токсичных препаратов L-аспарагиназы – основное условие при терапии ОЛЛ. Следует помнить, что гиперчувствительность, панкреатиты, тромбозы, гепатотоксичность – одни из наиболее распространенных токсических эффектов, которые наблюдаются

у пациентов, получающих программную полихимиотерапию по поводу ОЛЛ. Своевременная диагностика данных осложнений и их коррекция позволят улуч-

шить результаты лечения ОЛЛ, а выбор ПЕГ-форм L-аспарагиназы — снизить вероятность развития токсических эффектов.

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

1. Казанцев А.П., Керимов П., Коломейцева А.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с. Kazantsev A.P., Kerimov P., Kolomeytseva A.A. Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases. 4th edn, expanded and supplemented. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.).
2. ONCASPAR (pegaspargase). Highlights of prescribing information. Available at: [https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar\\_files/prescribing\\_information.pdf](https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar_files/prescribing_information.pdf)
3. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
4. Schmiegelow K., Rank C.U., Stock W. et al. SOHO state of the art updates and next questions: management of asparaginase toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.009
5. Lynggaard L.S., Rank C.U., Als-Nielsen B. et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;5(5):CD014570. DOI: 10.1002/14651858.CD014570.pub2
6. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97(5):1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211
7. Lynggaard L.S., Rank C.U., Hansen S.N. et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study. *Blood Adv* 2022;6(1):138–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005631
8. Ko R.H., Jones T.L., Radvinsky D. et al. Allergic reactions and anti-asparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Cancer* 2015;121(23):4205–11. DOI: 10.1002/cncr.29641
9. Tong W.H., Pieters R., Tissing W.J. et al. Desensitization protocol should not be used in acute lymphoblastic leukemia patients with silent inactivation of PEG-asparaginase. *Haematologica* 2014;99(7):e102–4. DOI: 10.3324/haematol.2013.099663
10. Abbott L.S., Zakova M., Shaikh F. et al. Allergic reactions associated with intravenous versus intramuscular pegaspargase: a retrospective chart review. *Pediatr Drugs* 2015;17(4):315–21. DOI: 10.1007/s40272-015-0129-1
11. Albertsen B.K., Grell K., Abrahamsson J. et al. Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1638–46. DOI: 10.1200/JCO.2018.01877
12. Boissel N., Sender L.S. Best practices in adolescent and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a focus on asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015;4(3):118–28. DOI: 10.1089/jayao.2015.0014
13. Barroso A., Estevinho F., Hespagnol V. et al. Management of infusion-related reactions in cancer therapy: strategies and challenges. *ESMO Open* 2024;9(3):102922. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102922
14. Vogel W.H. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2014;14(2):E10–21. DOI: 10.1188/10.CJON.E10-E21
15. Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., Miron I.C. L-asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* 2021;10(19):4419. DOI: 10.3390/jcm10194419
16. Silva W.F.D., Massaut I.H.B., Bendlin R.M. et al. Toxicity profile of PEG-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in Brazil: a multicenter cross-sectional study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(8):e523–8. DOI: 10.1016/j.clml.2020.04.001
17. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):621–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02383.x
18. Mathew P. Risk of thrombosis in pediatric ALL patients — is there a problem? *Vnitr Lek* 2006;52 Suppl 1:132–3.
19. Riley D.O., Schlefman J.M., Vitzthum Von Eckstaedt V.H.C. et al. Pegaspargase in practice: minimizing toxicity, maximizing benefit. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(3):314–24. DOI: 10.1007/s11899-021-00638-0
20. Dharia P., Swartz M.D., Bernhardt M.B. et al. Clinical and demographic factors contributing to asparaginase-associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2022;63(12):2948–54. DOI: 10.1080/10428194.2022.2102621
21. Thu Huynh V., Bergeron S. Asparaginase toxicities: identification and management in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(5):E248–59. DOI: 10.1188/17.CJON.E248-E259
22. Zahra K., Cherif W., Fathallah N. et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia using L-asparaginase: a review of the literature. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.110034
23. M'harzi S., Elouali A., Lahrache K. et al. Acute pancreatitis following L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Rep* 2022;18:100357. DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100357
24. Skipper M.T., Albertsen B.K., Schmiegelow K., Andrés-Jensen L. Long-term effects of asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2023:e30528. DOI: 10.1002/pbc.30528
25. Voronina S., Chvanov M., De Faveri F. et al. Autophagy, acute pancreatitis and the metamorphoses of a trypsinogen-activating organelle. *Cells* 2022;11(16):2514. DOI: 10.3390/cells11162514
26. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Patel C.J. et al. Trypsin-encoding *PRSSI-PRSS2* variations influence the risk of asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia: a Ponte di Legno toxicity working group report. *Haematologica* 2019;104(3):556–63. DOI: 10.3324/haematol.2018.199356
27. Grimes A.C., Chen Y., Bansal H. et al. Genetic markers for treatment-related pancreatitis in a cohort of Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* 2021;29(2):725–31. DOI: 10.1007/s00520-020-05530-w
28. Raja R.A., Schmiegelow K., Frandsen T.L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159(1):18–27. DOI: 10.1111/bjh.12016
29. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Baruchel A. et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1238–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2
30. Aydin Köker S., Oymak Y., Demirağ B. et al. Successful management of l-asparaginase-associated pancreatitis with octreotide and pegylated asparaginase in 2 patients with acute lymphoblastic leukemia: is there a different rare warning sign of hypoglycemia for l-asparaginase-associated pancreatitis? *Clin Ther* 2020;42(4):e82–6. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.02.015

**Вклад авторов**

М.А. Шервашидзе, Д.С. Смирнова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста и окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

Н.А. Батманова: научное редактирование, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

M.A. Shervashidze, D.S. Smirnova: design development, review of publications on the article topic, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing, final article approval;

T.T. Valiev: concept and design development, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing, final article approval;

N.A. Batmanova: scientific editing, final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Д.С. Смирнова / D.S. Smirnova: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

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

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

**Конфликт интересов**

Т.Т. Валиев: лекторские гонорары АО «Сервье».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests**

T.T. Valiev: lecturer fees from JSC Servier.

Other authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 3 от 30.08.2019.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 3 dated 30.08.2019.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

# Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы

Д.Д. Иванова<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1-3</sup>, М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, Е.Н. Мисюрин<sup>1,2</sup>, Д.С. Поляков<sup>1</sup>, Н.А. Савосина<sup>1</sup>, М.М. Берегов<sup>4</sup>, М.А. Донской<sup>5</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Т.С. Кравчук<sup>1,2</sup>, Е.И. Желнова<sup>1,2</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, А.Х. Мнойан<sup>1</sup>, И.М. Гращенко<sup>1</sup>, Н.А. Шевченко<sup>1</sup>, А.А. Винокуров<sup>6</sup>, И.В. Самсонова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

<sup>5</sup>ООО «Московский международный онкологический центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контакты:** Диана Давидовна Иванова [doc.ivanovadd@gmail.com](mailto:doc.ivanovadd@gmail.com)

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) – лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием клеток Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга и опухолевого микроокружения. В настоящее время микроокружению при КЛХ уделяется большое внимание. Детальное понимание взаимодействия опухоли и ее микроокружения открывает перспективы в диагностике и лечении КЛХ. За счет инновационных иммунотерапевтических агентов, таких как ниволумаб, представляются возможными контроль и активация иммунного ответа. Несмотря на высокую эффективность стандартных протоколов у молодых пациентов, интенсификация терапии ассоциирована с органотоксичностью, развитием вторичных злокачественных новообразований. При этом в группе пожилых пациентов результаты общепринятых протоколов противоопухолевого лечения следует признать неоптимальными. В последнее десятилетие значительно улучшились результаты лечения рефрактерных форм КЛХ за счет применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

Приоритетной задачей в современной клинической гематологии является усовершенствование стратегий терапии КЛХ не только у пожилых, но и у молодых пациентов за счет сохранения баланса между высокой эффективностью и низкой токсичностью. При этом включение ниволумаба в терапию 1-й линии не только патогенетически обоснованно и эффективно, но и безопасно.

В статье представлены данные клинических наблюдений успешного применения ниволумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с впервые диагностированной КЛХ.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1

**Для цитирования:** Иванова Д.Д., Барях Е.А., Мингалимов М.А. и др. Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):52–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

## Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review

D.D. Ivanova<sup>1,2</sup>, E.A. Baryakh<sup>1-3</sup>, M.A. Mingalimov<sup>1,2</sup>, E.N. Misyurina<sup>1,2</sup>, D.S. Polyakov<sup>1</sup>, N.A. Savosina<sup>1</sup>, M.M. Beregov<sup>4</sup>, M.A. Donskoy<sup>5</sup>, A.B. Makeshova<sup>1,2</sup>, T.N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, O.L. Kochneva<sup>1</sup>, T.S. Kravchuk<sup>1,2</sup>, E.I. Zhelnova<sup>1,2</sup>, K.V. Yatskov<sup>1</sup>, A.Kh. Mnoyan<sup>1</sup>, I.M. Grashchenko<sup>1</sup>, N.A. Shevchenko<sup>1</sup>, A.A. Vinokurov<sup>6</sup>, I.V. Samsonova<sup>1</sup>, M.A. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Clinical Hospital No. 52; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia;

<sup>4</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>5</sup>Moscow International Oncology Center; Build. 4, 26 Durova St., Moscow 129090 Russia;

<sup>6</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Diana Davidovna Ivanova doc.ivanovadd@gmail.com

Classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is a lymphoproliferative disease characterized by the presence of Hodgkin and Berezovsky–Reed–Sternberg cells and a tumor microenvironment. Currently, much attention is paid to the microenvironment in cHL. A detailed understanding of the interaction between the tumor and its microenvironment opens up prospects for the cHL diagnosis and treatment. Innovative immunotherapeutic agents such as nivolumab make it possible to control and activate the immune response. Despite the high efficiency of standard protocols in young patients, therapy intensification is associated with organ toxicity and the development of secondary malignant neoplasms. At the same time, in elderly patients, the results of generally accepted antitumor treatment protocols should be considered suboptimal. In the last decade, the treatment of refractory cHL has improved significantly due to the use of immune checkpoint inhibitors.

Taking into account the above, the priority issue in modern clinical hematology is to improve cHL treatment strategies not only in elderly but also in young patients by maintaining a balance between high efficacy and low toxicity. Moreover, the inclusion of nivolumab in first-line therapy is not only pathogenetically justified and effective, but also safe.

The article presents data from clinical observations of the successful nivolumab use in combination with chemotherapy in patients with newly diagnosed cHL.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, nivolumab, PD-1

**For citation:** Ivanova D.D., Baryakh E.A., Mingalimov M.A. et al. Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(4):52–72. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

## Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) диагностируется у пациентов >60 лет в 20–25 % случаев, тогда как у молодых больных медиана возраста верификации диагноза приходится на 25 лет [1, 2]. Несмотря на высокую эффективность терапии молодых пациентов с кЛХ, острой проблемой остается развитие ранних и поздних осложнений при использовании интенсивных протоколов, в частности вторичного миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, бесплодия, кардио- и пульмотоксичности [3]. Согласно данным клинических исследований, у пожилых больных результаты лечения целесообразно охарактеризовать как неутешительные: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 65 % против 90 % у молодых пациентов [4]. Применяемые схемы противоопухолевой терапии для пожилых больных кЛХ представляются недостаточно эффективными, а наблюдаемые осложнения на фоне тяжелой сопутствующей патологии, неудовлетворительная переносимость протоколов, редукция доз и увеличение интервалов между курсами приводят к низкому терапевтическому потенциалу [5–7]. Кроме того, высокая токсичность при проведении общепринятых программ лечения требует индивидуального подхода [8].

Одной из возможных стратегий улучшения эффективности терапии при минимизации токсичности,

применяемой вне зависимости от возраста, служит использование протокола N-AVD в 1-й линии лечения кЛХ. Данный подход обоснован в исследовании III фазы SWOG S1826, где продемонстрирована высокая эффективность протокола N-AVD в сравнении с BV-AVD при относительно низкой токсичности [9].

В данных клинических наблюдениях описаны случаи терапии пациентов с кЛХ в 1-й линии с использованием схемы N-AVD (ниволумаб 3 мг/кг массы тела, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup>, винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней, 6 циклов) в рамках реальной клинической практики.

## Клиническое наблюдение 1

**Пациентка**, 70 лет, в ноябре 2023 г. отметила увеличение пахового лимфатического узла справа, появление профузной ночной потливости, снижение массы тела за 3 мес на 10 кг, фебрильную лихорадку. При обследовании, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 13.11.2023, выявлены генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия (вертикальный размер селезенки — 17 см; лимфатические узлы ворот печени — 17 × 15,2 мм; множественные внутрибрюшные и забрюшинные — 32 × 24 мм, паховые с 2 сторон — 16 × 8 мм). Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 20.11.2023 выполнена эксцизионная биопсия правого пахового лимфатического узла. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла — картина слабой лимфоидной гиперплазии с очаговым гистиоцитозом синусов. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании — CD79a<sup>+</sup>-В-лимфоциты формируют лимфоидные фолликулы, большинство из которых с реактивными центрами; В-клетки CD10<sup>+</sup>, BCL6<sup>+</sup>, BCL2. Имеет место выраженная гиперплазия CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Картина лимфоидной гиперплазии. По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга наблюдаются отдельные рассеянные лимфоциты и плазмциты. При ИГХ-исследовании — CD20<sup>+</sup>-В-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоциты. Таким образом, в костном мозге выявлена реактивная лимфоидная пролиферация.

С учетом нарастания В-симптомов, болей в левом подреберье 13.12.2023 выполнена повторная КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза с внутривенным контрастированием: выявлены прогрессирующее увеличение селезенки (вертикальный размер — 23 см, ранее — 17 см), внутригрудные лимфатические узлы (множественные внутригрудные лимфатические узлы — до 17 мм, в левой плевральной полости плотная жидкость толщиной слоя 27 мм, внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы прежних размеров) (рис. 1).

В связи с высоким риском спонтанного разрыва селезенки 20.12.2023 выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия. По данным гистологического исследования биоптата селезенки от 26.12.2023, на фоне сохраненного рисунка строения с наличием лимфоидных фолликулов с реактивными центрами и без них выявляются разрастания ткани полиморфноклеточного состава с наличием



Рис. 1. Данные инициальной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием (клиническое наблюдение 1)

Fig. 1. Initial computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast (clinical case 1)

ем крупных одно- и многоядерных клеток Березовско-го—Рид—Штернберга. По данным ИГХ-исследования от 17.01.2024, крупные одно- и многоядерные клетки CD15- и CD30-положительны. Лимфоидные фолликулы преимущественно сформированы CD20-положительными В-лимфоидными клетками, в межфолликулярной зоне преобладают CD5-положительные Т-лимфоциты. Картина лимфомы Ходжкина, вариант лимфоидного преобладания.

В рамках инициального стадирования 20.01.2024 выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: шейные лимфатические узлы — 21 × 10 мм,  $SUV_{max}$  (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) 6,54; внутригрудные — 17 × 13 мм,  $SUV_{max}$  = 3,41; забрюшинные и внутрибрюшные — 19 × 11 мм,  $SUV_{max}$  = 2,32; в ложе удаленной селезенки отмечается инфильтрат уплотнения метаболическими размерами 54 × 24 мм,  $SUV_{max}$  = 6,47; в области спленоренальной связки отмечаются гиперметаболические депозиты размерами до 20 × 15 мм,  $SUV_{max}$  = 8,05 и поражение костного мозга ( $SUV_{max}$  = 4,16) (рис. 2).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ с лимфоидным преобладанием, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano), с поражением лимфатических узлов ворот печени, правых окологлобальных, внутригрудных, чревных, межаорткавальных, паракавальных, парааортальных, подвздошных справа, с вовлечением селезенки и костного мозга (?); международный прогностический индекс (МПИ) — 4 балла, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) — 4 балла, CCI (индекс коморбидности Charlson) — 5 баллов.

Пациентка направлена к гематологу для проведения противоопухолевого лечения. Однако за медицинской помощью больная не обратилась в связи со стремительным ухудшением состояния в течение недели (с 30 декабря 2023 г.) в виде нарастания слабости, появления головокружения, одышки при физической нагрузке, заторможенности и быстрой истощаемости при минимальной нагрузке.

В тяжелом состоянии 10.01.2024 больная экстренно госпитализирована в хирургическое отделение Городской клинической больницы (ГКБ) им. В.В. Вересаева. При поступлении зарегистрирована гипотензия: артериальное давление (АД) 80/50 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин; частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в минуту; SpO<sub>2</sub> 94 % при инсуффляции увлажненным кислородом через лицевую маску потоком 3 л/мин; нарушение сознания до сопора. В связи с развившимся поддиафрагмальным абсцессом после спленэктомии 10.01.2024 выполнено дренирование. С учетом развития дыхательной недостаточности на фоне левостороннего гидроторакса 15.01.2024 выполнен торакоцентез. В стабильном состоянии 16.01.2024 пациентка выписана под амбулаторное наблюдение гематолога

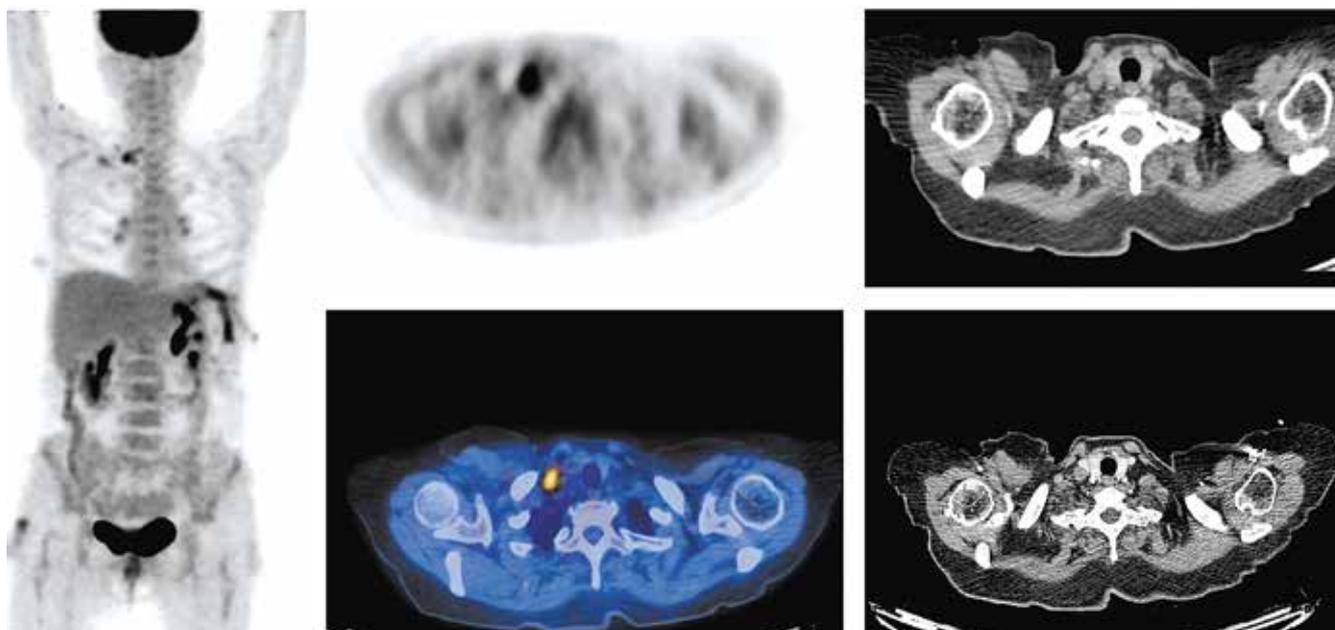


Рис. 2. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 2. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 1)

и хирурга с имеющимися 2 дренажами в области левой реберной дуги.

Больная 22.01.2024 госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52 в тяжелом состоянии (статус по ECOG 4 балла), обусловленном распространенным опухолевым процессом, левосторонним гидротораксом, белково-синтетической недостаточностью, болевым синдромом в области установленных дренажей, выраженными когнитивными нарушениями, развившимися на фоне нарастающего интоксикационного синдрома. При объективном осмотре: сознание спутанное; кожные покровы умеренно бледные; АД 135/85 мм рт. ст.; ЧСС 89 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 95 %; ЧДД 20 в минуту. Пальпируются шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами 20 × 10 мм. Температура тела 39 °С. Диурез без особенностей. В области левого подреберья визуализируются 2 дренажа: в ложе удаленной селезенки (мутное отделяемое, объем 50 мл) и в левой плевральной полости (прозрачное отделяемое, объем 150 мл).

В гемограмме обращают на себя внимание анемия III степени (уровень гемоглобина 77 г/л), лимфопения III степени (0,4 тыс/мкл), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (416 Ед/л), гипоальбуминемия (22 г/л), гипопротееинемия (40 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (123,9 мг/л). Для поиска очага инфекции 22.01.2024 выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по результатам которой выявлено жидкостное скопление в левом подреберье размерами до 32 × 64 × 52 мм, в левой плевральной полости определяется жидкость неравномерно повышенной плотности толщиной

27 мм, осумкована, с пузырьком газа в структуре, листки плевры слева утолщены до 1,2–1,5 см.

В связи с имеющимися очагами инфекции (поддиафрагмальный абсцесс слева, по данным микробиологического исследования отделяемого дренажа брюшной полости от 22.01.2024 роста нет, отделяемое из плевральной полости — рост *Proteus mirabilis* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл), фебрильной лихорадкой, стационарным лечением в >2 медицинских учреждениях с 22.01.2024 у больной начата антибактериальная терапия: цефепим/сульбактам 1 + 1 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. С учетом сохранения фебрильной лихорадки 26.01.2024 проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен цефепим/сульбактам, назначен биапенем 600 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом. По результатам цитологического исследования плевральной жидкости от 22.01.2024 выявлено большое количество лимфоидных клеток. По данным вирусологического исследования крови у больной верифицирована цитомегаловирусная инфекция, в связи с чем 24.01.2024 начата противовирусная терапия — ганцикловир 250 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, с 31.01.2024 — валганцикловир 450 мг 2 раза в сутки внутрь.

С учетом распространенного опухолевого процесса, несмотря на наблюдаемые инфекционные осложнения и тяжелый общесоматический статус (4 балла по шкале ECOG), пациентке по витальным показаниям проведена циторедуктивная терапия, предфаза (циклофосфамид 1000 мг в 1-й день (23.01.2024); дексаметазон 20 мг в 1–3-й дни (23.01.2024–25.01.2024)).

С учетом высокого риска развития иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении ингибиторов иммунных контрольных точек перед инициацией терапии проводился лабораторный мониторинг общего

и биохимического анализов крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, ЛДГ, моче́вая кислота), гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, тиреотропный гормон), а в дальнейшем перед каждым введением ниволумаба и при выявлении лабораторных отклонений повторно выполнялись инструментальные исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, органов брюшной полости, эхокардиография).

В качестве инициальной терапии выбран протокол N-AVD (одобрен локальным этическим комитетом №4/25 от 31.01.2024, получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 09.02.2024 по 23.02.2024.

Оценка нежелательных иммуноопосредованных явлений и токсических эффектов химиотерапии проводилась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (CTCAE v.5.0).

С учетом полного регресса левостороннего гидроторакса после 1-го введения N-AVD 10.02.2024 дренаж удален. В связи с отсутствием отделяемого из области поддиафрагмального абсцесса и санацией очага инфекции под ультразвуковым контролем 28.02.2024 (УЗИ органов брюшной полости от 27.02.2024 – скоплений жидкости в брюшной полости и в левом поддиафрагмальном пространстве не обнаружено) дренаж удален на 5-е сутки перерыва после 1-го цикла иммунохимиотерапии (ИХТ).

Кроме того, во время проведения 1-го цикла N-AVD у пациентки отмечалась существенная положительная динамика в виде регресса шейной лимфаденопатии, санации очагов инфекции, купирования болевого синдрома, восстановления когнитивных функций и улучшения общесоматического статуса (1 балл по шкале ECOG). По мере регресса интоксикационного синдрома отмечалось восстановление уровня сознания до ясного и когнитивных функций до исходного.

Во время проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,5 тыс/мкл, 3-е сутки 1-го цикла, продолжительность 2 дня), анемия III степени (надир 77 г/л в течение 2 циклов, восстановление до нормы с 1-го дня 3-го цикла), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении проводилась стимуляция гранулоцитопоза пегилированной формой колониестимулирующего фактора (ПЕГ-КСФ) после каждого цикла. За время проведения противоопухолевого лечения в заместительной гемотрансфузионной терапии пациентка не нуждалась.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов от 04.04.2024 отмечались уменьшение размеров шейных лимфатических узлов до 15 × 7 мм, внутригрудных – до 15 × 7 мм, внутрибрюшных – до 15 × 12 мм, регресс уплотнения вдоль спленоренальной связки. Таким образом, достигнут частичный радиологический ответ (рис. 3).

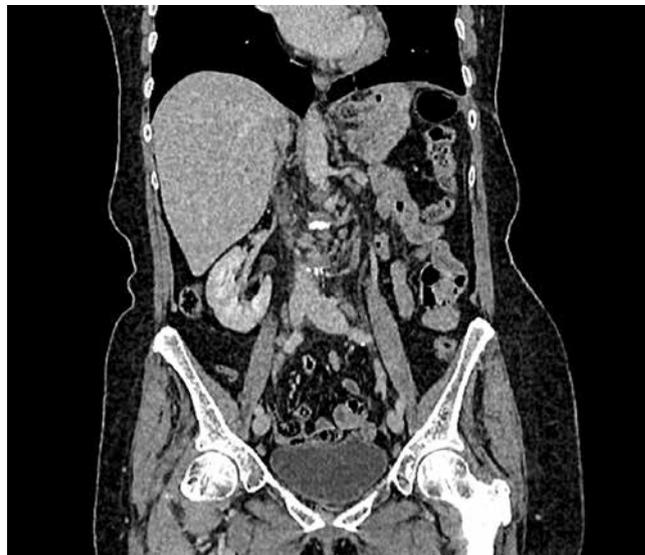


Рис. 3. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 1)

Fig. 3. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 1)

После выполнения 4 циклов ИХТ, по результатам ПЭТ-КТ от 18.06.2024, констатирован частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): уменьшение метаболической активности фтордезоксиглюкозы правых околоключичных, забрюшинных и тазовых лимфатических узлов ( $SUV_{max} = 1,61$ ); в ложе удаленной селезенки ранее определяемый метаболически активный инфильтрат уплотнения достоверно не визуализируется (ранее – до 54 × 24 мм;  $SUV_{max} = 6,47$ ); регресс ранее определяемых гиперметаболических депозитов в области спленоренальной связки (ранее – до 20 × 15 мм;  $SUV_{max} = 8,05$ ); внутригрудные лимфатические узлы размерами до 17 × 11 мм,  $SUV_{max} = 3,29$ ; регресс диффузного повышенного метаболизма фтордезоксиглюкозы костного мозга (рис. 4).

Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений после 4-го цикла зарегистрирован гипотиреоз II степени на основании клинических данных (сонливость), лабораторных данных от 21.05.2024 (уровень тиреотропного гормона – 73,84 мМЕ/мл; Т4 <3,86 пмоль/л; Т3 <1,35 пмоль/л) и УЗИ щитовидной железы от 22.05.2024 (эхо-признаки диффузных изменений щитовидной железы по псевдоузловому типу, усиления кровотока). В связи с этим у пациентки начата заместительная гормональная терапия: левотироксин натрия 50 мкг/сут с 22.05.2024 с последующей эскалацией дозы до 75 мкг/сут.

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 27.08.2024, достигнут полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 5).

### Клиническое наблюдение 2

Пациент С., 78 лет, с осени 2023 г. отметил появление болей в поясничной области, фебрильную лихорадку, снижение массы тела на 22 кг за 2 мес. При обследовании,

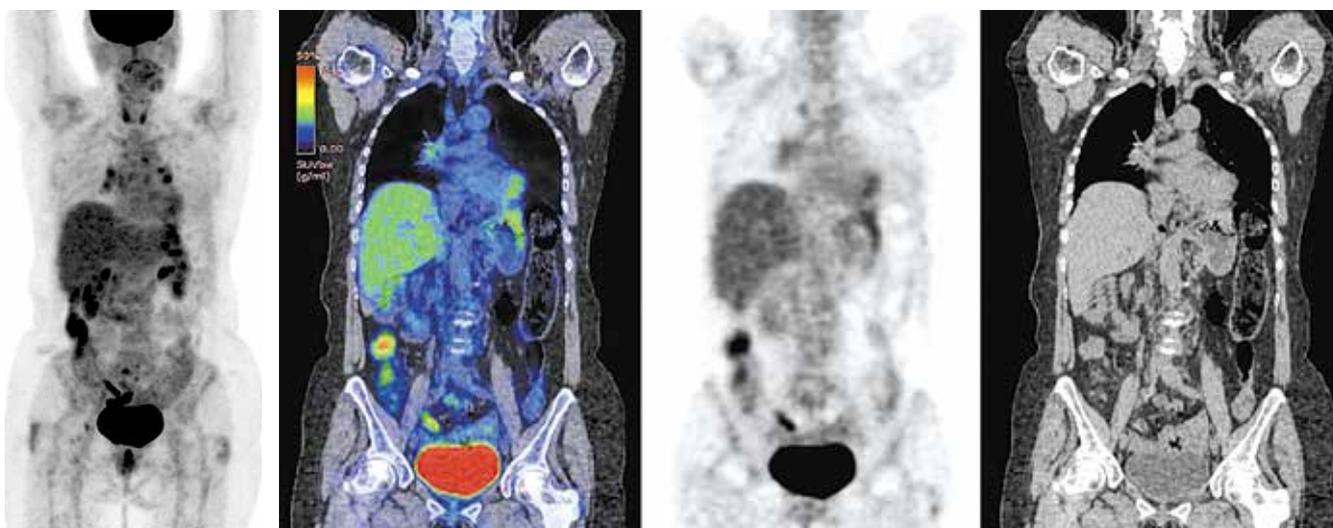


Рис. 4. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 4. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 1)

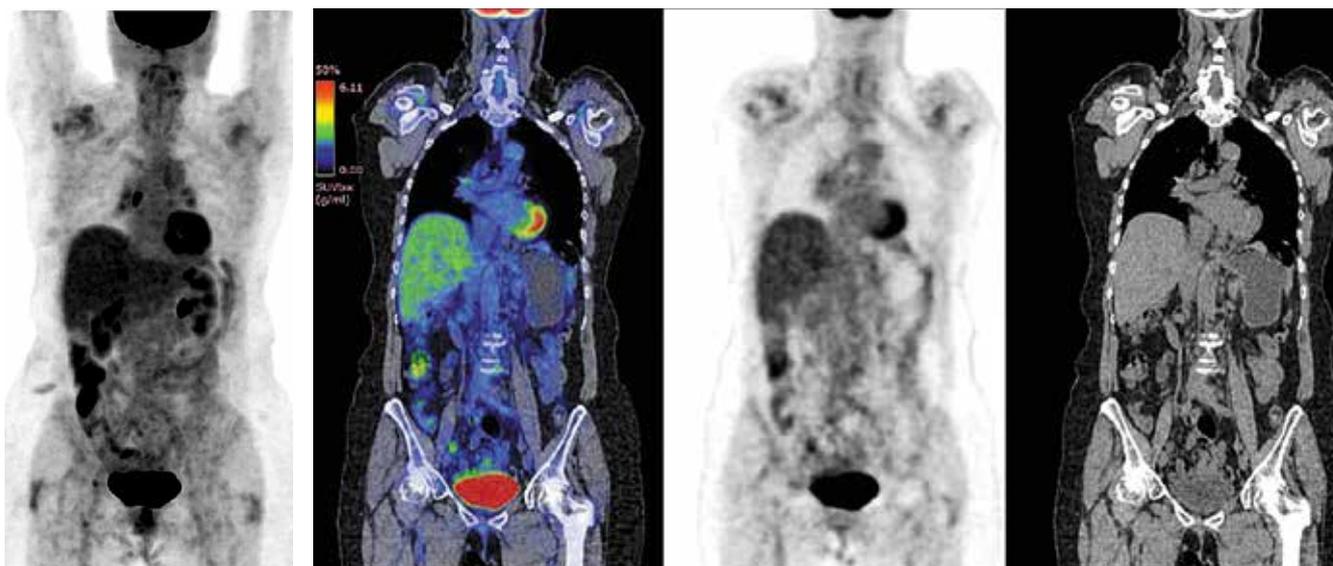


Рис. 5. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 5. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 1)

по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 11.12.2023, выявлена генерализованная лимфаденопатия (паховые лимфатические узлы слева —  $66 \times 40$  мм; запирательный слева —  $65 \times 33$  мм; парааортальный слева —  $42 \times 51$  мм). Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 25.01.2024 выполнена эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла от 31.01.2024 — рисунок строения лимфатического узла стерт, он разделен на крупные нодулы тонкими соединительнотканными септами. В их клеточном составе преобладают лимфоциты, много 1-, 2-, реже, многоядерных крупных клеток с крупными сиреневыми ядрышками, обильной полихроматофильной цитоплазмой, часть этих клеток лежит в лакуне. Есть

митозы крупных клеток. Имеются очень большая примесь эозинофильных гранулоцитов и незначительная примесь плазмоцитов, встречаются отдельные эпителиоидные гистиоциты. При ИГХ-исследовании от 15.02.2024 — крупные клетки экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция), PAX5 (слабая ядерная реакция по сравнению с мелкими лимфоидными В-клетками микроокружения), CD20-положительных элементов не обнаружено. В лимфатическом узле морфологическая картина с учетом проведенного ИГХ-исследования характеризует субстрат кЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 19.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

Больной 19.02.2024 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 в тяжелом

состоянии (4 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом, выраженными когнитивными нарушениями, развившимися на фоне нарастающего интоксикационного синдрома. При объективном осмотре: сознание спутанное; кожные покровы умеренно бледные; АД 110/70 мм рт. ст.; ЧСС 100 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 96 %; ЧДД 18 в минуту. Пальпируются паховые лимфатические узлы с обеих сторон размерами 60 × 40 мм. Температура тела 37,5 °С. Диурез без особенностей.

С учетом тяжести состояния, обусловленного опухолевой интоксикацией, невозможности ожидания ПЭТ-КТ в рамках инициального стадирования 21.02.2024 выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, по результатам которой сохранялась генерализованная лимфаденопатия прежних размеров, однако отмечалась спленомегалия (вертикальный размер — 160 мм, ранее — 118 мм) (рис. 6).

В гемограмме обращает на себя внимание лейкопения III степени (1,2 тыс/мкл) за счет лимфопении IV степени (0,1 тыс/мкл); уровень гемоглобина и тромбоцитов в пределах нормы; по данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (632 Ед/л), гипоальбуминемия (29 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (168 мг/л), прокальцитонин отрицательный.

В связи с высокими показателями системной воспалительной реакции без видимых очагов инфекции (микробиологическое исследование крови, мочи, зева от 19.02.2024 — роста нет; вирусологическое исследование крови на цитомегаловирус, герпес 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна—Барр от 19.02.2024 не обнаружены) и субфебрильной лихорадкой с 19.02.2024 у больного начата антибактериальная терапия — цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В связи с распространенным опухолевым процессом пациенту по витальным показаниям проведена циторедуктивная терапия, предфаза (циклофосфамид 1000 мг в 1-й день (21.02.2024); дексаметазон 20 мг в 1–3-й дни, (21.02.2024–23.02.2024)).

С учетом значимости ПЭТ-КТ при КЛХ в дебюте заболевания 29.02.2024 пациент направлен на ПЭТ-КТ-исследование, по результатам которого выявлена генерализованная лимфаденопатия: шейные лимфатические узлы — 15 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 8,74; внутригрудные — 14 × 9 мм, SUV<sub>max</sub> = 6,08; аортальный слева — 44 × 30 мм, SUV<sub>max</sub> = 16,18; в области печеночно-двенадцатиперстной связки — 27 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 4,75; печень не увеличена (краниокаудальный размер — 128 мм), однородной структуры, SUV<sub>max</sub> = 4,73; тазовые лимфатические узлы — до 65 × 31 мм, SUV<sub>max</sub> = 13,82; левый паховый — 15 × 11 мм, SUV<sub>max</sub> = 3,24; селезенка — 148 × 62 × 149 мм (селезеночный индекс — 1350), SUV<sub>max</sub> = 7,77; в костях скелета: левая лопатка до SUV<sub>max</sub> = 8,54; тело Th8-позвонка — до SUV<sub>max</sub> = 17,38; боковые массы крестца справа до SUV<sub>max</sub> = 13,14 (рис. 7).



Рис. 6. Данные инициальной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 6. Initial computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast (clinical case 2)

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз, тип NS I, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano), с поражением шейных, внутригрудных, абдоминальных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфатических узлов с вовлечением селезенки, костей скелета, 5 баллов по МПИ, 7 баллов по ССИ, 4 балла по шкале ECOG.

На основании полученных данных иницирована противоопухолевая терапия с включением ингибиторов иммунных контрольных точек по программе N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 07.03.2024 по 21.03.2024.

После 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,4 тыс/мкл, продолжительность 3 дня), уровень тромбоцитов и гемоглобина не снижался. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении проводилась стимуляция гранулоцитопоэза ПЕГ-КСФ на всем протяжении лечения.

На фоне проведенного 1 цикла ИХТ (13-е сутки цикла) у пациента отмечена существенная положительная динамика в виде восстановления сознания до ясного (1 балл по шкале ECOG), регресса паховой лимфаденопатии и восстановления когнитивных функций до исходных.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 02.05.2024 достигнут частичный радиологический ответ: отмечалось уменьшение размеров всех ранее увеличенных лимфатических узлов. Уменьшение СПД (сумма поперечных диаметров) контрольных (таргетных) очагов поражения на 70,9 %. Вертикальный размер селезенки — 125 мм (ранее — 160 мм) (рис. 8).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 15.07.2024, достигнут частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): уменьшение метаболической активности шейных лимфатических узлов до 7 × 5 мм, SUV<sub>max</sub> = 1,92 (ранее — 15 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 8,74); внутригрудных многочисленных — до 8 × 3 мм (ранее — 14 × 9 мм), SUV<sub>max</sub> = 6,08; многочисленных внутрибрюшных и забрюшинных — до 24 × 16 мм, SUV<sub>max</sub> = 1,73

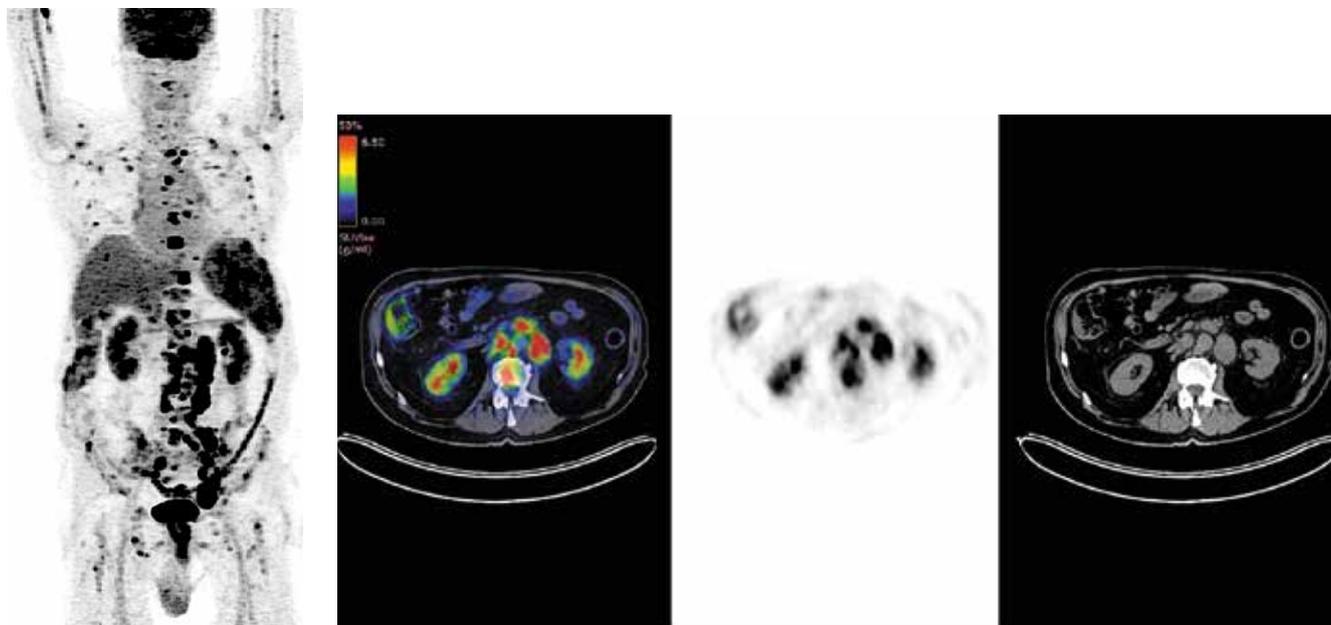


Рис. 7. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 7. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 2)

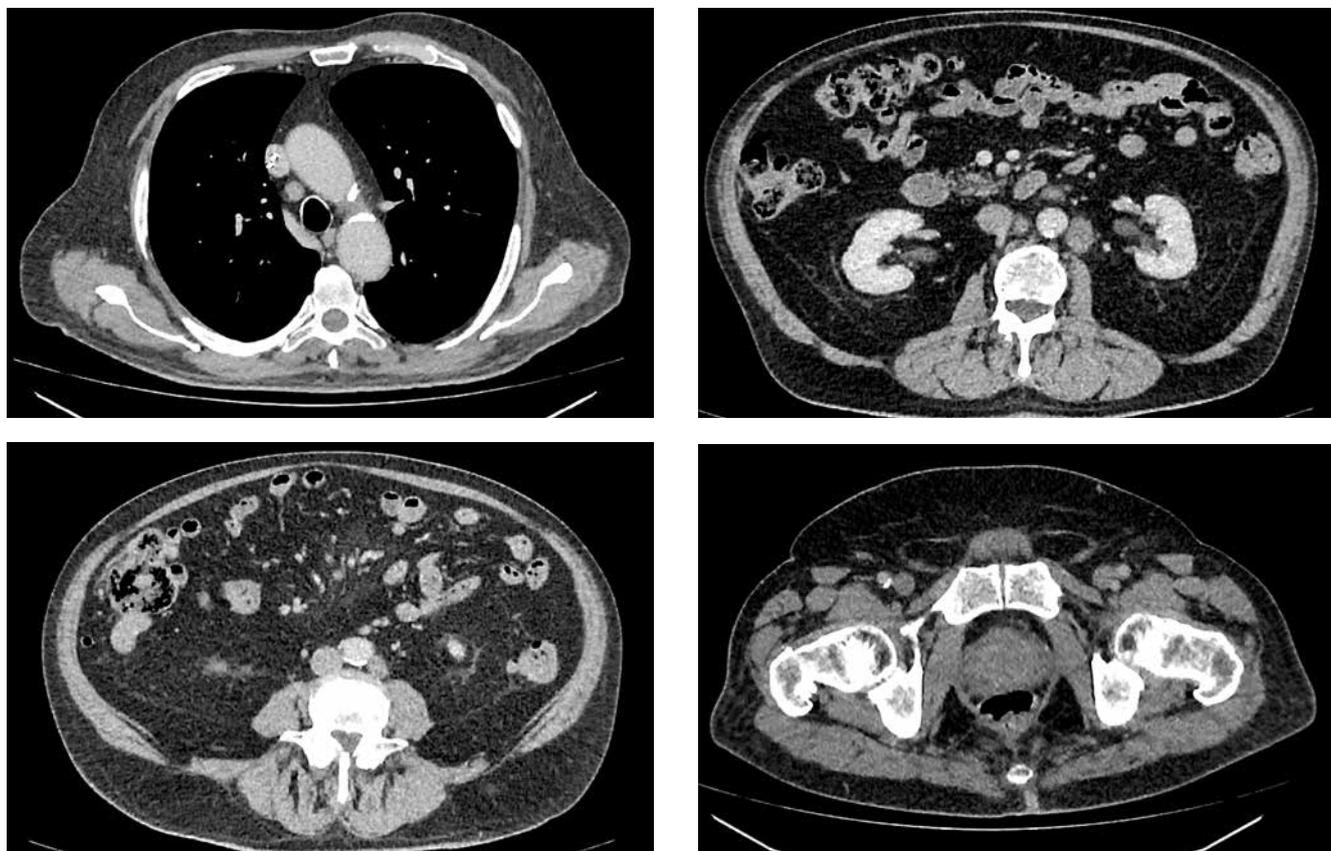


Рис. 8. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 8. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 2)

(ранее  $SUV_{max} = 16,18$ ); в области печеночно-двенадцатиперстной связки – до  $20 \times 6$  мм,  $SUV_{max}$  – до фоновых значений (ранее  $SUV_{max} = 4,75$ ); многочисленных тазовых –

до  $37 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 2,00$  с выраженным снижением (ранее –  $65 \times 31$  мм,  $SUV_{max} = 13,82$ ); левого пахового – до  $12 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 1,54$  (ранее  $SUV_{max} = 3,24$ ).

Отмечалось уменьшение размеров селезенки до  $134 \times 47 \times 127$  мм (ранее –  $148 \times 62 \times 149$  мм); печень не увеличена (краниокаудальный размер – 128 мм),  $SUV_{max} = 3,35$  (ранее  $SUV_{max} = 4,73$ ); в области петель печеночного изгиба ободочной кишки выраженный гиперметаболизм  $SUV_{max} = 7,08$  (ранее – до 9,69). В костях скелета отмечалось исчезновение всех ранее выявленных многочисленных сливающихся между собой очагов выраженного и значительного гиперметаболизма (рис. 9).

Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациента не зарегистрировано. После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 04.09.2024, достигнут полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville) (рис. 10).

### Клиническое наблюдение 3

Пациент Ю., 82 лет, с мая 2023 г. отметил увеличение шейных лимфатических узлов и их болезненность при пальпации. Выполнено УЗИ периферических лимфатических узлов от 11.05.2023, по результатам которого визуализировались множественные гипоехогенные

округлые и овальные образования с ровным четким контуром в подчелюстной и околоушной областях размерами  $10,5 \times 8,3$ ;  $11,3 \times 7$ ;  $12,4 \times 12,3$ ;  $14 \times 11$  мм с усилением васкуляризации. Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 18.07.2024 выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла слева. По данным гистологического исследования шейного лимфатического узла слева от 25.07.2024, наблюдалась картина умеренной реактивной гиперплазии лимфоидной ткани, данных в пользу лимфомы нет. Пациент находился под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства. В ноябре 2023 г. больной отметил ухудшение общего самочувствия, снижение массы тела за месяц на 7 кг, появление ночной потливости и периодическое повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ . Выполнена КТ органов грудной клетки с контрастным усилением 28.11.2023, по данным которой визуализировано увеличение всех групп шейных лимфатических узлов слева (до  $48 \times 30$  мм), околоключичных (до 10–16 мм) и левых подмышечных (до 12 мм).

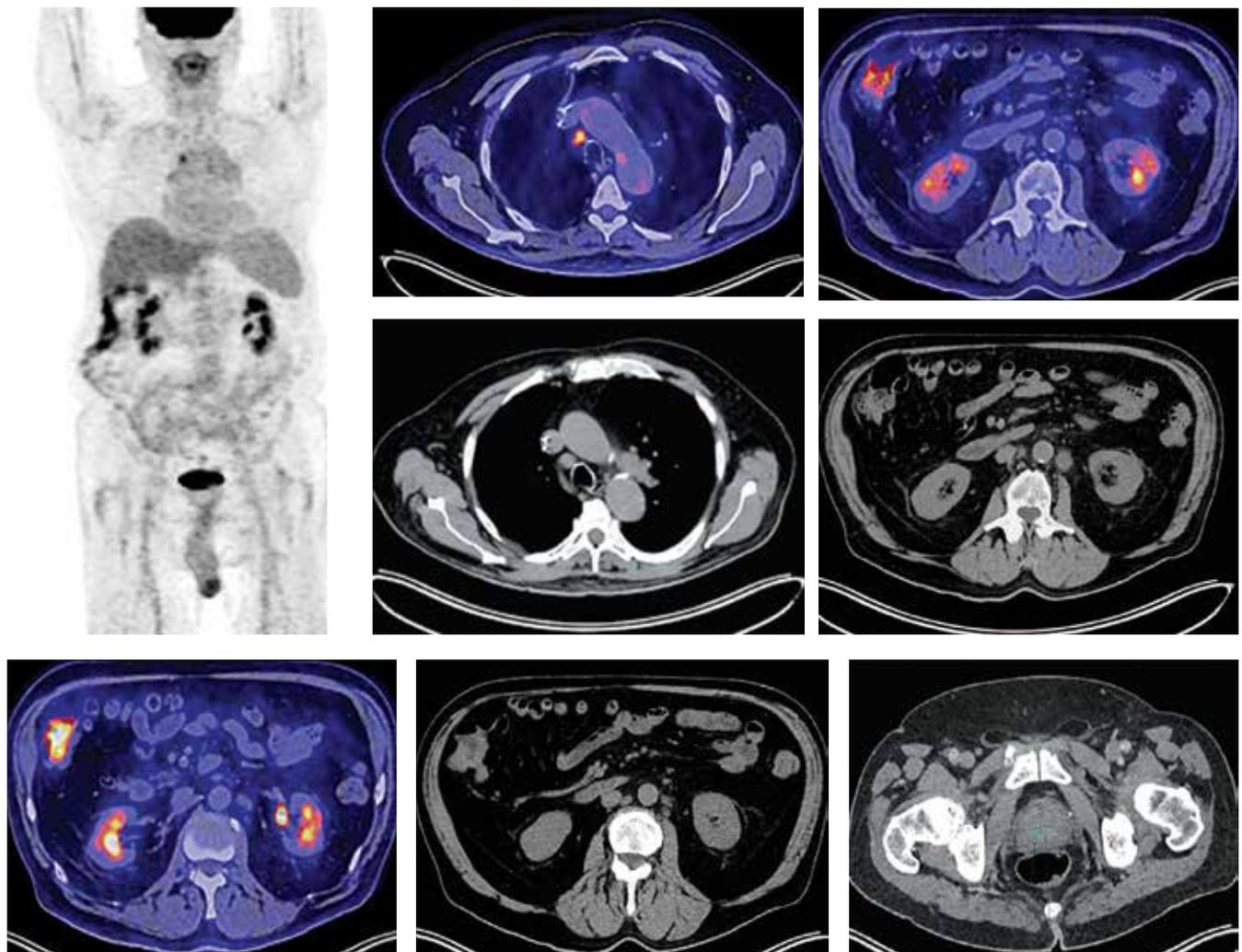


Рис. 9. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 9. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 2)

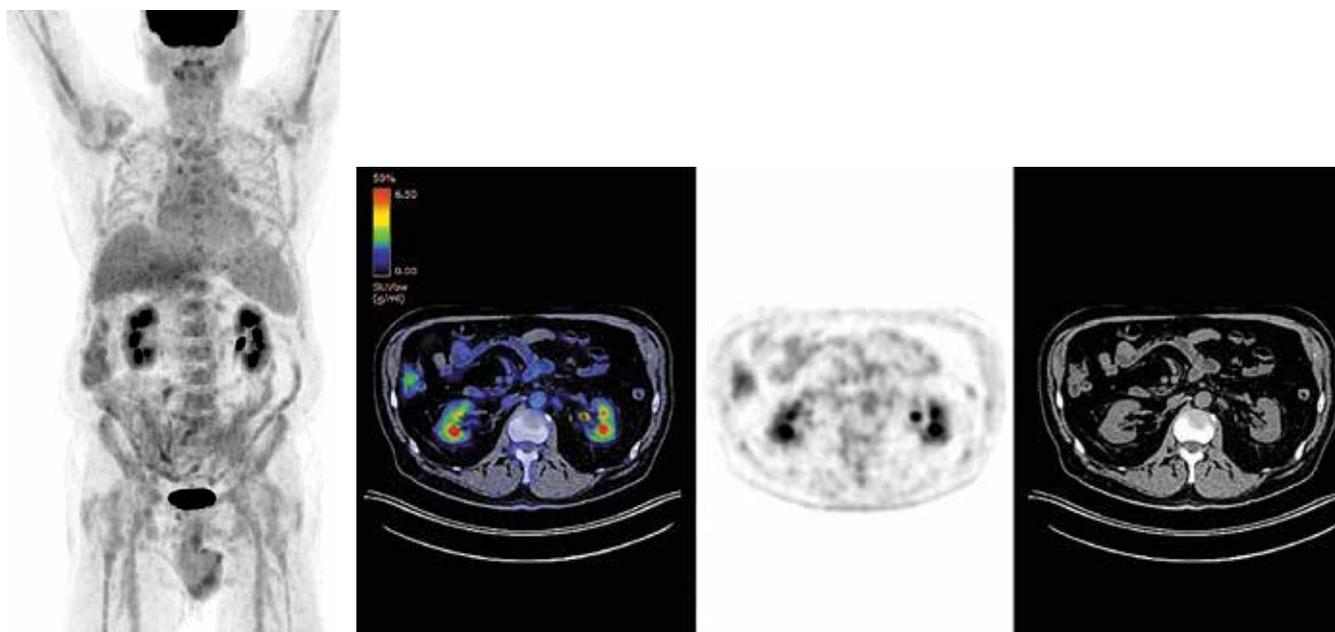


Рис. 10. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 10. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 2)

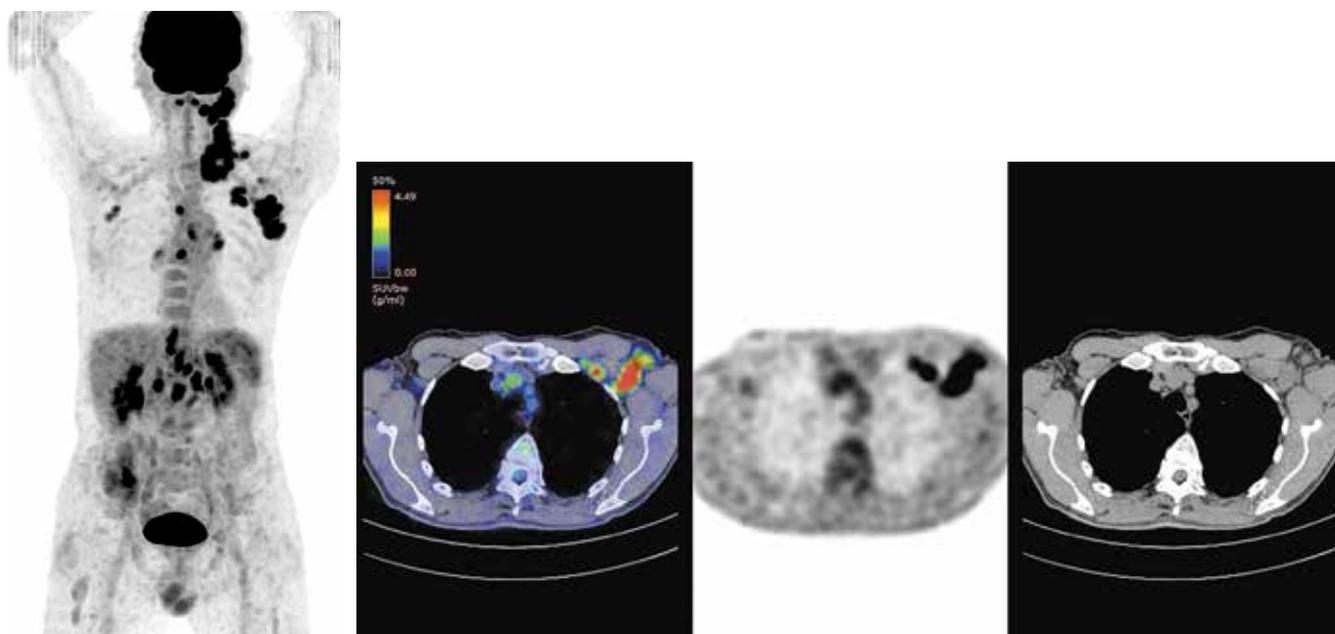


Рис. 11. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 3)  
Fig. 11. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 3)

С учетом отрицательной динамики, по данным КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, и появления В-симптомов 16.12.2023 повторно выполнена эксцизионная биопсия левого шейного лимфатического узла. По данным гистологического исследования левого шейного лимфатического узла от 21.12.2023, рисунок строения лимфатического узла стерт, он разделен на крупные нодулы тонкими соединительнотканными септами. В их клеточном составе преобладают лимфоциты с наличием крупных одно- и многоядерных клеток

Березовского–Рид–Штернберга. При ИГХ-исследовании от 28.12.2023 – клетки опухолевого субстрата экспрессируют CD30, CD15, PAX5, EBV, CD3<sup>-</sup>, CD20<sup>-</sup>. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют КЛХ, нодулярный склероз, тип NS II. В трепанате костного мозга от 09.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

В рамках инициального стадирования 28.01.2024 выполнена ПЭТ-КТ, по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: множественные шейные

лимфатические узлы размерами  $47 \times 23$  мм,  $SUV_{max} = 7,37$ ; множественные подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до  $19 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 10,27$ ; внутригрудные –  $11 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 4,88$ ; внутрибрюшные и забрюшинные – до  $20 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 4,82$  (рис. 11).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ, тип NS II, EBV<sup>+</sup>, с поражением шейных, надключичных, подмышечных лимфатических узлов слева, поднижнечелюстного лимфатического узла слева с инвазией в кивательную мышцу, поднижнечелюстную слюнную железу слева, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, стадия IIIВ по Ann Arbor (модификация Lugano), 4 балла по МПИ, 6 баллов по СС1, 2 балла по шкале ECOG.



Рис. 12. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 3)

Fig. 12. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 3)

Пациент 13.02.2024 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 в состоянии средней степени тяжести (2 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом и наличием В-симптомов. При объективном осмотре: сознание ясное; кожные покровы умеренно бледные; АД 130/80 мм рт. ст.; ЧСС 80 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 98 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпируются шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами  $40 \times 20$  мм. Температура тела  $37,7$  °С. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание анемия II степени тяжести (96 г/л); уровень лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы; по данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (400 Ед/л), гипоальбуминемия (29,4 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (200,6 мг/л), прокальцитонин отрицательный (0,12 нг/мл).

В связи с высоким показателем системной воспалительной реакции и субфебрильной лихорадкой без видимых очагов инфекции 13.02.2024 начата антибактериальная терапия в объеме цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В качестве инициальной терапии выбран протокол N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 14.02.2024 по 28.02.2024.

На фоне проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,4 тыс/мкл, продолжительность 2 дня), уровень тромбоцитов и гемоглобина не снижался. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной

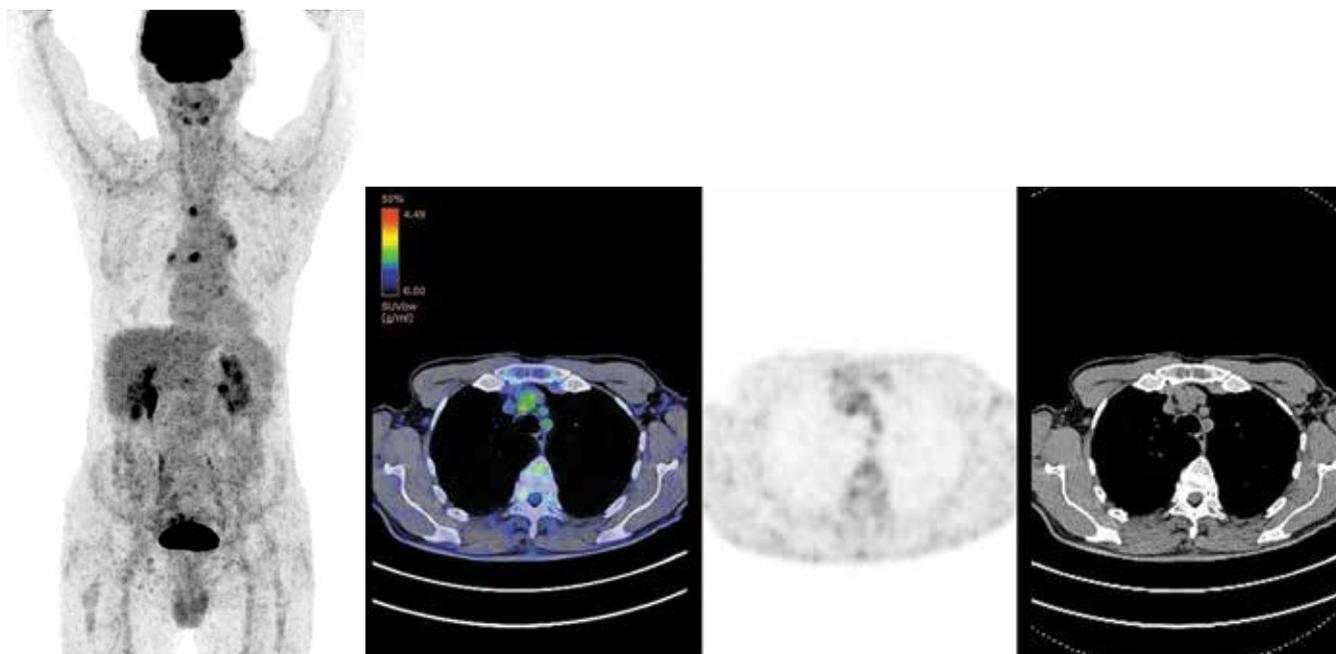


Рис. 13. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 3)

Fig. 13. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 3)

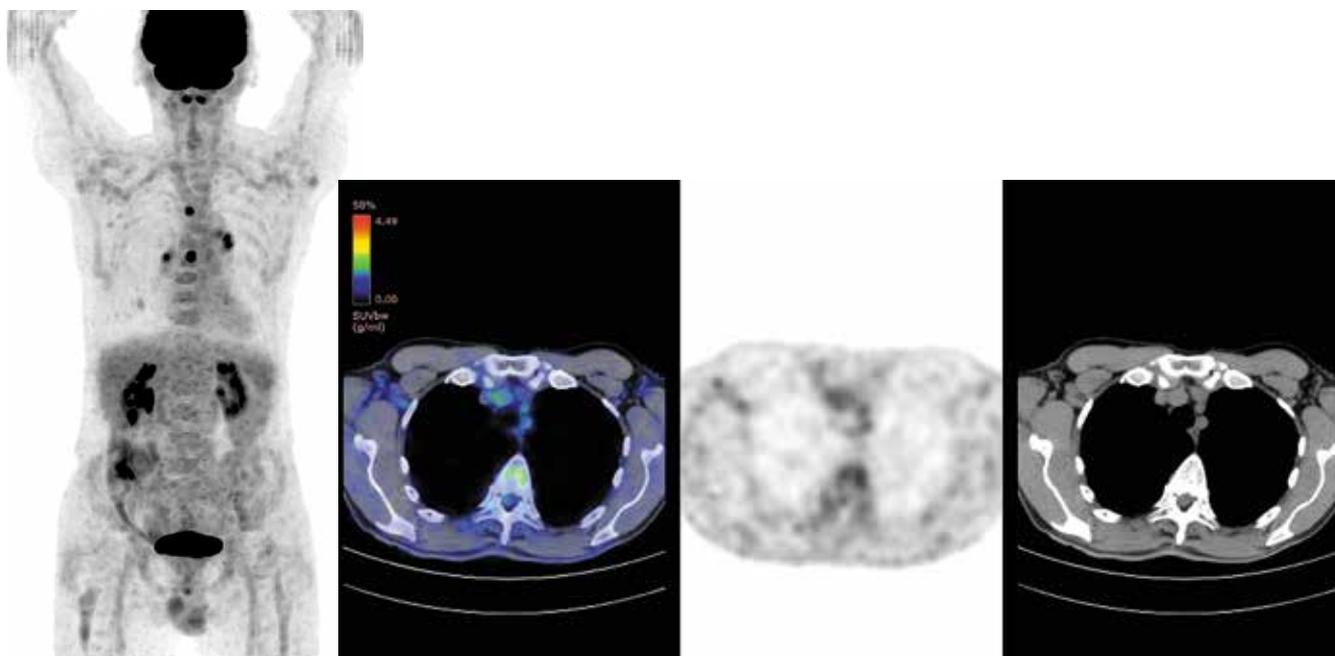


Рис. 14. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 3)  
Fig. 14. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 3)

профилактики фебрильной нейтропении выполнялась стимуляция гранулоцитопоза ПЕГ-КСФ после каждого цикла. Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациента не зарегистрировано. На фоне выполнения 2 циклов ИХТ отмечены регресс шейной лимфаденопатии и купирование В-симптомов.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 10.04.2024 достигнут полный радиологический ответ: регресс всех групп лимфатических узлов (рис. 12).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 18.06.2024, достигнут частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): отмечается уменьшение размеров и метаболической активности шейных лимфатических узлов до  $7 \times 5$  мм,  $SUV_{max} = 1,87$  (ранее —  $16 \times 14$  мм,  $SUV_{max} = 7,37$ ); подмышечных слева — до  $15 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 1,67$  (ранее —  $19 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 10,27$ ); внутригрудных — до  $8 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 6,27$  (ранее —  $11 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 4,88$ ); внутрибрюшных и забрюшинных — до  $14 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 2,27$  (ранее —  $20 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 4,82$ ); бифуркационного — до 7 мм,  $SUV_{max} = 6,04$  (ранее  $SUV_{max} = 4,74$ ) (рис. 13).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 02.09.2024, достигнут полный метаболический ответ (3 балла по шкале Deauville) (рис. 14).

#### Клиническое наблюдение 4

**Пациентка И.,** 18 лет, в марте 2023 г. отметила увеличение шейных лимфатических узлов после перенесенного инфекционного мононуклеоза. По данным УЗИ периферических лимфатических узлов, отмечено реактивное увеличение. По результатам КТ органов грудной клетки с контрастным усилением от 27.04.2023,

визуализировались множественные очаговые уплотнения в S1 до 2 мм; S2 до 2 мм; S4 до 3 мм; S6 до 2 мм; S8 до 2 мм правого легкого и S3 до 2 мм; S6 до 3 мм; S10 до 1,5 и 3,5 мм левого легкого; множественные субплевральные уплотнения в S6 до 4,5 и 5 мм; S8 до 3,5 мм; S10 до 5,5 мм правого легкого и S1-2 до 2 мм; S6 до 2,5 мм; S8 до 3 мм левого легкого; множественные увеличенные лимфатические узлы слева с тенденцией к слиянию (шейные — до 8 мм, яремные — до 22 мм).

Надключичные лимфатические узлы — множественные и увеличенные, с тенденцией к слиянию, справа — до  $28 \times 25,5$  мм, слева — до  $12,5 \times 14$  мм. Множественные увеличенные подключичные лимфатические узлы справа — до  $14,5 \times 13$  мм, слева — до  $22 \times 32$  мм. Внутригрудные лимфатические узлы немногочисленные, до 6–7 мм. Подмышечные лимфатические узлы справа — немногочисленные, до 6–7 мм, слева — множественные и увеличенные с тенденцией к слиянию, до  $30 \times 22$  мм.

У пациентки заподозрено лимфопролиферативное заболевание, однако к гематологу больная не обратилась. В октябре 2023 г. отметила дальнейшее увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, появление ночной потливости, лихорадки до  $38^\circ\text{C}$ , снижение массы тела за 2 мес на 12 кг.

Для верификации диагноза 30.10.2023 в условиях Морозовской детской ГКБ выполнена биопсия подмышечного лимфатического узла слева. Согласно результатам гистологического исследования биоптата лимфатического узла от 07.11.2023, рисунок строения лимфатического узла стерт. В клеточном составе преобладали лимфоциты с наличием крупных одно- и многоядерных клеток Березовского—Рид—Штернберга. По результатам ИГХ-исследования от 07.11.2023 — экспрессия

в крупных клетках PAX-5, Fascin, CD15, CD30, экспрессия CD20 в части опухолевых клеток. Эти же клетки негативны в реакции с CD3, ALK, EBV, CD163, CD53, CD68. Экспрессия Ki-67 в клетках опухоли достигает 70–80 %. С учетом проведенного ИГХ-исследования в лимфатическом узле морфологическая картина характеризует субстрат кЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 01.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

В целях первичного стадирования 13.12.2023 выполнена ПЭТ-КТ, по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: подмышечные лимфатические узлы слева размерами до  $27 \times 21$  мм,  $SUV_{max} = 11,5$ ; конгломерат лимфатических узлов латерального шейного треугольника справа размерами  $40 \times 33$  мм,  $SUV_{max} = 10,2$ ; конгломерат лимфатических узлов корня правого легкого размерами  $27 \times 26$  мм,  $SUV_{max} = 12,1$ ; наружный подвздошный лимфатический узел слева размерами  $26 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 8,5$ . Селезенка не увеличена, метаболическая активность ее стромы несколько повышена,  $SUV_{max} = 3,4$ . Отмечалось диффузное повышение метаболической активности костного мозга по типу миелоидной реакции без структурных изменений на КТ-сканах, контроль в теле L3-позвонка с  $SUV_{max} = 5,9$  (рис. 15).

На основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ, нодулярный склероз, тип NS I, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano 2014 г.), с поражен-

ем шейных, подключичных, субпекторальных, подмышечных, внутригрудных, левых подвздошных лимфатических узлов, с вовлечением селезенки, костного мозга, 4 балла по МПИ, 3 балла по шкале ECOG.

В целях овариопротекции проводилась стимуляция яичников с последующей процедурой заготовки яйцеклеток перед проведением запланированной ИХТ.

Пациентка 17.01.2024 госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52 в тяжелом состоянии (3 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом и наличием В-симптомов. При объективном осмотре: сознание ясное; кожные покровы бледные; АД 105/70 мм рт. ст.; ЧСС 97 уд/мин;  $SpO_2$  при дыхании атмосферным воздухом 98 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпировались шейные лимфатические узлы справа размерами  $40 \times 20$  мм, подмышечные слева – до  $25 \times 20$  мм. Температура тела  $37,5$  °C. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз ( $16,1$  тыс/мкл), анемия II степени ( $81$  г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ ( $470$  Ед/л), гипоальбуминемия ( $25$  г/л), высокий показатель С-реактивного белка ( $274$  мг/л), прокальцитонин отрицательный.

В связи с высокими показателями системной воспалительной реакции без видимых очагов инфекции

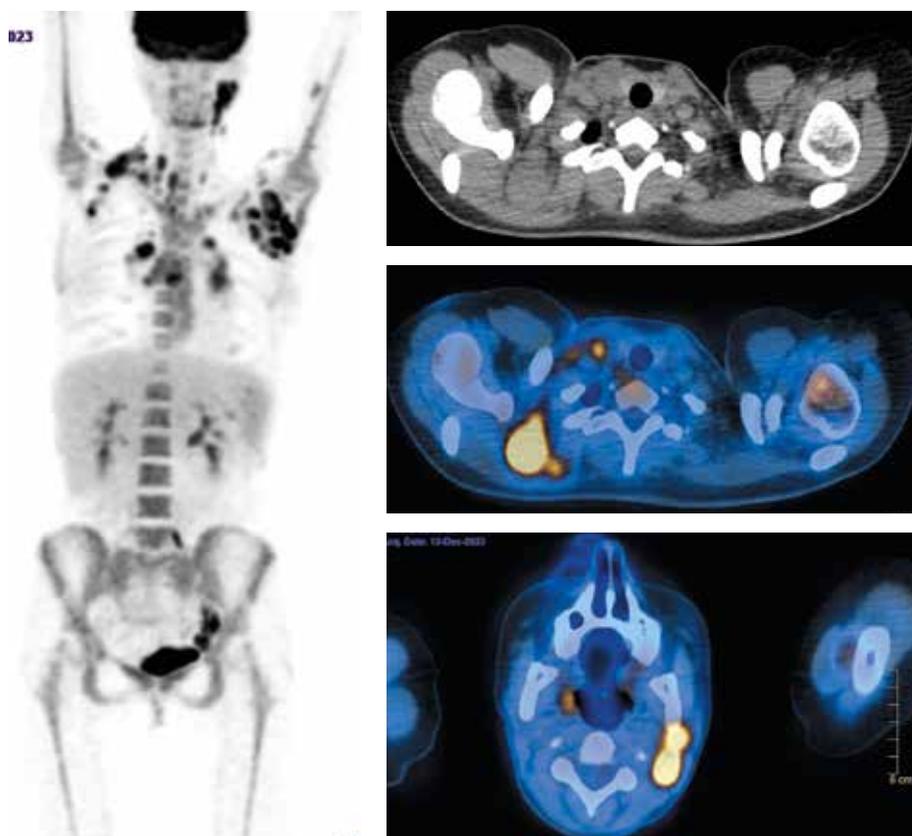


Рис. 15. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 15. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 4)

(микробиологическое исследование крови, мочи, зева от 17.01.2024 — роста нет, вирусологическое исследование крови на цитомегаловирус, 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна—Барр от 17.01.2024 не обнаружены) и субфебрильной лихорадкой с 17.01.2024 у больной начата антибактериальная терапия — цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В качестве терапии 1-й линии выбран протокол N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 18.01.2024 по 01.02.2024.

На фоне проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,3 тыс/мкл, продолжительность 4 дня), анемия II степени (надир 81 г/л в течение 1-го цикла, восстановление до нормы с 1-го дня 2-го цикла), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении выполнялась стимуляция гранулоцитопоза ПЕГ-КСФ после каждого цикла. На фоне проведенного 1-го цикла ИХТ отмечены регресс шейной и аксиллярной лимфаденопатии и купирование В-симптомов, значимое улучшение общего самочувствия.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 15.03.2024 достигнут частичный радиологический ответ: уменьшение СПД контрольных (таргетных) очагов поражения на 68,9 % (рис. 16).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 24.05.2024, констатирован полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 17).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 21.08.2024, сохранялся полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville). Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациентки не зарегистрировано (рис. 18).

### Клиническое наблюдение 5

**Пациент Ч.,** 18 лет, в январе 2024 г. отметил появление спонтанной кровоточивости из носа и экхимозы в правой параорбитальной области. В связи с жизнеугрожающим геморрагическим синдромом на фоне критической тромбоцитопении в тяжелом состоянии пациент экстренно госпитализирован в гематологическую реанимацию ГKB № 52.

При объективном осмотре: сознание ясное; на кожных покровах и слизистых множественные экхимозы; АД 125/70 мм рт. ст.; ЧСС 94 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 97 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпировались шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами 17 × 10 мм. Температура тела 36,5 °С. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание тромбоцитопения IV степени (4 тыс/мкл), уровень лейкоцитов — 4,8 тыс/мкл, лимфопения III степени (0,3 тыс/мкл), уровень гемоглобина — в пределах референсных значений. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (400 Ед/л), гипоальбуминемия



**Рис. 16.** Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 4)

**Fig. 16.** Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 4)

(27 г/л). При цитоморфологическом исследовании костного мозга от 11.01.2024 отмечался мегакариоцитоз.

По результатам КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 11.01.2024, визуализировалась лимфаденопатия по обе стороны диафрагмы (шейные лимфатические узлы — до 22 × 12,5 мм; множественные увеличенные лимфатические узлы в средостении, наиболее крупный — 38 × 34 мм; в воротах печени — до 22 мм; чревные — до 21 × 21 мм; парааортальные и межаортакавальные — до 24 × 14 мм; мезентериальные, тазовые, паховые — <10 мм).

Таким образом, у пациента заподозрено лимфопролиферативное заболевание с иммунной тромбоцитопенией.

С учетом геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении IV степени и мегакариоцитоза в течение

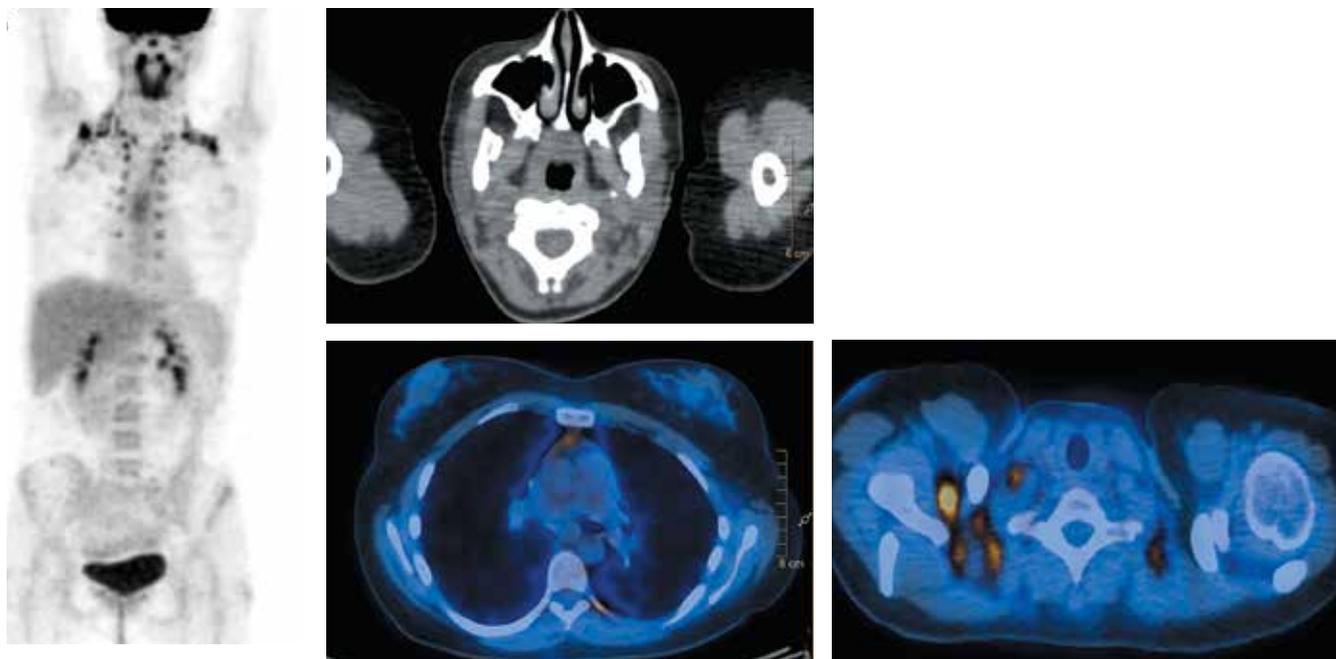


Рис. 17. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 17. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 4)

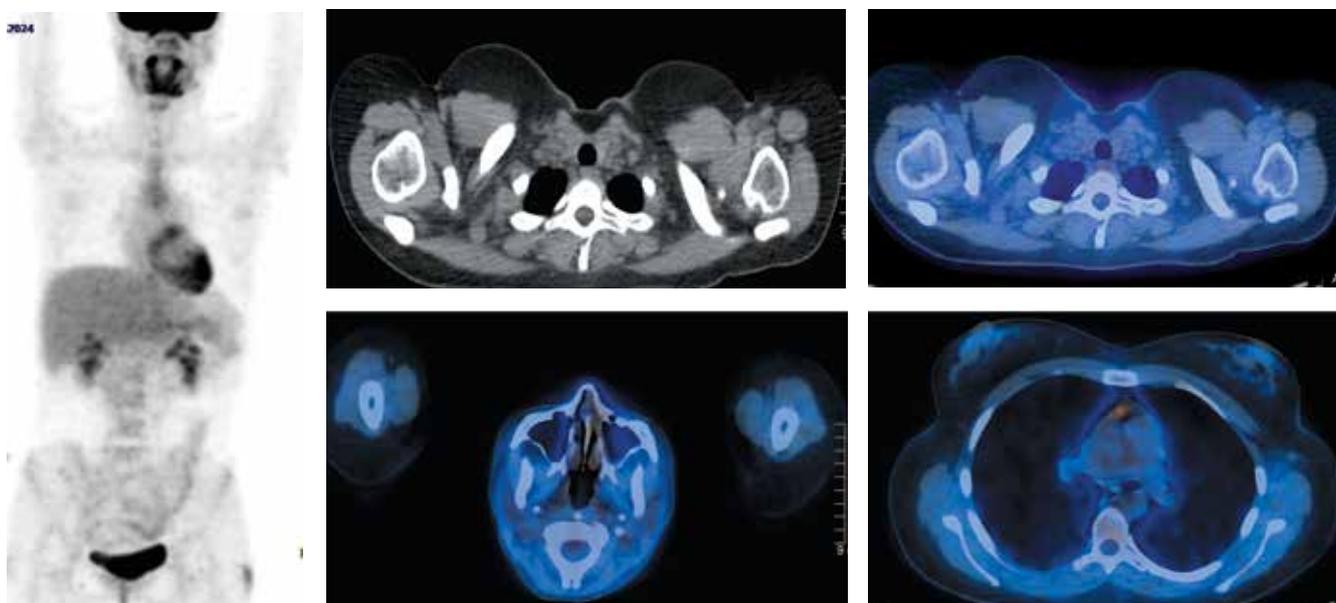


Рис. 18. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 18. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 4)

4 дней (12.01.2024–15.01.2024) проведена пульс-терапия дексаметазоном 40 мг внутривенно капельно с положительным эффектом в виде повышения уровня тромбоцитов до 25 тыс/мкл и регресса кожно-геморрагического синдрома.

Для верификации диагноза 18.01.2024 выполнена биопсия шейного лимфатического узла слева. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла от 23.01.2024: рисунок строения лимфатического узла почти не просматривался, лишь на ограниченном

участке видны нечетко очерченные фолликулы без центров размножения. Капсула тонкая, краевой и радиальные синусы не контурировались. Наблюдалась минимальная тенденция к разделению ткани узла на крупные нодулы очень тонкими гиалинизированными септами. Ткань узла немного пестрая, поля плотно лежащих мелких лимфоидных клеток чередовались с участками более рыхлого расположения лимфоцитов с округлыми или немного неправильной формы ядрами и узким ободком бледной цитоплазмы, гистиоцитарных элементов, единичных эозинофильных

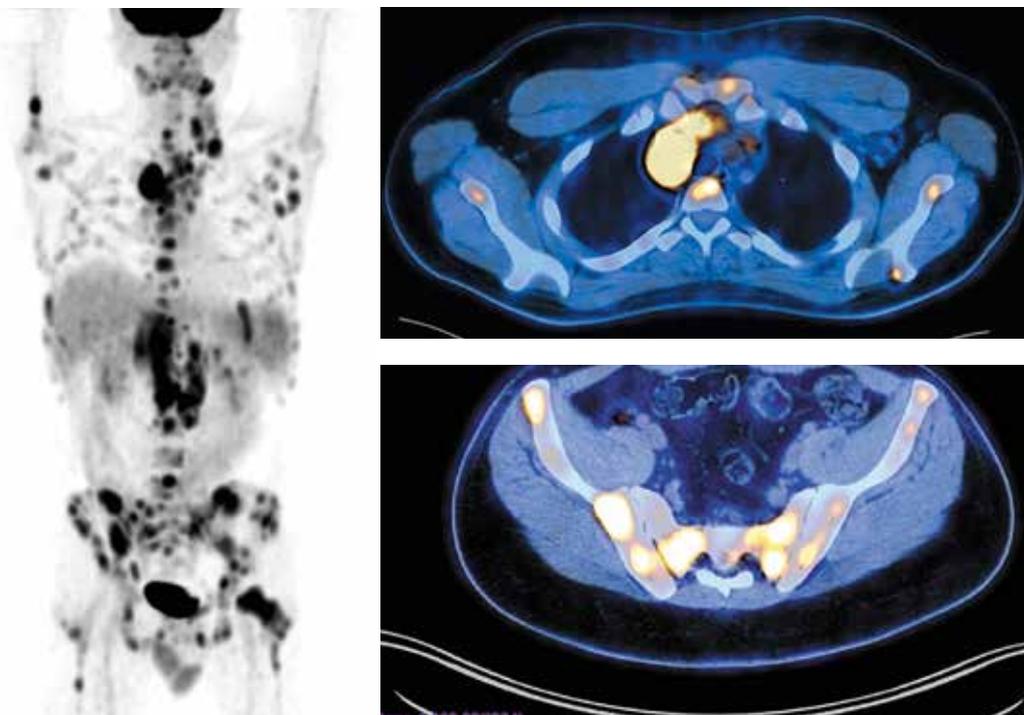


Рис. 19. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 19. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 5)

гранулоцитов и небольшого числа крупных клеток, напоминающих клетки Ходжкина или Березовского—Рид—Штернберга, часть этих клеток — лакунарные. Стенки артерий утолщены. По результатам ИГХ-исследования от 26.01.2024, крупные одно- и многоядерные клетки CD15-положительны; единичные из них CD30-положительны; основная масса мелких лимфоидных клеток CD3-положительна; в умеренном количестве сохранены CD20-положительные В-лимфоидные клетки. В лимфатическом узле морфологическая картина с учетом проведенного ИГХ-исследования характеризовала субстрат КЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 24.01.2024 данных о специфическом поражении не получено.

Для определения распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ-КТ 01.02.2024, по результатам которой определялась патологическая гиперфиксация радиофармацевтического препарата в лимфатических узлах шеи с обеих сторон размерами до 12 мм,  $SUV_{max} = 10,30$ ; во внутригрудных лимфатических узлах (преваскулярные, паратрахеальные, бронхопульмональные, субкаринальные) — до  $27 \times 40$  мм,  $SUV_{max} = 16,42$ ; в тимусе — до  $11 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 5,91$ ; в левых подмышечных — до 12 мм,  $SUV_{max} = 7,86$ ; во внутрибрюшных (ворот печени, ворот селезенки, чревные) — до 22 мм,  $SUV_{max} = 10,33$ ; во множественных забрюшинных — до 18 мм,  $SUV_{max} = 16,02$ ; в единичных подвздошных правых — до 10 мм по короткой оси,  $SUV_{max} = 7,07$ ; диффузно в увеличенной селезенке размерами до 128 мм,  $SUV_{max} = 5,02$ , с наличием множественных, не поддающихся счету гиподенсивных очагов в паренхиме, без

четких контуров, размерами до 13 мм; в задних отделах крыла правой подвздошной кости — до  $SUV_{max} = 13,96$ ; в головке и шейке левой бедренной кости — до  $SUV_{max} = 12,54$ . Отмечены рыхлые уплотнения подкожно-жировой клетчатки в левой поясничной области, накопление радиофармацевтического препарата до  $SUV_{max} = 4,15$  (рис. 19).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз типа I, IVB стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014 г.), с поражением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, внутрибрюшных, забрюшинных, правых подвздошных лимфатических узлов, с вовлечением селезенки, костей скелета, костного мозга, 4 балла по МПИ, 3 балла по шкале ECOG.

В целях гонадопротекции проведена криоконсервация сперматозоидов перед выполнением запланированной ИХТ. Выбран протокол N-AVD в качестве терапии 1-й линии (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 07.02.2024 по 21.02.2024. После 1-го введения 1-го цикла ИХТ (10-й день) достигнут полный тромбоцитарный ответ (277 тыс/мкл).

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 03.04.2024, достигнут частичный радиологический ответ: отмечается уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов до  $21 \times 13$  мм (ранее —  $26 \times 38$  мм); во внутрибрюшной полости и забрюшинном пространстве лимфатические узлы  $\leq 10$  мм (ранее — до 18–20 мм). В тимусе уплотнение уменьшено до  $5 \times 12$  мм (ранее —  $11 \times 17$  мм). Вертикальный размер селезенки — 120 мм (ранее — 128 мм) (рис. 20).



Рис. 20. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 20. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 5)

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 24.05.2024, констатирован полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville) (рис. 21).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 29.08.2024, сохранялся полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville). Клинически значимая гематологическая и негематологическая токсичность, в том числе иммуноопосредованная, во время проведения всех циклов ИХТ не зафиксирована (рис. 22).

### Обсуждение

Накопленный опыт терапии и понимание биологии клеток Березовского–Рид–Штернберга в патогенезе

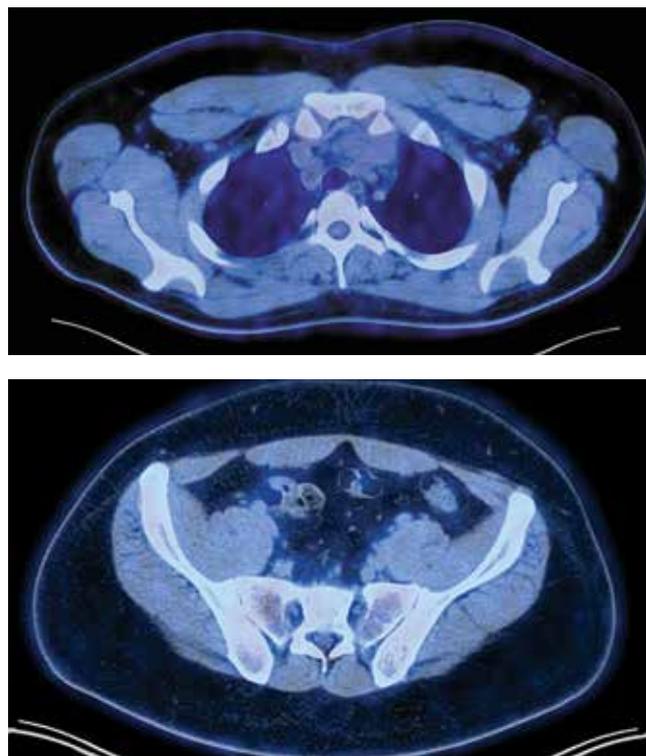
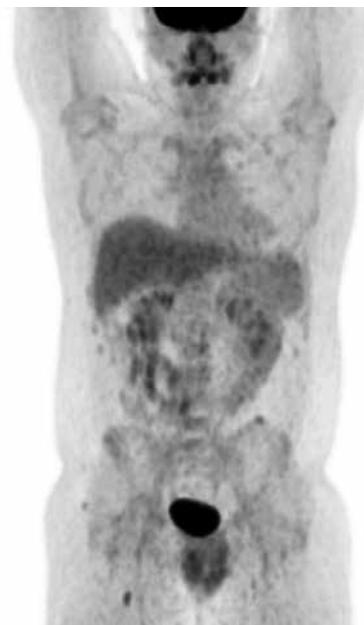
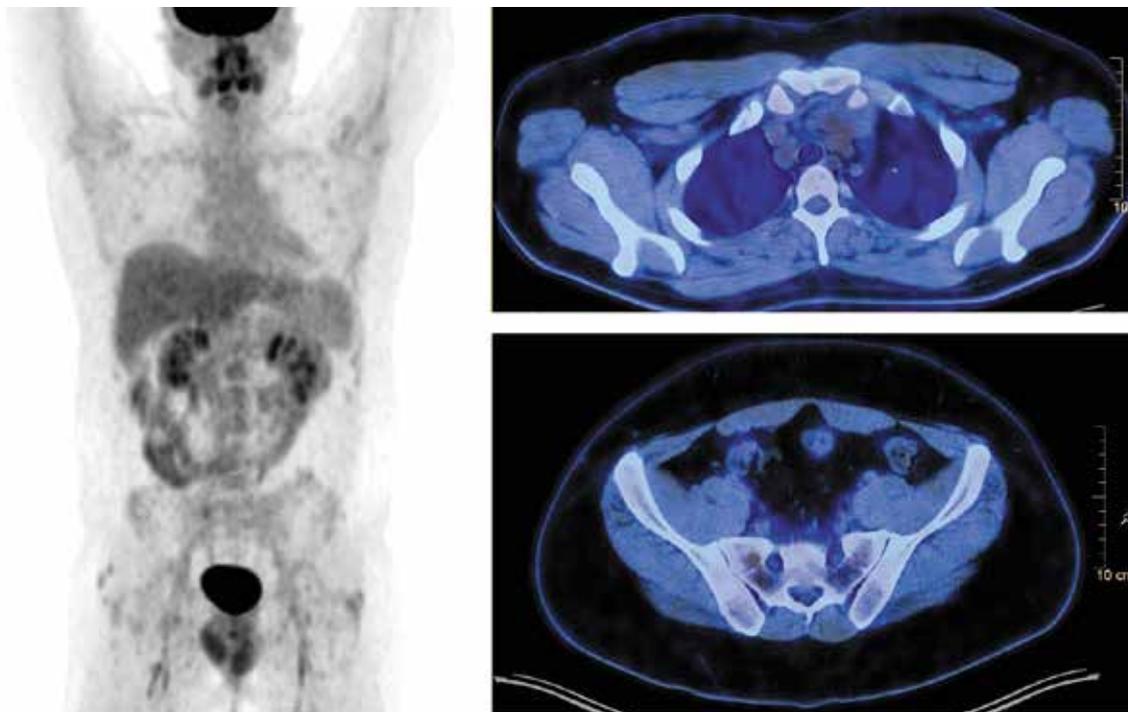


Рис. 21. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 21. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 5)

КЛХ позволили улучшить результаты лечения заболевания прежде всего у молодых пациентов путем использования интенсивных протоколов [10]. Тем не менее данный подход связан с высоким риском развития гематологической (нейтропения III–IV степеней) и негематологической токсичности (блеомициновый легочный фиброз, периферическая полинейропатия, бесплодие, вторичные злокачественные новообразования



**Рис. 22.** Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 5)  
**Fig. 22.** Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 5)

и инфекционные осложнения) [3]. Эффективность противоопухолевой терапии пожилых больных КЛХ в настоящее время остается неоптимальной.

Впервые в России представлены клинические наблюдения успешного применения ниволумабсодержащего протокола (N-AVD) у пациентов с КЛХ. До недавнего времени лидирующую позицию в группе таргетных препаратов для лечения впервые диагностированной КЛХ занимал иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин (Brentuximab Vedotin, BV).

Включение BV в терапию 1-й линии КЛХ изменило возможности лечения и значительно улучшило прогноз заболевания. Высокая эффективность и приемлемая токсичность терапии позволили интегрировать BV в 1-ю линию лечения КЛХ вне зависимости от фактора неблагоприятного прогноза.

Обоснованием целесообразности данного подхода послужили результаты рандомизированного исследования III фазы ECHELON-1, в котором 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пожилых пациентов, получивших терапию по программе BV-AVD, составила 67,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,1–76,5); ABVD – 61,6 % (95 % ДИ 50,9–70,7) (отношение рисков (ОР) 0,820 (95 % ДИ 0,494–1,362);  $p = 0,443$ ) [11].

Следует подчеркнуть, что среди пациентов, получивших BV-AVD, наблюдалась более высокая частота фебрильной нейтропении (37 % против 17 %;  $p = 0,0041$ ) и периферической полинейропатии (65 % против 43 %;  $p = 0,0046$ ). В группе ABVD зарегистрировано 4 летальных исхода, обусловленных легочной токсичностью,

у 1 пациента – внезапная сердечная смерть, тогда как в группе BV-AVD – 3 (гемофагоцитарный синдром, острый инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности) [11].

Таким образом, опция BV-AVD имеет преимущества у пожилых пациентов в сравнении со стандартными протоколами и оправдана при высоком риске развития пульмотоксичности. С учетом полученных нежелательных явлений на протоколе BV-AVD для улучшения переносимости изучена схема последовательного применения BV и AVD в рамках исследования II фазы при распространенных стадиях КЛХ у пожилых пациентов [12]. Протокол состоял из 3 последовательных фаз. В I фазу проводилось 2 введения BV в дозе 1,8 мг/кг с интервалом 3 нед; во II – 6 циклов AVD; в III, консолидирующую фазу, – 4 введения BV 1 раз в 3 нед в стандартных дозах. Показатель полного ответа составил 93 %, 2-летняя ОВ и ВБП – 93 и 84 % соответственно, что указывает на обоснованность применения данной модификации терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что комбинация BV с AVD может выступать как альтернатива ABVD у пожилых пациентов. Однако высокая частота развития фебрильной нейтропении и нейротоксичности при применении BV-содержащих протоколов диктует необходимость поиска оптимальных с точки зрения безопасности программ терапии.

С учетом ключевой роли опухолевого микроокружения в развитии КЛХ включение ниволумаба является патогенетически обоснованной стратегией повышения результативности терапии [13, 14].

Впервые эффективность ниволумаба продемонстрирована в исследовании II фазы CheckMate205, в которое включены 243 пациента с рецидивирующим/рефрактерным течением КЛХ: 5-летняя ОВ составила 71,4 % (95 % ДИ 64,8–77,1 %); 5-летняя ВБП – 17,9 % (95 % ДИ 11,6–25,3 %) [15].

Высокая результативность ниволумаба при рецидивирующем/рефрактерном КЛХ показана не только в международных, но и в российских клинических исследованиях [16, 17].

Накопленный опыт позволил предположить более высокую эффективность комбинации ниволумаба со стандартной химиотерапией в 1-й линии КЛХ вне зависимости от возраста.

В настоящее время в России на инициальном этапе лечения КЛХ иммунные контрольные точки не применяются. Данные, опубликованные группой зарубежных исследователей под руководством А. Негера и соавт. и R. Lynch и соавт., показали весьма многообещающие результаты применения ингибиторов контрольных иммунных точек, в том числе в группе пожилых пациентов [9, 18].

Доказательством эффективности N-AVD у пациентов с распространенными стадиями КЛХ служат результаты рандомизированного клинического исследования III фазы SWOG S1826 [9]. Дизайн исследования включал рандомизацию: 6 циклов N-AVD ( $n = 489$ ) и 6 циклов BV-AVD ( $n = 487$ ). Медиана возраста составила 27 лет в группе N-AVD, 26 лет – в группе BV-AVD; МПИ 4–7 баллов в группах N-AVD и BV-AVD были сопоставимы (32 %). При медиане наблюдения 12,1 мес 1-летняя ВБП была статически значимо выше в группе N-AVD по сравнению с BV-AVD (94 % против 86 %; ОР 0,48; 99 % ДИ 0,27–0,87;  $p = 0,0005$ ). Клинически значимая гематологическая токсичность  $\geq$ III степени в группе N-AVD составила 48,4 %, в то время как при проведении протокола BV-AVD – 30,5 %. Фебрильная нейтропения наблюдалась чаще в группе BV-AVD (6,4 % против 5,6 %), гипо/гипертиреоз – в группе N-AVD (7/3 % против <1 %). Периферическая полинейропатия наблюдалась значимо чаще у пациентов, получавших BV-AVD (54,2 % против 28,1 %).

В группе BV-AVD зарегистрировано 7 летальных исходов (нежелательные явления), в то время как при терапии N-AVD – 4 (3 – от нежелательных явлений).

Отдельно проанализированы сравнительная эффективность и безопасность N-AVD и BV-AVD у пожилых больных [19]. Первая группа пациентов получила 6 циклов N-AVD ( $n = 48$ ), а вторая – 6 циклов BV-AVD ( $n = 49$ ). Медиана возраста составила 66 лет, МПИ 4–7 баллов в группе N-AVD – 50 %, BV-AVD – 45 %. При медиане наблюдения 12,1 мес 1-летняя ВБП составила 93 % у пожилых пациентов, получивших N-AVD, против 64 % – BV-AVD (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,12–1,02;  $p = 0,022$ ), 1-летняя бессобытийная выживаемость составила 93 % у N-AVD против 57 % у BV-AVD (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,06–0,61;  $p = 0,0011$ ); 1-летняя ОВ – 95 % у N-AVD против 83 % у BV-AVD (ОР 0,35;

ДИ 95 % 0,07–1,75;  $p = 0,091$ ). Среди пациентов, получивших N-AVD, нейтропения  $\geq$ III степени развилась у 49 % по сравнению с 30 % при терапии BV-AVD ( $p = 0,09$ ). Однако всем пациентам, получившим BV-AVD, потребовалось назначение гранулоцитарного КСФ, в то время как в группе N-AVD – только в 69 % случаев. Негематологическая токсичность в виде сепсиса ( $p = 0,04$ ), инфекционных осложнений  $\geq$ III степени ( $p = 0,04$ ), периферической сенсорной нейропатии любой степени ( $p = 0,001$ ) была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших BV-AVD, по сравнению с N-AVD. Результаты данного исследования продемонстрировали клинически и статистически значимое преимущество N-AVD перед BV-AVD не только с точки зрения эффективности, но и безопасности. В приведенных нами клинических наблюдениях пациенты отнесены к группе высокого риска по МПИ.

При оценке эффекта терапии КЛХ ингибиторами иммунных контрольных точек возможно развитие феномена псевдопрогрессирования, проявляющегося в увеличении объема опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками (лимфоциты, макрофаги), мобилизованными в очаг опухоли под действием иммунотерапии [20]. На фоне проведения ИХТ и реализации противоопухолевого эффекта активированными лимфоцитами и макрофагами опухоль с течением времени уменьшается или исчезает. В связи с этим для оценки эффективности иммунотерапии КЛХ целесообразно использование критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria), благодаря которым возможно установить дифференциальный диагноз между истинным и псевдопрогрессированием опухоли. Имеющиеся критерии ответа не позволяют убедительно свидетельствовать в пользу истинного прогрессирования, что предотвращает преждевременную смену терапии [21].

Для минимизации рисков ошибочного трактования ранних результатов по данным ПЭТ-КТ мы проводили промежуточную КТ после 2 циклов ИХТ и ПЭТ-КТ только после 4 циклов (8 введений).

В настоящее время в российские клинические рекомендации включены брентуксимабсодержащие протоколы, в частности BV-AVD, для лечения впервые диагностированной КЛХ III–IV стадий. Результаты фармакоэкономического сравнения BV и ниволумаба продемонстрировали преимущество назначения ниволумаба (стоимость BV в 1 цикле BV-AVD составила 751 027 руб. 80 коп., тогда как использование ниволумаба в курсе N-AVD – 372 917 руб. 86 коп.) [22].

Изложенное свидетельствует, что применение ниволумаба в сравнении с BV в 1-й линии терапии не только эффективно и безопасно у больных, но и экономически целесообразно в рамках реальной клинической практики.

В представленных клинических наблюдениях получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие высокую эффективность и приемлемую токсичность у крайне тяжелых пациентов с генерализованной ЛХ

с высоким прогностическим индексом и плохим соматическим статусом.

### Заключение

Проблема терапии 1-й линии кЛХ у пожилых пациентов крайне актуальна и остается приоритет-

ной задачей в современной онкогематологии. Применение комбинации, включающей ингибиторы иммунных контрольных точек, является перспективной научно обоснованной терапевтической опцией, что, возможно, кардинально изменит парадигму лечения кЛХ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stark G.L., Wood K.M., Jack F. et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* 2002;119(2): 432–40. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03815.x
2. Bhurani D., Nair R., Rajappa S. et al. Real-world outcomes of Hodgkin lymphoma: a multi-centric registry from India. *Front Oncol* 2022;11:799948. DOI: 10.3389/fonc.2021.799948
3. André M.P.E., Carde P., Viviani S. et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med* 2020;9(18):6565–75. DOI: 10.1002/cam4.3298
4. Cheng P.T.M., Villa D., Gerrie A.S. et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv* 2022;6(22):5924–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008258
5. Evens A.M., Hong F. How can outcomes be improved for older patients with Hodgkin lymphoma? *J Clin Oncol* 2013;31(12): 1502–5. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3058
6. Evens A.M., Hong F., Gordon L.I. et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013;161(1):76–86. DOI: 10.1111/bjh.12222
7. Engert A., Ballova V., Haverkamp H. et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5052–60. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.080
8. Evens A.M., McKenna M., Ryu Tiger Y.K., Upshaw J.N. Hodgkin lymphoma treatment for older persons in the modern era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023;2023(1):483–99. DOI: 10.1182/hematology.2023000449
9. Herrera A.F., LeBlanc M.L., Castellino S.M. et al. SWOG S1826, a randomized study of nivolumab (N)-AVD versus brentuximab vedotin (BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2023;41(17 suppl):LBA4. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA4
10. Weniger M.A., Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35(4):968–81. DOI: 10.1038/s41375-021-01204-6
11. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Haematol* 2022;9(2):e91]. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e410–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2
12. Evens A.M., Advani R.H., Helenowski I.B. et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3015–22. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0139
13. Menéndez V., Solórzano J.L., Fernández S. et al. The Hodgkin lymphoma immune microenvironment: turning bad news into good. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1360. DOI: 10.3390/cancers14051360
14. Carreau N.A., Diefenbach C.S. Immune targeting of the microenvironment in classical Hodgkin's lymphoma: insights for the hematologist. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719846451. DOI: 10.1177/2040620719846451
15. Ansell S.M., Bröckelmann P.J., von Keudell G. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv* 2023;7(20):6266–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010334
16. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В. и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология* 2018;13(4):17–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26
17. Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). *Онкогематология* 2022;17(3):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47
18. Mamedova A.A., Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O. et al. Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2<sup>nd</sup> line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47
19. Lynch R.C., Ujjani C.S., Poh C. et al. Concurrent pembrolizumab with AVD for untreated classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023;141(21):2576–86. DOI: 10.1182/blood.2022019254
20. McKenna M., Ryu Tiger Y.K., Rutherford S.C., Evens A.M. The Management of older patients with Hodgkin lymphoma: implications of S1826. *Semin Hematol* 2024;61(4):236–44. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2024.05.004
21. Lee A.J., Kim K.W., Cho Y.C. et al. Incidence of immune-mediated pseudoprogression of lymphoma treated with immune checkpoint inhibitors: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(11):2257. DOI: 10.3390/jcm10112257
22. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
23. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> State Register of Medicines. Safety of Medicines. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (In Russ.).

**Вклад авторов**

Д.Д. Иванова, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи;  
М.А. Мингалимов, Е.Н. Мисюрина, Д.С. Поляков, Н.А. Савосина, М.М. Берегов, М.А. Донской, А.Б. Макешова, Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Т.С. Кравчук, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Х. Мнойан, И.М. Гращенко, Н.А. Шевченко, А.А. Винокуров: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;  
И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

**Authors' contributions**

D.D. Ivanova, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;  
M.A. Mingalimov, E.N. Misyurina, D.S. Polyakov, N.A. Savosina, M.M. Beregov, M.A. Donskoy, A.B. Makeshova, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, T.S. Kravchuk, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.Kh. Mnoyan, I.M. Grashchenko, N.A. Shevchenko, A.A. Vinokurov: data collection and processing, provision of research materials, final article approval;  
I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, provision of research materials, final article approval, administrative support.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>  
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>  
М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>  
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
Д.С. Поляков / D.S. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0006-9607-6924>  
Н.А. Савосина / N.A. Savosina: <https://orcid.org/0009-0002-5477-4645>  
М.М. Берегов / M.M. Beregov: <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>  
М.А. Донской / M.A. Donskoy: <https://orcid.org/0009-0007-1757-4683>  
А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>  
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>  
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>  
Т.С. Кравчук / T.S. Kravchuk: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>  
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>  
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>  
А.Х. Мнойан / A.Kh. Mnoyan: <https://orcid.org/0000-0002-0527-4030>  
И.М. Гращенко / I.M. Grashchenko: <https://orcid.org/0009-0002-5595-148X>  
Н.А. Шевченко / N.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>  
А.А. Винокуров / A.A. Vinokurov: <https://orcid.org/0000-0003-0441-0034>  
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>  
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках гранта № 1603-45/23 «Исследование возможности сохранения репродуктивной и менструальной функции у онкологических, в частности онкогематологических, пациенток с использованием методов криоконсервации ооцитов, эмбрионов и овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией».

**Funding.** The work was carried out with financial support under grant No. 1603-45/23 “Study of the possibility of reproductive and menstrual function preserving in oncological, in particular, oncohematological patients using methods of cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue with subsequent autotransplantation”.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** All patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

# Минимальная остаточная болезнь и результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга у больных острыми лейкозами

И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.А. Чабаева, Л.А. Кузьмина, З.В. Конова, И.С. Кастрикина, О.А. Алешина, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова, С.М. Куликов

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

**Контакты:** Ирина Владимировна Гальцева [galtseva.i@blood.ru](mailto:galtseva.i@blood.ru)

**Введение.** Для больных острыми лейкозами одним из подходов увеличения общей и безрецидивной выживаемости является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных острыми лейкозами может влиять множество факторов, в том числе наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК.

**Цель исследования** – оценить связь наличия МОБ в 1-й полной ремиссии с вероятностью развития рецидива у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** В исследование включен 241 больной: 143 – ОМЛ и 98 – ОЛЛ (30 пациентов с Rh-положительным лейкозом, 22 пациента с T-клеточным ОЛЛ и 46 пациентов с B-клеточным ОЛЛ), у которого выполнена алло-ТГСК в НИИЦ гематологии в период с сентября 2015 г. по июль 2021 г. Исследование МОБ проводили методом проточной цитометрии. Статистический анализ данных выполняли с помощью IBM SPSS v.23 (США).

**Результаты.** Методом однофакторного событийного анализа обнаружено, что у пациентов с ОМЛ неблагоприятный прогноз наиболее ассоциирован с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК (отношение рисков (ОР) 10,249 (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,137–25,388);  $p < 0,0001$ ). В многофакторном анализе отобраны факторы МОБ перед алло-ТГСК (ОР 9,161 (95 % ДИ 3,513–23,652);  $p < 0,0001$ ), ELN-риск (ОР 4,423 (95 % ДИ 1,764–11,092);  $p < 0,0034$ ) и источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) (ОР 3,068 (95 % ДИ 1,188–7,924);  $p < 0,0156$ ). Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ в 1-й полной ремиссии с МОБ-положительным статусом была статистически значимо ниже, чем у больных с МОБ-негативным статусом (общая выживаемость 43 % против 78 %;  $p = 0,0004$ ; безрецидивная – 26 % против 67 %;  $p < 0,0001$ ).

При однофакторном событийном анализе обнаружено, что МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК (ОР 4,180 (95 % ДИ 1,333–13,112);  $p = 0,0142$ ) наиболее ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОЛЛ. При многофакторном анализе отобран только фактор МОБ перед алло-ТГСК ( $p = 0,0005$ ). Общая выживаемость МОБ-положительных больных ОЛЛ хотя и была существенно меньше, но статистически значимо не отличалась от МОБ-негативных больных, которым выполнена алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии (28 % против 68 %;  $p = 0,09$ ).

**Заключение.** Результаты исследования МОБ перед алло-ТГСК помогают выделить группу больных с крайне высоким риском развития рецидива после трансплантации, что диктует необходимость коррекции их терапевтической тактики, касающейся выбора донора, режима кондиционирования, иммуносупрессивной терапии, или выполнения ранней профилактической противорецидивной терапии.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лейкоз, проточная цитометрия, минимальная остаточная болезнь

**Для цитирования:** Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Давыдова Ю.О. и др. Минимальная остаточная болезнь и результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга у больных острыми лейкозами. Онкогематология 2024;19(4):73–83.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

## Minimal residual disease and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia

I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.A. Chabaeva, L.A. Kuzmina, Z.V. Konova, I.S. Kastrikina, O.A. Aleshina, I.A. Lukyanova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, S.M. Kulikov

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

**Contacts:** Irina Vladimirovna Galtseva [galtseva.i@blood.ru](mailto:galtseva.i@blood.ru)

**Background.** One approach to improving overall and relapse-free survival for patients with acute leukemia is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The probability of relapse after allo-HSCT in acute leukemia patients may be influenced by many factors, including the presence of minimal residual disease (MRD) before allo-HSCT.

**Aim.** To evaluate the relationship between MRD presence in first complete remission and probability of relapse after allo-HSCT in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Materials and methods.** The study included 241 patients: 143 with AML and 98 with ALL (30 patients with Ph-positive leukemia, 22 patients with T-cell ALL and 46 patients with B-cell ALL) who received allo-HSCT at the National Medical Research Center for Hematology from September 2015 to July 2021. The MRD analysis was performed using flow cytometry. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v. 23 (USA).

**Results.** Univariate event analysis revealed that in AML patients, poor prognosis was most associated with MRD-positive status before allo-HSCT (hazard ratio (HR) 10.249 (95 % confidence interval (CI) 4.137–25.388);  $p < 0.0001$ ). Multivariate analysis included MRD-positive status before allo-HSCT (HR 9.161 (95 % CI 3.513–23.652);  $p < 0.0001$ ), ELN risk (HR 4.423 (95 % CI 1.764–11.092);  $p < 0.0034$ ), and transplant source (bone marrow/peripheral stem cells) (HR 3.068 (95 % CI 1.188–7.924);  $p < 0.0156$ ). Three-year overall and relapse-free survival of AML patients in the first complete remission with MRD-positive status were statistically significantly worse than in patients with MRD-negative status (overall survival 43 % versus 78 %;  $p = 0.0004$ ; relapse-free – 26 % versus 67 %;  $p < 0.0001$ ).

In the univariate event analysis, it was found that MRD-positive status before allo-HSCT (HR 4.180 (95 % CI 1.333–13.112);  $p = 0.0142$ ) was most associated with an unfavorable prognosis in ALL patients. In the multivariate analysis, only the MRD status before allo-HSCT was selected ( $p = 0.0005$ ). The overall survival of MRD-positive ALL patients, although significantly worse, did not differ statistically significantly from that of MRD-negative patients who received allo-HSCT in the first complete remission (28 % versus 68 %;  $p = 0.09$ ).

**Conclusion.** MRD analysis before allo-HSCT helps to identify a group of patients with an extremely high risk of relapse after transplantation, which dictates the need to correct therapeutic tactics regarding the choice of donor, conditioning regimen, immunosuppressive therapy, or early prophylactic anti-relapse therapy.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation; acute leukemia, flow cytometry, minimal residual disease

**For citation:** Galtseva I.V., Parovichnikova E.N., Davydova Yu.O. et al. Minimal residual disease and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):73–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-73-83>

## Введение

Острые лейкозы (ОЛ) — химиотерапевтически излечимые заболевания, но даже при достижении полной ремиссии (ПР) у 85–90 % больных ОЛ риск развития рецидива остается довольно высоким (30–40 %) [1]. Долгосрочные результаты терапии ОЛ определяются не только исходными молекулярно-генетическими характеристиками лейкоэмических клеток, но и их химиочувствительностью. Суррогатным маркером этого показателя является минимальная остаточная болезнь (МОБ). МОБ — популяция остаточных опухолевых клеток, которую можно обнаружить в период ПР высокочувствительными методами, такими как многоцветная проточная цитометрия (МПЦ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) или секвенирование нового поколения.

Для больных ОЛ, отнесенных к группе неблагоприятного прогноза, одним из подходов программной терапии является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных ОЛ может влиять множество факторов, таких как возраст, статус заболевания на момент выполнения алло-ТГСК, интенсивность проведенной предтрансплантационной подготовки, вид донора, источник транс-

плантата, режим иммуносупрессивной терапии, а также наличие МОБ перед алло-ТГСК [2, 3].

**Цель исследования** — оценить связь наличия МОБ в 1-й ПР с вероятностью развития рецидива у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после алло-ТГСК.

## Материалы и методы

### Клинико-лабораторная характеристика пациентов

В исследование включен 241 больной: 143 — ОМЛ и 98 — ОЛЛ (30 пациентов с Ph-позитивным лейкозом, 22 — с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ) и 46 — с В-клеточным ОЛЛ (В-ОЛЛ)), которым выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с сентября 2015 г. по июль 2021 г.

Характеристика больных приведена в табл. 1. Перед началом кондиционирования у всех пациентов подтверждена клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Исследование МОБ методом МПЦ выполняли в пунктате костного мозга непосредственно перед началом кондиционирования ( $n = 241$ ).

Посттрансплантационную терапию проводили больным группы высокого риска развития рецидива заболевания. Критериями для данной группы считали: первично-резистентное течение заболевания, группа

неблагоприятного цитогенетического риска при ОМЛ, стратификационные критерии группы высокого риска при ОЛЛ (транслокации (9;22) или BCR::ABL; (4;11) или MLL::AF4), а также персистенция МОБ, несмотря на проводимую в рамках существующих протоколов терапию ОЛ, наличие МОБ перед алло-ТГСК. Профилактическая посттрансплантационная терапия проведена 55 больным (31 больному ОМЛ и 24 – ОЛЛ).

В качестве посттрансплантационной терапии использовали трансфузии лимфоцитов донора в сочетании с гипометилирующими агентами ( $n = 24$ ) и без них ( $n = 7$ ) или таргетные препараты, которые применяли у пациентов, имевших биологические мишени для них, например BCR::ABL ( $n = 16$ ) или FLT3-ITD ( $n = 9$ ).

**Таблица 1.** Характеристика больных острыми лейкозами, включенных в исследование

**Table 1.** Characteristics of acute leukemia patients included in the study

Показатель Parameter	ОМЛ ( $n = 143$ ) AML ( $n = 143$ )	ОЛЛ ( $n = 98$ ) ALL ( $n = 98$ )
Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median follow-up time (range), months	19,3 (1,5–58)	11,7 (1–65,5)
Пол (мужской/женский), $n$ Gender (male/female), $n$	57/86	49/49
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	38 (18–66)	31 (17–63)
1-я ремиссия, $n$ (%) 1st remission, $n$ (%)	117 (82)	58 (59)
Цитогенетическая группа риска (для ОМЛ), $n$ (%) Cytogenetic risk group (for AML), $n$ (%):		
благоприятная favorable	25 (17)	–
промежуточная intermediate	81 (57)	
неблагоприятная unfavorable	37 (26)	
Вариант ОЛЛ, $n$ (%) ALL type, $n$ (%):		
Т-клеточный T-cell	–	22 (22)
В-клеточный B-cell		46 (47)
Rh-позитивный Rh-positive		30 (31)
Режим кондиционирования, $n$ (%) Conditioning regimen, $n$ (%):		
миелоаблативный myeloablative	34 (24)	37 (38)
пониженной интенсивности low intensity	109 (76)	61 (62)

Вид донора, $n$ (%): Donor type, $n$ (%):		
родственный совместимый matched related	47 (33)	19 (20)
неродственный совместимый matched unrelated	35 (24)	23 (23)
неродственный частично совместимый partially matched unrelated	22 (16)	18 (18)
гаплоидентичный haploidentical	39 (27)	38 (39)
Источник трансплантата, $n$ (%): Graft source, $n$ (%):		
костный мозг bone marrow	56 (39)	23 (23)
периферические стволовые клетки peripheral stem cells	87 (61)	75 (77)

**Примечание.** ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

**Note.** AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

### Проточная цитометрия

Исследование МОБ проводили на проточных цитометрах FACSCanto II (Becton Dickinson, США) или CytoFLEX (Beckman Coulter, КНР). Материалом для исследования являлся аспират костного мозга с антикоагулянтом ЭДТА-К3 (трикалийевый этилендиаминтетраацетат замещенный).

Пробоподготовку проводили следующим образом [4–8]. В образце лизировали эритроциты с помощью буфера на основе хлорида аммония (BD FACS™ Lysing Solution 10X, Becton Dickinson, США) и дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (BD CellWash, Becton Dickinson, США). Для окрашивания отбирали  $2 \times 10^6$  (для В-ОЛЛ и ОМЛ) или  $1 \times 10^6$  (для Т-ОЛЛ) клеток. Содержание лейкоцитов в суспензии подсчитывали на гематологическом анализаторе Abacus Junior 30 (Diatron, Венгрия). Суспензию клеток окрашивали смесью моноклональных антител, с которой инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 мин, затем отмывали от несвязавшихся антител и анализировали на проточном цитометре.

Для анализа МОБ при В-ОЛЛ в период с 2016 по 2019 г. в лаборатории использовали 6-цветные панели моноклональных антител, а с 2019 по 2021 г. – 9- и 11-цветные панели. При использовании 9- и 11-цветных панелей перед внесением моноклональных антител добавляли BD Horizon™ Brilliant Stain Buffer (BD Biosciences, США).

Панель для поиска МОБ при В-ОЛЛ включала антитела против CD38, CD10, CD45, CD34, CD19, CD20, CD58, CD24, CD22. Панель для поиска МОБ при Т-ОЛЛ включала антитела против CD4, CD7, CD8,

CD3 (поверхностно и внутриклеточно), CD5, CD99, CD45, CD1a, CD2, CD56. Панель для поиска МОБ при ОМЛ включала антитела против одного из лимфоидных маркеров (CD7, CD56, CD19, CD4, CD2, CD11a), HLA-DR, CD34, CD33, CD45, CD65, CD15, CD14, CD66b, CD11b, CD16, CD99, CD13, CD117, CD133, CD123, CD66b-FITC, CD36, CD38, CD371, CD45RA, CD10.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с помощью IBM SPSS v.23 (США). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непарных одиночных сравнений применяли критерий Манна–Уитни или парный непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение качественных признаков (доля МОБ-положительных случаев) осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Анализ ОВ и БРВ, а также вероятности развития рецидива выполняли по методу Каплана–Майера. Оценку влияния клиничко-лабораторных факторов на выживаемость больных ОМЛ проводили с помощью однофакторного анализа (регрессия Кокса) с последующим пошаговым многофакторным анализом.

#### Результаты

Перед алло-ТГСК у 35 (24 %) из 143 больных ОМЛ выявлена МОБ; у 108 был МОБ-негативный статус,

из них у 8 (7,4 %) впоследствии констатирован рецидив заболевания. Для определения влияния МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК мы включили в анализируемую группу больных только в 1-й ПР (группа больных во 2-й и 3-й ремиссиях малочисленна).

#### Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом в первой полной ремиссии

В 1-й ПР на момент выполнения трансплантации находились 117 больных ОМЛ. МОБ-положительный статус установлен у 23 (19,7 %) больных, и на разных сроках после алло-ТГСК у 12 (52 %) из них выявлен рецидив заболевания.

Для проведения однофакторного анализа выбраны объективные биологические и клинические факторы, известные на момент алло-ТГСК. Методом однофакторного событийного анализа рассматривалась вероятность развития рецидива в зависимости от перечисленных клинических факторов. Мы убедились, что при ОМЛ неблагоприятный прогноз наиболее ассоциирован с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК (отношение рисков (ОР) 10,249 (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,137–25,388);  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

При выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены в качестве исходных все

**Таблица 2.** Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии (однофакторный анализ)

**Table 2.** Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute myeloid leukemia patients in first complete remission (univariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	10,249	4,137–25,388	<0,0001
ELN-риск ELN-risk	4,693	2,025–10,875	0,0003
Возраст >40 лет Age >40 years	0,759	0,291–1,975	0,5713
Режим кондиционирования (MAC/RIC) Conditioning regimen (MAC/RIC)	1,120	0,458–2,743	0,8037
Вид донора: Donor type			
совместимый vs гаплоидентичный matched vs haploidentical	3,032	0,590–11,196	0,1430
частично совместимый vs гаплоидентичный partially matched vs haploidentical	1,180	0,695–13,235	0,8693
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	2,072	0,406–0,991	0,1864
Время до выполнения алло-ТГСК от даты 1-й полной ремиссии (>6,5 мес/<6,5 мес) Time to allo-HSCT from the date of 1 <sup>st</sup> complete remission (>6.5 months/<6.5 months)	0,218	0,073–0,654	<0,0066

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.  
*Note.* Here and in tables 3, 4: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

**Таблица 3.** Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии (многофакторный анализ)

**Table 3.** Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute myeloid leukemia patients in first complete remission (multivariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	9,161	3,513–23,652	<0,0001
ELN-риск ELN-risk	4,423	1,764–11,092	<0,0034
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	3,068	1,188–7,924	<0,0156

перечисленные факторы, в модель как значимые факторы ( $p < 0,05$ ) отобраны МОБ перед алло-ТГСК (ОР 9,161 (95 % ДИ 3,513–23,652);  $p < 0,0001$ ), ELN-риск (ОР 4,423 (95 % ДИ 1,764–11,092);  $p < 0,0034$ ) и источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) (ОР 3,068 (95 % ДИ 1,188–7,924);  $p < 0,0156$ ) (табл. 3).

Трехлетняя ОВ и БРВ больных ОМЛ в 1-й ПР с МОБ-положительным статусом была статистически значимо ниже, чем у больных с МОБ-негативным статусом (ОВ 43 % против 78 %;  $p = 0,0004$ ; БРВ 26 % против 67 %;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1 а, б). Вероятность развития рецидива у пациентов с ОМЛ с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК была значимо выше, чем у больных с МОБ-негативным статусом (69 % против 13 %;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1, в).

Для определения косвенного влияния МОБ-статуса на рецидивы через связь с ранней летальностью выполнен анализ рисков рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков. Показано, что от предтрансплантационного МОБ-статуса напрямую зависит риск рецидива (тест Грея:  $p < 0,0001$  для ОМЛ), но нет статистически значимой зависимости риска летальности, не связанной с рецидивом (тест Грея:  $p = 0,88$  для ОМЛ) (рис. 2.). Вместо оценки Каплана–Майера выполнена оценка кумулятивных частот (cumulative incidence function, CIF). Для сравнения результатов CIF-оценки использовали тест Грея. В скобках указана накопленная частота случаев смерти и рецидивов в 2 группах – МОБ– и МОБ+. Светло-розовыми и светло-серыми полосами обозначены рецидивы; темно-розовыми и голубыми – смерти, не связанные с рецидивом.

### Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым лимфобластным лейкозом в первой полной ремиссии

Перед алло-ТГСК МОБ детектирована у 24 (24 %) из 98 больных ОЛЛ. Для определения влияния МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК мы

включили в анализируемую группу больных только в 1-й ПР ( $n = 58$ ).

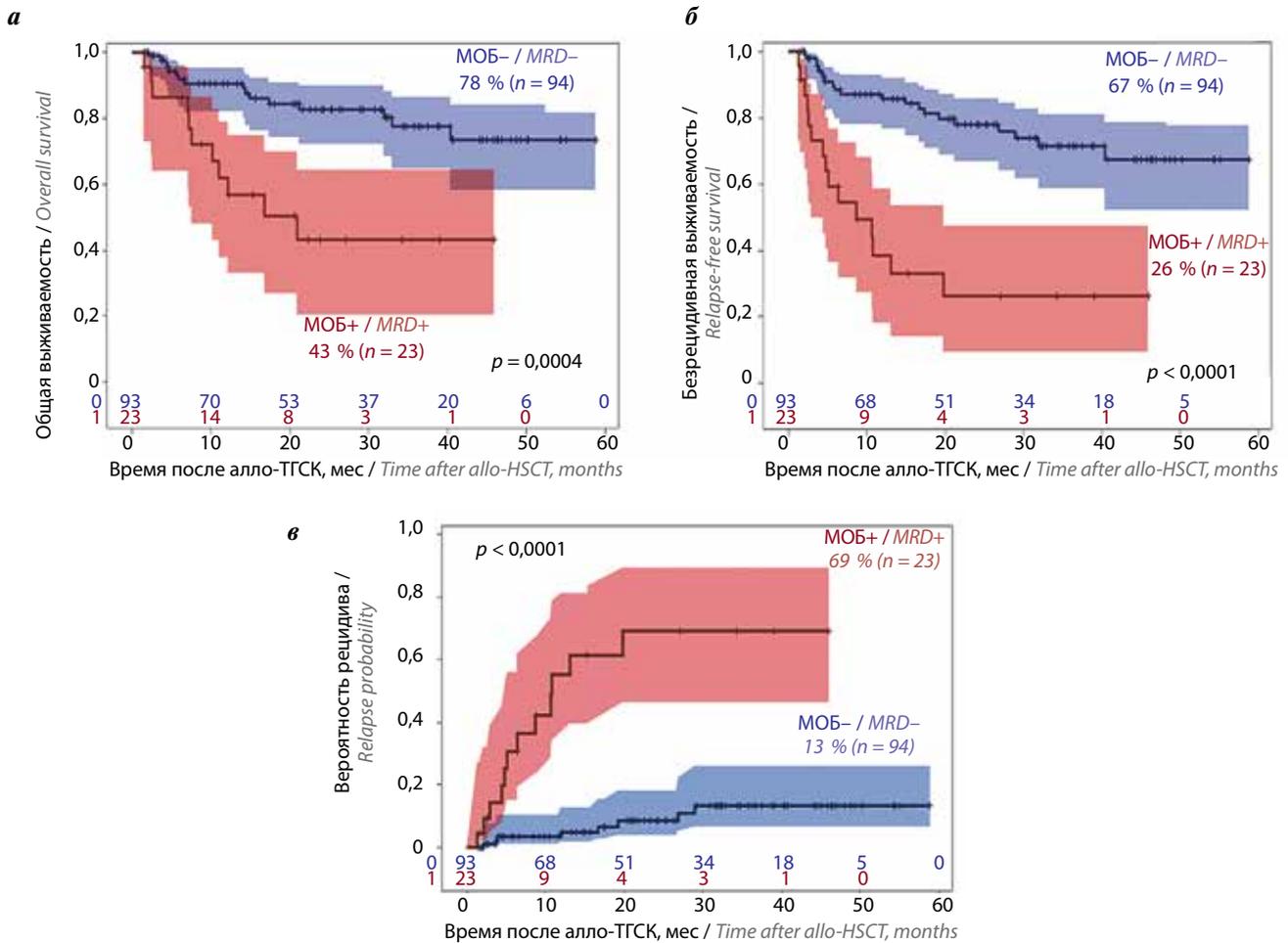
На момент выполнения алло-ТГСК из 98 больных ОЛЛ 58 были в 1-й ПР. МОБ-положительный статус установлен у 10 (17,2 %) больных. ОВ МОБ-положительных больных ОЛЛ хотя и была существенно ниже, но статистически значимо не отличалась от МОБ-негативных больных, которым выполнена алло-ТГСК в 1-й ПР (28 % против 68 %;  $p = 0,09$ ) (рис. 3, а). Обнаружены статистически значимые различия в БРВ МОБ-положительных и МОБ-негативных больных: 20 % против 56 % ( $p = 0,0317$ ) (рис. 3, б). Вероятность развития рецидива также была статистически значимо выше у МОБ-положительных больных ОЛЛ: 73 % против 22 % у МОБ-негативных больных ( $p = 0,0079$ ) (рис. 3, в).

Используя методы однофакторного событийного анализа для определения связи вероятности развития рецидива с основными факторами риска у больных ОЛЛ, мы подтвердили, что МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК (ОР 4,180 (95 % ДИ 1,333–13,112);  $p = 0,0142$ ) наиболее ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (табл. 4).

При выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены все перечисленные факторы, в модель в качестве значимого фактора ( $p < 0,05$ ) отобрана только МОБ перед алло-ТГСК для ОЛЛ ( $p = 0,0005$ ).

Как и для ОМЛ, выполнена оценка CIF. Для сравнения результатов использовали тест Грея. В скобках указана накопленная частота случаев смерти и рецидивов в 2 группах – МОБ– и МОБ+. Светло-розовыми и светло-серыми полосами обозначены рецидивы; темно-розовыми и голубыми – смерти, не связанные с рецидивом. Показано, что от предтрансплантационного МОБ-статуса напрямую зависит риск рецидива (тест Грея:  $p = 0,013$  для ОЛЛ), но нет статистически значимой зависимости риска летальности, не связанной с рецидивом (тест Грея:  $p = 0,86$  для ОЛЛ) (рис. 4).

Таким образом, наличие детектируемой МОБ непосредственно перед алло-ТГСК является независимым прогностическим фактором развития рецидива

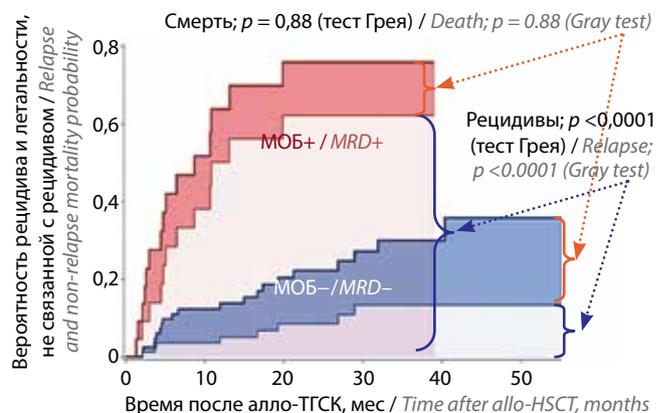


**Рис. 1.** Общая (а), безрецидивная (б) выживаемость и вероятность развития рецидива (в) в течение 3 лет у пациентов с острым миелоидным лейкозом в 1-й полной ремиссии в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)  
**Fig. 1.** Overall (a), relapse-free (б) survival and relapse probability (в) within 3 years in acute myeloid leukemia patients in first complete remission depending on the minimal residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

заболевания у больных ОЛЛ и ОМЛ, который может использоваться для стратификации риска алло-ТГСК. Полученные результаты подтверждаются данными зарубежных исследований [9–12].

**Обсуждение**

Результаты исследований последних лет показали, что наличие МОБ перед алло-ТГСК связано с увеличением риска развития рецидива заболевания и ухудшением прогноза у больных любым вариантом ОЛ. В 2017 г. опубликованы данные метаанализа по оценке прогностического значения МОБ для больных ОМЛ перед и после алло-ТГСК методами ПЦР и МПЦ, который объединил результаты 19 работ в период с января 2005 г. по июнь 2016 г. Показано, что МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК ассоциирован с худшими показателями БРВ (ОР 2,76), ОВ (ОР 2,36) и риском возникновения рецидива (ОР 3,65). Также отмечено, что интенсификация режима кондиционирования (применение миелоаблативного режима) не влияет на улучшение прогноза у МОБ-положительных пациентов [13].



**Рис. 2.** Результаты анализа вероятности рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК у больных острым миелоидным лейкозом. Оценка кумулятивных частот конкурирующих событий  
**Fig. 2.** Analysis of relapse and non-relapse mortality probability as competing risks after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) depending on the minimal residual disease (MRD) status before allo-HSCT in acute myeloid leukemia patients. Cumulative incidence of competing events

**Таблица 4.** Влияние различных факторов на вероятность развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных острым лимфобластным лейкозом в 1-й полной ремиссии (однофакторный анализ)

**Table 4.** Impact of various factors on relapse probability after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute lymphoblastic leukemia patients in first complete remission (univariate analysis)

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
Минимальная остаточная болезнь перед алло-ТГСК Minimal residual disease before allo-HSCT	4,180	1,333–13,112	0,0142
Возраст >40 лет Age >40 years	0,785	0,173–3,554	0,7532
Режим кондиционирования (MAC/RIC) Conditioning regimen (MAC/RIC)	1,281	0,418–3,919	0,6648
Вид донора: Donor type			
совместимый vs гаплоидентичный matched vs haploidentical	1,172	0,291–3,663	0,8233
частично совместимый vs гаплоидентичный partially matched vs haploidentical	1,135	0,291–4,724	0,8693
Источник трансплантата (костный мозг/периферические стволовые клетки) Graft source (bone marrow/peripheral stem cells)	2,381	0,798–7,101	0,1197
Время до выполнения алло-ТГСК (>6,9 мес/<6,9 мес) Time to allo-HSCT (>6.9 months/<6.9 months)	0,975	0,327–2,907	0,9635

Ф. Vuccisano и соавт. из университета в Риме решили выяснить, может ли алло-ТГСК помочь больным ОМЛ с МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом в достижении длительной ремиссии [14]. В исследование был включен 81 больной ОМЛ, которому выполнена аутологичная ТГСК или алло-ТГСК при МОБ-позитивном статусе. Результаты алло-ТГСК были значительно лучше, чем аутологичной ТГСК, с 5-летней БРВ 60 % против 19 %. Таким образом, алло-ТГСК в отличие от аутологичной ТГСК может частично преодолевать негативное влияние МОБ и вылечить значительное число больных с МОБ-позитивным статусом после химиотерапии.

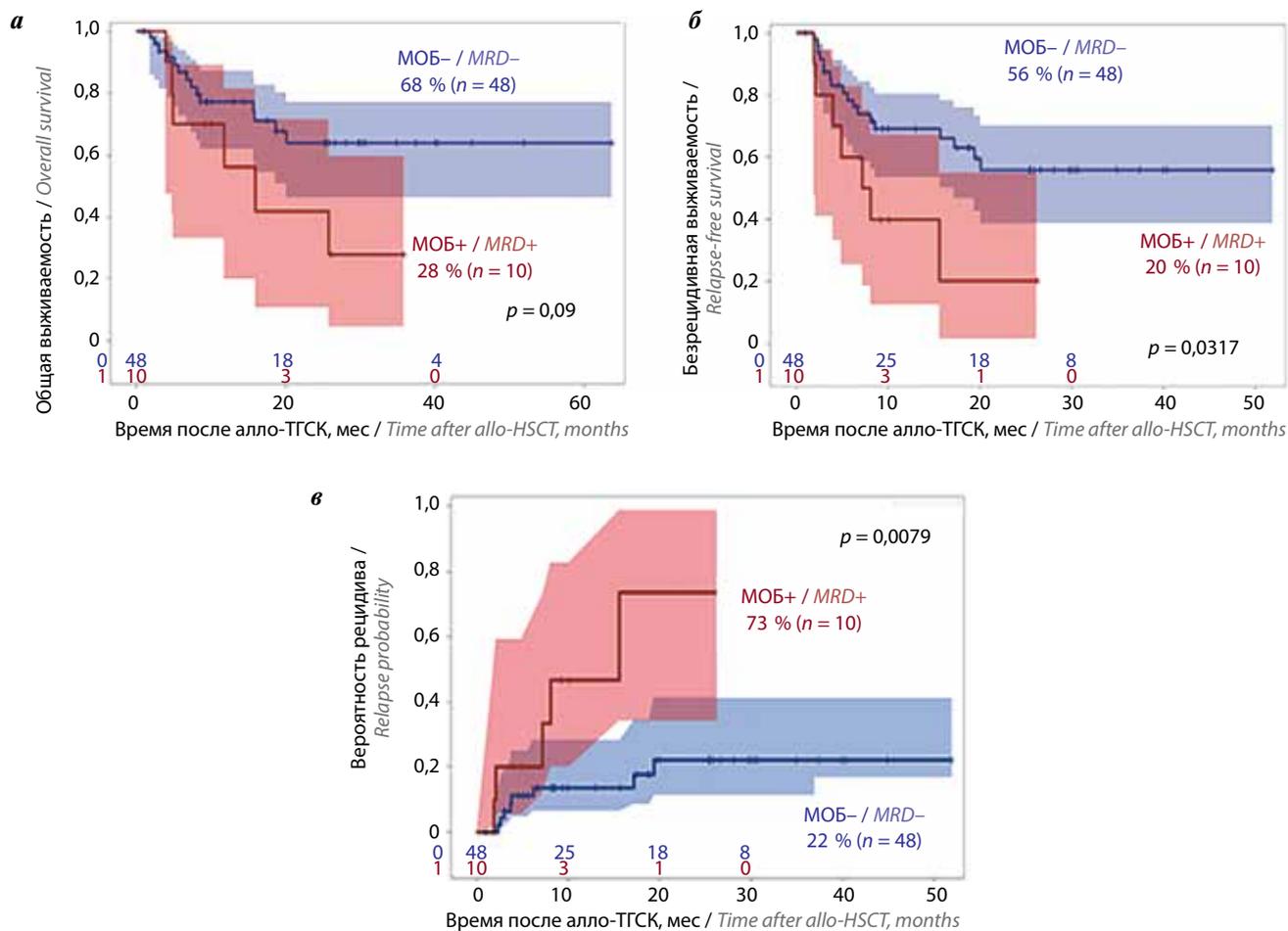
С учетом далеко не всегда оптимистичных результатов алло-ТГСК у больных ОМЛ в МОБ-позитивном статусе возник вопрос: может ли выбор донора повлиять на клинический исход алло-ТГСК? Какой донор является оптимальным для пациентов с МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом? В 2019 г. исследователи из США представили результаты ретроспективного анализа, включавшего 143 больных, которым была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров с использованием посттрансплантационного циклофосфида. Среди больных, которые находились в морфологической ремиссии перед трансплантацией, не было различий в БРВ между пациентами с МОБ-позитивным ( $n = 24$ ) и МОБ-негативным статусом ( $n = 41$ ) (ОР 1,85;  $p = 0,1$ ). В мультивариантном анализе только возраст оказывал влияние на исход, в то время как предтрансплантационный МОБ-статус не влиял на долгосрочные результаты. Авторы предполагают, что алло-ТГСК от гаплоидентичных

доноров с посттрансплантационным циклофосфамидом может потенциально нивелировать неблагоприятное влияние МОБ-позитивного статуса для больных ОМЛ [15].

Полученные результаты подтверждаются данными зарубежных исследований. Например, Е. Ключников и соавт. продемонстрировали, что выявление МОБ перед алло-ТГСК методом МПЦ у больных ОМЛ ассоциировано с высокой вероятностью развития рецидива вне зависимости от количества выявленных клеток с aberrантным фенотипом [16].

Отрицательное влияние МОБ-позитивного статуса на БРВ у больных ОМЛ может быть частично преодолено с помощью алло-ТГСК, что подтверждается результатами 3 крупных исследований, проведенных группами GMALL, PETHEMA и GRALL [10–12]. В объединенном исследовании GMALL 06/99 и 07/03, где проанализирован проспективный мониторинг МОБ с помощью ПЦР (перестройка генов *ТКР/ИГ*), показано, что у больных с персистирующей МОБ  $>10^{-4}$  после индукции/консолидации и перед трансплантацией, которым была выполнена алло-ТГСК, вероятность 5-летней БРВ значимо выше, чем у тех больных, которым проводилась только химиотерапия (50 % против 16 %;  $p = 0,004$ ) [11].

Хотя долгосрочные результаты больных ОМЛ с персистирующей МОБ, которым выполняется алло-ТГСК, лучше по сравнению с теми, кому проводилась только химиотерапия, частота посттрансплантационных рецидивов значительно выше у пациентов с МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК по сравнению с МОБ-негативными пациентами. Z. Shen и соавт.



**Рис. 3.** Общая (а), безрецидивная (б) выживаемость и вероятность развития рецидива (в) в течение 3 лет у больных острыми лимфобластными лейкозами в 1-й полной ремиссии в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

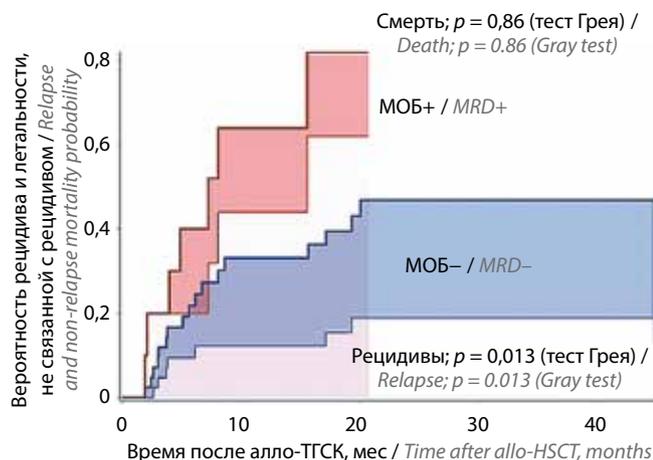
Fig. 3. Overall (a), relapse-free (б) survival and relapse probability (в) within 3 years in acute lymphoblastic leukemia patients in first complete remission depending on the minimal residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

провели метаанализ, включивший 21 исследование, посвященное влиянию МОБ непосредственно перед алло-ТГСК у больных ОЛЛ. Результаты этих исследований опубликованы в период 1998–2016 гг., а в качестве метода детекции МОБ применялись МПЦ и ПЦР. Результаты анализа показали, что больные с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК имели более высокий риск развития рецидива, чем больные с МОБ-негативным статусом (ОР 3,26;  $p < 0,05$ ), а также меньшую продолжительность БРВ (ОР 2,53;  $p < 0,05$ ) и ОВ (ОР 1,98;  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что МОБ-статус не влиял на летальность, не связанную с рецидивом заболевания [17].

В 2019 г. опубликовано исследование Европейского общества по трансплантации клеток крови и костного мозга, включившее 2780 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период 2000–2017 гг. Всем больным выполняли предтрансплантационное кондиционирование в миелоаблативном режиме, но у 76 % предтрансплантационная подготовка включала тотальное облучение тела; остальным пациентам

проводили кондиционирование высокодозной химиотерапией. Результаты исследования подтвердили негативное влияние МОБ-положительного предтрансплантационного статуса на ОВ (ОР 1,19 (95 % ДИ 1,02–1,39)) и БРВ (ОР 1,26 (95 % ДИ 1,1–1,44)). Однако при разделении больных на 2 группы в зависимости от варианта кондиционирования авторы отметили, что тотальное облучение тела улучшило ОВ и БРВ как у МОБ-негативных, так и у МОБ-положительных больных [18].

Таким образом, во многих протоколах предусмотрено проведение алло-ТГСК у больных с персистирующей МОБ на определенном этапе терапии. Однако выполнение алло-ТГСК в МОБ-положительном статусе ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, а именно высоким риском рецидива в посттрансплантационном периоде. Поэтому проводится разработка терапевтических подходов, позволяющих добиться МОБ-негативности с последующим проведением алло-ТГСК. Например, в исследовании ALL-REZ BFM 2002 (NCT00114348) больным ОЛЛ с МОБ  $\geq 10^{-3}$  перед



**Рис. 4.** Результаты анализа рецидива и летальности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК у больных острыми лимфобластными лейкозами. Оценка кумулятивных частот конкурирующих событий

**Fig. 4.** Analysis of relapse and non-relapse mortality probability as competing risks after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) depending on the minimal residual disease (MRD) status before allo-HSCT in acute lymphoblastic leukemia patients. Cumulative incidence of competing events

алло-ТГСК проведены интервенционные блоки химиотерапии, и в 78 % случаев произошла редукция МОБ. Однако значимое уменьшение вероятности развития рецидива после алло-ТГСК не достигнуто [19].

Более перспективным представляется применение иммунотерапии. Показана эффективность применения блинатумаба у взрослых больных В-ОЛЛ с персистирующей МОБ ( $n = 113$ ) [20]. Элиминация остаточных опухолевых клеток после 1-го цикла терапии достигнута у 88 (78 %) больных, и 55 больным проведена алло-ТГСК. Медиана БРВ для МОБ-негативных больных составила 23,6 мес, а для МОБ-позитивных – 12,5 мес ( $p = 0,002$ ). Авторы пришли к выводу, что такие результаты выгодно отличаются от ранее опубликованных данных для больных с МОБ-позитивным статусом или рефрактерными ОЛЛ. Поскольку у значительного числа пациентов с полным ответом по МОБ сохранялась длительная ремиссия без выполнения трансплантации, авторы обратили внимание, что роль алло-ТГСК в этой клинической ситуации неоднозначна и должна быть определена в дополнительных проспективных исследованиях.

Мониторинг МОБ до и после алло-ТГСК имеет большое значение для назначения поддерживающей

посттрансплантационной терапии. Этот подход успешно применяется для пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ. Использование ингибиторов тирозинкиназы в поддерживающей терапии после алло-ТГСК приводит к снижению частоты рецидивов и улучшению долгосрочных результатов алло-ТГСК, что продемонстрировано в нескольких проспективных и ретроспективных исследованиях [21–24]. Больным Rh-позитивным ОЛЛ с МОБ-позитивным статусом до и/или после алло-ТГСК должна быть назначена терапия ингибиторами тирозинкиназы как можно скорее, а назначение данных препаратов больным с МОБ-негативным статусом до алло-ТГСК обсуждается отдельно; возможны проведение динамического наблюдения и добавление к терапии ингибиторов тирозинкиназы только при появлении МОБ в последующих тестах. Для Rh-негативных ОЛЛ в настоящий момент тактика ведения при обнаружении МОБ до и/или после алло-ТГСК не определена.

### Заключение

При выполнении пошагового многофакторного анализа в случае ОМЛ, в который включены в качестве исходных такие факторы, как МОБ перед алло-ТГСК, ELN-риск, возраст, режим кондиционирования, вид донора, время до выполнения алло-ТГСК от даты 1-й ПР, источник трансплантата, в модель как значимые факторы отобраны МОБ-статус перед алло-ТГСК, ELN-риск и источник трансплантата ( $p < 0,05$ ). Самым значимым и сильнодействующим независимым фактором неблагоприятного прогноза установлен МОБ-статус перед алло-ТГСК (ОР 9,2;  $p < 0,0001$ ). Для ОЛЛ получены аналогичные выводы при выполнении пошагового многофакторного анализа, в который включены все перечисленные факторы и в качестве значимого отобран в модель ( $p < 0,05$ ) только МОБ-статус перед алло-ТГСК ( $p = 0,0005$ ).

Также доказано, что наличие МОБ перед алло-ТГСК не ассоциировано с летальностью, не связанной с рецидивом заболевания. Таким образом, результаты исследования МОБ непосредственно перед алло-ТГСК у пациентов с ОЛ помогают выделить группу больных с крайне высоким риском развития рецидива после трансплантации, что диктует необходимость коррекции их терапевтической тактики, касающейся выбора донора, режима кондиционирования, иммуносупрессивной терапии, или выполнения ранней профилактической противорецидивной терапии.

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

- Паровичникова Е.Н. Новые программы лечения острых лейкозов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.  
Parovichnikova E.N. New programs for the treatment of acute leukemia. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2003. (In Russ.).
- Wörmann B., Könemann S., Humpe A. et al. Detection of residual leukemic cells in AML. *Acute Leukemias. Haematology and Blood Transfusion* 1992;34:196–203. DOI: 10.1007/978-3-642-76591-9\_29
- Terwijn M., van Putten W.L.J., Kelder A. et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3889–97. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628
- Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):503–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512  
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M. et al. Technical aspects of determining minimal residual disease by multicolor flow cytometry in patients with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):503–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
- Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205  
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on rll-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
- Копова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В. и др. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(4):539–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-539-555  
Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. et al. Prognostic value of minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(4):539–55. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
- Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472  
Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Definition of minimal measurable residual disease in adult patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
- Гальцева И.В., Смирнова С.Ю., Паровичникова Е.Н. Методические аспекты детекции минимальной остаточной болезни у больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(1):108–20. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120  
Galtseva I.V., Smirnova S.Yu., Parovichnikova E.N. et al. Methodological aspects of the detection of minimal residual disease in patients with acute leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(1):108–20. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120
- Buonamici S., Ottaviani E., Testoni N. et al. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. *Blood* 2002;99(2):443–9. DOI: 10.1182/blood.v99.2.443
- Dhédin N., Huynh A., Maury S. et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(16):2486–96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894
- Gökbuğet N., Kneba M., Raff T. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868–76. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377713
- Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1595–604. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2425
- Buckley S.A., Wood B.L., Othus M. et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica* 2017;102(5):865–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343
- Buccisano F., Maurillo L., Piciocchi A. et al. Pre-transplant persistence of minimal residual disease does not contraindicate allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):473–5. DOI: 10.1038/bmt.2016.308
- Srouf S.A., Saliba R.M., Bittencourt M.C.B. et al. Haploidentical transplantation for acute myeloid leukemia patients with minimal/measurable residual disease at transplantation. *Am J Hematol* 2019;94(12):1382–7. DOI: 10.1002/ajh.25647
- Klyuchnikov E., Christopheit M., Badbaran A. et al. Role of pre-transplant MRD level detected by flow cytometry in recipients of allogeneic stem cell transplantation with AML. *Eur J Haematol* 2021;106(5):606–15. DOI: 10.1111/ejh.13557
- Shen Z., Gu X., Mao W. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):755. DOI: 10.1186/s12885-018-4670-5
- Pavlu J., Labopin M., Niittyvuopio R. et al. The role of measurable residual disease (MRD) at time of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia transplanted after myeloablative conditioning. A study on behalf of the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):S7.
- Eckert C., Chen-Santel C., Peters C. et al. Interventional intensification of chemotherapy prior to hematopoietic stem cell transplantation reduces residual leukemia but does not improve survival in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(21):61. DOI: 10.1182/blood.V124.21.61.61
- Gökbuğet N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522–31. DOI: 10.1182/blood.2019001109
- Brüggenmann M., Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):13–21. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.13
- Chen H., Liu X., Xu L. et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2012;5:29. DOI: 10.1186/1756-8722-5-29
- DeFilipp Z., Langston A.A., Chen Z. et al. Does post-transplant maintenance therapy with tyrosine kinase inhibitors improve outcomes of patients with high-risk Philadelphia chromosome-

positive leukemia? Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;

16(8):466–71. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.017

24. Pfeifer H., Wassmann B., Bethge W. et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual

disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation

for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia.

Leukemia 2013;27(6):1254–62.

DOI: 10.1038/leu.2012.352

#### Вклад авторов

И.В. Гальцева: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, З.В. Конова, О.А. Алешина, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова: разработка дизайна исследования, анализ данных;

Ю.О. Давыдова, К.А. Никифорова: получение данных для анализа, написание текста статьи;

Н.М. Капранов: получение данных для анализа;

Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистическая обработка данных;

И.С. Кастрикина: написание текста статьи.

#### Authors' contributions

I.V. Galtseva: design development, data analysis, article writing;

E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, Z.V. Konova, O.A. Aleshina, I.A. Lukianova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova: design development, data analysis;

Yu.O. Davydova, K.A. Nikiforova: obtaining data for analysis, article writing;

N.M. Kapranov: obtaining data for analysis;

Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;

I.S. Kastrikina: article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000000159320285>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000000241197175>

Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

З.В. Конова / Z.V. Konova: <https://orcid.org/0000-0002-5569-0155>

И.С. Кастрикина / I.S. Kastrikina: <https://orcid.org/0000-0003-4785-5607>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

И.А. Лукьянова / I.A. Lukianova: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Т.В. Гапонова / T.V. Gaponova: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование ОЛЛ-2016 зарегистрировано на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03462095).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The ALL-2016 study is registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03462095).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

# Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-СНОР-Х в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты)

М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1-3</sup>, А.В. Мисюрин<sup>4</sup>, Л.А. Кесаева<sup>5</sup>, А.С. Мкртчян<sup>5</sup>, Е.Н. Мисюрина<sup>1,2</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, М.С. Орлова<sup>2</sup>, А.А. Ахмадеева<sup>2</sup>, Т.С. Чуднова<sup>1,2</sup>, Д.Д. Иванова<sup>1</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Е.Н. Зотина<sup>1,2</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, С.С. Андреев<sup>1</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, И.В. Самсонова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

<sup>5</sup>ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104

**Контакты:** Марат Альбертович Мингалимов [mingalimovm@yandex.ru](mailto:mingalimovm@yandex.ru)

**Введение.** Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – потенциально курабельная биологически гетерогенная лимфатическая опухоль. Стандартная терапевтическая опция R-СНОР демонстрирует неутешительные результаты – как непосредственные, так и долгосрочные. Для улучшения показателей эффективности без дополнительной токсичности стоит обратить внимание на возможность применения биологически ориентированной терапии.

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность и токсичность генотип-направленной программы R-СНОР-Х у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное интервенционное клиническое исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г. Медиана возраста составила 60 (38–78) лет. В группу высокого риска прогрессирования по международному прогностическому индексу отнесены 23 (77 %) пациента. Встречаемость генотипов в рассматриваемой когорте больных: MCD – 7 %, N1 – 20 %, BN2 – 7 %, EZB – 16 %, ST2 – 7 %, NOS – 43 %.

**Результаты.** Персонализированную генотип-направленную терапию получили 30 пациентов. Из них завершил лечение 21 (70 %) пациент: общий уровень ответа составил 100 % (полный метаболический ответ – 100 %). В процессе терапии 9 (30 %) пациентов: общий уровень ответа равен 100 %. На сроке 12 мес общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 100 % (95 % доверительный интервал 100 %). Гематотоксичность оценивали в зависимости от числа циклов ( $n = 144$ ): нейтропения III–IV степени выявлена в 7 % циклов, анемия III–IV степени и тромбоцитопения III–IV степени – в 1,4 и 3,5 % циклов соответственно. Негематологическая токсичность, как правило, не превышала I–II степень.

**Заключение.** Результаты настоящего клинического исследования являются многообещающими и представляют предварительные доказательства пользы применения персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии при впервые диагностированной ДВКЛ. Данная терапевтическая стратегия демонстрирует высокую клиническую эффективность, в частности в главной целевой группе – ДВКЛ высокого риска прогрессирования при низкой токсичности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения эффективности и внедрения нового подхода в рутинную клиническую практику.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотип, прецизионная иммунохимо-терапия

**Для цитирования:** Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-СНОР-Х в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты). Онкогематология 2024;19(4):84–92.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

## Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results)

M.A. Mingalimov<sup>1,2</sup>, E.A. Baryakh<sup>1-3</sup>, A.V. Misyurin<sup>4</sup>, L.A. Kesaeva<sup>5</sup>, A.S. Mkrtchyan<sup>5</sup>, E.N. Misyurina<sup>1,2</sup>, T.N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, M.S. Orlova<sup>2</sup>, A.A. Akhmadeeva<sup>2</sup>, T.S. Chudnova<sup>1,2</sup>, D.D. Ivanova<sup>1</sup>, O.L. Kochneva<sup>1</sup>, E.N. Zotina<sup>1,2</sup>, A.B. Makeshova<sup>1,2</sup>, S.S. Andreev<sup>1</sup>, K.V. Yatskov<sup>1</sup>, I.V. Samsonova<sup>1</sup>, M.A. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>4</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

<sup>5</sup>GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia

**Contacts:** Marat Albertovich Mingalimov [mingalimovm@yandex.ru](mailto:mingalimovm@yandex.ru)

**Background.** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a potentially curable biologically heterogeneous lymphatic tumor. Standard R-CHOP therapy shows disappointing results, both immediate and long-term. To improve efficacy without additional toxicity, it is worth considering the possibility of using biologically oriented therapy.

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy and toxicity of the genotype-directed R-CHOP-X in patients with newly diagnosed DLBCL in real clinical practice.

**Materials and methods.** A single-center prospective interventional clinical study included 30 patients with newly diagnosed DLBCL between September 2023 and September 2024. The median age was 60 (38–78) years. According to the international prognostic index, 23 (77 %) patients were classified as having a high risk of progression. Genotype incidence in the study cohort: MCD – 7 %, N1 – 20 %, BN2 – 7 %, EZB – 16 %, ST2 – 7 %, NOS – 43 %.

**Results.** 30 patients received personalized genotype-directed therapy. Of these, 21 (70 %) patients completed treatment: the overall response rate was 100 % (complete metabolic response – 100 %). 9 (30 %) patients continue therapy: the overall response rate is 100 %. At 12 months, overall survival and progression-free survival were 100 % (95 % confidence interval 100 %). Hematological toxicity was assessed depending on the number of cycles ( $n = 144$ ): grade III–IV neutropenia was detected in 7 % of cycles, grade III–IV anemia and grade III–IV thrombocytopenia in 1.4 and 3.5 % of cycles, respectively. Non-hematological toxicity was generally grade  $\leq$ I–II.

**Conclusion.** The results of this clinical trial are promising and provide preliminary evidence for the benefit of personalized genotype-directed antitumor therapy in newly diagnosed DLBCL. This therapeutic strategy demonstrates high clinical efficacy, particularly in the main target group – DLBCL with a high risk of progression with low toxicity. Further randomized studies are needed to confirm the effectiveness and implement the new approach in routine clinical practice.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, sequencing, genotype, precision immunochemotherapy

**For citation:** Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):84–92. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

### Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – потенциально курабельная молекулярно-биологически гетерогенная группа лимфоидных опухолей, клиническая и прогностическая неоднородность которых обусловлена многообразием aberrантных сигнальных каскадов, вовлеченных в ее патогенез [1]. Согласно статистическим медицинским данным,

лидирующую позицию в структуре заболеваемости агрессивными В-клеточными лимфомами занимает ДВКЛ (до 50 % всех случаев неходжкинских лимфом) [2]. По данным Московского канцер-регистра, с 2018 по 2022 г. выявлено 760 новых случаев заболевания ДВКЛ.

На сегодняшний день индукционная программа R-СНОР остается стандартом противоопухолевой

терапии впервые диагностированной ДВКЛ в соответствии с многими клиническими рекомендациями [3–5]. Однако у 40–50 % пациентов развиваются ранние рецидивы и/или первичная рефрактерность к проводимой терапии по программе R-СНОР, и в дальнейшем ремиссии ДВКЛ удается достигнуть в 10–15 % случаев [6–8]. Таким образом, столь драматическое течение заболевания убедительно свидетельствует о неудовлетворительных результатах применения протокола R-СНОР, особенно в наиболее сложной когорте больных – группе ДВКЛ высокого риска раннего прогрессирования. Поскольку исход данного заболевания зависит от эффективности инициального этапа, необходима кардинальная смена парадигмы индукционной терапии ДВКЛ.

Стремительное развитие и совершенствование молекулярно-генетических методов исследований позволили выделить генетические подтипы ДВКЛ. Разработана современная классификационная система LymphGen, согласно которой ДВКЛ подразделяют на 6 генотипов с учетом вовлеченных aberrантных сигнальных путей [9]. Использование этой классификации позволило стратифицировать пациентов на основе не только биологических характеристик и патогенетических механизмов, но и результатов терапии. В связи с растущим арсеналом противоопухолевых агентов стало возможно проводить патогенетически обоснованную терапию с помощью ингибирования вовлеченных сигнальных каскадов в зависимости от генотипа ДВКЛ.

С учетом изложенного одной из потенциальных стратегий улучшения эффективности терапии без дополнительной токсичности рассматривается персонализация лечения впервые диагностированной ДВКЛ, основанная на идентификации мутационного профиля. Высокая эффективность и низкая токсичность новой стратегии терапии ДВКЛ продемонстрированы в зарубежных работах [10]. Однако интеграция данного подхода в реальную клиническую практику прежде всего зависит от рутинного проведения секвенирования опухоли, финансового обеспечения и доступности иммунотаргетных агентов.

В рамках реальной клинической практики мы применили дифференцированную программу лечения больных с впервые диагностированной ДВКЛ, основанную на верификации генотипа согласно LymphGen.

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность и токсичность генотип-направленной программы R-СНОР-Х у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках реальной клинической практики.

### Материалы и методы

Настоящее одноцентровое проспективное интервенционное клиническое исследование проводится в Городской клинической больнице № 52 с сентября 2023 г. по настоящее время. Все пациенты до начала

индукционной химиоиммунотаргетной терапии подписали информированное добровольное согласие.

Диагноз ДВКЛ верифицирован согласно критериям пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) по результатам морфологического и иммуногистохимического исследований биоптата опухолевой ткани.

В исследование не включены пациенты с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности, первичной В-клеточной крупноклеточной лимфомой иммунопривилегированных зон (яичко, центральная нервная система (ЦНС), витреоретинальная зона) и первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Для исключения В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности выполнялось FISH-исследование на наличие реаранжировок генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*.

В рамках идентификации генотипа ДВКЛ в соответствии с классификацией LymphGen проводилось таргетное секвенирование по Сэнгеру. Панель включает 19 генов: *MYD88*, *CD79b*, *TNFAIP3*, *EP300*, *PIM1*, *STAT6*, *NOTCH1*, *EZH2*, *CREBBP*, *TET2*, *NOTCH2*, *BTG1*, *CD70*, *TNFSFR14*, *DTX1*, *MPEG1*, *MTOR*, *TBL1XR1* и *TP53*.

Первичное стадирование пациентов с ДВКЛ осуществляли согласно классификации Ann Arbor в модификации Lugano 2014 г. (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, и унилатеральная трепанобиопсия костного мозга). При невозможности инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, обусловленной тяжестью заболевания, в дебюте выполняли компьютерную томографию всего тела с внутривенным контрастированием.

В исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (табл. 1).

Протокол лечения включает 1 индукционный цикл иммунохимиотерапии по программе R-СНОР в качестве bridge-терапии до получения результатов генотипирования с последующей инициацией 5 индукционных циклов по протоколу R-СНОР-Х (Х – дополнительный противоопухолевый агент). В зависимости от выявленного генотипа пациенты получали 1 из 4 препаратов (вориностат, акалабрутиниб, децитабин и леналидомид) дополнительно к базисной терапии R-СНОР (табл. 2).

Первичную профилактику фебрильной нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором проводили согласно рекомендациям Национальной онкологической сети. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали в соответствии с международными критериями оценки эффективности (классификация Lugano). Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с общими терминологическими критериями

Таблица 1. Суммарная характеристика пациентов (n = 30)

Table 1. General characteristics of patients (n = 30)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	60 (38–78)
Сумма баллов по шкале ECOG $\geq 2$ , n (%) ECOG score $\geq 2$ , n (%)	19 (63)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	12 (43)
Международный прогностический индекс 3–5, n (%) International Prognostic Index 3–5, n (%)	23 (77)
Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014), n (%): Ann Arbor stage (Lugano 2014 modification), n (%):	
II	11 (37)
III–IV	19 (63)
Иммуновариант, n (%): Immunovariant, n (%):	
GCB	10 (33)
non-GCB	20 (67)
Коэкспрессия c-MYC/BCL2, n (%) c-MYC/BCL2 coexpression, n (%)	1 (3)
Single-hit, n (%)	2 (7)
LymphGen, n (%):	
MCD	2 (7)
N1	6 (20)
BN2	2 (7)
EZB	5 (16)
A53	0
ST2	2 (7)
NOS	13 (43)

Таблица 2. Схема терапии R-CHOP-X

Table 2. R-CHOP-X treatment regimen

Препарат Drug	Дозировка и способ введения Dosage and route of administration	Продолжительность введения, дней Days of administration	Генотип по LymphGen LymphGen genotype
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 375 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	0	–
Доксорубин Doxorubicin	50 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 50 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	1	–
Винкрестин Vincristine	1,4 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 1.4 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	1	–
Циклофосфамид Cyclophosphamide	750 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 750 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	1	–
Преднизолон Prednisolone	60 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 60 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	1–5	–
Акалабрутиниб Acalabrutinib	100 мг 2 раза в сутки, перорально 100 mg 2 times daily, orally	1–21	MCD, N1, BN2
Леналидомид Lenalidomide	25 мг 1 раз в сутки, перорально 25 mg once daily, orally	1–10	ST2, NOS
Вориностаг Vorinostat	400 мг 1 раз в сутки, перорально 400 mg once daily, orally	1–9	EZB
Децитабин Decitabine	10 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно 10 mg/m <sup>2</sup> , intravenously	1–5	A53

нежелательных явлений Национального института рака США, версия 5.0.

Лечение возобновляется на 22-й день.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2. Анализ включал в себя описательную и статистическую части. В рамках описательной статистики количественные показатели представлены значением медианы, а также интерквартильным разбросом. Категориальные показатели представляли частотой и процентами.

Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) использовали метод Каплана–Майера. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от даты инициации терапии до дня летальности по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты инициации терапии до прогрессирования, развития рецидива или летального исхода по любой причине.

### Результаты

Анализ полученных результатов исследования выполнен по состоянию на 01.09.2024. Клинические исходы пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ при проведении протокола R-CHOP-X представлены в табл. 3.

Значения 1-летней ОВ и ВБП для всех пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ представлены

на рис. 1: 1-летняя ОВ составила 100 % (95 % доверительный интервал 100 %), ВБП – 100 % (95 % доверительный интервал 100 %).

Таблица 3. Исходы пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, n (%)

Table 3. Outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma, n (%)

Исход Outcome	Завершили терапию Completed therapy	В процессе терапии Continue therapy
Общий ответ Overall response	21 (100)	9 (100)
Полный ответ Complete response	21 (100)	2 (22)
Частичный ответ Partial response	—	7 (78)

Анализ гематологической и негематологической токсичности проводили в зависимости от числа циклов. В исследуемой когорте анемия III–IV степени наблюдалась у 1 (3 %) из 30 больных в 2 (1,4 %) из 144 циклов; тромбоцитопения III–IV степени – у 4 (13 %) больных в 5 (3,5 %) циклах; нейтропения III–IV степени – у 8 (27 %) больных в 10 (7 %) циклах. Из негематологической токсичности единично регистрировали инфекционные осложнения. Септические осложнения не зафиксированы.

### Обсуждение

В настоящей работе впервые представлены результаты проведенного в России клинического исследования по персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии *de novo* ДВКЛ. Данный подход продемонстрировал высокую эффективность в рассматриваемой когорте больных: в группе завершивших терапию ( $n = 21$ ) общий и полный метаболический

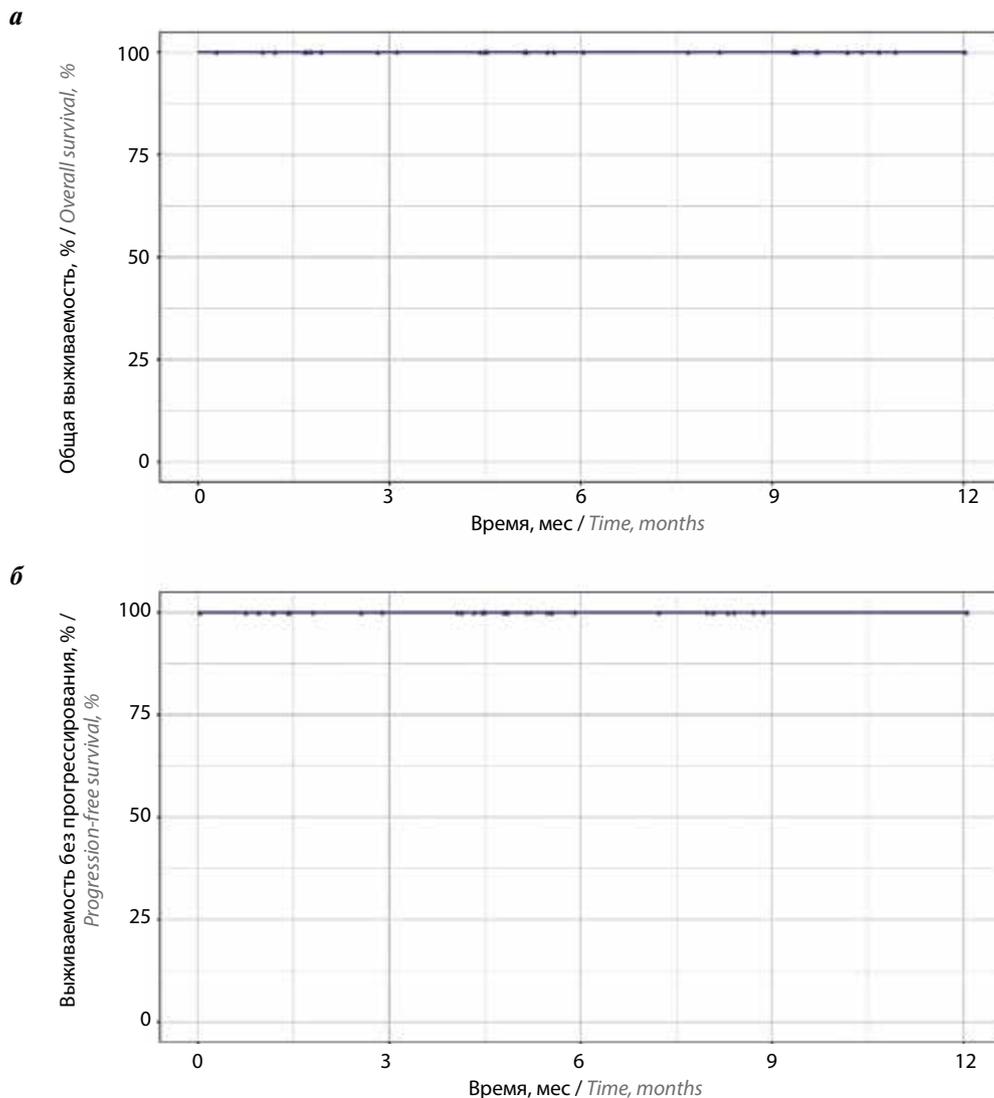


Рис. 1. Значения 1-летней общей выживаемости (а) и выживаемости без прогрессирования (б) ( $n = 30$ )

Fig. 1. 1-year overall survival (a) and progression-free survival (b) ( $n = 30$ )

ответы составили 100 и 100 %; 1-летняя ОВ и ВБП – 100 и 100 % соответственно.

По результатам последних исследований 5-летняя ОВ у пациентов группы низкого риска при проведении терапии R-СНОР составляет 90 %, у пациентов группы высокого риска прогрессирования – 50 % [11, 12]. Таким образом, оптимизация 1-й линии терапии у больных группы высокого риска – приоритетная задача в онкогематологии. Следует подчеркнуть, что в настоящем клиническом исследовании преобладали пациенты, входящие в группу ДВКЛ высокого риска прогрессирования ( $n = 23$ ; 77 %).

Выбор дополнительного агента обусловлен таргетным воздействием на вовлеченные aberrантные сигнальные каскады, характерные для каждого генотипа. Так, для генотипов MCD, N1 и BN2 биологически обоснована интеграция в терапию ингибитора тирозинкиназы Брутона, поскольку в патогенезе данных генотипов играет роль BCR-NF-κB-зависимый сигнальный путь [13]. Для генотипа EZB, который характеризуется aberrантной эпигенетической модуляцией и вовлечением сигнального пути PI3K/AKT, целесообразно включение ингибитора гистондеацетилазы (например, вориностат), способного влиять на упомянутые патогенетические звенья [14]. Ключевую роль в генетическом подтипе ST2 играет опухолевое микроокружение, что свидетельствует об обоснованности включения леналидомид в схему терапии [15]. При генотипе A53 целесообразно применение ингибитора ДНК-метилтрансферазы (например, децитабин) в связи с aberrантным гиперметилированием ДНК, обнаруживаемым при данном генотипе [16]. В противоопухолевую терапию ДВКЛ NOS включен леналидомид с учетом его потенциальной клинической эффективности как при GCB-, так и при ABC-подтипах ДВКЛ [17].

Согласно медицинской литературе, существует единственное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности персонализированной генотип-направленной терапии впервые диагностированной ДВКЛ согласно классификации LymphGen. Так, в работе М. Zhang и соавт. сравнены R-СНОР

и R-СНОР-X [18]. В зависимости от генотипа по классификации LymphGen больные получали 1 из 4 противоопухолевых агентов (ибрутиниб, децитабин, туцидинонат и леналидомид) дополнительно к стандартному протоколу R-СНОР. Полный метаболический ответ был статистически значимо выше в группе пациентов, получавших R-СНОР-X (87 % против 66 %;  $p = 0,003$ ). При 1-летнем сроке наблюдения показатель ВБП был статистически значимо выше также при использовании R-СНОР-X (93 % против 73 %; отношение рисков 0,22; 95 % доверительный интервал 0,09–0,61). Таким образом, полученные нами данные соотносятся с результатами упомянутого исследования и потенциально доказывают превосходство персонализированного подхода над унифицированным протоколом R-СНОР.

В настоящем исследовании наблюдалось большое число пациентов с NOS (43 %), что подчеркивает необходимость использования более широкой таргетной панели генов для точной верификации специфического генотипа по классификации LymphGen.

Также идентифицировано 2 случая single-hit ДВКЛ. У обоих пациентов установлен иммуновариант non-GCB, NOS по классификации LymphGen, а также они отнесены к группе высокого риска прогрессирования. Оба пациента получили иммунохимиотерапию по программе R<sup>2</sup>-СНОР. На фоне данной терапии у обоих пациентов констатирован полный метаболический ответ. Согласно данным литературы, стандартный протокол R-СНОР показывает неудовлетворительные результаты в этой группе больных ДВКЛ. Так, результаты исследований *in vitro* показали, что леналидомид снижает экспрессию MYC и его генов-мишеней посредством влияния на цереблон и IRF4 в лимфоидных клетках, что указывает на обоснованность применения леналидомид в качестве терапевтического средства при крупноклеточной В-клеточной лимфоме с реаранжировкой гена *c-MYC* [19, 20]. В нерандомизированном клиническом исследовании HOVON-130 продемонстрировано преимущество применения R<sup>2</sup>-СНОР перед R-СНОР у больных ДВКЛ с наличием реаранжировки гена *c-MYC* [21].

Таблица 4. Случаи несоответствия иммуноварианта и генотипа

Table 4. Cases of discrepancy between immunovariant and genotype

Случай Case	Иммуновариант по Hans Hans immunovariant	Генотип по LymphGen LymphGen genotype	Иммуновариант, характерный для генотипа Immunovariant specific to genotype
1	non-GCB	EZB	GCB
2	GCB	MCD	non-GCB
3	non-GCB	EZB	GCB
4	GCB	N1	non-GCB
5	GCB	N1	non-GCB
6	non-GCB	EZB	GCB

Выявлено 6 случаев несоответствия генотипа и иммуноварианта ДВКЛ (табл. 4). В настоящее время сурrogатным иммуногистохимическим алгоритмом верификации молекулярного подтипа служит Hans-алгоритм. Однако у данного алгоритма наблюдается низкая корреляция с профилем экспрессии генов [22]. Мы предложили использовать в рутинной практике алгоритм Visco-Young, в основе которого – выявление экспрессии CD10, FOXP1 и BCL6. Данный алгоритм обладает не только высокой корреляцией с профилем экспрессии генов (92,6 %), но и независимой прогностической ценностью в отношении ВБП и ОВ [23].

Доминирующей прогностической шкалой течения ДВКЛ, которая используется в рутинной клинической практике и клинических исследованиях, является международный прогностический индекс (МПИ). В зависимости от группы риска 5-летняя ОВ составляет 73; 51; 43 и 26 % [24]. Зарубежные коллеги показали различия в 5-летней ОВ в зависимости от генотипа. Так, для генотипа MCD 5-летняя ОВ равна 26 %, тогда как для генотипов N1, BN2 и EZB – 36; 65 и 68 % соответственно [25]. Согласно данным литературы, генотипы по классификации LymphGen вносили вклад в прогноз течения ДВКЛ вне зависимости от исходного значения МПИ [9, 25]. В настоящей работе наблюдались случаи верификации неблагоприятного по прогнозу генотипа при низком риске по МПИ. Это свидетельствует, что клиническая шкала МПИ не отражает истинный прогноз, что требует интеграции мутационного профиля в риск-стратификационную шкалу для адекватного формирования группы риска пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Наиболее обсуждаемыми проблемами остаются применение высоких доз метотрексата в качестве профилактики поражения ЦНС и прогнозирование нейрорецидива. Основным клиническим инструментом для определения группы риска развития рецидива в ЦНС при ДВКЛ служит ЦНС-МПИ. Однако, согласно результатам крупного франко-немецкого исследования, выявлено, что у 46 % пациентов с исходно низким риском по ЦНС-МПИ наблюдался рецидив в ЦНС, что подчеркивает необходимость усовершенствования стратификации риска [26]. По данным ряда исследований, использование метотрексата в высоких дозах не только не снижало риск нейрорецидива, но и было ассоциировано с высокой токсичностью, что ставит под сомнение целесообразность профилак-

тики вторичного поражения ЦНС высокими дозами метотрексата [27, 28]. Постепенно интегрируемые в клиническую практику новые противоопухолевые агенты, способные пенетрировать в ЦНС, такие как иммуномодуляторы, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической опции профилактики поражения ЦНС [29, 30].

Принципиально важным аспектом служит внедрение геномной классификации LymphGen в реальную клиническую практику. В исследовании M.L. Zhu и соавт. проведено тестирование классификации LymphGen на 400-генной клинической панели высокопроизводительного секвенирования при ДВКЛ [31]. Авторы подтвердили, что классификационная система LymphGen, по-видимому, может быть интегрирована в рутинную клиническую практику с использованием разработанных панелей высокопроизводительного секвенирования, однако необходимы финансовые затраты. Предполагается, что, несмотря на высокую стоимость диагностического этапа, иммунохимиотерапия с учетом молекулярно-генетического ландшафта опухоли улучшит результативность противоопухолевого лечения при низкой токсичности, что уменьшит затраты на потенциально бесперспективную терапию рефрактерных и рецидивирующих форм ДВКЛ. Так, в исследовании, проведенном в НИИЦ гематологии, выполнен фармакоэкономический анализ, результаты которого продемонстрировали, что проведение терапии спасения требует колоссальных затрат на 1 пациента, что экономически нецелесообразно [32]. С учетом изложенного высокая стоимость диагностики и лечения компенсируется возможностью полного излечения пациента и восстановления качества жизни.

### Заключение

Результаты настоящего клинического исследования являются многообещающими и представляют предварительные доказательства пользы применения персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии при впервые диагностированной ДВКЛ. Данная терапевтическая стратегия демонстрирует высокую клиническую эффективность, в частности в главной целевой группе – ДВКЛ высокого риска прогрессирования – при низкой токсичности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения эффективности и внедрения нового подхода в рутинную клиническую практику.

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

- Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5): 267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
- Wang S.S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):255–66. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
- Fox C.P., Chaganti S., McIlroy G. et al. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;204(4):1178–92. DOI: 10.1111/bjh.19273
- Gumà J., Palazón-Carrion N., Rueda-Domínguez A. et al. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B-cell lymphoma (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25(9):2749–58. DOI: 10.1007/s12094-023-03206-5
- Ohmachi K. [Diffuse large B-cell lymphoma: standard treatment and research questions]. *Rinsho Ketsueki* 2019;60(9):1193–8. [In Japanese.]. DOI: 10.11406/rinketsu.60.1193
- García-Sancho A.M., Cabero A., Gutiérrez N.C. Treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: new approved options. *J Clin Med* 2023;13(1):70. DOI: 10.3390/jcm13010070
- Bicsko R.R., Antal L., Magyari F. et al. Autologous transplantation may still effectively treat relapsed diffuse large B-cell lymphoma in selected patients. *Cancers (Basel)* 2023;15(12):3223. DOI: 10.3390/cancers15123223
- Melchardt T., Egle A., Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open* 2023;8(1):100750. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100750
- Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D. et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37(4):551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015
- Zhang M.C., Tian S., Fu D. et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705–16.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004
- 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;123(6):837–42. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108
- Shi X., Liu X., Li X. et al. Risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma by integrating interim evaluation and International Prognostic Index: a multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2021;11:754964. DOI: 10.3389/fonc.2021.754964
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445
- Andersen C.L., Asmar F., Klausen T. et al. Somatic mutations of the CREBBP and EP300 genes affect response to histone deacetylase inhibition in malignant DLBCL clones. *Leuk Res Rep* 2012;2(1):1–3. DOI: 10.1016/j.lrr.2012.10.002
- Shen R., Fu D., Dong L. et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):145. DOI: 10.1038/s41392-023-01358-y
- Martin P., Bartlett N.L., Chavez J.C. et al. Phase 1 study of oral azacitidine (CC-486) plus R-CHOP in previously untreated intermediate- to high-risk DLBCL. *Blood* 2022;139(8):1147–59. DOI: 10.1182/blood.2021011679
- Nowakowski G.S., Hong F., Scott D.W. et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1329–38. DOI: 10.1200/JCO.20.01375
- Zhang M., Xu P., Wang L. et al. Genetic subtype guided rituximab-based immunochemotherapy improves outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: first report of a randomized phase 2 study. *Hematol Oncol* 2021;39(S2):56–7. DOI: 10.1002/hon.26\_2879
- Lopez-Girona A., Heintel D., Zhang L.H. et al. Lenalidomide downregulates the cell survival factor, interferon regulatory factor-4, providing a potential mechanistic link for predicting response. *Br J Haematol* 2011;154(3):325–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08689.x
- Gopalakrishnan R., Matta H., Tolani B. et al. Immunomodulatory drugs target IKZF1-IRF4-MYC axis in primary effusion lymphoma in a cereblon-dependent manner and display synergistic cytotoxicity with BRD4 inhibitors. *Oncogene* 2016;35(14):1797–810. DOI: 10.1038/ncr.2015.245
- Chamuleau M.E.D., Burggraaf C.N., Nijland M. et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. *Haematologica* 2020;105(12):2805–12. DOI: 10.3324/haematol.2019.238162
- Benesova K., Forsterova K., Votavova H. et al. The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Neoplasma* 2013;60(1):68–73. DOI: 10.4149/neo\_2013\_010
- Visco C., Li Y., Xu-Monette Z.Y. et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study [published correction appears in *Leukemia* 2014;28(4):980]. *Leukemia* 2012;26(9):2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
- Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Katagas I. et al. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications. *Ther Adv Hematol* 2021;12:20406207211013987. DOI: 10.1177/20406207211013987
- Frontzek F., Renaud L., Dührsen U. et al. Identification, risk factors, and clinical course of CNS relapse in DLBCL patients across 19 prospective phase 2 and 3 trials—a LYSA and GLA/DSHNHL collaboration. *Leukemia* 2024;38(10):2225–34. DOI: 10.1038/s41375-024-02371-y
- Lewis K.L., Jakobsen L.H., Villa D. et al. High-dose methotrexate as CNS prophylaxis in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5376–87. DOI: 10.1200/JCO.23.00365
- Tolley E.R., Lewinter C., Pedersen L.M., Nielsen T.H. Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse to the central nervous system in R-CHOP(-like)-treated, high-risk, diffuse large B-cell lymphoma patients and its effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.284281
- Yuan X., Xie Y., Xu N. et al. Lenalidomide, rituximab, and methotrexate are effective in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Haematologica* 2024;109(6):2005–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284834
- Lv L., Sun X., Wu Y. et al. Efficacy and safety of ibrutinib in central nervous system lymphoma: a PRISMA-compliant single-arm meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:707285. DOI: 10.3389/fonc.2021.707285
- Zhu M.L., Drill E., Joffe E. et al. Validation of LymphGen classification on a 400-gene clinical next-generation sequencing panel in diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience from a cancer center. *Haematologica* 2024;109(7):2326–30. DOI: 10.3324/haematol.2023.284565
- Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-MNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015. *Клиническая онкогематология* 2021;14(3):321–32. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al.  
 Pharmacoeconomic analysis of R-DA-EPOCH  
 and R-MNHL-BFM-90 combination immunochemotherapy  
 in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell

lymphoma within randomized multi-center clinical trial  
 DLBCL-2015. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical  
 oncohematology* 2021;14(3):321–32. (In Russ.).  
 DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

#### Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи;  
 А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, М.С. Орлова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, К.В. Яцков: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;  
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;  
 Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;  
 А.А. Ахмадеева: сбор и обработка данных, интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;  
 И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

#### Authors' contributions

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;  
 A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtychyan, M.S. Orlova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov: data collection and processing, final article approval;  
 E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, final article approval;  
 T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, S.S. Andreev: data collection and processing, providing of research materials, final article approval;  
 A.A. Akhmadeeva: data collection and processing, data interpretation, final article approval;  
 I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, final article approval, administrative support.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>  
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>  
 А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>  
 Л.А. Кесаева / L.A. Kesaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>  
 А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtychyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>  
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>  
 М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>  
 А.А. Ахмадеева / A.A. Akhmadeeva: <https://orcid.org/0009-0003-1063-0620>  
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>  
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>  
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>  
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>  
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>  
 С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>  
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>  
 И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>  
 М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

**Funding.** The study was conducted with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on mutational profile as a new strategy to improve the effectiveness of first-line therapy”.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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

**Статья поступила:** 05.08.2024. **Принята к публикации:** 13.09.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

**Article submitted:** 05.08.2024. **Accepted for publication:** 13.09.2024. **Published online:** 15.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>

# Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I

А.Г. Туркина<sup>1</sup>, Е.Г. Ломаиа<sup>2</sup>, Е.В. Морозова<sup>3</sup>, О.Ю. Виноградова<sup>4</sup>, Т.А. Митина<sup>5</sup>, Ю.В. Шатохин<sup>6</sup>,  
Е.Г. Овсянникова<sup>2</sup>, Ю.Ю. Власова<sup>3</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, Е.Ю. Чельшева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>3</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Контакты:** Екатерина Юрьевна Чельшева [denve@bk.ru](mailto:denve@bk.ru)

**Введение.** Мутация T315I в киназном домене гена *BCR::ABL1* определяет развитие резистентности лейкозных клеток к воздействию ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – иматиниба и ИТК 2-го поколения – у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Влияние новых T315I-таргетных подходов на результаты терапии активно изучается.

**Цель исследования** – изучить клинические характеристики и подходы к терапии у пациентов с хронической фазой ХМЛ и мутацией T315I в клинической практике. Дополнительная задача – оценить общую выживаемость (ОВ) с учетом проводимой терапии.

**Материалы и методы.** В неинтервенционное ретроспективное многоцентровое исследование включены 88 взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе и мутацией T315I, выявленной в период с января 2015 г. по ноябрь 2023 г., со сроком наблюдения  $\geq 3$  мес из 6 гематологических клиник России. Под T315I-таргетной терапией подразумевали зарегистрированные в России ИТК с клинически доказанной эффективностью по отношению к мутации T315I – понатиниб и асциминиб, а также аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

**Результаты.** Медиана срока от установления диагноза до выявления мутации T315I составила 47 (6–192) мес. Пациенты с T315I получали 1–6 линий терапии; наиболее часто мутация T315I выявлялась после применения 2–3 линий терапии.

После выявления мутации T315I у 68 (77 %) пациентов проводилась терапия с T315I-таргетным действием. Вероятность назначения T315I-таргетного варианта терапии составила 51; 61; 74 и 84 % через 6; 12; 24 и 36 мес после выявления мутации T315I соответственно и была статистически значимо выше у пациентов с выявленной мутацией в 2018–2019 и 2020–2023 гг. по сравнению с 2015–2017 гг. ( $p = 0,0256$ ). Время до применения 1-го T315I-таргетного подхода существенно сокращалось в зависимости от года обнаружения мутации ( $p = 0,0002$ ); медиана срока назначения T315I-направленной терапии за указанные периоды сократилась с 17,8 до 2 мес.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена у 22 (25 %) из 88 больных: у 9 (41 %) – в качестве 1-го T315I-направленного воздействия; у 13 (59 %) больных до ее выполнения применялся асциминиб или понатиниб в качестве bridge-терапии.

Общая выживаемость во всей группе ( $n = 88$ ) составила 95; 79 и 68 % на сроке 12; 36 и 60 мес соответственно. ОВ пациентов с выявленной мутацией T315I после 2020 г. была выше, чем в периоды 2015–2017 и 2018–2019 гг., однако различия статистически не значимы ( $p = 0,1625$ ).

**Заключение.** Отбор резистентных клонов с мутацией T315I может происходить после любой линии терапии ИТК 1–2-го поколения. Продемонстрировано улучшение доступности T315I-направленной терапии в России в зависимости от периода выявления мутации T315I. При сокращении времени до применения T315I-направленной терапии отмечена тенденция к повышению ОВ. Выявленные различия в оценках ОВ могут быть связаны с факторами селекции с учетом ретроспективного характера исследования. Для оценки эффективности разных протоколов T315I-направленной терапии требуются детализированные проспективные исследования.

**Ключевые слова:** хронический миелоидный лейкоз, асциминиб, резистентность, мутация *BCR::ABL1*, ингибитор тирозинкиназы

**Для цитирования:** Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I. Онкогематология 2024;19(4):93–107.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>

## Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation

A.G. Turkina<sup>1</sup>, E.G. Lomaia<sup>2</sup>, E.V. Morozova<sup>3</sup>, O. Yu. Vinogradova<sup>4</sup>, T.A. Mitina<sup>5</sup>, Yu. V. Shatokhin<sup>6</sup>, E.G. Ovsyannikova<sup>2</sup>, Yu. Yu. Vlasova<sup>3</sup>, S.M. Kulikov<sup>1</sup>, E. Yu. Chelysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>3</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>4</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>5</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

<sup>6</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

**Contacts:** Ekaterina Yur'evna Chelysheva [denve@bk.ru](mailto:denve@bk.ru)

**Background.** The T315I mutation in *BCR::ABL1* kinase domain determines the resistance of leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) – imatinib and second-generation TKIs – in patients with chronic myeloid leukemia (CML). The impact of new T315I-targeted approaches on treatment outcomes is being actively studied.

**Aim.** To evaluate the clinical characteristics and therapy approaches in chronic-phase CML patients with T315I mutation in clinical practice. An additional objective is to evaluate overall survival (OS) by considering the therapy provided.

**Materials and methods.** The non-interventional retrospective multicenter study included 88 adult patients with chronic-phase CML and the T315I mutation identified between January 2015 and November 2023, with a follow-up period of  $\geq 3$  months from 6 hematology clinics in Russia. T315I-targeted therapy refers to TKIs registered in Russia with clinically proven efficacy against the T315I mutation – ponatinib and asciminib, as well as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Results.** The median time from diagnosis to T315I mutation detection was 47 (6–192) months. Patients with T315I received 1–6 lines of therapy; most often, the T315I mutation was detected after 2–3 lines of therapy. After T315I mutation detection, 68 (77 %) patients received T315I-targeted therapy. The probability of receiving T315I-targeted therapy was 51; 61; 74 and 84 % at 6; 12; 24 and 36 months after T315I mutation detection, respectively, and was statistically significantly higher in patients with a detected mutation in 2018–2019 and 2020–2023 compared to 2015–2017 ( $p = 0.0256$ ). The time to the first T315I-targeted approach was significantly reduced by year of mutation detection ( $p = 0.0002$ ); the median time to T315I-targeted therapy over these periods was reduced from 17.8 to 2 months.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in 22 (25 %) of 88 patients: in 9 (41 %) – as the 1<sup>st</sup> T315I-targeted therapy; in 13 (59 %) patients, asciminib or ponatinib were used as bridge-therapy before it.

Overall survival in the total group ( $n = 88$ ) was 95; 79 and 68 % at 12; 36 and 60 months, respectively. The OS of patients with identified T315I mutation after 2020 was higher than in 2015–2017 and 2018–2019 periods, but the differences were not statistically significant ( $p = 0.1625$ ).

**Conclusion.** Selection of resistant clones with the T315I mutation can occur after any line of 1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> generation TKI therapy. Improved availability of T315I-targeted therapy in Russia has been demonstrated depending on the period of T315I mutation detection. When the time to T315I-targeted therapy was reduced, a trend towards improved OS was observed. The differences in OS estimates identified may be related to selection factors given the retrospective nature of the study. Detailed prospective studies are required to evaluate the efficacy of different T315I-directed therapy protocols.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, asciminib, resistance, *BCR::ABL1* mutation, tyrosine kinase inhibitor

**For citation:** Turkina A.G., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(4):93–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>

### Введение

После появления в 2001 г. первого ингибитора *BCR::ABL1* тирозинкиназы иматиниба и его внедрения в клиническую практику таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) при Ph-позитивном хроническим миелолейкозе (ХМЛ) позволила миними-

зировать частоту прогрессии до продвинутых фаз – фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) – и увеличить общую выживаемость (ОВ) [1–6]. При достижении оптимального ответа на терапию ИТК ОВ пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ стала сопоставима с общепопуляционной [6].

Несмотря на столь впечатляющие результаты, около 25 % больных не достигают оптимального ответа при лечении иматинибом в 1-й линии или теряют ранее достигнутый ответ. По данным регистра ХМЛ в России (2016 г.), доля больных с отсутствием оптимального ответа через  $\geq 12$  мес терапии составляет 27 % [7], что согласуется с данными многочисленных исследований, представленных в современных обзорах и рекомендациях [8]. Препараты ИТК 2-го поколения (ИТК2) – дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб – показали свою эффективность при резистентности или непереносимости иматиниба, однако оптимальный ответ при применении ИТК2 во 2-й линии достигается не более чем у половины больных [3–5].

В качестве биологических основ резистентности к терапии ИТК описаны как *BCR::ABL1*-независимые механизмы (дополнительные сигнальные пути, экспрессия белка множественной лекарственной резистентности, связывание отдельных ИТК с транспортными белками крови) [9], так и связанные с *BCR::ABL1*, которые включают амплификацию и гиперэкспрессию данного гена [10], а также мутации его киназного домена.

Появление точечных мутаций *BCR::ABL1* у 14–45 % больных с неудачей терапии ИТК (чаще в продвинутых фазах по сравнению с ХФ) связывают с геномной нестабильностью и аномально повышенной киназной активностью белка *BCR::ABL1* [11–15]. Среди всех мутаций киназного домена гена *BCR::ABL1* следует особо выделить T315I, так как она является причиной нечувствительности лейкозных клеток не только к иматинибу, но и к ИТК2 – nilотинибу, дазатинибу и бозутинибу [14–17]. При этой мутации в функциональной части киназного домена *ABL1* происходит замена аминокислоты треонина на изолейцин в положении 315, что приводит к нарушению пространственного связывания с этими ИТК. Помимо пространственной преграды, при наличии T315I происходит устранение самоингибирующих механизмов регуляции.

У больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом мутация T315I встречается с частотой 12–20 % среди всех мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* [13, 16–19]. В нескольких публикациях сообщается, что наличие мутации T315I определяет худший прогноз ХМЛ [20–22]. ОВ и выживаемость без прогрессирования больных с мутацией T315I были ниже, чем у пациентов с оптимальным ответом на терапию иматинибом и пациентов с резистентностью к иматинибу, но без мутации T315I. Также установлено, что ОВ больных с мутацией T315I зависит от фазы ХМЛ: медиана ОВ от момента выявления T315I составила 22,4; 28,4 и 4 мес в ХФ, ФА и БК соответственно. Однако эти исследования преимущественно проводились в период, когда единственным эффективным методом терапии при мутации T315I была аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

[23, 24], а в клинической практике еще не были доступны новые препараты ИТК, способные эффективно воздействовать на клоны с мутацией T315I: ИТК 3-го поколения понатиниб [25–27] и первый в своем классе аллостерический ИТК асциминиб [28–33].

Согласно новым данным крупного исследования центра M.D. Anderson, популяция T315I-позитивных пациентов может составлять около 8 % среди всех больных с резистентностью к терапии вне зависимости от фазы заболевания [34]. Авторы отметили, что после применения T315I-направленных подходов результаты терапии больных ХМЛ с мутацией T315I существенно улучшились, но по-прежнему были связаны с фазой заболевания: медиана ОВ составила 132; 31 и 6 мес у больных с ХФ, ФА и БК соответственно; у T315I-позитивных пациентов с ХФ ХМЛ, которые получали терапию понатинибом или асциминибом, медиана ОВ составила 142 мес по сравнению с 62 мес у пациентов, не получавших эту терапию.

В настоящее время отсутствуют актуальные данные о частоте выявления мутации T315I у пациентов с ХФ ХМЛ в России. Информация о ее распространенности, характеристиках пациентов с этой мутацией, применяемых терапевтических подходах и их результативности актуальна для оптимизации алгоритмов ведения данной популяции больных.

**Цель исследования** – изучить клинические характеристики и подходы к терапии у пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в клинической практике. Задачи исследования: изучить ежегодный прирост пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в исследовательских центрах, а также их демографические и анамнестические характеристики; охарактеризовать используемые подходы к терапии до/после обнаружения мутации T315I. Дополнительной задачей являлась оценка ОВ пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в общей популяции и с учетом проводимой терапии.

### Материалы и методы

Сбор информации выполнялся в рамках неинтервенционного ретроспективного многоцентрового исследования. Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов >18 лет;
- выявление мутации T315I в период с 1 января 2015 г. по 1 ноября 2023 г.;
- диагноз ХФ Ph+ ХМЛ на момент обнаружения мутации T315I;
- срок наблюдения после выявления мутации T315I –  $\geq 3$  мес.

Сбор информации проводился ретроспективно на основании данных медицинских карт пациентов. Перечень параметров включал демографические данные, даты установления диагноза, первого выявления мутации T315I, последней оценки жизненного статуса, а также информацию о применяемых видах и сроках терапии ХМЛ до и после выявления мутации T315I, включая названия применяемых препаратов и факт

выполнения алло-ТГСК. Данные о жизненном статусе больных собирались до 1 марта 2024 г. Исследование инициировано компанией «Новартис» и одобрено независимым этическим комитетом.

В исследовании принимали участие 6 клиник России (табл. 1), обладающих наиболее полной информацией о пациентах с ХМЛ и мутацией Т315I. Центры-участники выбраны на основании имеющегося опыта ведения указанной категории пациентов, возможности определения мутации Т315I и отслеживания результатов терапии.

**Таблица 1.** Число пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и мутацией Т315I, включенных в исследование, в зависимости от центра-участника

**Table 1.** Number of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and T315I mutation included in the study by participating center

Центр-участник Participating center	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow	26 (29,5)
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg	24 (27,3)
НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg	20 (22,7)
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, г. Москва S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow	8 (9,1)
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow	7 (7,9)
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don	3 (3,4)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>88 (100)</i>

При описании терапии поколение ИТК определяли с учетом механизма действия препаратов и порядка их регистрации к применению в клинической практике. К ИТК 1-го поколения отнесен иматиниб; к ИТК 2 –

дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб (препараты, подавляющие большинство мутаций, возникающих при лечении иматинибом, кроме Т315I); к ИТК 3-го поколения – понатиниб (подавляет клоны клеток с мутацией Т315I). Асциминиб, который также активен по отношению к клонам с мутацией Т315I, отнесен к отдельному классу препаратов ИТК – аллостерическим или STAMP (Specifically Targeting Myristoyl Pocket).

В качестве терапии, способной эффективно воздействовать на клоны с мутацией Т315I (Т315I-таргетное действие) у больных ХМЛ, считали алло-ТГСК и зарегистрированные к применению в России ИТК понатиниб и асциминиб с доказанной эффективностью против мутации Т315I.

Под линией терапии подразумевали порядок назначения препаратов для лечения диагностированного ХМЛ, включая ИТК, гидроксимочевину, препараты интерферона  $\alpha$ . Повторное назначение препарата считали отдельной линией. Под экспериментальной терапией понимали назначение любой другой терапии, включая не зарегистрированные к применению в России препараты ИТК.

Статистический анализ данных проведен в общей популяции пациентов и в подгруппах в зависимости от вида терапии и сроков наблюдения. Использовали стандартные методы описательной статистики, частотного анализа, однофакторные модели событийного анализа. В качестве основной конечной точки использовали ОВ после обнаружения мутации. При анализе ОВ для оценки распределений применяли методы Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста для оценки статистической значимости различий в группах.

## Результаты

За рассматриваемый период в исследование включены 88 больных ХМЛ ХФ с мутацией Т315I. В среднем регистрировали 10 (6–14) пациентов ежегодно (табл. 2).

Медиана возраста больных на момент установления диагноза ХФ ХМЛ составляла 43,5 (18–71) года, на момент выявления мутации Т315I – 48,5 (23–80) года. На момент установления диагноза и выявления мутации Т315I наибольшая доля пациентов была из возрастной категории 40–59 лет: 43 (49 %) и 48 (55 %) лет соответственно (табл. 3). Преобладали лица мужского пола: 56 (64 %). На дату последней оценки были живы 63 (72 %) пациента.

## Терапия до выявления мутации Т315I

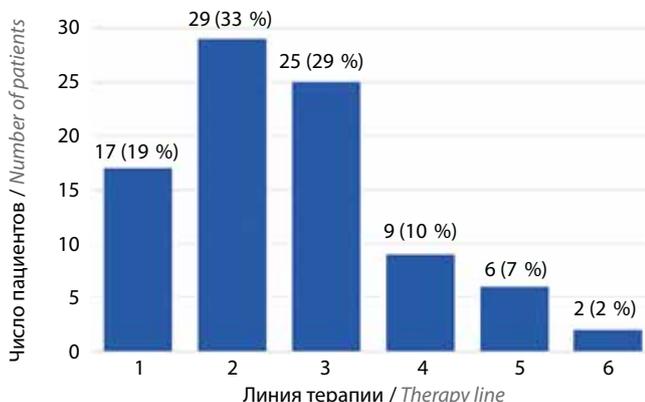
До выявления мутации Т315I пациенты получали 1–6 линий терапии ИТК. Чаще всего мутацию Т315I выявляли во 2-й и 3-й линиях терапии: у 29 (33 %) и 25 (29 %) соответственно (рис. 1). Медиана времени от установления диагноза до выявления мутации Т315I составила 47 (6–192) мес.

Характеристика применяемых препаратов на момент выявления мутации Т315I представлена в табл. 4.

**Таблица 2.** Число пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и обнаруженной мутацией T315I по годам

**Table 2.** Number of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and detected T315I mutation by year

Год обнаружения мутации Year of mutation detection	Число включенных пациентов, n (%) Number of patients included, n (%)
2015	8 (9,1)
2016	14 (15,9)
2017	8 (9,1)
2018	11 (12,5)
2019	14 (15,9)
2020	6 (6,8)
2021	10 (11,4)
2022	6 (6,8)
2023	11 (12,5)



**Рис. 1.** Распределение пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза (n = 88) в зависимости от линии терапии, в которой выявлена мутация T315I

**Fig. 1.** Distribution of patients with the chronic phase of chronic myeloid leukemia (n = 88) depending on therapy line in which the T315I mutation was identified

Преимущественно мутацию выявляли при терапии ИТК2 – нилотинибом, дазатинибом или бозутинибом – суммарно у 62 (71 %) больных. При терапии иматинибом мутация T315I выявлена у 18 (20 %) больных. У 3 пациентов мутация впервые выявлена на фоне терапии понатинибом, у 3 – экспериментальной терапии. Двое пациентов получали на момент выявления мутации гидроксимочевину.

#### Терапия после выявления мутации T315I

Медиана времени наблюдения за пациентами после обнаружения мутации T315I составила 41,6 мес.

Двадцать (23 %) из 88 больных никогда не получали терапию с клинически доказанной эффективностью по отношению к клонам с мутацией T315I. Из 68 пациентов, которые получали терапию с T315I-таргетным

**Таблица 3.** Демографические и анамнестические характеристики пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и мутацией T315I

**Table 3.** Demographic and anamnestic characteristics of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and T315I mutation

Показатель Parameter	Значение Value
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	56 (64)/ 32 (36)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	43,5 (18–71)
Число пациентов на момент установления диагноза, n (%): Number of patients at diagnosis, n (%):	
в возрасте 18–39 лет aged 18–39 years	34 (39)
в возрасте 40–59 лет aged 40–59 years	43 (49)
в возрасте ≥60 лет aged ≥60 years	11 (12)
Медиана возраста на момент выявления мутации T315I (диапазон), лет Median age at T315I mutation detection (range), years	48,5 (23–80)
Число пациентов на момент выявления мутации T315I, n (%): Number of patients at T315I mutation detection, n (%):	
в возрасте 18–39 лет aged 18–39 years	23 (26)
в возрасте 40–59 лет aged 40–59 years	48 (55)
в возрасте ≥60 лет aged ≥60 years	17 (19)
Медиана числа линий терапии ингибиторами тирозинкиназы за все время наблюдения (диапазон) Median number of tyrosine kinase inhibitor therapy lines during the total follow-up period (range)	4 (1–6)
Статус пациента на момент последней оценки, n (%): Patient status at last assessment, n (%):	
жив alive	63 (72)
умер died	25 (28)

действием, у 40 (59 %) в качестве 1-го терапевтического подхода назначен понатиниб, у 19 (28 %) – асцими-ниб, у 9 (13 %) – алло-ТГСК.

Мы проанализировали, какие терапевтические опции (препараты) использовались у пациентов после обнаружения мутации в зависимости от календарного года, а также назначения (рис. 2). Поскольку пациенту на различных сроках после обнаружения мутации может быть назначена терапия различными препаратами, мы анализировали частоту назначений. В 2018–2019 гг. существенно возросла доля назначений понатиниба (с 32 до 55 %) по сравнению с 2015–2017 гг., а в 2020–2023 гг. среди назначаемых препаратов

Таблица 4. Характеристика терапии на момент выявления мутации T315I у 88 больных с хронической фазой хронического миелолейкоза, n (%)  
Table 4. Therapy characteristics at time of T315I mutation detection in 88 patients with chronic phase chronic myeloid leukemia, n (%)

Препарат Drug	Линия терапии Therapy line						
	1-я 1 <sup>st</sup>	2-я 2 <sup>nd</sup>	3-я 3 <sup>rd</sup>	4-я 4 <sup>th</sup>	5-я 5 <sup>th</sup>	6-я 6 <sup>th</sup>	1–6-я 1–6 <sup>th</sup>
Иматиниб Imatinib	15 (88)	2 (7)	1 (4)	0	0	0	18 (20)
Нилотиниб Nilotinib	1 (6)	15 (52)	1 (4)	2 (22)	1 (17)	0	20 (23)
Дазатиниб Dasatinib	0	9 (31)	16 (64)	2 (22)	2 (33)	2 (100)	31 (35)
Бозутиниб Bosutinib	1 (6)	2 (7)	5 (20)	2 (22)	1 (17)	0	11 (13)
Понатиниб Ponatinib	0	0	1 (4)	2 (22)	0	0	3 (3)
Экспериментальная терапия Experimental therapy	0	1 (3)	0	0	2 (33)	0	3 (3)
Гидроксимочевина Hydroxyurea	0	0	1 (4)	1 (11)	0	0	2 (2)
Всего Total	17 (100)	29 (100)	25 (100)	9 (100)	6 (100)	2 (100)	88 (100)

■ Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / Hematopoietic stem cell transplantation  
■ Асциминиб / Asciminib ■ Понатиниб / Ponatinib ■ Другое / Other

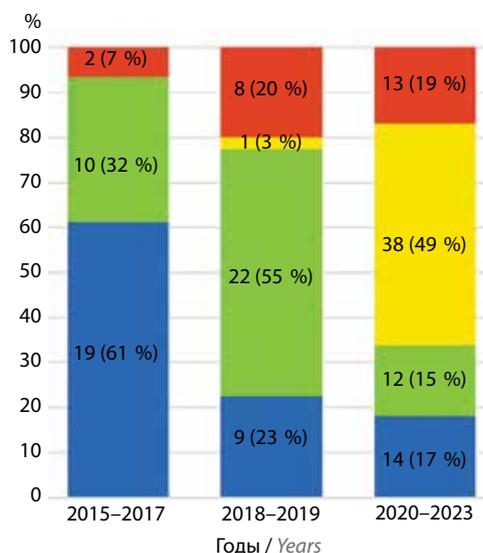


Рис. 2. Распределение терапевтических назначений у пациентов с мутацией T315I в зависимости от календарного года  
Fig. 2. Distribution of therapeutic options in patients with T315I mutation depending on the calendar year

существенно возросла доля асциминива (с 3 до 49 %), что связано с доступностью препаратов. За весь период 2015–2023 гг. наблюдается устойчивая тенденция к снижению назначений нетаргетных препаратов.

Затем мы проанализировали вероятность назначения T315I-таргетного лечения (без учета смертей

в качестве конкурирующего события). Вероятность назначения таргетного препарата в анализируемой группе из 88 больных составила 51; 61; 74 и 84 % через 6; 12; 24 и 36 мес после выявления мутации T315I соответственно (рис. 3). Вероятность назначения T315I-таргетного варианта терапии была статистически значимо выше для пациентов с выявленной мутацией в 2018–2019 и 2020–2023 гг. по сравнению с 2015–2017 гг. ( $p = 0,0256$ ). У пациентов, у которых мутация T315I выявлена в 2015–2017 гг., вероятность назначения T315I-таргетного лечения к 12 мес составила 38 %, к 24 мес – 60 %; в 2018–2019 гг. – 76 и 80 %; в 2020–2023 гг. – 69 и 85 % соответственно.

В среднем T315I-таргетное лечение впервые назначали через 6 мес после детекции мутации T315I. Время до применения 1-го T315I-таргетного подхода существенно сокращалось в зависимости от года обнаружения мутации ( $p = 0,0002$ ). Медиана времени до назначения 1-го T315I-таргетного воздействия (понатиниб, асциминиб или алло-ТГСК) в 2015–2017 гг. составила 17,8 (0,03–72,5) мес; в 2018–2019 гг. – 2 (0,23–36) мес; в 2020–2023 гг. – 2 (0–23) мес.

У 22 (25 %) из 88 больных выполнена алло-ТГСК, при этом у 9 (41 %) – в качестве 1-го T315I-направленного воздействия. Медиана времени от момента выявления мутации T315 до выполнения алло-ТГСК у 22 больных составила 9 (0,22–66) мес. У 1 (4,5 %) пациента проведена повторная алло-ТГСК в связи с неприживлением трансплантата и прогрессированием заболевания.

У части пациентов применялось несколько T315I-таргетных подходов: 14 (35 %) из 40 больных, получавших

Табл 5. Характеристика пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I и исходов наблюдения с учетом вида терапии

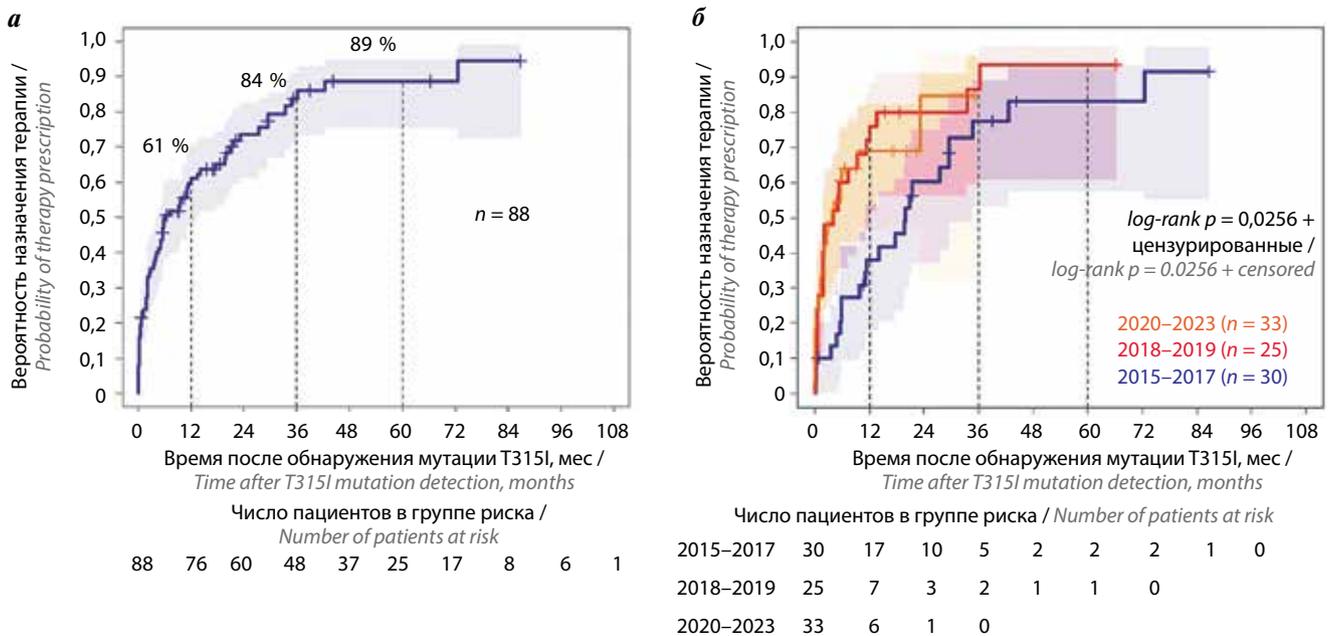
Table 5. Characteristics of patients with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation and follow-up outcomes, by considering the therapy provided

Показатель Parameter	Понатиниб Ponatinib	Асциминиб Asciminib	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Другая терапия (иматиниб, ИТК 2-го поколения, экспериментальное лечение) Other therapy (imatinib, 2 <sup>nd</sup> generation TKI, experimental treatment)	Все пациенты после выявления мутации T315I All patients after T315I mutation detection
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	40	19	9	20	88
Мужчины/женщины, <i>n</i> (%) Male/female, <i>n</i> (%)	29 (72,5)/11 (27,5)	8 (42)/11 (58)	6 (67)/3 (33)	13 (65)/7 (35)	56 (64)/32 (36)
Медиана возраста при выявлении мутации T315I (диапазон), лет Median age at T315I mutation detection (range), years	49,5 (24–73)	47 (27–80)	39 (23–46)	54,5 (29–67)	48,5 (23–80)
Число линий терапии ИТК до выявления мутации T315I, <i>n</i> (%): Number of TKI therapy lines before T315I mutation detection, <i>n</i> (%):					
1–3	35 (87,5)	12 (63)	6 (67)	18 (90)	71 (81)
≥4	5 (12,5)	7 (37)	3 (33)	2 (10)	17 (19)
Число линий терапии ИТК после выявления мутации T315I, <i>n</i> (%): Number of TKI therapy lines after T315I mutation detection, <i>n</i> (%):					
1–3	25 (62)	17 (89)	8 (89)	19 (95)	69 (78)
≥4	15 (38)	2 (11)	1 (11)	1 (50)	19 (22)
Медиана времени от установления диагноза до назначения таргетной терапии (диапазон), мес Median time from diagnosis to targeted therapy initiation (range), months	56 (9,5–192)	75 (8–192)	27 (7,8–106)	41 (6–154)	51 (6–192)
Медиана длительности таргетного лечения (диапазон), мес Median duration of targeted therapy (range), months	19 (2,7–80)	23 (2,4–46)	НП NA	НП NA	–
Дополнительная информация о терапии Additional information about therapy	14 пациентам назначен асциминиб после понатиниба. У 8 впоследствии выполнена алло-ТГСК 14 patients received asciminib after ponatinib. Eight subsequently received allo-HSCT	1 пациенту назначен понатиниб после асциминиба. У 5 впоследствии выполнена алло-ТГСК 1 patient received ponatinib after asciminib. Five subsequently received allo-HSCT	1 пациенту назначен асциминиб после алло-ТГСК 1 patient received asciminib after allo-HSCT	–	–
Умерли, <i>n</i> (%) Died, <i>n</i> (%)	13 (32,5)	0	3 (33)	9 (45)	25 (28)

Показатель Parameter	Понатиниб Ponatinib	Асциминиб Asciminib	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Другая терапия (иматиниб, ИТК 2-го поколения, экспериментальное лечение) Other therapy (imatinib, 2 <sup>nd</sup> generation TKI, experimental treatment)	Все пациенты после выявления мутации T315I All patients after T315I mutation detection
3-летняя общая выживаемость 3-year overall survival	От начала приема понатиниба – 76 % (95 % ДИ 64–91 %) From initiation of ponatinib – 76 % (95 % CI 64–91 %)	От начала приема асциминиба – 100 % (95 % ДИ 100 %) From initiation of asciminib – 100 % (95 % CI 100 %)	От проведения алло-ТГСК – 73 % (95 % ДИ 47–100 %) From allo-HSCT – 73 % (95 % CI 47–100 %)	От момента обнаружения мутации – 50 % (95 % ДИ 29–88 %) From the time of mutation detection – 50 % (95 % CI 29–88 %)	От момента обнаружения мутации – 79 % (95 % ДИ 71–89 %) From the time of mutation detection – 79 % (95 % CI 71–89 %)

**Примечание.** Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; НП – не применимо; ДИ – доверительный интервал.

**Note.** Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; TKI – tyrosine kinase inhibitors; NA – not applicable; CI – confidence interval.



**Рис. 3.** Вероятность назначения терапии с доказанной эффективностью по отношению к мутации T315I у 88 пациентов с хроническим миелолейкозом: а – во всей когорте больных; б – в зависимости от периода выявления мутации T315I

**Fig. 3.** Probability of prescribing therapy with proven efficacy against the T315I mutation in 88 patients with chronic myeloid leukemia: a – in the total cohort of patients; б – depending on the period of T315I mutation detection

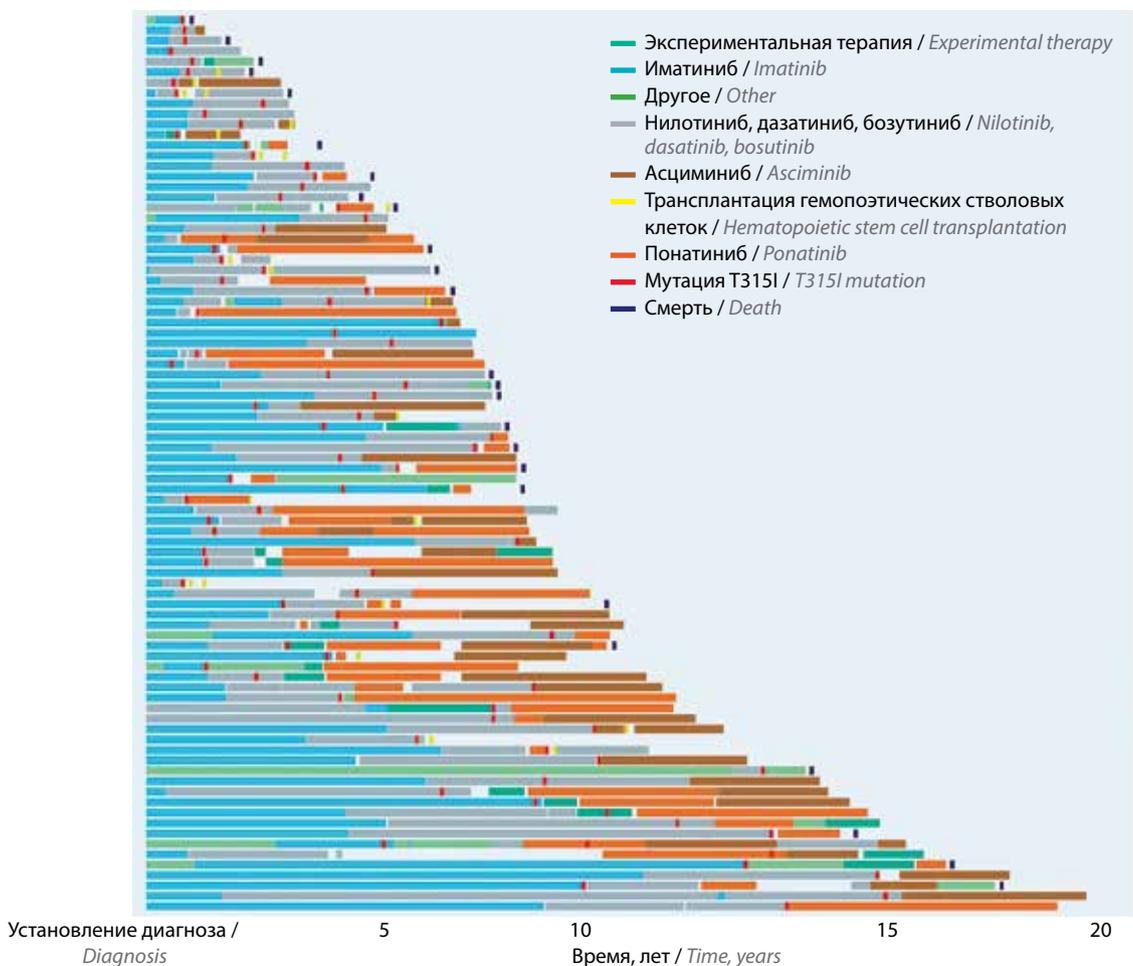
понатиниб, впоследствии назначен асциминиб; 1 (5 %) пациенту, получавшему асциминиб, впоследствии назначен понатиниб. У 13 (59 %) из 22 пациентов, которым выполнена алло-ТГСК, до ее выполнения в качестве bridge-терапии применялся асциминиб или понатиниб. Характеристики пациентов и исходов наблюдения с учетом проводимой терапии представлены в табл. 5.

Учитывая гетерогенность терапевтических подходов как до, так и после обнаружения мутации T315I, в каче-

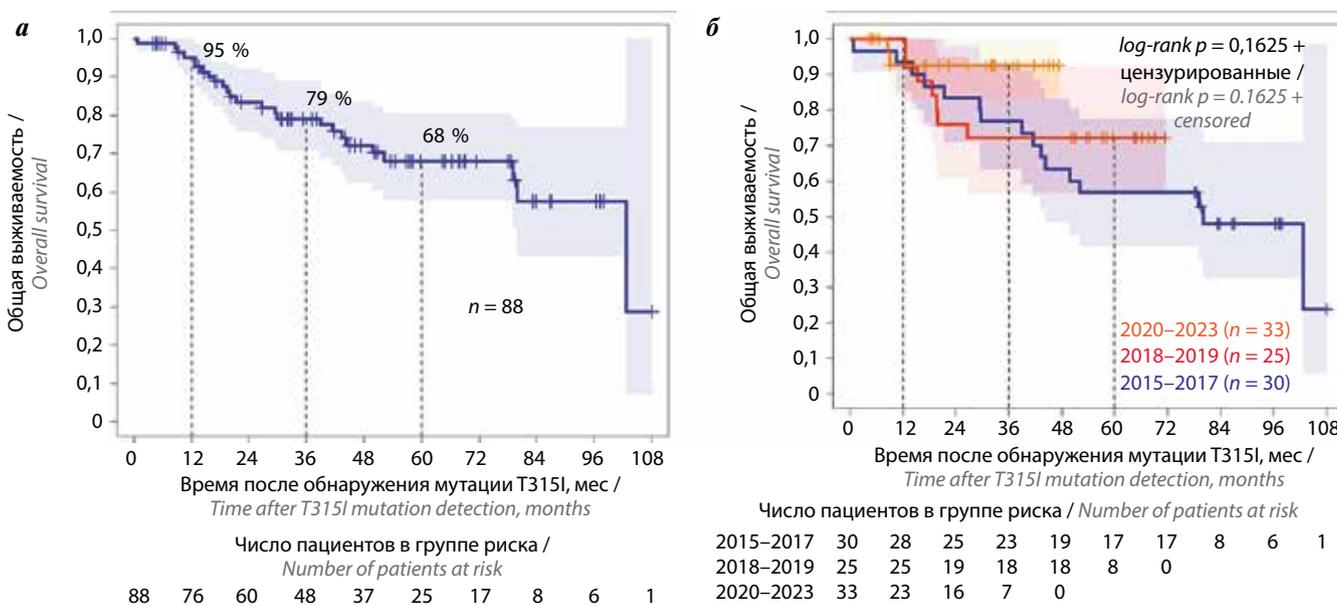
стве дополнительной иллюстрации приводим индивидуальные терапевтические треки пациентов (рис. 4).

#### Общая выживаемость пациентов с мутацией T315I

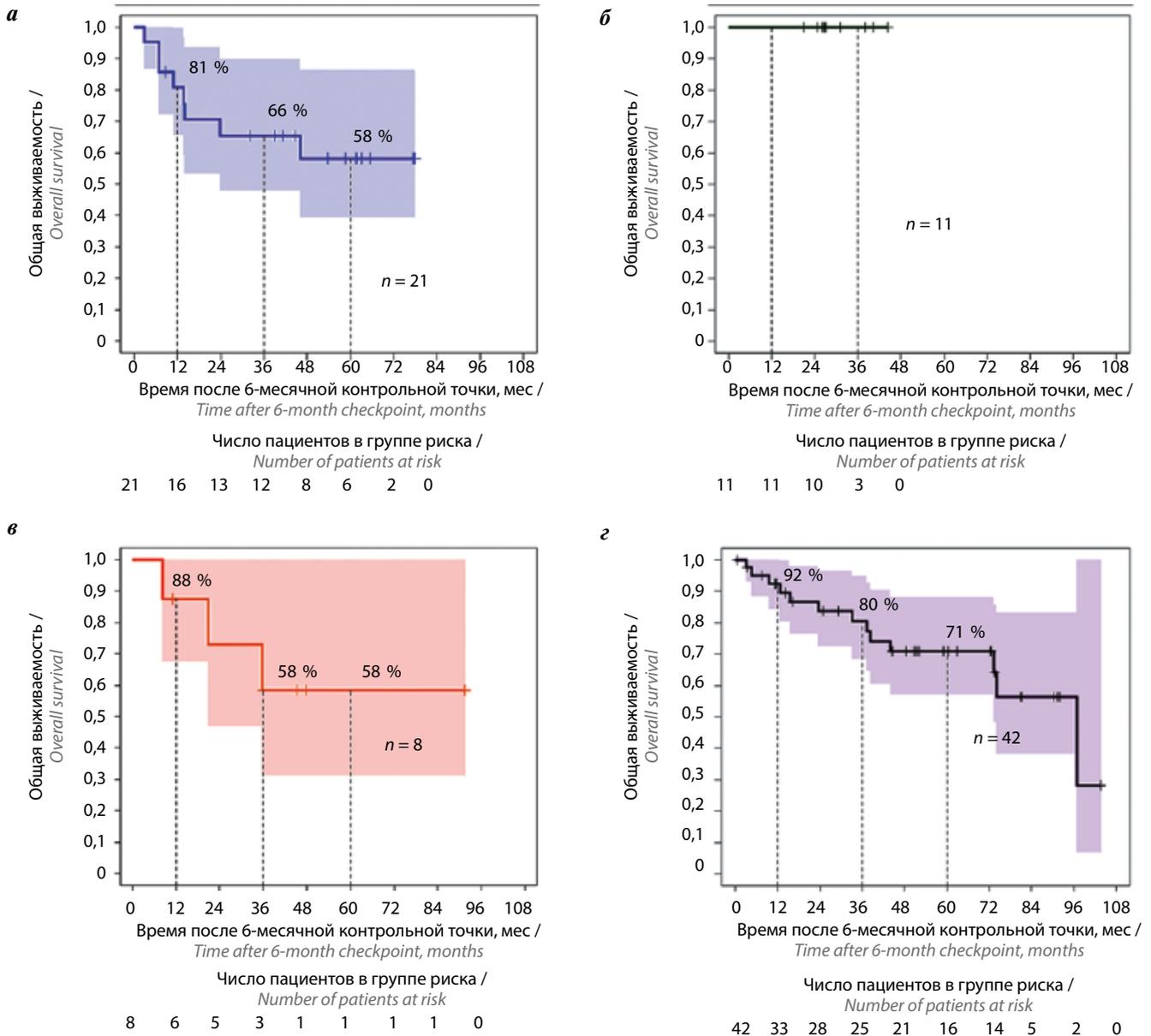
При медиане времени наблюдения после обнаружения мутации T315I 41,6 мес умерли 25 (28 %) пациентов. ОВ во всей группе ( $n = 88$ ) составила 95; 79 и 68 % на сроке 12; 36 и 60 мес соответственно (рис. 5, а). ОВ пациентов с выявленной мутацией T315I после 2020 г.



**Рис. 4.** Индивидуальная динамика терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I: другое – химиотерапевтические и прочие лекарственные средства (гидроксимочевина, цитарабин, курсы полихимиотерапии, венетоклакс, интерферон  $\alpha$ )  
**Fig. 4.** Individual dynamics of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation: other – chemotherapy and other drugs (hydroxyurea, cytarabine, polychemotherapy courses, venetoclax, interferon  $\alpha$ )



**Рис. 5.** Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом после обнаружения мутации T315I: а – за весь срок наблюдения; б – в зависимости от года обнаружения мутации  
**Fig. 5.** Overall survival of patients with chronic myeloid leukemia after T315I mutation detection: а – for total observation period; б – depending on the year of mutation detection



**Рис. 6.** Результаты 6-месячного landmark-анализа общей выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом после выявления мутации T3151: а – при терапии понатинибом; б – при терапии асциминибом; в – с выполненной аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в ранние сроки; г – без таргетного воздействия за первые 6 мес после выявления мутации

**Fig. 6.** Results of a 6-month overall survival landmark-analysis in patients with chronic myeloid leukemia after T3151 mutation detection: а – with ponatinib therapy; б – with asciminib therapy; в – with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed early; г – without targeted therapy in the first 6 months after mutation detection

была выше, чем в 2015–2017 и 2018–2019 гг., однако различия статистически не значимы ( $p = 0,1625$ ) (рис. 5, б).

Смена терапии от момента обнаружения мутации происходила в разное время. Медиана выполнения алло-ТГСК составила 6 мес. Чтобы оценки выживаемости при разных видах терапии были сопоставимы, мы оценили ОВ начиная с 6-месячной контрольной точки (landmark-анализ) среди 82 пациентов со сроком наблюдения >6 мес после выявления мутации T3151. Из 6 пациентов, которые не вошли в этот анализ, 1 пациент умер менее чем через месяц после обнаружения мутации T3151; у 5 больных сроки наблюдения после

выявления мутации были <6 мес. Результаты 6-месячного landmark-анализа ОВ для T3151-направленной терапии представлены на рис. 6. Отдельно оценена ОВ у всех 22 пациентов, которые получали алло-ТГСК, с момента ее выполнения (рис. 7).

Следует подчеркнуть, что в данном исследовании не ставилась цель сравнить эффективность различных видов терапии. Такого рода задачи могут быть решены только в рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Обнаруженные в нашей работе различия в оценках ОВ могут быть объяснены рядом причин, помимо эффективности, например факторами селекции. Поэтому надо быть

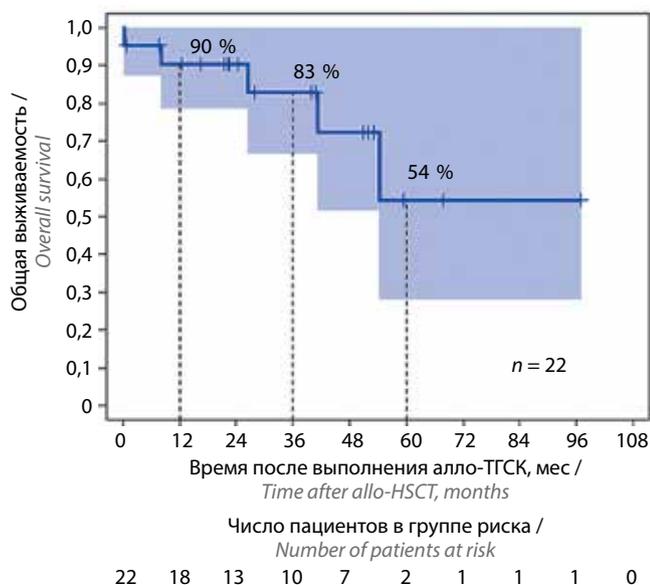


Рис. 7. Общая выживаемость группы больных хроническим миелозом, которым проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Fig. 7. Overall survival of patients with chronic myeloid leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

осторожными в выводах об эффективности протоколов терапии.

### Обсуждение

До появления Т315I-направленной терапии наличие мутации Т315I было серьезным фактором, препятствующим получению оптимального ответа на лечение, в связи с нечувствительностью Т315I-мутантных клонов к воздействию иматиниба и ИТК2. Разработанные в последние годы новые подходы к терапии Т315I-позитивных пациентов с ХМЛ дают надежду на улучшение прогноза для этой категории больных.

По результатам нашего многоцентрового ретроспективного исследования получены важные данные о характеристиках этой немногочисленной относительно общего числа, но стабильно растущей когорты больных. Мы не выявили явных демографических особенностей данной группы пациентов — можно только отметить, что в нашей ретроспективной выборке несколько больше доля пациентов мужского пола (64%). Это согласуется с данными исследования центра M.D. Anderson, в котором доля пациентов мужского пола среди больных с мутацией Т315I составила 62% [34].

Полученные данные подтверждают, что отбор резистентных клонов, которые несут мутацию Т315I, может происходить при терапии любыми ИТК 1–2-го поколения. Наиболее часто, по нашим данным, мутация Т315I выявлялась после применения 2–3 линий терапии, но значительна также доля больных (19%), у которых указанная мутация выявлена после 1-й линии терапии иматинибом. Крайне важным является выполнение современных рекомендаций по терапии

ХМЛ, которые предусматривают обязательное выполнение анализа на мутации киназного домена гена *BCR::ABL1* в случае отсутствия оптимального ответа на терапию и развития резистентности на любой линии лечения [35].

В исследуемой когорте у отдельных пациентов мутация Т315I выявлена на фоне применения некоторых препаратов с заявленной активностью против Т315I-позитивных клонов. Один из этих препаратов относился к экспериментальной терапии; к настоящему времени опубликованы только результаты доклинических исследований [36], а эффективная доза этого препарата для клинического применения у пациентов с мутацией Т315I не определена.

У 3 пациентов мутация Т315I впервые выявлена во время проведения терапии понатинибом, который зарегистрирован для применения при ХМЛ. Такой сценарий не может быть исключен с учетом того, что далеко не всегда пациентам выполняют мутационный анализ перед сменой терапии и мутации могли быть детектированы уже после начала терапии понатинибом. Кроме того, эти пациенты могли получать недостаточную для воздействия на Т315I дозу препарата, либо препарат был назначен уже в период плохо контролируемой прогрессии ХМЛ и были задействованы другие механизмы резистентности, помимо *BCR::ABL1*-связанных. Действительно, в нашем исследовании пациенты включались в ХФ ХМЛ на момент выявления мутации, однако по мере проведения терапии у них не могла быть исключена прогрессия до продвинутой фазы (данные о смене фазы ХМЛ не собирались), при которых эффективность таргетной терапии снижена и действие понатиниба могло быть недостаточным для сдерживания прогрессирования заболевания. По результатам многофакторного анализа центра M.D. Anderson установлено, что именно фаза ХМЛ, а не только сам факт наличия мутации Т315I имеет решающее значение для прогнозирования ОВ пациентов: 5-летняя ОВ Т315I-позитивных пациентов, у которых сохранялась ХФ, составила 70% по сравнению с 37 и 10% у больных с развитием ФА или БК соответственно [34].

По нашим данным, очевидно, что в течение последних лет значительно улучшилась доступность препаратов, которые специально разработаны для подавления Т315I-клонов (асциминиб и понатиниб). Во многом этому способствовала активность врачей-гематологов, которые направляли Т315I-позитивных пациентов в клиники, где проводились указанные исследования и программы, что давало возможность более раннего назначения таргетного по отношению к мутации Т315I терапевтического воздействия.

По нашим данным, после 2018 г. Т315I-направленная терапия (понатиниб, асциминиб или алло-ТГСК) применялась в статистически значимо более короткие сроки: медиана назначения указанной терапии снизилась с 17,8 до 2 мес. Все это могло способствовать

увеличению ОВ пациентов, что и было показано в нашем исследовании. Несмотря на то что мы не констатировали статистически значимых различий ОВ в зависимости от периода выявления мутации Т315I ( $p = 0,1625$ ), прослеживается отчетливая тенденция к ее повышению. Так, при выявлении мутации Т315I в 2020–2023 гг. ОВ пациентов через 12 и 36 мес составила  $>90\%$  с выходом на плато (см. рис. 5, б).

Помимо более ранних сроков назначения Т315I-направленной терапии, повышению показателей ОВ могли способствовать совершенствование подходов к сопроводительной терапии больных, оптимизация режимов лечения и появление дополнительных терапевтических опций. В этот же период (2020–2023 гг.), кроме понатиниба, для пациентов стала доступна терапия первым аллостерическим ИТК – асциминибом, который, помимо активного воздействия на клоны с мутацией Т315I, имеет благоприятный профиль безопасности даже при применении более высоких доз. Зарегистрированная для пациентов с мутацией Т315I доза асциминиба составляет 400 мг/сут по сравнению с 80 мг/сут у пациентов без мутации. По результатам наблюдения за Т315I-позитивными пациентами, которые получали асциминиб в I фазе клинических исследований (исследование CABL001X2101) [36], и по нашим собственным данным анализа больных в программе MAP [32], какой-либо дополнительной лекарственной токсичности при применении дозы 400 мг/сут не отмечено. Также при увеличении времени терапии асциминибом не отмечено повышения риска развития кардиоваскулярных событий [36] в отличие от понатиниба, для которого, по результатам исследования ОРТИС, кардиоваскулярные риски доказаны и установлен дозозависимый эффект. Наиболее часто кардиоваскулярные нежелательные явления терапии понатинибом зафиксированы при применении дозы 45 мг/сут, которая зарегистрирована для пациентов с мутацией Т315I (дозы понатиниба для пациентов без мутации ниже). В исследовании РАСЕ при применении дозы 45 мг/сут частота развития серьезных нежелательных окклюзионных артериальных событий составила 18% [37]. В связи с этим в исследовании ОРТИС снижали дозу понатиниба до 30–15 мг/сут по мере достижения молекулярного ответа. Такой подход позволил снизить частоту развития серьезных нежелательных окклюзионных артериальных событий до 4%, однако при этом также снижалась частота достижения ответа у Т315I-позитивных пациентов [37].

По данным нашего исследования, наибольшая смертность отмечена при применении терапии без Т315I-направленной активности (умерло 45% пациентов), терапии понатинибом (32,5%) и у пациентов без применения Т315I-таргетных ИТК перед алло-ТГСК (33%) (см. табл. 5). Смертей при терапии асциминибом по результатам нашего исследования не зарегистрировано. По результатам исследования CABL001X2101 также отмечено минимальное число смертей Т315I-по-

зитивных пациентов при терапии асциминибом: умерли 2 из 48 тяжело предлеченных больных, и обе смерти связаны с инфекцией COVID-19 [36]. Настоящее ретроспективное исследование имело свои ограничения: сбор информации о причинах летальных исходов не был изначально предусмотрен, в связи с чем детализировать причины смерти пациентов не представлялось возможным. Для учета указанных характеристик у больных ХМЛ, имеющих резистентность к нескольким линиям терапии ИТК, наиболее оправданным представляется проспективный сбор данных.

Мы считаем, что с учетом отсутствия детальных клинических характеристик пациентов (фаза заболевания, ответ на предыдущих видах терапии, дозы препаратов и другие причины смертей), а также в связи с разными принципами селекции больных на лечение и разными сроками назначения терапии напрямую сопоставлять показатели ОВ при разных видах терапии некорректно, и это не планировалось в нашем исследовании. В связи с этим ОВ при разных видах терапии и в разные временные периоды следует воспринимать и интерпретировать осторожно. Безусловно, требуются более длительное наблюдение при терапии асциминибом и детальный анализ причин смертности при других видах лечения с оценкой возможной связи с применяемой терапией для формирования окончательных выводов.

Доля пациентов, которым выполнялась алло-ТГСК, по нашим данным, с течением времени остается значительной. Алло-ТГСК является оправданным подходом, особенно у пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ [38, 39]. В нашем исследовании не собирались детальные характеристики, включающие тип трансплантата, тактику ведения в пред- и посттрансплантационном периоде и данные о возможных осложнениях алло-ТГСК. Освещение вопроса о результатах алло-ТГСК у больных ХМЛ требует отдельного анализа. Согласно современным клиническим рекомендациям, у пациентов с прогрессией ХМЛ до ФА или БК этот метод должен быть обязательно рассмотрен после достижения ремиссии заболевания. По данным российского исследования, ОВ у больных ХМЛ с мутацией Т315I составила 48%, при этом большинство описанных в указанной публикации пациентов (12 из 16) на момент определения мутации Т315I были с ФА или БК ХМЛ [24]. По результатам исследования центра M. D. Anderson, выполнение алло-ТГСК являлось независимым благоприятным фактором, улучшающим прогноз ОВ у Т315I-позитивных пациентов [34]. Применение ИТК с активностью против Т315I в качестве bridge-терапии, как это было у части пациентов в нашем исследовании, является оправданным для достижения ремиссии заболевания.

### Заключение

Выявление мутации Т315I у больных ХФ ХМЛ перестает быть фатальным биологическим событием. В последние годы, с учетом появления ИТК 3-го поколения

понатиниба и аллостерического ИТК асциминиба, значительно улучшились возможности лечения больных ХМЛ с этой мутацией. По нашим данным, более ранний доступ к Т315I-направленным подходам позволяет улучшить результаты терапии и в итоге наметить тенденцию к повышению ОВ пациентов с мутацией Т315I. Оба препарата уже зарегистрированы в России и включены в обновленную версию клинических рекомендаций по тера-

пии ХМЛ, утверждение которых ожидается в ближайшее время. Новые возможности терапии необходимо использовать рационально, с индивидуальной оценкой возможных рисков для каждого пациента. Применение новых опций в клинической практике потребует от врачей вдумчивого выбора для получения максимальной эффективности терапии при минимизации явлений лекарственной токсичности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101(1): 97–100. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0545
- Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(4):472–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484  
Shukhov O.V., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(4):472–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
- Giles F.J., Le Coutre P.D., Pinilla-Ibarz J. et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27(1):107–12. DOI: 10.1038/leu.2012.181
- Shah N.P., Rousselot P., Schiffer C. et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016;91(9):869–74. DOI: 10.1002/ajh.24423
- Gambacorti-Passerini C., Brümmendorf T.H., Kim D.W. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol* 2014;89(7):732–42. DOI: 10.1002/ajh.23728
- Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
- Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):390–401. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401  
Turkina A.G., Novitskaya N.V., Golenkov A.K. et al. Chronic myeloid leukemia patient registry in the Russian Federation: from observational studies to the efficacy evaluation in clinical practice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):390–401. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
- Hochhaus A., Vaccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
- Kantarjian H.M., Talpaz M., Giles F. et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006;145(12):913–23. DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00008
- Куцев С.И., Морданов С.В. Амплификация гена *BCR-ABL* у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, рефрактерных к иматинибу. *Онкогематология* 2009;(3):57–60. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-3-57-60  
Kutzev S.I., Mordanov S.V. *BCR-ABL* gene amplification in patients with chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2009;(3):57–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-3-57-60
- Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20(10):1767–73. DOI: 10.1038/sj.leu.2404318
- Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):13–21. Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. Kinase domain mutations of *BCR-ABL* gene in patients with chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):13–21. (In Russ.).
- Мисюрин А.В., Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В. и др. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(4):102–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109  
Misyurin A.V., Misyurina E.N., Tichonova V.V. et al. *BCR-ABL* gene kinase domain mutation frequency in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2016;15(4):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109
- Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н. и др. Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Онкогематология* 2024;19(3):45–60. DOI: https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60  
Kustova D.V., Motyko E.V., Kirienko A.N. et al. Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3): 45–60. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60
- Soverini S., Branford S., Nicolini F.E. et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011
- Corbin A., Buchdunger E., Pascal F. et al. Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem* 2002;277(35):32214–9. DOI: 10.1074/jbc.M111525200
- Mian A.A., Schüll M., Zhao Z. et al. The gatekeeper mutation T315I confers resistance against small molecules by increasing or restoring the ABL-kinase activity accompanied by aberrant transphosphorylation of endogenous BCR, even in loss-of-function mutants of BCR/ABL. *Leukemia* 2009;23(9):1614–21. DOI: 10.1038/leu.2009.69

18. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11):4500–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259
19. Shah N.P., Nicoll J.M., Nagar B. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2(2):117–25. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00096-x
20. Nicolini F.E., Mauro M.J., Martinelli G. et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 2009;114(26):5271–8. DOI: 10.1182/blood-2009-04-219410
21. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 2008;112(1):53–5. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123950
22. Nicolini F.E., Corm S., Lê Q.H. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006;20(6):1061–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404236
23. Nicolini F.E., Basak G.W., Soverini S. et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011;118(20):5697–700. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367326
24. Vlasova J.Yu., Morozova E.V., Shukhov O.A. et al. Clinical features and outcomes in chronic myeloid leukemia with T315I mutation. *Cell Ther Transplant* 2017;6(2):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35
25. O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X. et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potentially inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16(5):401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028
26. Cortes J.E., Kim D.W., Pinilla-Ibarz J. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132(4):393–404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086
27. Cortes J., Apperley J., Lomaia E. et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138(21):2042–50. DOI: 10.1182/blood.2021012082
28. Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W. et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733–7. DOI: 10.1038/nature21702
29. Hughes T.P., Mauro M.J., Cortes J.E. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328
30. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* 2020;98:106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458
31. Cortes J.E., Hughes T.P., Mauro M.J. et al. Asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, provides durable molecular response in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) harboring the T315I mutation: primary efficacy and safety results from a phase 1 trial. *Blood* 2020;136(Suppl 1):47–50. DOI: 10.1182/blood-2020-139677
32. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология* 2023;16(1):54–68. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
33. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А. Результаты применения асциминиб, первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1-тирозинкиназы, у больных хроническим миелолейкозом со множественной резистентностью к предшествующей терапии. *Клиническая онкогематология* 2023;16(3):311–20. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-311-320
34. Haddad F.G., Sasaki K., Bidikian A. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. *Am J Hematol* 2023;98(10):1619–26. DOI: 10.1002/ajh.27037
35. Mian A.A., Rafiei A., Haberbosch I. et al. PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation. *Leukemia* 2015;29(5):1104–14. DOI: 10.1038/leu.2014.326
36. Cortes J.E., Sasaki K., Kim D.W. et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024;38(7):1522–33. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8
37. Kantarjian H.M., Jabbour E., Deininger M. et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia [published correction appears in *Am J Hematol* 2023;98(6):991]. *Am J Hematol* 2022;97(11):1419–26. DOI: 10.1002/ajh.26894
38. Niederwieser C., Morozova E., Zubarovskaya L. et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(11):2834–41. DOI: 10.1038/s41409-021-01410-x
39. Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. и др. Изменения в стратегии лечения пациентов с прогрессирующей стадией ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназы. *Клеточная терапия и трансплантация* 2020;9(4):44–8. DOI: 10.1038/s41409-021-01410-x
40. Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. et al. Changes in treatment strategies for patients with advanced CML in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cellular therapy and Transplantation* 2020;9(4):44–8. (In Russ.).

#### Вклад авторов

А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова, О.Ю. Виноградова, Ю.Ю. Власова, С.М. Куликов, Е.Ю. Челышева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи;

Т.А. Митина, Ю.В. Шатохин, Е.Г. Овсянникова: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

A.G. Turkina, E.G. Lomaia, E.V. Morozova, O.Yu. Vinogradova, Yu.Yu. Vlasova, S.M. Kulikov, E.Yu. Chelysheva: design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis and interpretation, article writing and editing;

T.A. Mitina, Yu.V. Shatokhin, E.G. Ovsyannikova: obtaining data for analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Туркина / A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Е.Г. Ломаиа / E.G. Lomaia: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Ю.В. Шатохин / Yu.V. Shatokhin: <https://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Е.Г. Овсянникова / E.G. Ovsyannikova: <https://orcid.org/0009-0003-0323-251X>

Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Е.Ю. Челышева / E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

#### Конфликт интересов

А.Г. Туркина: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер», «Р-Фарм», консультации и участие в экспертном совете ООО «Новартис Фарма»;

Е.Г. Ломаиа: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер», «Р-Фарм»;

Е.В. Морозова: доклады и лекции для ООО «Новартис фарма», «Р-фарм», SWISS;

О.Ю. Виноградова: доклады и лекции для ООО «Новартис фарма», «Бристоль Майерс Сквибб», «Пфайзер», «Фьюжн-Фарма»;

Т.А. Митина: доклады для ООО «Новартис Фарма», «Р-Фарм»;

Ю.В. Шатохин, Ю.Ю. Власова: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер»;

Е.Ю. Челышева: доклады для ООО «Новартис Фарма», «Р-Фарм», консультации и участие в экспертном совете Ascentage Pharma.

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

A.G. Turkina: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer, R-Pharm, consultations and participation in the expert council of Novartis Pharma LLC;

E.G. Lomaia: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer, R-Pharm;

E.V. Morozova: reports and lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, SWISS;

O.Yu. Vinogradova: reports and lectures for Novartis Pharma, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Fusion-Pharma;

T.A. Mitina: reports for Novartis Pharma, R-Pharm;

Yu.V. Shatokhin, Yu.Yu. Vlasova: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer;

E.Yu. Chelysheva: reports for Novartis Pharma, R-Pharm, consultations and participation in the expert council of Ascentage Pharma.

Other authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

**Funding.** The study was conducted with the support of Novartis Pharma LLC.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114>

# Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у больных иммунной тромбоцитопенией

Ю.Ю. Чуксина<sup>1,2</sup>, С.Г. Захаров<sup>1</sup>, Т.А. Митина<sup>1</sup>, А.Н. Хмелевская<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1**Контакты:** Юлия Юрьевна Чуксина [tchuxina2009@yandex.ru](mailto:tchuxina2009@yandex.ru)

**Введение.** Ведущую роль в контроле иммунного ответа и периферической толерантности играют Т-регуляторные клетки, а также костимулирующие молекулы CD28 на Т-лимфоцитах, необходимые для эффективной активации. Если Т-регуляторные клетки при иммунной тромбоцитопении (ИТП) активно изучаются в целях поиска эффективного влияния на их функции, то исследования процессов костимуляции при данном заболевании достаточно редки. С учетом выраженного иммуносупрессивного действия применяемых в лечении больных ИТП глюкокортикостероидов (ГКС) особенно актуально изучение роли Т-регуляторных клеток и особенностей экспрессии костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах для расширения представлений о патогенезе заболевания и обоснования новых подходов к лечению пациентов в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – оценить клинико-прогностическую значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах периферической крови у больных впервые выявленной ИТП и имеющих резистентность к терапии ГКС.

**Материалы и методы.** Исследовано содержание Т-регуляторных клеток и особенностей экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах периферической крови методом проточной цитометрии у 18 пациентов с впервые выявленной ИТП и у 19 пациентов, имеющих резистентность к терапии ГКС. В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение содержания классических Т-регуляторных клеток ( $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ ) как у больных впервые выявленной ИТП, так и имеющих резистентность к ГКС, в то время как не получено существенных различий в уровне периферических Т-регуляторных клеток с фенотипом  $CD8^+CD28^-$  у больных ИТП обеих групп по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов с ИТП обеих групп обнаружено выраженное увеличение доли Т-хелперных ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно) и цитотоксических  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно), экспрессирующих CD28, по сравнению с нормальными показателями. Уровень Т-хелперных лимфоцитов ( $CD4^+CD28^-$ ) был в 2 раза выше в группе пациентов с резистентностью к ГКС по сравнению с пациентами с впервые выявленной ИТП, а по сравнению с практически здоровыми – в 3,5 раза.

**Заключение.** Т-регуляторные клетки и экспрессия костимулирующих молекул CD28 играют важную роль в иммунопатогенезе ИТП.

Выраженное увеличение содержания популяции  $CD4^+CD28^{null}$ -лимфоцитов ( $CD4^+CD28^-$ ) в периферической крови пациентов с ИТП может быть прогностическим критерием резистентности к терапии ГКС, что может потребовать пересмотра стратегии лечения.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, Т-регуляторная клетка, костимулирующая молекула CD28, проточная цитометрия

**Для цитирования:** Чуксина Ю.Ю., Захаров С.Г., Митина Т.А., Хмелевская А.Н. Клинико-прогностическая значимость Т-регуляторных клеток и экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах у больных иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2024;19(4):108–14.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114>

Clinical and prognostic significance of T-regulatory cells and CD28 expression on T-lymphocytes in patients with immune thrombocytopenia

Yu. Yu. Chuksina<sup>1,2</sup>, S.G. Zakharov<sup>1</sup>, T.A. Mitina<sup>1</sup>, A.N. Khmelevskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

**Contacts:** Yulia Yuryevna Chuksina [tchuxina2009@yandex.ru](mailto:tchuxina2009@yandex.ru)

**Background.** The leading role in the control of the immune response and peripheral tolerance is played by T-regulatory cells, as well as costimulatory molecules CD28 on T-lymphocytes, which are necessary for effective activation. While T-regulatory cells in immune thrombocytopenia (ITP) are actively studied in order to find an effective influence on their functions, publications on the study of costimulation processes in this disease are quite rare. Given the pronounced immunosuppressive effect of glucocorticosteroids (GCS) used in the treatment of patients with ITP, it seems particularly relevant to study the role of T-regulatory cells and the expression features of costimulatory CD28 molecules on T-lymphocytes to expand our understanding of the disease pathogenesis and justify new approaches to treating patients in real clinical practice.

**Aim.** To evaluate the clinical and prognostic significance of T-regulatory cells and CD28 expression on peripheral blood T-lymphocytes in patients with newly diagnosed ITP and resistant to GCS therapy.

**Materials and methods.** The content of T-regulatory cells and CD28 expression features on peripheral blood T-lymphocytes were studied by flow cytometry in 18 patients with newly diagnosed ITP and 19 patients resistant to GCS therapy. Thirty healthy individuals were examined as a control group.

**Results.** A significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the content of classical T-regulatory cells ( $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ ) was revealed both in patients with newly diagnosed ITP and in those resistant to GCS, while no significant differences were found in  $CD8^+CD28^-$  peripheral T-regulatory cells level in patients with ITP of both groups compared to healthy individuals. In patients with ITP of both groups, a significant increase in the proportion of T-helper ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ , respectively) and cytotoxic  $CD8^+$  ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ , respectively) T-lymphocytes expressing CD28 was found compared to normal values. The level of T-helper lymphocytes ( $CD4^+CD28^-$ ) was 2 times higher in the group of patients with resistance to GCS compared to newly diagnosed ITP patients, and 3.5 times higher compared to healthy individuals.

**Conclusion.** T-regulatory cells and expression of CD28 costimulatory molecules play an important role in the immunopathogenesis of ITP.

A significant increase in the content of the  $CD4^+CD28^{null}$ -lymphocyte population ( $CD4^+CD28^-$ ) in the peripheral blood of ITP patients can be a prognostic criterion for GCS resistance, which may require a revision of the treatment strategy.

**Keywords:** immune thrombocytopenia, T-regulatory cell, CD28 costimulatory molecule, flow cytometry

**For citation:** Chuksina Yu.Yu., Zakharov S.G., Mitina T.A., Khmelevskaya A.N. Clinical and prognostic significance of T-regulatory cells and CD28 expression on T-lymphocytes in patients with immune thrombocytopenia. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):108–14. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-108-114>

## Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией  $< 100,0 \times 10^9/\text{л}$  и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1–3].

По мнению некоторых исследователей, ИТП не следует путать с устаревшим понятием идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: ИТП больше не считается идиопатическим заболеванием, и у части пациентов нет пурпуры [4, 5].

Начальные события, приводящие к развитию антитромбоцитарных реакций аутоиммунного характера, не до конца изучены. Общие эффекторные функции цитотоксических Т-лимфоцитов и аутоантител, продуцируемых В-клетками, включают нарушение тромбоцитопоеза мегакариоцитами в костном мозге, индуцирование апоптоза и усиление десИАлиляции тромбоцитов (потеря конечной сиАловой кислоты с поверхности), что приводит к увеличению их клиренса [6]. Аутоантитела могут дополнительно стимулировать отложение

С3b в тромбоцитах, инициируя активацию компонента, в то время как цитотоксические Т-эАффекторы могут непосредственно лизировать тромбоциты. Доказаны факты развития аутоиммунных реакций при ИТП, опосредованных цитотоксическими  $CD8^+$ -Т-лимфоцитами, без участия аутоантител [7, 8].

Стимуляция адаптивного иммунного ответа аналогична: макрофаги селезенки и дендритные клетки могут фагоцитировать фрагменты тромбоцитов для представления их Т-хелперным лимфоцитам, которые индуцируют дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, секретирующие аутоантитела, а также могут стимулировать цитотоксические эффекторные механизмы. Этот процесс опосредован Т-регуляторными клетками, количество и функции которых разбалансированы у пациентов с ИТП, что приводит к недостаточному контролю аутоиммунного ответа и нарушению иммунологической толерантности. В последние годы ведется активное изучение таких клеток в целях поиска эффективных способов влияния на их активность и численность.

Основной субпопуляцией Т-регуляторных клеток считаются естественные классические  $CD4^+CD25^+FOXP3^-$ -Т-регуляторные клетки, которые формируются в процессе нормальной дифференцировки в тимусе,

а не под действием антигенной стимуляции. Эти клетки преобладают в кровотоке и лимфатических узлах, участвуют в обеспечении толерантности к аутоантигенам [9, 10].

Адаптивные Т-регуляторные клетки могут дифференцироваться на периферии из общих с Т-эффекторами предшественников при условии неполноценной презентации аутоантигена и недостаточной костимуляции. Для Т-регуляторных клеток характерна экспрессия поверхностных молекул CD4, CD25, CTLA4, GITR, CD28, для их развития нужны костимулирующие молекулы CD80/CD86, CD28 или CD40/CD40L [11–13].

Фенотипические особенности Т-регуляторных клеток определяют выраженную гетерогенность их функций: кроме CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Т-клеток, в качестве кандидатов на роль Т-регуляторных клеток рассматривались NK-клетки,  $\gamma\delta$ T-клетки, CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-Т-клетки. Регуляторные клетки с фенотипом CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> супрессируют аллореактивность Т-клеток, их роль более всего изучена при противоопухолевом иммунитете [14, 15], отторжении трансплантата [16], но недостаточно изучена при аутоиммунной патологии.

С другой стороны, появляется все больше доказательств того, что первичными регуляторами Т-клеточных иммунных ответов и периферической толерантности при аутоиммунной патологии наряду с сигналом Т-клеточного рецептора являются сигнальные костимулирующие молекулы CD28 и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152). В то время как CD28 в первую очередь активирует Т-клеточные процессы, CTLA-4 ингибирует их [17]. Механизмы этих процессов требуют всестороннего изучения. Глюкокортикостероиды (ГКС), такие как преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон, являются препаратами 1-й линии терапии для пациентов с впервые выявленным заболеванием с известным профилем эффективности и безопасности, но могут вызывать серьезные побочные эффекты [18]. Эффективность 1-го курса терапии ГКС составляет 70–80 %, однако ремиссия редко (у 20–30 %) бывает стабильной. Высокие дозы дексаметазона эффективны у 86 % пациентов с сохранением ответа в течение 8 мес. Стойкий ответ достигается у 50 % пациентов с впервые выявленной ИТП [1, 19, 20].

Механизм иммуносупрессии при лечении ГКС включает воздействие на клеточные и молекулярные компоненты иммунной системы, снижение продукции цитокинов, миграции лейкоцитов, презентации антигенов и дифференцировки лимфоцитов, что приводит к ослаблению иммунного ответа организма, ограничивает стимуляцию адаптивного иммунного ответа [21].

С учетом выраженного воздействия ГКС на показатели иммунной системы особенно актуально изучение роли Т-регуляторных клеток и особенностей экспрессии костимулирующих молекул Т-клеточных элементов адаптивного иммунитета у пациентов с ИТП

для расширения представлений о ее патогенезе, а также обоснования новых подходов к лечению пациентов в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – оценить клинико-прогностическую значимость Т-регуляторных клеток с различным фенотипом и экспрессии костимулирующей молекулы CD28 на Т-лимфоцитах периферической крови (ПК) у больных впервые выявленной ИТП и имеющих резистентность к терапии ГКС.

### Материалы и методы

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошли 18 пациентов с впервые выявленной ИТП и 19, имеющих резистентность к терапии ГКС. Диапазон возраста составил 33–80 лет, у 8 (66 %) пациентов с впервые выявленной ИТП отмечался геморрагический синдром различной степени выраженности. Уровень тромбоцитов в ПК больных определялся в диапазоне 6000–150 000 × 10<sup>9</sup>/л, у 89 % больных обнаружены аутоантитела к тромбоцитарным антигенам (в диапазоне 450–640 %). Из 19 пациентов, имеющих резистентность к ГКС, 5 переведены на препарат 2-й линии элтромбопаг, остальным 14 пациентам еще не подобрана терапия. В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

У всех пациентов с ИТП проведено исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов ПК методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов ПК. Проанализировано содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), Т-хелперной (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксической (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и NKT-субпопуляций (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в пределах гейта CD45<sup>+</sup>-лимфоцитов. Относительное содержание Т-регуляторных клеток с различным фенотипом (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>) и особенности экспрессии костимулирующей молекулы CD28 на Т-лимфоцитах оценивали в пределах гейта Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>). Статистический анализ проведен с помощью теста Краскела–Уоллиса. Данные представлены в виде медианы 25–75 %. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

### Результаты

У пациентов с впервые выявленной ИТП и имеющих резистентность к ГКС не выявлено существенных различий по показателям популяционного (Т-, В-, NK-лимфоциты) и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-хелперная, Т-цитотоксическая, NKT-субпопуляция) по сравнению с практически здоровыми лицами.

Данные о содержании Т-регуляторных клеток ПК с различным фенотипом (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>-</sup> и CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>) представлены в табл. 1.

Содержание классических Т-регуляторных клеток у больных впервые выявленной ИТП и имеющих резистентность к ГКС значимо ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с практически здоровыми лицами, что может свидетельствовать о важной роли этой популяции в патогенезе ИТП. Данные литературы также подтверждают снижение доли такого типа регуляторных Т-лимфоцитов ПК при аутоиммунной патологии. Снижение уровня классических Т-регуляторных клеток в циркуляции у больных ИТП может свидетельствовать об их недостаточном количестве или перераспределении в органы-мишени. С другой стороны, мы не получили значимых различий в уровне периферических Т-регуляторных клеток с фенотипом  $CD8^+CD28^-$  (лимфоциты с супрессорной активностью) у больных ИТП обеих групп по сравнению с нормальными значениями, что требует дальнейшего изучения роли таких клеток в патогенезе ИТП.

По данным литературы,  $CD8^+CD25^{str+}$ -Т-регуляторные клетки также играют важную роль в регуляции иммунитета. Они могут ингибировать активацию и пролиферацию аутореактивных Т-клеток и снижать секрецию провоспалительных цитокинов за счет экспрессии высоких уровней FOXP3, а также ГКС-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли, рецептора фактора некроза опухоли типа 2 и CTLA-4, индуцирующих апоптоз активированных Т-клеток. Как показали результаты группы исследователей, уровни  $CD8^+CD25^{str+}$ -Т-регуляторных клеток в когорте пациентов с ИТП, имеющих чувствительность к препаратам ГКС, были значительно выше, чем в группе, не имеющей чувствительности, в то время как явных изменений уровня  $CD4^+$ -Т-регуляторных клеток не выявлено [22]. Эти данные подтверждают, что уровень

$CD8^+CD25^{str+}$ -Т-регуляторных клеток и их подгруппы имеют прогностическую ценность при оценке чувствительности к ГКС у пациентов с ИТП.

Данные оценки экспрессии молекулы CD28 на Т-лимфоцитах ПК представлены в табл. 2.

Как у пациентов с впервые выявленной ИТП, так и у имеющих резистентность к ГКС выявлено выраженное увеличение доли Т-хелперных лимфоцитов, экспрессирующих CD28, по сравнению с практически здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Аналогичные изменения получены и для субпопуляции  $CD8^+$ -клеток ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Выявленный нами факт может свидетельствовать об усилении активирующего сигнала от Т-клетки по отношению к антигенпрезентирующей клетке (коактивационный путь CD80/CD86–CD28) [23].

С другой стороны, мы обнаружили, что содержание Т-хелперных лимфоцитов с отсутствием экспрессии данной костимулирующей молекулы (подмножество клеток  $CD4^+CD28^-$ ) было в 2 раза выше в группе пациентов с ИТП при развитии у них резистентности к ГКС ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с впервые выявленной ИТП, а по сравнению с практически здоровыми лицами – в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ).

По данным анализа экспрессии раннего активационного антигена CD25 (R-IL-2) на Т-лимфоцитах ПК у пациентов с ИТП, не выявлено существенных различий в содержании  $CD4^+CD25^+$ -клеток у больных ИТП в обеих группах по сравнению со здоровыми испытуемыми.

### Обсуждение

Подмножество Т-хелперных лимфоцитов ( $CD4^+CD28^-$ ) пока недостаточно изучено, в последнее время наблюдается всплеск интереса исследователей к данной

Таблица 1. Содержание Т-регуляторных клеток периферической крови у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в пределах гейта  $CD3^+$ -лимфоцитов, % (медиана 25–75 %)

Table 1. Content of peripheral blood T-regulatory cells in patients with immune thrombocytopenia (ITP) within the  $CD3^+$  lymphocyte gate, % (median 25–75 %)

Клетки Cells	Впервые выявленная ИТП (n = 18) (группа 1) Newly diagnosed ITP (n = 18) (group 1)	Резистентность к терапии ГКС (n = 19) (группа 2) GCS resistance (n = 19) (group 2)	Практически здоровые лица (n = 30) (группа 3) Healthy individuals (n = 30) (group 3)	p		
				1-2	1-3	2-3
Классические Т-регуляторные ( $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ ) Classical T-regulatory cells ( $CD4^+CD25^{hi}CD127^-$ )	6,55 (5,60–8,30)	7,00 (6,30–8,42)	8,80 (7,80–9,30)	1,00	<b>0,049</b>	<b>0,049</b>
Периферические Т-регуляторные ( $CD8^+CD28^-$ ) Peripheral T-regulatory cells ( $CD8^+CD28^-$ )	17,20 (9,90–25,80)	18,20 (14,00–25,45)	12,80 (11,70–20,50)	1,00	1,00	0,354

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГКС – глюкокортикостероиды; жирным выделены значения  $p < 0,05$ .  
Note. Here and in Table 2: GCS – glucocorticosteroids; values  $p < 0.05$  are highlighted in bold.

**Таблица 2.** Экспрессия костимулирующей молекулы CD28 и активационного антигена CD25 на T-лимфоцитах периферической крови у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) (доля клеток в пределах гейта CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов), % (медиана 25–75 %)

**Table 2.** Expression of CD28 costimulatory molecule and CD25 activation antigen on peripheral blood T-lymphocytes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) (proportion of cells within the CD3<sup>+</sup> lymphocyte gate), % (median 25–75 %)

Клетки Cells	Впервые выявленная ИТП (n = 18) (группа 1) Newly diagnosed ITP (n = 18) (group 1)	Резистентность к терапии ГКС (n = 19) (группа 2) GCS resistance (n = 19) (group 2)	Практически здоровые лица (n = 30) (группа 3) Healthy individuals (n = 30) (group 3)	p		
				1-2	1-3	2-3
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup>	57,30 (47,02–62,12)	60,65 (44,55–63,80)	40,90 (40,00–45,80)	1,00	<b>0,010</b>	<b>0,007</b>
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup>	2,30 (1,30–3,30)	6,20 (2,70–13,60)	1,42 (0,92–2,25)	<b>0,041</b>	0,517	<b>0,049</b>
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup>	18,70 (16,25–23,12)	18,85 (18,20–20,10)	16,00 (12,50–17,70)	1,00	<b>0,017</b>	<b>0,002</b>
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	13,05 (9,30–18,00)	17,40 (11,02–21,82)	18,10 (13,93–24,60)	1,00	1,00	1,00

популяции. Их называют CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>-лимфоцитами – терминально-дифференцированными эффекторными клетками памяти, число которых увеличивается с возрастом. Кроме того, они не восприимчивы к подавляющему действию CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-регуляторных T-лимфоцитов, экспрессируют маркеры эндотелиального хоминга (CX3CR1) и фенотипические маркеры цитотоксичности (NKG2D и перфорин), которые указывают на их способность проникать в ткани и вызывать их повреждение.

С другой стороны, исследователи не наблюдали их реактивность к основному белку миелина и коллагену 2-го типа при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите, что не указывало на их прямую аутоагрессивную роль при этих аутоиммунных заболеваниях [24]. В других работах показана роль цитомегаловируса, вируса герпеса в экспансии CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>-лимфоцитов при таких аутоиммунных заболеваниях, как рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, а также связь их количества с тяжестью заболевания [25]. Исследователи обсуждают связь проатерогенных CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>-лимфоцитов с цитомегаловирусной инфекцией и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Повышенная частота этой атипичной популяции цитотоксических CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>-клеток связана с низкой скоростью клубочковой фильтрации и дисфункцией почечного трансплантата [27]. Потеря CD28 в подмножествах CD4<sup>+</sup>-T-клеток у пациенток с раком шейки матки сопровождалась приобретением внутриклеточного перфорина и дополнительно усиливалась экспрессией NKG2D [28].

В целом такую популяцию клеток можно охарактеризовать как цитотоксическую, которая накапливается при инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Некоторые исследователи рассматривают эту популяцию в качестве иммунологического маркера прогноза и неблагоприятных исходов как при старении, так и при заболеваниях, а также в качестве интервенционной стратегии для предотвращения или замед-

ления процессов иммунного старения и прогрессирования заболеваний [29].

Возможно, выявленное нами увеличение содержания субпопуляции CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>-лимфоцитов в ПК при мониторинге пациентов с ИТП, получающих терапию ГКС, может быть предиктором резистентности больных к данной терапии.

### Заключение

У пациентов с ИТП в клетках иммунной системы обнаружены функциональные нарушения, влекущие за собой срыв механизмов иммунологической толерантности, при которых в итоге развиваются гуморальные и цитотоксические клеточные реакции аутоагрессии против антигенов тромбоцитов и мегакариоцитов. Мы показали значительную роль классической популяции T-регуляторных клеток в иммунопатогенезе данного заболевания у пациентов с впервые выявленной ИТП, а также у больных с резистентностью к терапии ГКС.

Обнаружение у пациентов существенного увеличения экспрессии костимулирующей молекулы CD28 на T-хелперных и T-цитотоксических лимфоцитах ПК может свидетельствовать о наличии избыточного иммунного ответа не только в дебюте заболевания, но и при резистентности к терапии 1-й линии.

Выраженное увеличение содержания в ПК субпопуляции T-хелперных лимфоцитов, не экспрессирующих костимулирующую молекулу CD28 (CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>) при мониторинге пациентов с ИТП, получающих терапию ГКС, может быть прогностическим критерием резистентности больных к данной терапии, что может потребовать пересмотра стратегии лечения.

С другой стороны, выявленный факт может свидетельствовать о появлении популяции клеток, оказывающих супрессивный эффект на аутоиммунные механизмы под влиянием терапии ГКС, что является основанием для проведения дальнейших исследований в группе пациентов, имеющих чувствительность к терапии ГКС, а также оценки влияния препаратов 2-й и последующих линий терапии на эти показатели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2) (дата обращения 04.02.2024). Clinical recommendations. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2) (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
2. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. Доступно по: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_BIBL\\_A\\_010699665/](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/) (дата обращения 04.02.2024). Kovaleva L.G., Safonova T.I. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlhof's disease. Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_BIBL\\_A\\_010699665/](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_010699665/) (accessed 04.02.2024). (In Russ.).
3. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances-2019000812
4. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
5. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol* 2013;50(Suppl 1):550–4. DOI: 10.1053/J.Seminhematol.2013.03.008
6. Grozovsky R., Begonja A.J., Liu K. et al. The Ashwell–Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med* 2015;21(1):47–54. DOI: 10.1038/nm.3770
7. Zhao C., Li X., Zhang F. et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica* 2008;93(9):1428–30. DOI: 10.3324/haematol.12889
8. Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
9. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001;182:18–32. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.1820102.x
10. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133(5):775–87. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
11. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. *Медицинская иммунология* 2005;7(4):347–54. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-347-354  
Freydlin I.S. Tregulatory T-cells: origin and function. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2005;7(4):347–54. (In Russ.). DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
12. Zheng S.G., Wang J., Wang P. et al. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> cells to CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and for expansion of these cells. *J Immunol* 2007;178(4):2018–27. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2018
13. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front Immunol* 2020;10:3100. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03100
14. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология* 2016;17(2):62–73. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2016;17(2):62–73. (In Russ.).
15. Huff W.X., Kwon J.H., Henriquez M. et al. The evolving role of CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> immunosenescent T cells in cancer immunology. *Int J Mol Sci* 2019;20(11):2810. DOI: 10.3390/ijms20112810
16. Hui E., Cheung J., Zhu J. et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1 mediated inhibition. *Science* 2017;355(6332):1428–33. DOI: 10.1126/science.aaf1292
17. Brunner-Weinzierl M.C., Hoff H., Burmester G.R. Multiple function for CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 during different phases of T-cell responses: implications for arthritis and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2004;6(2):45–54. DOI: 10.1186/ar1158
18. Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии глюкокортикостероидами у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. *Онкогематология* 2023;18(4):233–43. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243  
Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Glucocorticosteroid-induced complications in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):233–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-233-243
19. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Эпидемиологические характеристики первичной иммунной тромбоцитопении у взрослого населения в Российской Федерации. *Клиническая онкогематология* 2017;4(10): 558–9. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kalinina M.V. et al. Epidemiological characteristics of primary immune thrombocytopenia in adult population of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;4(10):558–9. (In Russ.).
20. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология* 2017;12(1):78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87  
Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenes. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):78–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87
21. Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2):16. DOI: 10.3390/jcm6020016
22. Li L., Zhao Y., Tong X. et al. The predictive value of regulatory T cells on glucocorticoid sensitivity in patients with immune thrombocytopenia: a multicentre, prospective clinical study. *Br J Haematol* 2021;193(3):619–27. DOI: 10.1111/bjh.17368
23. Ярилин А.А. Адаптивный иммунитет. В кн.: *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 231–512. Yarilin A.A. Adaptive immunity. In: *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 231–512. (In Russ.).
24. Thewissen M., Somers V., Hellings N. et al. CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> T cells in autoimmune disease: pathogenesis features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol* 2007;179(10): 6514–23. DOI: 10.4049/jimmunol.179.10.6514
25. Bano A., Pera A., Almoukayed A. et al. CD28<sup>null</sup>CD4 T-cell expansions in autoimmune disease suggest a link with cytomegalovirus infection. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-327. DOI: 10.12688/f1000research.17119.1
26. Pera A., Caserta S., Albanese F. et al. CD28<sup>null</sup> pro-atherogenic CD4 T-cells explain the link between CMV infection and an increased risk of cardiovascular death. *Theranostics* 2018;8(16):4509–19. DOI: 10.7150/thno.27428
27. Shabir S., Smith H., Kaul B. et al. Cytomegalovirus-associated CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> cells in NKG2D-dependent glomerular endothelial injury and kidney allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2016;16(4):1113–28. DOI: 10.1111/ajt.13614
28. Escarra-Senmarti M., Bueno-Topete M.R., Jave-Suarez L.F. et al. Loss of CD28 within CD4<sup>+</sup> T cell subsets from cervical cancer patients is accompanied by the acquisition of intracellular perforin, and is further enhanced by NKG2D expression. *Immunol Lett* 2017;182:30–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.006
29. Guan Y., Cao M., Wu X. et al. CD28<sup>null</sup> T cells in aging and diseases: from biology to assessment and intervention. *Int Immunopharmacol* 2024;131:111807. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111807

**Вклад авторов**

Ю.Ю. Чукурина: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;  
С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка статьи;

Т.А. Митина, А.Н. Хмелевская: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

**Authors' contributions**

Yu.Yu. Chuksina: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

S.G. Zakharov: concept and design development, rationale for the article and verification of critical intellectual content, article writing;

T.A. Mitina, A.N. Khmelevskaya: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.Ю. Чукурина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

А.Н. Хмелевская / A.N. Khmelevskaya: <https://orcid.org/0009-0005-6618-0707>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол от № 6 от 12.05.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. Protocol No. 6 dated 12.05.2022.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>



# Эффективность терапии триплетом IsaRomDex больных множественной миеломой с двойной рефрактерностью в реальной клинической практике в России

М.В. Соловьев<sup>1</sup>, М.В. Соловьева<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>2</sup>, Н.В. Скворцова<sup>2</sup>, А.Д. Гарифуллин<sup>3</sup>, А.С. Чупракова<sup>4</sup>, Т.А. Митина<sup>5</sup>, И.С. Усанкин<sup>6</sup>, И.В. Васильева<sup>6</sup>, Н.В. Медведева<sup>7</sup>, В.В. Рябчикова<sup>7</sup>, М.Я. Киселева<sup>8</sup>, Г.А. Дудина<sup>9</sup>, Ю.С. Гаммершмидт<sup>10</sup>, О.С. Кузнецова<sup>11</sup>, Ю.В. Долгушина<sup>11</sup>, Г.Б. Кучма<sup>12</sup>, Т.Н. Цыганок<sup>13</sup>, Е.Н. Мисюрин<sup>14</sup>, Е.И. Желнова<sup>14</sup>, А.В. Копылова<sup>15</sup>, М.Н. Захарова<sup>16</sup>, А.В. Коробкин<sup>17</sup>, Г.С. Тумян<sup>18</sup>, А.А. Семенова<sup>18</sup>, Е.Г. Кириллова<sup>19</sup>, Е.М. Володичева<sup>20</sup>, В.И. Бахтина<sup>21</sup>, Т.И. Ольховик<sup>22</sup>, Н.Р. Соловкова<sup>23</sup>, М.В. Демченкова<sup>24</sup>, О.Е. Очирова<sup>25</sup>, О.Л. Пантелеева<sup>26</sup>, В.С. Абрамова<sup>26</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

<sup>3</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

<sup>4</sup>ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»; Россия, 236005 Калининград, ул. Летняя, 3;

<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>6</sup>ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7»; Россия, 620137 Екатеринбург, ул. Вилонова, 33;

<sup>7</sup>СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

<sup>8</sup>ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 295017 Симферополь, ул. Киевская, 69;

<sup>9</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1;

<sup>10</sup>ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063 Томск, ул. И. Черных, 96;

<sup>11</sup>ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А.А. Луцка»; Россия, 654038 Новокузнецк, пр-кт Советской Армии, 49;

<sup>12</sup>ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»; Россия, 693004 Южно-Сахалинск, пр-кт Мира, 430;

<sup>14</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

<sup>15</sup>ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»; Россия, 398005 Липецк, ул. Адмирала Макарова, 1е;

<sup>16</sup>ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 16;

<sup>17</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 70;

<sup>18</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>19</sup>БУЗ ОО «Областная клиническая больница»; Россия, 644012 Омск, ул. Березовая, 3;

<sup>20</sup>ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1а;

<sup>21</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;

<sup>22</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4;

<sup>23</sup>ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, 664003 Иркутск, ул. Карла Маркса, 29;

<sup>24</sup>ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

<sup>25</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия; Россия, 670047 Улан-Удэ, ул. Павлова, 12;

<sup>26</sup>ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница»; Россия, 600023 Владимир, Судогодское шоссе, 41

**Контакты:** Максим Валерьевич Соловьев [taxsolovej@mail.ru](mailto:taxsolovej@mail.ru)

**Введение.** Данные реальной клинической практики позволяют получить дополнительную информацию об эффективности новых схем противоопухолевой терапии множественной миеломы (ММ), в том числе у больных с наличием критериев невключения в клинические исследования.

**Цель исследования** – оценить эффективность триплета IsaPomDex у больных ММ в реальной клинической практике.  
**Материалы и методы.** С 2021 по 2024 г. в ретроспективное исследование включены 83 больных ММ с двойной рефрактерностью из 26 центров в возрасте 38–85 лет (медиана – 63 года), получивших триплет IsaPomDex. Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин детектирована на момент инициации триплета IsaPomDex у 18 % пациентов, 2 из которых получали гемодиализ. Медиана числа линий предшествующей терапии – 2 (1–6). Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом – 47 (5–203) мес. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

**Результаты.** Терапия триплетом IsaPomDex характеризовалась достижением общего и почечного ответов в 76 и 61 % случаев соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,5 мес. В группе больных, не получавших даратумумаб на предшествующих этапах, медиана выживаемости без прогрессирования была статистически значимо выше и составила 28 мес против 8 мес ( $p < 0,05$ ). Трехлетняя общая выживаемость составила 81 %. Отмена изатуксимаба из-за развития нежелательных явлений констатирована в 2 (2 %) случаях. В группе больных с наличием костных плазмоцитом ( $n = 46$ ) терапия IsaPomDex характеризовалась достижением общего ответа в 67 % случаев, 12-месячная выживаемость без прогрессирования – в 48 %, 1-летняя общая выживаемость – в 76 %.

**Заключение.** Результаты исследования применения триплета IsaPomDex в реальной клинической практике для терапии рецидивов ММ показали сопоставимые с регистрационным исследованием ICARIA данные о частоте достижения ответа, продолжительности выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Показана эффективность триплета у коморбидных больных, пациентов с поздними стадиями и на заместительной почечной терапии.

**Ключевые слова:** рефрактерно-рецидивирующая множественная миелома, моноклональное антитело изатуксимаб, триплет IsaPomDex

**Для цитирования:** Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. и др. Эффективность терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой с двойной рефрактерностью в реальной клинической практике в России. Онкогематология 2024;19(4):115–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>

## Efficacy of IsaPomDex triplet therapy in double refractory multiple myeloma patients in real clinical practice in Russia

M. V. Solovev<sup>1</sup>, M. V. Soloveva<sup>1</sup>, L. P. Mendeleeva<sup>1</sup>, T. I. Pospelova<sup>2</sup>, N. V. Skvortsova<sup>2</sup>, A. D. Garifullin<sup>3</sup>, A. S. Chuprakova<sup>4</sup>, T. A. Mitina<sup>5</sup>, I. S. Usankin<sup>6</sup>, I. V. Vasileva<sup>6</sup>, N. V. Medvedeva<sup>7</sup>, V. V. Ryabchikova<sup>7</sup>, M. Ya. Kiseleva<sup>8</sup>, G. A. Dudina<sup>9</sup>, Yu. S. Gammershmidt<sup>10</sup>, O. S. Kuznetsova<sup>11</sup>, Yu. V. Dolgushina<sup>11</sup>, G. B. Kuchma<sup>12</sup>, T. N. Tsyganok<sup>13</sup>, E. N. Misyurina<sup>14</sup>, E. I. Zhelnova<sup>14</sup>, A. V. Kopylova<sup>15</sup>, M. N. Zakharova<sup>16</sup>, A. V. Korobkin<sup>17</sup>, G. S. Tumyan<sup>18</sup>, A. A. Semenova<sup>18</sup>, E. G. Kirillova<sup>19</sup>, E. M. Volodicheva<sup>20</sup>, V. I. Bakhitina<sup>21</sup>, T. I. Olkhovik<sup>22</sup>, N. R. Solovkova<sup>23</sup>, M. V. Demchenkova<sup>24</sup>, O. E. Ochirova<sup>25</sup>, O. L. Panteleeva<sup>26</sup>, V. S. Abramova<sup>26</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

<sup>3</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2<sup>nd</sup> Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

<sup>4</sup>Central City Clinical Hospital; 3 Letnyaya St., Kaliningrad 236005, Russia;

<sup>5</sup>M. F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

<sup>6</sup>Central City Hospital No. 7; 33 Vilonova St., Ekaterinburg 620137, Russia;

<sup>7</sup>City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

<sup>8</sup>N. A. Semashko Republican Clinical Hospital; 69 Kievskaya St., Simferopol 295017, Russia;

<sup>9</sup>A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

<sup>10</sup>Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 I. Chernykh St., Tomsk 634063, Russia;

<sup>11</sup>A. A. Lutsik Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29; 49 Sovetskoy Armii Prospekt, Novokuznetsk 654038, Russia;

<sup>12</sup>V. I. Voynov Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakova St., Orenburg 460018, Russia;

<sup>13</sup>Sakhalin Regional Clinical Hospital; 430 Mira Prospekt, Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia;

<sup>14</sup>Moscow City Clinical Hospital No. 52; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

<sup>15</sup>Lipetsk Regional Oncological Dispensary; 1e Admirala Makarova St., Lipetsk 398005, Russia;

<sup>16</sup>Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 1; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

<sup>17</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

<sup>18</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>19</sup>Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya St., Omsk 644012, Russia;

<sup>20</sup>Tula Regional Clinical Hospital; 1a Yablochkova St., Tula 300053, Russia;

<sup>21</sup>Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>22</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7; 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia;

<sup>23</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital; 29 Karla Marksa St., Irkutsk 664003, Russia;

<sup>24</sup>Irkutsk Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

<sup>25</sup>N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 12 Pavlova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

<sup>26</sup>Regional Clinical Hospital; 41 Sudogodskoye Shosse, Vladimir 600023, Russia

**Contacts:** Maksim Valerevich Solovev [maxsolovej@mail.ru](mailto:maxsolovej@mail.ru)

**Background.** Data from real-life clinical practice studies provide additional information on the efficacy of new antitumor therapy regimens, including in patients who meet exclusion criteria for clinical trials.

**Aim.** To evaluate the IsaPomDex triplet efficacy in multiple myeloma patients in real clinical practice.

**Materials and methods.** From 2021 to 2024, the retrospective study included 83 double refractory multiple myeloma patients from 26 centers aged 38 to 85 years (median 63), who received the IsaPomDex triplet. Glomerular filtration rate <60 mL/min was detected at the time of isatuximab-based triplet initiation in 18 % patients, 2 of whom were on program hemodialysis. The median of previous therapy lines was 2 (1–6). The median time from diagnosis to initiation of isatuximab-based triplet therapy was 47 months (5–203). Survival curves were constructed using the Kaplan–Meier method. Statistical analysis was performed using Statistica 10 program.

**Results.** IsaPomDex triplet therapy resulted in overall and renal responses in 76 % and 61 % of cases, respectively. The median progression free survival was 13.5 months. In the group of patients who did not receive daratumumab at previous stages, the median progression free survival was significantly higher and was 28 months vs 8 months ( $p < 0.05$ ). Three-year overall survival was 81 %. Discontinuation of isatuximab due to the development of adverse event was recorded in 2 cases (2 %). In the group of patients with bone plasmacytomas ( $n = 46$ ), IsaPomDex therapy resulted in an overall response rate of 67 %; 12-month progression free survival was 48 %, and 1-year overall survival was 76 %.

**Conclusion.** The results of the IsaPomDex triplet use in real clinical practice for the treatment of relapsed multiple myeloma showed data comparable to the ICARIA registration study on the frequency of achieving a response, duration of progression free survival and overall survival. The triplet efficiency was shown in comorbid patients, with advanced stages and those undergoing renal replacement therapy.

**Keywords:** relapsed or refractory multiple myeloma, monoclonal antibody isatuximab, IsaPomDex triplet

**For citation:** Solovev M.V., Soloveva M.V., Mendeleeva L.P. et al. Efficacy of IsaPomDex triplet therapy in double refractory multiple myeloma patients in real clinical practice in Russia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):115–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-115-123>

## Введение

Множественная миелома (ММ) – распространенное злокачественное заболевание системы крови. У большинства пациентов развиваются рецидивы, подходы к лечению которых претерпевают изменения с появлением новых противоопухолевых препаратов. Изатуксимаб – моноклональное антитело класса IgG-к к CD38, обладающее противоопухолевой активностью посредством нескольких механизмов действия [1]. В исследование эффективности и безопасности изатуксимаба фазы I включены 84 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ММ, частота достижения общего ответа составила 23,8 %, а частота отмены препарата ввиду развития нежелательных явлений – 4,8 % [2]. В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III ICARIA-ММ изучалась эффективность добавления изатуксимаба к помалидомиду и дексаметазону (IsaPomDex) для терапии рефрактерно-рецидивирующей ММ [3]. Продемонстрировано значительное повышение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при лечении триплетом в сравнении с терапией только помалидомидом и дексаметазоном. При этом преимущества терапии IsaPomDex подтверждены в обновленном анализе с более длительным наблюдением – 35,3 мес (медиана ВБП – 11,1 мес против 5,9 мес;  $p < 0,0001$ ) [4]. На основании результатов ICARIA-ММ изатуксимаб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном одобрен для лечения рефрактерно-рецидивирующей ММ во многих странах, в том числе в России.

Однако в регистрационное исследование не были включены пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Предполагается, что триплет IsaPomDex будет хорошим вариантом лечения пациентов с поражением почек, однако большого клинического опыта применения схемы у больных на заместительной почечной терапии нет, а публикации ограничиваются клиническими случаями [5, 6]. Кроме того, критерием невключения в рандомизированные клинические исследования, как правило, является наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Условия реальной клинической практики отличаются от рамок строгой селекции больных для рандомизированного исследования. В процессе длительной противоопухолевой терапии появляются новые факторы, ассоциированные с состоянием пациента. Как минимум 30 % больных ослаблены вследствие симптомов, связанных с ММ, пожилым возрастом, коморбидностью, полипрагмазией [7]. Согласно отчетам регистра CONNECT-ММ, около 40 % пациентов с впервые диагностированной ММ не являются кандидатами для включения в клинические исследования [8].

В 2022 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования из Великобритании, в котором анализировались данные реальной клинической практики применения схемы IsaPomDex у 107 больных ММ из 24 онкологических центров [9]. Авторы показали обнадеживающие результаты применения триплета в реальной практике, сопоставимые с регистрационным исследованием.

В другом крупном неинтервенционном ретроспективном исследовании IMAGE оценивалась эффективность схемы IsaPomDex в реальной практике Франции. Это первое исследование, в котором представлены доказательства эффективности IsaPomDex на 2-й линии терапии [10].

Эффективность триплетов на основе изатуксимаба также изучалась в неинтервенционном многонациональном наблюдательном исследовании IONA-MM [11].

Таким образом, данные исследований реальной клинической практики позволяют получить дополнительную информацию об эффективности новых схем противоопухолевой терапии, в том числе у больных с наличием критериев невключения в клинические исследования: пациенты с сопутствующими заболеваниями, поздними стадиями, пожилые и ослабленные, с низкой СКФ и на программном гемодиализе.

**Цель исследования** – оценить эффективность триплета IsaPomDex у больных ММ в реальной клинической практике России.

### Материалы и методы

С 2021 по 2024 г. в ретроспективное исследование включены 83 больных ММ (31 мужчина, 52 женщины) из 26 центров в возрасте 38–85 лет (медиана – 63 года), получивших триплет IsaPomDex для терапии очередного рецидива. На момент начала противорецидивной терапии 25 % (21 из 83) больных были >75 лет. СКФ <60 мл/мин детектирована на момент установления диагноза ММ у 27 % пациентов, на момент инициации триплета на основе изатуксимаба – у 18 % пациентов, 2 из которых находились на программном гемодиализе.

Больные ММ получили 1–6 линий предшествующей терапии (медиана – 2). Анализировались эффективность лечения, исходы (рецидив, прогрессирование, смерть), нежелательные явления. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica (версия 10.0), анализ выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

### Результаты

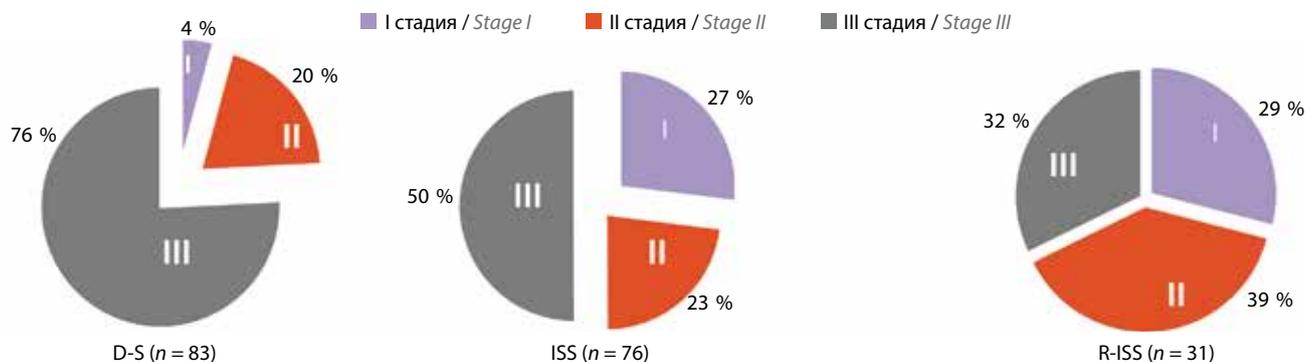
Множественная миелома диагностирована на поздних стадиях у большинства пациентов, включенных в исследование. У 76 % больных ММ установлена III стадия заболевания согласно D-S; III стадия по Международной системе стадирования (ISS) и пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS) констатирована у 50 и 32 % пациентов соответственно (рис. 1).

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга проведено у 58 (70 %) пациентов с ММ. У 10 (17 %) больных в дебюте ММ отмечались цитогенетические aberrации высокого риска (del17p13, t(4;14) или t(14;16)). У 55 % больных заболевание характеризовалось наличием костных или экстрамедуллярных плазмоцитом перед началом терапии по схеме IsaPomDex. СКФ <60 мл/мин установлена в дебюте ММ у 27 % пациентов, на момент инициации триплета на основе изатуксимаба – у 18 % пациентов, 2 из которых получали программный гемодиализ.

Медиана числа линий предшествующей терапии составила 2 (1–6). Большинство больных получили бортезомиб (99 %) и леналидомид (94 %); 28 % – даратумумаб; 18 % – карфилзомиб; 10 % – помалидомид; 8 % – иксазомиб; 8 % – элутузумаб. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнялась у 43 % больных. Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом на основе изатуксимаба составила 47 (5–203) мес (табл. 1).

Результаты анализа исследования реальной клинической практики применения IsaPomDex в 26 центрах продемонстрировали, что терапия триплетом характеризовалась достижением общего ответа в 76 % случаев (рис. 2), почечного ответа – в 61 %. На момент анализа проведено 1–24 курса (медиана – 6).

Медиана ВБП больных составила 13,5 мес, при этом 45 % больных сохраняли достигнутый противоопухолевый ответ в течение 2 лет (рис. 3). При назначении триплета больным, ранее получившим 1 линию терапии, медиана ВБП не достигнута, 2 линии – 14,3 мес. Если же триплет назначали пациентам,



**Рис. 1.** Распределение больных множественной миеломой по стадиям (данные реальной клинической практики): ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования

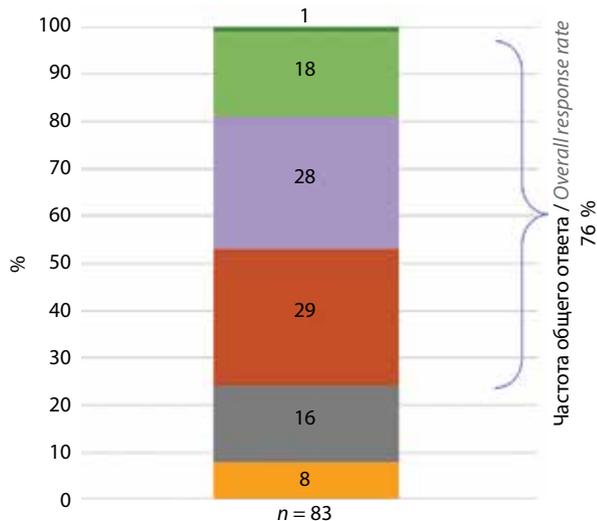
Fig. 1. Distribution of multiple myeloma patients by stages (real clinical practice data): ISS – International Staging System; R-ISS – Revised International Staging System

**Таблица 1.** Характеристика предшествующей терапии больных множественной миеломой, получивших IsaPomDex (n = 83)

**Table 1.** Previous therapy characteristics in multiple myeloma patients who received IsaPomDex (n = 83)

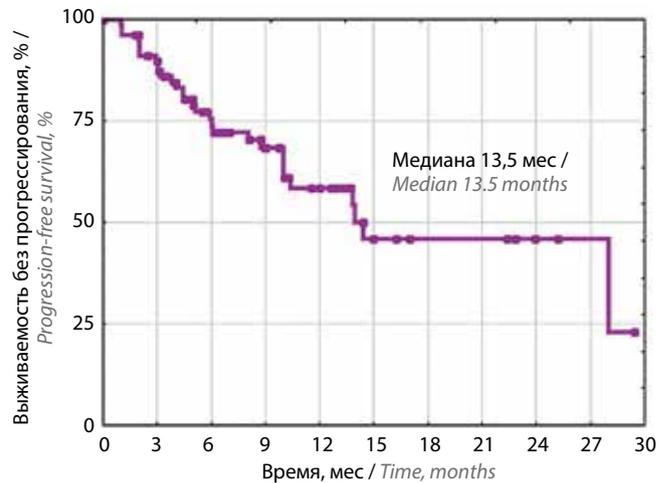
Показатель Parameter	Значение Value
Линии терапии, n (%): Therapy lines, n (%):	
1	18 (22)
2	31 (37)
≥3	34 (41)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):	
бортезомиб bortezomib	82 (99)
леналидомид lenalidomide	78 (94)
даратумумаб daratumumab	23 (28)
карфилзомиб carfilzomib	15 (18)
помалидомид pomalidomide	8 (10)
иксазомиб ixazomib	7 (8)
элогузумаб elotuzumab	7 (8)
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, n (%) History of autologous hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	36 (43)
Медиана времени от диагностики до начала терапии триплетом (диапазон), мес Median time from diagnosis to triplet therapy initiation (range), months	47 (5–203)

- Строгая полная ремиссия / Stringent complete remission
- Полная ремиссия / Complete remission
- Очень хорошая частичная ремиссия / Very good partial remission
- Частичная ремиссия / Partial remission
- Стабилизация / Stabilization
- Прогрессирование / Progression



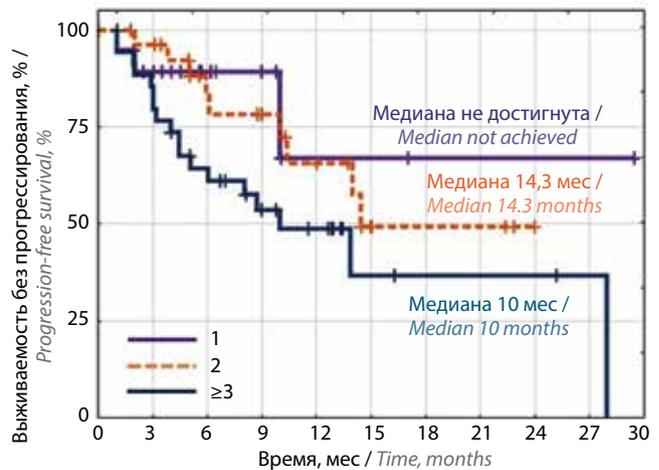
**Рис. 2.** Частота противоопухолевого ответа на терапию IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

**Fig. 2.** Antitumor response rate to IsaPomDex therapy (real clinical practice data)



**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

**Fig. 3.** Progression-free survival of patients on IsaPomDex therapy (real clinical practice data)



**Рис. 4.** Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex в зависимости от числа линий предшествующей терапии

**Fig. 4.** Progression-free survival of patients received IsaPomDex triplet by previous therapy lines number

получившим ≥3 линий терапии, показатели ВБП были наименее благоприятными – медиана составила 10 мес (рис. 4).

Проанализированы параметры выживаемости больных в зависимости от применения моноклонального антитела даратумумаба на предыдущих линиях терапии. В группе больных, не получавших даратумумаб на предшествующих этапах, медиана ВБП была статистически значимо выше и составила 28 мес против 8 мес ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Трехлетняя общая выживаемость составила 81 % (рис. 6).

Эффективность лечения отдельно оценена в группе больных с наличием плазмоцита, которые определялись перед началом противоопухолевой терапии триплетом ( $n = 46$ ) (табл. 2). Терапия IsaPomDex характеризовалась достижением общего ответа

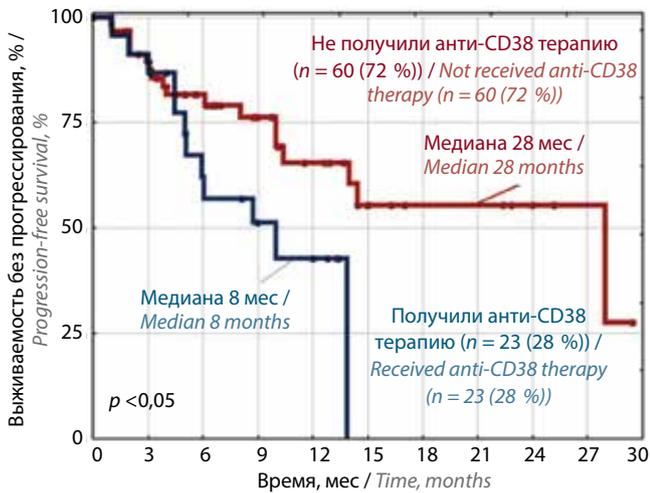


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных при терапии IsaPomDex в зависимости от применения моноклонального антитела к CD38 на предшествующих этапах

Fig. 5. Progression-free survival of patients received IsaPomDex triplet depending on the use of monoclonal antibody to CD38 in the previous stages

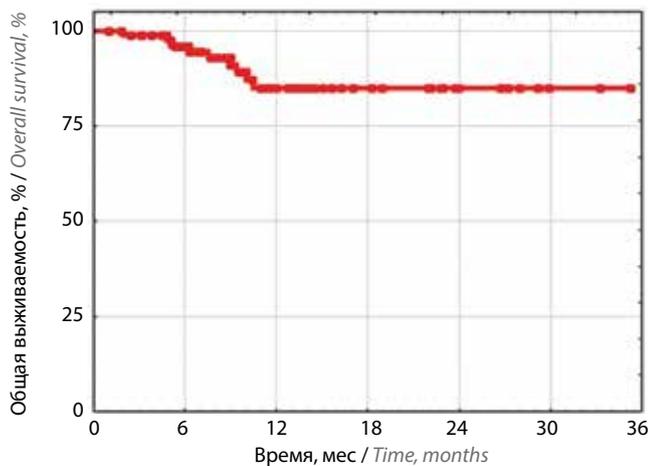


Рис. 6. Общая выживаемость больных множественной миеломой при терапии IsaPomDex (данные реальной клинической практики)

Fig. 6. Overall survival of multiple myeloma patients received IsaPomDex (real clinical practice data)

в 67 % случаев, 12-месячная ВБП составила 48 %, 1-летняя общая выживаемость – 76 %.

Опыт применения IsaPomDex демонстрирует хорошую переносимость. Спектр и частота наиболее частых осложнений терапии представлены на рис. 7. Отмена изатуксимаба из-за развития нежелательных явлений потребовалась в 2 (2 %) случаях. Комбинацию IsaPomDex получали 2 пациента с хронической болезнью почек V стадии на фоне заместительной почечной терапии, значимого увеличения частоты осложнений не отмечено.

Наиболее частым (70 %) гематологическим нежелательным явлением была нейтропения, при этом IV степень констатирована у 17 % больных. У 42 % пациентов диагностирована тромбоцитопения, в большинстве случаев – I степени (рис. 8).

Таблица 2. Эффективность терапии IsaPomDex у больных множественной миеломой с плазмоцитомами (n = 46; данные реальной клинической практики)

Table 2. Efficacy of IsaPomDex therapy in multiple myeloma patients with plasmacytomas (n = 46; real clinical practice data)

Показатель Parameter	Значение Value
12-месячная выживаемость без прогрессирования, % 12-month progression-free survival, %	48
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Не достигнута Not achieved
12-месячная общая выживаемость, % 12-month overall survival, %	76
Частота общего ответа, % Overall response rate, %	67
Очень хорошая частичная ремиссия, % Very good partial remission, %	20

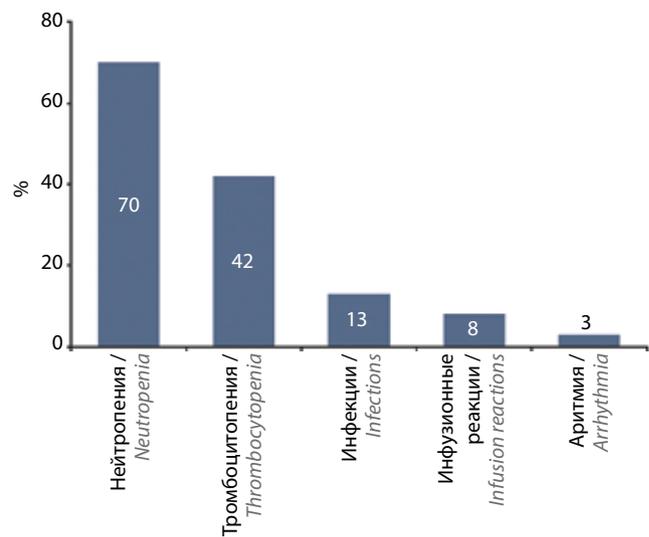


Рис. 7. Спектр и частота нежелательных явлений на фоне терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой

Fig. 7. Spectrum and frequency of adverse events during IsaPomDex triplet therapy in multiple myeloma patients

Проведена оценка последующего лечения у 31 пациента с ММ. Благодаря применению триплета IsaPomDex и достижению противоопухолевого ответа у 39 % больных при достижении ответа реализованы высокодозные трансплантационные методики.

### Обсуждение

В настоящей работе представлен анализ эффективности триплета IsaPomDex при рефрактерно-рецидивирующей ММ в условиях реальной клинической практики 26 центров России. У пациентов, включенных в исследование, регистрировались более поздние стадии болезни, чем в исследовании ICARIA-MM. Так, III стадия по ISS отмечена у 50 % больных против 22,1 %

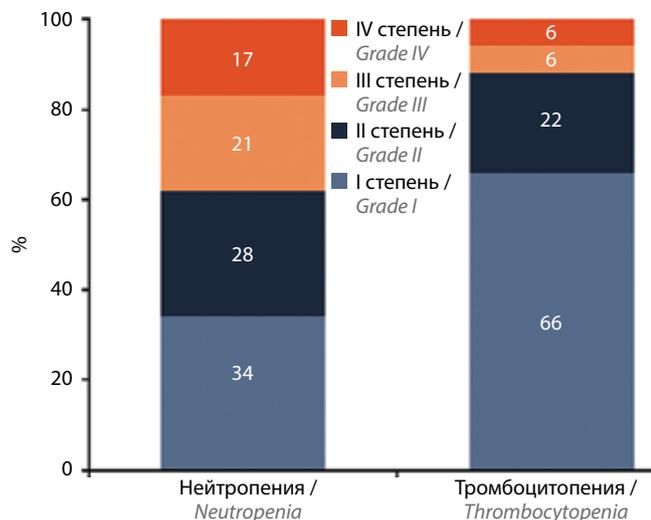


Рис. 8. Гематологическая токсичность на фоне терапии триплетом IsaPomDex больных множественной миеломой

Fig. 8. Hematological toxicity during IsaPomDex triplet therapy in multiple myeloma patients

в регистрационном исследовании [4]. В других исследованиях по изучению триплета IsaPomDex в условиях реальной практики также чаще зафиксированы поздние стадии миеломы: в исследовании IMAGE III стадия по ISS отмечена у 36,4 % пациентов, а в исследовании авторов из Великобритании – у 32,9 % [9, 10]. К группе высокого цитогенетического риска отнесены 17 % больных, что сопоставимо с результатами международных исследований (13,6–15,6 %) [4, 9, 10].

На момент инициации триплета IsaPomDex СКФ <60 мл/мин зафиксирована у 18 % пациентов, 2 больным проводилась заместительная почечная терапия. Полученный опыт применения триплета на основе изатуксимаба у особой когорты больных с тяжелым повреждением почек требует тиражирования среди гематологов, поскольку результаты нашего многоцентрового исследования показали удовлетворительный профиль безопасности.

По данным нашего исследования, частота общего ответа была высока и составила 76 %. Этот параметр несколько выше такового в регистрационном исследовании (63 %) и в доступных исследованиях реальной клинической практики. Так, в большом исследовании из Франции IMAGE, в которое включены 294 пациента, частота достижения общего ответа составила 46,3 %, а в анализе реальной практики Великобритании – 66,4 % [9, 10].

Медиана ВБП в общей группе составила 13,5 мес, что сопоставимо с показателями регистрационного исследования ICARIA-MM (11,1 мес), а также с опубликованными данными по изучению триплета на основе изатуксимаба в реальной практике Франции и Великобритании (12,4 и 10,9 мес соответственно) [4, 9, 10].

По данным настоящего исследования, при назначении схемы IsaPomDex больным, ранее получившим 1 линию терапии, медиана ВБП не достигнута, а в слу-

чае предшествующих  $\geq 3$  линий медиана составила 10 мес.

Важно, что медиана ВБП статистически значимо выше в группе больных, не получавших моноклональное антитело к CD38 на предшествующих этапах лечения: 28 мес против 8 мес ( $p < 0,05$ ), что следует учитывать при выборе тактики ведения пациента.

Мы отдельно оценили эффективность терапии триплетом IsaPomDex в группе больных ММ с плазмочитомами, сравнив данные с регистрационным исследованием ICARIA-MM [4]. Результаты оказались сопоставимыми: частота достижения очень хорошей частичной ремиссии составила 20 % по нашим данным и 21,4 % по данным регистрационного исследования, общая выживаемость в течение 1 года – 76 и 71 % соответственно.

Наш опыт применения триплета IsaPomDex в реальной клинической практике показал, что лечение переносится удовлетворительно даже у когорты ослабленных и коморбидных больных с поздними стадиями болезни. У пациентов >75 лет спектр и частота осложнений не отличались от других возрастных групп. Мы акцентируем внимание на том, что триплет получили 2 пациента на программном гемодиализе, и это не привело к увеличению частоты нежелательных явлений. В исследовании ММ-013, где изучалась эффективность комбинации помалидомида с дексаметазоном при ММ, осложненной поражением почек, медиана ВБП больных со снижением СКФ <30 мл/мин и диализзависимых пациентов была сопоставима с таковой у пациентов с нормальной функцией почек [12]. Преимущество помалидомида перед другими иммуномодулирующими агентами в том, что он метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450 и <5 % дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой [13, 14].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении триплетом IsaPomDex, по результатам настоящего исследования, выступают нейтропения, тромбоцитопения, инфекционные осложнения, что согласуется с данными литературы. Адекватная коррекция дозы помалидомида, сопутствующая сопроводительная терапия и своевременное лечение осложнений призваны улучшить результаты лечения больных этой сложной категории, не приводя к отмене триплета IsaPomDex.

### Заключение

Результаты исследования реальной клинической практики в России по применению триплета IsaPomDex для терапии рецидивов ММ показали сопоставимые с регистрационным исследованием ICARIA-MM данные по частоте достижения ответа, продолжительности ВБП и общей выживаемости. Вместе с тем показана эффективность триплета у пожилых больных (25 %), с поздними стадиями заболевания и на заместительной почечной терапии.

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

- Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
- Martin T., Strickland S., Glenn M. et al. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(4):41. DOI: 10.1038/s41408-019-0198-4
- Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [published correction appears in *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- Richardson P.G., Perrot A., San-Miguel J. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(9):e404]. *Lancet Oncol* 2022;23(3):416–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5
- Takakuwa T., Ohta K., Sogabe N. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in a patient with dialysis-dependent multiple myeloma. *Chemotherapy* 2021;66(5–6):192–5. DOI: 10.1159/000519783
- Dimopoulos M.A., Leleu X., Moreau P. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2021;35(2):562–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0868-z
- Zweegman S., Engelhardt M., Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol* 2017;29(5):315–21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000395
- Shah J.J., Abonour R., Gasparetto C. et al. Analysis of common eligibility criteria of randomized controlled trials in newly diagnosed multiple myeloma patients and extrapolating outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(9):575–83.e2. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.013
- Djebbari F., Rampotas A., Vallance G. et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed myeloma: results of a UK-wide real-world dataset. *HemaSphere* 2022;6(6):e738. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000738
- Decaux O., Fontan J., Perrot A. et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-world: the retrospective IMAGE study. *Eur J Haematol* 2024;113(3):290–7. DOI: 10.1111/ejh.14225
- Manasanch E.E., Beksac M., Cavo M. et al. MM-086 real-world experience with isatuximab (Isa) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: IONA-MM first interim analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:S405–6. DOI: 10.1016/S2152-2650(22)01590-7
- Dimopoulos M., Weisel K., van de Donk N.W.C.J. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2035–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1742
- Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel)* 2016;1(4):241–57. DOI: 10.1159/000442511
- Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential *in vitro* and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(2):168–78. DOI: 10.1002/jcph.384

## Вклад авторов

М.В. Соловьев: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста рукописи; М.В. Соловьева: анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;

Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение рукописи;

Т.И. Поспелова, Н.В. Скворцова, А.Д. Гарифуллин, А.С. Чупракова, Т.А. Митина, И.С. Усанкин, И.В. Васильева, Н.В. Медведева, В.В. Рябчикова, М.Я. Киселева, Г.А. Дудина, Ю.С. Гаммершмидт, О.С. Кузнецова, Ю.В. Долгушина, Г.Б. Кучма, Т.Н. Цыганок, Е.Н. Мисюрин, Е.И. Желнова, А.В. Копылова, М.Н. Захарова, А.В. Коробкин, Г.С. Тумян, А.А. Семенова, Е.Г. Кириллова, Е.М. Володичева, В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Н.Р. Соловкова, М.В. Демченкова, О.Е. Очирова, О.Л. Пантелеева, В.С. Абрамова: получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи.

## Authors' contributions

M.V. Solovjev: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing;

M.V. Soloveva: data analysis and interpretation, article writing;

L.P. Mendeleeva: concept development, article editing, final article approval;

T.I. Pospelova, N.V. Skvortsova, A.D. Garifullin, A.S. Chuprakova, T.A. Mitina, I.S. Usankin, I.V. Vasileva, N.V. Medvedeva, V.V. Ryabchikova, M.Ya. Kiseleva, G.A. Dudina, Yu.S. Gammershmidt, O.S. Kuznetsova, Yu.V. Dolgushina, G.B. Kuchma, T.N. Tsyganok, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, A.V. Kopylova, M.N. Zakharova, A.V. Korobkin, G.S. Tumyan, A.A. Semenova, E.G. Kirillova, E.M. Volodicheva, V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, N.R. Solovkova, M.V. Demchenkova, O.E. Ochirova, O.L. Panteleeva, V.S. Abramova: data collection for analysis, final article approval.

## ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

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

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

Т.И. Поспелова / T.I. Pospelova: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>

А.С. Чупракова / A.S. Chuprakova: <https://orcid.org/0009-0003-3438-1294>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

И.С. Усанкин / I.S. Usankin: <https://orcid.org/0009-0008-1865-9547>

И.В. Васильева / I.V. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0001-6597-4752>

Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

М.Я. Киселева / M.Ya. Kiseleva: <https://orcid.org/0009-0006-4444-7228>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>  
Ю.С. Гаммершмидт / Yu.S. Gammershmidt: <https://orcid.org/0000-0001-6968-7064>  
О.С. Кузнецова / O.S. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0006-1165-452X>  
Ю.В. Долгушина / Yu.V. Dolgushina: <https://orcid.org/0009-0005-4416-962X>  
Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>  
Т.Н. Цыганок / T.N. Tsyganok: <https://orcid.org/0009-0009-3625-8779>  
Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>  
А.В. Копылова / A.V. Kopylova: <https://orcid.org/0009-0003-1271-4940>  
М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0001-4324-3235>  
А.В. Коробкин / A.V. Korobkin: <https://orcid.org/0000-0003-4922-3742>  
Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>  
А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>  
Е.Г. Кириллова / E.G. Kirillova: <https://orcid.org/0009-0005-9602-2208>  
В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>  
Т.И. Ольховик / T.I. Olkhovik: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>  
Н.Р. Соловкова / N.R. Solovkova: <https://orcid.org/0009-0008-8283-6210>  
М.В. Демченкова / M.V. Demchenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>  
О.Е. Очирова / O.E. Ochirova: <https://orcid.org/0000-0002-0145-3226>  
О.Л. Пантелеева / O.L. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-6616-656X>  
В.С. Абрамова / V.S. Abramova: <https://orcid.org/0009-0006-9601-7502>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

# Спонтанная ремиссия острого миелоидного лейкоза у детей. Описание серии клинических случаев и обзор литературы

В.В. Ключин<sup>1</sup>, И.И. Калинина<sup>1</sup>, Т.Ю. Салимова<sup>1</sup>, И.В. Осипова<sup>2</sup>, В.Ю. Шапиро<sup>3</sup>, Г.Р. Шаропова<sup>4</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Медицинская автономная некоммерческая организация «Казанский хоспис «Наташа»; Россия, Республика Татарстан, 420064 Казань, ул. Братьев Батталовых, 16;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

<sup>4</sup>БУ ХМАО Югры «Нижневарттовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609 Нижневарттовск, ул. Северная, 30

**Контакты:** Владислав Валерьевич Ключин [Nccxbak@mail.ru](mailto:Nccxbak@mail.ru)

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кроветворной системы, субстратом которых является клональная пролиферация клеток-предшественников миелопоэза. Ключевые признаки ОМЛ – неконтролируемая пролиферация и остановка дифференцировки клеток, что приводит к специфическому поражению различных органов и систем, при отсутствии специфической терапии стремительно наступает летальный исход.

Спонтанная ремиссия при ОМЛ рассматривается как редкое явление. В 1878 г. было сделано первое упоминание о регрессе клинических проявлений ОМЛ у пациента после острого инфекционного заболевания, однако ремиссия была недолгой и вскоре произошел рецидив.

В статье представлены обзор научной литературы и данные 3 клинических наблюдений, систематизирована информация об известных случаях спонтанной ремиссии при ОМЛ у детей. Акцентируется внимание на различных механизмах, которые могут способствовать спонтанной ремиссии у детей, страдающих ОМЛ. Это могут быть как иммуноопосредованные реакции организма на лейкоэмические клетки, так и влияние инфекционных агентов, которые в ряде случаев активизируют противоопухолевый иммунитет. В некоторых случаях наблюдается прямая корреляция наличия инфекционных процессов с уменьшением числа опухолевых клеток, что подчеркивает важность дальнейшего изучения молекулярных механизмов взаимодействия между иммунными и опухолевыми клетками.

Нет данных о наличии корреляции возраста с возникновением спонтанной ремиссии. Спонтанная ремиссия, несмотря на редкость, может стать значимым фактором, который следует учитывать при планировании лечебной стратегии. Необходимы дальнейшие клинические исследования и наблюдения для более глубокого понимания механизмов спонтанной ремиссии при ОМЛ у детей. Это может привести к улучшению результатов лечения и увеличению шансов на благоприятный исход для пациентов.

**Ключевые слова:** спонтанная ремиссия, острый миелоидный лейкоз, дети

**Для цитирования:** Ключин В.В., Калинина И.И., Салимова Т.Ю. и др. Спонтанная ремиссия острого миелоидного лейкоза у детей. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):124–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

## Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in children. Case series and literature review

V.V. Klyukhin<sup>1</sup>, I.I. Kalinina<sup>1</sup>, T.Yu. Salimova<sup>1</sup>, I.V. Osipova<sup>2</sup>, V.Yu. Shapiro<sup>3</sup>, G.R. Sharapova<sup>4</sup>, A.A. Maschan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Kazan Hospice "Natasha"; 16 Bratiev Battalovych St., Kazan 420064, Russia;

<sup>3</sup>Republican Children's Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskiy Trakt St., Kazan 420138, Russia;

<sup>4</sup>Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk 628609, Russia

**Contacts:** Vladislav Valer'evich Klyukhin [Nccxbak@mail.ru](mailto:Nccxbak@mail.ru)

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of hematopoietic malignant neoplasms, the substrate of which is the clonal proliferation of myelopoiesis progenitor cells. The key AML features are uncontrolled proliferation and arrest of cell differentiation, which leads to specific damage of various organs and systems; in the absence of specific therapy, death occurs quite quickly.

Spontaneous AML remission is considered a rare phenomenon. In 1878, the first mention of AML clinical manifestations regression after acute infectious disease was made, but the remission was short and a relapse soon occurred.

The article presents a literature review and 3 clinical cases, systematizing information on known cases of spontaneous AML remission in children. Attention is focused on various mechanisms that may contribute to spontaneous AML remission in children. These may be either immune-mediated reactions to leukemic cells or the influence of infectious agents, which in some cases activate antitumor immunity. In some cases, a direct correlation is observed between the presence of infectious processes and a decrease of tumor cells number, which emphasizes the importance of further studying the molecular mechanisms of interaction between immune and tumor cells.

There is no evidence of a correlation between age and spontaneous remission. Spontaneous remission, although rare, may be a significant factor to consider when planning a treatment strategy.

Further clinical studies are needed to better understand the spontaneous remission mechanisms in childhood AML. This may lead to improved treatment results and increased chances of a favorable outcome for patients.

**Keywords:** spontaneous remission, acute myeloid leukemia, children

**For citation:** Klyukhin V.V., Kalinina I.I., Salimova T.Yu. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in children. Case series and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):124–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

## Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – обширная группа генетически разнородных заболеваний, главным признаком которых является остановка дифференцировки клеток миелоидной линии гемопоэза на стадии ранних морфологически дифференцируемых или недифференцируемых предшественников. Несмотря на разнообразие генетических и молекулярно-биологических нарушений при ОМЛ, все они приводят к разобщению процессов пролиферации и дифференцировки, являющихся основой функционирования гемопоэза. ОМЛ, как правило, быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу при отсутствии специфической противоопухолевой терапии [1].

Спонтанная ремиссия (СР) при ОМЛ – достаточно редкое явление. Частота возникновения СР при ОМЛ не установлена, описаны лишь единичные случаи. Первое упоминание о СР при ОМЛ было опубликовано в 1878 г. С. Eisenlohr, который сообщил о регрессе «выраженного лейкоцитоза, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии» после перенесенной острой тифозной инфекции. «Ремиссия» оказалась непродолжительной, и рецидив был зарегистрирован всего через 2 нед [2]. Восемнадцать лет спустя P.F. Richter предложил революционную на тот момент идею, что инфекция может вызвать регресс лейкемии [3].

Наиболее часто СР при ОМЛ связаны с системными острыми инфекционными процессами, применением некоторых антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов, а также с гемотрансфузиями [4]. Вероятные патогенетические механизмы СР при ОМЛ имеют иммунологический генез и связаны с активацией врожденного и адаптивного иммунного ответа, однако процессы, лежащие в основе возникновения СР, остаются не до конца ясными. Следует отметить, что наиболее часто СР описаны при острых монобласт-

ных лейкозах (M5-вариант по FAB-классификации (французско-американско-британская классификация)). С 1980 г. опубликовано 7 случаев, однако, чем обусловлена связь M5-варианта с возникновением СР, до конца не известно.

В литературе СР при ОМЛ представлены главным образом у взрослых, а у детей известны лишь единичные случаи. Так, O. Imataki и соавт. описали необычный случай 3 последовательных СР у женщины с ОМЛ M2-варианта, который развился на фоне нетуберкулезного микобактериоза, аспергиллеза легких и сепсиса, вызванного *Escherichia coli* [5]. В представленном случае клинко-гематологическая ремиссия сохранялась на протяжении 3 мес. V. Samus и соавт. описали 2 случая СР у пациентов с мутацией *NPM1*, которые развились на фоне пневмонии бактериального генеза. В обоих случаях клинко-гематологическая ремиссия продлилась не более 3 мес [6]. Y. Shimohakamada и соавт. описали случай достижения не только клинко-гематологической, но и молекулярной ремиссии у пациента с ОМЛ M2-варианта с t(8:21)(q22;q22) на фоне применения высоких доз метилпреднизолона [7], однако известная активность высоких доз метилпреднизолона при ОМЛ не позволяет охарактеризовать такую ремиссию как спонтанную. A. Rashidi и соавт. было проведено ретроспективное исследование и проанализировано 46 случаев СР при ОМЛ. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 48,5 (11–83) года. В половине всех случаев морфологический вариант ОМЛ был определен как M4/M5 по FAB-классификации, в то время как о M7 не сообщалось. У 1 пациента были экстремедуллярное поражение (миелоидная саркома) и вовлечение костного мозга. У 42 (91,3 %) из 46 пациентов до наступления ремиссии развилась лихорадка, у 32 (71,1 %) из 45 пациентов были идентифицированы инфекционные

процессы, а 32 (82,1 %) больным потребовалась гемотрансфузия. Наиболее распространенными инфекционными событиями были пневмония (54,5 %), бактериемия (24,2 %) и инфекции кожи/мягких тканей (12,1 %). Медиана продолжительности ремиссии составила 5 (1–120) мес. В 2 случаях ремиссия сохранялась в течение 100 и 120 мес соответственно [4].

В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев СР у детей со сходными цитогенетическими характеристиками, которые возникли на фоне системных инфекционных процессов и терапии глюкокортикостероидами в 1 случае.

### Клинический случай 1

**Пациент И.Б.**, 5 лет, в дебюте заболевания были признаки астенического синдрома, наличие гепатоспленомегалии. При поступлении в общем анализе крови: уровень гемоглобина – 102 г/л, эритроцитов –  $4,06 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов –  $22 \times 10^9$ /л, лейкоцитов –  $7 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество палочкоядерных нейтрофилов – 5 %, сегментоядерных – 12 %, лимфоцитов – 35 %, моноцитов – 33 %, бластные клетки не идентифицировались. В миелограмме наблюдалось замещение костного мозга лейкоэмическими клетками, предположительно миеломоноцитарной линии дифференцировки. Результат цитохимического исследования: неспецифическая эстераза проявила положительную реакцию в 100 % случаев. Реакция по методу PAS оказалась позитивной лишь в 49 % бластных клеток. Окрасивание на миелопероксидазу и липиды дало отрицательные результаты.

Для дообследования и проведения специфической терапии пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам генетического исследования клеток костного мозга идентифицирован нормальный мужской кариотип (46,XY), перестроек генов *CBFB-MYH11*, *ETV6*, *NUP98*, *MLL*, *PML-RARA* не обнаружено. При общеклиническом исследовании ликвора бластные клетки не идентифицированы. Ребенку был установлен диагноз: ОМЛ, М5а-вариант, без поражения центральной нервной системы.

В связи с исходно тяжелым соматическим состоянием, обусловленным двусторонней полисегментарной пневмонией, начало противоопухолевой терапии решено было отложить, проводилась инфузионная, антибактериальная и противогрибковая терапия (пиперациллин + тазобактам, метронидазол, флуконазол). На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: инфекционные очаги были купированы, нивелировались гепатоспленомегалия, респираторные расстройства.

После стабилизации клинического состояния был проведен контрольный анализ гемограммы и выполнена костномозговая пункция. По результатам гемограммы все показатели находились в рамках физиологической нормы, в пунктате костного мозга бластных клеток нет. Таким образом, была установлена спонтанная клинико-гематологическая и цитогенетическая ремиссия ОМЛ.

Однако через 22 мес у пациента развился стремительный внекостномозговой рецидив ОМЛ с экстрадуральным поражением мягких тканей правой орбиты, сердца, внутригрудных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства с последующим молниеносным летальным исходом. Учитывая тяжелый соматический статус пациента, обусловленный полиорганной недостаточностью, химиотерапевтическое лечение провести не удалось.

### Клинический случай 2

**Пациент С.Г.**, 11 лет, заболел остро, обратился к педиатру с жалобами на фебрильную лихорадку и боль в животе. В объективном статусе обращало на себя внимание увеличение печени и селезенки. В гемограмме: уровень гемоглобина – 56 г/л, тромбоцитов –  $140 \times 10^9$ /л, лейкоцитов –  $60 \times 10^9$ /л, бластные клетки – 6 %. В миелограмме – субтотальная инфильтрация костного мозга бластными клетками 66 %. Цитохимическое исследование, иммунофенотипирование (ИФТ) и молекулярно-генетическая верификация по месту жительства не были проведены. По результатам миелограммы ребенку предварительно установлен диагноз: ОМЛ.

С учетом нестабильного состояния, обусловленного наличием фебрильной лихорадки и абдоминальным болевым синдромом, по месту жительства проводились комбинированная антибактериальная и противогрибковая терапия, трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

После стабилизации соматического статуса ребенок был переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ходе обследования в гемограмме не выявлено выраженных патологических изменений: уровень гемоглобина – 105 г/л, тромбоцитов –  $382 \times 10^9$ /л, лейкоцитов –  $4,14 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество метамиелоцитов – 1 %, миелоцитов – 1 %, сегментоядерных нейтрофилов – 35 %, базофилов – 1 %, эозинофилов – 1 %, лимфоцитов – 46 %, моноцитов – 15 %, бластных клеток нет. В миелограмме – полная редукция бластога (2,4–4 %). При ИФТ клеток костного мозга идентифицирована остаточная популяция опухолевых клеток  $CD2^+/CD10^+/CD19^+/CD34^+/CD45^{dim}/HLA-DR^+$ , что соответствовало иммунофенотипу ОМЛ. По результатам цитогенетического исследования был установлен нормальный мужской кариотип (46,XY). При молекулярно-генетическом исследовании в экзоне 18 гена *KIT* выявлена замена с.2532G>T, перестроек генов *MLL*, *CBFB-MYH11*, *ETV6*, *NUP98*, *PML-RARA* не обнаружено.

По данным пересмотра препаратов костного мозга морфологическая картина костного мозга соответствовала М5b-варианту ОМЛ. Цитогенетическое исследование костного мозга на инициальных мазках костного мозга не проведено в связи с выраженными нарушениями структуры ДНК.

По результатам обследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на момент поступления у пациента

диагноз ОМЛ верифицирован не был — признаки фебрильной лихорадки отсутствовали, показатели общего анализа крови, уровень лактатдегидрогеназы были в пределах возрастной нормы; по данным миелограммы лейкоэмических бластных клеток нет.

Таким образом, с учетом полученных клинико-лабораторных данных у пациента была зарегистрирована 1-я спонтанная клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ. Однако через 3 мес развился ранний рецидив заболевания с перестройкой линейности на В-II острый лимфобластный лейкоз. В последующем с учетом билинейного варианта острого лейкоза ребенку модифицирована терапия: фаза индукции проведена в соответствии с протоколом ALL-MB-2015. После 36 дней индукции уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) методом ИФТ составил 0 %.

В настоящее время ребенок жив и находится в полной клинико-гематологической ремиссии более 5 лет.

### Клинический случай 3

**Больной Г.С., 11 лет, в дебюте заболевания** наблюдались фебрилитет, астенический синдром, бледность кожных покровов, увеличение печени и селезенки.

В гемограмме: уровень гемоглобина — 56 г/л, эритроцитов —  $1,74 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов —  $140 \times 10^9$ /л, лейкоцитов —  $0,63 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество палочкоядерных нейтрофилов — 4 %, сегментоядерных — 26 %, лимфоцитов — 46 %, моноцитов — 12 %, эозинофилов — 6 %, бластные клетки — 6 %. В миелограмме — тотальная инфильтрация бластными клетками. При цитохимическом анализе реакция на миелопероксидазу положительна в 63 % клеток, однако полную цитохимическую верификацию выполнить не удалось. При ИФТ клеток костного мозга CD2 — 100 %, CD7 — 90 %, CD11a — 100 %, CD33 — 100 %, CD34 — 100 %, CD — 45 %, CD13 — 90 %, что соответствует иммунофенотипу ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD7. По результатам цитогенетического исследования обнаружена делеция длинного плеча хромосомы 7 ( $del(7)(q22)$ ), которая была подтверждена методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В ходе исследования ликвора патологические бластные клетки не верифицированы. При молекулярно-генетическом исследовании перестроек генов MLL, CBFB-MYH11, ETV6, NUP98, KMT2A, PML-RARA не обнаружено. Ребенку был установлен диагноз: ОМЛ, Мх-вариант, с коэкспрессией CD2, CD7, без поражения центральной нервной системы,  $del(7)(q22)$ .

Пациент получил терапию по протоколу ОМЛ-MRD-2018 в полном объеме без нарушения тайминга. После индукции проведено контрольное обследование, по результатам которого была зарегистрирована полная клинико-гематологическая ремиссия: уровень МОБ методом ИФТ составил 0 %, при исследовании цитогенетическим методом  $del(7)(q22)$  в клетках костного мозга не идентифицирована. Три последующие фазы консолидации были проведены согласно протоколу без нарушения тайминга, инфекционных осложнений не отмечалось.

В последующем в связи с окончанием терапии пациент был выписан для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Через 3 года после начала терапии состояние пациента ухудшилось, появились рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, рвота, заподозрен рецидив основного заболевания. В гемограмме наблюдалась двухростковая цитопения (уровень гемоглобина — 56 г/л, лейкоцитов —  $0,6 \times 10^9$ /л), количество тромбоцитов —  $133 \times 10^9$ /л, бластных клеток в периферической крови не было. По результатам биохимического анализа крови специфических изменений не выявлено. В миелограмме детектировалось 45 % аанаплазированных бластных клеток. Данные ИФТ костного мозга: 36 % бластных клеток, иммунофенотип соответствует ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD56. При стандартном кариотипировании обнаружена  $del(7)(q22)$ , имевшая место инициально. При исследовании FISH  $del(7q)$  подтверждена.

С учетом инфекционного процесса проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, диагностировано интерстициальное поражение легких, которое с высокой вероятностью ассоциировано с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). По поводу тяжелого инфекционного процесса пациент по месту жительства получал противовоспалительную (в том числе дексаметазон), антибактериальную, противогрибковую и антикоагулянтную терапию. В динамике через 2 нед выполнена компьютерная томография, по результатам которой наблюдались консолидация и уменьшение специфического поражения легких.

С учетом нивелирования клинических проявлений инфекционного процесса и частичного восстановления показателей гемограммы (уровень гемоглобина — 104 г/л, тромбоцитов —  $94 \times 10^9$ /л, эритроцитов —  $3,01 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов —  $2,21 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество миелоцитов — 1 %, палочкоядерных нейтрофилов — 0 %, сегментоядерных — 22 %, лимфоцитов — 76 %, моноцитов — 1 %, эозинофилов — 0 %, бластные клетки — 0 %) проведена контрольная костномозговая пункция. По результатам миелограммы наблюдалась редукция бластоза с 45 до 1 %. По данным ИФТ костного мозга уровень МОБ составил 3,6 %.

На основании положительной динамики со стороны клинической картины, данных лабораторного обследования зарегистрирована 2-я спонтанная клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ, однако с учетом специфики основного заболевания, высокого риска прогрессирования на фоне высокого уровня МОБ принято решение о проведении химиотерапии (последовательных блоков FLA и FLAI) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. После 2 курсов полихимиотерапии перед проведением гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток уровень МОБ методом ИФТ составил 0 %.

В настоящее время ребенок жив и находится во 2-й полной клинико-гематологической ремиссии.

## Обсуждение

Спонтанная ремиссия ОМЛ — крайне редкое и почти всегда транзиторное событие, средняя продолжительность которого, по данным литературы, составляет 7,7 (1–36) мес [8]. На сегодняшний день большинство случаев СР при ОМЛ описано у пациентов без цитогенетических изменений с нормальным кариотипом [9]. С 1979 г. было зарегистрировано около 100 случаев СР при ОМЛ, хотя патогенетические механизмы, лежащие в основе этого явления, остаются не до конца ясными [10]. СР отмечалась у больных ОМЛ с различными цитогенетическими аномалиями, такими как *RUNX1-RUNX1T1*, *PML-RARA*, *KMT2A*-перестройка, *CBFB-MYH11* и *MOZ-CBP* [11–14]. Другие молекулярно-генетические аномалии, которые были отмечены у пациентов с СР, включали мутации в генах *NPM1*, *RUNX1*, эпигенетической регуляции, а также изменения в структуре рецепторов роста клеток и компонентах их сигнальных путей, таких как *FLT3-ITD*, *BRAF*, *NRAS*, *KRAS* и нейрофиброматоз типа 1 (*NF1*) [15–20].

Была выдвинута гипотеза о потенциальной роли инфекционных агентов, а также гемотрансфузий в возникновении СР путем инициации иммунного ответа и, как следствие, антилейкемического эффекта. В молекулярно-генетических исследованиях продемонстрировано, что лейкемические клетки продолжают претерпевать процессы клональной эволюции даже во время СР. Остаточные клоны могут вызывать рецидивы ОМЛ, однако мало что известно о приобретении химиорезистентности этими клонами после СР [16].

Первостепенно важным потенциальным механизмом инициации СР являются цитотоксические эффекты НК-клеток и Т-лимфоцитов, которые участвуют в процессах врожденного и адаптивного иммунитета. Второй потенциальный механизм, с помощью которого инфекционные процессы могут способствовать СР, — избыточная секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерферон  $\gamma$  и интерлейкин 2. Эти механизмы приводят к повышению активности Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров (НК). Также играет роль активация с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности, что ведет к активации НК, Т-лимфоцитов и макрофагов [21]. Более того, в литературе было показано повышение уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина 2, а также увеличение активности НК-клеток во время инфекций у пациентов с СР [22]. По некоторым данным, также и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор гипотетически могут оказывать антилейкемический эффект [23]. Активация врожденного и адаптивного иммунного ответа может представлять собой потенциальный механизм длительного контроля заболевания. В 2012 г. был описан клинический случай пациента, у которого наблюдалась длительная СР на протяжении 10 лет. У данного пациента *in vitro* было продемонстри-

ровано, что НК-клетки проявляют цитотоксическую активность против клеточной линии миелоидного лейкоза с повышенной экспрессией CD107a [24]. Кроме этого, инфекционный процесс зачастую сопровождается гипергаммаглобулинемией, которая косвенно может быть одним из возможных механизмов возникновения СР при ОМЛ [9, 25].

Одним из последствий активации иммунной системы является агрессивная продукция иммунокомпетентными клетками активных форм кислорода. Последние данные свидетельствуют о том, что бластные клетки с мутацией *NPM1* более чувствительны к окислительному стрессу. Можно гипотетически предположить, что существует взаимосвязь между возникновением СР и активностью перекисного окисления липидов, которую еще предстоит подтвердить [26, 27].

По нашему мнению, описанные клинические случаи достаточно точно соответствуют данным мировой литературы. Во всех случаях СР наступила на фоне системных инфекционных процессов: в первом случае полисегментарная пневмония, вероятно, бактериального генеза; в последнем случае инфекционным процессом была пневмония, этиологическим фактором которой являлась новая коронавирусная инфекция. Принимая во внимание тот факт, что по поводу COVID-19 в качестве противовоспалительной терапии пациент получал глюкокортикостероиды, нельзя исключить, что именно это явилось ведущим патогенетическим звеном инициации «спонтанной» ремиссии, так как описаны единичные случаи возникновения СР у пациентов с ОМЛ на фоне терапии высокими дозами метилпреднизолона.

Самым интригующим вопросом при обсуждении СР при ОМЛ является даже не сам механизм индукции ремиссии, а механизмы ее поддержания, особенно при многолетней длительности ремиссии. В связи с этим уместно провести параллели между СР и спонтанным разрешением транзиторного аномального миелопоэза при синдроме Дауна. Транзиторный аномальный миелопоэз представляет собой клональное расстройство фетального миелопоэза, клинически и гематологически неотличимое от ОМЛ, самостоятельно разрешающееся в течение нескольких недель или месяцев, но с риском развития уже истинного ОМЛ из клона с персистирующей мутацией в гене *GATA1*. Возможно, механизм становления СР с последующим рецидивом ОМЛ следует той же закономерности, когда вышеописанные воздействия (цитокины, активация клеточных эффекторов) элиминируют основную массу лейкемических клеток, но неспособны элиминировать стволовые клетки опухоли или предлейкемические предшественники, которые при возникновении дополнительных лейкемогенных мутаций становятся источниками развернутого рецидива ОМЛ. Очевидно, что для доказательства этой гипотезы необходимы динамические молекулярно-генетические исследования малых популяций ранних гемопоэтических предшественников.

## Заключение

Исходя из результатов проведенного обзора литературы и описанных клинических случаев, можно сделать вывод о том, что СР при ОМЛ — достаточно редкий, малоизученный и транзиторный патологический феномен. В соответствии с опытом нашего центра хотелось бы отметить, что за 12 лет было идентифицировано всего 3 случая СР из более чем 1000 пациентов с ОМЛ. Основным гипотетическим механизмом при СР является активация звеньев врожденного и адаптивного иммуни-

тета, что приводит к прямому антилейкемическому эффекту. Мы представили 3 уникальных клинических случая, характеристики которых полностью согласуются с данными источников литературы. Однако для более детального изучения этого вопроса требуется проведение дополнительных ретро- и проспективных исследований. Понимание фундаментальных молекулярно-биологических процессов данного феномена в перспективе может открыть новые потенциальные терапевтические мишени для иммунотерапии острых лейкозов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estey E., Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368(9550):1894–907. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69780-8
2. Eisenlohr C. Leucaemia lienalis, lymphatica et medullaris mit multiplen Gehirnnervenläsungen. *Virchows Arch* 1878;73:56–73.
3. Richter P.F. Lukämie and erysipel. *Charité Annal* 1896;21:299–309.
4. Rashidi A., Fisher S.I. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1727–34. DOI: 10.3109/10428194.2014.970545
5. Imataki O., Ishida T., Kida J.I. et al. Repeated spontaneous remission of acute myeloid leukemia in response to various infections: a case report. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):215. DOI: 10.1186/s12879-023-08108-z
6. Camus V., Etancelin P., Jardin F. et al. Spontaneous remission in three cases of AML M5 with NPM1 mutation. *Clin Case Rep* 2015;3(11):955–9. DOI: 10.1002/ccr3.408
7. Shimohakamada Y., Shinohara K., Fukuda N. Remission of acute myeloblastic leukemia after severe pneumonia treated with high-dose methylprednisolone. *Int J Hematol* 2001;74(2):173–7. DOI: 10.1007/BF02982001
8. Fozza C., Bellizzi S., Bonfigli S. et al. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(3):219–22. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00281.x
9. Maywald O., Buchheidt D., Bergmann J. et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection—case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2004;83(3):189–94. DOI: 10.1007/s00277-003-0741-y
10. Jain N., Hubbard J., Vega F. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia: report of three patients and review of literature. *Clinical Leukemia* 2008;2:64–7. DOI:10.3816/CLK.2008.n.008
11. Zomas A., Stefanoudaki-Sofianatou K., Fisis M., Anagnostopoulos N.I. Dose dependent long-term *in vivo* remission of AML1/ETO positive acute myeloid leukemia with G-CSF. *Hematology* 2004;9(2):107–11. DOI: 10.1080/10245330310001652491
12. Yamasaki Y., Izumi Y., Sawada H., Fujita K. Probable *in vivo* induction of differentiation by recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1991;78(4):579–80. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04498.x
13. Beinart G., Jones D., Abruzzo L.V., Ravandi F. Spontaneous hematologic and cytogenetic remission in a case of acute myelogenous leukemia with inversion 16. *Clin Leuk* 2007;1(4):243–6. DOI:10.3816/CLK.2007.n.015
14. Hoshino T., Taki T., Takada S. et al. Spontaneous remission of adult acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13)/MOZ-CBP fusion. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):253–5. DOI: 10.1080/10428194.2017.1320712
15. Vachhani P., Mandler J.H., Evans A. et al. Spontaneous remission in an older patient with relapsed FLT3 ITD mutant AML. *Case Rep Hematol* 2016;2016:1259759. DOI: 10.1155/2016/1259759
16. Helbig D., Quesada A.E., Xiao W. et al. Spontaneous remission in a patient with acute myeloid leukemia leading to undetectable minimal residual disease. *J Hematol* 2020;9(1–2):18–22. DOI: 10.14740/jh606
17. Khalife-Hachem S., Pegliasco J., Saada V. et al. Spontaneous molecular response of IDH2 acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2020;99(2):353–4. DOI: 10.1007/s00277-019-03876-8
18. Bradley T., Zuquello R.A., Aguirre L.E. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia with NF1 alteration. *Leuk Res Rep* 2020;13:100204. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100204
19. Paul R., Remes K., Lakkala T., Pelliniemi T.T. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1994;86(1):210–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb03281.x
20. Müller-Schmah C., Solari L., Weis R. et al. Immune response as a possible mechanism of long-lasting disease control in spontaneous remission of MLL/AF9-positive acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2012;91(1):27–32. DOI: 10.1007/s00277-011-1332-y
21. Jimenez C., Ribera J.M., Abad E. et al. Increased serum tumour necrosis factor during transient remission in acute leukaemia. *Lancet* 1993;341(8860):1600. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90739-4
22. Musto P., D’Arena G., Melillo L. et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia: a role for endogenous production of tumour necrosis factor and interleukin-2. *Br J Haematol* 1994;87(4):879–80. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06761.x
23. Nimubona S., Grulois I., Bernard M. et al. Complete remission in hypoplastic acute myeloid leukemia induced by G-CSF without chemotherapy: report on three cases. *Leukemia* 2002;16(9):1871–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2402592
24. Federici L., Falini B. Nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia: a tale of protein unfolding and mislocalization. *Protein Sci* 2013;22(5):545–56. DOI: 10.1002/pro.2240
25. Mitterbauer M., Fritzer-Szekeres M., Mitterbauer G. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and blood transfusion associated with hypergammaglobulinaemia. *Ann Hematol* 1996;73(4):189–93. DOI: 10.1007/s002770050226
26. Huang M., Thomas D., Li M.X. et al. Role of cysteine 288 in nucleophosmin cytoplasmic mutations: sensitization to toxicity induced by arsenic trioxide and bortezomib. *Leukemia* 2013;27(10):1970–80. DOI: 10.1038/leu.2013.222
27. Martelli M.P., Gionfriddo I., Mezzasoma F. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncoprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells. *Blood* 2015;125(22):3455–65. DOI: 10.1182/blood-2014-11-611459

**Вклад авторов**

В.В. Клюхин: обзор публикаций по теме статьи, описание клинических случаев;  
И.И. Калинина, А.А. Масчан: научное редактирование, утверждение статьи;  
Т.Ю. Салимова, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро, Г.Р. Шарапова: предоставление материалов для исследования.

**Authors' contributions**

V.V. Klyukhin: review of publications on the article topic, clinical case reports;  
I.I. Kalinina, A.A. Maschan: scientific editing, article approval;  
T.Yu. Salimova, I.V. Osipova, V.Yu. Shapiro, G.R. Sharapova: provision of research materials.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Клюхин / V.V. Klyukhin: <https://orcid.org/0009-0000-6734-0331>  
И.И. Калинина / I.I. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>  
А.А. Масчан / A.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных. Описательная статья одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

**Compliance with patient rights.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data. The Biomedical Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology approved the descriptive article.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-131-139>



# Разработка доклинической модели миелоидных опухолей с высокой экспрессией иммунных контрольных точек

Д.А. Сеничкина<sup>1</sup>, А.И. Шакирова<sup>1</sup>, О.С. Епифановская<sup>1</sup>, И.Н. Гапоненко<sup>1</sup>, Т.А. Пятиизбянцев<sup>1</sup>,  
Е.В. Белоцерковская<sup>2</sup>, А.Б. Мальшечева<sup>2</sup>, К.В. Лепик<sup>1</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук»; Россия, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-кт, 4

**Контакты:** Дина Александровна Сеничкина [dina-caruk@mail.ru](mailto:dina-caruk@mail.ru)

**Введение.** Миелодиспластический синдром – группа злокачественных заболеваний крови опухолевой природы с высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. Один из подходов к лечению – воздействие на иммунные контрольные точки (ИКТ), гиперэкспрессирующиеся на опухолевых клетках. Для разработки таких препаратов необходимы релевантные модели для высокопроизводительного скрининга и изучения данных биологически активных веществ, так как традиционно используемые модели (мышинные и биоматериал пациентов) труднодоступны, финансово- и трудозатратны и характеризуются плохо воспроизводимым результатом.

**Цель исследования** – разработать модель на основе миелоидной клеточной линии человека с повышенной экспрессией PD-L1 и TIM-3 для исследования активности ингибиторов сигнальных путей ИКТ, присутствие которых в опухолевом микроокружении больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом ассоциировано с высоким риском и ухудшением прогноза.

**Материалы и методы.** Первоначальное тестирование базального уровня экспрессии PD-L1 и TIM-3 проводили на клеточных линиях THP-1, HL-60, OCI-AML2, OCI-AML5, KG-1, Mono-Mac-1. Экспрессию ИКТ индуцировали с использованием интерферона  $\gamma$ . Экспрессию маркеров анализировали через 24 ч после индукции экспрессии ИКТ и добавления ингибитора пути АКТ методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Базальная экспрессия исследуемых рецепторов ИКТ отсутствовала на клетках всех исследованных линий, кроме KG-1; TIM-3 был представлен на  $88,4 \pm 7,1$  % клеток, а экспрессия PD-L1 была характерна для  $88 \pm 8,5$  % событий. Добавление интерферона  $\gamma$  в концентрации 50 нг/мл в культуру Mono-Mac-1 приводило к значимому увеличению доли TIM-3- и PD-L1-экспрессирующих клеток до  $53,3 \pm 12,2$  и  $97,3 \pm 1,1$  % соответственно по сравнению с  $0,1 \pm 0,1$  и  $0,1 \pm 0,1$  % без добавления интерферона  $\gamma$ , а для THP-1 наблюдалась экспрессия только PD-L1 ( $87,5 \pm 20$  %; контроль –  $0,1 \pm 0,1$  %) при концентрации интерферона  $\gamma$  в среде 50 нг/мл, при этом доля TIM-3-экспрессирующих клеток составляла  $6,9 \pm 10$  % (контроль –  $0,1 \pm 0,1$  %).

**Заключение.** В качестве модели с повышенной экспрессией PD-L1 и TIM-3 на основе миелоидной клеточной линии человека выбраны линии: KG-1, которая постоянно экспрессирует значимые уровни целевых ИКТ, а также THP-1 и Mono-Mac-1, в которых проводится индукция интерфероном  $\gamma$  в концентрации 50 нг/мл. Работоспособность модели подтверждена рациональным ответом на ингибитор пути АКТ.

**Ключевые слова:** TIM-3, PD-L1, THP-1, KG-1, Mono-Mac-1

**Для цитирования:** Сеничкина Д.А., Шакирова А.И., Епифановская О.С. и др. Разработка доклинической модели миелоидных опухолей с высокой экспрессией иммунных контрольных точек. Онкогематология 2024;19(4):131–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-131-139>

## Development of a preclinical model of myeloid tumors with high immune checkpoints expression

D.A. Senichkina<sup>1</sup>, A.I. Shakirova<sup>1</sup>, O.S. Epifanovskaya<sup>1</sup>, I.N. Gaponenko<sup>1</sup>, T.A. Pyatiizbyantsev<sup>1</sup>, E.V. Belotserkovskaya<sup>2</sup>,  
A.B. Malyshecheva<sup>2</sup>, K.V. Lepik<sup>1</sup>, I.S. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences; 4 Tikhoretsky Prospekt, Saint Petersburg 194064, Russia

**Contacts:** Dina Aleksandrovna Senichkina [dina-caruk@mail.ru](mailto:dina-caruk@mail.ru)

**Background.** Myelodysplastic syndrome is a group of malignant blood diseases with a high risk of transformation into acute myeloid leukemia. One treatment approach is to target immune checkpoints (ICPs) that are overexpressed on tumor cells. To develop these drugs, relevant models are needed for high-throughput screening and study of these biologically active substances, since traditionally used models (mouse and patient biomaterials) are difficult to access, financially and labor-intensive, and are characterized by poorly reproducible results.

**Aim.** To develop a model based on a human myeloid cell line with increased expression of PD-L1 and TIM-3 to study the activity of ICPs inhibitors, the presence of which in the tumor microenvironment in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia was associated with a high risk and worse prognosis.

**Materials and methods.** Initial testing of the PD-L1 and TIM-3 basal expression level was carried out on cell lines: THP-1, HL-60, OCI-AML2, OCI-AML5, KG-1, Mono-Mac-1. Induction of ICP expression was carried out using interferon  $\gamma$ . Analysis of marker expression was carried out 24 hours after induction of ICPs expression and addition of MK-2206 using flow cytometry.

**Results.** Basal expression of the studied ICPs receptors was absent in all of them, except for KG-1; TIM-3 was present in  $88.4 \pm 7.1$  % of cells, and PD-L1 – in  $88 \pm 8.5$  %. The addition of interferon  $\gamma$  at a concentration of 50 ng/mL to the Mono-Mac-1 culture led to a significant increase in the proportion of TIM-3 and PD-L1 expressing cells ( $53.3 \pm 12.2$  and  $97.3 \pm 1.1$  % respectively, compared to  $0.1 \pm 0.1$  and  $0.1 \pm 0.1$  % without interferon  $\gamma$ ), and for THP-1 only PD-L1 expression ( $87.5 \pm 20$  %, control  $0.1 \pm 0.1$  %) was observed at the concentration of interferon  $\gamma$  in a medium of 50 ng/mL, while the proportion of cells expressing TIM-3 was  $6.9 \pm 10$  % (control  $0.1 \pm 0.1$  %).

**Conclusion.** The KG-1 line, which constantly expresses significant levels of target ICPs, as well as THP-1 and Mono-Mac-1, which are induced by 50 ng/mL interferon  $\gamma$ , were selected as a model with increased PD-L1 and TIM-3 expression based on a human myeloid cell line. The model efficiency was confirmed by the rational response to the ICP pathway inhibitor.

**Keywords:** TIM-3, PD-L1, THP-1, KG-1, MonoMac-1

**For citation:** Senichkina D.A., Shakirova A.I., Epifanovskaya O.S. et al. Development of a preclinical model of myeloid tumors with high immune checkpoints expression. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):131–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-131-139>

## Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) – группа злокачественных заболеваний системы крови опухолевой природы с высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и общей выживаемостью больных  $\leq 2$  лет в подгруппах высокого риска [1]. Помимо внутренних механизмов злокачественных клеток, внешние факторы иммунного микроокружения костного мозга выступают в качестве потенциальных детерминант инициации и развития заболевания. Например, повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности PD-1 (programmed cell death 1) и его лиганда PD-L1, а также TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3), может приводить к истощению Т-клеток и ускользанию злокачественного клона от иммунного надзора при МДС высокого риска [2].

По данным литературы, гиперэкспрессия PD-L1 наблюдается на 36 % CD34<sup>+</sup>-клеток, полученных из костного мозга больных МДС, и 2,5 % – больных ОМЛ [3]. При этом бластные клетки PD-L1<sup>+</sup>, выделенные от пациентов с МДС, демонстрируют преимущество в росте по сравнению с бластными клетками PD-L1<sup>-</sup>. Кроме того, результаты исследований показали, что бластные клетки PD-L1<sup>+</sup> у пациентов с МДС/ОМЛ имели более высокую устойчивость к элиминации, опосредованную эффекторными Т-клетками, которая частично устранялась блокадой PD-L1 [4].

В последние годы широко разрабатываются терапевтические подходы, связанные с применением

антител и низкомолекулярных ингибиторов против данных контрольных точек. Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 продемонстрировали клиническую эффективность и были зарегистрированы для лечения ряда злокачественных новообразований [5]. В ряде исследований оценивалась эффективность PD-1/PD-L1-ингибиторов в качестве монотерапии для лечения МДС/ОМЛ: несмотря на обнадеживающие доклинические результаты, данные клинических исследований сообщили лишь об умеренном улучшении [6]. Поэтому интересны дальнейшее выявление надежных биомаркеров, изучение оптимальных комбинированных методов лечения и определение подгрупп пациентов, которым может быть полезен блокатор PD-1/PD-L1 [7].

Ввиду высокой представленности гиперэкспрессии другого рецептора ИКТ – TIM-3 при различных онкологических заболеваниях, в том числе онкогематологических, исследованы также уровни экспрессии данного маркера при острых лейкозах и МДС [8–11]. Прогностическое значение гиперэкспрессии TIM-3 в составе микроокружения МДС и ОМЛ пока не установлено окончательно. В работе N. Tsvetkov и соавт. наблюдались высокие уровни экспрессии TIM-3 и его лиганда Gal-9 на поверхности клеток костного мозга у 32,5 % больных МДС [11]. Кроме того, у 25 % больных выявлена коэкспрессия TIM-3 с PD-1, а лиганды PD-1, CTLA4 и TIM-3 экспрессировались совместно у большинства пациентов. Сопоставление этих данных с имеющимся в литературе описанием TIM-3/Gal-9

аутокринной петли, важной для поддержания клона МДС и трансформации в острый лейкоз, позволяет предположить значение этого сигнального пути у больных МДС высокого риска [3].

Антитела к TIM-3 также исследовались в качестве терапевтической опции при остром лейкозе: в моделях ксенотрансплантата, воссозданных с помощью лейкозных или стволовых клеток человека, они элиминируют лейкозные стволовые клетки ОМЛ *in vivo*, но не влияют на нормальный гемопоэз [10]. Низкомолекулярный ингибитор TIM-3 ML-T7 в настоящий момент проходит тестирование в рамках доклинических исследований, показывая специфическую активность, сравнимую с действием анти-TIM-3 антитела. Кроме того, комбинированная терапия ML-T7 и анти-PD-1 имеет потенциально большую терапевтическую эффективность, чем монотерапия, в моделях *in vivo*. Ранние данные показали, что эта комбинация в целом безопасна и хорошо переносится [12].

Таким образом, ингибирование ИКТ остается областью интенсивных клинических исследований при ОМЛ и МДС как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими соединениями [13]. Для тестирования новых препаратов требуется недорогая и отработанная модель для скрининга препаратов группы ингибиторов сигнальных путей ИКТ (как антител, так и низкомолекулярных ингибиторов самих рецепторов и внутриклеточных мишеней их сигнальных путей). Ввиду высокой клинической и генетической гетерогенности у больных МДС использование материала, полученного от пациентов, затруднено. Кроме того, этот материал труднодоступен и не подходит для массового скрининга, а также дает низковоспроизводимые результаты. Разрабатываемые животные модели, в том числе PDX, ввиду высокой стоимости не подходят для задач скрининга. Таким образом, актуальной является разработка воспроизводимой и доступной модели.

Миелоидные клеточные линии лейкоэмического генеза представляются перспективной моделью, однако в настоящий момент ограничены данные систематических исследований, касающихся профилирования экспрессии ИКТ на их поверхности. Опухолевые линии, экспрессирующие PD-L1, более изучены, чем TIM-3-положительные [14]. Также малоизучены культуры миелоидного ряда, конституционально или индуцированно гиперэкспрессирующие ИКТ. Разработаны различные подходы к индукции экспрессии PD-L1. Наиболее часто PD-L1 индуцируют добавлением интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) в различных концентрациях [15–17]. Описан метод получения сверхэкспрессии PD-L1 введением плазмиды, содержащей данную последовательность [18]. Также проводились исследования о влиянии гипометилирующих агентов на активацию экспрессии ИКТ [3]. Экспрессия TIM-3 на опухолевых клеточных линиях изучена намного меньше. Показана возможность индукции TIM-3 на Т-клетках добавле-

нием различных интерлейкинов [19]. Увеличение экспрессии TIM-3 в клеточных линиях HL-60 и THP-1 при 24-часовой стимуляции форбол-миристат-ацетатом показано в исследовании TIM-3/Gal-9 [20]. Также возможна активация моноцитов с помощью липополисахаридов для достижения различных эффектов, включая индукцию экспрессии ИКТ [21].

**Цель исследования** — создать модель с повышенной экспрессией PD-L1 и TIM-3 на основе клеточной линии человека лейкоэмического генеза для исследования ингибиторов сигнальных путей ИКТ при миелоидных неоплазиях. Задачи исследования включали оценку базальной экспрессии ИКТ на опухолевых клеточных линиях человека лейкоэмического генеза, а также создание модели со стимулированной экспрессией ИКТ.

## Материалы и методы

### Клеточные линии и культивирование

Первоначальное тестирование базального уровня экспрессии PD-L1 и TIM-3 проводили на клеточных линиях миелоидного происхождения: THP-1, HL-60, OCI-AML2, OCI-AML5, KG-1, Mono-Mac-1. Линии предоставлены Российской коллекцией клеточных культур ИИЦ РАН. Клетки культивировали в среде RPMI (Capricorn, Германия) с добавлением 10 % FBS (neoFroxx, Китай) в условиях 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>.

### Индукция экспрессии иммунных контрольных точек в клеточных линиях

Модели на основе клеточных линий с высокой экспрессией PD-L1 создавали с использованием IFN- $\gamma$  (Ингарон, Россия), который добавляли в культуральную среду в концентрации 2,5–750 нг/мл за 24 ч до оценки эффекта [16]. Зависимость доли PD-L1-экспрессирующих клеток от концентрации IFN- $\gamma$  в среде определяли на клеточной линии THP-1.

### Тестирование низкомолекулярных ингибиторов АКТ-киназы на эффективность подавления экспрессии иммунных контрольных точек

В полученных моделях клеточных линий тестировали активность низкомолекулярного АКТ-ингибитора МК-2206 дигидрохлорида (Sigma-Aldrich, США) в отношении влияния на экспрессию ИКТ. Клетки культивировали в присутствии ингибитора в конечной концентрации 5–30 мкМ в течение 24 ч до оценки экспрессии в присутствии активатора.

### Проточная цитофлуориметрия

Экспрессию ИКТ анализировали методом проточной цитофлуориметрии. Окрашивание клеток проводили смесью моноклональных антител, специфических к TIM-3 (CD366-APC) и PD-L1 (CD274-PE-Cy7) человека (Biolegend, США). В ходе экспериментов проводили расширенный анализ профиля экспрессии ИКТ клеточными линиями с использованием антител к человеческим антигенам (табл. 1).

Таблица 1. Антитела, использованные в анализе методом цитофлуориметрии

Table 1. Antibodies used in the cytofluorimetry analysis

Антиген Antigen	Флюорохром Fluorochrome	Компания, каталожный номер Company, catalog number
CD 366	APC	BioLegend, 364804
CD 274	PE/Сyanine7	Elabscience, E-AB-F1133H
CD 155	Pacific Blue	BioLegend, 337632
CD 47	FITC	BioLegend, 323106
CD16	FITC	Elabscience, E-AB-F1236C
CD 279	PE	Elabscience, E-AB-F1229D
CD 68	APC	BioLegend, 333810
CD 223	PE/Сyanine7	BioLegend, 304030
CD 45	Brilliant Violet 510	BioLegend, 304036
CD 80	Brilliant Violet 510	BioLegend, 305243
TIGIT	APC/Сyanine7	BioLegend, 372743
CD 112	PE	BioLegend, 337410
CD 11b	PerCP-Cy5.5	Elabscience, E-CK-FR1146J
CD 163	Brilliant Violet 510	BioLegend, 333612
7-aad	PerCP	Elabscience, E-CK-A162
DRAQ7	APC/Сyanine 7	BioLegend, 424001

Перед окрашиванием клетки осаждали центрифугированием с использованием режима 300 g в течение 5 мин, ресуспендировали в 1-кратном растворе фосфатно-солевого буфера и инкубировали с антителами в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте. После окрашивания образцы дважды отмывали фосфатно-солевым буфером с центрифугированием при тех же параметрах, окрашивали витальным красителем 7-AAD (Biolegend, США) в течение 15 мин и анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II. Данные анализировали с использованием программного обеспечения BD FACSDiva Software. В качестве контроля использовали неокрашенные клетки.

#### Статистическая обработка результатов

Статистическая значимость между группами рассчитана по критерию Краскела–Уоллиса, графики построены с использованием программы Microsoft Office Excel.

#### Результаты

##### Тестирование базального уровня экспрессии иммунных контрольных точек

Результаты предварительного скрининга базального уровня экспрессии исследуемых ИКТ показали

отсутствие таковых на всех клеточных линиях, кроме KG-1. Доля ИКТ-экспрессирующих клеток линии KG-1 составила  $88,4 \pm 7,14$  % для TIM-3 и  $88 \pm 8,49$  % для PD-L1.

По результатам скрининга клетки THP-1 выбраны для отработки модели индукции экспрессии TIM-3 и PD-L1.

#### Индукция экспрессии иммунных контрольных точек в клеточных линиях

Результаты отработки протокола индукции экспрессии PD-L1 с использованием клеток THP-1 представлены на рис. 1. Добавление IFN- $\gamma$  в среду продемонстрировало дозозависимое увеличение доли PD-L1-позитивных клеток без потери жизнеспособности. Оптимальный уровень экспрессии  $>50$  % ( $87,48 \pm 20$  %) наблюдали при концентрации IFN- $\gamma$  в среде 50 нг/мл, которую в дальнейшем использовали в качестве рабочей концентрации.

Эффективность использования рабочей концентрации IFN- $\gamma$  50 нг/мл в плане индукции PD-L1 и TIM-3 протестирована на клеточных линиях THP-1, Mono-Mac-1, HL-60, OCI-AML2, OCI-AML5. В этих условиях отмечалось значимое увеличение доли ИКТ-позитивных клеток в линиях THP-1 и Mono-Mac-1. Для Mono-Mac-1 доля PD-L1- и TIM-3-экспрессирующих клеток составила  $97,30 \pm 1,13$  и  $53,26 \pm 12,20$  % соответственно после стимуляции по сравнению с  $0,11 \pm 0,11$  и  $0,14 \pm 0,12$  % при контроле ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). В отношении THP-1 отмечались высокая экспрессия PD-L1 ( $87,42 \pm 20,04$  %) и плохо воспроизводимое повышение уровня экспрессии TIM-3. В клетках AML-2 отмечалось повышение уровня PD-L1  $\leq 30$  % (данные не показаны). В клетках HL-60, AML-5 эффекта экспрессии PD-L1 и TIM-3 добиться не удалось. Влияние на жизнеспособность не было статистически значимым.

Таким образом, среди тестируемых клеточных линий в качестве моделей с высокой базальной экспрессией ИКТ выбрана клеточная линия KG-1, а в качестве модельных линий с индуцированной экспрессией ИКТ в дальнейших экспериментах использованы

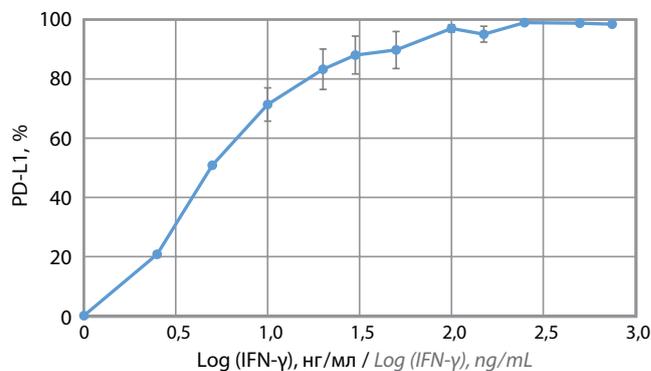


Рис. 1. Результаты индукции экспрессии PD-L1 на клетках линии THP-1 в условиях культивирования в присутствии титруемого интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )

Fig. 1. Results of PD-L1 expression induction on THP-1 cells under cultivation conditions in the presence of titrated interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )

Моно-Мас-1 и ТНР-1 после стимуляции в среде с добавлением IFN-γ в рабочей концентрации. В отношении выбранных моделей проведен расширенный анализ профиля экспрессии ИКТ (табл. 2). Для контрольных клеточных культур проанализирована расширенная панель кластеров дифференциации.

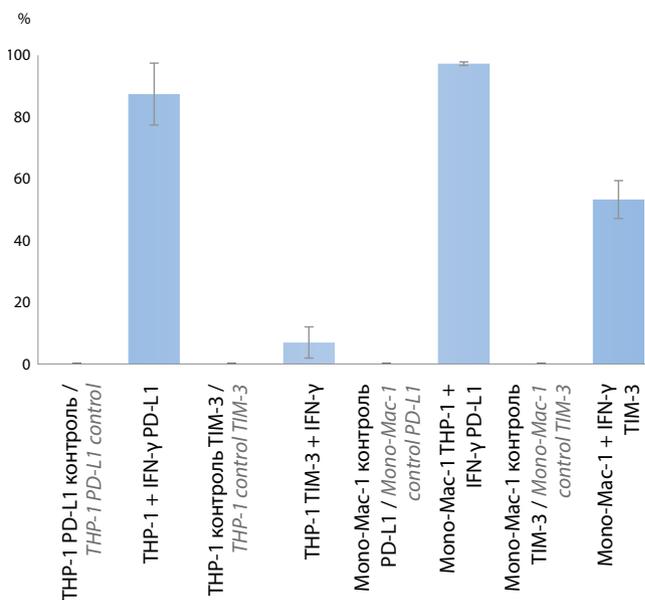
В контрольном образце ТНР-1 после культивирования в среде 50 нг/мл IFN-γ были повышены (>20 %) маркеры: CD 155 (99,87 %), CD 223 (23,75 %), CD 47 (99,85 %), TIGIT (69,98 %), CD 112 (99,38 %). В KG-1: CD 155 (96,35 %), CD 223 (94,91 %), CD 47 (98,85 %), TIGIT (93,71 %), CD 112 (93,16 %). Моно-Мас-1 после культивирования с IFN-γ: CD 155 (87,55 %), CD 223 (41,79 %), CD 47 (99,96 %), TIGIT (80,65 %), CD 112 (98,26 %). Не показали экспрессии на всех линиях: CD 279, CD 163, CD 68, CD 80, Gal-9.

**Тестирование низкомолекулярных ингибиторов АКТ-киназ в плане эффективности подавления экспрессии иммунных контрольных точек**

Первоначально способность АКТ-ингибитора МК-2206 опосредовать снижение доли ИКТ-экспрессирующих клеток протестирована на модельной линии KG-1, в которой представленность PD-L1 и TIM-3 на поверхности была высокой в отсутствие дополнительной стимуляции (рис. 3).

Согласно полученным данным, ингибитор МК-2206 статистически значимо снижал долю PD-L1-позитивных

клеток в линии KG-1 в концентрациях 10, 20, 30 мкМ с  $84,03 \pm 21,2$  до  $76,24 \pm 4,11$ ;  $42,6 \pm 18,1$  и  $4,28 \pm 4,22$  % соответственно ( $p < 0,017$ ). Снижение уровня экспрессии



**Рис. 2.** Результаты оценки экспрессии иммунных контрольных точек на поверхности тестируемых клеток в условиях культивирования в присутствии рабочей концентрации интерферона γ (IFN-γ) 50 нг/мл  
**Fig. 2.** Results of assessing the ICPs expression on the surface of tested cells under cultivation conditions in the presence of a working interferon γ (IFN-γ) concentration 50 ng/mL

**Таблица 2.** Результаты анализа расширенной панели кластеров дифференциации, %

**Table 2.** Analysis of an extended panel of differentiation clusters, %

CD	ТНР-1 + IFN-γ	KG-1	Моно-Мас-1 + IFN-γ
CD 155	99,87	96,35	87,55
CD 223	23,75	94,91	41,79
CD 279	0,01	0,26	0,72
CD 45	93,91	99,98	97,22
CD 47	99,85	98,85	99,96
TIGIT	69,88	93,71	80,65
TIM-3	17,58	87,69	46,93
CD 112	99,38	93,16	98,26
CD 11b	71,71	28,53	26,62
CD 163	0,26	0,01	0,03
CD 274	99,16	97,44	97,58
CD 68	1,57	0,87	5,81
CD 80	0,09	0,06	0,12
Gal9	0,04	0	0,27

**Примечание.** IFN-γ – интерферон γ.  
**Note.** IFN-γ – interferon γ.

ТІМ-3 также зафиксировано при добавлении МК-2206 20 и 30 мкМ с  $85,52 \pm 12,63$  до  $67,55 \pm 8,62$  и  $21,90 \pm 7,61$  % соответственно ( $p < 0,013$ ). Статистически значимого снижения жизнеспособности клеток в сравнении с контролем не выявлено ( $p > 0,18$ ).

Далее эффективность подавления экспрессии ИКТ в условиях культивирования в присутствии МК-2206 оценена в моделях с индуцированной экспрессией PD-L1 с использованием клеточных линий ТНР-1 и Моно-Мас-1, а также с индуцированной экспрессией ТІМ-3 в клетках Моно-Мас-1 (рис. 4).

В модели индуцированной экспрессии ИКТ Моно-Мас-1 мы наблюдали дозозависимый эффект ингибитора МК-2206 в отношении снижения экспрессии как PD-L1 ( $p = 0,028$ ), так и ТІМ-3 ( $p < 0,024$ ). При этом повышение концентрации МК-2206  $> 10$  мкМ сопровождалось значимым снижением жизнеспособности до  $49,77 \pm 0,44$  % ( $p = 0,024$ ) при концентрации МК-2206 20 мкМ и до  $15,98 \pm 7,59$  % ( $p = 0,0043$ ) при 30 мкМ.

Также мы наблюдали значимое снижение экспрессии PD-L1 в клетках ТНР-1 при добавлении 30 мкМ МК-2206 до  $12,52 \pm 12,09$  % ( $p = 0,0004$ ) (рис. 5), что сопровождалось снижением количества жизнеспособных клеток с  $87,26 \pm 18,9$  до  $13,63 \pm 5,28$  % ( $p = 0,004$ ), в остальных концентрациях изменения не были значимыми.

### Обсуждение

Проведен скрининг культур клеток человека миелоидного ряда ТНР-1, HL-60, ОСІ-AML2, ОСІ-AML5, KG-1, Моно-Мас-1. Без дополнительной стимуляции

экспрессия исследуемых рецепторов ИКТ отсутствовала на поверхности всех из них, кроме KG-1. В данной линии рецептор ТІМ-3 был представлен на  $88,4 \pm 7,14$  % клеток, а экспрессия PD-L1 была характерна для  $88 \pm 8,49$  % событий. В отношении остальных клеточных линий протестированы экспериментальные условия индукции экспрессии ИКТ. Отработку условий проводили с использованием клеточной линии ТНР-1. Для этого применяли описанный в литературе протокол с использованием IFN- $\gamma$  [16]. Культивирование с интерфероном в концентрации 2,5–750 нг/мл было ассоциировано с дозозависимым увеличением экспрессии PD-L1. Согласно полученным результатам, индукция экспрессии на уровне  $87,48 \pm 20$  % наблюдалась при концентрации IFN- $\gamma$  в среде 50 нг/мл. При этом доля ТІМ-3-экспрессирующих клеток была ниже и составляла  $6,9 \pm 10$  %. Добавление интерферона в отработанной концентрации 50 нг/мл в культуру Моно-Мас-1 приводило к значимому увеличению доли PD-L1- и ТІМ-3-экспрессирующих клеток до  $97,30 \pm 1,13$  и  $53,26 \pm 12,2$  % соответственно. В клетках AML-2 в условиях стимуляции IFN- $\gamma$  зафиксировано изолированное увеличение экспрессии PD-L1  $< 30$  %. В клетках HL-60, AML-5 эффекта экспрессии ИКТ в условиях стимуляции с помощью IFN- $\gamma$  добиться не удалось (данные не представлены).

Результаты системного анализа данных литературы показали, что профиль экспрессии ИКТ в клеточных линиях человека исследован слабо. Имеются данные об экспрессии маркеров PD-L1 и ТІМ-3 для клеток ТНР-1 [16, 22, 23]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Н. Spangenberg

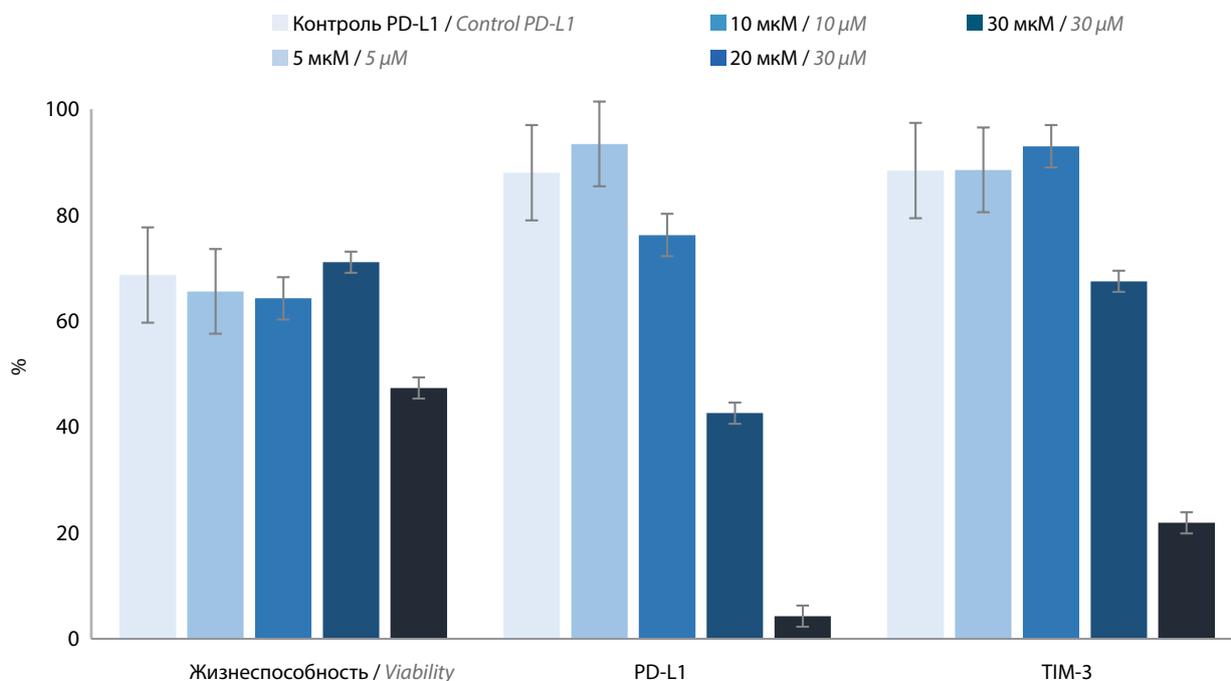
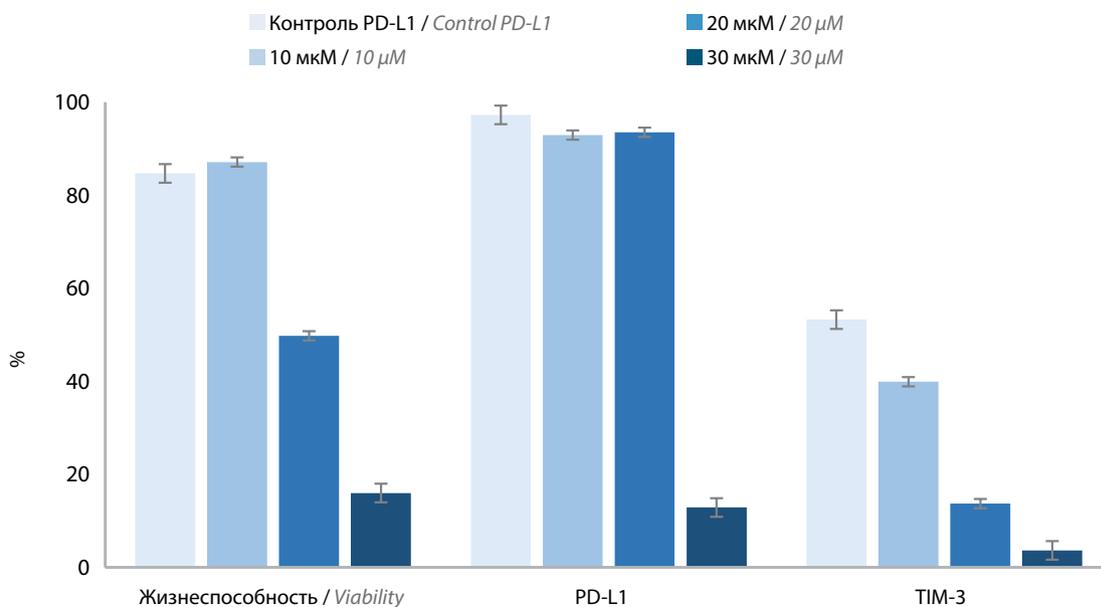
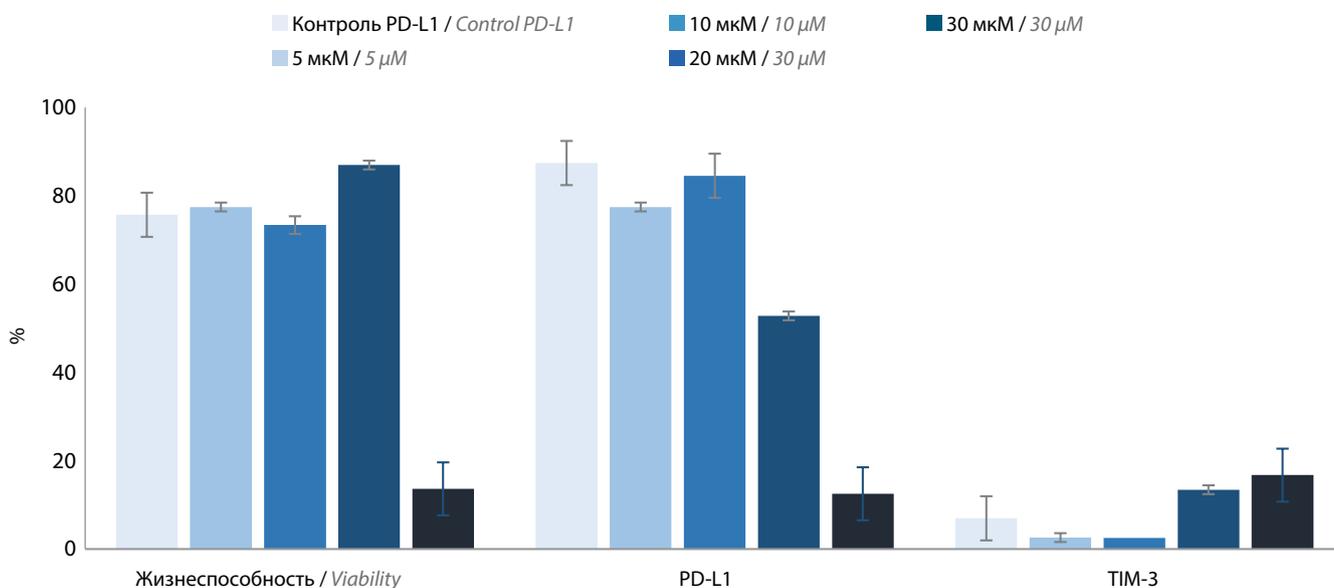


Рис. 3. Влияние МК-2206 на экспрессию PD-L1 и ТІМ-3 в культуре клеток KG-1  
Fig. 3. Effect of MK-2206 on PD-L1 and TIM-3 expression in KG-1 cell culture



**Рис. 4.** Влияние МК-2206 на экспрессию PD-L1 и TIM-3 в культуре клеток Mono-Mac-1  
**Fig. 4.** Effect of MK-2206 on PD-L1 and TIM-3 expression in Mono-Mac-1 cell culture



**Рис. 5.** Влияние МК-2206 на экспрессию PD-L1 и TIM-3 в культуре клеток THP-1 в присутствии интерферона γ  
**Fig. 5.** Effect of MK-2206 on PD-L1 and TIM-3 expression in THP-1 cell culture in the presence of interferon γ

и соавт., которые показали, что в условиях индукции интерфероном экспрессия PD-L1 дозозависимо возрастала [16]. В то же время описанный нами профиль экспрессии ИКТ для клеток культур KG-1 и Mono-Mac-1 представлен в настоящей работе впервые. Дальнейшие исследования проводили на выбранных моделях с базальным уровнем экспрессии ИКТ (KG-1), а также индуцированной экспрессии (Mono-Mac-1, THP-1).

Значимость ингибиторов АКТ в терапии МДС и ОМЛ продемонстрирована в доклинических и клинических исследованиях, хотя механизм эффективно-

сти установлен не окончательно. Одним из наиболее исследованных ингибиторов АКТ является МК-2206, высокоспецифичный аллостерический ингибитор всех 3 изоформ АКТ человека, который был охарактеризован в рамках доклинических и клинических исследований [24]. Ни в одном из предыдущих клинических и доклинических исследований АКТ при ОМЛ ингибирование контрольных точек не оценивалось как конечная точка, хотя связь экспрессии PD-L1 и пути описана в литературе [18]. В связи с этим мы посчитали целесообразным оценить эффективность МК-2206-препарата в отношении ингибирования

экспрессии ИКТ, тестируемых в данной работе. Согласно полученным результатам, снижение экспрессии PD-1 и TIM-3 было характерно как в клеточной модели с базальной экспрессией ИКТ, так и в моделях с индуцированной экспрессией. Стоит отметить, что при низких концентрациях ингибитора АКТ мы не наблюдали значимого снижения жизнеспособности тестируемых клеток.

Полученные данные доказывают (пока косвенно) правомочность гипотезы о связи внутриклеточных сигнальных путей АКТ и ИКТ. Дальнейшее уточнение механизмов этой взаимосвязи, несомненно, будет

способствовать выявлению новых мишеней для таргетной терапии МДС и ОМЛ.

### Заключение

В качестве модели с повышенной экспрессией PD-L1 и TIM-3 на основе миелоидной клеточной линии человека выбраны линии KG-1, которая константно экспрессирует значимые уровни целевых ИКТ, а также THP-1 и Mono-Mac-1, в которых проводится индукция интерфероном в концентрации 50 нг/мл. Работоспособность модели подтверждена рациональным ответом на ингибитор пути АКТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen H., Wang M., Weng T. et al. The prognostic and clinicopathological significance of Tim-3 and PD-1 expression in the prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2021;39(11):743–53. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.05.039
- Kouroukli O., Symeonidis A., Foukas P. et al. Bone marrow immune microenvironment in myelodysplastic syndromes. *Cancers (Basel)* 2022;14(22):5656. DOI: 10.3390/cancers14225656
- Yang H., Bueso-Ramos C., DiNardo C. et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia* 2014;28(6):1280–8. DOI: 10.1038/leu.2013.355
- Kondo A., Yamashita T., Tamura H. et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor-kappaB activation in blasts in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2010;116(7):1124–31. DOI: 10.1182/blood-2009-12-255125
- Ai L., Chen J., Yan H. et al. Research status and outlook of PD-1/PD-L1 inhibitors for cancer therapy. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:3625–49. DOI: 10.2147/DDDT.S267433
- Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer* 2022;21(1):28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2
- Yang X., Ma L., Zhang X. et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):11. DOI: 10.1186/s40164-022-00263-4
- Jan M., Chao M.P., Cha A.C. et al. Prospective separation of normal and leukemic stem cells based on differential expression of TIM3, a human acute myeloid leukemia stem cell marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(12):5009–14. DOI: 10.1073/pnas.1100551108
- Zhang L., Du H., Xiao T.W. et al. Prognostic value of PD-1 and TIM-3 on CD3<sup>+</sup> T cells from diffuse large B-cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 2015;75:83–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.08.037
- Kikushige Y., Shima T., Takayanagi S. et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7(6):708–17. DOI: 10.1016/j.stem.2010.11.014
- Tsvetkov N., Gusak A., Morozova E. et al. Immune checkpoints bone marrow expression as the predictor of clinical outcome in myelodysplastic syndrome [published correction appears in *Leuk Res Rep* 2022;17:100301]. *Leuk Res Rep* 2020;14:100215. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100215
- Ma S., Tian Y., Peng J. et al. Identification of a small-molecule TIM-3 inhibitor to potentiate T cell-mediated antitumor immunotherapy in preclinical mouse models. *Sci Transl Med* 2023;15(722):eadg6752. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg6752
- Abaza Y., Zeidan A.M. Immune checkpoint inhibition in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cells* 2022;11(4):2249. DOI: 10.3390/cells11142249
- Grenga I., Donahue R.N., Lepone L. et al. PD-L1 and MHC-I expression in 19 human tumor cell lines and modulation by interferon-gamma treatment. *J Immunother Cancer* 2014;2(Suppl 3):P102. DOI: 10.1186/2051-1426-2-S3-P102
- Imai Y., Chiba T., Kondo T. et al. Interferon-γ induced PD-L1 expression and soluble PD-L1 production in gastric cancer. *Oncol Lett* 2020;20(3):2161–8. DOI: 10.3892/ol.2020.11757
- Spangenberg S.H., Zavareh R.B., Lairson L.L. Protocol for high-throughput compound screening using flow cytometry in THP-1 cells. *STAR Protoc* 2021;2(2):100400. DOI: 10.1016/j.xpro.2021.100400
- Thiem A., Hesbacher S., Kneitz H. et al. IFN-gamma-induced PD-L1 expression in melanoma depends on p53 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):397. DOI: 10.1186/s13046-019-1403-9
- Wang F., Yang L., Xiao M. et al. PD-L1 regulates cell proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia by activating PI3K-AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2022;12(1):11444. DOI: 10.1038/s41598-022-15020-0
- Mujib S., Jones R.B., Lo C. et al. Antigen-independent induction of Tim-3 expression on human T cells by the common γ-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 is associated with proliferation and is dependent on the phosphoinositide 3-kinase pathway. *J Immunol* 2012;188(8):3745–56. DOI: 10.4049/jimmunol.1102609
- Rezaei M., Ghanadian M., Ghezlbash B. et al. TIM-3/Gal-9 interaction affects glucose and lipid metabolism in acute myeloid leukemia cell lines. *Front Immunol* 2023;14:1267578. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267578
- Sri-Ngern-Ngam K., Keawvilai P., Pisitkun T., Palaga T. Upregulation of programmed cell death 1 by interferon gamma and its biological functions in human monocytes. *Biochem Biophys Rep* 2022;32:101369. DOI: 10.1016/j.bbrep.2022.101369
- Shapourian H., Ghanadian M., Eskandari N. et al. TIM-3/Galectin-9 interaction and glutamine metabolism in AML cell lines, HL-60 and THP-1. *BMC Cancer* 2024;24(1):125. DOI: 10.1186/s12885-024-11898-3
- Gonçalves Silva I., Rüegg L., Gibbs B.F. et al. The immune receptor Tim-3 acts as a trafficker in a Tim-3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells. *Oncoimmunology* 2016;5(7):e1195535. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1195535
- Xing Y., Lin N.U., Maurer M.A. et al. Phase II trial of AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced breast cancer who have tumors with PIK3CA or AKT mutations, and/or PTEN loss/PTEN mutation. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):78. DOI: 10.1186/s13058-019-1154-8

#### Вклад авторов

Д.А. Сеничкина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ данных, написание текста статьи;  
А.И. Шакирова, А.Б. Малышечева, К.В. Лепик, И.С. Моисеев: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;  
О.С. Епифановская, И.Н. Гапоненко, Т.А. Пятиизбянцев, Е.В. Белоцерковская: разработка дизайна исследования, синтез и предоставление материалов для исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

D.A. Senichkina: design development, data collection for analysis, data analysis, article writing;  
A.I. Shakirova, A.B. Malyshecheva, K.V. Lepik, I.S. Moiseev: review of publications on the article topic, design development, data analysis, article writing;  
O.S. Epifanovskaya, I.N. Gaponenko, T.A. Pyatiizyantsev, E.V. Belotserkovskaya: design development, synthesis and provision of research materials, data analysis, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Сеничкина / D.A. Senichkina: <https://orcid.org/0000-0003-2220-0591>  
А.И. Шакирова / A.I. Shakirova: <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>  
О.С. Епифановская / O.S. Epifanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>  
И.Н. Гапоненко / I.N. Gaponenko: <https://orcid.org/0000-0003-1871-3124>  
Т.А. Пятиизбянцев / T.A. Pyatiizyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-1837-189X>  
Е.В. Белоцерковская / E.V. Belotserkovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3985-9552>  
А.Б. Малышечева / A.B. Malyshecheva: <https://orcid.org/0000-0002-0820-2913>  
К.В. Лепик / K.V. Lepik: <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>  
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-140-149> CC BY 4.0

# Факторы, ассоциированные с количеством CD34-позитивных гемопоэтических клеток-предшественниц в лейкоконцентрате у пациентов с лимфомами и острыми Т-лимфобластными лейкозами

И.В. Гальцева, Л.П. Менделеева, М.Л. Канаева, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова,  
Н.М. Капранов, С.М. Куликов, Л.А. Кузьмина, Я.К. Мангасарова, В.В. Троицкая,  
Т.В. Гапонова, Е.Н. Паровичникова

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

**Контакты:** Ирина Владимировна Гальцева [galtseva.i@blood.ru](mailto:galtseva.i@blood.ru)

**Введение.** Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток по-прежнему востребована для пациентов с гемобластомами. Известно, что пул стволовых кроветворных клеток неоднороден. Нами изучены различные факторы, связанные с предшествующим лечением, особенностями пациента до начала мобилизации и заболевания, а также состав CD34<sup>+</sup>-пула в периферической крови (ПК), связанный с количеством CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м лейкоконцентрате (ЛК).

**Цель исследования** – определить факторы, связанные с количеством клеток CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> и CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> в 1-м ЛК у пациентов с гемобластомами.

**Материалы и методы.** Исследованы субпопуляции стволовых кроветворных клеток в ПК и 1-м ЛК у 80 пациентов с гемобластомами (соотношение мужчин и женщин 1:1, медиана возраста 51 год). В контрольную группу вошли 24 здоровых донора. Для определения количества клеток CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> применяли метод проточной цитометрии. Материалом для иммунофенотипического исследования служили образцы ПК пациентов до мобилизации и в 1-й день лейкофереза, а также образцы 1-го ЛК в 1-й день сбора стволовых кроветворных клеток.

**Результаты.** Показано, что присутствие ранних клеток-предшественниц с иммунофенотипом CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> в ПК до мобилизации связано с большим количеством CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК ( $p = 0,003$ ). При наличии CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>-клеток в ПК до мобилизации медиана количества CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК составила 2,6 %, а при их отсутствии – 0,71 %. При использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в монорежиме количество CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК было значительно меньше, чем при использовании режимов с химиотерапией и данным фактором ( $p = 0,03$ ). Однако большинство (9 из 16) пациентов группы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в монорежиме имели почечную недостаточность перед мобилизацией. Не обнаружено факторов, ассоциированных с количеством CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>-клеток в ЛК. У пациентов >60 лет количество CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток в 1-м ЛК было меньше, чем у пациентов <60 лет ( $p = 0,043$ ). У пациентов с инфекционными осложнениями на этапе мобилизации стволовых кроветворных клеток количество CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток в 1-м ЛК было меньше, чем у пациентов без инфекционных осложнений ( $p = 0,019$ ).

**Заключение.** Количество CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК связано с количеством в ПК CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>-клеток, т. е. клеток ранней стадии дифференцировки с высоким потенциалом пролиферации. Установлена связь количества CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток в ПК до мобилизации и CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК: в парной модели – в пределах пограничных значений ( $p = 0,05$ ), а в многофакторной ковариационной модели – с высокой достоверностью ( $p = 0,0033$ ). Доказано, что с увеличением возраста пациента и при наличии инфекционных осложнений количество длительно репулирующих CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток уменьшается.

**Ключевые слова:** стволовая кроветворная клетка, проточная цитометрия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Гальцева И.В., Менделеева Л.П., Канаева М.Л. и др. Факторы, ассоциированные с количеством CD34-позитивных гемопоэтических клеток-предшественниц в лейкоконцентрате у пациентов с лимфомами и острыми Т-лимфобластными лейкозами. Онкогематология 2024;19(4):140–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-140-149>

## Factors associated with the number of CD34-positive hematopoietic progenitor cells in the leukocyte concentrate in patients with lymphomas and acute T-lymphoblastic leukemia

I.V. Galtseva, L.P. Mendeleeva, M.L. Kanaeva, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, S.M. Kulikov, L.A. Kuzmina, Ya.K. Mangasarova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, E.N. Parovichnikova

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

**Contacts:** Irina Vladimirovna Galtseva [galtseva.i@blood.ru](mailto:galtseva.i@blood.ru)

**Background.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation remains in demand for patients with hematological malignancies. The pool of hematopoietic stem cells is known to be heterogeneous. We studied various factors associated with previous treatment, patient and disease characteristics, as well as the composition of the CD34<sup>+</sup> pool in peripheral blood (PB), associated with the number of CD34<sup>+</sup> cells in the first leukocyte concentrate (LC).

**Aim.** To determine the factors associated with CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup> and CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/−</sup>HLA-DR<sup>−</sup> cells count in the first LC of patients with hematological malignancies.

**Materials and methods.** Subpopulations of hematopoietic stem cells in the PB and first LC were studied in 80 patients with hematological malignancies (male to female ratio 1:1, median age 51 years). The control group included 24 healthy donors. Flow cytometry was used to determine the number of CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/−</sup>HLA-DR<sup>−</sup> and CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> cells. Immunophenotyping was performed on PB samples of patients before mobilization and on the 1<sup>st</sup> day of leukapheresis, as well as on first LC samples on the 1<sup>st</sup> day of hematopoietic stem cells collection.

**Results.** It was shown that the presence of early progenitor cells with CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup> immunophenotype in the PB before mobilization is associated with a higher first LC CD34<sup>+</sup> cells number ( $p = 0.003$ ). In the presence of CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup> cells in the PB before mobilization, the median number of CD34<sup>+</sup> cells in the first LC was 2.6 %, and in their absence – 0.71 %. When using granulocyte colony-stimulating factor as monotherapy, the CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> cells number in the first LC was significantly lower than when using chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor ( $p = 0.03$ ). However, the majority (9 of 16) of patients in the granulocyte colony-stimulating factor monotherapy group had renal failure before mobilization. No factors associated with the number of CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup> cells in the first LC were found. In patients >60 years old, the number of CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/−</sup>HLA-DR<sup>−</sup> cells in the first LC was lower than in patients <60 years old ( $p = 0.043$ ). In patients with infectious complications during hematopoietic stem cell mobilization, the number of CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/−</sup>HLA-DR<sup>−</sup> cells in the first LC was lower than in patients without them ( $p = 0.019$ ).

**Conclusion.** The first LC number of CD34<sup>+</sup> cells is associated with PB number of CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+/−</sup> cells, i. e. cells of the early differentiation stage with a high proliferation potential. A relationship was established between PB CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> cells number before mobilization and first LC CD34<sup>+</sup> cells count: in the paired model – within the borderline values ( $p = 0.05$ ), and in the multifactorial covariance model – with high significance ( $p = 0.0033$ ). It has been proven that with increasing patient age and in the presence of infectious complications, the number of long-term repopulating CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/−</sup>HLA-DR<sup>−</sup> cells decreases.

**Keywords:** hematopoietic stem cell, flow cytometry, hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Galtseva I.V., Mendeleeva L.P., Kanaeva M.L. et al. Factors associated with the number of CD34-positive hematopoietic progenitor cells in the leukocyte concentrate in patients with lymphomas and acute T-lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):140–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-140-149>

### Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) по-прежнему востребована для лечения пациентов с гемобластозами. Показателем, определяющим эффективность сбора стволовых кроветворных клеток (СКК) для трансплантации, является количество CD34<sup>+</sup>-клеток в периферической крови (ПК), которое также связано со сроками восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде [1–6]. Однако пул СКК неоднороден. Среди них присутствуют ранние СКК и коммитированные клетки-предшественницы [7–10]. Для ранних CD34<sup>+</sup>-клеток характерно отсутствие экспрессии CD38 и наличие экспрессии HLA-DR. Именно такие клетки обладают большим потенциалом к пролиферации и дифференцировке [8–11].

В конце XX века впервые были высказаны предположения об участии ренин-ангиотензиновой системы

(РАС) в регуляции гемопоэза. В 1996 г. I.C. Haznedaroğlu и соавт. подтвердили, что в костном мозге есть локальная РАС, влияющая на продукцию, пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток, которая участвует в регуляции как нормального, так и патологического гемопоэза [12]. Изучение роли основных компонентов РАС — ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (антиген CD143) и ангиотензина II — в постэмбриональном гемопоэзе привело к выводу о влиянии РАС на экстрамедуллярный гемопоэз [13, 14]. С учетом этих данных, помимо хорошо изученных антигенов CD38 и HLA-DR, признана необходимость включить в исследование популяцию CD34<sup>+</sup>-клеток с коэкспрессией CD143.

В ряде работ показано влияние количества CD34<sup>+</sup>-клеток на сроки восстановления кроветворения после трансплантации [3–6]. Однако нет данных о том, какой клинический эффект могут оказывать субпопуляции

CD34<sup>+</sup>-клеток, а именно экспрессирующие CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> и не экспрессирующие CD38 или HLA-DR (CD34<sup>+</sup>-CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>).

В ранее проведенном нами исследовании оценено количество клеток CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> (табл. 1), CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> в ПК до мобилизации и после нее, а также в лейкоконцентрате (ЛК) у пациентов с гемобластомами и доноров [15]. Популяция ранних клеток-предшественниц CD34<sup>+</sup>-CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> обнаруживалась только у 3 пациентов с лимфомами до мобилизации (0,4–0,6 %). У пациентов с множественной миеломой популяция ранних СКК CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> в 1-й день лейкофереза была статистически значимо меньше, чем у остальных. Одновременно с повышением общего количества CD34<sup>+</sup>-клеток после стимуляции кроветворения у всех пациентов увеличилось количество CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток. Количество всех длительно репопулирующих клеток CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> было статистически значимо больше в 1-й день лейкофереза в ПК и ЛК, чем до мобилизации ( $p < 0,001$ ), а динамика 2 компартментов мультипотентных клеток была противоположна: субпопуляция CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток значимо больше в ПК до мобилизации, чем в 1-й день лейкофереза, а количество CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клеток ниже в ПК до мобилизации, чем в 1-й день лейкофереза.

**Таблица 1.** Количество CD34<sup>+</sup>- и CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток ( $M \pm m$ ) в 1-м лейкоконцентрате у пациентов с множественной миеломой, лимфомами, острыми Т-лимфобластными лейкозами, доноров, %  
Table 1. Number of CD34<sup>+</sup> and CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> cells ( $M \pm m$ ) in the first leukocyte concentrate in patients with multiple myeloma, lymphomas, acute T-lymphoblastic leukemia, donors, %

Диагноз (n) Diagnosis (n)	CD34 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+</sup> CD143 <sup>+</sup>
Множественная миелома (53) Multiple myeloma (53)	1,47 ± 0,22	47,3 ± 1,92
Лимфомы (20) Lymphomas (20)	1,84 ± 0,46	41,5 ± 3,5
Острые Т-лимфобластные лейкозы (7) Acute T-lymphoblastic leukemia (7)	1,28 ± 0,07	43,7 ± 3,29
Доноры (24) Donors (24)	0,17 ± 0,08	20,4 ± 3,22

**Цель исследования** — выявить дополнительные факторы, которые могут быть связаны с количеством CD34<sup>+</sup>-клеток в ЛК.

## Материалы и методы

### Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Исследованы субпопуляции СКК в ПК и 1-м ЛК у 80 пациентов с множественной миеломой ( $n = 53$ ), лимфомами ( $n = 20$ ) и острым Т-лимфобластным

лейкозом ( $n = 7$ ). В исследование включены 40 мужчин и 40 женщин с медианой возраста 51 (19–67) год. Мобилизацию и сбор СКК всем пациентам проводили в НМИЦ гематологии в период с ноября 2014 г. по апрель 2017 г. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 2. В качестве контроля исследовано 10 образцов ПК добровольцев в возрасте 22–34 лет (медиана возраста 29 лет) и 14 образцов 1-го ЛК доноров аллогенных СКК.

Из 20 пациентов с лимфомами у 6 был диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы, у 5 – лимфомы Ходжкина, у 4 – фолликулярной лимфомы и по 1 случаю – лимфомы из клеток маргинальной зоны, анапластической крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Поражение костного мозга не обнаружено у 13 пациентов с лимфомами из 20.

Пациентам с лимфомами до мобилизации СКК проведено 1–9 курсов химиотерапии (ХТ), пациентам с множественной миеломой – 3–16, пациентам с острым Т-лимфобластным лейкозом – 4–5. Пациентам с острым Т-лимфобластным лейкозом перед мобилизацией проводили лечение по протоколу ОЛЛ-2009. Мобилизацию СКК выполняли после 3-го или 4-го курса консолидации.

Перед мобилизацией и сбором у всех пациентов определен противоопухолевый ответ на проведенную терапию (табл. 3).

В различные сроки после мобилизации и сбора СКК 69 пациентам из 80 выполнена ауто-ТГСК. Одиннадцати пациентам, у которых выявлено прогрессирование или рецидив заболевания после индукционной ХТ, и пациентам с недостаточным ответом на проведенную индукционную терапию ауто-ТГСК не проводили (5 пациентов с множественной миеломой, 5 – с лимфомами, 1 – с острым Т-лимфобластным лейкозом).

Применяли 2 основные схемы мобилизации СКК: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в сочетании с ХТ и Г-КСФ в монорежиме. Химиотерапевтические режимы, предшествующие введению ростовых факторов, различались в зависимости от диагноза. При мобилизации СКК у 40 пациентов с множественной миеломой использовали циклофосфамид в дозе 4 г/м<sup>2</sup> с последующим введением Г-КСФ, у 9 пациентов СКК мобилизованы с помощью Г-КСФ в монорежиме (в эту группу вошли пациенты с множественной миеломой с почечной недостаточностью), 4 пациентам проводили курсы ХТ (VD-PACE, DНАР) с последующим введением Г-КСФ. Всем пациентам с острым Т-лимфобластным лейкозом мобилизацию СКК проводили с использованием Г-КСФ на фоне предшествующей терапии по протоколу ОЛЛ-2009 после 3-го или 4-го курса консолидации на стабильном кроветворении. При лимфоме Ходжкина использовали схемы R-DНАР или циклофосфамид. При неходжкинских лимфомах у большинства

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов перед мобилизацией стволовых кроветворных клеток

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients before hematopoietic stem cells mobilization

Параметр Parameter	Множественная миелома (n = 53) Multiple myeloma (n = 53)	Лимфомы (n = 20) Lymphomas (n = 20)	Острый Т-лимфобластный лейкоз (n = 7) Acute T-lymphoblastic leukemia (n = 7)
Возраст, лет: Age, years:			
медиана median	54	44,5	33
диапазон range	35–67	22–64	19–62
Соотношение мужчины:женщины Male to female ratio	1:1	1:1,2	1,3:1
Число проведенных курсов химиотерапии (до начала мобилизации): Number of chemotherapy courses (before mobilization):			
медиана median	7	6	5
диапазон range	3–16	1–9	4–5
Почечная недостаточность (до начала мобилизации), n (%) Renal failure (before mobilization), n (%)	9 (17)	0	0
Инфекционные осложнения (на этапе мобилизации), n (%) Infectious complications (during mobilization), n (%)	21 (40)	3 (15)	0
Уровень гемоглобина (до начала мобилиза- ции), г/л: Hemoglobin level (before mobilization), g/L:			
медиана median	128	113	94
диапазон range	103–157	86–143	76–118
Уровень лейкоцитов (до начала мобилиза- ции), × 10 <sup>9</sup> /л: Leukocyte level (before mobilization), × 10 <sup>9</sup> /L:			
медиана median	7,2	6,4	3,3
диапазон range	1,5–12,7	2,1–13,8	1,8–5,1
Уровень тромбоцитов (до начала мобили- зации), × 10 <sup>9</sup> /л: Platelet level (before mobilization), × 10 <sup>9</sup> /L:			
медиана median	225	231	275
диапазон range	126–328	79–430	115–369

Таблица 3. Противоопухолевый ответ на проведенную терапию, n (%)

Table 3. Antitumor response to therapy, n (%)

Диагноз Diagnosis	Полная ремиссия Complete remission	Очень хороший частичный ответ Very good partial response	Частичный ответ Partial response	Прогрессирование, рецидив Progression, relapse
Множественная миелома (n = 53) Multiple myeloma (n = 53)	12 (22,6)	25 (47,2)	15 (28,3)	1 (1,9)
Лимфомы (n = 20) Lymphomas (n = 20)	8 (40)	–	8 (40)	4 (5)
Острый Т-лимфобластный лейкоз (n = 7) Acute T-lymphoblastic leukemia (n = 7)	7 (100)	–	–	–

Таблица 4. Характеристики используемых моноклональных антител

Table 4. Characteristics of the monoclonal antibodies used

Антиген Antigen	Клон Clone	Флуорохром Fluorochrome
CD34	8G12	PE
CD45	2D1	FITC
CD38	HIT2	PerCP-Cy5.5
CD143	BB9	APC
HLA-DR	L243	PE-Cy7

**Примечание.** PE – фикоэритрин; FITC – флуоресцеин изотиоционат; PerCP-Cy5.5 – перидинин-хлорофилл-протеин-цианин 5.5; APC – аллофикоцианин; PE-Cy7 – фикоэритрин-цианин 7.

**Note.** PE – phycoerythrin; FITC – fluorescein isothiocyanate; PerCP-Cy5.5 – peridinin-chlorophyll-protein-cyanine 5.5; APC – allophycocyanin; PE-Cy7 – phycoerythrin-cyanine 7.

пациентов применяли протоколы ХТ, включающие сочетание нескольких химиопрепаратов (DHAP±R, R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM-90, TL-REZ, R-HMA).

Введение Г-КСФ начинали при уменьшении числа лейкоцитов в крови  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$  и продолжали в течение 3–12 дней до завершения сбора CD34-клеток. Перед процедурой лейкафереза определяли количество клеток CD34<sup>+</sup>, циркулирующих в ПК. Показанием для начала сбора являлось обнаружение  $\geq 10\text{--}20$  CD34<sup>+</sup>-клеток в мкл ПК. За 1–5 (медиана 3) сеансов собиралось достаточное количество CD34<sup>+</sup>-клеток. Было собрано  $0,7 \times 10^6\text{--}33,5 \times 10^6$  клеток/кг массы тела, в среднем  $(7,99 \pm 0,64) \times 10^6/\text{кг}$  массы тела.

#### Проточная цитометрия

Для определения CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> (СКК, экспрессирующие АПФ), CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> (длительно репопулирующие) и CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> (ранние стволовые) популяций клеток в ПК и 1-м ЛК применяли метод проточной цитометрии. Исследование проводили на проточном цитометре FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Характеристика моноклональных антител, использованных для определения экспрессии исследуемых белков, представлена в табл. 4. Материалом для иммунофенотипического исследования служили образцы ПК пациентов до мобилизации. Образцы 1-го ЛК исследовались в 1-й день сбора СКК.

Образцы окрашивали в соответствии с рекомендациями D. Barnett и соавт. [16]. Образец ПК или 1-го ЛК инкубировали со смесью моноклональных антител. После этого эритроциты лизировали раствором на основе хлорида аммония (PharmLyse, Becton Dickinson, США) в течение 10 мин и анализировали на проточном цитометре.

Гейтирование CD34<sup>+</sup>-клеток выполняли в соответствии с рекомендациями ISHAGE [17] с небольшими модификациями [18]. К указанной стратегии гейтирования добавлены дополнительные этапы для определения экспрессии антигенов CD38, HLA-DR и CD143 на CD34<sup>+</sup>-клетках. Анализировали следующие субпо-

пуляции CD34<sup>+</sup>-клеток: CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> (длительно репопулирующие клетки), CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> (ранние стволовые клетки), CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> (СКК, экспрессирующие АПФ). Исследование выполняли не позднее 3 ч после забора биоматериала.

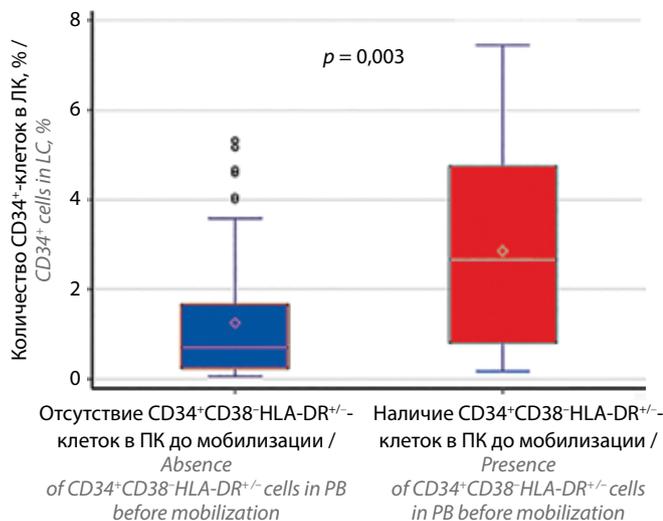
#### Статистическая обработка данных

Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализы. Многофакторный ковариационный анализ использовали для отбора наиболее значимых признаков (SAS, процедура GLMSELECT). Изучение динамики исследуемых лабораторных измерений проводили с помощью методов анализа повторных наблюдений в общей линейной модели (SAS, процедура MIXED).

#### Результаты

Для определения факторов, ассоциированных с количеством CD34<sup>+</sup>-клеток, собранных в 1-м ЛК, на 1-м этапе проведен пошаговый отбор признаков в многофакторной ковариационной модели. Среди клинических параметров были выбраны: возраст пациента, число проведенных курсов ХТ до мобилизации, фаза заболевания на момент начала мобилизации, наличие инфекционных осложнений в период мобилизации. Кроме того, исследовали такие факторы, как количество клеток CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> в ПК до мобилизации. Поскольку распределение числового признака субпопуляций CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup> и CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup> сильно отклонялось от нормального и находилось на грани чувствительности метода, для их анализа использовали бинарный признак ( $\geq 0$ ). При оценке факторов, ассоциированных с количеством CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток в 1-м ЛК, использовали аппарат общей линейной модели и для этого нормализовали распределение параметров, переходя от исходных значений к логарифмическим.

На 2-м этапе в парной модели проводили проверку признаков, отобранных в многофакторной



**Рис. 1.** Количество  $CD34^+$ -клеток в 1-м лейкоконцентрате (ЛК) и  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в периферической крови (ПК) до мобилизации

**Fig. 1.**  $CD34^+$  cells in the first leukocyte concentrate (LC) and  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$  cells in the peripheral blood (PB) before mobilization

ковариационной модели. Факторы, не показавшие статистически значимых различий на этапе многофакторного сравнения, в парной модели не оценивались.

#### Факторы, ассоциированные с количеством собранных $CD34^+$ -клеток в первом лейкоконцентрате

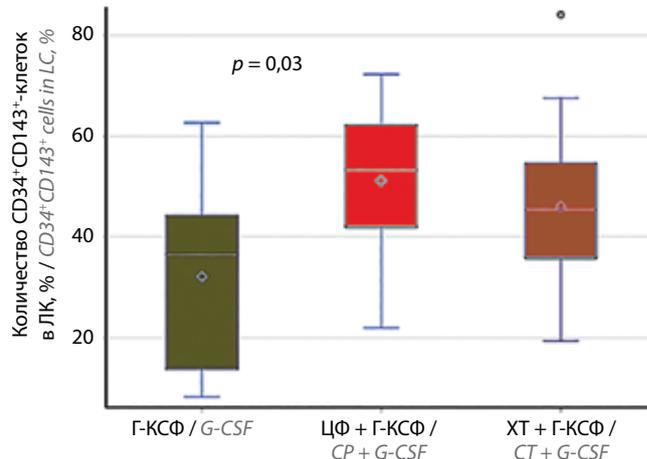
В многофакторной ковариационной модели статистически значимыми факторами, ассоциированными с высоким количеством  $CD34^+$ -клеток в ЛК, оказались: присутствие  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в ПК до мобилизации ( $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,034$ ), количество  $CD34^+CD143^+$ -клеток в ПК до мобилизации ( $R^2 = 0,16$ ;  $p = 0,0033$ ).

Проверка отобранных признаков в парной модели подтвердила связь присутствия длительно репопулирующих клеток-предшественниц с иммунофенотипом  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$  в ПК до мобилизации с большим количеством  $CD34^+$ -клеток в 1-м ЛК ( $p = 0,003$ ). При наличии  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в ПК до мобилизации медиана количества  $CD34^+$ -клеток в 1-м ЛК составила 2,6 %, а при их отсутствии – 0,71 % (рис. 1).

Для оценки связи количества  $CD34^+CD143^+$ -клеток в ПК до мобилизации с количеством  $CD34^+$ -клеток в 1-м ЛК построена регрессивная модель, показавшая пограничное значение статистической значимости ( $p = 0,05$ ). Такой результат свидетельствует, что связь есть, но выражена слабо. Вероятно, необходимо продолжить исследование для проверки описанного феномена.

#### Факторы, ассоциированные с количеством $CD34^+CD143^+$ -клеток в первом лейкоконцентрате

Для дальнейшего попарного однофакторного анализа выделены следующие параметры: диагноз паци-



**Рис. 2.** Количество  $CD34^+CD143^+$ -клеток в 1-м лейкоконцентрате (ЛК) в зависимости от режима мобилизации: Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЦФ – циклофосфамид; ХТ – химиотерапия

**Fig. 2.**  $CD34^+CD143^+$  cells in the first leukocyte concentrate (LC) depending on the mobilization type: G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; CP – cyclophosphamide; CT – chemotherapy

ента ( $R^2 = 0,43$ ;  $p = 0,0011$ ), режим мобилизации ( $R^2 = 0,48$ ;  $p = 0,027$ ) и число курсов ХТ ( $R^2 = 0,54$ ;  $p = 0,021$ ).

Результаты попарного однофакторного анализа показали статистически значимые различия в количестве  $CD34^+CD143^+$ -клеток в 1-м ЛК в зависимости от схемы мобилизации. При использовании Г-КСФ в монорежиме количество  $CD34^+CD143^+$ -клеток в 1-м ЛК было значимо меньше, чем при использовании режимов с ХТ и Г-КСФ ( $p = 0,03$ ). Однако важно отметить, что большинство (9 из 16) пациентов группы Г-КСФ в монорежиме имели почечную недостаточность, что может свидетельствовать о ложной корреляции, вызванной другой связью (рис. 2).

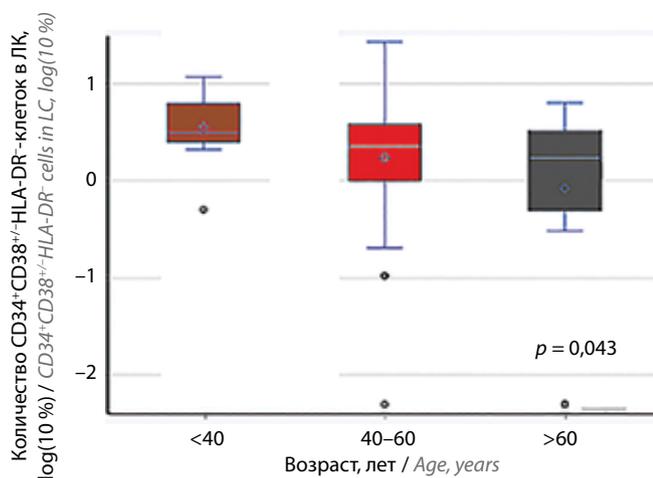
При парном анализе связь количества  $CD34^+CD143^+$ -клеток в 1-м ЛК с диагнозом и числом курсов ХТ не подтвердилась ( $p = 0,28$  и  $p = 0,15$  соответственно).

#### Факторы, ассоциированные количеством $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ (длительно репопулирующих) клеток в первом лейкоконцентрате

При многофакторном ковариационном анализе выделены следующие факторы, ассоциированные с количеством  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в 1-м ЛК: диагноз ( $R^2 = 0,35$ ;  $p = 0,008$ ), количество  $CD34^+CD143^+$ -клеток в ПК до мобилизации ( $R^2 = 0,08$ ;  $p = 0,01$ ), наличие  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в ПК до мобилизации ( $R^2 = 0,26$ ;  $p = 0,001$ ), наличие  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в ПК до мобилизации ( $R^2 = 0,14$ ;  $p = 0,02$ ). Однако при попарном анализе ни один из этих факторов не показал статистически значимых различий.

#### Факторы, ассоциированные с количеством $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток (ранних стволовых кроветворных клеток) в первом лейкоконцентрате

В предварительном многофакторном ковариационном анализе установлено, что количество



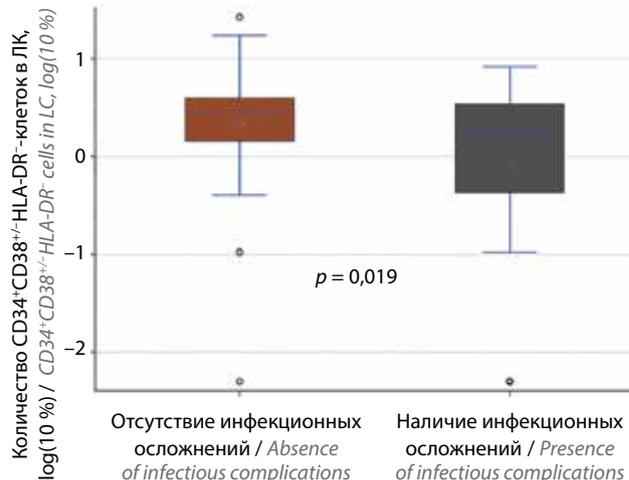
**Рис. 3.** Количество  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м лейкоконцентрате (ЛК) в зависимости от возраста пациентов  
**Fig. 3.**  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$  cells in the first leukocyte concentrate (LC) depending on the patient age

$CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м ЛК зависело от возраста ( $R^2 = 0,15$ ;  $p = 0,03$ ) и инфекционных осложнений в период мобилизации СКК ( $R^2 = 0,07$ ;  $p = 0,02$ ).

При анализе попарной связи отобранных признаков и  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м ЛК оба фактора оказались статистически значимыми. У пациентов  $>60$  лет количество  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м ЛК было меньше, чем у пациентов  $<60$  лет ( $p = 0,043$ ). Медиана значений у пациентов  $<40$  лет составила 0,48 %, у пациентов 40–60 лет – 0,36 %, у пациентов  $>60$  лет – 0,23 % (рис. 3). При наличии инфекционных осложнений на этапе мобилизации СКК количество  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м ЛК было меньше, чем у пациентов без инфекционных осложнений ( $p = 0,019$ ; медиана 0,38 % против 0,52 % соответственно) (рис. 4).

### Обсуждение

Прогноз эффективности сбора  $CD34^+$ -клеток остается актуальным в связи с отсутствием адекватного восстановления кроветворения у ряда пациентов после ауто-ТГСК. В ряде случаев трансплантация достаточного количества  $CD34^+$ -клеток ( $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела пациента) не приводит к полноценному трехростковому восстановлению кроветворения [6]. После восстановления гемопоэза могут отмечаться повторные отсроченные цитопении, приводящие к серьезным инфекционным осложнениям. У ряда пациентов наблюдается быстрое восстановление лейкоцитов ПК в ранний период после трансплантации, которое в последующем сменяется падением и повторной медленной реконституцией. Пролонгированная тромбоцитопения встречается у 37 % пациентов после ТГСК и связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском кровотечения [19]. Мы предположили, что это может быть связано с клеточным составом трансплантата, и определенные субпопуляции  $CD34^+$ -клеток



**Рис. 4.** Количество  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$ -клеток в 1-м лейкоконцентрате (ЛК) в зависимости от наличия инфекционных осложнений на этапе мобилизации  
**Fig. 4.**  $CD34^+CD38^{+/-}HLA-DR^-$  cells in the first leukocyte concentrate (LC) depending on the presence of infectious complications during mobilization

могут выступать предикторами неэффективного восстановления кроветворения после трансплантации.

Хотя данные исследования N. H. Collins и соавт. не показали связи между минорными субпопуляциями  $CD34^+$  в ЛК и реконституцией гемопоэза после трансплантации [20], мы сосредоточили внимание на биологически значимых группах клеток, не рассмотренных ранее в отечественных и зарубежных исследованиях. В предыдущей работе мы охарактеризовали количество различных субпопуляций  $CD34^+$  в ПК на разных этапах мобилизации и в 1-м ЛК [15]. В данной статье мы сумели выделить факторы, которые ассоциированы с количеством этих популяций в 1-м ЛК.

Существует ряд факторов, влияющих на мобилизацию клеток и субпопуляционный состав СКК при ауто-ТГСК у пациентов со злокачественными новообразованиями кроветворной системы. Принципиально эти факторы можно разделить на 2 группы: связанные с предшествующим лечением (многочисленные курсы ХТ, предшествовавшие трансплантации, ответ на терапию до ауто-ТГСК, режим мобилизации, наличие инфекционных осложнений на этапе мобилизации) и связанные с пациентом и особенностями заболевания (возраст, диагноз, поражение костного мозга опухолью). Мы также дополнительно оценили, будет ли влиять субпопуляционный состав компартмента  $CD34^+$  в ПК на количество субпопуляций  $CD34^+$  с разным иммунофенотипическим профилем в 1-м ЛК.

В нашем исследовании наличие  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клеток в ПК было положительно связано с количеством  $CD34^+$ -клеток в трансплантате. Доказано, что  $CD34^+CD38^-HLA-DR^{+/-}$ -клетки имеют наибольший потенциал пролиферации [11]. Вероятно, они будут обеспечивать полноценную реконституцию пула  $CD34^+$ -клеток в трансплантате.

В настоящее время продолжается изучение связи АПФ (антиген CD143) с пролиферативной активностью клеток костного мозга. АПФ обнаруживается на поверхности клеток-предшественниц эмбрионального и постэмбрионального кроветворения [21]. В прошлой работе мы установили, что количество CD143<sup>+</sup>-клеток увеличивается в ПК после мобилизации, что указывает на участие АПФ в пролиферации СКК [15].

Показано, что комбинированное воздействие ХТ и Г-КСФ вызывает более эффективную мобилизацию СКК [22, 23]. Еще одно возможное преимущество такого подхода – улучшение качественного состава трансплантата за счет предполагаемого уменьшения опухолевой массы или эрадикации опухолевого клона с помощью химиопрепаратов, используемых в протоколе мобилизации. Мы выявили взаимосвязь между количеством CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК и режимом мобилизации. При использовании Г-КСФ в монорежиме количество CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток было меньше, чем при использовании Г-КСФ + ХТ, но, по данным F. De Voeg и соавт., меньший выход СКК дает режим Г-КСФ + ХТ, что противоречит нашим результатам. Вероятнее всего, различия в полученных результатах обусловлены различиями в составе групп пациентов: в исследование F. De Voeg и соавт. включены пациенты, страдающие раком молочной железы

(группа Г-КСФ + циклофосфамид) и множественной миеломой (группа Г-КСФ + ХТ) [24].

### Заключение

Таким образом, показано, что количество CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК связано с количеством в ПК CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>-клеток, т.е. клеток ранней стадии дифференцировки с высоким потенциалом к репопуляции. При этом факторов, ассоциированных с количеством CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+/-</sup>-клеток (СКК с высокой репопулирующей способностью) в 1-м ЛК, не обнаружено. Количество в 1-м ЛК CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+/-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>-клеток (ранних СКК) ассоциировано с возрастом пациента и наличием инфекционных осложнений в момент начала мобилизации, что, возможно, связано со сниженной способностью костного мозга образовывать СКК с увеличением возраста или при наличии инфекции.

Учитывая связь АПФ с пролиферативной активностью костного мозга, мы исследовали зависимость между субпопуляцией клеток CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup> и количеством СКК. Регрессивная модель анализа данных показала пограничное значение связи количества CD34<sup>+</sup>CD143<sup>+</sup>-клеток в ПК до мобилизации и CD34<sup>+</sup>-клеток в 1-м ЛК ( $p = 0,05$ ). Вероятно, необходимо продолжить исследование для проверки указанного феномена.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 912.  
Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasiev B.V. Transplantation of hematopoietic stem cells in hemoblastoses. Clinical oncohematology. Ed.: M.A. Volkova. Moscow: Meditsina, 2007. P. 912. (In Russ.).
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. Онкогематология 2006;(1-2):70–85. DOI: 10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-70-85  
Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S. Role of hemopoietic stem cell transplantation in therapy of adult patients with acute leukemias. Onkogematologiya = Oncohematology 2006;(1-2):70–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-70-85
3. Feugier P., Bensoussan D., Girard F. et al. Hematologic recovery after autologous PBPC transplantation: importance of the number of postthaw CD34<sup>+</sup> cells. Transfusion 2003;43(7):878–84. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2003.00446.x
4. Mavroudis D., Read E., Cottler-Fox M. et al. CD34<sup>+</sup> cell dose predicts survival, posttransplant morbidity, and rate of hematologic recovery after allogeneic marrow transplants for hematologic malignancies. Blood 1996;88(8):3223–9.
5. Sorasio R., Bonferroni M., Grasso M. et al. Peripheral blood CD34<sup>+</sup> percentage at hematological recovery after chemotherapy is a good early predictor of harvest: a single-center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(5):717–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.002
6. Giralt S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(3):295–308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013
7. Андреева Л.Ю., Тупицын Н.Н. Субпопуляции периферических стволовых гемопоэтических клеток (ПСГК). Проточно-цитофлуориметрическая идентификация ПСГК на основании светорассеяния и экспрессии CD34, CD45, AC133. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2002;1(1):60–5.  
Andreeva L.Yu., Tupitsyn N.N. Subpopulations of peripheral hematopoietic stem cells (PHSC). Identification of PHSC based on light scattering, expression of CD34, CD45, AC133 by flow cytometry. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2002;1(1):60–5. (In Russ.).
8. Sakabe H., Ohmizono Y., Tanimukai S. et al. Functional differences between subpopulations of mobilized peripheral blood-derived CD34<sup>+</sup> cells expressing different levels of HLA-DR, CD33, CD38 and c-kit antigens. Stem Cells 1997;15(1):73–81. DOI: 10.1002/stem.150073
9. Wisniewski D., Affer M., Willshire J., Clarkson B. Further phenotypic characterization of the primitive lineage–CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD90<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> hematopoietic stem cell/progenitor cell sub-population isolated from cord blood, mobilized peripheral

- blood and patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood Cancer J* 2011;1(9):e36. DOI: 10.1038/bcj.2011.35
10. Terstappen L.W., Huang S., Safford M. et al. Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> progenitor cells. *Blood* 1991;77(6):1218–27.
  11. Rusten L.S., Jacobsen S.E., Kaalhus O. et al. Functional differences between CD38<sup>-</sup> and DR<sup>-</sup> subfractions of CD34<sup>+</sup> bone marrow cells. *Blood* 1994;84(5):1473–81. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1473.1473
  12. Haznedaroglu I.C., Tuncer S., Gursoy M. A local renin-angiotensin system in the bone marrow. *Medical Hypotheses* 1996;46(6):507–10. DOI: 10.1016/S0306-9877(96)90122-X
  13. Чеснокова Н.Б., Никольская И.И., Мухаметова Л.И. и др. Компоненты фибринолитической и ренин-ангиотензиновой систем в тканевых структурах и жидких средах глаза кроликов в норме и после ожога роговицы. *Российский офтальмологический журнал* 2008;1(2):46–50. Chesnokova N.B., Nikolskaya I.I., Mukhametova L.I. et al. Components of the fibrinolytic and renin-angiotensin systems in tissue structures and liquid environments of the rabbit eye under normal conditions and after corneal burns. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal* 2008;1(2):46–50. (In Russ.).
  14. Abali H., Haznedaroglu I.C., Goker H. et al. Circulating and local bone marrow renin-angiotensin system in leukemic hematopoiesis: preliminary evidences. *Hematology* 2002;7(2):75–82. DOI: 10.1080/10245330290022160
  15. Канаева М.Л., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. и др. Особенности субпопуляционного состава мобилизованных стволовых кроветворных клеток у больных с опухолями кроветворной системы и доноров: экспрессия антигенов CD38, HLA-DR и CD143. *Онкогематология* 2019;14(2):48–58. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-48-58 Kanaeva M.L., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. et al. Subpopulations of mobilized hematopoietic stem cells in patients with hematological malignancies and donors: expression of CD38, HLA-DR and CD143. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):48–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-48-58
  16. Barnett D., Janossy G., Lubenko A. et al. Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34<sup>+</sup> haematopoietic stem cells. Prepared by the CD34<sup>+</sup> haematopoietic stem cell working party. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *Clin Lab Haematol* 1999;21(5):301–8. DOI: 10.1046/j.1365-2257.1999.00253.x
  17. Sutherland D.R., Anderson L., Keeney M. et al. The ISHAGE guidelines for CD34<sup>+</sup> cell determination by flow cytometry. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother* 1996;5(3):213–26. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.213
  18. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1031–1040. Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1031–1040. (In Russ.).
  19. Yamazaki R., Kuwana M., Mori T. et al. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(5):377–84. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705444
  20. Collins N.H., Gee A.P., Duret A.G. et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(2):253–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.10.004
  21. Zambidis E.T., Park T.S., Yu W. et al. Expression of angiotensin-converting enzyme (CD143) identifies and regulates primitive hemangioblasts derived from human pluripotent stem cells. *Blood* 2008;112(9):3601–14. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144766
  22. Ameen R.M., Alshemmari S.H., Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(2):106–10. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.012
  23. Meldgaard Knudsen L., Jensen L., Gaardsdal E. et al. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(7):717–22. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702609
  24. De Boer F., Dräger A.M., Van Haperen M.J. et al. The phenotypic profile of CD34-positive peripheral blood stem cells in different mobilization regimens. *Br J Haematol* 2000;111(4):1138–44. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02438.x

#### Вклад авторов

И.В. Гальцева, Л.П. Менделеева, К.А. Никифорова, Л.А. Кузьмина, Я.К. Мангасарова, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

М.Л. Канаева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ данных, написание текста статьи;

С.М. Куликов: статистическая обработка данных.

#### Authors' contributions

I.V. Galtseva, L.P. Mendeleeva, K.A. Nikiforova, L.A. Kuzmina, Ya.K. Mangasarova, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova, E.N. Parovichnikova: research design development, data analysis, article writing;

M.L. Kanaeva, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov: research design development, obtaining data for analysis, data analysis, article writing;

S.M. Kulikov: statistical analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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

М.Л. Канаева / M.L. Kanaeva: <https://orcid.org/0000-0001-6840-6152>

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>  
Т.В. Гапонова / T.V. Gaponova: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>  
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-150-163>

# Результаты определения соматических мутаций в различных генах у больных хроническим миелолойкозом

Е.А. Кузьмина<sup>1</sup>, Е.Ю. Челышева<sup>1</sup>, Б.В. Бидерман<sup>1</sup>, О.А. Шухов<sup>1</sup>, Е.А. Степанова<sup>1</sup>, Э.П. Гаджиева<sup>2</sup>,  
А.Н. Петрова<sup>1</sup>, И.С. Немченко<sup>1</sup>, А.В. Быкова<sup>1</sup>, М.А. Гурьянова<sup>1</sup>, А.В. Кохно<sup>1</sup>, А.Г. Туркина<sup>1</sup>, А.Б. Судариков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Елена Андреевна Кузьмина [1110ekuzmina@gmail.com](mailto:1110ekuzmina@gmail.com)

**Введение.** Соматические мутации в различных генах у больных хроническим миелолойкозом (ХМЛ) рассматриваются как возможные факторы неудачи терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), поэтому изучение их особенностей представляет интерес.

**Цель исследования** – оценить молекулярно-генетический профиль клеток крови у больных ХМЛ, используя метод высокопроизводительного секвенирования.

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование проводилось в 2 группах пациентов: группа 1 с неудачей терапии ИТК ( $n = 29$ ) и группа 2 с оптимальным ответом на лечение ИТК ( $n = 29$ ). Таргетная панель для высокопроизводительного секвенирования включала 19 генов: *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*, *ABL1*. Для оценки динамики клонов исследовали дополнительные биообразцы в ретроспективной точке, в наиболее приближенное к этапу первичной диагностики ХМЛ время.

**Результаты.** В группе 1 у 19/29 (66 %) пациентов выявлены мутации в 8 генах (включая *ABL1*). Исключая *ABL1*, мутации обнаружены у 15 (52 %) пациентов. У 9 (31 %) пациентов выявлялось >1 мутации (от 2 до 4). Частота встречаемости мутаций в генах в группе 1: *ABL1* – у 11 (38 %) пациентов, *ASXL1* – у 9 (31 %), *DNMT3A* – у 3 (10 %), *RUNX1*, *CEBPA* – по 2 (7 %) пациента, *WT1*, *NPM1*, *TET2* – по 1 (3,5 %) пациенту. У 7 (24 %) пациентов встречалось сочетание мутаций в гене *ABL1* и в другом гене; наиболее частое сочетание мутаций в генах: *ABL1* + *ASXL1* – у 4 (14 %) пациентов. Динамика мутантных клонов в группе 1 оценена у 21/29 (72 %) пациентов. У 10/21 (48 %) больных соматические мутации в генах появлялись на фоне лечения ХМЛ, у 14/21 (67 %) ранее выявленные мутации сохранялись, у 1 (5 %) отмечено исчезновение мутации. В группе 2 соматические мутации выявлены у 2/29 (7 %) пациентов: в генах *DNMT3A* (аллельная нагрузка клона (Variant Allele Frequency, VAF) 5 %) и *TP53* (VAF 9 %) на этапе диагностики ХМЛ эти мутации не выявлялись. У 1 пациента мутация в гене *ASXL1* (VAF 5 %) выявлена только в ретроспективной точке, на этапе диагностики, и не определялась в последующем, при оптимальном ответе на терапию.

**Заключение.** Наличие соматических мутаций ассоциировано с резистентным течением ХМЛ: соматические мутации в различных генах, помимо *ABL1*, чаще встречались у больных ХМЛ с неудачей терапии ИТК, чем у больных с оптимальным ответом: 52 % против 7 % ( $p \leq 0,05$ ). Наиболее часто выявлялись мутации в генах *ASXL1* (31 %) и *DNMT3A* (10 %). Частота сочетания мутаций *ABL1* и *ASXL1* составила 14 %. При наблюдении в динамике соматические мутации преимущественно персистировали или появлялись со временем у больных ХМЛ с резистентностью к терапии ИТК.

**Ключевые слова:** хронический миелолойкоз, соматическая мутация, резистентность, неудача терапии, высокопроизводительное секвенирование

**Для цитирования:** Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Бидерман Б.В. и др. Результаты определения соматических мутаций в различных генах у больных хроническим миелолойкозом. Онкогематология 2024;19(4):150–63.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-150-163>

## Results of various somatic mutations detection in patients with chronic myeloid leukemia

E.A. Kuzmina<sup>1</sup>, E. Yu. Chelysheva<sup>1</sup>, B. V. Biderman<sup>1</sup>, O. A. Shukhov<sup>1</sup>, E. A. Stepanova<sup>1</sup>, E. P. Gadzhieva<sup>2</sup>, A. N. Petrova<sup>1</sup>,  
I. S. Nemchenko<sup>1</sup>, A. V. Bykova<sup>1</sup>, M. A. Guryanova<sup>1</sup>, A. V. Kokhno<sup>1</sup>, A. G. Turkina<sup>1</sup>, A. B. Sudarikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Elena Andreevna Kuzmina 1110ekuzmina@gmail.com

**Background.** Somatic mutations in chronic myeloid leukemia (CML) patients are considered as possible factors for the failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, and the study of their characteristics is of interest.

**Aim.** To evaluate the genetic profile of blood cells in CML patients using next-generation sequencing.

**Materials and methods.** Retrospective study was conducted in two groups of patients: group 1 with TKI therapy failure ( $n = 29$ ) and group 2 with optimal response to TKI therapy ( $n = 29$ ). The target panel for next-generation sequencing included 19 genes: *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*, *ABL1*. In order to assess clonal evolution, additional samples were examined at a retrospective point in time closest to the primary CML diagnosis.

**Results.** In group 1, mutations in 8 genes (including *ABL1*) were identified in 19/29 (66 %) patients. Excluding *ABL1*, mutations were identified in 15 (52 %) patients. In 9 (31 %) patients, >1 mutation (2 to 4) was detected. Frequency of genes mutations in group 1: *ABL1* in 11 (38 %) patients, *ASXL1* in 9 (31 %) patients, *DNMT3A* in 3 (10 %) patients, *RUNX1*, *CEBPA* in 2 patients (7 %), *WT1*, *NPM1*, *TET2* in 1 patient (3.5 %). In 7 (24 %) patients there was a combination of mutations in *ABL1* gene and in another gene; the most frequent combination of mutations in genes: *ABL1* + *ASXL1* – in 4 patients (14 %). The dynamics of mutant clones in group 1 was evaluated in 21/29 (72 %) patients. In 10/21 (48 %) patients somatic mutations in genes appeared during CML treatment, in 14/21 (67 %) patients previously detected mutations persisted, in 1 (5 %) the mutation disappeared. In group 2, somatic mutations were detected in 2/29 (7 %) patients: in *DNMT3A* (Variant Allele Frequency (VAF) 5 %) and *TP53* (VAF 9 %) genes – these mutations were not detected at the diagnosis of CML. In one patient *ASXL1* mutation (VAF 5 %) was detected only at diagnosis, and was not detected subsequently with optimal response to therapy.

**Conclusion.** The presence of somatic gene mutations is associated with a resistant CML course: somatic mutations in genes other than *ABL1* were more common in CML patients with TKI therapy failure than in those with optimal response: 52 % vs. 7 % ( $p \leq 0.05$ ). Mutations in *ASXL1* (31 %) and *DNMT3A* (10 %) were the most frequently detected. The frequency of *ABL1* and *ASXL1* mutations combination amounted to 14 %. During follow-up, somatic mutations predominantly persisted or appeared over time in CML patients with TKI therapy resistance.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, somatic mutation, resistance, therapy failure, next-generation sequencing

**For citation:** Kuzmina E.A., Chelysheva E.Yu., Biderman B.V. et al. Results of various somatic mutations detection in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):150–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-150-163>

## Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) развивается в результате появления филадельфийской (Ph) хромосомы и слитного гена *BCR::ABL1*. Образующийся при этом онкопротеин обладает аномальной тирозинкиназной активностью, которая приводит к гиперплазии миелоидной ткани в относительно благоприятной хронической фазе (ХФ) заболевания. Дополнительные генетические аномалии могут приводить к трансформации в острую фазу – бластный криз (БК), который неизбежно наступает при отсутствии лечения [1, 2]. Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) позволяет достичь оптимального ответа у большинства пациентов и предотвратить неблагоприятный исход. Однако у 10–20 % пациентов возникает устойчивость к терапии ИТК, что стимулирует поиск новых терапевтических опций и изучение возможных причин неудачи терапии [3–6]. Наиболее известной причиной устойчивости к терапии ИТК является появление точечных мутаций в гене *BCR::ABL1*, которые выявляются при резистентности у 30 % больных с ХФ и 60 % больных в фазе акселерации (ФА) или БК [7, 8]. Чувствительность мутантной тирозинкиназы к разным препаратам определяет выбор конкретного ИТК [9, 10]. Кроме того, дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) являются маркером неблагоприятного прогноза [11, 12].

Мониторинг молекулярных и цитогенетических маркеров позволяет своевременно констатировать неудачу терапии и выбрать оптимальную тактику лечения.

Использование метода высокопроизводительного секвенирования (ВПС) позволило обнаружить гетерогенность молекулярно-генетического профиля клеток крови у больных ХМЛ. Отмечено, что у них выявляются мутации тех же генов, которые встречаются при других миелоидных/лимфоидных новообразованиях [13]. Некоторые из мутаций также характерны для клонального кроветворения неясного потенциала [14]. По данным метаанализа разных исследований, соматические мутации генов определялись приблизительно у 15–25 % пациентов с ХМЛ на этапе первичной диагностики, что в некоторых случаях было ассоциировано с развитием неудачи терапии ИТК [15]. Наиболее часто при диагностике ХМЛ в ХФ встречались мутации в гене *ASXL1* с частотой примерно 9 %, также относительно часто обнаруживались делеции экзонов *IKZF1*, мутации в генах *RUNX1*, *SETD1B*, *DNMT3A*, *TET2* [13]. Некоторые авторы продемонстрировали, что у больных с наличием соматических мутаций в генах (в частности, *ASXL1*) статистически значимо чаще отмечалась неудача терапии иматинибом, в то же время терапия ИТК 2-го поколения в 1-й линии оказывалась эффективной [16].

Показано, что намного чаще соматические мутации встречаются у больных ХМЛ в продвинутых фазах заболевания, чем в ХФ [13, 17]. Так, у 95 % больных ХМЛ в БК при анализе экзона и транскриптома клеток крови выявлены те или иные генетические аномалии [18]. Наиболее часто у больных в ФА и БК встречались мутации в генах *RUNX1* (18 %), *ASXL1* (15 %), *IKZF1* (делеции экзонов; 16 %), *BCORL1* (8,6 %), *GATA2* (8,4 %) [13]. При этом в некоторых работах частота встречаемости соматических мутаций в других генах была сопоставима или выше частоты встречаемости мутаций киназного домена *BCR::ABL1*. Продемонстрированы различия в спектре выявляемых соматических мутаций генов у больных с разными фенотипами БК. Например, у больных с миелоидным БК чаще выявлялись мутации *ASXL1*, *WT1* и *GATA2*, а у пациентов с лимфоидным БК — делеции экзонов *IKZF1* [18–21].

Динамику клонов с соматическими мутациями у больных ХМЛ на фоне лечения ИТК изучали лишь в немногих работах. При этом было отмечено, что со временем спектр мутаций и аллельная нагрузка мутантных клонов могут претерпевать значительные изменения. При элиминации опухолевого клона на фоне терапии соматические мутации в генах могли также исчезать, в других случаях они персистировали и аллельная нагрузка клона (Variant Allele Frequency, VAF) становилась выше. На основании этих данных высказаны предположения о возможном нахождении дополнительных мутаций в Ph-положительном или Ph-отрицательном клоне [22, 23]. Также было отмечено, что клональная эволюция происходит при неудаче терапии ИТК и персистировании опухолевого клона [19]. В некоторых работах описано, что появление новых соматических мутаций — делеций экзонов *IKZF1*, мутаций в генах *RUNX1*, *ASXL1*, *BCORL1*, *IDH1* и др. — ассоциировалось с прогрессированием заболевания в БК [18].

Предполагается, что при сочетании мутаций *BCR::ABL1* с соматическими мутациями в других генах чувствительность опухолевых клеток к действию препаратов ИТК может изменяться [15, 24]. Кроме этого, по накопленным на настоящий момент в литературе данным представляется вероятным, что число выявленных мутаций может быть связано с устойчивостью к терапии: чем больше мутаций у больного, тем выше риск неудачи терапии. Более подробное изучение роли соматических мутаций в различных генах могло бы улучшить понимание биологических аспектов резистентности и факторов риска неудачи терапии у больных ХМЛ.

**Цель исследования** — оценить связь наличия соматических мутаций в генах *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*, *ABL1* с неудачей терапии ИТК у больных ХМЛ.

Задачи исследования:

1) определить спектр мутаций в генах и сравнить частоту их встречаемости в группах больных ХМЛ

с неудачей терапии ИТК и больных ХМЛ с оптимальным ответом, используя метод ВПС;

2) оценить изменение мутационного статуса в динамике у больных ХМЛ.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования и критерии включения больных в группы

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследование по типу «случай — контроль» были включены 2 группы больных.

Группа 1 («случай», неудача терапии;  $n = 29$ ) представлена больными ХМЛ в ХФ с неудачей терапии  $\geq 2$  ИТК согласно критериям ELN 2013 (кроме критериев непереносимости препаратов) и больными с прогрессированием в ФА/БК на любой линии терапии.

Группа 2 («контроль», оптимальный ответ;  $n = 29$ ) — пациенты с ХМЛ в ХФ, у которых ранее достигнут и сохранялся более 1 года глубокий молекулярный ответ  $MO_{4,5}$  ( $BCR::ABL1 \leq 0,0032\%$ ), в том числе пациенты с попыткой отмены терапии.

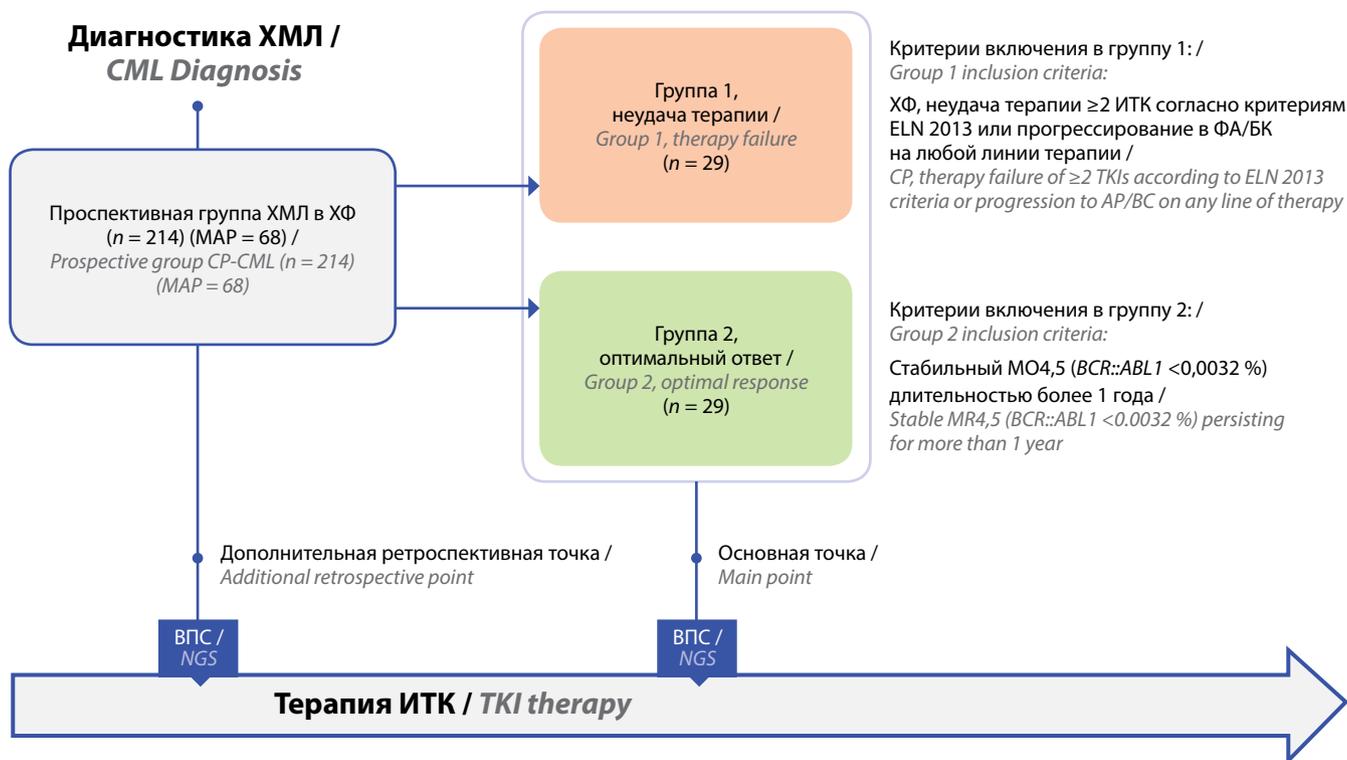
Отбор больных в группы проводился из когорты проспективно наблюдаемых в НМИЦ гематологии пациентов ( $n = 214$ ): 146 пациентов наблюдались от момента установления диагноза ХМЛ ХФ и получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями с 2013 по 2023 г.; в группу 1 также включались пациенты из числа 68 участников программы управляемого доступа по обеспечению препаратом асцимином MAP (Managed Access Program) [25, 26].

Для оценки спектра и частоты встречаемости мутаций в основной точке анализа использовали последний доступный биообразец из биобанка на момент соответствия пациентов критериям включения в группы. В основной точке исследования ВПС выполнили всем больным групп 1 и 2. Для оценки динамики клонов части больных проводили ВПС в дополнительной ретроспективной точке, для которой брали биообразец, полученный на этапе первичной диагностики, или, при отсутствии диагностического образца, в наиболее приближенное к диагностике время, но на временном расстоянии не менее 1 года от основной точки. Образцы в ретроспективной точке были доступны для 21 из 29 больных группы 1 и для 14 из 29 больных группы 2.

### Группы пациентов

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В группу 2, «контроль», пациенты подбирались по методу подбора пар к «случаям» по параметрам пола, возраста и длительности лечения до анализа. Группы пациентов различались по ключевым характеристикам ответа на терапию на момент проведения молекулярно-генетического исследования в основной точке.

Больные группы 1 имели различные признаки резистентности. В ФА/БК находились 11 (38 %) больных.



**Рис. 1.** Дизайн исследования. ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ХФ – хроническая фаза; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз; МО4,5 – молекулярный ответ 4,5; ВПС – высокопроизводительное секвенирование; MAP – Managed Access Program; ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

**Fig. 1.** Study design. CML – chronic myeloid leukemia; CP – chronic phase; AP – acceleration phase; BC – blast crisis; MR4,5 – molecular response 4,5; NGS – next generation sequencing; MAP – Managed Access Program; TKI – tyrosine kinase inhibitors

**Таблица 1.** Демографические и клиничко-лабораторные характеристики больных групп 1 и 2

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients from group 1 and group 2

Показатель Parameter	Группа 1, неудача терапии (n = 29) Group 1, therapy failure (n = 29)	Группа 2, оптимальный ответ (n = 29) Group 2, optimal response (n = 29)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	14 (48) 15 (52)	14 (48) 15 (52)	>0,05
Возраст на момент установления диагноза ХМЛ, Ме (мин–макс), лет Age at CML diagnosis, Me (min–max), years	46 (26–79)	47 (25–76)	>0,05
Длительность ХМЛ до анализа в основной точке, Ме (мин–макс), лет CML duration at the main point, Me (min–max), years	4,7 (0,6–22,3)	4,7 (1,1–9,6)	>0,05
Риск по ELTS, n (%): ELTS risk group, n (%): низкий low промежуточный intermediate высокий high нет данных no data	11 (38) 11 (38) 3 (10) 4 (14)	27 (93) 2 (7) 0 0	<0,001

Окончание табл. 1  
 End of table 1

Показатель Parameter	Группа 1, неудача терапии (n = 29) Group 1, therapy failure (n = 29)	Группа 2, оптимальный ответ (n = 29) Group 2, optimal response (n = 29)	p
Фаза на момент анализа в основной точке, n (%): CML phase at the time of main point analysis, n (%):			
хроническая фаза chronic phase	18 (62)	29 (100)	0,002
фаза акселерации accelerated phase	6 (21)	0	
бластный криз blast crisis	5 (17)	0	
Наилучший молекулярный ответ на предыдущих линиях терапии, n (%): Best molecular response on previous therapy line, n (%):			
BCR::ABL1 <1 %	13 (45)	29 (100)	
BCR::ABL1 ≥1 – <10 %	4 (14)	0	
BCR::ABL1 ≥10 %	12 (41)	0	
Уровень BCR::ABL1 на момент анализа в основной точке, n (%): BCR::ABL1 level at the time of main point analysis, n (%):			<0,001
BCR::ABL1 ≥10 %	22 (76)	0	
BCR::ABL1 ≥1 – <10 %	4 (14)	0	
BCR::ABL1 ≥0,1 – <1 %	3 (10)	1 (3,5)	
BCR::ABL1 ≥0,0032 – <0,1 %	0	3 (10)	
BCR::ABL1 <0,0032 %	0	25 (86)	
Число предшествующих линий ИТК, n (%): Number of previous TKIs lines, n (%):			<0,001
1	3 (10)	24 (83)	
2	6 (21)	5 (17)	
3–7	20 (69)	0	
Мутации BCR::ABL1, n (%) BCR::ABL1 mutations, n (%)	8 (28)	0	0,003
ДХА в Ph+ клетках, n (%) ACA in Ph+ cells, n (%)	10 (35)	0	<0,001
Отсутствие ПГО на момент анализа в основной точке, n (%) No CHR at the time of main point analysis, n (%)	14 (48)	0	<0,001
Попытки стоп/деэскалации доз ИТК, n (%) Attempts to stop/de-escalate TKI doses, n (%)	0	23 (79)	<0,001
Наличие образцов у пациентов, n: Availability of patients samples, n:			–
основная точка main point	29	29	
ретроспективная точка retrospective point	21	14	
Группа для отбора больных, n: Patient selection group, n:			–
проспективная группа prospective group	16*	29	
MAP MAP	13	0	

\*7 пациентов из проспективной группы также участвовали в MAP.

**Примечание.** ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; Me – медиана; ELTS – EUTOS long-term survival; ИТК – ингибиторы тирозинкиназ; ДХА – дополнительные хромосомные aberrации; ПГО – полный гематологический ответ; MAP – Managed Access Program.

\*Seven patients from the prospective group also participated in the MAP.

**Note.** CML – chronic myeloid leukemia; Me – median; ELTS – EUTOS long-term survival; TKI – tyrosine kinase inhibitors; ACA – additional chromosomal abnormalities; CHR – complete hematologic response; MAP – Managed Access Program.

У 3 больных группы 1 развилась прогрессия до фазы БК на фоне 1-й линии ИТК. На момент анализа в основной точке мутации *BCR::ABL1* выявлялись у 8 (28 %) больных, ДХА — у 10 (35 %) пациентов; у 14 (48 %) больных отсутствовал полный гематологический ответ. У 3 больных группы 1 с уровнем *BCR::ABL1* <1 % неудача терапии констатирована на основании наличия резистентной к иматинибу и ИТК 2-го поколения мутации Т315I.

Пациенты группы 1 были значительно предлече — ны — 20 (69 %) больных получили от 3 до 7 линий ИТК к моменту проведения анализа в основной точке. Напротив, все пациенты группы 2 находились в ХФ ХМЛ, при этом 27 (93 %) из них относились к группе низкого риска по ELTS (EUTOS long-term survival) на момент установления диагноза. У 23 (79 %) больных проводилась попытка стоп-терапии или деэскалации дозы ИТК в связи с наличием стабильного глубокого молекулярного ответа. У 4 пациентов группы 2 биообразец для анализа в основной точке взят во время попытки отмены терапии, в связи с чем на момент выполнения анализа отмечалось повышение уровня *BCR::ABL1* >0,0032 %. Большинство (24 (83 %)) пациентов в группе 2 получили 1 линию терапии; у 5 больных перевод на 2-ю линию терапии был связан с непереносимостью препарата 1-й линии, без наличия признаков резистентности.

#### Лабораторные и статистические методы

Таргетная панель для ВПС подобрана на основании данных литературы о мутациях в генах, наиболее часто встречающихся у пациентов с миелоидными новообразованиями, и включала 19 генов: *ASXL1* (*ex12*), *DNMT3A* (*ex7-18*, *ex20-23*), *FLT3* (*ex13-16*), *IDH1* (*ex4*), *IDH2* (*ex4*), *NPM1* (*ex11*), *RUNX1* (*ex2-9*), *SF3B1* (*ex14-16*), *SRSF2* (*ex1-2*), *TET2* (*ex2-10*), *TP53* (*ex2-11*), *U2AF2* (*ex2,6*), *KIT* (*ex17*), *WT1* (*ex7-9*), *CEBPA* (*ex1*), *ZRSR2* (*ex1-11*), *JAK2* (*ex12, 14*), *GATA2* (*ex1-7*), *ABL1* (*ex4-9*).

Для проведения ВПС использовалась геномная ДНК, выделенная из замороженных клеток крови с помощью модифицированного метода солевой экстракции [27]. Пробоподготовку материала проводили с применением модулей Prep&Seq™ U-target (PARSEQLAB, Россия) в соответствии с протоколом производителя. ВПС проводили на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Среднее покрытие составляло 1000x. В качестве референсной применялась сборка генома GRCh38. При анализе учитывались однонуклеотидные замены, делеции, инсерции, дупликации в экзонах, приводящие к аминокислотным заменам, и мутации зоны сплайсинга, встречающиеся с частотой <1 % в популяции и имеющие VAF ≥5 %. При анализе не учитывались благоприятные генетические варианты по данным баз Franklin by Genoox, ClinVar, а также варианты неясного значения с VAF 47–52 %, которые расценивались как полиморфизмы.

Условно патогенные, патогенные и прочие варианты неясного значения были включены в анализ.

Валидация соматического происхождения генетических вариантов проводилась с учетом VAF. Больным, у которых во всех имеющихся образцах выявлена мутация с VAF, близкой к 50 % (40–55 %), для исключения или подтверждения ее герминального происхождения проводилось контрольное секвенирование методом Сэнгера гена в нелейкемических клетках (буккальный эпителий, образец крови в ремиссии). Контрольное секвенирование не проводилось в случае обнаружения мутаций *ABL1*, которые считались присутствующими в приобретенном химерном гене *BCR::ABL1*, а также при VAF мутации любого гена <40 % или ее отсутствию в парном образце при сохранной структуре хромосомы, на которой расположен ген, — вариант в этом случае считали соматическим.

При статистической обработке данных использованы методы описательной статистики, для сравнения бинарных данных применяли критерии Мак-Немара и  $\chi^2$ , для сравнения количественных данных — критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты

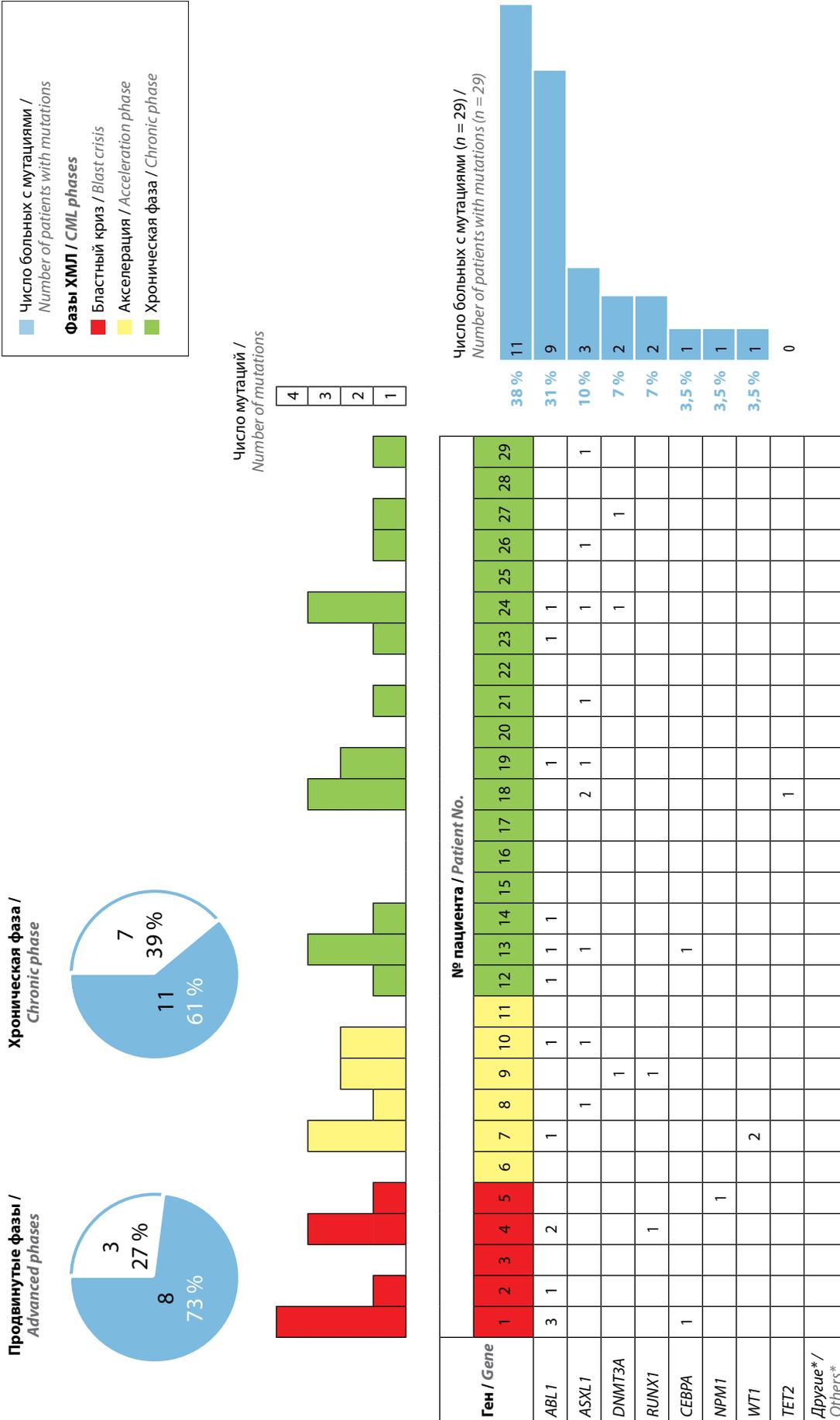
##### Соматические мутации в группе больных хроническим миелоидным лейкозом с неудачей терапии

В группе 1 в основной точке мутации в генах, включая *ABL1*, выявлены у 19 (66 %) из 29 пациентов. Соматические мутации в генах, отличных от *ABL1*, выявлены у 15 (52 %) из 29 больных. Частота встречаемости мутаций всех генов значимо не различалась в зависимости от фазы ХМЛ: в ХФ мутации выявлены у 11 (61 %) из 18 пациентов, в ФА/БК — у 8 (73 %) из 11 пациентов ( $p = 0,5$ ). Без учета *ABL1* мутации определялись у 8/18 (44 %) больных в ХФ, у 4/6 (67 %) — в ФА и у 3/5 (60 %) — в БК ( $p = 0,6$ ).

Всего в группе 1 в основной точке обнаружено 35 мутаций в 8 генах: мутации в гене *ABL1* определялись у 11 (38 %) пациентов, *ASXL1* — у 9 (31 %), *DNMT3A* — у 3 (10 %), *RUNX1*, *CEBPA* — по 2 (7 %) пациента, *WT1*, *NPM1*, *TET2* — по 1 (3,5 %) пациенту. Медиана VAF вариантов составила 27 (5–50) %.

У 9 (31 %) из 29 пациентов группы 1 в основной точке выявлялось более 1 соматической мутации (от 2 до 4), включая несколько мутаций в одном гене. У 3 (7 %) больных выявлено по 2 мутации, у 5 (10 %) — по 3 мутации, у 1 (3,5 %) пациента с БК обнаружено 4 мутации: 3 мутации в гене *ABL1* и 1 мутация в гене *CEBPA*. Наиболее часто встречалось сочетание мутаций в гене *ABL1* и в другом гене — у 7 (24 %) пациентов, а самой частой комбинацией мутаций генов были *ABL1* и *ASXL1* — у 4 (14 %) пациентов (рис. 2).

Проведено сравнение клинико-лабораторных характеристик пациентов с ХФ и ФА в группе 1 в зависимости от наличия мутаций в различных генах,



**Рис. 2.** Спектр и частота соматических мутаций в генах у больных хроническим миелоидным лейкозом в группе с неудачей терапии в основной точке исследования. \* Другие гены таргетной панели (мутации в них не обнаружены)  
**Fig. 2.** Spectrum and frequency of somatic mutations in chronic myeloid leukemia patients with therapy failure at the study main point. \* Other genes of the target panel (no mutations were detected in these genes)

**Таблица 2.** Сравнение клинико-лабораторных параметров у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе и фазе акселерации в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в различных генах, помимо *ABL1* (*n* = 24)

**Table 2.** Comparison of clinical and laboratory parameters in CML patients with chronic and acceleration phase depending on the presence or absence of mutations in various genes other than *ABL1* (*n* = 24)

Параметр Parameter	Мутации не- <i>ABL1</i> выявлены ( <i>n</i> = 12) Presence of non- <i>ABL1</i> mutations ( <i>n</i> = 12)	Мутации не- <i>ABL1</i> не выявлены ( <i>n</i> = 12) Absence of non- <i>ABL1</i> mutations ( <i>n</i> = 12)	<i>p</i>
Наилучший молекулярный ответ на предыдущих линиях терапии, <i>n</i> (%): Best molecular response on previous therapy lines, <i>n</i> (%): <i>BCR::ABL1</i> <10 % <i>BCR::ABL1</i> ≥10 %	4/13 (31) 8/11 (73)	9 (69) 3 (27)	0,041
Мутации <i>BCR::ABL1</i> , <i>n</i> (%): <i>BCR::ABL1</i> mutations, <i>n</i> (%): есть yes нет no	5/8 (62) 7/16 (44)	3 (38) 9 (56)	0,4
ДХА в Ph+ клетках, <i>n</i> (%): ACA in Ph+ cells. <i>n</i> (%): есть yes нет no	8/15 (53) 4/9 (44)	7 (47) 5 (56)	0,7
Длительность ХМЛ до анализа в основной точке, Ме (мин–макс), лет CML duration at the main point, Me (min–max), years	7,8 (1,2–22,3)	6,1 (1,2–15,3)	0,75
Число предшествующих линий ИТК, <i>n</i> (%): Number of previous TKIs lines, <i>n</i> (%): ≤4 >4	7/17 (41) 5/7 (71)	10 (59) 2 (29)	0,2
Уровень <i>BCR::ABL1</i> на момент анализа в основной точке, Ме (мин–макс), % <i>BCR::ABL1</i> level at the time of main point analysis, Me (min–max), %	44 (13–150)	12 (0,6–66)	0,01

**Примечание.** ДХА – дополнительные хромосомные aberrации; Ме – медиана; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ИТК – ингибиторы тирозинкиназ.

**Note.** ACA – additional chromosomal abnormalities; Me – median; CML – chronic myeloid leukemia; TKI – tyrosine kinase inhibitors.

помимо *ABL1*. Подгруппы больных с мутациями и без них значимо различались по уровню *BCR::ABL1* на момент анализа и наилучшему уровню *BCR::ABL1* в анамнезе. Статистически значимо чаще соматические мутации выявлялись у больных с наилучшим уровнем *BCR::ABL1* в анамнезе ≥10 % (*p* = 0,041) и у больных с более высоким уровнем *BCR::ABL1* на момент анализа в основной точке (*p* = 0,01) (табл. 2).

#### Динамика мутантных клонов в группе больных хроническим миелоидным лейкозом с неудачей терапии

Биообразцы в дополнительной ретроспективной точке были доступны для 21 больного группы 1. Мутации выявлены у 10 (48 %) из 21 больного. Всего в ретроспективной точке выявлено 15 мутаций в 4 генах: *ASXL1* – у 7 (33 %), *DNMT3A* – у 4 (19 %), *ABL1* – у 2 (10 %), *TET2* – у 1 (5 %) пациента.

При сопоставлении мутационного профиля парных биообразцов в динамике отмечено несколько видов эволюции мутантных клонов:

- появление 19 мутаций у 10 больных с резистентным течением ХМЛ – мутации определялись в основной точке и отсутствовали в ретроспективной;
- персистенция 14 мутаций у 10 больных – мутации определялись в обеих точках;
- исчезновение 1 мутации *DNMT3A* у 1 больного – мутация выявлена только в ретроспективной точке (рис. 3).

#### Соматические мутации в группе больных с оптимальным ответом на терапию

В группе 2 в основной точке у 2 (7 %) из 29 пациентов обнаружены мутации в генах *DNMT3A* с VAF 5 % и *TP53* с VAF 9 %. В ретроспективной диагностической

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene													
	ABL1		ASXL1		RUNX1		DNMT3A		CEBPA		WT1		TET2	
	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP	PT / RP	OT / MP
1		M244V, F359V, Q252H								1				
2		F486S												
4		Q252H, V379I				1								
7	T315I	T315I					1					2		
8			1	1										
9						1	1	1						
10		T315I	1	1										
13		T315I		1						1				
14		T315I												
19	T315I	T315I	1	1										
21			1	1										
23		T315I												
26			1	1										
27							1	1						
29				1										
18			2	2									1	1
24		F359V	1	1			1	1						

■ Число мутаций (вид мутаций *ABL1*) / Number of mutations (*ABL1* mutation type)

#### Фазы ХМЛ / CML phases

- Бластный криз / Blast crisis
- Акселерация / Acceleration phase
- Хроническая фаза / Chronic phase

Рис. 3. Динамика клонов у больных хроническим миелоидным лейкозом группы 1, имеющих парные образцы ( $n = 21$ ). *PT* – ретроспективная точка; *OT* – основная точка. Представлены данные 17 пациентов, имеющих мутации как минимум в одном из парных образцов  
Fig. 3. Clone dynamics in chronic myeloid leukemia patients from group 1, having paired samples ( $n = 21$ ). *RP* – retrospective point; *MP* – main point. Data from 17 patients with mutations in at least one of the paired samples are presented

точке у этих больных данные мутации не выявлены. У 1 (7 %) из 14 пациентов в ретроспективной точке (на этапе диагностики ХМЛ) обнаружена мутация в гене *ASXL1* с VAF 5 %, при этом в основной точке у пациента данная мутация не выявлялась. Таким образом, у 2 больных группы 2 мутации появились со временем на фоне оптимального ответа на терапию, у 1 больного мутация исчезла при достижении оптимального ответа.

#### Сравнение частоты встречаемости мутаций в 2 группах на момент анализа в основной точке и на этапе диагностики

При сравнении частоты встречаемости соматических мутаций в генах, исключая *ABL1*, в группах 1 и 2 получена статистически значимая разница: 52 % против 7 % ( $p = 0,002$ ; отношение шансов 7,5).

У 10 из 21 пациента группы 1 биообразец для дополнительной ретроспективной точки взят на этапе первичной диагностики ХМЛ. При этом у 4/10 (40 %) боль-

ных на этапе диагностики выявлены мутации в генах *ASXL1* и *DNMT3A* (VAF 8–47 %), которые обнаруживались также основной точке.

В ранее выполненном исследовании, целью которого был поиск возможных маркеров, ассоциированных с неудачей терапии ИТК, с помощью полноэкзомного секвенирования (ПЭС), проведенного на этапе установления диагноза ХМЛ [28], участвовали пациенты из нашего исследования (3 больных группы 1, 7 больных группы 2). Оказалось, что у 2 из 3 указанных больных в группе 1 на этапе диагностики методом ПЭС выявлялись мутации в генах *ASXL1* и *DNMT3A*. При этом ни у кого из 7 больных группы 2 мутации генов, включенных в нашу таргетную панель, методом ПЭС на момент диагностики ХМЛ не выявлялись. Суммируя наши данные и описанные ранее результаты ПЭС, мы обнаружили, что частота встречаемости соматических мутаций генов на этапе диагностики оказалась значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2: 46 % (6 из 13 больных) против 5 % (1 из 21 больного) ( $p = 0,004$ ) [28].

Таблица 3. Виды мутаций генов, выявленные при анализе групп 1 и 2 в обеих точках

Table 3. Types of gene mutations identified in patients from groups 1 and 2 at both points

Ген Gene	Миссенс Missense	Сдвиг рамки считывания Frameshift	Нонсенс Nonsense	Сайт сплайсинга Splice site
<i>ABL1</i>	✓			
<i>ASXL1</i>	✓	✓	✓	
<i>DNMT3A</i>	✓	✓		✓
<i>RUNX1</i>			✓	
<i>CEBPA</i>	✓			
<i>NPM1</i>		✓		
<i>WT1</i>		✓	✓	
<i>TET2</i>			✓	
<i>TP53</i>	✓			

Таблица 4. Аминокислотные замены, выявленные при анализе групп 1 и 2 в обеих точках

Table 4. Amino acid replacement identified in the analysis of groups 1 and 2 at both points

<i>ABL1</i>	<i>ASXL1</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>RUNX1</i>	<i>CEBPA</i>	<i>NPM1</i>	<i>WT1</i>	<i>TET2</i>	<i>TP53</i>
<b>T315I</b> (n = 6)	<b>G646Wfs*12</b> (n = 2)	K680Rfs*25	R201*	E316G	W288Cfs*12	C433*	R1216*	S371P
<b>Q252H</b> (n = 2)	<b>R693*</b> (n = 2)	S828Qfs*27	S362*	G104D		A387Hfs*67		
<b>F359V</b> (n = 2)	Q592*	Splice site						
M244V	I899L <sup>1</sup>	R326C						
G250E	S1275*	R729W						
F486S	E635Rfs*15							
V379I	E865*							
	V841*							
	L697Cfs*6							

<sup>1</sup>Герминальная мутация.

**Примечание.** Мутации генов, выделенные жирным шрифтом, выявлены более чем у 1 пациента.

<sup>1</sup>Germinal mutation.

Note. Gene mutations highlighted in bold were detected in more than one patient.

### Характеристики обнаруженных мутаций генов

Виды мутаций генов, которые встречались в данном исследовании и могли приводить к нарушению функционирования генов, приведены в табл. 3.

Виды аминокислотных замен, которые встречались у всех пациентов в исследовании, представлены в табл. 4. Большинство мутаций были соматическими, только у 1 пациента подтверждено герминальное происхождение мутации I899L в гене *ASXL1* при контрольном исследовании соскоба буккального эпителия (пациент № 14, см. рис. 2). Данная мутация ранее не описана в базах данных COSMIC и dbSNP. Среди больных с мутациями в гене *ABL1* у 6 пациентов выявлена мутация T315I, у 2 – мутация Q252H, у 2 – мутация F359V, по 1 больному имели мутации M244V, G250E, F486S, V379I.

### Обсуждение

Соматические мутации в опухолевых клетках рассматриваются как возможные факторы резистентности у больных ХМЛ [6, 14, 15, 19].

В нашем исследовании среди пациентов с неудачей терапии ИТК соматические мутации обнаружены в 8 из 19 генов, включенных в таргетную панель. Наиболее часто выявлялись мутации гена *ABL1*, в частности мутация T315I. Отчасти это обусловлено изначальной селекцией в исследование пациентов с клинически значимой резистентностью, так как клоны с мутацией T315I не чувствительны к воздействию ИТК 1-го и 2-го поколения, которые применяют в 1-й и 2-й линиях терапии ХМЛ. Эти серьезно предлеченные пациенты в настоящее время являются кандидатами для перевода на ИТК

нового поколения, включая аллостерический ИТК асциминиб, который эффективен по отношению к мутации T315I. В наше исследование включены 20 пациентов, участников программы MAP, мутационный статус которых в основной точке определяли перед переводом на терапию асциминибом.

Соматические мутации других генов, помимо *ABL1*, значимо чаще встречались у больных ХМЛ с неудачей терапии несколькими ИТК или с прогрессированием заболевания (52 %) по сравнению с группой больных ХМЛ с оптимальным ответом на терапию (7 %) ( $p = 0,002$ ), что свидетельствует об их возможной вовлеченности в развитие устойчивости к терапии.

При исследовании биообразцов, полученных на этапе диагностики ХМЛ, у некоторых пациентов группы неудачи терапии определялись мутации генов *ASXL1* и *DNMT3A*. С учетом данных анализа, проведенного методом ВПС (таргетная панель), и результатов предыдущего исследования с использованием метода ПЭС [28] частота выявления мутации в генах *ASXL1* и *DNMT3A* на момент установления диагноза ХМЛ у пациентов группы неудачи терапии была значимо выше и составила 46 % (6 из 13 больных) против 5 % (1 из 21) в группе оптимального ответа ( $p \leq 0,05$ ). Таким образом, уже на этапе диагностики ХМЛ могут определяться молекулярные маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития неудачи терапии ИТК и прогрессии.

Среди соматических мутаций, помимо *ABL1*, в группе больных с неудачей терапии наиболее часто определялись мутации в генах *ASXL1* (31 %), *DNMT3A* (10 %), что согласуется с данными других исследований, согласно которым мутации в гене *ASXL1* наиболее часто встречаются у больных ХМЛ [16, 18, 29–31]. Известно, что белок ASXL1 участвует в эпигенетической регуляции экспрессии генов, а мутации гена *ASXL1* могут приводить к развитию миелоидных неоплазий. Фермент DNMT3A участвует в метилировании ДНК *de novo*, а мутации гена *DNMT3A* приводят к снижению его активности и обнаруживаются у больных с миелоидными/лимфоидными новообразованиями. В то же время мутации обоих этих генов ассоциированы с клональным кроветворением неясного потенциала [32]. Следует отметить, что прогностическое значение наличия мутаций в гене *ASXL1* на этапе диагностики и на фоне лечения к настоящему времени окончательно не установлено. В некоторых работах наличие мутаций в гене *ASXL1* у больных на этапе первичной диагностики ХМЛ было ассоциировано со сниженной вероятностью достижения оптимального ответа на фоне терапии иматинибом [16, 28, 33]. В целях накопления данных о значении мутаций гена *ASXL1* у больных ХМЛ в обновленных лабораторных рекомендациях ELN 2023 рекомендуется включать этот ген в панели всех исследовательских протоколов [34].

По нашим данным, частота выявления соматических мутаций в небольшой группе больных в ФА/БК ( $n = 11$ ) составила 73 % (включая *ABL1*) и оказалась

схожей с данными различных исследований с участием больных в БК (77–79 %) [15, 17, 18]. При этом спектр соматических мутаций в продвинутых фазах ХМЛ несколько отличался: только у этой категории больных выявлены мутации в генах *WT1*, *NPM1*, *RUNX1*, что соответствует данным литературы, согласно которым мутации в этих генах характерны именно для больных в продвинутых фазах ХМЛ и для больных острым миелоидным лейкозом [17, 35, 36].

У 9 (31 %) из 29 больных с неудачей терапии выявлено несколько мутаций: наиболее часто мутации в гене *ABL1* сочетались с мутациями в других генах – у 7 (24 %) пациентов. Отмечена высокая частота сочетания мутаций в генах *ABL1* и *ASXL1* – у 4 (14 %) больных, что сопоставимо с данными других авторов (10 %) [33]. Всего мутации киназного домена *ABL1* обнаружены у 6 пациентов с ХФ и у 5 пациентов с ФА/БК. Полученные результаты совпадали с анамнестическими данными о мутационном статусе *BCR::ABL1* для больных, у которых он был известен на момент исследования. У 2 пациентов с ХМЛ в БК выявлены по 2 и 3 мутации *ABL1*, у обоих в сочетании с другой соматической мутацией (*CEBPA/RUNX1*), что могло быть ассоциировано с агрессивным течением заболевания. Мутации в других генах таргетной панели (*RUNX1*, *CEBPA*, *NPM1*, *WT1*, *TET2*) встречались у единичных больных в нашем исследовании.

В группе больных с оптимальным ответом на терапию мутации в любой точке выявлены всего у 3 пациентов, отличительной чертой была низкая VAF (5–9 %). Примечательно, что у всех этих больных были попытки отмены терапии ИТК, которые привели к молекулярному рецидиву заболевания и возврату к терапии. В мире продолжают изучать молекулярно-генетические маркеры, которые могут быть предикторами молекулярного рецидива после отмены терапии у больных ХМЛ, однако в настоящий момент связь с наличием мутаций в различных генах не установлена [37]. Соматические мутации, выявленные у пациентов с оптимальным ответом на терапию, достигших глубокого молекулярного ответа или имеющих по крайней мере молекулярный ответ MO2 (*BCR::ABL1* <1 %), по-видимому, находятся в Ph-отрицательном клоне и относятся к клональному кроветворению неясного потенциала. Влияние таких клонов на прогноз ХМЛ в настоящее время не установлено.

Мы наблюдали несколько моделей динамики клонов у больных с неудачей терапии:

- мутации появлялись на поздних сроках резистентного течения болезни и отсутствовали на ранних этапах терапии или при диагностике ХМЛ;
- мутации персистировали при резистентном течении заболевания и сохранении Ph-положительного клона;
- у 1 пациента произошла смена клонов: исчезла мутация *DNMT3A*, но при этом появились 2 мутации в гене *WT1* на фоне прогрессирования ХМЛ в ФА.

Полученные данные указывают на то, что у больных с неэффективностью проводимой терапии со временем возникают новые генетические события, которые способствуют трансформации заболевания в продвинутые фазы.

В нашем исследовании соматические мутации статистически значимо чаще выявлялись у больных с наилучшим уровнем *BCR::ABL1* в анамнезе  $\geq 10\%$  ( $p = 0,041$ ) и у больных с более высоким уровнем *BCR::ABL1* на момент анализа в основной точке ( $p = 0,01$ ). По-видимому, с геномной нестабильностью Ph-положительного клона может быть ассоциировано появление новых мутаций не только в гене *BCR::ABL1*, но и в других генах. В связи с этим детекция соматических мутаций в различных генах может быть полезна как на этапе первичной диагностики, так и на фоне терапии у больных с отсутствием оптимального ответа. Своевременное выявление неблагоприятных молекулярных маркеров могло бы помочь выделить группу больных с высоким риском неудачи терапии.

Остается неизвестным, являются ли мутации в различных генах «свидетелями» или инициирующими событиями резистентности и трансформации ХМЛ на фоне терапии ИТК. Кроме этого, неизвестен срок от момента появления мутаций до прогрессирования заболевания. Возможное выделение группы неблагоприятного прогноза больных ХМЛ на ранних этапах терапии с учетом молекулярно-генетических маркеров может способствовать улучшению терапевтических подходов у таких больных. Кроме того, для пациентов

с отсутствием эффективных опций терапии ИТК может быть рассмотрена возможность применения новых агентов таргетной терапии, направленной на альтернативные генетические мишени.

### Заключение

В результате проведенного исследования выявлена взаимосвязь между наличием соматических мутаций в генах *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *CEBPA*, *NPM1*, *WT1*, *TET2* и резистентным течением ХМЛ: частота мутаций генов выше в группе больных ХМЛ с неудачей терапии ИТК, чем в группе больных с оптимальным ответом на терапию: 52 % против 7 % ( $p \leq 0,05$ ). Наиболее часто у больных с неудачей терапии выявлялись мутации в генах *ASXL1* (31 %) и *DNMT3A* (10 %). Одномоментно мутации в гене *ABL1* и в других генах определялись у 24 % больных, отмечена высокая частота сочетания мутаций в генах *ABL1* и *ASXL1* (14 %). Показано, что у больных с резистентным течением заболевания мутации персистируют, а также появляются новые, что может быть связано с трансформацией ХМЛ в продвинутые фазы.

Таким образом, использование метода ВПС может быть полезно для оценки закономерностей изменения мутационного профиля у больных ХМЛ. Для внедрения новых диагностических методов в клиническую практику необходимо продолжить изучение роли и клинической значимости соматических мутаций конкретных генов у больных ХМЛ в рамках проспективных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):172–83. DOI: 10.1038/nrc1567
- Quintá S-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;113(8):1619–30. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144790
- Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J. et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015;29(6):1336–43. DOI: 10.1038/leu.2015.73
- Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *Hemasphere* 2020;4(5):E468. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000468
- Александрова Т.Н., Мулина И.И., Лямкина А.С. и др. Цитокиновый профиль больных хроническим миелолейкозом. *Медицинская иммунология* 2024;26(2):329–36. DOI: 10.15789/1563-0625-CPO-2851  
Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Lyamkina A.S. et al. Cytokine profile in patients with chronic myeloid leukemia. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2024;26(2):329–36. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CPO-2851
- Kustova D., Kirienko A., Motyko E. et al. P660: Next-generation sequencing (NGS) for detecting BCR::ABL-independent mutations in patients with chronic myeloid leukemia with resistance to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Hemasphere* 2023;7(S3):e8616465. DOI: 10.1097/01.HS9.0000969544.86164.65
- Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
- Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена *BCR-ABL* в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология* 2008;1(3):190–9. Kutsev S.I., Velchenko M.V. Significance of analysis of *BCR-ABL* gene mutations in optimization of target therapy for chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(3):190–9. (In Russ.).
- Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276–83. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2896
- Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В. и др. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):13–21. Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Lazareva O.V. et al. *BCR-ABL* kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):13–21. (In Russ.).

11. Cortes J.E., Talpaz M., Giles F. et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101(10):3794–800. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2790
12. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В. и др. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Онкогематология* 2012;7(4):24–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-24-34  
Vinogradova O.Yu., Aseeva E.A., Vorontsova A.V. et al. Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;7(4): 24–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-24-34
13. Branford S., Dong D., Kim H. et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia behalf of the International CML Foundation Genomics Alliance. *Leukemia* 2019;33:1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y
14. Sant'Antonio E., Camerini C., Rizzo V. et al. Genetic heterogeneity in chronic myeloid leukemia: how clonal hematopoiesis and clonal evolution may influence prognosis, treatment outcome, and risk of cardiovascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(9):573–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.04.014
15. Branford S., Fernandes A., Shahrin N.H. et al. Beyond BCR::ABL1—the role of genomic analyses in the management of CML. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1):e237335. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7335
16. Shanmuganathan N., Yeung D.T., Wadham C. et al. Additional mutational events at diagnosis of CML confer inferior failure-free survival and molecular response for patients treated with frontline imatinib but not for patients treated with frontline second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2022;140(Suppl 1):805–6. DOI: 10.1182/blood-2022-158743
17. Grossmann V., Kohlmann A., Zenger M. et al. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. *Leukemia* 2011;25(3):557–60. DOI: 10.1038/leu.2010.298
18. Branford S., Wang P., Yeung D.T. et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018;132(9):948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253
19. Awad S.A., Kankainen M., Ojala T. et al. Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia. *Blood Adv* 2020;4(3):546. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000943
20. Mullighan C.G., Miller C.B., Radtke I. et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110–4. DOI: 10.1038/nature06866
21. Ochi Y., Yoshida K., Huang Y.J. et al. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun* 2021;12(1):2833. DOI: 10.1038/s41467-021-23097-w
22. Mitani K., Nagata Y., Sasaki K. et al. Somatic mosaicism in chronic myeloid leukemia in remission. *Blood* 2016;128(24):2863–6. DOI: 10.1182/blood-2016-06-723494
23. Schmidt M., Rinke J., Schäfer V. et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia* 2014;28(12):2292–9. DOI: 10.1038/leu.2014.272
24. Kim T.H., Tyndel M.S., Kim H.J. et al. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 2017;129(1):38–47. DOI: 10.1182/blood-2016-04-708560
25. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (ПИТМ). *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):194–201. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201  
Shukhov O.A., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu. et al. Treatment of chronic myeloid leukemia according to current guidelines: the results of the pilot prospective study “Early Induction Therapy and Monitoring” (ПИТМ). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(2):194–201. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201
26. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология* 2023;16(1):54–68. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68  
Turkina A.G., Kuzmina E.A., Lomaia E.G. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia patients without therapeutic alternatives: results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) trial in Russia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(1):54–68. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
27. Barton D.E. DNA prep for eukaryotic cells (macrophages)? Available at: <http://www.bio.net/bionet/mm/methods-and-reagents/1995-July/031231.html>
28. Адильгереева Э.П., Никитин А.Г., Жегло Д.Г. и др. Молекулярно-генетические предикторы первичной резистентности хронического миелоидного лейкоза к терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Вестник гематологии* 2021;17(2):45–6. Adilgereeva E.P., Nikitin A.G., Zhelgo D.G. et al. Molecular genetic predictors of chronic myeloid leukemia primary resistance to tyrosine kinase inhibitors therapy. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2021;17(2):45–46. (In Russ.).
29. Roche-Lestienne C., Marceau A., Labis E. et al. Mutation analysis of TET2, IDH1, IDH2 and ASXL1 in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25(10):1661–4. DOI: 10.1038/leu.2011.139
30. Ernst T., Busch M., Rinke J. et al. Frequent *ASXL1* mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(9):2046–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0157-2
31. Schönfeld L., Rinke J., Hinze A. et al. *ASXL1* mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2022;36(9):2242. DOI: 10.1038/s41375-022-01648-4
32. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология* 2016;9(3):314–25. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325  
Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(3):314–25. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325
33. Branford S., Hochhaus A., Mauro M. et al. Impact of mutations in blood cancer-related genes on clinical outcomes in chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the ascembl trial. *Blood* 2023;142(Suppl 1):449. DOI: 10.1182/blood-2023-187636
34. Cross N.C.P., Ernst T., Branford S. et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2023;37:2150. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y
35. Roehle-Lestienne C., Deluche L., Corm S. et al. RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL + leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance. *Blood* 2008;111(7):3735–41. DOI: 10.1182/blood-2007-07-102533
36. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
37. Смирнихина С.А., Чельшева Е.Ю., Лавров А.В. и др. Прогностические генетические маркеры рецидивов хронического миелолейкоза у пациентов после отмены ингибиторов тирозинкиназ. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):580–1. Smirnikhina S.A., Chelysheva E.Yu., Lavrov A.V. et al. Prognostic genetic markers of relapses in patients with chronic myeloid leukemia after withdrawal of tyrosine kinase inhibitors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):580–1.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Национальному гематологическому обществу за помощь при подготовке статьи к публикации.  
**Acknowledgment.** The authors are grateful to the National Society of Hematology for assistance in preparing the article for publication.

#### Вклад авторов

Е.А. Кузьмина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Е.Ю. Чельшева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование и подготовка статьи;  
Б.В. Бидерман, Е.А. Степанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
О.А. Шухов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;  
Э.П. Гаджиева, А.Н. Петрова, И.С. Немченко, А.В. Быкова, М.А. Гурьянова: получение данных для анализа, редактирование и подготовка статьи;  
А.В. Кохно, А.Г. Туркина: разработка дизайна исследования, редактирование и подготовка статьи;  
А.Б. Судариков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование и подготовка статьи.

#### Authors' contributions

E.A. Kuzmina: review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, analysis of data obtained, article writing;  
E.Yu. Chelysheva: study design development, obtaining data for analysis, article writing and editing;  
B.V. Biderman, E.A. Stepanova: obtaining data for analysis, analysis of data obtained;  
O.A. Shukhov: study design development, analysis of data obtained;  
E.P. Gadzhieva, A.N. Petrova, I.S. Nemchenko, A.V. Bykova, M.A. Guryanova: obtaining data for analysis, article writing and editing;  
A.V. Kokhno, A.G. Turkina: study design development, article writing and editing;  
A.B. Sudarikov: study design development, analysis of data obtained, article writing and editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Кузьмина / E.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>  
Е.Ю. Чельшева / E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>  
Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>  
О.А. Шухов / O.A. Shukhov: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>  
Е.А. Степанова / E.A. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0002-8187-5639>  
Э.П. Гаджиева / E.P. Gadzhieva: <https://orcid.org/0000-0002-6440-0500>  
А.Н. Петрова / A.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>  
И.С. Немченко / I.S. Nemchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>  
А.В. Быкова / A.V. Bykova: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>  
М.А. Гурьянова / M.A. Guryanova: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>  
А.В. Кохно / A.V. Kokhno: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>  
А.Г. Туркина / A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>  
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 181 от 26.09.2024.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 181 dated 26.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

# Исследование гендерных и возрастных особенностей определения аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* и драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL* при первичном обследовании пациентов с подозрением на миелопролиферативные новообразования

И.А. Ольховский<sup>1,2</sup>, А.С. Горбенко<sup>1</sup>, М.А. Столяр<sup>1</sup>, В.И. Бахтина<sup>3,4</sup>, Т.И. Ольховик<sup>5</sup>, Е.В. Мартынова<sup>3</sup>, О.С. Симонова<sup>3</sup>, И.В. Наживин<sup>4</sup>, Д.Н. Белкин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50;

<sup>2</sup>Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50, стр. 45;

<sup>3</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>5</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4

**Контакты:** Игорь Алексеевич Ольховский [krashemcenter@mail.ru](mailto:krashemcenter@mail.ru)

**Введение.** Выявление соматической мутации в гене янус-киназы-2 (*JAK2*) наряду с мутациями в генах *CALR* и *MPL* – один из основных критериев диагностики Рн-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Вместе с тем мутация *JAK2* V617F часто ассоциирована и с возрастзависимым синдромом клонального гемопоэза неопределенного потенциала (КГНП). Как правило, мутантная аллельная нагрузка (МАН) *JAK2* V617F, отражающая количество трансформированных мутацией клеток крови, при КГНП не превышает 1–2 %, однако нет четкой границы уровня данного показателя, отделяющего КГНП и МПН. Описанный ранее «*JAK2*-парадокс», в соответствии с которым у мужчин преобладает *JAK2* V617F-позитивный КГНП, а для женщин данная мутация в большей степени связана с развитием МПН, предполагает разное отношение к диагностическому значению МАН у мужчин и женщин, особенно в диапазоне ее низких значений. Отдельный вопрос касается выявления низких уровней МАН в сочетании с другими драйверными мутациями МПН.

**Цель исследования** – проанализировать базу данных результатов количественной оценки уровня МАН *JAK2* V617F и выявить драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* у пациентов в зависимости от возраста и пола.

**Материалы и методы.** Анализировались данные возрастной и половой структуры 6210 пациентов (3061 мужчины и 3149 женщин), у которых одновременно определены соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в количественном формате и мутации в генах *MPL* и *CALR*, в том числе 1226 женщин и 826 мужчин с выявленными мутациями и симптомами МПН. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета Statistica 10.

**Результаты.** У женщин по сравнению с мужчинами частота выявления мутации V617F выше во всех возрастных диапазонах. У женщин также чаще выявляются мутации в генах *CALR* и *MPL*. Гендерная и возрастная зависимости определяемых количественных значений МАН *JAK2* V617F существенно различаются в диапазонах >1 и <1 %. Также обращает внимание факт высокой (17–27 %) выявляемости у пациентов с низкими значениями МАН мутации *JAK2* V617F и дополнительных сочетанных мутаций в генах *CALR* и *MPL*.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают гендерный «*JAK2*-парадокс», который предполагает дифференцированный подход к интерпретации результатов теста у мужчин и женщин. Для уточнения диагностического потенциала определения низких уровней МАН *JAK2* V617F и его зависимости от пола и возраста пациентов необходимы контролируемые межцентровые клинические исследования с использованием стандартизованных диагностических тест-систем.

**Ключевые слова:** миелопролиферативное заболевание, аллельная нагрузка, *JAK2* V617F

**Для цитирования:** Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Исследование гендерных и возрастных особенностей определения аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* и драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL*

при первичном обследовании пациентов с подозрением на миелопролиферативные новообразования. Онкогематология 2024;19(4):164–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

## Gender and age characteristics of *JAK2* V617F mutation allelic burden and *CALR* and *MPL* driver mutations detection during primary examination of patients with suspected myeloproliferative neoplasms

I.A. Olkhovskiy<sup>1,2</sup>, A.S. Gorbenko<sup>1</sup>, M.A. Stolyar<sup>1</sup>, V.I. Bakhtina<sup>3,4</sup>, T.I. Olkhovik<sup>5</sup>, E.V. Martynova<sup>3</sup>, O.S. Simonova<sup>3</sup>, I.V. Nazhivin<sup>4</sup>, D.N. Belkin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk branch of the “National Medical Research Center for Hematology”, Ministry of Health of Russia; Build. 45, 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia;

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>4</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>5</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7; 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia

**Contacts:** Igor Alekseevich Olkhovskiy [krashemcenter@mail.ru](mailto:krashemcenter@mail.ru)

**Background.** Detection of a somatic mutation in the Janus kinase 2 (*JAK2*) gene, along with mutations in the *CALR* and *MPL* genes, is one of the main criteria for diagnosing Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN). At the same time, the *JAK2* V617F mutation is often associated with age-dependent clonal hematopoiesis of undetermined potential (CHIP). As a rule, the indicator reflecting the number of blood cells transformed by mutation – the mutant allelic burden (MAB) of *JAK2* V617F in CHIP does not exceed 1–2 %, however, there is no clear boundary between the level of this indicator separating CHIP and MPN. The previously described “*JAK2* paradox”, according to which *JAK2* V617F positive CHIP predominates in men, and for women this mutation is more associated with MPN, suggests a different attitude to the diagnostic value of MAB between men and women. A separate issue concerns the detection of low MAB levels in combination with other MPN driver mutations.

**Aim.** To analyze the database of *JAK2* V617F mutation allelic burden quantitative assessment results and to identify *CALR* and *MPL* genes driver mutations in patients depending on their age and gender.

**Materials and methods.** Data from records on the age and gender of 6210 patients (3061 men and 3149 women) were analyzed, in whom the *JAK2* gene V617F somatic mutation in a quantitative format and *MPL* and *CALR* genes mutations were simultaneously determined. Of these, mutations were identified in 1226 women and 826 men with symptoms of MPN. Statistical analysis was performed using Excel spreadsheets and Statistica 10 package.

**The results.** The data obtained indicate that in women, compared to men, the frequency of the V617F mutation is higher in all age ranges. Women are also more likely to have mutations in the *CALR* and *MPL* genes. The gender and age dependence of identifying quantitative values of MAB *JAK2* V617F differ significantly in the range of >1 and <1 %. Also noteworthy is the fact of high detection (up to 17–27 %) of additional combined mutations in the *CALR* and *MPL* genes in patients with low MAB *JAK2* V617F values.

**Conclusion.** The data support the gender “*JAK2* paradox”, which suggests differential interpretation of test results in men and women. To more clearly assess the characteristics of the diagnostic value of MAN *JAK2* V617F low levels and its dependence on the gender and age of patients, controlled multicenter clinical studies using standardized diagnostic test systems are needed.

**Keywords:** myeloproliferative disease, allelic burden, *JAK2* V617F

**For citation:** Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A. et al. Gender and age characteristics of *JAK2* V617F mutation allelic burden and *CALR* and *MPL* driver mutations detection during primary examination of patients with suspected myeloproliferative neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):164–72. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

### Введение

Выявление соматической мутации в гене янус-киназы-2 (*JAK2*) наряду с мутациями в генах *CALR* и *MPL* – важный лабораторный критерий диагностики Ph-негативных миелолипролиферативных новообразований (МПН). Частота выявления мутации *JAK2* V617F достигает 95–97 % при истинной полицитемии и примерно 55–60 % при других вариантах МПН:

эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе [1–4]. Однако данная мутация не является строго специфичной для классических МПН, и ее можно обнаружить при других миелоидных новообразованиях, включая острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миеломоноцитарный лейкоз и системный мастоцитоз. В отличие от мутаций в генах *CALR* и *MPL*, соматическая мутация *JAK2*

V617F в кроветворных клетках человека ассоциирована с возрастзависимым клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП). Популяционная частота выявления мутации JAK2 V617F в разных регионах мира составляет 0,1–2,4 %, в том числе в зависимости от чувствительности используемых аналитических технологий [5–12].

Вместе с тем лишь у небольшой части пациентов с JAK2 V617F-позитивным КГНП в течение жизни развивается онкогематологическое заболевание. Это зависит от воздействия факторов внешней среды, генетических особенностей организма, длительности КГНП, сопутствующих соматических мутаций, хронических воспалительных процессов [4–6, 13–18]. В свою очередь, у пожилых пациентов КГНП сопряжен с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф и инсультов, сопутствуя коморбидности при онкологических заболеваниях [3, 4, 10, 16, 18, 19].

Как правило, мутантная аллельная нагрузка (МАН) JAK2 V617F, отражающая количество трансформированных мутацией клеток крови, при КГНП составляет <1–2 %, а при МПН довольно часто превышает 5–7 % и достигает уровня >50 % в результате потери гетерозиготности в онкотрансформированных клетках. Хотя обязательное развитие МПН из JAK2 V617F-позитивного КГНП не так очевидно, известно, что уровень МАН >2 % связан с высокой частотой прогрессирования в МПН. Также, в соответствии с данными M.N. Peiris и соавт., каждый дополнительный процент МАН увеличивает риск трансформации КГНП в МПН на 14 % [5]. Эти же авторы позже установили, что порог МАН 1 % имеет прогностическую ценность 79 % для обнаружения характерных для МПН морфологических изменений в биоптатах костного мозга [6]. Вместе с тем, если высокие значения МАН в большой степени ассоциированы с онкогематологическим диагнозом, то диапазон низких значений не может однозначно интерпретироваться в пользу МПН или КГНП без привлечения дополнительных клинических и лабораторных данных.

Несмотря на то что количественная оценка МАН не является обязательной для диагностики МПН, результаты ряда исследований продемонстрировали ассоциацию более высокого уровня нагрузки JAK2 V617F с повышенным риском тромбоза и прогрессирования фиброза [4]. Поскольку клоны клеток с мутацией гена JAK2 обычно вытесняют менее конкурентоспособные клоны без данной мутации, это сопровождается увеличением МАН с течением времени и позволяет предположить, что мониторинг МАН JAK2 V617F может быть полезен для обнаружения прогрессирования от ранней фазы МПН к клинически выраженной фазе. Хотя данные о высокой гетерогенности уровня JAK2 V617F в разных клеточных популяциях кроветворных клеток [20] поставили под сомнение целесообразность мониторинга суммарного значения МАН в цельной крови, тем не менее оценка МАН может

отражать индивидуальную эффективность применяемой терапии в отношении трансформированных мутацией клеток.

Анализ опубликованных результатов популяционных исследований и базы данных генетических исследований компании 23andMe позволил F. Weerkamp и соавт. сформулировать «JAK2-парадокс», в соответствии с которым у мужчин преобладает JAK2 V617F-позитивный КГНП, а у женщин мутация JAK2 V617F в большей степени связана с клиническими симптомами МПН [3]. Этот феномен предполагает разное отношение к диагностическому значению МАН у мужчин и женщин, особенно в диапазоне ее низких значений. Отдельный вопрос касается частоты выявления и возможной диагностической значимости сочетанных драйверных мутаций МПН [21–23].

В доступной литературе до настоящего времени отсутствуют результаты исследований гендерных и возрастных особенностей выявления различных уровней МАН JAK2 V617F в сочетании с параллельной детекцией мутаций в генах *CALR* и *MPL* у пациентов с подозрением на диагноз МПН.

**Цель исследования** – проанализировать базу данных результатов количественной оценки уровня МАН JAK2 V617F, выявить драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* у пациентов в зависимости от пола и возраста.

### Материалы и методы

В работе использовали выборку из базы данных результатов лабораторных исследований Красноярского филиала НМИЦ гематологии с 01.01.2012 по 29.02.2024. Собраны сведения о возрастной и половой структуре 6210 пациентов (3061 мужчины и 3149 женщин), у которых одновременно определены соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в количественном формате и мутации в генах *MPL* (W515K и W515L) и *CALR* (с.1092\_1143del и с.1154\_1155insTTGTC) в количественном формате с использованием мультиплексного набора для метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Миелоскрин» (ООО «Формула гена», Россия). Предел аналитической чувствительности определения МАН JAK2 V617F составлял 0,03 % геномной ДНК лейкоцитов. Клинически значимые нестандартные мутации в гене *CALR* определяли во всех случаях при отсутствии в образце указанных мутаций в отдельной полимеразной цепной реакции с последующей детекцией методом электрофореза в геле с пределом чувствительности  $\geq 3$  нуклеотидных делеций или вставок. Для анализа отдельно выбраны данные пациентов с положительными результатами первичных тестов в образцах крови 1226 женщин в возрасте 20–91 года (медиана 62 года) и 826 мужчин в возрасте 19–92 лет (медиана 60 лет), направленные врачами-гематологами в соответствии с клиническими рекомендациями для подтверждения МПН [1]. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета программ Statistica 10.

## Результаты

Наблюдаемые значения МАН JAK2 V617F у мужчин и женщин с выявленной мутацией значительно варьируют в разные возрастные периоды (рис. 1), при этом до 40 лет у женщин МАН практически никогда не превышает 50 %, а у мужчин такие значения регистрируются только в единичных случаях. Очевидно, потеря гомозиготности в кроветворных клетках возникает преимущественно в более старшем возрасте. Медиана значений МАН умеренно повышается с возрастом пациентов.

Частота выявления исследуемых драйверных мутаций в направленных на исследование образцах крови пациентов разного возраста и пола представлена на рис. 2, 3. В целом у женщин мутация JAK2 V617F выявлялась чаще (33,8 %), чем у мужчин (28,2 %) ( $p < 0,01$ ).

Графики частоты выявляемости мутации JAK2 V617F с уровнями МАН  $>1$  и  $<1$  % представлены на рис. 2. Частота выявления высоких значений МАН резко увеличивается с возрастом обследуемых по направлению гематологов мужчин и женщин, достигая к 80 годам 62 % у мужчин и 67 % у женщин. После 85 лет наблюдается снижение показателя. При этом у женщин определяется более ранний и выраженный подъем кривой в возрастном диапазоне 20–40 лет (рис. 2, а).

Частота выявления мутации JAK2 V617F с МАН  $<1$  % в нашей выборке составляла до 2,5 % среди всех обследованных пациентов. При этом интересно, что кривая частоты выявления данной мутации при низком уровне МАН сильно отличается и демонстрирует 2 периода интенсивного линейного роста: более раннего у мужчин (с 20 и 35 лет), чем у женщин (с 25 и 45 лет). Это противоположно наблюдаемому соотношению при высоких значениях МАН. Но, как и в случае высоких значений, частота выявления низких уровней МАН также снижается в более старшем возрасте.

В отличие от мутации V617F JAK2, частота обнаружения мутаций в генах *CALR* и *MPL* среди обследованных пациентов была значительно ниже: в гене *CALR* она составила 4,2 и 5,9 %, а в гене *MPL* – 0,8 и 1,0 % для мужчин и женщин соответственно. Частота мутаций в этих генах у мужчин увеличивалась с возрастом до 85 лет, а у женщин наблюдался выраженный спад после 80 лет и определялись 2 подъема кривой частоты мутаций в гене *CALR* в периоды 30–45 и 65–80 лет (рис. 3). В диапазоне 30–80 лет мутации в этих генах у мужчин встречаются значимо реже, чем у женщин (отношение шансов 0,69 (95 % доверительный интервал 0,56–0,86);  $p < 0,05$ ).

Частота встречаемости сочетания мутаций в генах *CALR* и *MPL* с мутацией JAK2 V617F при разных уровнях МАН представлена в табл. 1. При этом частота выявления сочетанных мутаций достигает 27 % у женщин и 17,5 % у мужчин от соответствующего числа положительных результатов в низком диапазоне МАН JAK2 V617F. Лишь единичные сочетанные мутации выявлены при МАН  $>20$  %. Из данных таблицы также следует, что у женщин несколько реже выявляются низкие значения МАН, чем у мужчин: так, значения МАН  $<1$  % регистрируются у 89 (10,8 %) мужчин и только у 73 (5,9 %) женщин среди пациентов с выявленной мутацией JAK2 V617F (отношение шансов 0,52 (95 % доверительный интервал 0,38–0,72);  $p < 0,05$ ).

В анализируемой базе данных зарегистрировано 120 результатов повторного тестирования 37 пациентов с низкими значениями МАН, выполненного в течение 3–100 мес после 1-го выявления низкой МАН. Среди этих пациентов у 2 женщин наблюдалась сочетанная мутация в гене *MPL* и у 4 мужчин – в гене *CALR*. Ни в одном из случаев повторного тестирования не зарегистрировано повышение МАН  $>2$  %. У 1 пациента с сопутствующей мутацией в гене *CALR* наблюдалось прогрессивное снижение МАН JAK2 V617F с 1,2 до 0,2 %.

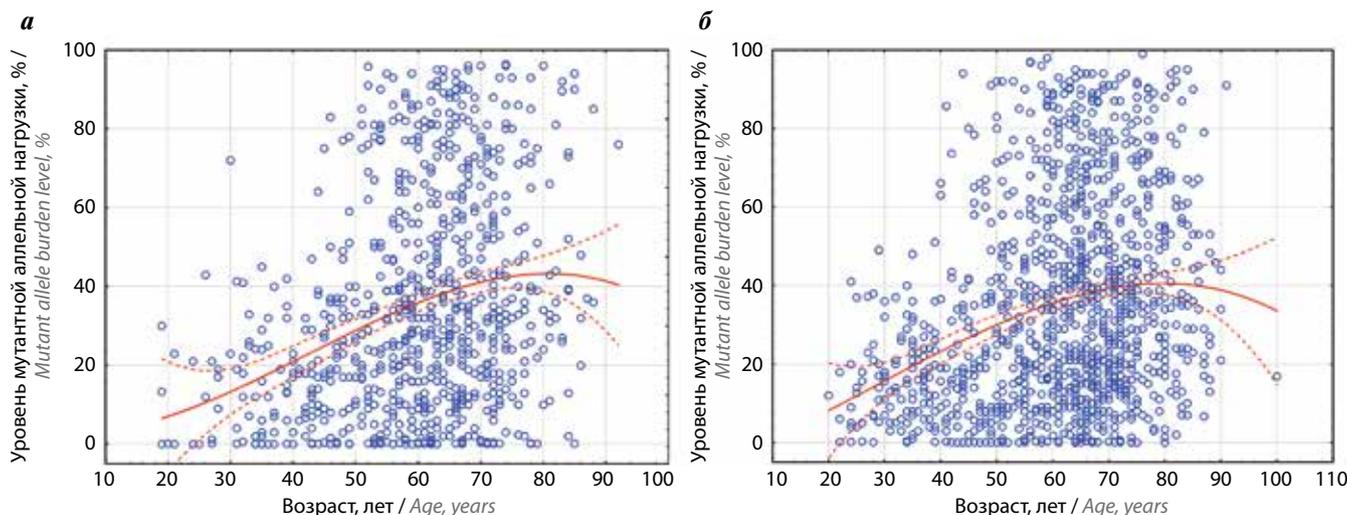
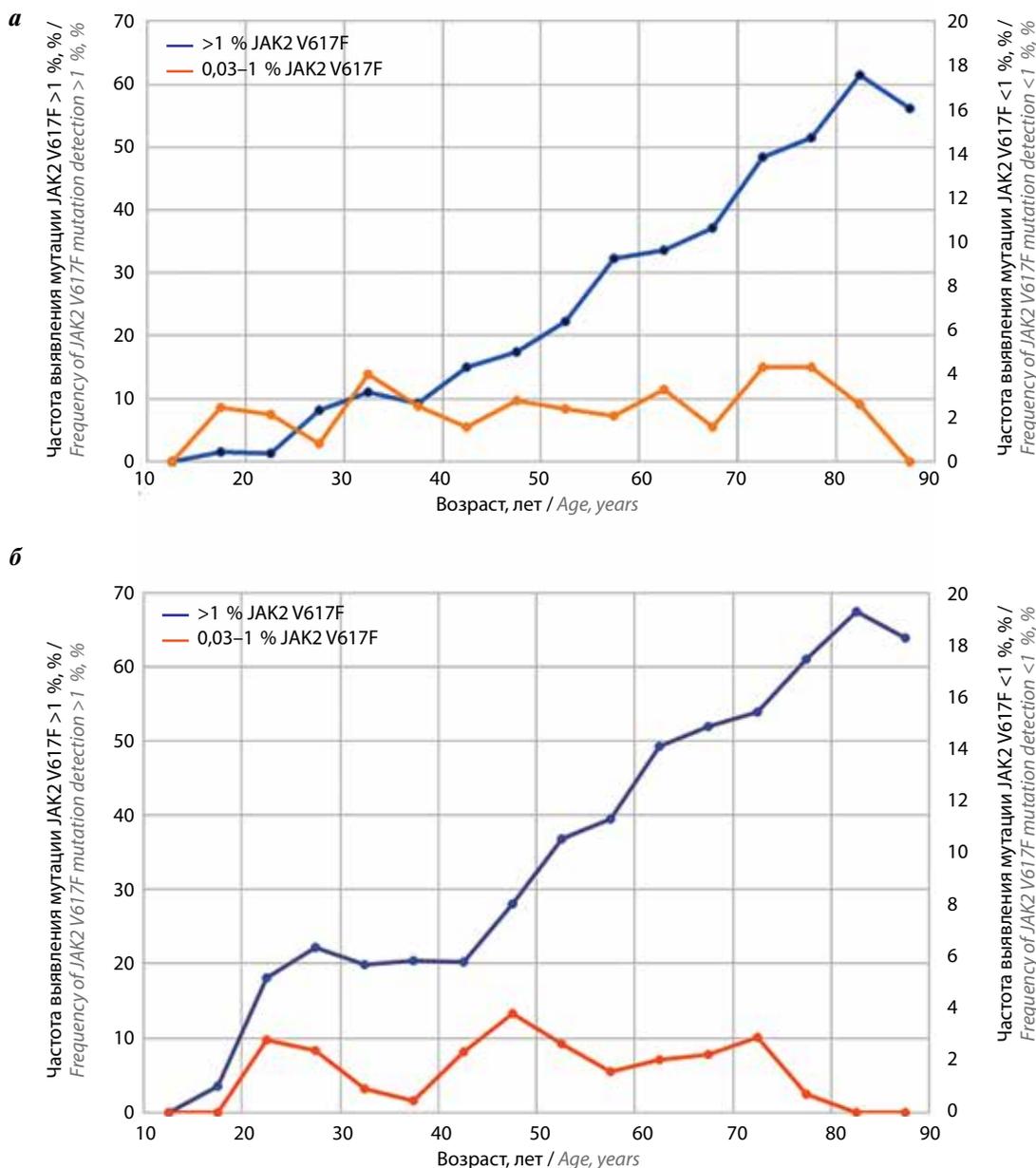


Рис. 1. Распределение пациентов с разным уровнем мутантной аллельной нагрузки JAK2 V617F в зависимости от возраста: а – у 826 мужчин; б – у 1226 женщин. Пунктиром обозначен 95 % доверительный интервал

Fig. 1. Distribution of patients with different levels of mutant allelic burden JAK2 V617F depending on age: а – in 826 men; б – in 1226 women. The dotted line indicates the 95 % confidence interval



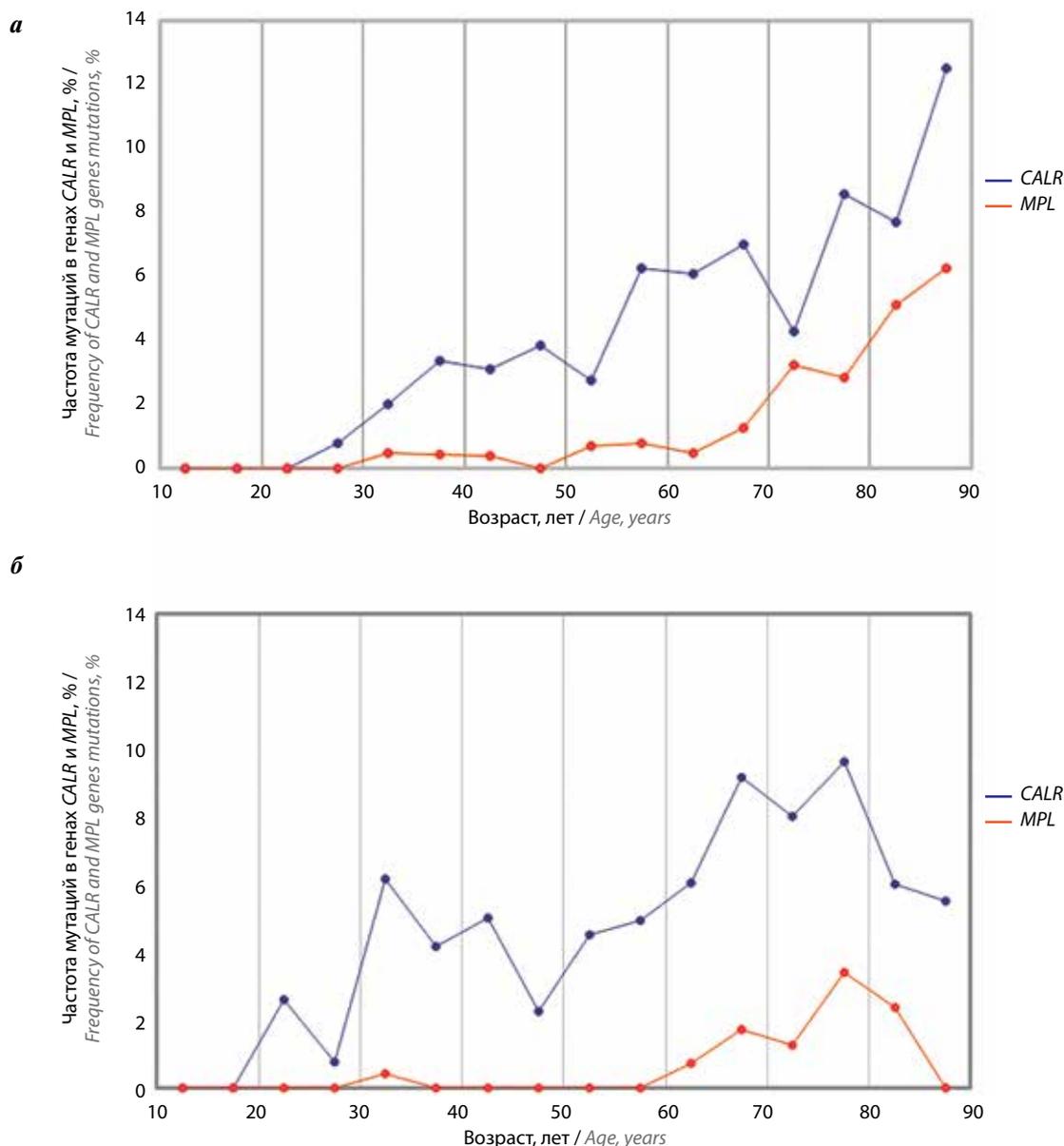
**Рис. 2.** Возрастная зависимость частоты выявления мутации JAK2 V617F при мутантной аллельной нагрузке >1 и <1 % у всех пациентов, обследованных с подозрением на миелопролиферативные новообразования: а – мужчины; б – женщины  
**Fig. 2.** Age dependence of the JAK2 V617F mutation detection frequency with mutant allelic burden >1 and <1 % in all patients examined with suspected myeloproliferative neoplasms: a – men; б – women

Длительная стабильность значений МАН и на более высоких ее уровнях у пациентов с МПН продемонстрирована нами ранее [24].

В выборке 63 пациентов с внесенным в базу данных итоговым диагнозом и выявленным значением МАН <1 % без сопутствующих мутаций в генах *CALR* и *MPL* диагноз МПН зарегистрирован в 24 % случаев: истинная полицитемия у 5 пациентов, эссенциальная тромбоцитемия у 7 и миелофиброз у 2. Неклассифицированная МПН внесена в качестве итогового диагноза в 5 случаях, из них у 4 пациентов – без морфологического подтверждения в связи с отказом от трепанобиопсии. В данной выборке также присутствовали 3 пациента с миелодиспластическим

синдромом, 5 – с острым миелоидным лейкозом, 2 – с хроническим миелоидным лейкозом и 1 – с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. В остальных 33 случаях онкогематологический диагноз не подтвержден. Таким образом, низкие уровни МАН JAK2 V617F в большинстве случаев остаются стабильными и часто ассоциированы с МПН и другими онкогематологическими заболеваниями.

Анализ нашей базы данных продемонстрировал гендерную и возрастную зависимости частоты выявления драйверных мутаций у лиц с подозрением на МПН. У женщин возрастная кривая зависимости частоты выявления мутации JAK2 V617F сдвинута в более ранний возраст и отличается более высокими



**Рис. 3.** Возрастная зависимость частоты выявления сочетанных с *JAK2 V617F* драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL* у пациентов, обследованных с подозрением на миелопролиферативные новообразования: а – у мужчин; б – у женщин

**Fig. 3.** Age dependence of detection frequency of *CALR* and *MPL* driver mutations combined with *JAK2 V617F* in patients examined with suspected myeloproliferative neoplasms: а – men; б – women

значениями во всех возрастных диапазонах, чем у мужчин. У женщин также определяется более высокая частота выявления мутаций в генах *CALR* и *MPL*. Обращает внимание также высокая выявляемость сочетанных мутаций в диапазоне низких значений МАН *JAK2 V617F*.

### Обсуждение

Повышение доступности молекулярно-генетического тестирования пациентов на драйверные мутации МПН определяет актуальность разработки согласованных подходов к клинической интерпретации результатов, особенно в диапазоне низких уровней МАН, которые можно обнаружить на очень ранней стадии заболевания, даже в течение нескольких десятилетий

до возникновения гематологического злокачественного новообразования [4]. При этом наличие мутации *JAK2 V617F* в популяции практически здоровых людей при развитии возрастзависимого КГНП усложняет интерпретацию полученного результата, поскольку на сегодняшний день нет четких критериев пороговых значений МАН для дифференцировки КГНП и МПН. Кроме того, нельзя исключать, что выявленный при скрининге возрастзависимый КГНП может сочетаться с МПН без серьезного собственного вклада в клиническое течение заболевания.

Предлагаемая некоторыми авторами стратегия скрининга на мутацию *JAK2 V617F* и драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* потенциально не сможет выявить всех пациентов с МПН, поскольку из них

**Таблица 1.** Частота выявления разных уровней мутантной аллельной нагрузки (МАН) JAK2 V617F в сочетании с драйверными мутациями в генах CALR и MPL у женщин и мужчин с подозрением на миелопролиферативные новообразования

**Table 1.** Detection frequency of JAK2 V617F mutant allelic burden (MAB) different levels in combination with CALR and MPL genes driver mutations in women and men with suspected myeloproliferative neoplasms

МАН, % MAB, %	Женщины Women				Мужчины Men			
	JAK2 V617F, n	Сочетание с мутациями в гене CALR, n Combination with CALR gene mutations, n	Сочетание с мутациями в гене MPL, n Combination with MPL gene mutations, n	Всего двой- ных мута- ций, n (%) Total double mutations, n (%)	JAK2 V617F, n	Сочетание с мутациями в гене CALR, n Combination with CALR gene mutations, n	Сочетание с мутациями в гене MPL, n Combination with MPL gene mutations, n	Всего двойных мутаций, n (%) Total double mutations, n (%)
<1,0	62	13	4	17 (27,4)	–	8	6	14 (17,5)
1,0–1,9	11	1	0	1 (9,1)	9	1	0	1 (11,1)
2,0–4,9	39	0	1	1 (2,6)	29	2	2	4 (13,8)
5,0–19,9	327	1	1	2 (0,6)	178	2	1	3 (1,7)
20,0–49,9	473	0	1	1 (0,2)	310	0	0	0
>50	315	0	0	0	221	0	0	0
<i>Всего, n (%)</i> <i>Total, n (%)</i>	1227	15 (1,2)	7 (0,6)	22 (1,8)	827	13 (1,6)	9 (1,1)	22 (2,7)

около 10–15 % с миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией трижды негативны. Одновременно отсутствие клинических исследований эффективности возможных терапевтических воздействий на бессимптомный КГНП нивелирует целесообразность его выявления.

Результаты проведенных нами ранее скрининговых исследований у доноров крови и пациентов без онкогематологических заболеваний показали, что соотношение частоты выявления значений МАН JAK2 V617F >2 % среди 1769 мужчин и 1612 женщин составило 3,84 (0,73 % к 0,19 %), в то время как в анализируемой выборке пациентов с симптомами МПН такое соотношение составляет 0,66 (23,2 % к 35,4 %) [9–11].

Таким образом, предтестовая вероятность выявления мутации JAK2 V617F с МАН >2 % у мужчин без симптомов МПН значительно выше, чем у мужчин с развившейся клинической картиной МПН. Эти результаты соответствуют описанному ранее гендерному «JAK2-парадоксу»: среди мужчин значительно чаще, чем у женщин, встречаются относительно высокие значения МАН без сопутствующих клинических проявлений онкогематологического заболевания [3]. В практическом плане это может означать, что выявление даже относительно высоких уровней МАН JAK2 V617F у мужчин соответствует диагнозу МПН с меньшей достоверностью, чем такие же значения МАН у женщин.

Относительное увеличение частоты выявления мутации JAK2 V617F как с высокими, так и низкими диапазонами МАН у женщин, вероятно, объясняется повышенной нагрузкой на кроветворение в возрастные

периоды начала регулярных физиологических кровопотерь и во время беременности. Влияние стимуляции кроветворения на риск возникновения мутации JAK2 V617F также соответствует более высокой частоте КГНП у мужчин – кадровых доноров [9].

Следует ли считать, что все выявленные случаи с низким МАН – это проявление КГНП, или часть из них – это пациенты с невыявленным заболеванием? Данный вопрос нельзя решить без полноценного обследования пациентов и их дальнейшего наблюдения. Предложение рассматривать всех пациентов с КГНП как больных с диагнозом пре-МПН в случае выявления низкой МАН JAK2 V617F [4] пока не является общепризнанным. Выявление КГНП может представлять отдельный интерес с точки зрения разработки новых подходов к изучению патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, часто ассоциированных с сопутствующими низкими уровнями МАН JAK2 V617F при КГНП [3, 4, 10, 16, 18, 19].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно определить единый пороговый уровень МАН JAK2 V617F для принятия решения о наличии МПН как в связи с высокой биологической вариабельностью этого параметра у пациентов, так и с отсутствием единой стандартизации применяемых тест-систем. Наиболее часто в клинико-диагностических лабораториях используют диагностические тест-системы, выявляющие мутацию JAK2 V617F в качественном формате получаемого результата, поэтому его интерпретация не может дифференцировать низкий уровень МАН, связанный с КГНП, что потенциально может способствовать гипердиагностике онкогематологических

заболеваний. С другой стороны, МАН <1 % также может иметь диагностическое значение при МПН, особенно для выявления ранних случаев заболевания и случаев сочетания с другими драйверными мутациями, которые рассматриваются с точки зрения особенностей клинических проявлений и прогноза заболевания [20, 21, 23].

Представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования, которые дают основания для дополнительного молекулярно-генетического подхода к дифференцировке разных нозологических вариантов МПН [25]. Авторам удалось с высокой степенью достоверности отличить истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и миелофиброз, используя соотношения значений МАН JAK2 V617F и уровня экспрессии гена *WT1*. Будет ли в дальнейшем подтверждено данное наблюдение и будут ли влиять на интерпретацию этих результатов возраст и пол пациентов – предмет дальнейших исследований.

К ограничениям настоящего анализа следует отнести использование неполной базы данных, в которой во многих случаях отсутствовали верифицированные сведения об итоговом диагнозе пациента. Вместе с тем полученные результаты впервые с использованием одновременного мультиплексного анализа драйверных мутаций МПН на большой выборке у первично обследуемых пациентов с подозрением на МПН продемонстрировали, что частота распределения встречаемости данных мутаций и уровня значений

МАН JAK2 V617F зависит от пола и возраста обследуемых. Более конкретное диагностическое значение низких уровней МАН может быть уточнено в рамках межцентрового клинического исследования с использованием стандартизованных диагностических тест-систем.

### Заключение

Данные анализа выборки 6210 результатов параллельного обследования пациентов с симптомами МПН на мутации V617F в гене *JAK2*, а также в генах *CALR* и *MPL* продемонстрировали различия возрастной и гендерной зависимостей частоты их выявления. У женщин по сравнению с мужчинами выявляемость драйверных мутаций выше во всех возрастных диапазонах. Кривая возрастной динамики обнаружения низких значений МАН JAK2 V617F, более характерных для КГНП, существенно отличается от динамики выявления ее высоких значений. Однако в диапазоне пороговых значений МАН V617F JAK2 наблюдается высокий уровень выявляемости (17–27 %) сочетанных мутаций в генах *CALR* и *MPL*. Соотношения выявляемости мутации JAK2 V617F у мужчин и женщин в популяционном скрининге и при обследовании пациентов с симптомами МПН подтверждают гендерный «JAK2-парадокс», что предполагает дифференцированный подход к интерпретации результатов тестирования у мужчин и женщин, особенно в диапазоне низких значений МАН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98.  
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.).
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миело-пролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 298 с.  
Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, 2016. 298 p. (In Russ.).
3. Patterson-Fortin J., Moliterno A.R. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and fender. Curr Hematol Malig Rep 2017;12(5):424–31.  
DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0
4. Stuckey R., Bilbao-Sieyro C., Segura-Díaz A., Gómez-Casares M.T. Molecular studies for the early detection of philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Int J Mol Sci 2023;24(16):12700.  
DOI: 10.3390/ijms241612700
5. Cordua S., Kjaer L., Skov V. et al. Prevalence and phenotypes of JAK2 V617F and *calreticulin* mutations in a Danish general population. Blood 2019;134:469–79. DOI: 10.1182/blood.2019001113
6. Cordua S., Kjaer L., Skov V. et al. Early detection of myeloproliferative neoplasms in a Danish general population study. Leukemia 2021;35(9):2706–9.  
DOI: 10.1038/s41375-021-01159-8
7. Nielsen C., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. Haematologica 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631
8. Hinds D.A., Barnholt K.E., Mesa R.A. et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. Blood 2016;128(8):1121–8.  
DOI: 10.1182/blood-2015-06-652941
9. Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С. и др. Частота обнаружения мутации гена *JAK2* среди доноров крови. Гематология и трансфузиология 2018;63(1):65–70.  
DOI: 10.25837/HAT.2018.49..1..006
10. Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С. et al. Prevalence of mutations in JAK2 among blood donors. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2018;63(1):65–70. (In Russ.). DOI: 10.25837/HAT.2018.49..1..006
11. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Частота выявления соматической мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Терапевтический архив 2019;91(7):25–8. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245
12. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. et al. Somatic mutation of the V617F *JAK2* gene in patients of the cardiovascular diseases. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2019; 91(7):25–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245
13. Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С. и др. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ

- диспансерного и профилактического осмотров. Клиническая лабораторная диагностика 2016;61(5):275–8.  
 DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278
- Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenko A.S. et al. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617F/JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2016;61(5):275–8. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278
12. Guo J., Walter K., Quiros P.M. et al. Inherited polygenic effects on common hematological traits influence clonal selection on JAK2V617F and the development of myeloproliferative neoplasms. Nat Genet 2024;56(2):273–80. DOI: 10.1038/s41588-023-01638-x
  13. Warren J.T., Link D.C. Clonal hematopoiesis and risk for hematologic malignancy. Blood 2020;136(14):1599–605. DOI: 10.1182/blood.2019000991
  14. Karantanos T., Kaizer H., Chaturvedi S. et al. Inflammation exerts a nonrandom risk in the acquisition and progression of the MPN: insights from a Mendelian randomization study. EClinicalMedicine 2020;21:100324. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100324
  15. Ольховский И.А., Столяр М.А., Комаровский Ю.Ю. и др. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (JAK2) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелолипролиферативных новообразований. Гематология и трансфузиология 2022;67(3):377–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387
  - Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A., Komarovskiy Yu.Yu. et al. Study of the Janus kinase 2 (JAK2) gene haplotype 46/1 association with driver mutations of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(3):377–87. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387
  16. Perner F., Perner C., Ernst T., Heide F.H. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. Cells 2019;8(8):854. DOI: 10.3390/cells8080854
  17. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes [published correction appears in Nature 2021;591(7851):E27]. Nature 2020;586(7831):763–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2819-2
  18. Robertson N.A., Latorre-Crespo E., Terradas-Terradas M. et al. Longitudinal dynamics of clonal hematopoiesis identifies gene-specific fitness effects. Nat Med 2022;28(7):1439–46. DOI: 10.1038/s41591-022-01883-3
  19. Korchagin V., Mironov K., Platonov A. et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. Per Med 2019;16(5):369–78. DOI: 10.2217/pme-2018-0104
  20. Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D. et al. Hematopoietic fitness of JAK2 V617F myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. Blood Adv 2022;6(18):5477–81. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007128
  21. Ahmed R.Z., Rashid M., Ahmed N. et al. Coexisting JAK2V617F and CALR Exon 9 mutations in myeloproliferative neoplasms – do they designate a new subtype? Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(3):923–6. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3
  22. Langabeer S.E. Dual drivers in the myeloproliferative neoplasms: an underestimation? Technol Cancer Res Treat 2023;22:15330338231179561. DOI: 10.1177/15330338231179561
  23. Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Olkhovskiy I.A. et al. Parallel algorithm for myeloproliferative neoplasms testing: the frequency of double mutations is found in the JAK2/MPL genes more often than the JAK2/CALR genes, but is there a clinical benefit? Clin Chem Lab Med 2019;57(4):e60–2. DOI: 10.1515/cclm-2018-0232
  24. Subbotina T.N., Olkhovskiy I., Shaikhutdinova R. et al. What is the secret of the JAK2 mutation allele load stability in some patients with MPN? Haematologica 2016;101(S1):814–5.
  25. Wu S., Luo P., Rouzi T. et al. The combination of JAK2V617F allele burden and WT1 expression can be helpful in distinguishing the subtype of MPN Patients. Cancer Control 2023;30:10732748231163648. DOI: 10.1177/10732748231163648

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность к.м.н. врачу-генетику ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края Юрию Константиновичу Моляке за участие в обсуждении и ценные советы при подготовке статьи.

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to Yuri Konstantinovich Molyaka, PhD, geneticist at the Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Territory, for participating in the discussion and providing valuable advice during the article writing.

#### Вклад авторов

И.А. Ольховский: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

А.С. Горбенко: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов;

М.А. Столяр: сбор и анализ данных, написание текста статьи, статистическая обработка результатов;

В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Е.В. Мартынова, О.С. Симонова, И.В. Наживин, Д.Н. Белкин: сбор и анализ данных.

#### Authors' contributions

I.A. Olkhovskiy: research design development, data analysis, article writing;

A.S. Gorbenko: data collection and analysis, statistical analysis;

M.A. Stolyar: data collection and analysis, article writing, statistical analysis;

V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, E.V. Martynova, O.S. Simonova, I.V. Nazhivin, D.N. Belkin: data collection and analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Ольховский / I.A. Olkhovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

А.С. Горбенко / A.S. Gorbenko: <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

М.А. Столяр / M.A. Stolyar: <https://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Т.И. Ольховик / T.I. Olkhovik: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Е.В. Мартынова / E.V. Martynova: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7265>

О.С. Симонова / O.S. Simonova: <https://orcid.org/0009-0006-5490-025X>

И.В. Наживин / I.V. Nazhivin: <https://orcid.org/0009-0008-8058-3619>

Д.Н. Белкин / D.N. Belkin: <https://orcid.org/0009-0005-3050-4896>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”.

**Статья поступила:** 05.08.2024. **Принята к публикации:** 06.09.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

**Article submitted:** 05.08.2024. **Accepted for publication:** 06.09.2024. **Published online:** 15.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>



# Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы

А.В. Халиулин, И.И. Занин, А.В. Лямин, И.Л. Давыдкин, И.А. Селезнева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

**Контакты:** Алмаз Вадимович Халиулин [a.v.haliulin@samsmu.ru](mailto:a.v.haliulin@samsmu.ru)

Представлен обзор новых данных о метаболизме и механизмах его регулирования в бластных клетках при остром миелоидном лейкозе. Основное внимание уделено роли активных форм кислорода в регуляции сигнальных путей и метаболических процессов, а также их влиянию на агрессивность острого миелоидного лейкоза и его резистентность к химиотерапевтическим препаратам. Повышенные уровни активных форм кислорода ассоциированы с измененной активностью ферментов и белков, участвующих в клеточной пролиферации и выживании. Также рассмотрены данные о роли железа в формировании злокачественности острого миелоидного лейкоза.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, метаболизм, активные формы кислорода, железо, патобиохимия

**Для цитирования:** Халиулин А.В., Занин И.И., Лямин А.В. и др. Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):173–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>

## Metabolic profile of blast cells in acute myeloid leukemia. Literature review

A.V. Khaliulin, I.I. Zanin, A.V. Lyamin, I.L. Davydkin, I.A. Selezneva

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

**Contacts:** Almaz Vadimovich Khaliulin [a.v.haliulin@samsmu.ru](mailto:a.v.haliulin@samsmu.ru)

The article presents a review of new data on blast cells metabolism and its regulatory mechanisms in acute myeloid leukemia. Particular attention is given to the role of reactive oxygen species in the regulation of signaling pathways and metabolic processes, as well as their influence on the aggressiveness and resistance to chemotherapeutic agents in acute myeloid leukemia. Elevated levels of reactive oxygen species are associated with altered activity of enzymes and proteins involved in cell proliferation and survival. The article also discusses data on the iron role in the formation of malignancy in acute myeloid leukemia.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, metabolism, reactive oxygen species, iron, pathobiochemistry

**For citation:** Khaliulin A.V., Zanin I.I., Lyamin A.V. et al. Metabolic profile of blast cells in acute myeloid leukemia. Literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(4):173–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>

### Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — гетерогенная группа заболеваний с поражением гемопоэтических клеток-предшественников, характеризующаяся блоком дифференцировки и неконтролируемой пролиферацией [1]. Это заболевание является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале стволовой кроветворной клетки. Бесконтрольная пролиферация в отсутствие дифференцировки приводит к накоплению патологических клеток [2].

Классификаций ОМЛ несколько: франко-американско-британская система (1991), классификация

Всемирной организации здравоохранения (2017), ICC (International Consensus Classification) Европейской организации по лечению лейкозов (2022). В новых классификациях наблюдается последовательный переход от морфологии к цитогенетическим и молекулярным маркерам. В ICC предложена иерархическая классификация, основанная на генетических и цитологических характеристиках [3]. Однако в клинической практике при первичной постановке диагноза продолжает использоваться франко-американско-британская система из-за нетребовательности микроскопического исследования мазков к оснащению лабораторий

и относительно небольших временных затрат на исследование.

Данные о заболеваемости ОМЛ в России разнятся: 2; 1,32; 2,9 случая на 100 тыс. населения [4–6]. Мужчины несколько более подвержены заболеванию: 3,3 против 2,6 случая на 100 тыс. населения. Данные о заболеваемости варьируют в зависимости от возраста, пола, региона [7, 8].

Диагностические программы ОМЛ включают данные жалоб, анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза, полное физикальное обследование, лабораторные методы, включающие исследование клеточного состава крови, подсчет лейкоцитарной формулы периферической крови, исследование биоптата костного мозга, иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга методом проточной цитофлуориметрии, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования с выявлением наиболее характерных мутаций (FLT3, IDH1, IDH2, CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1 и др.) [2, 3].

Протоколы химиотерапевтических программ включают как давно вошедшие в арсенал онкологов и гематологов лекарственные средства, так и препараты, находящиеся в стадии клинических испытаний либо же не так широко распространенные в клинической практике. Тактика терапевтического ведения пациента основывается на данных о принадлежности бластной популяции к определенным клеточным линиям дифференцировки, соматическом статусе и коморбидности пациента и др.

При ОМЛ в качестве индукционной терапии используется известный режим химиотерапии 7 + 3, подразумевающий 7 дней непрерывного внутривенного введения цитозина арабинозида и 3 дня болюсного введения антрациклинового антибиотика, обычно даунорубицина, возможно применение митоксантрона, идарубицина. В случае отсутствия эффекта терапии применяют и другие аналоги нуклеозидов, такие как флударабин, кладрибин. Существует комбинированная лекарственная форма, содержащая компоненты 7 + 3 в виде липосом для инъекции. При мутациях FLT3 в режим могут включать ингибиторы киназ мидостаурин и гилтеритиниб, недавно одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), пероральный ингибитор квизартиниб, а консолидирующая и поддерживающая терапии могут включать гипометилирующие агенты, например азациитидин.

Если пациент имеет противопоказания к назначению режима 7 + 3, целесообразно использовать азациитидин или цитарабин в низкой дозировке совместно с ингибитором Vcl-2 венетоклаксом. Для пациентов >75 лет и коморбидных пациентов показан гласдегид. При мутациях в гене изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) применяют ингибитор этого фермента ивосидениб, в гене изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2) — энасидениб. Для пациентов со значительным риском рецидива

рекомендуется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [3, 9]. При CD33<sup>+</sup>-ОМЛ возможно применение гемтузумаба озогамидина — конъюгата гуманизированного антитела и противобластного препарата калихеамицина.

Отдельная группа исследуемых лекарств — иммунотерапевтические средства: анти-PD-1 антитела (ниволумаб), анти-CD-47 антитела (магролимаб), антитела — биспецифические активаторы лимфоцитов (JNJ-67571244) [9]. В разработке также находятся платиносодержащие препараты и препараты на основе платиновых наночастиц, которые ведут к перегрузке злокачественных клеток активными формами кислорода (АФК) [10, 11]. АФК — двойственные по своей сути вторичные посредники. С одной стороны, они действительно вызывают перекисное окисление липидов, повреждают белки и нуклеиновые кислоты. Однако есть противоположные данные [12]. АФК через такие сигнальные пути, как JAK/STAT, MAPK, АФК, способны поддерживать злокачественность лейкемических клеток. Также предложены серосодержащие препараты и производные растительного происхождения [13, 14].

Терапия обычно сопровождается трансфузиями крови, использование ее эритроцитарных компонентов с заместительной целью для быстрой коррекции анемии может приводить к перегрузке организма железом [15]. Железо, являясь активным переходным металлом, способно вступать в реакции Фентона с образованием АФК, влияя на внутренний регуляторный аппарат клетки. Также проводится трансфузия тромбомассы при количестве тромбоцитов в периферической крови <20 × 10<sup>9</sup>/л, при геморрагическом синдроме переливание рекомендуется уже при <50 × 10<sup>9</sup>/л [2].

Варианты течения и ответной реакции организма на терапию ОМЛ непосредственно зависят от программированного клеточного метаболизма — одного из отличительных признаков злокачественной клетки, позволяющего лейкемическим клонам вести активную пролиферацию [16]. В связи с этим имеется потребность в анализе имеющихся данных литературы об особенностях метаболизма бластных клеток при ОМЛ и механизмах его регулирования.

### Обмен углеводов

Известно, что активно пролиферирующие клетки, в отличие от покоящихся тканей, получают большую часть энергии окисления углеводов за счет гликолиза, даже при достаточном поступлении кислорода. Такой феномен получил название аэробного гликолиза, при этом феномен переключения окисления углеводов с анаэробного процесса на аэробный получил название «эффект Варбурга» [17]. Это справедливо как для злокачественных новообразований, так и для нормально функционирующих тканей организма, например при клональном размножении лимфоцитов при иммунном ответе [18]. Биологический смысл такого

метаболического сдвига заключается в поддержании активного биосинтеза азотистых оснований для деления клеток. Для импорта глюкозы клетки используют семейство белков GLUT. Главным является GLUT1, выключение которого приводит к снижению вдвое поступлению глюкозы в клетку и существенно понижает промежуточные метаболиты анаболических путей (пентозофосфатный путь, синтез пуриновых и пиримидиновых оснований), повышает уровень ацилкарнитинов, свидетельствуя об усилении окисления высших жирных кислот как компенсаторном механизме. Интересно, что методом меченых атомов установлено, что почти вся глюкоза расходуется на синтез [19].

По данным метаболомного исследования сыворотки крови пациентов с ОМЛ выявлены снижение уровня лактата, глицерол-3-фосфата и цитрата, повышение уровня 2-кетоглутарата, пирувата и 2-гидроксиглутарата по сравнению со здоровыми участниками. Параллельно обнаружено увеличение экспрессии генов метаболизма серина/треонина/глицина и метионина/цистеина, что, вероятно, связано с процессами синтеза пирувата [20].

Кроме того, показано, что при недостатке глюкозы клетками может использоваться фруктоза, транспорт которой в клетку обеспечивается транспортером GLUT5. В сыворотке пациентов с увеличенной экспрессией GLUT5 был понижен уровень фруктозы. В культуре клеток лучшую пролиферативную активность показывали клетки, способные в больших объемах поглощать фруктозу при наличии ее в среде [21].

Важным метаболическим путем, использующим глюкозу, является пентозофосфатный путь (ПФП), в результате которого клетка получает никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФН) и рибозо-5-фосфат для синтеза нуклеотидов. Методом анализа GSEA (gene set enrichment analysis – анализ обогащения по функциональной принадлежности) данных Атласа ракового генома установлено, что в 61 % случаев ОМЛ увеличена экспрессия генов, катализирующих протекание реакций ПФП. На модельной культуре клеток промиелоцитарной лейкемии ингибирование ПФП привело к увеличению потребления клетками кислорода, увеличению секреции лактата, уменьшению инвазии и пролиферации клеток культуры. Также уменьшается концентрация восстановленного глутатиона, что может говорить о существенном вкладе ПФП в редокс-гомеостаз клетки [22].

### Обмен жиров

Клетка может как синтезировать жирные кислоты для строительства мембран либо запасания энергии, так и окислять их при так называемом  $\beta$ -окислении жирных кислот, происходящем в митохондриях. Обнаружен интересный возможный переключатель процессов –  $\alpha$ -кетоглутаратзависимый фермент семейства пролилгидроксилаз (PHD3) [23]. При наличии  $\alpha$ -кетоглутарата (высокий уровень энергии клетки)

происходит гидроксирование (и активация) белком PHD3 ацетилкарнитинкарбоксилазы 2 (ACC2), которая расположена на внешней мембране митохондрий и превращает ацетил-КоА в малонил-КоА, являющийся ингибитором для карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT1). CPT1 – лимитирующий фактор для  $\beta$ -окисления. При этом PHD3 не затрагивает ACC1, локализованный в цитозоли, позволяя синтезировать жирные кислоты. При подавлении экспрессии ACC2/PHD3 увеличивается уровень окисления жирных кислот даже при достаточном уровне питательных веществ. Отмечено, что при индуцированном увеличении экспрессии PHD3 в культурах клеток острой моноцитарной лейкемии (MOLM14 и THP-1) пролиферация клеток уменьшилась [24]. Кроме того, CPT1 может являться объектом для ингибирования ксенометаболитом ST1236 [24], при этом показано отсутствие токсического эффекта на нормальные гемопоэтические стволовые клетки.

Эффект, противоположный подавлению экспрессии PHD3, описали при ОМЛ с мутантным *IDH1/2* [25]. Показано увеличение промежуточных метаболитов синтеза липидов, что соответствовало параллельному увеличению экспрессии генов, связанных с этим метаболическим путем. Возможный механизм действия – через продукт мутантного *IDH1/2* – 2-гидроксиглутарат, который, взаимодействуя с белками – факторами транскрипции TET2 (Ten-Eleven Translocation), приводит к увеличению уровня экспрессии факторов транскрипции, ответственных за регуляцию генов липидного обмена, в особенности СЕВРа [26]. Авторы исследования также показали, что 2-гидроксиглутарат ингибирует диметилазу лизиновых остатков гистоновых белков, что говорит о возможности эпигенетических изменений *IDH1/2*-мутантных клеток [27].

В недавнем исследовании выявлено, что именно начальные стадии окисления длинноцепочечных жирных кислот играют важную роль в метаболизме бластной клетки [28]. При выключении ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD) уменьшаются потребление кислорода клетками, концентрация АТФ, способность к трансплантации в мышечных моделях. При введении С7-жирных кислот блокаторный эффект сходил на нет. Замечено, что при блокаде VLCAD увеличивается активность пируватдегидрогеназы, однако этого не хватает для продолжения функционирования клеток. Предложен длинноцепочечный полигидроксированный спирт с концевым алкином (AYNE) в качестве ингибитора VLCAD, не оказывающий токсического эффекта на нормальные клетки.

### Обмен аминокислот

Аминокислоты с разветвленной углеродной цепью (лейцин, валин, изолейцин) могут использоваться клеткой как источник аминогруппы для синтеза глутамата из  $\alpha$ -кетоглутарата, синтеза белков, а углеродный скелет

может быть утилизирован в ацетил-КоА либо сукцинил-КоА, которые могут утилизироваться в цикле трикарбоновых кислот [29]. Важную роль играют аминотрансферазы аминокислот с разветвленной цепью 1 и 2 (BCAT1/2): первая локализована в цитозоли, вторая — в матриксе митохондрий. Повышенный уровень экспрессии BCAT1 в мышечных моделях приводил к меньшей выживаемости, а статистический анализ базы данных TCGA установил наличие повышенной экспрессии BCAT1 у больных ОМЛ [30]. Возможно, это связано с понижением внутриклеточного уровня  $\alpha$ -кетоглутарата и понижением активности зависимых от него белков TET2 и EGLN1. Первый из них представляет собой транскрипционный фактор, активность которого приводит к гиперметилированию ДНК и повышению агрессивности лейкемии [31], а второй разрушает HIF1 $\alpha$ , стабилизация которого важна для активации путей выживания и пролиферации, особенно для стволовых лейкемических клеток.

Аргинин может быть целью терапии, так как у некоторых клеток может быть недостаток ферментов орнитинового цикла (орнитинтранскарбамилаза, аргининосукцинатсинтетаза). Такие клетки используют катионные переносчики аминокислот CAT-1, CAT-2B [32]. Искусственная аргиназа BCT-100, понижая содержание аргинина в крови, уменьшает шанс на приживание лейкемических клеток в мышах, а цитотоксический эффект синергирует с цитозином арабинозидом.

Глутамин широко используется клеткой, интересны данные о его участии в качестве субстрата для цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и синтеза глутатиона. Оба этих процесса связаны с гидролитическим дезаминированием и получением глутамата, катализ реакции осуществляется глутаминазами GLS1 и GLS2. Понижение активности ЦТК в клетках с выключенным GLS1 приводит к уменьшению потребления кислорода, снижению уровня АТФ и повышению апоптоза через внутренний каспаз-3-зависимый путь [33]. Также наблюдается повышенный уровень митоАФК и пониженный уровень глутатиона. Это позволяет рассматривать комбинированные терапии с ингибиторами GLS и индуцирующими АФК-агентами, например СВ-839, триоксид мышьяка [34]. Примечательно, что при насыщении среды  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой либо глутатионом цитотоксический эффект уменьшался. Имеются данные о широких возможностях известного химиотерапевтического препарата L-аспарагиназы для лечения ОМЛ [35]. У линий клеток с резистентностью к L-аспарагиназе повышена экспрессия аспарагинсинтетазы.

### Особенности метаболизма, связанные с активными формами кислорода

Активные формы кислорода представляют собой группу молекул и свободных радикалов (НО,  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $ClO^-$ ,  $ONOO^-$ ), уровень которых в среде регулирует

протекание нормальных клеточных процессов [36]. В частности, есть данные о необходимости низкого содержания АФК для нормального протекания гемопоэза. Например, показано, что ниши стволовых клеток находятся в гипоксических условиях [37], что уменьшает возможность случайного выброса АФК и позволяет стволовым гемопоэтическим клеткам сохранять свои свойства [38]. При взятии и последующей трансплантации стволовых клеток в среде с низким содержанием кислорода сохраняются их свойства самообновления и увеличивается эффективность трансплантации. Исследователи связали подобный негативный эффект сверхфизиологической концентрации кислорода с белком митохондриальной поры. Известно, что данный белок участвует в развитии изменений ткани миокарда при ишемии/инфаркте, открывая митохондриальные поры и нарушая их работу, что ведет к некрозу кардиомиоцитов [39]. Циклоспорин А, являющийся ингибитором белка митохондриальной поры, нивелировал эффект кислорода [38].

Для того чтобы понять, как АФК регулирует сигнальные пути, необходимо кратко рассмотреть механизм изменения функции белков под их действием. Переход белков из одного функционального состояния в другое состоит в основном из окислительно-восстановительной реакции с участием остатков цистеина на белках. При окислении этих остатков образуется реактивная сульфеновая кислота ( $-SOH$ ), которая может образовывать дисульфидные связи с близлежащими цистеинами ( $-S-S-$ ) или подвергаться дальнейшему окислению до сульфиновой ( $-SO_2H$ ) или сульфоновой ( $-SO_3H$ ) кислоты; при наличии поблизости азота сульфеновая кислота может также образовывать сульфенамид. Эти окислительные модификации приводят к изменению структуры и/или функции белка. За исключением сульфоновой и в меньшей степени сульфиновой кислоты эти окислительно-восстановительные модификации обратимы под действием восстановительных систем, таких как тиоредоксин и пероксиредоксин [40].

Генерация АФК клеткой может обеспечиваться несколькими путями: митохондриальным окислением, ксантиноксидазной системой, микросомальным окислением, а также активностью НАДФН-оксидазы (NOX). NOX используется в физиологических условиях при иммунном ответе, контролирует фагоцитоз, участвует в борьбе с патогенами, обработке и презентации антигенов [41]. По данным литературы, реакции, катализируемые семейством NOX, являются основным источником повышенного уровня АФК при ОМЛ [42]. NOX представляет собой трансмембранный комплекс, использующий цитоплазматический НАДФН в качестве донора электронов для производства супероксидного аниона из внеклеточного  $O_2$ . Существует 7 изоформ: NOX1–5 и двойные оксидазы DUOX1 и DUOX2, которые подразделяются на р22<sup>phox</sup>-зависимые (NOX1–4) и Ca<sup>2+</sup>-зависимые (NOX5, DUOX1–2). NOX 2, самая

изученная изоформа, требует для активации присоединения ряда цитозольных белков: p47<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, RAC [43]. В последующем внеклеточный O<sub>2</sub> под действием внеклеточной супероксиддисмутазы SOD3 превращается в O<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, и пероксид водорода через белки аквапорины проникает внутрь клетки [44].

Но каким образом изменение уровня внутриклеточных АФК влияет на жизнедеятельность и метаболическую активность бластной клетки? Один из возможных ответов связан с последовательностью аминокислот некоторых регуляторных белков, а именно с цистеиновыми остатками, которые при взаимодействии с пероксидом и последующем превращении в окисленные формы изменяют активность этих белков. Во время изучения воздействия пероксида на серин/треониновую киназу аутогана А, принимающую участие в процессе формирования веретена деления и сборки центросом, обнаружено дозозависимое ингибирование активности при добавлении перекиси [45]. Данные анализа других серин/треониновых киназ выявили консервативные участки идентичного строения, что позволило предположить схожие механизмы регуляции у этой группы активирующих киназ, связанных с окислительным стрессом. Однако описано и активирующее влияние АФК: установлено, что сульфенирование пероксидом водорода цистеиновых остатков в положениях 185 и 277 белка саркомы Рауса Src вело к уменьшению влияния аутоингибиторного остатка тирозина в положении 527 и переходу в псевдоактивное состояние с последующим аутофосфорилированием тирозина в положении 416 [46]. В результате увеличился уровень активной Src-киназы в среде с высоким содержанием АФК. Семейство Src-киназ — передатчики сигнала с рецепторных тирозинкиназ на нижележащие эффекторы: транскрипционные факторы семейства передатчиков сигналов и активации транскрипции (STAT), киназы MAPK, RAS. Обнаружено, что активность Src-киназ приводит к приобретению злокачественности, что позволило считать Src онкогенным белком [47].

Характеризуя ОМЛ, необходимо отметить ряд работ, в которых рассмотрены данные о повышенной активности АФК-производных ферментной системы NOX у лейкоэмических клеток и ее роли в формировании злокачественности. Описано, что увеличенный уровень АФК относительно здоровых лиц встречался у 65 % пациентов, а уровень фосфорилированной формы p38<sup>MAPK</sup>, который является белком-сенсором уровня стресса с проапоптотической активностью, уменьшается с повышением концентрации пероксида [42, 48]. В исследовании С. Ijuro и соавт. определен набор из 29 генов, связанных с иммунным ответом, активностью NOX, метаболизмом глюкозы, окислительным фосфорилированием, биосинтезом жирных кислот и активностью пути p53 [49]. Индекс экспрессии этой группы генов отрицательно коррелировал с выживаемостью [50]. Авторы методом анализа обогащения по функциональ-

ной принадлежности сравнили экспрессию генов 3 культур клеток острого промиелоцитарного лейкоза HL-60: 1-я культура клеток была устойчива к терапии даунорубицином; 2-я — к терапии цитозином арабинозидом; 3-я культура клеток была чувствительна к их воздействию. Выяснилось, что гены, активно экспрессирующиеся в обеих резистентных культурах, отвечают за иммунные реакции и нейтрофильную дегрануляцию. Также наблюдались повышенный уровень АФК и индекс экспрессии генов, отвечающих за субъединицы NOX2 (CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, RAC2), что коррелировало с хеморезистентностью [50].

Какова точка приложения дисбаланса окислительно-восстановительного потенциала в клетках при ОМЛ? Есть данные, что ею могут являться одновременно как промежуточные цепи сигнальных путей ответа на внешние стимулы, так и ключевые ферменты метаболических процессов. Например, внутренняя тандемная дупликация fms-подобной киназы 3 (FLT3 семейства рецепторов тромбоцитарного фактора роста) — важная драйверная мутация, при этом пациентов с FLT3<sup>ITD</sup> насчитывается около 20–25 % от общего числа [51]. На основании результатов исследований окисления цистеиновых остатков других белков А. Вöhmг и соавт. выявили, что микромолярные концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> увеличивают степень фосфорилирования как самой киназы FLT3, так и нижележащей цепи субстратов; киназа связывает селективный к сульфеновой кислоте реагент (DCP-Bio1), это показывает нахождение цистеина киназы в окисленном виде; при этом мутации цистеиновых остатков в положениях 694, 807, 925 значительно уменьшали фосфорилирование белка и формирование колоний в среде с культурой клеток [52]. В другом исследовании, где изучалось глобальное обратимое окисление цистеиновых остатков, выявлено значительное отличие в степени окисленности 46 белков в сравнении между FLT3<sup>ITD</sup> и нативным вариантом FLT3 [13]. Интересно, что мутантная киназа FLT3<sup>ITD</sup> повышает уровень экспрессии NOX2, однако уровень окисления цистеиновых остатков мог как повышаться, так и понижаться — можно предположить существование механизмов избирательного действия АФК на белки. Среди этих белков находятся субъединицы NOX2, киназы семейства Src, регуляторная фосфатаза PTPRJ (известно деактивирующее действие АФК на ее активность, сама она негативно регулирует действие FLT3), фосфатаза PTRPC (негативно влияет на киназы семейства Src), транскрипционные факторы STAT. Пока нет данных о механизмах влияния на функции многих белков окисления цистеина, однако можно высказать предположение об обратимом окислении цистеина как обязательном атрибуте действия FLT3<sup>ITD</sup>.

Другой аспект — изменение метаболизма бластных клеток. А. J. Robinson и соавт. обнаружили увеличенную экспрессию генов, продукты которых метаболизируют глюкозу у клеток с высоким уровнем экспрессии

основной субъединицы NOX2 [53]. Применяв ингибитор NOX2 дифенилйодоний, они наблюдали уменьшение как потребления глюкозы, так и уровня промежуточных метаболитов. Предложенный авторами механизм регуляции утилизации глюкозы осуществляется через ось «разобщающий белок 2 (UCP2) – АМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК) – фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бифосфатаза (PFKFB3)». UCP2 – белок, расположенный на внутренней мембране митохондрий, служит сенсором АФК и предохраняет клетку от их избыточного производства в митохондриях посредством обмена неорганического фосфора и иона водорода на метаболит ЦТК с 4 атомами углерода (оксалоацетат, аспартат, малат), одновременно понижая мембранный потенциал и лишая ЦТК возможности создания большего количества восстановленных форм коферментов. Это ведет к уменьшению выхода окислительного фосфорилирования с уменьшением генерации АФК [54]. Следствием этого является повышение соотношения АМФ/АТФ, в результате чего АМРК активируется и фосфорилирует PFKFB3, которая производит прогликолитический регуляторный метаболит фруктозо-2,6-бифосфат [55]. Добавление специфичного ингибитора UCP2 *genipin* нивелировало эффект от повышенного уровня АФК [53]. Положительная корреляция между гликолизом и уровнем АФК подтверждена в последующем исследовании, где также показано изменение основного энергетического субстрата с глюкозы на липиды при выключении генов NOX2 с одновременным уменьшением потребляемого клеткой кислорода [56].

В комплексном исследовании линий бластных клеток изучена зависимость метаболома (обмен липидов, углеводный обмен, обмен аминокислот и пуриновых оснований) от уровня АФК [57]. Для этого взяли 2 линии клеток: с изначально высоким (ТНР-1, НОМО-1) и низким (Mv4;11) уровнем экспрессии NOX2. Для определения роли АФК изменяли его уровень: к линиям с низким уровнем добавляли глюкозооксидазу, а с высоким – дифенилйодоний либо короткошпильковые РНК – ингибиторы трансляции NOX2. Показано, что концентрация длинноцепочечных жирных кислот в случаях с низким уровнем АФК была понижена, что свидетельствует об их активном окислении. Можно предположить, что ответ на высокий уровень перекисных радикалов клеткой включает переход из персистирующего состояния с окислением жиров в состояние, попадающее под эффект Варбурга. При этом уровень аминокислот был низок в средах с низким уровнем АФК в сравнении с высоким, также при низком уровне АФК был увеличен уровень метаболитов катаболизма пуриновых оснований, а при понижении уровня АФК понижался уровень метаболитов гликолитического пути.

Можно предположить существование дополнительного уровня настройки сигнальных путей, заложенного в виде конформационной лабильности, либо

изменение активного центра белковой молекулы в ответ на изменение АФК. Подобный процесс происходит, как правило, при воспалении либо стрессе организма, что открывает новые возможности в понимании биологии и терапии ОМЛ.

### Особенности обмена железа

Железо необходимо клетке для выполнения жизненно важных функций, таких как клеточное дыхание, некоторые ферментативные реакции, синтез ДНК, однако одновременно оно способно являться источником АФК через реакцию Фентона, а при критических концентрациях – вызывать так называемый ферроптоз – тип программируемой клеточной смерти, описанный в 2012 г. [58, 59]. При этом характерны накопление АФК, окисление липидов, но одно лишь повышение АФК не может запустить процесс ферроптоза, так как для этого необходимо железо.

Железо поступает в организм 2 путями: 10 % абсорбируется из пищи в двенадцатиперстной кишке, а 90 % – из разрушения красных клеток крови макрофагами. Пищевое трехвалентное железо ( $Fe^{3+}$ ) транспортируется в энтероциты, восстанавливается до  $Fe^{2+}$  с помощью дуоденального цитохрома b (DCYTB) и транспортера металлов DMT1. В то же время гемовое  $Fe^{2+}$  переносится в эпителиоцит белком – переносчиком гема 1 (HCP1), где дальше высвобождается из гема под действием гемоксигеназы. Затем  $Fe^{2+}$  выводится в кровь ферропортином (FPN1) и гепестинином (HEPN), где вновь окисляется до  $Fe^{3+}$  и связывается с трансферрином (ТФ) для доставки к тканям. Избыток железа хранится в печени, где гепсидин регулирует его абсорбцию, связываясь с FPN1 и вызывая его деградацию [60].

В клетке  $Fe^{3+}$  в эндосомах восстанавливается семейством металлоредуктаз STEAP, повышенная экспрессия которых показана при некоторых онкологических заболеваниях [61]. Для ОМЛ это STEAP3, восстанавливающий  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ , которое формирует так называемый лабильный пул железа в клетке, способный использоваться внутриклеточными компонентами на такие процессы, как синтез ДНК (железо при этом является кофактором фермента рибонуклеотидредуктазы), гема, железо-серных кластеров для компонентов электронотранспортной цепи [62]. Избыточное железо запасается в ферритине и также может быть выведено ферропортином. Внутриклеточная регуляция осуществляется с помощью системы IRE/IRP (железочувствительные участки/белки). На матричной РНК (мРНК) белков-эффекторов этой системы, например на мРНК трансферринового рецептора (TFR) и ферритина, в нетранслируемых участках расположены шпилькообразные участки цепи РНК – IRE. IRP1/2, связываясь с железом, становятся неспособными присоединяться к IRE. Это взаимодействие выражается в одном из 2 возможных исходов: ингибировании трансляции с мРНК (наличие связи IRP

с мРНК ферритина ингибирует трансляцию) либо активации трансляции (отсутствие связи IRP с мРНК TFR ведет к деградации матрицы) [63].

Поскольку при терапии лейкемии часто необходимо применение трансфузий донорских эритроцитов, возникает экзогенная нагрузка железом, что можно наблюдать при удвоении общего железа организма, т.е. с 5 до 10 г, при этом наблюдаются повышенный уровень ферритина в сыворотке (>1000 мкг/л), повышение насыщения трансферрина железом (>60 %), повышение содержания железа в печени (>6,9 мг/г), а также в сердце, выявляемые при магнитно-резонансной томографии [16]. В исследовании на мышинной модели радиоиндуцированной миелоидной лейкемии показано дозозависимое действие железа: при 7,5 мг общей дозы железо обладало пролейкемическим действием, при 30 мг, однако, вызывало общий токсический эффект с большим разнообразием онкологических заболеваний [64].

При ОМЛ есть данные о нескольких направлениях измененного гомеостаза железа как в клетке, так и в организме. S. Vertoli и соавт. доказали, что увеличение экспрессии ферритина является отрицательным прогностическим фактором, что способствовало хеморезистентности к araC, а при проведении химиотерапии наблюдались воспалительный ответ и повышение уровня ферритина в сыворотке [65]. В другом исследовании заявлено об уменьшенном уровне экспрессии FPN1 как о факторе благоприятного прогноза для пациентов, увеличенной подверженности бластных клеток терапии araC и ионами Fe<sup>2+</sup> [66]. Таким образом, возможность быстро избавляться от лабильного пула железа дает бластным клеткам некоторые преимущества. С другой стороны, недавно обнаруженная сериновая протеаза SPINK2 соотносится с плохим прогнозом, при этом положительно влияя на концентрацию железа, переносчики цистеина и концентрацию глутатиона [67]. Показано, что ингибирование

данного фермента приводит к экспрессии молекулы адгезии лейкоцитов – активатора Т-лимфоцитов, а хелирующие агенты, такие как деферазирокс и элтромбопаг, в качестве дополнительной терапии могут улучшать антинеопластическое действие araC при детском ОМЛ [68].

### Заключение

Результаты современных исследований в области метаболизма бластных клеток при ОМЛ свидетельствуют об особенностях обмена углеводов, жиров и аминокислот, роли активных форм кислорода и изменении баланса железа лейкемического клона. Ключевые метаболические пути, такие как аэробный гликолиз (эффект Варбурга), пентозофосфатный путь, окисление жирных кислот и использование аминокислот с разветвленной цепью, играют значительную роль в поддержании пролиферации и выживаемости лейкемических клеток.

Особую роль в регуляции сигнальных путей и метаболических процессов, непосредственно влияющих на агрессивность и хеморезистентность ОМЛ, играют АФК. Показано, что повышенные уровни АФК связаны с измененной активностью ферментов и белков, участвующих в клеточной пролиферации и выживании. Важным аспектом является также дисбаланс обмена железа, который может способствовать ферроптозу и изменению чувствительности клеток к химиотерапии. Знание подобных особенностей метаболического профиля бластных клеток при ОМЛ позволяет в перспективе применять как патогенетически обоснованную терапию, так и лабораторные методы диагностики, направленные на детекцию и количественное измерение маркеров измененного метаболизма костного мозга при ОМЛ. С этих позиций перспективным и интересным, на наш взгляд, является исследование неклеточной фракции (миелоплазмы) аспирата костного мозга на биохимическом анализаторе.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 5-е изд., доп. М., Тверь: Триада, 2023. 546 с. Lugovskaya S.A., Pochtjar M.E. Hematological atlas. 5th edn, additional. Moscow, Tver: Triada, 2023. 546 p. (In Russ.).
2. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
3. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
4. Агакишиев М.М., Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. и др. Эпидемиология и молекулярная генетика острых лейкозов взрослых в г. Новосибирске и Новосибирской области. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2017;10(4):519–20. Agakishiev M.M., Kovynev I.B., Pospelova T.I. et al. Epidemiology and molecular genetics of acute leukemia in adults in Novosibirsk and Novosibirsk region. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2017;10(4):519–20. (In Russ.).
5. Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Русинов М.А. и др. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской Федерации. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):46–51. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-46-51 Akhmerzaeva Z.Kh., Parovichnikova E.N., Rusinov M.A. et al. The epidemiological study of acute leukemia in five regions of the Russian Federation. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):46–51. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-46-51
6. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных

- лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32. DOI: 10.17116/terarkh201587726-321
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587726-321
7. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/>
  8. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
  9. Liu H. Emerging agents and regimens for AML. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):49. DOI: 10.1186/s13045-021-01062-w
  10. Oliveira M.S., Barbosa M.I.F., De Souza T.B. et al. A novel platinum complex containing a piplartine derivative exhibits enhanced cytotoxicity, causes oxidative stress and triggers apoptotic cell death by ERK/p38 pathway in human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Redox Biol* 2019;20:182–94. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.006
  11. Gurunathan S., Jeyaraj M., La H. et al. Anisotropic platinum nanoparticle-induced cytotoxicity, apoptosis, inflammatory response, and transcriptomic and molecular pathways in human acute monocytic leukemia cells. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):440. DOI: 10.3390/ijms21020440
  12. Germon Z.P., Sillar J.R., Mannan A. et al. Blockade of redox second messengers inhibits JAK/STAT and MEK/ERK signaling sensitizing FLT3-mutant acute myeloid leukemia to targeted therapies. 2022. DOI: 10.1101/2022.03.09.483687
  13. Prata C., Facchini C., Leoncini E. et al. Sulforaphane modulates AQP8-linked redox signalling in leukemia cells. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:4125297. DOI: 10.1155/2018/4125297
  14. Arévalo-Ferrin J.J., García-Ortiz J.A., Arévalo-Olaya C.M. et al. Plant-derived extracts P2Et and Anamu-SC affect NO and ROS levels in leukemic cells. *Univ Sci* 2023;28(2):201–16. DOI: 10.11144/Javeriana.SC282.pdep
  15. Романенко Н.А., Кайтанджан Е.И., Кулешова А.В. и др. Инфекционные, геморрагические, тромботические и другие осложнения, ассоциированные с катетеризацией центральной вены у онкогематологических больных. *Вестник гематологии* 2020;16(3):52–3. Romanenko N.A., Kaitanjan E.I., Kuleshova A.V. et al. Infectious, hemorrhagic, thrombotic and other complications associated with central vein catheterization in oncohematologic patients. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2020;16(3):52–3. (In Russ.).
  16. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
  17. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029–33. DOI: 10.1126/science.1160809
  18. Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G. et al. The glucose transporter *glut1* is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab* 2014;20(1):61–72. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004
  19. Liu T., Kishton R.J., Macintyre A.N. et al. Glucose transporter 1-mediated glucose uptake is limiting for B-cell acute lymphoblastic leukemia anabolic metabolism and resistance to apoptosis. *Cell Death Dis* 2014;5(10):e1470. DOI: 10.1038/cddis.2014.431
  20. Chen W.L., Wang J.H., Zhao A.H. et al. A distinct glucose metabolism signature of acute myeloid leukemia with prognostic value [published correction appears in *Blood* 2014;124(18):2893]. *Blood* 2014;124(10):1645–54. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554204
  21. Chen W.L., Wang Y.Y., Zhao A.H. et al. Enhanced fructose utilization mediated by SLC2A5 is a unique metabolic feature of acute myeloid leukemia with therapeutic potential. *Cancer Cell* 2016;30(5):779–91. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.006
  22. Chen Y., Xu Q., Ji D. et al. Inhibition of pentose phosphate pathway suppresses acute myelogenous leukemia. *Tumor Biol* 2016;37(5):6027–34. DOI: 10.1007/s13277-015-4428-5
  23. German N.J., Yoon H., Yusuf R.Z. et al. PHD3 loss in cancer enables metabolic reliance on fatty acid oxidation via deactivation of ACC2. *Mol Cell* 2016;63(6):1006–20. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.08.014
  24. Ricciardi M.R., Mirabilii S., Allegretti M. et al. Targeting the leukemia cell metabolism by the CPT1a inhibition: functional preclinical effects in leukemias. *Blood* 2015;126(16):1925–9. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617498
  25. Stuanli L., Riols F., Millard P. et al. Stable isotope labeling highlights enhanced fatty acid and lipid metabolism in human acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3325. DOI: 10.3390/ijms19113325
  26. Boutzen H., Saland E., Larrue C. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutations prime the all-trans retinoic acid myeloid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2016;213(4):483–97. DOI: 10.1084/jem.20150736
  27. Gunn K., Myllykoski M., Cao J.Z. et al. (R)-2-hydroxyglutarate inhibits KDM5 histone lysine demethylases to drive transformation in IDH-mutant cancers. *Cancer Discov* 2023;13(6):1478–97. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0825
  28. Tchong M., Roma A., Ahmed N. et al. Very long chain fatty acid metabolism is required in acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;137(25):3518–32. DOI: 10.1182/blood.202008551
  29. Ananieva E.A., Wilkinson A.C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21(1):64–70. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000430
  30. Hattori A., Tsunoda M., Konuma T. et al. Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukaemia. *Nature* 2017;545(7655):500–4. DOI: 10.1038/nature22314
  31. Raffel S., Falcone M., Kneisel N. et al. BCAT1 restricts  $\alpha$ KG levels in AML stem cells leading to IDHmut-like DNA hypermethylation. *Nature* 2017;551(7680):384–8. DOI: 10.1038/nature24294
  32. Mussai F., Egan S., Higginbotham-Jones J. et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood* 2015;125(15):2386–96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600643
  33. Jacque N., Ronchetti A.M., Larrue C. et al. Targeting glutaminolysis has antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition. *Blood* 2015;126(11):1346–56. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621870
  34. Gregory M.A., Nemkov T., Park H.J. et al. Targeting glutamine metabolism and redox state for leukemia therapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):4079–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3223
  35. He Y., Li B., Zhang H. et al. L-asparaginase induces in AML U937 cells apoptosis via an AIF-mediated mechanism. *Front Biosci* 2014;19(3):515. DOI: 10.2741/4222
  36. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24(5):981–90. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008
  37. Spencer J.A., Ferraro F., Roussakis E. et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. *Nature* 2014;508(7495):269–73. DOI: 10.1038/nature13034
  38. Mantel C.R., O’Leary H.A., Chitteti B.R. et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock. *Cell* 2015;161(7):1553–65. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.054
  39. Robichaux D.J., Harata M., Murphy E., Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2023;174:47–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.003
  40. Roos G., Messens J. Protein sulfenic acid formation: from cellular damage to redox regulation. *Free Radic Biol Med* 2011;51(2):314–26. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.031
  41. Taylor J.P., Tse H.M. The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2021;48:102159. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102159
  42. Hole P.S., Zabkiewicz J., Munje C. et al. Overproduction of NOX-derived ROS in AML promotes proliferation and is associated with

- defective oxidative stress signaling. *Blood* 2013;122(19):3322–30. DOI: 10.1182/blood-2013-04-491944
43. Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007;87(1):245–313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005
  44. Bienert G.P., Møller A.L., Kristiansen K.A. et al. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *J Biol Chem* 2007;282(2):1183–92. DOI: 10.1074/jbc.M603761200
  45. Byrne D.P., Shrestha S., Galler M. et al. Aurora A regulation by reversible cysteine oxidation reveals evolutionarily conserved redox control of Ser/Thr protein kinase activity. *Sci Signal* 2020;13(639):2713. DOI: 10.1126/scisignal.aax2713
  46. Heppner D.E., Dustin C.M., Liao C. et al. Direct cysteine sulfenylation drives activation of the Src kinase. *Nat Commun* 2018;9(1):4522. DOI: 10.1038/s41467-018-06790-1
  47. Guarino M. Src signaling in cancer invasion. *J Cell Physiol* 2010;223(1):14–26. DOI: 10.1002/jcp.22011
  48. Martínez-Limón A., Joaquin M., Caballero M. et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1913. DOI: 10.3390/ijms21061913
  49. Ijurko C., González-García N., Galindo-Villardón P., Hernández-Hernández Á. A 29-gene signature associated with NOX2 discriminates acute myeloid leukemia prognosis and survival. *Am J Hematol* 2022;97(4):448–57. DOI: 10.1002/ajh.26477
  50. Paolillo R., Boulanger M., Gâtel P. et al. The NADPH oxidase NOX2 is a marker of adverse prognosis involved in chemoresistance of acute myeloid leukemias. *Haematologica* 2022;107(11):2562–75. DOI: 10.3324/haematol.2021.279889
  51. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
  52. Böhmer A., Barz S., Schwab K. et al. Modulation of FLT3 signal transduction through cytoplasmic cysteine residues indicates the potential for redox regulation. *Redox Biol* 2020;28:101325. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101325
  53. Robinson A.J., Hopkins G.L., Rastogi N. et al. Reactive oxygen species drive proliferation in acute myeloid leukemia via the glycolytic regulator PFKFB3. *Cancer Res* 2020;80(5):937–49. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1920
  54. Luby A., Alves-Guerra M.C. UCP2 as a cancer target through energy metabolism and oxidative stress control. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):15077. DOI: 10.3390/ijms232315077
  55. Doménech E., Maestre C., Esteban-Martínez L. et al. AMPK and PFKFB3 mediate glycolysis and survival in response to mitophagy during mitotic arrest. *Nat Cell Biol* 2015;17(10):1304–16. DOI: 10.1038/ncb3231
  56. Ijurko C., Romo-González M., García-Calvo C. et al. NOX2 control over energy metabolism plays a role in acute myeloid leukaemia prognosis and survival. *Free Radic Biol Med* 2023;209:18–28. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.013
  57. Robinson A.J., Davies S., Darley R.L., Tonks A. Reactive oxygen species rewires metabolic activity in acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2021;11:632623. DOI: 10.3389/fonc.2021.632623
  58. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 2014;10(1):9–17. DOI: 10.1038/nchembio.1416
  59. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
  60. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013;13(5):342–55. DOI: 10.1038/nrc3495
  61. Gomes I.M., Maia C.J., Santos C.R. STEAP proteins: from structure to applications in cancer therapy. *Mol Cancer Res* 2012;10(5):573–87. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0281
  62. Rocha S.M., Socorro S., Passarinha L.A., Maia C.J. Comprehensive landscape of STEAP family members expression in human cancers: unraveling the potential usefulness in clinical practice using integrated bioinformatics analysis. *Data* 2022;7(5):64. DOI: 10.3390/data7050064
  63. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012(1):1–13. DOI: 10.1196/annals.1306.001
  64. Chan L.S.A., Gu L.C., Wells R.A. The effects of secondary iron overload and iron chelation on a radiation-induced acute myeloid leukemia mouse model. *BMC Cancer* 2021;21(1):509. DOI: 10.1186/s12885-021-08259-9
  65. Bertoli S., Paubelle E., Bérard E. et al. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2019;102(2):131–42. DOI: 10.1111/ejh.13183
  66. Gasparetto M., Pei S., Minhajuddin M. et al. Low ferroportin expression in AML is correlated with good risk cytogenetics, improved outcomes and increased sensitivity to chemotherapy. *Leuk Res* 2019;80:1–10. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.02.011
  67. Pitts H.A., Cheng C.K., Cheung J.S. et al. SPINK2 protein expression is an independent adverse prognostic marker in AML and is potentially implicated in the regulation of ferroptosis and immune response. *Int J Mol Sci* 2023;24(11):9696. DOI: 10.3390/ijms24119696
  68. Argenziano M., Tortora C., Paola A.D. et al. Eltrombopag and its iron chelating properties in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2021;12(14):1377–87. DOI: 10.18632/oncotarget.28000

#### Вклад авторов

А.В. Халиулин: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;

И.И. Занин: обзор публикаций по теме статьи, подготовка статьи;

А.В. Лямин, И.Л. Давыдкин, И.А. Селезнева: научное редактирование рукописи.

#### Authors' contributions

A.V. Khaliulin: review of publications on the article topic, article editing, monitoring article integrity;

I.I. Zanin: review of publications on the article topic, article writing,

A.V. Lyamin, I.L. Davydkin, I.A. Selezneva: scientific editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Халиулин / A.V. Khaliulin: <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>

И.И. Занин / I.I. Zanin: <https://orcid.org/0009-0008-2721-4152>

А.В. Лямин / A.V. Lyamin: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

И.Л. Давыдкин / I.L. Davydkin: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

И.А. Селезнева / I.A. Selezneva: <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.09.2024. **Принята к публикации:** 24.10.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

**Article submitted:** 16.09.2024. **Accepted for publication:** 24.10.2024. **Published online:** 15.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

CC BY 4.0

# Полиморфизм генов *IL4* и *TLR3* при инфекционных осложнениях у больных острым миелоидным лейкозом

С.О. Коробов, Е.Л. Назарова, И.А. Докшина

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72Контакты: Сергей Олегович Коробов [korobov@niigpk.ru](mailto:korobov@niigpk.ru)

**Введение.** Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) предрасположены к инфекционным осложнениям (ИО). Однонуклеотидные замены в генах могут влиять на функции и/или экспрессию кодируемых ими белков. Поскольку функционирование врожденной иммунной системы находится под генетическим контролем, выявление полиморфных вариантов локусов, снижающих эффективность иммунного ответа, – перспективный метод идентификации пациентов, имеющих высокий риск тяжелых инфекций.

**Цель исследования** – оценить связь носительства однонуклеотидных полиморфизмов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T с частотой ИО у больных ОМЛ.

**Материалы и методы.** Генотипированы полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T у 93 пациентов с ОМЛ, из них у 77 (82,80 %) – *de novo* ОМЛ, у 16 (17,20 %) – ОМЛ с предшествующим миелодиспластическим синдромом. Больным проведено 263 курса химиотерапии. Медиана возраста – 58 (Q1–Q3: 38–66) лет, мужчин – 50 (53,76 %), женщин – 43 (46,24 %). Тяжелыми ИО считались сепсис и пневмония. Аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию с детекцией продуктов амплификации в 3 % агарозном геле использовали для генотипирования однонуклеотидных замен в генах иммунного ответа.

**Результаты.** Тяжелыми ИО сопровождались 57 (21,67 %) курсов химиотерапии. У пациентов – носителей генотипа *TLR3* 1234GG по сравнению с носителями генотипа *TLR3* 1234CC частота тяжелых ИО ниже в 4,8 раза (отношение шансов 0,21;  $p = 0,022$ ). Тяжелые ИО в 2,3 раза чаще возникали у гетерозиготных носителей полиморфизма *IL4* C-589T, чем у гомозиготных носителей аллеля С (отношение шансов 2,29;  $p = 0,025$ ). В многофакторном анализе при учете возраста, пола и длительности нейтропении варианты генотипов *TLR3* 1234GG и *IL4*-589CT оставались независимыми предикторами ИО.

**Заключение.** Генотипы *TLR3* 1234CC и *IL4*-589CT ассоциированы с риском тяжелых ИО у больных ОМЛ.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, инфекционное осложнение, Toll-подобный рецептор, интерлейкин, однонуклеотидная замена, сепсис, пневмония

**Для цитирования:** Коробов С.О., Назарова Е.Л., Докшина И.А. Полиморфизм генов *IL4* и *TLR3* при инфекционных осложнениях у больных острым миелоидным лейкозом. Онкогематология 2024;19(4):182–7.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

## *IL4* and *TLR3* gene polymorphism in infectious complications in patients with acute myeloid leukemia

S.O. Korobov, E.L. Nazarova, I.A. Dokshina

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St.,  
Kirov 610027, RussiaContacts: Sergey Olegovich Korobov [korobov@niigpk.ru](mailto:korobov@niigpk.ru)

**Background.** Patients with acute myeloid leukemia (AML) are predisposed to infectious complications (IC). Single nucleotide polymorphisms in genes can affect the function and/or expression of the proteins they encode. Since the functioning of the innate immune system is under genetic control, identifying polymorphic variants that reduce the effectiveness of the immune response is a promising method for identifying patients at high risk of severe infections.

**Aim.** To evaluate the relationship between presence of single nucleotide polymorphisms *TLR3* C1234G and *IL4* C-589T with IC frequency in AML patients.

**Materials and methods.** *TLR3* C1234G and *IL4* C-589T polymorphisms were genotyped in 93 patients with AML, of which 77 (82.80 %) – *de novo* AML, 16 (17.20 %) – AML with previous myelodysplastic syndrome. Patients received 263 chemotherapy courses. Median age was 58 (Q1–Q3: 38–66) years, 50 (53.76 %) were men, 43 (46.24 %) were women. Sepsis and pneumonia were considered severe IC. Allele-specific polymerase chain reaction with detection of amplification products in a 3 % agarose gel was used to genotype single nucleotide polymorphisms in immune response genes.

**Results.** Severe IC were developed in 57 (21.67 %) chemotherapy courses. It was found that in patients with the *TLR3* 1234GG genotype, compared with carriers of the *TLR3* 1234CC genotype, the frequency of severe IC is 4.8 times lower (odds ratio 0.21;  $p = 0.022$ ). Severe IC occurred 2.3 times more often in heterozygous carriers of the *IL4* C-589T polymorphism than in homozygous carriers of the C allele (odds ratio 2.29;  $p = 0.025$ ). In multivariate analysis, taking into account age, gender and severity of neutropenia, the *TLR3* 1234GG and *IL4* 589CT genotypes variants remained independent predictors of IC.

**Conclusion.** The *TLR3* 1234CC and *IL4*-589CT genotypes are associated with the risk of severe IC in AML patients.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, infectious complication, Toll-like receptor, interleukin, single nucleotide polymorphism, sepsis, pneumonia

**For citation:** Korobov S.O., Nazarova E.L., Dokshina I.A. *IL4* and *TLR3* gene polymorphism in infectious complications in patients with acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):182–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-182-187>

## Введение

Инфекционные осложнения (ИО) у онкогематологических больных в процессе химиотерапии (ХТ) диагностируются в 80 % случаев [1]. Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) подвержены риску инфекций в связи с качественными и количественными изменениями в работе иммунной системы, ассоциированными как с самим заболеванием, так и с проведением ХТ [2]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что большую часть иммунных функций у больных ОМЛ выполняет клеточное звено иммунитета в связи с угнетением функций гуморального [3]. Это проявляется в снижении общего количества В-лимфоцитов и клеток памяти с длительным периодом его восстановления после лечения [3]. Т-лимфоциты и NK-клетки менее подвержены иммуносупрессивному действию ХТ, представлены в большем объеме и быстрее восстанавливаются [3]. Также известно, что длительность и глубина нейтропении – одни из основных предикторов развития ИО. Установлено, что при ее продолжительности >22 сут вероятность возникновения ИО может достигать 96 %, тогда как у пациентов со сроками нейтропении 1–7 дней частота инфекций составляет 52 % [4].

Первый этап иммунного ответа – обнаружение возбудителя инфекции рецепторами, располагающимися на поверхности и эндосомах иммунокомпетентных клеток [5]. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) – наиболее изученное семейство. Связывание TLRs со специфичным лигандом приводит к синтезу провоспалительных цитокинов или интерферонов. Одним из TLRs является *TLR3*, распознающий 2-цепочечную ДНК, образующуюся при репликации вирусов, распаде тканей и бактерий. Существуют свидетельства того, что *TLR3* участвует в регуляции бактериальной микрофлоры, что потенциально может predispose к возникновению ИО при нарушении его функции [6].

Второй этап иммунного ответа – развитие воспаления, происходящее при участии цитокинов. Интерлейкин 4 (IL-4) представляет собой цитокин, имеющий противовоспалительные свойства, что при дисрегуляции может влиять на эффективность противоинфекционной защиты организма.

Изменения в структуре и экспрессии TLRs и цитокинов или компонентов их сигнальных путей могут вызывать нарушения в развитии иммунного ответа [5]. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов в генах TLRs и цитокинов, способных изменить их функцию. Показано, что ряд однонуклеотидных полиморфизмов в генах иммунной системы ассоциирован с возникновением бактериальных, грибковых и вирусных инфекций [7–9]. Полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T, имеющие функциональное значение, в контексте ИО у гематологических пациентов ранее не исследовались. Носительство полиморфных аллелей в этих генах может являться предиктором ИО. Для онкогематологических больных поиск этих маркеров особенно актуален в связи с наличием гранулоцитопении, которая усугубляется функциональным дефектом лейкоцитов, а также нарушением целостности физиологических барьеров [10]. Выявление генотипов, ассоциированных с ИО, может быть использовано в клинической практике для стратификации пациентов на группы риска и подбора персонализированной противоинфекционной стратегии.

Таким образом, пациенты с ОМЛ входят в группу высокого риска ИО в связи с иммунодефицитом, возникающим на фоне заболевания и усугубляемым ХТ. Полиморфизмы *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T потенциально могут оказывать влияние на восприимчивость пациента к инфекциям. Выявление аллелей, ассоциированных с ИО, поможет разработать персонализированный подход к профилактике и лечению инфекций.

**Цель исследования** – оценить связь носительства однонуклеотидных полиморфизмов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T с частотой ИО у больных ОМЛ.

### Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 93 пациентов с диагнозом ОМЛ: 77 (82,80 %) – *de novo*, 16 (17,20 %) – ОМЛ с трансформацией из миелодиспластического синдрома. Пациенты получали стационарное лечение в клинике КНИИГиПК в 2019–2022 гг. Из них 50 (53,76 %) – мужчины и 43 (46,24 %) – женщины, медиана возраста составила 58 (38–66) лет. Пациенты наблюдались в течение начальных 4 курсов 1-й (186 (70,72 %)) и 2-й (77 (29,28 %)) линий ХТ. Общее число курсов лечения составило 263. Тяжелыми ИО считались пневмония – 26 (45,61 %) и сепсис – 17 (29,82 %), а также их сочетания – 14 (24,56 %), выявленные у пациентов при поступлении в стационар или диагностированные во время лечения.

Определение носительства полиморфизма генов *TLR3* C1234G и *IL4* C-589T выполнено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции при помощи набора реагентов SNP-ЭКСПРЕСС-ЭФ (НПФ «Литех», Россия). Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из мононуклеаров периферической крови. Детекция продуктов амплификации проводилась электрофоретически в 3 % агарозном геле.

Переменными, на которые делалась поправка в многофакторном анализе, являлись возраст пациен-

та, пол, режим терапии, проведение консолидационного этапа. Длительность и глубина нейтропении от 1-го дня ХТ до выписки больного из стационара учитывались в виде интегрального показателя – тяжести нейтропении, соответствовавшей площади над кривой нейтрофилов (верхняя граница –  $2 \times 10^9$ /л). Пропущенные значения восстанавливались с помощью метода случайного леса [11].

Для расчета статистических показателей использовался язык программирования R v.3.5.3 с пакетами *missForest* и *GLMMadaptive* [11, 12]. Количественные характеристики представлены в виде медианы со значениями 1-го и 3-го квартилей, качественные – в виде абсолютной и относительной частоты. Оценка взаимосвязи предикторов с ИО в однофакторном и многофакторном анализе проведена с помощью общей смешанной модели логистической регрессии со случайным перехватом для каждого пациента. Результаты представлены в виде маржинального коэффициента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Тяжелые ИО диагностированы при проведении 57 (21,67 %) курсов ХТ. Результаты однофакторного анализа ассоциации клинических характеристик пациентов с ИО представлены в табл. 1.

Вероятность тяжелых ИО напрямую ассоциировалась с возрастом (шанс ИО повышается на 0,2 за каждый год;  $p = 0,012$ ), длительностью и тяжестью

**Таблица 1.** Ассоциация клинических характеристик с развитием тяжелых инфекционных осложнений (ИО) у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)

**Table 1.** Association of clinical characteristics with development of severe infectious complications (IC) in acute myeloid leukemia (AML) patients

Показатель Parameter	Курсы ХТ без ИО (n = 206) CT courses without IC (n = 206)	Курсы ХТ с ИО (n = 57) CT courses with IC (n = 57)	ОШ OR	p
Медиана возраста, лет Median age, years	51 (37–63)	61 (49–66)	1,02	0,012
Длительность нейтропении, сут Neutropenia duration, days	20 (13–28)	25 (15–33)	1,03	0,002
Тяжесть нейтропении, $10^9$ сут/л Severity of neutropenia, $10^9$ day/L	14,97 (8,98–22,84)	21 (10,91–29,60)	1,05	<0,001
Пол, n (%): Gender, n (%):				
женский female	105 (84,00)	20 (16,00)	2,08	0,025
мужской male	101 (73,19)	37 (26,81)		
Характер ОМЛ, n (%): AML type, n (%):				
первичный <i>de novo</i>	163 (78,37)	45 (21,63)	0,89	0,796
предшествующая трансформация из МДС previous transformation from MDS	43 (78,18)	12 (21,82)		

**Примечание.** ХТ – химиотерапия; ОШ – отношение шансов; МДС – миелодиспластический синдром.

**Note.** CT – chemotherapy; OR – odds ratio; MDS – myelodysplastic syndrome.

нейтропении (увеличение шанса ИО на 0,3 за каждый день нейтропении и на 0,5 за каждую единицу площади над кривой нейтрофилов;  $p = 0,002$  и  $p < 0,001$  соответственно). У мужчин тяжелые инфекции встречались в 2 раза чаще, чем у женщин (отношение шансов (ОШ) 2,08;  $p = 0,025$ ). Предшествующая трансформация из миелодиспластического синдрома не оказывала влияния на частоту ИО (ОШ 0,89;  $p = 0,756$ ) и в многофакторном анализе не учитывалась.

Характеристика терапии представлена в табл. 2. Для снижения комплексности многофакторной модели переменная, характеризующая режим терапии, трансформировалась с помощью таргетного кодирования в частоту (в процентах) тяжелых ИО на этом режиме.

Режимы терапии острого промиелоцитарного лейкоза характеризовались более низким шансом возникновения ИО по сравнению с режимом 7 + 3 (ОШ 0,11;  $p = 0,039$ ). Курсы консолидации сопровождалась в 5 раз меньшей частотой ИО (ОШ 0,20;  $p = 0,001$ ). Результаты оценки взаимосвязи развития тяжелых ИО на фоне ХТ с генотипом пациента в однофакторном и многофакторном анализе представлены в табл. 3.

Тяжелые ИО диагностировались в 4,8 раза реже на фоне курсов ХТ у пациентов с генотипом *TLR* 1234GG по сравнению с носителями генотипа *TLR* 1234CC (ОШ 0,21;  $p = 0,022$ ). У гетерозиготных носителей по-

лиморфизма *IL4* C-589T тяжелые инфекции диагностировались в 2,3 раза чаще, чем у пациентов с гомозиготным аллелем С (ОШ 2,29;  $p = 0,025$ ). При учете возраста, пола, проводимой терапии и тяжести нейтропении эти генотипы оставались независимыми предикторами тяжелых инфекций у больных ОМЛ.

### Обсуждение

Несмотря на преимущественное участие *TLR*3 в противовирусной защите, имеются сведения о его вовлеченности в антибактериальный иммунный ответ. В исследовании М. V. Suresh и соавт. показано, что наличие функционирующего *TLR*3 может препятствовать эффективной работе иммунной системы в ткани легких [13]. При исследовании роли полиморфизма *TLR*3 C1234G показано, что вариантная структура рецептора приводит к неполной потере его функций [14]. Таким образом, ослабление функционирования *TLR*3, вызванное гомозиготным носительством минорного аллеля, возможно, обладает протективным эффектом в отношении ИО, что выражается в снижении их частоты у носителей мутантного генотипа, хотя патогенез этого явления не ясен.

Интерлейкин 4 относится к противовоспалительным цитокинам [15]. Обнаружено, что высокая экспрессия матричной РНК *IL4* ассоциирована с лучшим прогнозом у пациентов с сепсисом [16]. Полиморфизм

Таблица 2. Характеристика терапии, n (%)

Table 2. Therapy characteristics, n (%)

Режим терапии Therapy regimen	Курсы ХТ без ИО (n = 206) CT courses without IC (n = 206)	Курсы ХТ с ИО (n = 57) CT courses with IC (n = 57)	ОШ OR	p
7 + 3 (n = 97)	73 (75,26)	24 (24,74)	—	—
AIDA/7 + 3 + ATRA (n = 30)	29 (96,67)	1 (3,33)	0,11	0,039
Aza-Ida-Ara-C (n = 29)	20 (68,97)	9 (31,03)	1,77	0,249
Азациитидин + венетоклакс (n = 29) Azacitidine + venetoclax (n = 29)	25 (86,21)	4 (13,79)	0,61	0,404
Высокоинтенсивные режимы* (n = 31) High-intensity regimens* (n = 31)	24 (77,42)	7 (22,58)	1,00	0,990
Цитарабин в малых дозах (n = 47) Low-dose cytarabine (n = 47)	35 (74,47)	12 (25,53)	1,15	0,755
Терапия (после трансформации) Therapy (after transformation)	—	—	1,08	0,005
Этап терапии: Treatment phase:				
индукция induction	79 (71,82)	31 (28,18)	—	—
консолидация consolidation	71 (93,42)	5 (6,58)	0,20	0,001
терапия 2-й линии second line therapy	56 (72,73)	21 (27,27)	1,35	0,323

\*FLAG, HIDA-C, FLARIDA, HAM, AIE, ICE.

Примечание. Здесь и в табл. 3: ХТ — химиотерапия; ИО — инфекционные осложнения; ОШ — отношение шансов.

Note. Here and in table 3: CT — chemotherapy; IC — infectious complications; OR — odds ratio.

Таблица 3. Ассоциация тяжелых инфекционных осложнений с полиморфизмом генов иммунного ответа у больных острым миелоидным лейкозом, n (%)

Table 3. Association of severe infectious complications with immunoregulatory genes polymorphisms in acute myeloid leukemia patients, n (%)

Ген, генотип Gene, genotype	Курсы ХТ без ИО (n = 206) CT courses without IC (n = 206)	Курсы ХТ с ИО (n = 57) CT courses with IC (n = 57)	ОШ <sub>одн</sub> (95 % ДИ) OR <sub>uni</sub> (95 % CI)	<i>p</i> <sub>одн</sub> <i>p</i> <sub>uni</sub>	ОШ <sub>мн</sub> (95 % ДИ) OR <sub>mult</sub> (95 % CI)	<i>p</i> <sub>мн</sub> <i>p</i> <sub>mult</sub>
<b><i>TLR3 C1234G</i></b>						
CC	82 (71,3)	33 (28,7)	—	—	—	—
CG	95 (81,9)	21 (18,1)	0,63 (0,32–1,22)	0,175	0,62 (0,25–1,47)	0,278
GG	29 (90,62)	3 (9,38)	0,21 (0,05–0,80)	<b>0,022</b>	0,17 (0,04–0,70)	<b>0,022</b>
<b><i>IL4 C-589T</i></b>						
CC	122 (84,14)	23 (15,86)	—	—	—	—
CT	55 (69,62)	24 (30,38)	2,29 (1,11–4,75)	<b>0,025</b>	2,83 (1,21–6,55)	<b>0,020</b>
TT	29 (74,36)	10 (25,64)	1,92 (0,84–4,38)	0,120	1,11 (0,40–3,15)	0,821

**Примечание.** одн – однофакторный анализ; мн – многофакторный анализ; ДИ – доверительный интервал. Жирным выделены значения  $p < 0,05$ .

*Note.* uni – univariate analysis; mult – multivariate analysis; CI – confidence interval. Values in bold indicate  $p < 0.05$ .

*IL4 C-589T* располагается в промоторе гена. Считается, что присутствие этой нуклеотидной замены может приводить к повышению концентрации ИЛ-4 за счет образования сайта связывания с ядерным фактором активированных Т-клеток [17]. Существуют доказательства и обратной зависимости. В исследовании W. Gu и соавт. носители аллеля С демонстрировали более высокую концентрацию ИЛ-4, а пациенты с генотипом *IL4-589CT* – более высокую частоту развития сепсиса, что совпадает с полученными нами результатами [18]. У лиц с приобретенным иммунодефицитом аллель С ассоциировался с развитием пневмоцистной пневмонии [19]. Имеются свидетельства протективной роли ИЛ-4 в предотвращении пневмонии в экспериментах на лабораторных мышках [20, 21]. Таким образом, роль *IL4* и его полиморфизма *C-589T* в патогенезе тяжелых инфекций не ясна и требует дальнейшего изучения.

Важно отметить отличие использованного в данной работе подхода от классических исследований генетических ассоциаций. В большинстве работ подобного типа ретроспективно собирают информацию о развитии 1-го целевого события, период наблюдения при этом может быть различным и при анализе расценивается как непрерывный. Такому подходу может

сопутствовать ряд сложностей: влияние факторов на пациента может меняться со временем, а определение контрольных точек может затрудняться отсутствием информации в выбранные дни, что усложняет проведение многофакторного анализа. Используемый в представленной работе подход, основанный на использовании повторных измерений, позволяет разбить единый период наблюдения на несколько непродолжительных, соответствующих прохождению курса ХТ, что упрощает поправку на факторы, ассоциированные с ИО, а также учитывает случаи развития нескольких инфекций у 1 пациента.

### Заключение

Проведено исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах иммунного ответа с тяжелыми ИО у больных ОМЛ. Установлено, что однонуклеотидные замены в локусах *TLR3 C1234G* и *IL4 C-589T* ассоциированы с возникновением тяжелых ИО у больных ОМЛ. Перспективным является дальнейшее изучение указанных генов в качестве маркеров для стратификации пациентов на группы риска тяжелых ИО и для персонификации противoinфекционной стратегии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):9–15. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15  
Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017; 62(1):9–15. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15
- Zhigarev D., Varshavsky A., MacFarlane A.W. 4<sup>th</sup> et al. Lymphocyte exhaustion in AML patients and impacts of HMA/venetoclax

- or intensive chemotherapy on their biology. *Cancers* 2022;14(4):3352. DOI: 10.3390/cancers14143352
3. Kenswil K.J.G., Pisterzi P., Feyen J. et al. Immune composition and its association with hematologic recovery after chemotherapeutic injury in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2022;105:32–8.e2. DOI: 10.1016/j.exphem.2021.11.003
  4. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. *Онкогематология* 2018;13(3):55–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62
  - Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(3):55–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62
  5. Qu L., Feng Z., Yamane D. et al. Disruption of TLR3 signaling due to cleavage of TRIF by the hepatitis A virus protease-polymerase processing intermediate, 3CD. *PLoS Pathog* 2017;7(9):e1002169. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002169
  6. Kawashima T., Kosaka A., Yan H. et al. Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon- $\beta$ . *Immunity* 2013;38(6):1187–97. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.024
  7. Mantovani S., Daga S., Fallerini C. et al. Rare variants in Toll-like receptor 7 results in functional impairment and downregulation of cytokine-mediated signaling in COVID-19 patients. *Genes Immun* 2022;23(1):51–6. DOI: 10.1038/s41435-021-00157-1
  8. Pankratz V.S., Vierkant R.A., O'Byrne M.M. et al. Associations between SNPs in candidate immune-relevant genes and rubella antibody levels: a multigenic assessment. *BMC Immunol* 2010;11:48. DOI: 10.1186/1471-2172-11-48
  9. Bochud P.Y., Chien J.W., Marr K.A. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008;359(17):1766–77. DOI: 10.1056/NEJMoa0802629
  10. Игнат'ев С.В., Минаева Н.В., Лянгузов А.В. и др. Микробиологический мониторинг катетер-ассоциированных инфекций кровотока у больных гемобластомами. *Вестник гематологии* 2016;12(4):40–1.
  - Ignat'ev S.V., Minaeva N.V., Lyanguzov A.V. et al. Microbiological monitoring of catheter-associated bloodstream infections in patients with hemoblastoses. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2016;12(4):40–1. (In Russ.).
  11. Stekhoven D.J., Bühlmann P. MissForest – non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics* 2012;28(1):112–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr597
  12. Rizopoulos D. GLMMadaptive: generalized linear mixed models using adaptive gaussian quadrature. 2023. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=GLMMadaptive>
  13. Suresh M.V., Dolgachev V.A., Zhang B. et al. TLR3 absence confers increased survival with improved macrophage activity against pneumonia. *JCI Insight* 2019;4(23):e131195. DOI: 10.1172/jci.insight.131195
  14. Ranjith-Kumar C.T., Miller W., Sun J. et al. Effects of single nucleotide polymorphisms on Toll-like receptor 3 activity and expression in cultured cells. *J Biol Chem* 2007;282(24):17696–705. DOI: 10.1074/jbc.M700209200
  15. Schrijver D.P., Röring R.J., Deckers J. et al. Resolving sepsis-induced immunoparalysis via trained immunity by targeting interleukin-4 to myeloid cells. *Nat Biomed Eng* 2023;7(9):1097–112. DOI: 10.1038/s41551-023-01050-0
  16. Wu H.P., Wu C.L., Chen C.K. et al. The interleukin-4 expression in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2008;23(4):519–24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.11.008
  17. Rosenwasser L.J., Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 2):S152–5. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.12tac-14
  18. Gu W., Zeng L., Zhang L.Y. et al. Association of interleukin 4-589T/C polymorphism with T(H)1 and T(H)2 bias and sepsis in Chinese major trauma patients. *J Trauma* 2011;71(6):1583–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182115034
  19. Wójtowicz A., Bibert S., Taffé P. et al. IL-4 polymorphism influences susceptibility to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive patients. *AIDS* 2019;33(11):1719–27. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002283
  20. Song Z., Zhang J., Zhang X. et al. Interleukin 4 deficiency reverses development of secondary *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia during sepsis-associated immunosuppression. *J Infect Dis* 2015;211(10):1616–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu668
  21. Garvy B.A., Wiley J.A., Gigliotti F. et al. Protection against *Pneumocystis carinii* pneumonia by antibodies generated from either T helper 1 or T helper 2 responses. *Infect Immun* 1997;65(12):5052–6. DOI: 10.1128/iai.65.12.5052-5056.1997

#### Вклад авторов

С.О. Коробов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Е.Л. Назарова, И.А. Докшина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

S.O. Korobov: design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing; E.L. Nazarova, I.A. Dokshina: review of publications on the article topic, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.О. Коробов / S.O. Korobov: <https://orcid.org/0000-0003-3859-1275>  
 Е.Л. Назарова / E.L. Nazarova: <https://orcid.org/0000-0003-2010-8679>  
 И.А. Докшина / I.A. Dokshina: <https://orcid.org/0000-0002-1447-0199>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор № 17368ГУ/2022.

**Funding.** The study was performed with financial support from Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (contract No. 17368GU/2022).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency.

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

**Статья поступила:** 09.09.2024. **Принята к публикации:** 17.10.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

**Article submitted:** 09.09.2024. **Accepted for publication:** 17.10.2024. **Published online:** 15.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-188-203>

# Скрининг нутритивной недостаточности и нутритивная поддержка онкологических больных Клинические рекомендации и особенности их применения в реальной практике

А.Р. Геворков<sup>1</sup>, А.В. Снеговой<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

**Контакты:** Артем Рубенович Геворков [dr.gevorkov@gmail.com](mailto:dr.gevorkov@gmail.com)

Нутритивная недостаточность – значимая проблема для пациентов с гемобластомами и солидными опухолями, негативный прогностический и предиктивный фактор, который снижает эффективность противоопухолевой терапии и ухудшает прогноз выживаемости.

В статье обсуждается роль нутритивной поддержки в улучшении результатов лечения, снижении осложнений и повышении качества жизни онкологических пациентов. Рассматриваются современные клинические рекомендации по применению нутритивной поддержки в онкологии и онкогематологии, подчеркивается необходимость раннего вмешательства и постоянного мониторинга для предотвращения и устранения нутритивных нарушений. Также обсуждаются различные методы нутритивной поддержки, включая пероральное, энтеральное и парентеральное питание, и важность персонализированного подхода для удовлетворения индивидуальных потребностей пациентов.

**Ключевые слова:** нутритивная недостаточность, онкогематология, нутритивная поддержка, химиотерапия

**Для цитирования:** Геворков А.Р., Снеговой А.В. Скрининг нутритивной недостаточности и нутритивная поддержка онкологических больных. Клинические рекомендации и особенности их применения в реальной практике. Онкогематология 2024;19(4):188–203.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-188-203>

## Malnutrition screening and nutritional support for cancer patients. Clinical guidelines and features of their application in real practice

A.R. Gevorkov<sup>1</sup>, A.V. Snegovoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

**Contacts:** Artem Rubenovich Gevorkov [dr.gevorkov@gmail.com](mailto:dr.gevorkov@gmail.com)

Malnutrition is a significant problem for patients with hematological neoplasms and solid tumors, serving as a negative prognostic and predictive factor that reduces the effectiveness of anticancer therapy and worsens survival outcomes.

The article discusses the role of nutritional support in improving treatment outcomes, reducing complications, and enhancing the quality of life for cancer patients. It reviews current clinical guidelines for the implementation of nutritional support in oncology and oncohematology, underscoring the necessity of early intervention and continuous monitoring to prevent and address nutritional deficiencies. Various methods of nutritional support, including oral, enteral, and parenteral nutrition, are also discussed, with an emphasis on the importance of a personalized approach to meet the individual needs of patients.

**Keywords:** malnutrition, oncohematology, nutritional support, chemotherapy

**For citation:** Gevorkov A.R., Snegovoy A.V. Malnutrition screening and nutritional support for cancer patients. Clinical guidelines and features of their application in real practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):188–203. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-188-203>

## Введение

Онкология — одно из самых высокотехнологичных, наукоемких и динамично развивающихся направлений медицины, сочетающее глубокие клинические знания с передовыми достижениями науки и техники. Современная практика лечения онкологических больных подразумевает разумный подход с учетом как эффективности противоопухолевого лечения, так и возможных его побочных эффектов и индивидуальных особенностей больного. Успешность лечения во многом зависит от самих пациентов: их самочувствия, образа жизни, готовности к лечению и реабилитации.

Многие больные со злокачественными новообразованиями обращаются за помощью уже на поздних стадиях заболевания и в неудовлетворительном состоянии, в том числе нередко с признаками нутритивной недостаточности. Нутритивная недостаточность негативно влияет на эффективность и переносимость противоопухолевой терапии, течение периоперационного периода и даже может приводить к срыву дальнейшего лечения. Залогом успешной реализации плана в полном объеме является адекватная и своевременная поддерживающая (сопроводительная) терапия, включая обеспечение адекватного питания людей, получающих помощь онколога. Регулярный мониторинг риска нутритивной недостаточности и заместительная нутритивная поддержка при наличии показаний — неотъемлемая часть лечения.

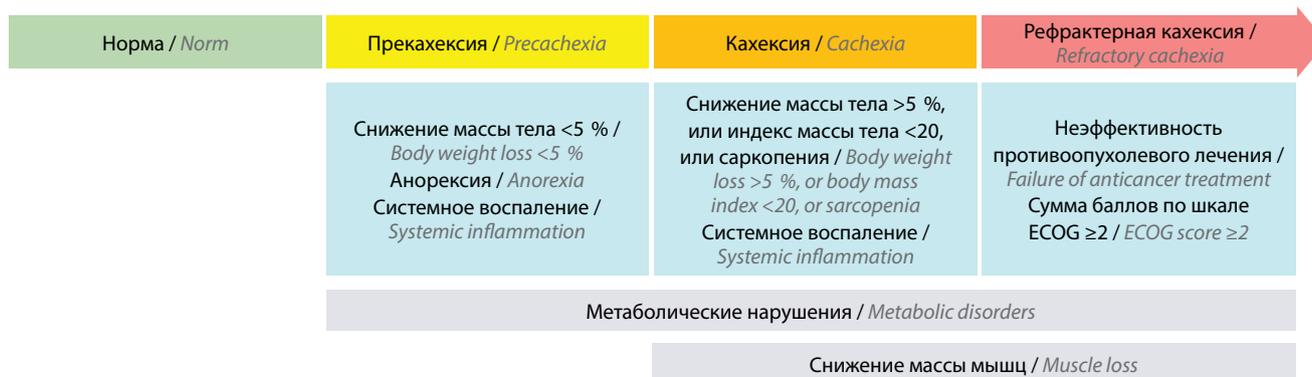
Онкологические больные часто получают комбинированное или комплексное противоопухолевое лечение, при котором принципиальное значение имеет преемственность с соблюдением оптимальных сроков реализации каждого этапа помощи.

Чаще всего (50–100 % случаев) с нарушениями питания и развитием нутритивной недостаточности сталкиваются больные опухолями головы и шеи, пи-

щевода, желудка, кишечника и легкого [1–4]. С этими проблемами нередко приходится справляться и при многих других онкологических заболеваниях. Нутритивная недостаточность у пациентов с онкогематологическими заболеваниями также является значимой клинической проблемой, которая негативно влияет на исходы лечения. Согласно данным Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), около 30–50 % пациентов с гемобластомами страдают от нутритивной недостаточности уже на момент постановки диагноза. Этот показатель может возрастать до 80 % в течение интенсивной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ведущие специалисты в области питания оценивают частоту распространенности нутритивной недостаточности у онкологических пациентов в диапазоне 30–80 % [5–7].

По мере обследования и лечения онкологических пациентов риск развития нутритивных нарушений только возрастает. При этом до 65 % больных сообщают о снижении массы тела уже на первичных приемах, то есть на этапе постановки диагноза [8]. Крайне неблагоприятным результатом игнорирования медиками назревающих проблем может явиться развитие кахексии и даже рефрактерной кахексии, приводящей к ухудшению соматического состояния пациентов, снижению эффективности противоопухолевого лечения, отказу в специализированной помощи и даже смерти (рис. 1). По данным некоторых авторов, кахексия является непосредственной причиной смерти 20 % пациентов [7, 9, 10].

Каждый последующий этап нередко агрессивного и тяжелого противоопухолевого лечения с побочными эффектами приближает наступление кахексии, если своевременно не компенсировать развивающиеся нарушения, предупреждая развитие нутритивной



**Рис. 1.** Характеристика кахексии в динамике. ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа  
**Fig. 1.** Characteristics of cachexia in dynamics. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

недостаточности до того, как она негативно повлияет на ход событий. Таким образом, больной может не попасть на операцию после неoadьювантной терапии из-за неудовлетворительного соматического состояния или, наоборот, не получить адьювантного либо самостоятельного консервативного лечения в полном объеме. Интересно, что доля пациентов, сталкивающихся с нутритивной недостаточностью, примерно одинакова вне зависимости от метода проводимого лечения и остается >50 % еще с прошлого столетия [11] (рис. 2).

Таким образом, проблема нутритивной недостаточности актуальна для всех пациентов со злокачественными онкологическими заболеваниями вне зависимости от их локализации и методов проводимого противоопухолевого лечения.

### Роль нутритивной недостаточности

Доказано негативное влияние нутритивной недостаточности на состояние пациентов, включая физическую активность, психологический комфорт, аппетит, метаболические процессы и многое другое. У пациентов с нарушением питания более выражены, раньше проявляются и дольше стихают лучевые реакции, в связи с чем может затягиваться лечение, снижаться его эффективность и даже срываться проведение облучения [12, 13]. Нередко повышается токсичность лекарственной терапии и снижается эффект ее воздействия на опухолевые клетки. У больных с низкой мышечной массой статистически значимо выше риск вынужденной редукции доз препаратов или прерывания лечения [14]. У истощенных пациентов значительно чаще присоединяется сопутствующая инфекция, а также возрастает время заживления ран и развиваются осложнения в послеоперационном периоде [15] (рис. 3). Таким образом, вне зависимости от применяемого метода борьбы с онкологическим заболеванием нутритивная недостаточность отрицательно сказывается как на эффективности, так и на переносимости противоопухолевого лечения. Также нередко требует-

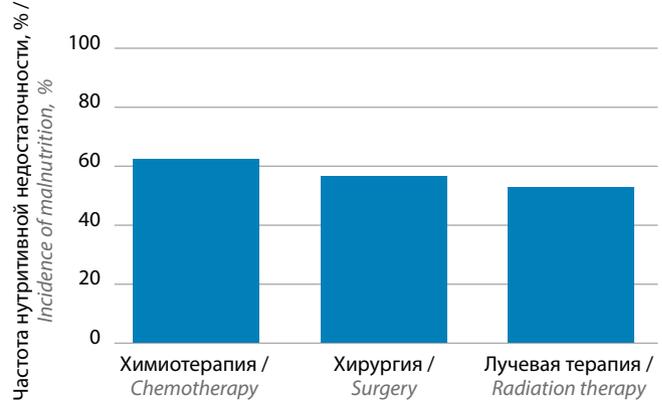


Рис. 2. Доля пациентов, страдающих нутритивной недостаточностью при проведении противоопухолевого лечения (n = 1842) [11]  
Fig. 2. Proportion of patients with malnutrition during antitumor treatment (n = 1842) [11]

ся более длительная, комплексная и затратная поддерживающая терапия для нивелирования развившихся нежелательных явлений.

В итоге нутритивная недостаточность статистически значимо ассоциирована с худшими показателями общей выживаемости, а также негативно влияет на качество жизни пациентов со злокачественными заболеваниями. В свою очередь, своевременная и адекватная нутритивная поддержка позволяет улучшить результаты противоопухолевого лечения, повысить выживаемость и качество жизни больных [7, 16–18].

### Причины развития нутритивной недостаточности

Провокаторами развития нутритивной недостаточности могут быть как факторы, вызванные ростом опухоли (тризм, обструкция желудочно-кишечного тракта, болевой синдром, нарушения аппетита, вкуса и обоняния и др.), так и последствия противоопухолевого лечения (тошнота, рвота, мукозит, мальабсорбция, ксеростомия, энтерит, раннее насыщение и др.) [19–22] (рис. 4). До 70 % пациентов с солидными опухолями

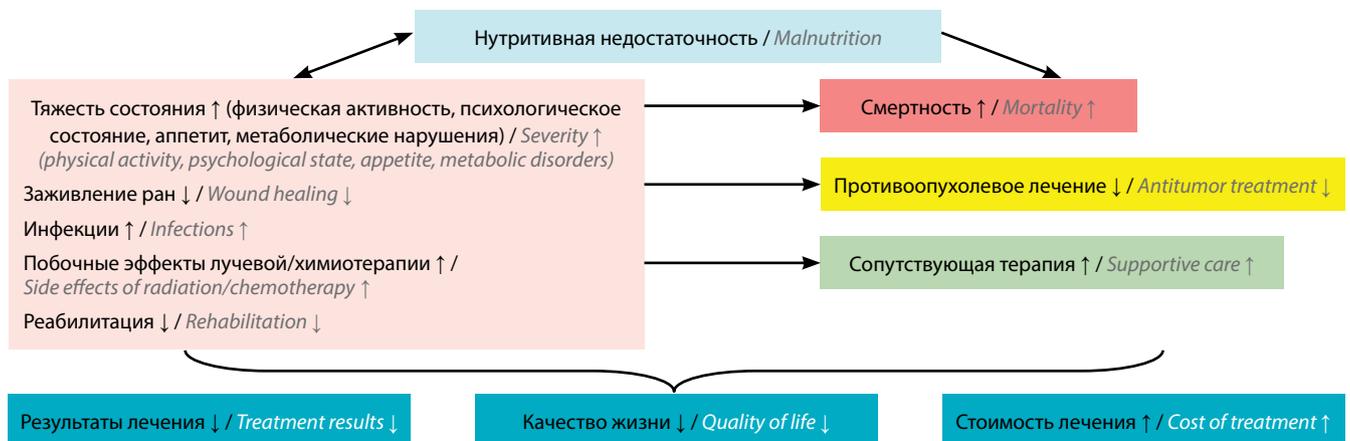


Рис. 3. Влияние нутритивной недостаточности на ход и результаты противоопухолевого лечения  
Fig. 3. Influence of malnutrition on the course and results of antitumor treatment

- ✓ Депрессия, тревожные расстройства / *Depression, anxiety disorders*
- ✓ Боль / *Pain*
- ✓ Изменения вкуса, обоняния и аппетита / *Changes in taste, smell and appetite*
- ✓ Изменения пищевого поведения/отвращение / *Changes in eating behavior/disgust*
- ✓ Анорексия / *Anorexia*
- ✓ Дисфагия, одинофагия / *Dysphagia,odynophagia*
- ✓ Частичная/полная обструкция/дисфункция желудочно-кишечного тракта / *Partial/complete obstruction/dysfunction of the gastrointestinal tract*
- ✓ Раннее насыщение, тошнота и рвота / *Early satiety, nausea and vomiting*
- ✓ Сухость, ксеростомия, вязкая слюна, болезненность в глотке, тризм / *Dryness, xerostomia, viscous saliva, sore throat, trismus*
- ✓ Повреждение слизистой рта, эзофагит / *Oral mucosal damage, esophagitis*
- ✓ Радио-/химиоиндуцированный мукозит / *Radio-/chemo-induced mucositis*
- ✓ Острый/хронический постлучевой энтерит / *Acute/chronic radiation enteritis*

Рис. 4. Факторы риска развития нутритивной недостаточности [19–22]

Fig. 4. Risk factors for malnutrition development [19–22]

и гемобластозами испытывают изменение вкусовых ощущений во время лечения, которые снижают аппетит и даже вызывают отвращение к пище [23]. Оперативные вмешательства могут стать причиной метаболического стресса, приводящего к разрушению мышечной ткани [24]. Таким образом, может формироваться патологический круг, в котором одни факторы провоцируют развитие других.

Чаще всего наблюдаются отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов, а также дефицит макро- и микро-нутриентов. Энергозатраты постепенно растут, что без соответствующего увеличения калорийности пищи может приводить к снижению мышечной массы на 1–2 кг в месяц. Снижением массы тела на фоне опухолевой прогрессии врачи нередко пренебрегают, в то время как сам пациент не может адекватно скорректировать свое питание. Медики часто не представляют реальных потребностей энергии и белка у больных. Как правило, все ограничивается назначением диеты, предписанный состав которой может расходиться с реальным объемом получаемой энергии и нутриентов. В таком случае рекомендации по нутритивной поддержке носят формальный характер и не реализуются на практике.

### Скрининг и нутритивная поддержка в клинических рекомендациях

Нутритивная поддержка пациентов с солидными опухолями и гемобластозами включена в современные международные и отечественные клинические рекомендации, а также регламентирующие документы как обязательное условие успешного лечения больных:

- приказ Минздрава России от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного пита-

ния в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» с дополнениями;

- методические рекомендации «Специализированное лечебное питание в лечебно-профилактических учреждениях» (утверждены Научным советом по медицинским проблемам питания при Минздравсоцразвития России и Российской академии медицинских наук 25.07.2005);
- приказ Минздравсоцразвития России от 07.10.2005 № 624 «О внесении изменений в Инструкцию по организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях, утвержденную приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2003 № 330»;
- приказ Минздравсоцразвития России от 10.01.2006 № 2 «О внесении изменений в Инструкцию по организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях, утвержденную приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2003 № 330»;
- приказ Минздравсоцразвития России от 26.04.2006 № 316 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330»;
- приказ Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»;
- практические рекомендации RUSSCO 2023 г. по нутритивной поддержке онкологических больных;
- протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии RASSC 2023 г.;
- клинические рекомендации Ассоциации онкологов России 2020–2023 гг.

Профессиональное сообщество дает четкие рекомендации по профилактике или борьбе с уже развившейся нутритивной недостаточностью в период, предшествующий специализированной помощи, при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения, а также в ходе последующей реабилитации.

Ведение больного в условиях хирургического подразделения предусматривает обязательное соблюдение правил ERAS с учетом градации на группы риска развития нутритивной недостаточности согласно определенным критериям [7]. При этом всем без исключения пациентам рекомендованы оценка и по необходимости коррекция нутритивного статуса [25]. Акцент делается на минимизацию длительности периоперативного голодания, раннее возобновление перорального питания, раннюю мобилизацию и метаболический контроль. Ярko иллюстрируют роль нутритивной поддержки данные исследования L. Vargetzi и соавт., продемонстрировавшие статистически значимое снижение показателей 30-дневной смертности больных после операции (14,1 % против 19,9 %;  $p = 0,027$ ) [26].

Также в процессе лекарственного лечения настоятельно рекомендован контроль за адекватностью питания и физической активностью. Приоритет отдан пероральному питанию, тогда как энтеральное и тем

более парентеральное питание дополнительно рекомендуется применять лишь при недостаточности питания наиболее физиологическим путем [7].

Не менее важны мониторинг нутритивной недостаточности и нутритивная поддержка больных, получающих лучевую терапию [27, 28]. Как и в случае с лекарственным лечением, парентеральное питание не рекомендуется как базовое и назначается лишь по необходимости (тяжелый лучевой энтерит и др.).

Кроме того, особое внимание уделяется сохранению естественного перорального питания с применением сипинга и коррекцией дисфагии в случае ее развития. Серьезной проблемой для пациентов является то, что последствия облучения, в том числе ксеростомия, нарушение вкуса, слабость, боль, снижение аппетита, могут сохраняться многие месяцы после завершения терапии [29, 30]. Таким образом, настоятельно рекомендуется при назначении нутритивной поддержки учитывать факторы развития нутритивной недостаточности в каждом случае и устранять их для обеспечения эффективности терапии сопровождения, а также питания наиболее физиологическим путем [31].

Таким образом, согласно имеющимся данным, в том числе групп ESPEN, ASPEN, PENSA и FELANPE, в онкологии нутритивная поддержка рекомендована как ни в одной другой отрасли клинической медицины, и доказано, что она не влияет на рост опухоли. Несмотря на это, в реальной клинической практике проблеме нутритивной недостаточности уделяется недостаточно внимания, а неадекватное питание онкологических пациентов иногда может игнорироваться. Причиной таких расхождений теории и практики может являться недостаточная осведомленность медиков о роли нутритивной недостаточности в онкологии, реальной эффективности нутритивной поддержки и особенностях индивидуального подхода к применению лечебного питания.

## Роль нутритивной поддержки в онкологии

В мировой практике доказана эффективность нутритивной поддержки при всех основных методах противоопухолевого лечения (рис. 5). Дополнительное применение лечебного питания во время лучевой терапии обеспечивает повышение массы тела, рост мышечной ткани, снижает выраженность и длительность проявления побочных эффектов, что приводит к улучшению качества жизни пациентов [32–37]. Нутритивная поддержка в процессе лекарственного лечения также снижает его токсичность, предотвращает развитие саркопении и обеспечивает высокое качество жизни [38, 39]. Периоперационная программа терапии сопровождения с профилактикой и коррекцией нутритивных нарушений положительно зарекомендовала себя, позволяя снизить частоту осложнений до 50 % и сократить пребывание пациентов в стационаре [40–42].

Таким образом, своевременная нутритивная поддержка с восполнением потребностей в макро- и микронутриентах решает следующие задачи:

- снижение частоты инфекционных осложнений, в том числе раневой инфекции;
- снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений;
- сокращение пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- улучшение переносимости и обеспечение реализации в полном объеме лекарственной и лучевой терапии;
- повышение выживаемости пациентов при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения;
- повышение качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.



### Лучевая терапия / Radiation therapy

- Дополнительная нутритивная поддержка во время лучевой терапии повышает массу тела, мышечную массу и улучшает качество жизни / Additional nutritional support during radiation therapy increases body weight, muscle mass, and improves quality of life
- Ранняя нутритивная поддержка улучшает переносимость лучевой терапии, сокращает число побочных эффектов / Early nutritional support improves tolerability of radiation therapy, reduces side effects



### Лекарственная терапия / Drug therapy

- Сипинг с высоким содержанием белка улучшает переносимость химиотерапии и качество жизни; увеличивает массу тела и мышечную массу во время химиотерапии / High protein sipping improves tolerability of chemotherapy and quality of life; increases body weight and muscle mass during chemotherapy



### Хирургическое лечение / Surgery

- Нутритивная поддержка снижает послеоперационные осложнения до 50 % / Nutrition support reduces postoperative complications by up to 50 %
- Наблюдается сокращение продолжительности пребывания в стационаре / Duration of hospital stay is reduced

Рис. 5. Роль нутритивной поддержки при проведении противоопухолевого лечения [7, 15, 43–45]  
Fig. 5. The role of nutritional support in antitumor treatment [7, 15, 43–45]

### Определение нутритивной недостаточности

Нутритивный статус представляет собой комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, отражающих состояние организма человека, в том числе количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Негативные изменения этих показателей являются следствием нарушений, которые могут сказаться как на ходе, так и на результатах противоопухолевого лечения. Объективизация нутритивного статуса у больных злокачественными новообразованиями нередко позволяет выявить нутритивную недостаточность еще до начала противоопухолевого лечения [5, 6, 46].

Под нутритивной недостаточностью понимают состояние, при котором в силу неадекватного поступления, нарушения усвояемости или повышенного расхода/потери нутриентов развивается дефицит энергии, белков и других питательных веществ.

Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться у всех пациентов вне зависимости от метода и характера лечения на протяжении всей курации. Для этого применяют специальные опросники (MUST, NRS-2002, SGA), а также оценивают антропометрические и лабораторные показатели, характеризующие недостаточность питания (GLIM) (рис. 6).

**Таблица 1.** Шкала оценки недостаточности питания Европейского общества медицинской онкологии [45]

**Table 1.** The European Society of Medical Oncology Malnutrition Rating Scale [45]

Показатель Parameter	Число баллов Score
Наличие спонтанного снижения массы тела за последнее время: Recent spontaneous weight loss: нет по да yes	0 2
Величина снижения массы тела, кг: Body weight loss, kg: 1–5 6–10 11–15 >15 не знаю unknown	1 2 3 4 2
Наличие снижения аппетита и связанного с этим снижения объема питания: The presence of decreased appetite and associated reduction in food volume: нет по да yes	0 1

**Примечание.** При 0–2 баллах показано динамическое наблюдение; при ≥3 баллов – начало нутритивной поддержки.  
**Note.** At 0–2 points, dynamic observation is indicated; at ≥3 points – the beginning of nutritional support.

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует использовать балльную шкалу оценки недостаточности питания ESMO 2008 (табл. 1) [45].

Общество ESPEN для скрининговой оценки нутритивного риска рекомендует использовать шкалу NRS-2002, состоящую из 2 блоков (табл. 2, 3) [47].

Учитывая основные показатели тяжести синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (снижение массы тела, гипоальбуминемия и др.), можно рассчитать индекс нутритивного риска по G.P. Vuzby. Указанные варианты скрининга подробно описаны в практических рекомендациях RUSSCO и RASSC по нутритивной поддержке онкологических больных. Важным показателем является скорость снижения массы тела. Снижение массы тела >2–5 % за неделю или >10 % за 6 мес свидетельствует о тяжелом истощении организма.

Своевременное выявление пациентов группы риска питательных нарушений позволяет предотвратить прогрессирующее снижение массы тела и развитие рефрактерной кахексии. Классическими признаками кахексии являются индекс массы тела <20 кг/м<sup>2</sup>, а также концентрация альбумина <30 г/л. Согласно современным представлениям, синдром анорексии-кахексии характеризуется 3 симптомами: непреднамеренным

**Таблица 2.** Первоначальный скрининг риска недостаточного питания по шкале NRS-2002 [47]

**Table 2.** Initial screening for malnutrition risk according to NRS-2002 [47]

Вопрос Question	Да <sup>1</sup> Yes <sup>1</sup>	Нет <sup>2</sup> No <sup>2</sup>
Индекс массы тела <20,5 кг/м <sup>2</sup> ? Body mass index <20.5 kg/m <sup>2</sup> ?		
Было ли у пациента снижение массы тела в предыдущие 3 мес? Has the patient experienced weight loss in the previous 3 months?		
Было ли снижено питание за предыдущую неделю? Was the food reduced during the previous week?		
Пациент тяжело болен или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии? Is the patient seriously ill or in the intensive care unit?		

<sup>1</sup>При ответе «Да» на один из вопросов необходимо проведение заключительного скрининга.

<sup>2</sup>При ответе «Нет» на все вопросы у пациента должен проводиться еженедельный повторный скрининг. При планировании большой операции для снижения риска развития нутритивной недостаточности необходимо планировать профилактическое питание.

<sup>1</sup>If the answer is “Yes” to one of the questions, a final screening should be performed.

<sup>2</sup>If the answer is “No” to all questions, the patient should undergo weekly re-screening. When planning a major surgery, preventive nutrition should be planned to reduce the risk of developing malnutrition.

 National Comprehensive Cancer Network  AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY	Без указания специальных шкал даны рекомендации по мониторингу нутритивной недостаточности с учетом темпов снижения массы тела, симптоматики / <i>Without specifying special scales, recommendations are given for monitoring nutritional deficiency considering weight loss rate and symptoms</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NRS-2002 (Nutrition Risk Screening 2002)</li> <li>• MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)</li> <li>• SNAQ (Short Nutritional Assessment Questionnaire)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUST (Malnutrition Screening Tool)</li> <li>• NRS-2002 (Nutrition Risk Screening 2002)</li> <li>• Шкала АБВГ, ESMO 2008 / <i>ABVG scale, ESMO 2008</i></li> <li>• Критерии GLIM (Global Leadership Initiative in Malnutrition) / <i>GLIM (Global Leadership Initiative in Malnutrition) criteria</i></li> </ul>
 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NRS-2002 (Nutrition Risk Screening 2002)</li> </ul>

**Рис. 6.** Рекомендованные подходы к оценке риска нутритивной недостаточности согласно международным и отечественным рекомендациям [15, 45, 48–50]

**Fig. 6.** Recommended approaches to assessing the malnutrition risk according to international and Russian guidelines [15, 45, 48–50]

**Таблица 3.** Заключительный скрининг риска недостаточного питания согласно шкале NRS-2002 [47]

**Table 3.** Final Screening for Malnutrition Risk according to NRS-2002 [47]

Нарушение алиментарного статуса Nutritional status violation	Баллы Score	Тяжесть заболевания Disease severity	Баллы Score
Отсутствует Absent	0	Отсутствует Absent	0
Легкое (снижение массы тела >5 % за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50–75 % от нормальной потребности в предшествующую неделю) Mild (weight loss >5 % over the past 3 months or food intake of 50–75 % of normal requirements in the previous week)	1	Легкое (перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гемодиализ, диабет, онкологическое заболевание) Mild (hip fracture, liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic hemodialysis, diabetes, cancer)	1
Умеренное (снижение массы тела >5 % за последние 2 мес, или индекс массы тела 18,5–20,5 + ослабленное общее состояние, или потребление пищи в объеме 25–60 % от нормальной потребности в предшествующую неделю) Moderate (weight loss >5 % over the past 2 months, or body mass index 18.5–20.5 + weakened general condition, or food intake of 25–60 % of normal requirement in the previous week)	2	Умеренное (обширные операции на брюшной полости, инсульт, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания) Moderate (major abdominal surgery, stroke, severe pneumonia, hematological malignancies)	2
Тяжелое (снижение массы тела >5 % за последний месяц/>15 % за 3 мес, или индекс массы тела <18,5 + ослабленное общее состояние, или потребление пищи в объеме 0–25 % от нормальной потребности в предшествующую неделю) Severe (weight loss >5 % over the last month/>15 % over 3 months, or body mass index <18.5 + weakened general condition, or food intake of 0–25 % of normal requirement in the previous week)	3	Тяжелое (черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE >10)) Severe (traumatic brain injury, bone marrow transplantation, intensive care (APACHE >10))	3

**Примечание.** Баллы из левой и правой колонок суммируются. У пациентов  $\geq 70$  лет к полученной сумме прибавляется 1 балл. При  $\geq 3$  баллов имеется риск недостаточного питания, требуется нутритивная поддержка; при  $< 3$  баллов требуется еженедельный повторный скрининг.

**Note.** The scores from the left and right columns are summed. For patients  $\geq 70$  years old, 1 point is added to the resulting sum. At  $\geq 3$  points, there is a risk of malnutrition and nutritional support is required; at  $< 3$  points, weekly repeat screening is required.

снижением массы тела  $> 10$  % от исходной за предшествующие полгода, низкой калорийностью питательного рациона ( $\leq 1500$  ккал/сут), повышенным уровнем С-реактивного белка ( $\geq 10$  мг/л). Для сохранения положительного азотистого баланса и жировых запасов небелковые калории должны на 130 % превышать уровень основного обмена. Согласно рекомендациям

ESPEN, суточные потребности пациента в белке составляют 1–1,5 г/кг, а в энергии – 20–25 ккал/кг для пациентов, находящихся на постельном режиме, и 30–35 ккал/кг для пациентов, получающих амбулаторное лечение. У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут.

Таблица 4. Современные критерии нутритивной недостаточности [51]

Table 4. Modern criteria for malnutrition [51]

Критерии Criteria	Определение Definition
Положительный скрининговый тест Positive screening test	Риск нутритивной недостаточности определяется по валидированным скрининговым шкалам, например NRS-2002, MUST, SNAQ, MST и др. The risk of nutritional deficiency is determined using validated screening scales, such as NRS-2002, MUST, SNAQ, MST, etc.
Фенотипические критерии Phenotypic criteria	A1: снижение массы тела >5 % за 6 мес A1: body weight loss >5 % in 6 months
	A2: индекс массы тела <20 кг/м <sup>2</sup> A2: body mass index <20 kg/m <sup>2</sup>
	A3: низкая мышечная масса A3: low muscle mass
Этиологические критерии Etiological criteria	B1 (голодный тип): снижение потребления пищи: B1 (starvation type): decreased food intake: B1a: потребление пищи <50 % в течение >1 нед; B1a: food intake <50 % for >1 week; B1b: любое снижение потребления в течение >2 нед; B1b: any decrease in intake for >2 weeks; B1c: хроническая мальабсорбция B1c: chronic malabsorption
	B2 (кахектический тип): усиление острого или хронического системного воспаления B2 (cachectic type): increased acute or chronic systemic inflammation

Таким образом, показаниями к нутритивной поддержке являются:

- индекс массы тела <20 кг/м<sup>2</sup>;
- снижение массы тела >5 % за 6 мес;
- гипопротеинемия <60 г/л или гипоальбуминемия <30 г/л;
- невозможность адекватного питания через рот.

Для контроля адекватности нутритивной поддержки проводится контроль массы тела/индекса массы

тела, уровня гемоглобина, лейкоцитов и общего белка в сыворотке крови.

Критерии, определяющие нутритивную недостаточность, представлены в табл. 4.

Однако такие подходы не являются абсолютными и имеют определенные допуски. Ряд авторов отмечают чувствительность и специфичность методов скрининга около 80–85 %. При этом самым частым сочетанием выявленных критериев являлась комбинация снижения массы тела и питания [51, 52].

В работе X. Zhang и соавт. на основании обследования 637 пациентов четко показано, что наиболее корректно нутритивные риски согласно GLIM коррелировали с результатами применения опросника NRS-2002, тогда как применение SGA продемонстрировало 52,9 % позитивных тестов и 90,6 % негативных [53]. Таким образом, GLIM может применяться для подтверждения нутритивной недостаточности после PG-SGA. В случае применения MUST обращала на себя внимание группа 86 пациентов, имевших низкий риск нутритивной недостаточности согласно опроснику, однако относящихся к категории с нутритивной недостаточностью согласно GLIM (табл. 5).

После выявления нутритивной недостаточности оценивается степень ее выраженности согласно общепринятым показателям (табл. 6).

После выявления высокого риска или определения уже развившейся нутритивной недостаточности приступают непосредственно к проведению нутритивной поддержки.

### Основы нутритивной поддержки

Все мероприятия в рамках подготовки к противоопухолевому лечению целесообразно начинать за несколько недель до его начала. Необходимо заранее (≥14 дней) исследовать статус пациента и оценить риск нутритивной недостаточности при помощи специализированных опросников. В целом алгоритм назначения нутритивной поддержки выглядит так (рис. 7) [54]:

- 1) определение показаний (оценка нутритивного статуса);
- 2) определение потребности пациента в основных нутриентах (энергия, белок);

Таблица 5. Корреляция результатов применения опросников с критериями GLIM, n [53]

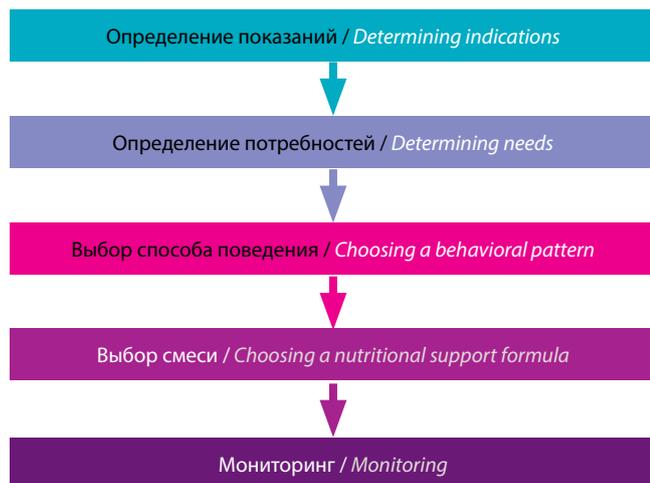
Table 5. Correlation of questionnaire results with GLIM criteria, n [53]

Категория Category	NRS-2002		MUST		PG-SGA	
	Высокий риск High risk	Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk	Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk	Низкий риск Low risk
С нутритивной недостаточностью With malnutrition	147	33	94	86	146	34
Без нутритивной недостаточности Without malnutrition	11	446	4	453	130	327

Таблица 6. Показатели нутритивной недостаточности [45]

Table 6. Criteria for malnutrition [45]

Показатель Parameter	Степень нутритивной недостаточности Malnutrition degree		
	легкая mild	средняя moderate	тяжелая severe
Общий уровень белка, г/л Total protein level, g/L	60–55	55–50	<50
Уровень альбумина, г/л Albumin level, g/L	35–30	30–25	<25
Количество лимфоцитов в 1 мкл Lymphocytes count in 1 $\mu$ L	1800–1500	1500–800	<800
Дефицит массы тела, % от идеальной (рост – 100) Body weight deficit, % of ideal (height – 100)	11–10	21–30	>30
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	19–17,5	17,4–15,5	<15,5

Рис. 7. Алгоритм назначения нутритивной поддержки [54]  
Fig. 7. Algorithm for prescribing nutritional support [54]

- 3) выбор способа нутритивной поддержки;
- 4) подбор препаратов;
- 5) мониторинг.

Показания к нутритивной поддержке:

- наличие недостаточности питания (С);
- отсутствие приема пищи в течение >7 дней (С);
- сниженный прием пищи (<60 % необходимых ккал/сут в течение >10 дней) (С);
- снижение массы тела при недостаточном приеме пищи (В).

Таким образом, нутритивная поддержка должна начинаться еще до начала лечения, поскольку большинство исследователей отмечают ее положительный эффект на всех этапах ведения онкологических пациентов. У пациентов с риском развития питательной недостаточности следует увеличивать объем принимаемой через рот пищи путем коррекции пищевого поведения, в том числе подбора диеты, а также назначения лечебного питания.

В настоящее время применяются несколько способов нутритивной поддержки [55–58]:

- пероральное энтеральное питание специализированными смесями (сипинг);
- энтеральное питание через зонд/гастростому;
- парентеральное питание;
- смешанное питание.

Энтеральное питание предпочтительно, поскольку обеспечивает поддержание функции кишечника (биохимические процессы, всасывание) и уменьшает проницаемость стенки кишечника для бактерий и токсинов. В таком случае нутриенты попадают в желудочно-кишечный тракт и обеспечивают синтез белка, регуляцию обмена веществ в висцеральных органах.

Сипинг представляет собой пролонгированный (20–30 мин) пероральный прием питательных смесей мелкими глотками. Этот метод предпочтителен, так как наиболее физиологичен, способствует сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации. Суть перорального питания заключается в употреблении гиперкалорических смесей на фоне повышенной потребности в белковых и энергетических субстратах, когда сохранена возможность самостоятельного питания через рот.

Энтеральное питание через зонд или стому не является оптимальным и назначается в случае неадекватного перорального приема пищи (дисфагия, выраженный болевой синдром, механическая обструкция). Установка зонда не показана пациентам с механической обструкцией или повреждением пищевода, а также полости носа. Также не рекомендуется установка зонда на >4–6 нед (в зависимости от материала, из которого он изготовлен). В некоторых случаях возможно стентирование пищевода для восстановления перорального питания. Установка гастро-/еюностомы позволяет длительно доставлять питание в желудочно-кишечный тракт в обход проблемных зон, однако

процедура травматична, стома нередко доставляет дискомфорт и может плохо восприниматься пациентом. Гастро-/еюностомия не показана при перитоните, канцероматозе брюшины, а также не рекомендуется при асците и язве желудка.

Противопоказания к энтеральному питанию:

- ишемия кишечника;
- механическая кишечная непроходимость;
- перфорация кишечника;
- гипоксия  $pO_2 < 50$  мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$  мм рт. ст., ацидоз  $pH < 7,2$ ;
- сывороточный лактат  $> 3$  ммоль/л;
- индивидуальная непереносимость компонентов питания.

Парентеральное питание – способ доставки нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. Такой путь менее желателен, чем энтеральный, поскольку, как уже упоминалось, усвоение питательных веществ естественным путем более эффективно и сохраняет функцию желудочно-кишечного тракта. Парентеральное питание включает введение донаторов энергии (к ним относятся 10–20 % растворы углеводов и жировые эмульсии), источников пластического материала для синтеза белка (растворы кристаллических аминокислот), поливитаминных и микроэлементных комплексов. Наиболее перспективно применение систем «все в одном» – 2- и 3-компонентных контейнеров для парентерального питания с оптимизированным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов. В ряде случаев оптимально назначение смешанного варианта в виде комбинации лечебного энтерального и парентерального питания.

Противопоказания к парентеральному питанию:

- анурия или гипергидратация без диализа;
- гипоксия  $pO_2 < 60$  мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$  мм рт. ст., ацидоз  $pH < 7,2$ ;
- жировая эмболия (для жировых эмульсий);

- индивидуальная непереносимость компонентов питания.

Парентеральное питание может быть единственным способом нутритивной поддержки либо назначаться дополнительно при недостаточном эффекте энтерального. В таком случае речь идет о смешанном питании.

### Основные принципы нутритивной поддержки у пациентов с солидными опухолями и гемобластозами

Нутритивная поддержка начинается еще до противоопухолевого лечения в соответствии с оценкой нутритивного статуса при значительном ( $\geq 10$  %) снижении массы тела за последние 3 мес, индексе массы тела  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, нарушении приема пищи или сокращении ее объема в короткие сроки. На основании полученных данных проводится расчет потребностей пациента. По возможности назначают сипинг, а в качестве альтернативы устанавливают назогастральный зонд или применяют гастростому. Калораж определяют из расчета 25–30 ккал/кг/сут при суточной дозе белка  $\geq 1–1,5$  г/кг. У больных с избыточной массой тела расчет ведется на идеальную (рекомендуемую) массу тела, тогда как при гипотрофии ориентируются на разработанные показатели (табл. 7). Идеальная масса тела не всегда соответствует внешнему виду пациента. У пациентов с ожирением может развиваться нарушение белкового питания, и, несмотря на избыточную массу тела, у них отмечается нутритивный дефицит.

Витамины и микроэлементы рекомендованы к потреблению в количествах, равных суточной норме. Потребление высоких доз не рекомендовано при отсутствии подтвержденного дефицита.

Также принципиальной задачей является адекватная гидратация организма пациента в объеме 30–40 мл/кг.

Таблица 7. Потребности в основных нутриентах (белки, жиры, углеводы) в зависимости от степени нарушения питания [59]

Table 7. Essential nutrient requirements (proteins, fats, carbohydrates) depending on malnutrition degree [59]

Нутриенты Nutrients	Недостаточность питания Malnutrition		
	легкая mild	средняя moderate	тяжелая severe
Белки, г/кг Proteins, g/kg	0,8–1,0	1,0–1,5	1,5–2,0
Жиры, г/кг Fats, g/kg	1,0–1,5	1,5–2,0	2,0–3,0
Углеводы, г/кг Carbohydrates, g/kg	3,0–4,0	4,0–5,0	5,0–6,0
Энергия, ккал/кг Energy, kcal/kg	25–35	35–45	45–60

Суммируя вышесказанное, сформулируем основные принципы нутритивной поддержки:

- потребности должны быть восполнены;
- уровень белка/аминокислот:  $\geq 1,2$  и до 2 г/кг массы тела/сут;
- энергия: 25–30 ккал/кг массы тела/сут;
- при воспалительных состояниях отдавать предпочтение жирам перед углеводами;
- совмещение с физическими нагрузками и снижением воспаления.

При сохранении нормальной функции желудочно-кишечного тракта по показаниям применяется сипинг, при котором пациентам удобно использовать готовые смеси с повышенным содержанием белка. Особо обратим внимание на необходимость повторного скрининга непосредственно перед началом лечения. Принципиальна нормализация уровня общего белка, альбумина, лимфоцитов, а также положительная динамика массы тела. ESPEN подразделяет все смеси на сбалансированные и несбалансированные. К сбалансированным относят смеси, содержащие необходимое количество макро- и микронутриентов в концентрациях и соотношении, приемлемых для большинства здоровых людей. Они могут быть единственным источником пищи в течение длительного времени, хотя сообщается, что теоретически возможно развитие дефицита витаминов  $B_1$ ,  $B_6$ , C, D, K, железа, кальция и магния при их употреблении из расчета  $\leq 2000$  ккал/сут. В несбалансированных смесях может быть повышено содержание специфических нутриентов, а концентрация других, наоборот, снижена. Это делает их применение приемлемым только у особых категорий пациентов — при заболеваниях печени, почек, легкого, сахарном диабете. В инструкциях к некоторым из них указывается, что они длительное время могут быть единственным источником питания.

Напомним, что для эффективной нутритивной поддержки также требуется коррекция причин питательной недостаточности, включая такие симптомы, как боль, тошнота, рвота, запор, диарея и др. Игнорирование указанных проблем представляет собой прямой путь к нарушению комплаентности пациента и формализации проводимой терапии сопровождения.

При выработке программы помощи больным в первую очередь необходимо дать соответствующие диетические рекомендации. Наиболее распространенные из них:

- дробное частое питание малыми объемами;
- ежедневный прием богатой белком пищи (мясо, рыба, птица, яйца, орехи, бобовые и т. д.);
- дополнительный акцент на потребление молочных продуктов (творог, молоко, сыр);
- регулярное потребление пищи, богатой углеводами (хлеб, картофель, рис, макароны, крупы);
- добавление в ежедневный рацион богатых клетчаткой свежих овощей и фруктов.

Важно убедить пациента, что адекватное питание существенно повышает вероятность положительного результата лечения, а значит, соблюдение рекомендаций — залог успеха борьбы с новообразованием.

Эффективную нутритивную поддержку нельзя представить без обеспечения достаточной регулярной физической активности пациентов. Общая слабость — наиболее распространенный симптом онкологического заболевания. Из-за снижения объема движений ухудшается аппетит и усугубляется атрофия мышечной ткани. Поэтому необходимо побуждать пациентов к поддержанию физической активности. Умеренная аэробная нагрузка улучшает аппетит, увеличивает мышечную силу, повышает качество жизни, снижает проявления тревожности и общей слабости. В среднем рекомендуется  $\geq 150$  мин активности в неделю, в том числе силовые нагрузки  $\geq 2$  раз в неделю.

Предварительная подготовка к лечению, а также своевременный индивидуальный подбор терапии сопровождения с учетом соматического состояния больных и объема планируемого противоопухолевого воздействия обязательны для успешного излечения и сохранения качества жизни пациентов.

Современным эффективным инструментом нутритивной поддержки является специализированное лечебное питание, обеспечивающее восполнение необходимых потребностей больных в энергии, белке и других нутриентах. С учетом повышенных потребностей в белке наиболее предпочтительно использование перорального высокобелкового питания. Состав и форма выпуска смесей позволяют в малом объеме доставить в организм рекомендованные 1,0–1,5 г/кг массы тела/сут белка/аминокислот, а также восполнить энергозатраты за счет поступления 25–30 ккал/кг/сут [9]. Кроме того, ассортимент лечебного питания дает возможность учитывать индивидуальные особенности каждого больного. Один из инструментов персонализации и повышения комплаентности к лечению — адресный подбор лечебного питания из представленного на сегодняшний день широкого арсенала (табл. 8).

У 40–70 % пациентов с нутритивной недостаточностью выявляются нарушения вкуса и обоняния, что может быть связано как с провоцирующим действием химиотерапии, так и с повреждением сенсорных рецепторов в области облучения [60–67]. Оценка нарушений вкуса и обоняния может проводиться субъективными и объективными методами (электрогустометрия, нюхательные палочки, опросники) [68]. Есть 2 основных пути получения результатов: обнаружение и узнавание. Обнаружение — осознание вкусовых или обонятельных ощущений. Узнавание подразумевает, что качество вкуса или запаха общеизвестно и может быть названо (например, соленый вкус, запах кофе). Пороговое тестирование подразумевает минимальный стимул, требуемый для ощущения или узнавания качества. Повышенный порог подразумевает снижение

Таблица 8. Рекомендации по выбору специализированного питания [54]

Table 8. Recommendations of choosing specialized nutrition [54]

Состояние Condition	Рекомендация Recommendation
Невозможность принимать достаточный объем пищи Inability to take in sufficient amounts of food	Насыщенное питание в малом объеме Rich nutrition in small quantities
Выраженные мукозиты Severe mucositis	Питание, обогащенное омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами Food enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids
Нарушение стула Stool disorder	Питание с пищевыми волокнами Dietary fiber nutrition
Тошнота, нарушения вкуса, отвращение к пище Nausea, taste disturbances, food aversion	Продукт без выраженного вкуса и запаха/специализированные вкусы и сенсорно-ориентированное питание Nutrition without pronounced taste and smell/specialized tastes and sensory-oriented nutrition

чувствительности, а сниженный — повышение. Порог обнаружения обычно ниже, чем порог узнавания, однако тестирование должно быть стандартизировано, чтобы учесть это. Чаще всего возникает нарушение ощущения соленого и сладкого, реже — горького и кислого; также бывает, что больные отмечают металлический вкус. Эти изменения необходимо учитывать при назначении нутритивной поддержки, в том числе важно отсутствие запаха пищи в помещении в сочетании с постоянным наличием широкого выбора продуктов различных органолептических свойств.

Общезвестна проблема недостаточной комплаентности пациентов к предписанным назначениям в силу различных причин, включая упомянутые нарушения вкуса и аппетита. Специализированные смеси с набором различных вкусов, а также эффектами стимуляции рецепторов, охлаждающим действием или нейтральным вкусом позволяют персонализировать нутритивную поддержку. Применение сенсорно-адаптированного питания является дополнительным инструментом повышения комплаентности и в сочетании с обучением сипингу, профилактикой аспирации и другими правилами адекватного питания позволяет рассчитывать на повышение эффективности нутритивной поддержки на всех этапах помощи пациентам в борьбе со злокачественными новообразованиями. Перспективным направлением является создание и внедрение в клиническую практику питания с дополнительными компонентами, оказывающими нивелирующее влияние на побочные эффекты противоопухолевой терапии, например мукозит [69]. Одним из таких компонентов являются омега-3-жирные кислоты, поскольку применение обогащенного ими питания позволяет скорректировать аппетит, а также положительно влияет на течение мукозита. Дополнительное применение пищевых волокон целесообразно в случае гастроинтестинальной токсичности противоопухолевого лечения.

При парентеральном питании оптимально использование 3-компонентных систем «все в одном» с добавлением витаминов, минералов и глутамин. Доказано, что последний компонент положительно влияет на течение послеоперационного периода, тогда как при лучевом и лекарственном противоопухолевом лечении его роль до конца не ясна. Парентеральное питание проводится в циклическом режиме периодами 6–12 ч. При явлениях холестаза целесообразно рассмотреть питание с высокой концентрацией омега-9-мононенасыщенных жирных кислот. В качестве дополнительного лечения возможно применение ремаксоло 400 мл 2 раза в сутки.

После завершения противоопухолевого лечения следует дать рекомендации по дальнейшему мониторингу и необходимой нутритивной поддержке. Акцент следует сделать на контроле массы тела в период реабилитации и необходимости продолжения лечебного питания в случае наличия показаний. Важно обучить пациентов и/или их близких своевременной оценке уровня потребления пищи, в том числе качественному и количественному мониторингу потребления белка и энергии (например, с помощью заполнения дневника питания пациента). Отдельное внимание стоит уделить грамотному самостоятельному пероральному питанию, в том числе медленному приему лечебных смесей [70, 71]. Подбор и применение лечебного питания для сипинга, питания через зонд/стому или парентерально следует согласовывать с медицинскими специалистами (реабилитолог, нутрициолог, онколог).

Стоит также не забывать о пациентах, победивших основное заболевание, но по-прежнему страдающих от его последствий, в том числе проблем с питанием вследствие дисфагии, ксеростомии или любых других причин [72]. Согласно данным последних лет, до 50 % излечившихся пациентов сталкиваются со снижением массы тела, мышечной массы и отмечают сложности при подборе адекватной диеты [12, 73–75].

- ✓ Пациент Ш., 60 лет / Patient Sh., 60 years old
- ✓ Рак ротоглотки cT3N2bM0, IV стадия / Oropharyngeal cancer, T3N2bM0, stage IV
- ✓ Индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup>/снижение массы тела на 7 % за 1,5 мес / Body mass index 30 kg/m<sup>2</sup>/weight loss by 7 % in 1.5 months
- ✓ Одинофагия; сумма баллов по шкале NRS 2002 – 2 + 1 / Odinophagia; NRS 2002 score – 2 + 1
- ✓ Химиолучевая терапия (70 Гр + Pt) / Chemoradiotherapy (70 Gy + Pt)

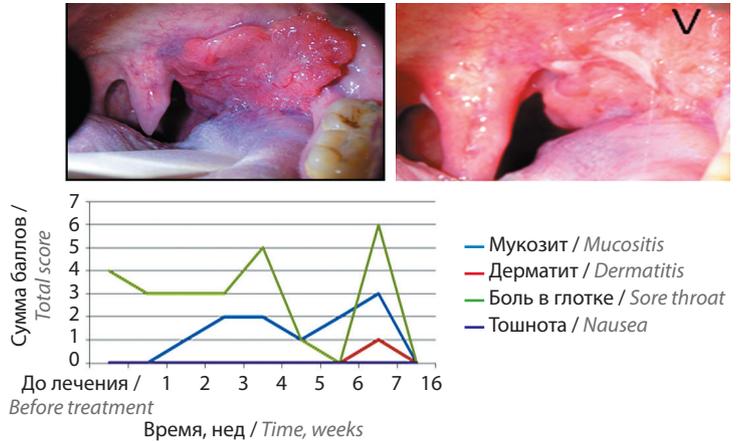


Рис. 8. Пример в реальной клинической практике  
Fig. 8. Clinical case in real clinical practice

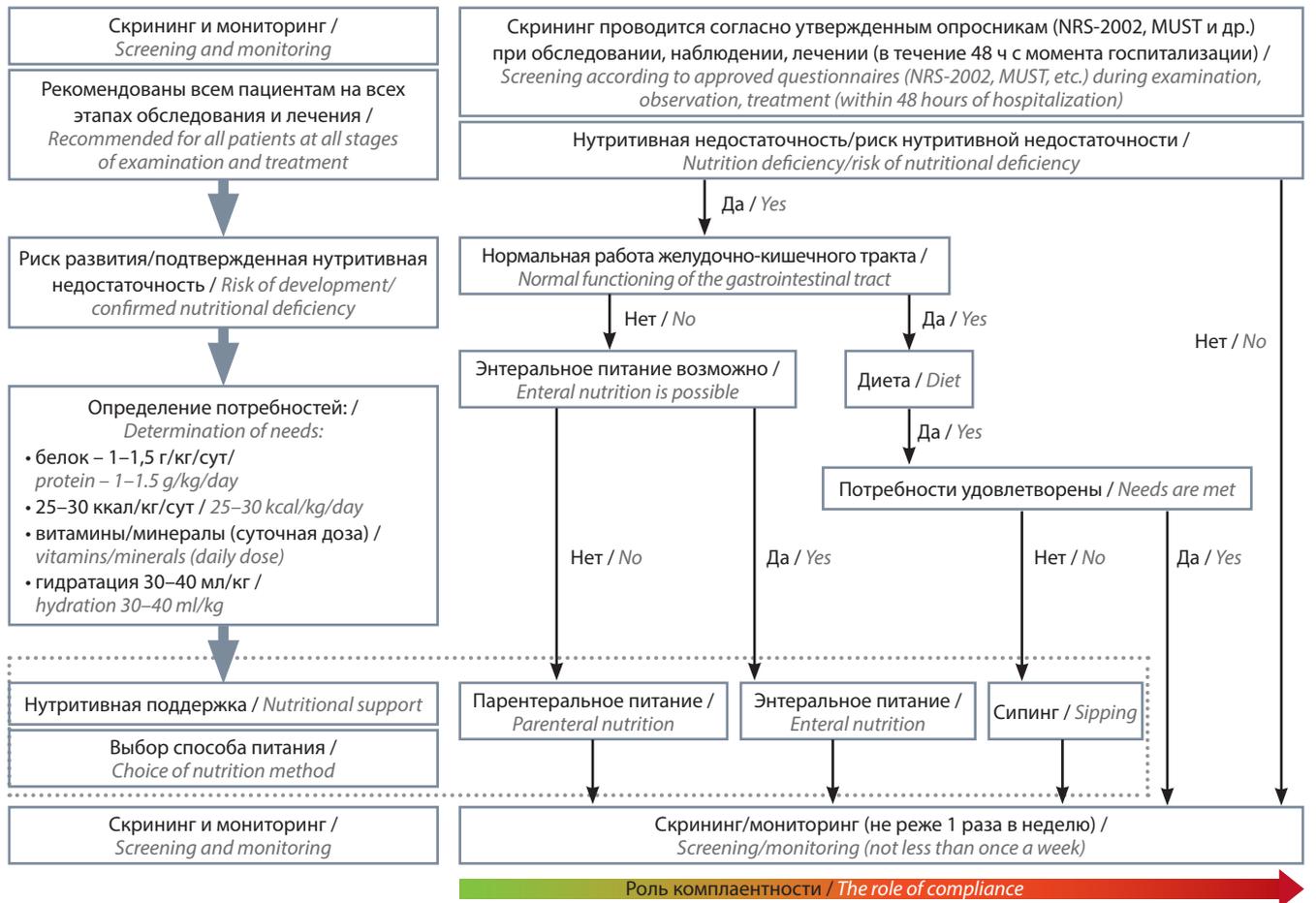


Рис. 9. Общий алгоритм скрининга и нутритивной поддержки в онкологии  
Fig. 9. General algorithm for screening and nutritional support in oncology

Практический пример скрининга нутритивной недостаточности и назначения нутритивной поддержки представлен на рис. 8.

### Заключение

Очевидно, что в результате неуклонного роста числа больных злокачественными заболеваниями, получающих эффективное, однако достаточно агрессивное противоопухолевое лечение, онкологи все чаще будут сталкиваться с его непосредственными и отдаленными последствиями. В итоге в последние годы одна из самых актуальных повесток современной онкологии — обеспечение хорошей переносимости лечения и сохранение качества жизни пациентов. Адекватная под-

держивающая терапия и реабилитация с обеспечением высокого качества жизни до начала, в процессе и после лечения основного заболевания являются одной из важнейших задач современной онкологии.

Нутритивная поддержка — обязательный компонент комплексной поддерживающей терапии и может быть рекомендована на всех этапах ведения больных. Преемственность рационального лечебного и диетического питания на этапах лечения, сбалансированного по пищевой и энергетической ценности, обязательна для успешного лечения больных онкологическими заболеваниями.

Практические рекомендации и особенности их применения в реальной клинической практике представлены на итоговой схеме (рис. 9).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pressoir M., Desné S., Berchery D. et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102(6):966–71. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605578
2. Laviano A., Meguid M.M. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996;12(5):358–71. DOI: 10.1016/s0899-9007(96)80061-x
3. Del Fabbro E., Hui D., Dalal S. et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic [published correction appears in *J Palliat Med* 2011;14(12):1361]. *J Palliat Med* 2011;14:1004–8. DOI: 10.1089/jpm.2011.0098
4. Baracos V.E., Martin L., Korc M. et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17105. DOI: 10.1038/nrdp.2017.105
5. Ryan A.M., Prado C.M., Sullivan E.S. et al. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition* 2019;67–8:110539. DOI: 10.1016/j.nut.2019.06.020
6. Baracos V.E. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(9):1255–9. DOI: 10.1038/s41430-018-0245-4
7. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
8. Muscaritoli M., Lucia S., Farcomeni A. et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget* 2017;8(45):79884–96. DOI: 10.18632/oncotarget.20168
9. Arends J., Strasser F., Gonella S. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 2021;6(3):100092. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
10. Yavuzsen T., Walsh D., Davis M.P. et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer* 2009;17(12):1531–41. DOI: 10.1007/s00520-009-0623-5
11. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8–13. DOI: 10.1177/014860718701100108
12. Capuano G., Grosso A., Gentile P.C. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30(4):503–8. DOI: 10.1002/hed.20737
13. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2<sup>nd</sup> edn. Eds.: E.K. Hansen, M. Roach. Springer, 2010. 786 p.
14. Cespedes Feliciano E.M., Lee V.S., Prado C.M. et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: the C-SCANS study. *Cancer* 2017;123(24):4868–77. DOI: 10.1002/cncr.30950
15. ESMO Handbook of Nutrition and Cancer. 2<sup>nd</sup> edn. Eds.: A. Jatoi, S. Kaasa, M. Stribos. 2023.
16. Cawood A.L., Elia M., Stratton R.J. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev* 2012;11(2):278–96. DOI: 10.1016/j.arr.2011.12.008
17. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы 4-й Российской онкологической конференции. М., 2000. С. 125–7. Gorbunova V.A., Breder V.V. Quality of life of cancer patients. Proceedings of the 4<sup>th</sup> Russian Oncology Conference. Moscow, 2000. Pp. 125–7. (In Russ.).
18. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. *Вестник интенсивной терапии* 2008;2:43–50. Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support of oncological patients: possibilities and challenges. *Vestnik intensivnoy terapii = Intensive Care Herald* 2008;2:43–50. (In Russ.).
19. Sonneborn-Papakostopoulos M., Dubois C., Mathies V. et al. Quality of life, symptoms and dietary habits in oncology outpatients with malnutrition: a cross-sectional study. *Med Oncol* 2021;38(2):20. DOI: 10.1007/s12032-021-01460-7
20. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2:337–40. DOI: 10.3892/mco.2014.253
21. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22. DOI: 10.3322/caac.21157
22. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма; пер. с англ. под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 440 с. Supportive care in oncology: a practical guide. Eds.: S.Yu. Moorkraft, D.L.Yu. Li, D. Kanninhem; trans. from English edited by A.D. Kaprin. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 440 p. (In Russ.).
23. Spotten L.E., Corish C.A., Lorton C.M. et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol* 2017;28(5):969–84. DOI: 10.1093/annonc/mdx018
24. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36(3):623–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013

25. Dort J.C., Farwell D.G., Findlay M. et al. Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction: a consensus review and recommendations from the enhanced recovery after surgery society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(3):292–303. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.2981
26. Bargetzi L., Brack C., Herrmann J. et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol* 2021;32(8):1025–33. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.793
27. Radiation oncology: an evidence-based approach. Eds.: J.J. Lu, L.W. Brady. New York: Springer, 2008. 657 p.
28. Mortensen H.R., Overgaard J., Jensen K. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 2013;52(7):1535–42. DOI: 10.3109/0284186X.2013.824609
29. Van Dijk L.V., Mohamed A.S.R., Ferrarotto R. et al. The impact of induction and/or concurrent chemoradiotherapy on acute and late patient-reported symptoms in oropharyngeal cancer: application of a mixed-model analysis of a prospective observational cohort registry. *Cancer* 2021;127(14):2453–64. DOI: 10.1002/cncr.33501
30. Langius J.A., van Dijk A.M., Doornaert P. et al. More than 10 % weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65(1):76–83. DOI: 10.1080/01635581.2013.741749
31. Ballesteros-Pomar M.D., Blay Cortés G., Botella Romero F. et al. Continuity of care in disease-related malnutrition and nutritional medical treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022;69(10):897–909. DOI: 10.1016/j.endien.2022.11.013
32. Cereda E., Cappello S., Colombo S. et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;126(1):81–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.015
33. Jiang W., Ding H., Li W. et al. Benefits of oral nutritional supplements in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer during concurrent chemoradiotherapy: an exploratory prospective randomized trial. *Nutr Cancer* 2018;70(8):1299–307. DOI: 10.1080/01635581.2018.1557222
34. González-Rodríguez M., Villar-Taibo R., Fernández-Pombo A. et al. Early *versus* conventional nutritional intervention in head and neck cancer patients before radiotherapy: benefits of a fast-track circuit. *Eur J Clin Nutr* 2021;75(5):748–53. DOI: 10.1038/s41430-020-00786-1
35. Bensinger W., Schubert M., Ang K.K. et al. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6 Suppl 1:S1–24.
36. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. In: *UpToDate*. Eds.: M. Posner, B. Brockstein, D. Brizel, D. Deschler. 2014.
37. Langius J.A., Zandbergen M.C., Eerenstein S.E. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2013;32(5):671–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.012
38. Cereda E., Turri A., Klersy C. et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 2019;8(16):6923–32. DOI: 10.1002/cam4.2517
39. Kim S.H., Lee S.M., Jeung H.C. et al. The effect of nutrition intervention with oral nutritional supplements on pancreatic and bile duct cancer patients undergoing chemotherapy. *Nutrients* 2019;11(5):1145. DOI: 10.3390/nu11051145
40. Kabata P., Jastrzębski T., Kałol M. et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition – prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2015;23(2):365–70. DOI: 10.1007/s00520-014-2363-4
41. Maňásek V., Bezděk K., Foltys A. et al. The impact of high protein nutritional support on clinical outcomes and treatment costs of patients with colorectal cancer. *Klin Onkol* 2016;29(5):351–7.
42. Mudarra García N., Naranjo Peña I., Olivares Pizarro S.P. et al. Pre-surgical nutrition support reduces the incidence of surgical wound complications in oncological patients. *Nutr Cancer* 2020;72(5):801–7. DOI: 10.1080/01635581.2019.1653473
43. Обухова О.А. Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями? *Клиническая онкогематология* 2009;2(4):343–8. Обухова О.А. Is nutritional support necessary for patients with cancer? *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(4):343–8. (In Russ.).
44. Нутритивная поддержка при онкологических заболеваниях. Карманный справочник. М.: АБВ-пресс; Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии, 2017. 94 с. Nutritional support for cancer patients: a pocket guide. Moscow: ABV-Press; Society of Supportive Care in Oncology, 2017. 94 p. (In Russ.).
45. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 7-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2023. 320 с. Protocols of clinical guidelines for supporting therapy in oncology. 7<sup>th</sup> edn., revised. Moscow: ABV-press, 2023. 320 p. (In Russ.).
46. Prevost V., Joubert C., Heutte N., Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131(2):113–20. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.06.007
47. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
48. Ligibel J.A., Bohlke K., May A.M. et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(22):2491–507. DOI: 10.1200/JCO.22.00687
49. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. 2020–2024. Доступно по: <https://oncology-association.ru> Association of Oncologists of Russia. Clinical Guidelines. 2020–2024. Available at: <https://oncology-association.ru> (In Russ.).
50. Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2):117–25. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-43 Sytov A.V., Zuzov S.A., Leyderman I.N., Khoteev A.Zh. Practical guidelines for nutritional support in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2020;10(3s2):117–25. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-43
51. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
52. Jobim Milanez D.S., Razzera E.L., da Silveira Knobloch I. et al. A scoping review on the GLIM criteria for malnutrition diagnosis: understanding how and for which purpose it has been applied in studies on hospital settings. *Clin Nutr* 2023;42(1):29–44. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.10.022
53. Zhang X., Zhang X., Zhu Y. et al. Predictive value of nutritional risk screening 2002 and mini nutritional assessment short form in mortality in Chinese hospitalized geriatric patients. *Clin Interv Aging* 2020;15:441–9. DOI: 10.2147/CIA.S244910
54. Бойко А.В., Геворков А.Р., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2017;7(1):50–60. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-50-60 Boyko A.V., Gevorkov A.R., Volkova E.E., Shashkov S.V. Nutritional support as an obligatory component of accompanying therapy for head and neck tumors during radiotherapy and chemoradiotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck*

- Tumors 2017;7(1):50–60. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-50-60
55. Bozzetti F., Bozzetti V. Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2005;10:127–42. DOI: 10.1159/000083302
  56. Elia M., Van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Garvey J. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5–23. DOI: 10.3892/ijo.28.1.5
  57. Sánchez Alvarez C., Nuñez Ruiz R., Morán García V. Soporte nutricional en el paciente con neoplasia digestiva [Nutritional support in the patient with GI malignancy]. *Nutr Hosp* 2005;20(2):38–40. [In Spanish].
  58. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: методическое руководство для врачей. М., 2006. 35 с.  
Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. Basic principles and technologies of clinical nutrition in oncology: a methodological guide for doctors. Moscow, 2006. 35 p. (In Russ.).
  59. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2003 № 330 (ред. от 19.02.2024) «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». Приложение № 5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 05.08.2003 No. 330 (as amended on 19.02.2024) “On measures to improve therapeutic nutrition in medical and preventive institutions of the Russian Federation”. Appendix No. 5. (In Russ.).
  60. Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):403–12. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010
  61. Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008;16(3):275–83. DOI: 10.1007/s00520-007-0319-7
  62. De Haan J.J., Moshage Y., Kluijfhooft D. et al. Impact of taste alterations during systemic anti-tumour therapy on the liking of oral nutritional supplements with adapted flavours. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii620.
  63. Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010;46(2):77–81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008
  64. Gamper E.M., Zabernigg A., Wintner L.M. et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):880–95. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.11.011
  65. Kershaw J.C., Mattes R.D. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018;4(1):3–10. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.006
  66. Nishijima S., Yanase T., Tsuneki I. et al. Examination of the taste disorder associated with gynecological cancer chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):674–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.015
  67. Steinbach S., Hundt W., Schmalfeldt B. et al. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):473–80. DOI: 10.1007/s00404-012-2307-5
  68. Steinbach S., Hummel T., Böhner C. et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1899–905. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2690
  69. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines – part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer* 2020;28(5):2457–72. DOI: 10.1007/s00520-019-05256-4
  70. Paleri V., Roe J.W., Strojjan P. et al. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review. *Head Neck* 2014;36(3):431–43. DOI: 10.1002/hed.23251
  71. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19(4):889–928. DOI: 10.1016/j.pmr.2008.05.010
  72. Payakachat N., Ounpraseuth S., Suen J.Y. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck* 2013;35(6):819–25. DOI: 10.1002/hed.23035
  73. Brady O., Donnelly M., Horgan A., Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer – the patient’s perspective. *Proc Nutr Soc* 2011;70(OCE5):E283. DOI: 10.1017/S0029665111003685
  74. Kang H.S., Roh J.L., Kim S.B. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy: a prospective study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)* 2016;95(24):e8157]. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403
  75. Sullivan E.S., Rice N., Kingston E. et al. A national survey of oncology survivors examining nutrition attitudes, problems and behaviours, and access to dietetic care throughout the cancer journey. *Clin Nutr ESPEN* 2021;41:331–9. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.10.023

#### Вклад авторов

А.Р. Геворков: сбор данных, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;  
А.В. Снеговой: сбор данных, редактирование статьи.

#### Authors’ contributions

A.R. Gevorkov: data collection, analysis of the data obtained, literature review of the article topic, article writing, scientific editing;  
A.V. Snegovoy: data collection, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>  
А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.08.2024. Принята к публикации: 30.09.2024. Опубликовано онлайн: 15.11.2024.

Article submitted: 26.08.2024. Accepted for publication: 30.09.2024. Published online: 15.11.2024.