



Том № 2

4

2022

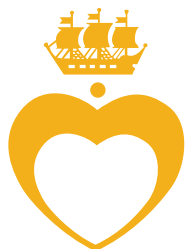
# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор  
Академик РАН  
**Шляхто Евгений Владимирович**







Том № 2

| 4

| 2022

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор  
Академик РАН  
**Шляхто Евгений Владимирович**

## ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:** Шляхто Е. В.

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:** Конради А. О.

**ОТВ. СЕКРЕТАРЬ:** Пospelова М. Л.

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)  
Бухановский А. В. (Санкт-Петербург)  
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)  
Васин А. В. (Санкт-Петербург)  
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)  
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)  
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)  
Каприн А. Д. (Москва)  
Копылов Ф. Ю. (Москва)  
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)  
Мокрышева Н. Г. (Москва)  
Омельяновский В. В. (Москва)  
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)  
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)  
Секачева М. И. (Москва)  
Созинов А. С. (Казань)  
Стародубова А. В. (Москва)  
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)  
Сычев Д. А. (Москва)  
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)  
Хатьков И. Е. (Москва)  
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)  
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)  
Jeroen J. Vax (Нидерланды)  
Roberto Ferrari (Италия)  
Michel Komajda (Франция)  
Gilbert Massard (Люксембург)  
Fausto J. Pinto (Португалия)  
Panos Vardas (Греция)

### МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)  
Giuseppe Faggian (Италия)  
Luigi Fontana (Австралия)  
Omry Koren (Израиль)  
Béla Merkely (Венгрия)  
Mark Pitkin (США)  
Noam Shomron (Израиль)  
Petr Widimský (Чешская республика)  
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)  
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)  
Закьян С. М. (Новосибирск)  
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)  
Костик М. М. (Санкт-Петербург)  
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)  
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)  
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)  
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)  
Попова П. В. (Санкт-Петербург)  
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)  
Ткачук В. А. (Москва)  
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)  
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)  
Чехонин В. П. (Москва)  
Школьникова М. А. (Москва)  
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

18+

Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете РФ по печати.  
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-80730  
от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.  
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.  
Корректурa — Медведева А. В.  
Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д. 2  
Телефон издательства: + 7 (812) 702-37-16

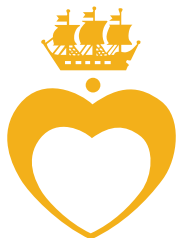
Подача рукописей и переписка с авторами,  
размещение рекламы и подписка —  
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:  
подписной индекс 79638

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/  
?page\\_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

Все права защищены. © 2022.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале,  
допускается только с письменного  
разрешения редакции.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.



Federal State Budgetary Institution  
“Almazov National Medical Research Centre”  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

## RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

**CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto**

**DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi**

**EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova**

### EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)  
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)  
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)  
L. P. Filaretova (St. Petersburg)  
I. V. Ilyin (St. Petersburg)  
A. D. Kaprin (Moscow)  
I. E. Khatkov (Moscow)  
F. Yu. Kopylov (Moscow)  
A. S. Maksimov (St. Petersburg)  
N. G. Mokrysheva (Moscow)  
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)  
E. V. Parmon (St. Petersburg)  
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)  
M. I. Sekacheva (Moscow)  
V. N. Sheludko (St. Petersburg)  
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)  
A. S. Sozinov (Kazan)  
A. V. Starodubova (Moscow)  
A. N. Suvorov (St. Petersburg)  
D. A. Sychev (Moscow)  
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)  
A. V. Vasin (St. Petersburg)  
T. M. Vavilova (St. Petersburg)  
Jeroen J. Bax (Netherlands)  
Roberto Ferrari (Italy)  
Michel Komajda (France)  
Gilbert Massard (Luxembourg)  
Fausto J. Pinto (Portugal)  
Panos Vardas (Greece)

### INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)  
Giuseppe Faggian (Italy)  
Luigi Fontana (Austria)  
Omry Koren (Israel)  
Béla Merkely (Hungary)  
Mark Pitkin (USA)  
Noam Shomron (Israel)  
Petr Widimský (Czech Republic)  
V. P. Chekhonin (Moscow)  
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)  
E. N. Grineva (St. Petersburg)  
A. A. Kostareva (St. Petersburg)  
M. M. Kostik (St. Petersburg)  
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)  
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)  
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)  
T. M. Pervunina (St. Petersburg)  
P. V. Popova (St. Petersburg)  
M. A. Shkolnikova (Moscow)  
G. A. Sofronov (St. Petersburg)  
V. A. Tkachuk (Moscow)  
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)  
V. E. Uspensky (St. Petersburg)  
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)  
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

18+

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.

Registration Certificate PI No. ΦC77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year.  
Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,  
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,  
Saint Petersburg, 197341  
Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence, advertisement and subscription, please email your inquiry to [pm@almazovcentre.ru](mailto:pm@almazovcentre.ru).

The subscription code in the Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

All rights reserved. © 2022.

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ

### **6 ОБНОВЛЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ**

Зрелов А. А., Нечаева А. С., Воинов Н. Е.

### **14 ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕГО РЕЦИДИВА ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМ**

Зрелов А. А., Нечаева А. С.

### **23 ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ПЕРВЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой В ЭРУ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Скляр С. С., Мацко М. В.

### **35 МИОКАРДИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИММУННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ СНЕСКРОИПТ-ИНГИБИТОРАМИ**

Кушнарева Е. А., Гаврилук Н. Д.,  
Шугинова Т. Н., Моисеева О. М.

### **44 ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ, ТРЕБУЮЩАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Ульрих Е. А., Дикарева Е. Л., Жамборова О. А.,  
Джарбаева А. Д., Первунина Т. М.,  
Комличенко Э. В., Проценко С. А.,  
Телетаева Г. М., Ли О. А., Осипова Н. А.,  
Зазерская И. Е., Говоров И. Е., Баксанова А. З.,  
Мащенко И. А., Вышедкевич Е. Д.,  
Урманчеева А. Ф., Семиглазова Т. Ю.

### **56 РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ SAM-СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОГЕННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ С ОВЕРЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА CD5 ЧЕЛОВЕКА**

Истомина П. В., Кулемзин С. В., Ямапай М.,  
Горчаков А. А.

### **63 ТРОЙНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ — НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ FLT3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

Прокопьев И. Е., Шатилова А. А.,  
Будаева И. Г., Решетова А. И., Бадаев Р. Ш.,  
Моторин Д. В., Ковальчук К. А.,  
Ершова А. Е., Точеная Е. Н., Иванов В. В.,  
Богданов К. В., Миролубова Ю. В.,  
Толстомятова Е. В., Никулина Т. С.,  
Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.

### **77 ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2021: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА**

Диникина Ю. В., Белогурова М. Б.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### **91 ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС. СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕНИНГИОМЫ**

Воинов Н. Е.

### **97 ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА**

Кравчук Е. Н., Цой У. А., Середа С. В.,  
Гринева Е. Н.



# CONTENT

## REVIEWS

### **6 UPDATED CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS THE BASIS FOR INDIVIDUAL PATIENT THERAPY**

Zrelov A. A., Nechaeva A. S., Voinov N. E.

### **14 RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF AN EARLY RECURRENCE OF GEMISTOCYTIC ASTROCYTOMAS**

Zrelov A. A., Nechaeva A. S.

### **23 INFLUENCE OF CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS ON THE FIRST RELAPSE-FREE PERIOD IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA IN THE ERA OF MODERN CHEMORADIOTHERAPY**

Sklyar S. S., Matsko M. V.

### **35 IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED MYOCARDITIS**

Kushnareva E. A., Gavriluk N. D., Shuginova T. N., Moiseeva O. M.

### **44 MALIGNANT TROPHOBLASTIC DISEASE: A RARE TUMOR REQUIRING PERSONALIZED TREATMENT. STATE-OF-THE-ART**

Ulrikh E. A., Dikareva E. L., Zhamborova O. A., Dzharbaeva A. D., Pervunina T. M., Komlichenko E. V., Protsenko S. A., Teletaeva G. M., Lee O. A., Osipova N. A., Zazerskaya I. E., Govorov I. E., Baksanova A. Z., Mashchenko I. A., Vyshedkevich E. D., Urmancheeva A. F., Semiglazova T. Y.

### **56 SAM-BASED GENOME EDITING TO OBTAIN ISOGENIC CELL LINES OVEREXPRESSING HUMAN CD5 PROTEIN**

Istomina P. V., Kulemzin S. V., Yamabhai M., Gorchakov A. A.

### **63 TRIPLE TARGETED THERAPY IS A NEW PERSPECTIVE TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH FLT3-MUTATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. THE LITERATURE REVIEW AND SINGLE-CENTRE EXPERIENCE**

Prokopyev I. E., Shatilova A. A., Budaeva I. G., Reshetova A. I., Badaev R. Sh., Motorin D. V., Kovalchuk K. A., Ershova A. E., Tochenaya E. N., Ivanov V. V., Bogdanov K. V., Mirolyubova Yu. V., Tolstopyatova E. V., Nikulina T. S., Alekseeva Yu. A., Girshova L. L.

### **77 MAJOR FEATURES OF THE 2021 WHO CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: CLINICIAN'S VIEW**

Dinikina Y. V., Belogurova M. B.

## CLINICAL CASES

### **91 PERSONALIZED APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE CNS TUMORS. A CASE OF COMBINATION OF GLIOBLASTOMA AND MALIGNANT MENINGIOMA**

Voinov N. E.

### **97 INDIVIDUAL APPROACH IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMA IN A PATIENT WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME**

Kravchuk E. N., Tsoy U. A., Sereda S. V., Grineva E. N.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616.831-006+616.8-006]:611.81

## ОБНОВЛЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ

Зрелов А. А.<sup>1, 2</sup>, Нечаева А. С.<sup>1, 2</sup>, Воинов Н. Е.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Нечаева Анастасия Сергеевна,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
nechaeva\_as@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.05.2022  
и принята к печати 25.06.2022.

### РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена изменениям в последней, 5-й, редакции (2021 г.) Классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), которые могут оказать влияние на клиническую практику в нейроонкологии. В литературном обзоре рассмотрен современный гибридный гистогенетический подход к таксономии и номенклатуре первичных опухолей ЦНС. Отмеченные особенности 5-й редакции классификации важны патологоанатомам и специалистам в области нейроонкологии.

**Ключевые слова:** Всемирная организация здравоохранения, классификация, молекулярное профилирование, нейроонкология, опухоль головного мозга, центральная нервная система.

*Для цитирования:* Зрелов А.А., Нечаева А.С., Воинов Н.Е. Обновленная классификация первичных опухолей центральной нервной системы как основа персонализированного подхода к терапии пациентов. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):6-13. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13



# UPDATED CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS THE BASIS FOR INDIVIDUAL PATIENT THERAPY

Zrelov A. A.<sup>1</sup>, Nechaeva A. S.<sup>1, 2</sup>, Voinov N. E.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nechaeva Anastasia S.,  
Polenov Neurosurgical Research  
Institute, branch of the Almazov  
National Medical Research Centre,  
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 1910141.  
nechaeva\_as@almazovcente.ru

Received 12 May 2022; accepted  
25 June 2022.

## ABSTRACT

This article focuses on the latest edition of the World Health Organization (WHO) classification of primary tumors of the central nervous system (CNS), which was released in 2021, and the changes in it that may have an impact on clinical practice in neurooncology. The literature review considers a modern hybrid histo-molecular approach to the taxonomy and nomenclature of primary CNS tumors. The considered aspects of the 5th edition of the classification are necessary for pathologists and specialists in the field of neurooncology.

**Key words:** brain tumor, central nervous system, classification, molecular profiling, neurooncology, World Health Organization.

*For citation:* Zrelov AA, Nechaeva AS, Voinov NE. Updated classification of tumors of the central nervous system as the basis for individual patient therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):6-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13

**Список сокращений:** ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГНБ — ганглионейробластома, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, НБ — нейробластома, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система.

## ВВЕДЕНИЕ

Для успешного лечения опухолей головного мозга необходима точная верификация гистологического диагноза [1–4]. От того, насколько детально будет изучена опухоль головного мозга, удаленная при хирургическом вмешательстве, зависит дальнейшее персонализированное лечение пациента [5, 6]. Именно поэтому современная нейроонкология не может существовать без максимально точной и адекватной классификации первичных опухолей ЦНС.

На данный момент ВОЗ сформулировано пять редакций Классификации первичных опухолей ЦНС [4]. В каждую из них были внесены исправления, отражающие изменения концепций в нейроонкологии, некоторые фундаментальные принципы, а также, на первый взгляд, незначительные, но тонкие изменения, позволившие усовершенствовать верификацию гистологического диагноза. В совокупности этих изменений в классификации опухолей головного мозга можно проследить смену представлений о нейроонкологии как части общей онкологической дисциплины. За последние полвека в классификации опухолей нервной системы мы могли наблюдать смену ключевого паттерна. Если в прошлом столетии ведущим был клинико-морфологический подход, то основой современного подхода становится многоуровневая гистогенетическая характеристика опухоли.

Современный этап развития нейроонкологии характеризуется проведением широкомасштабных фундаментальных биомедицинских исследований [7, 8]. В научном плане значительно расширились наши представления по проблеме онкогенеза, который рассматривается с позиций молекулярной биологии, генетики, биохимии. И в первую очередь в результате этих исследований большие изменения претерпела классификация глиальных и эмбриональных опухолей ЦНС с использованием в клинической практике генетических прогностических и предиктивных критериев.

Целью данного обзора является отражение основных изменений 5-й редакции Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС как основного документа, на основании которого принимается решение о персонализированной терапии в нейроонкологии.

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТАКСОНОМИИ И НОМЕНКЛАТУРЕ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Пятая редакция Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС представляет собой дополненную и переработанную 4-ю редакцию 2016 года на основе фундаментальных исследований в области нейроонкологии и с учетом рекомендаций Консорциума по информированию о молекулярных и практических подходах к таксономии опухолей ЦНС (с-IMPACT-NOW) [9, 10]. В 5-й редакции сохраняется ключевая роль молекулярно-генетических особенностей в классификации опухолей ЦНС.

Впервые молекулярные маркеры в качестве ключевых аспектов таксономии опухолей ЦНС были обозначены еще в классификации 2016 года. В текущей 5-й редакции можно увидеть еще больше молекулярно-генетических характеристик опухолей ЦНС. В таблице 1 представлены новые нозологические единицы, появившиеся в последней редакции классификации на основе молекулярно-генетического подхода в диагностике. В присвоении опухолям молекулярно-генетических характеристик для обозначения символов генов и названий генов новая классификация опухолей ВОЗ придерживается системы, принятой Комитетом по номенклатуре генов (HGNC) Организации генома человека (HUGO) (<https://www.genenames.org/>) [11].

Среди значительных изменений можно отметить, что в рубриках классификации перечислены только типы опухолей, тогда как подтипы описаны только в подразделах, описывающих тип. Например, менингиома рассматривается как один тип опухоли только с одной записью в классификации с множеством гистологических подтипов. Другим примером могут послужить нейробластомы (НБ) и ганглионейробластомы (ГНБ) ЦНС. В классификации 2016 года и НБ ЦНС и ГНБ ЦНС выделялись как самостоятельные типы эмбриональных опухолей. В текущей же редакции только НБ с активацией гена FOXR2 выделена как самостоятельная таксономическая единица, а ГНБ описываются как подтип внутри раздела НБ, хотя есть исследование, в котором показано, что прогноз для пациентов с ГНБ хуже по сравнению с прогнозом для пациентов с НБ [12]. Поэтому, если две опухоли характеризуются разными прогнозами для жизни, то объединять их в один тип кажется нецелесообразным для клинической практики. В целом же 5-я редакция следует рекомендациям, принятым на совещании с-IMPACT-Utrecht, сделать номенклатуру более простой [13]. Как такое стремление к упрощению и объединению может сказаться

**Таблица 1. Новые нозологические единицы, выделенные в 5-м издании Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС**

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диффузная астроцитома, с альтерацией в генах MYB или MYBL1                                                            |
| Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых                                     |
| Диффузная глиома низкой степени злокачественности, с альтерацией MAPK-пути                                            |
| Диффузная полушарная глиома, с мутацией в гене H3 G34                                                                 |
| Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности, без мутации в генах H3- и IDH                             |
| Инфантильная полушарная глиома                                                                                        |
| Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами                                                    |
| Диффузная глионейрональная опухоль с признаками, подобными олигодендроглиоме, и кластерами ядер (временная нозология) |
| Миксоидная глионейрональная опухоль                                                                                   |
| Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль                                                                   |
| Супратенториальная эпендимома, с YAP1 – fusion-positive                                                               |
| Эпендимома задней черепной ямки группы A (PFA)                                                                        |
| Эпендимома задней черепной ямки группы B (PFB)                                                                        |
| Спинальная эпендимома, с амплификацией гена MYCN                                                                      |
| Крибриформная нейроэпителиальная опухоль (временная нозология)                                                        |
| Нейробластома ЦНС, с активацией гена FOXR2                                                                            |
| Опухоль ЦНС с внутренней tandemной дупликацией гена BCOR                                                              |
| Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области, с мутацией в гене SMARCB1-мутант (временная нозология)       |
| Внутричерепная мезенхимальная опухоль, с FET::CREB fusion-positive (временная нозология)                              |
| Саркома с перестройкой в гене CIC                                                                                     |
| Первичная внутричерепная саркома, с мутацией в гене DICER1                                                            |
| Гипофизарная бластома                                                                                                 |

на реальной клинической практике, нам предстоит еще узнать.

Однако можно выделить и вполне закономерные и ожидаемые изменения в таксономии опухолей ЦНС. В прошлом некоторые названия опухолей включали в себя указание анатомической локализации (например, хордоидная глиома третьего желудочка), в то время как другие опухоли не содержали такие пояснения, несмотря на то что они встречаются в строго определенных местах (например, медуллобластома). Некоторые нозологии охватывали генетические модификаторы (например, глиобластома, без мутации в гене IDH), в то время как в других они отсут-

ствовали, несмотря на наличие специфических генотипов (например, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль). Поэтому в новой классификации названия были максимально упрощены с использованием только локализации, возраста и/или генетических маркеров, сохраняющих клиническую значимость (например, внежелудочковая нейроцитома или центральная нейроцитома). В целом 5-я редакция приблизила классификацию первичных опухолей ЦНС к тому, как проводится классификация новообразований вне ЦНС, но сохранила некоторые ключевые аспекты традиционного подхода, так как он укоренился в нейроонкологической практике.

## ГИБРИДНАЯ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

На протяжении десятилетий, когда было мало доступных эффективных методов адъювантной терапии, классификация опухолей ЦНС в присвоении степени злокачественности (Grade) отражала общие ожидания естественного клиничко-биологического поведения опухолей. Пятая редакция классификации сохранила градацию степеней злокачественности и рекомендует обозначать ее арабской цифрой (1, 2, 3, 4 вместо I, II, III, IV). Однако сегодня оценка естественного течения онкологического процесса почти невозможна, так как практически все пациенты получают адъювантное лечение, которое может повлиять на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость [14]. В контексте современных методов терапии, которые заметно влияют на выживаемость пациентов, необходимость присвоения степени злокачественности каждому отдельному типу и подтипу опухоли вызывает у авторов классификации сомнения.

Ранее высказывались предположения, что степень злокачественности не должна присваиваться, если обозначение степени может внести путаницу в выборе предстоящего лечения. Например, медуллобластома с активацией сигнального пути WNT представляет собой эмбриональную опухоль с агрессивным поведением, если ее не лечить, но она успешно лечится современными химиотерапевтическими препаратами, которые приводят к тому, что 5-летняя выживаемость пациентов достигает 95 % [15, 16]. Поэтому именно молекулярно-генетическим маркерам, а не гистологическим параметрам злокачественности отводится первоочередная прогностическая (для оценки прогноза продолжительности жизни и безрецидивного периода) и предиктивная (для оценки чувствительности или нечувствительности к определенным химиопрепаратам) роль. Так, например, гомозиготная делеция CDKN2A и/или CDKN2B в астроцитомах с мутацией гена IDH, а также мутация промотора TERT, амплификация EGFR и изменения числа копий +7/-10 в глиобластоме без мутации в гене IDH перевешивают морфологические данные при выборе степени злокачественности.

В отечественной нейроонкологической практике мы не можем полностью отказаться от присвоения опухолям степеней злокачественности на основе морфологических критериев Daumas-Duport, так как не во всех онкологических центрах доступно определение молекулярно-генетических маркеров опухоли методом realtime-PCR и даже методом ИГХ. К тому же в России пациенты могут рассчиты-

вать на адъювантную терапию за счет бюджетных средств только при наличии в диагнозе указаний на 3 или 4 степени злокачественности. Поэтому, несмотря на существующую современную классификацию опухолей ЦНС, целью которой является унификация подходов к диагностике опухолей во всех странах, каждой клиникой в каждом отдельном регионе должны учитываться особенности организации персонализированной нейроонкологической помощи.

Еще большие трудности в определении прогноза и подборе персонализированной адъювантной терапии существуют среди опухолей, которые в классификации обозначаются как NOS (не уточненные) и NEC (не классифицированные в других рубриках). Обозначение NOS указывает на то, что диагностическая информация (гистологическая или молекулярная), необходимая для постановки конкретного диагноза ВОЗ, недоступна, предупреждая онколога о том, что полное молекулярно-генетическое исследование не было проведено или не дало конкретных результатов по причине выраженной фрагментации ДНК в фиксированном гистологическом материале. Напротив, обозначение NEC указывает на то, что необходимое диагностическое тестирование было успешно выполнено, но результаты не позволяют поставить диагноз ВОЗ — например, если есть несоответствие между клиническими, гистологическими, ИГХ или генетическими данными [9]. Диагнозы NEC аналогичны тому, что патологоанатомы называют «описательным диагнозом», когда используется термин, не относящийся к классификации ВОЗ, для описания опухоли. В связи с этим обозначение NEC сигнализирует о том, что опухоль не соответствует стандартному диагнозу ВОЗ при условии проведения адекватного ИГХ и молекулярно-генетического исследований. Поэтому основной целью развития новых диагностических технологий и поиска новых молекулярно-генетических маркеров является сокращение количества диагнозов с кодами NOS и NEC.

За последнее столетие многие новые технологии повлияли на классификацию опухолей, в том числе световая микроскопия, окрашивание тканей, электронная микроскопия, ИГХ исследование, различные подходы к широкому молекулярному профилированию опухолей. Каждый новый метод вырывался на сцену, обещая революцию в классификации, и каждый из них находил определенную нишу рядом с существующими методами, а не заменял их. Однако стоит указать и на сложности перекрестной оценки результатов ИГХ и молекулярно-генетического исследования. Так, при ИГХ исследовании позитивное окрашивание антителом

Olig2 наблюдается не только в олигодендроглиоме, но и в глиобластоме, эпендимоме, пилоцитарной астроцитоме, диффузной глиоме средней линии с альтерацией в гене H3 K27, а также в нейробластоме и ганглионейробластоме ЦНС [4]. Данный факт может вводить в заблуждение врача-патоморфолога при постановке диагноза. Именно поэтому так важно при верификации опухолей ЦНС использовать дополнительные методы, направленные на изучение их генетических особенностей.

Методы диагностики на основе анализа последовательности нуклеиновых кислот в генетическом материале опухоли (например, секвенирование ДНК и РНК, ДНК-FISH, анализ профиля метилирования ДНК) продемонстрировали свою важность в диагностике и классификации, о чем свидетельствуют изменения в пересмотренной 4-й редакции (2016 г.) и в текущей 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС [17–19].

За последнее десятилетие определение профиля метилирования ДНК стало мощным подходом к улучшению диагностики опухолей ЦНС [20–22]. Большинство типов и подтипов опухолей ЦНС могут быть надежно идентифицированы по их профилю метилирования ДНК. Хотя существуют и ограничения: оптимальные методологические подходы еще не определены, а технология в настоящее время не является широкодоступной [13]. В данный момент анализ профиля метилирования ДНК можно рекомендовать как эффективный метод верификации опухолей головного и спинного мозга при использовании наряду со стандартными технологиями. Анализ профиля метилирования ДНК может быть наиболее эффективным способом определения некоторых диагностически сложных новообразований, и в настоящее время это может быть единственным способом идентификации отдельных редких типов и подтипов опухолей. Этот метод также полезен, когда малое количество биоптата ограничивает возможности стандартных технологий. Согласно 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС предполагается, что большинство типов опухолей имеют отчетливый профиль метилирования ДНК [20]. Информация о профиле метилирования включена в подразделы «Определение» и «Основные и желательные диагностические критерии» типов опухолей, для которых такая информация может дать важные рекомендации для диагностики и предстоящего лечения пациентов.

Из-за растущей важности молекулярно-генетических характеристик в классификации опухолей ЦНС диагнозы и диагностические отчеты должны объединять различные типы данных в единый интегрированный диагноз. Такие комплексные много-

уровневые диагнозы составляют основу 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС [8]. Таким образом, для отображения всего объема доступной диагностической информации настоятельно рекомендуется использовать многоуровневые диагностические отчеты, что одобрено Международным обществом патологов (Харлемский консенсус) [23] и Международным сотрудничеством по отчетности о раке (ICCR) [24]. Основные и желательные диагностические критерии для каждого типа опухоли теперь представлены в систематически структурированных текстовых полях в надежде, что такой формат облегчит пользователю оценку наличия ключевых диагностических критериев или выделения таких критериев, комбинация которых позволит поставить диагноз.

Пятая редакция Классификации ВОЗ опухолей ЦНС не является окончательной. В будущем данная классификация будет неоднократно видоизменена и дополнена новыми таксономическими единицами по мере обнаружения новых диагностически важных молекулярных маркеров и сокращения таких обозначений, как NOS и NEC. Значимый вклад в развитие классификации опухолей головного мозга внесет создание биобанков тканей опухолей головного мозга и увеличение доступности методик молекулярно-генетических исследований, таких как ПЦР и определение профиля метилирования ДНК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любая классификация является несовершенным представлением онкологии, отражающим понимание области в определенное время, а также то, как эта информация интерпретируется экспертами. Таким образом, 5-ю редакцию Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС следует рассматривать не как завершенную работу, а как один из этапов эволюции. Постепенно происходит отказ от устаревших определений типов опухолей и корректируется таксономическая структура. Такие изменения и их объяснения послужат практическим руководством для патологоанатомов и специалистов в области нейроонкологии во всем мире.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kukanov KK, Tastanbekov MM, Olyushin VE, et al. Meningiomas of the foramen magnum: results of surgical



and radiosurgical treatment. Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov. 2016;8(4):26–35. In Russian [Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е. и др. Менингиомы большого затылочного отверстия: результаты хирургического и радиохирургического лечения. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2016;8(4):26–35.]

2. Olyushin VE, Tastanbekov MM, Safarov BI, et al. A rare observation of a choroid papilloma of the cerebellopontine angle. Description of the case and a brief review of the literature. Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov. 2014;6(2):85–90. In Russian [Олюшин В.Е., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И. и др. Редкое наблюдение хориоидпапилломы мостомозжечкового угла. Описание случая и краткий обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2014;6(2):85–90.]

3. Khachatryan VA, Ulitin AY, Samochernykh KA, et al. Medulloblastoma (literature review). Part 1. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. Neurosurgery and neurology of childhood. 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013;4(38):59–70.]

4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021, WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.

5. Bonneville-Levard A, Frappaz D, Tredan O, et al. Molecular profile to guide personalized medicine in adult patients with primary brain tumors: results from the ProFiLER trial. Med Oncol. 2021 Nov 5;39(1):4. DOI: 10.1007/s12032-021-01536-4.

6. Campanella R, Guarnaccia L, Caroli M, et al. Personalized and translational approach for malignant brain tumors in the era of precision medicine: the strategic contribution of an experienced neurosurgery laboratory in a modern neurosurgery and neuro-oncology department. J Neurol Sci. 2020 Oct 15;417:117083. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117083.

7. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. Cancer Cell. 2017 Jun 12;31(6):737–754.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.

8. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. Cell. 2016 Feb 25;164(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015.

9. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical

approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. Brain Pathol. 2017 Nov;27(6):851–852. DOI: 10.1111/bpa.12457.

10. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. Brain Pathol. 2020 Sep;30(5):863–866. DOI: 10.1111/bpa.12866.

11. Bruford EA, Braschi B, Denny P, et al. Guidelines for human gene nomenclature. Nat Genet. 2020 Aug;52(8):754–758. DOI: 10.1038/s41588-020-0669-3.

12. Lu X, Zhang X, Deng X, et al. Incidence, Treatment, and Survival in Primary Central Nervous System Neuroblastoma. World Neurosurgery. 2020 Aug 1;140:e61–72. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.145.

13. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020 Jul;30(4):844–856. DOI: 10.1111/bpa.12832.

14. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathologica. 2020 Mar;139(3):603–608. DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9.

15. Nobre L, Zapotocky M, Khan S, et al. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. Cell Rep Med. 2020 Jun 23;1(3):100038. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100038.

16. Manoranjan B, Venugopal C, Bakhshinyan D, et al. Wnt activation as a therapeutic strategy in medulloblastoma. Nat Commun. 2020 Aug 28;11(1):4323. DOI: 10.1038/s41467-020-17953-4.

17. Aldape K, Nejad R, Louis DN, et al. Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community. Neuro Oncol. 2017 Mar 1;19(3):336–344. DOI: 10.1093/neuonc/now181.

18. Carpenter CD, Alnahas I, Gonzalez J, et al. Changing paradigms for targeted therapies against diffuse infiltrative gliomas: tackling a moving target. Expert Rev Neurother. 2019 Jul;19(7):663–677. DOI: 10.1080/14737175.2019.1621169.

19. Sonoda Y, Yokoo H, Tanaka S, et al. Practical procedures for the integrated diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors. Brain Tumor Pathology. 2019 Apr;36(2):56–62. DOI: 10.1007/s10014-019-00337-y.

20. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature. 2018 Mar 22;555(7697):469–474. DOI: 10.1038/nature26000.

21. Capper D, Stichel D, Sahm F, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg

experience. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):181–210. DOI: 10.1007/s00401-018-1879-y.

22. Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, et al. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Feb 20;7(1):24. DOI: 10.1186/s40478-019-0668-8.

23. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014 Sep;24(5):429–35. DOI: 10.1111/bpa.12171.

24. Srigley JR, Judge M, Helliwell T, et al. The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR): a decade of progress towards global pathology standardisation and data interoperability. *Histopathology.* 2021 Dec;79(6):897–901. DOI: 10.1111/his.14431.

#### Информация об авторах:

Зрелов Андрей Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург 4-го нейрохирургического отделения РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

#### Author information:

Zrelov Andrei A., PhD (medicine), Senior Researcher, neurooncology laboratory, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of

the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Voinov Nikita E., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; specialist in scientific and analytical work of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.



ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.8-006:611.81

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕГО РЕЦИДИВА ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМ

Зрелов А. А.<sup>1</sup>, Нечаева А. С.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Зрелов Андрей Андреевич,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: andrey.zrelov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2022  
и принята к печати 30.06.2022.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ гемистоцитарные астроцитомы (ГА) являются вариантом астроцитарных опухолей, у которых доля гемистоцитов составляет не менее 20 % от общей клеточной массы. Морфо-молекулярная характеристика и тактика лечения ГА определены недостаточно. **Цель.** Выявление факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом (ГА). **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный и проспективный анализы клинических характеристик, данных МРТ головного мозга, особенностей морфологических и молекулярно-генетических 14 пациентов с диагнозом ГА. В работу были включены больные старше 18 лет с супратенториальной локализацией опухоли. Больные были в возрасте от 27 до 62 лет, медиана возраста составила 35,5 лет. Мужчин было 5. После операции проводились гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласом AFIP (2007). Методом ПЦР в режиме реального времени у всех пациентов выявляли наличие мутации в генах IDH1/IDH2 и сочетанной делеции 1p19q, и у 10 больных также определяли уровень экспрессии генов: TP, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin, MGMT, C-kit, ERCC1. **Результаты.** Медиана безрецидивного периода (БРП) ГА составила 89 недель. В случае наступления рецидива до этого срока, БРП условно считался ранним. Произведен расчет отношения шансов (OR) различных параметров в группах раннего и позднего рецидива по стандартной методике. Достоверно риск развития раннего рецидива ГА повышался при экспрессии гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$  ( $p < 0,05$ ) (OR — 121). Также выявлено еще несколько факторов риска, которые способствовали

раннему рецидиву ГА, но без статистической достоверности: экспрессия гена  $\beta$ -tubulin  $\Delta Ct < 0,65$  (OR — 33), накопление контраста опухолью по МРТ головного мозга (OR — 10,7), пролиферация сосудов (OR — 8,3), Ki-67  $> 5\%$  (OR — 4,5), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга (OR — 4,5). **Заключение.** Особенности данных МРТ головного мозга, морфологической и молекулярно-генетической картины ГА позволили сформировать группу больных с высоким риском развития раннего рецидива опухоли. Эти пациенты, вероятно, нуждаются в проведении комплексного лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапия), которое в настоящее время им, как правило, не проводится.

**Ключевые слова:** гемистоцитарная астроцитома, гистология, глиома, молекулярно-генетические особенности, ранний рецидив, факторы риска.

*Для цитирования:* Зрелов А.А., Нечаева А.С. Факторы риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом и их клиническое значение. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):14-22. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-14-22

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF AN EARLY RECURRENCE OF GEMISTOCYTIC ASTROCYTOMAS

Zrelov A. A.<sup>1</sup>, Nechaeva A.S.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Zrelov Andrei A.,  
Polenov Neurosurgical Research Institute,  
branch of the Almazov National Medical  
Research Centre,  
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 1910141.  
E-mail: andrey.zrelov@mail.ru

Received 01 June 2022; accepted 30 June 2022.

### ABSTRACT

**Introduction.** According to the WHO CNS of tumors of central nervous system gemistocytic astrocytomas (GA) are common astrocytic tumors, in which the proportion of gemistocytes is at least 20 % of the total cell mass. Morpho-molecular characterization and treatment tactics of GA research is insufficient. **Purpose.** Identification of risk factors for the development of early recurrence of gemistocytic astrocytes (GA). **Material and methods.** A retrospective and prospective analysis of the identified signs, brain MRI data, features of morphological

and molecular genetic diseases was performed in 14 patients diagnosed with GA. The work included patients older than 18 years with supratentorial invasive tumor. The patients were aged 27 to 62 years, the average temperature of the age was 35.5 years. There were 5 men. After the removal operation, histological, immunohistochemical and molecular genetic studies were performed. The histological diagnosis was made according to the WHO classification of CNS tumors and the AFIP atlas (2007). Real-time PCR revealed the presence of mutations in the IDH1/IDH2 genes and the combined deletion of 1p19q in all patients; in 10 patients, the level of gene expression was also observed: TP, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin, MGMT, C-kit, ERCC1. **Results.** Median recurrence-free period (RFS) GA was 89 weeks. If a recurrence occurs before this time RFS is considered early. The odds ratio (OR) was calculated for different groups of early and late recurrence according to the standard method. Significantly, the risk of developing an early relapse of GA increased with the expression of the VEGF gene,  $\Delta St < 1.15$  ( $p < 0.05$ ) (OR — 121). Several risk factors were also identified that cause inflammation of GA recurrence, but without a statistical tumor: expression of the  $\beta$ -tubulin gene  $\Delta St < 0.65$  (RR — 33), accumulation of tumor contrast. according to MRI of the brain (OR — 10.7), vascular proliferation (OR — 8.3), Ki-67  $> 5\%$  (OR — 4.5), tumor spread in the area of opening of the cerebral hemispheres (OR — 4.5). **Conclusion.** Features of brain MRI data, morphological and molecular-genetic picture These patients probably need complex treatment (surgery, radiation therapy, chemotherapy), which they currently do not meet.

**Key words:** early recurrence, gemistocytic astrocytoma, glioma, histology, molecular genetic features, risk factors.

*For citation: Zrelov AA, Nechaeva AS. Risk factors for the development of an early recurrence of gemistocytic astrocytomas and their clinical significance. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):14-22. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-14-22*

**Список сокращений:** БРП — безрецидивный период, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГА — гемистоцитарные астроцитомы, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, МРТ — магнитно-резонансная томография, OR — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблемы диагностики и комплексного лечения глиальных опухолей головного мозга у пациентов взрослого и детского возраста в настоящий момент остаются полностью нерешенным [1, 2, 3]. Гемистоцитарные астроцитомы являются вариантом астроцитарных опухолей при наличии в них не менее 20 % гемистоцитов от общего числа опухолевых клеток, согласно новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) [4]. Как и другие астроцитарные

опухоли разной степени злокачественности, ГА с течением определенного времени после операции, как правило, рецидивируют, и это часто сопровождается их злокачественным перерождением в более злокачественную глиальную опухоль (астроцитому Grade 3 или Grade 4). Общая выживаемость пациентов с ГА значимо короче, чем у пациентов с другими диффузными астроцитомами низкой степени злокачественности Grade 2 (38–49 мес. vs 69–89 мес. соответственно), и приближается к таковой у пациентов с астроцитомами высокой степени злокачественности Grade 3 [5–8]. При этом биологическая агрессивность опухоли зависит, в том числе, от ее различных молекулярно-генетических характеристик и объема полученной терапии.

Так как согласно предыдущей классификации ВОЗ (2016), которая была актуальна до недавнего времени, данная группа опухолей относилась к категории Grade 2, пациенты с ГА зачастую не получали адекватного адъювантного лечения [9]. В ми-

ровой литературе опубликовано незначительное количество исследований, которые касаются ГА, и биологические основы их более плохого прогноза по сравнению, например, с астроцитомой Grade 2 остаются недостаточно изученными [6, 7, 10–24].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный и проспективный анализы клинических характеристик, данных МРТ головного мозга, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований 14 пациентов с ГА. Критерии включения в исследование — наличие у пациента ГА, что было подтверждено в ходе гистологического исследования, возраст старше 18 лет и супратенториальная локализация опухоли.

Всем больным выполнялась операция с разной степенью циторедукции. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласом AFIP (2007) [1, 27].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось с использованием антитела GFAP (DakoCytomation) и Ki-67. При оценке цитоплазматического окрашивания антителом GFAP использовался полуколичественный метод: 0 — окрашивание отсутствует, 1+ — слабое окрашивание, 2+ — умеренное окрашивание, 3+ — интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании (антитело Ki-67) определялся процент окрашенных клеток к их общему числу.

У 10 пациентов проводилась оценка экспрессии мРНК генов TP, VEGF,  $\beta$ -tubulin, PDGFRA, C-kit, MGMT, ERCC1 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). Источником

мРНК выступали патоморфологические образцы опухолевой ткани, подвергнутые микродиссекции. Выделение мРНК и обратная транскрипция проводились по методу, предложенному ранее [28]. Пороговые уровни для разделения низкой, высокой и средней экспрессии каждого гена определялись как 80 и 20 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 случайным образом отобранных солидных опухолей (DCt) (табл. 1).

У всех пациентов производилась оценка на наличие мутации в генах IDH1/IDH2. Мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в ткани опухоли рассчитывали при помощи методики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением с дальнейшим секвенированием ДНК.

Методом ПЦР определялась ко-делеция 1p19q у всех больных. Наличие сочетанной делеции 1p19q определялось в случае потери гетерозиготности по всем информативным (гетерозиготным) маркерам в образце ДНК, которая была выделена из материала опухоли, при наличии не менее 1 информативного маркера на каждой хромосоме. Информативность (гетерозиготность) маркеров определялась в образце ДНК, которая была выделена из лимфоцитов периферической крови.

Последовательности праймеров и меток, использованных для определения экспрессии генов MGMT, TP, PDGFRA, ERCC1,  $\beta$ -tubulin, C-kit, VEGF, ко-делеции 1p19q и мутации в генах IDH1/IDH2, были описаны ранее [26].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. С помощью метода построения классификационных деревьев были получены пороговые значения уровней экспрессии генов, принципиально важные для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом. Для оценки отношения шансов (OR)

**Таблица 1. Пороговые значения для выделения низкого, среднего и высокого уровней экспрессии генов VEGF и  $\beta$ -tubulin III по значению  $\Delta$ Ct**

| Ген                  | Уровень экспрессии генов | Пороговое значение |
|----------------------|--------------------------|--------------------|
| VEGF                 | низкий                   | > 1,8              |
|                      | средний                  | <1,8 – >-1,3       |
|                      | высокий                  | < -1,3             |
| $\beta$ -tubulin III | низкий                   | > 5                |
|                      | средний                  | < 5 – >2           |
|                      | высокий                  | < 2                |

использовались стандартные формулы доказательной медицины. Анализ выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В работу вошли 14 пациентов с диагнозом ГА. Соотношение мужчин к женщинам — 1/1,8. Медиана БРП составила 89 недель. Если рецидив наступил до 89 недель, то он условно считался ранним, а если после этого срока — поздним. Для оценки факторов риска развития раннего рецидива выполнено сравнение различных параметров в подгруппах раннего и позднего рецидива путем оценки отношения шансов (OR).

Наибольшее влияние на развитие ранней прогрессии заболевания оказывала экспрессия гена VEGF (рис. 1) ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитов экспрессия гена VEGF была выше ( $\Delta Ct < 1,15$ ), чем у больных с поздним рецидивом ( $\Delta Ct \geq 1,15$ ).

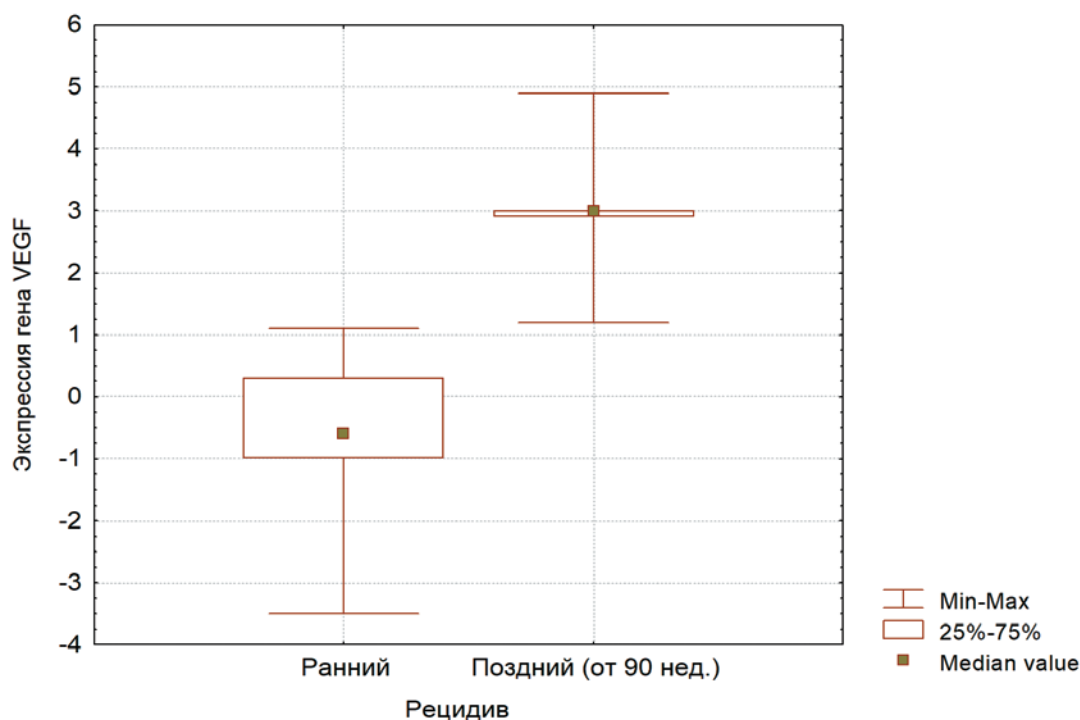
Также было выявлено еще несколько факторов, при наличии которых отмечалась тенденция

к раннему рецидиву ГА, однако без статистической достоверности. К ним относятся: экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III  $\Delta Ct < 0,65$  (OR — 33), накопление контраста по МРТ головного мозга (OR — 10,7), пролиферация сосудов (OR — 8,3), Ki-67  $> 5\%$  (OR — 4,5), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга (OR — 4,5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено, ГА, согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021), представляют собой подгруппу астроцитарных опухолей, в которых доля гемистоцитов составляет не менее 20 % [1]. Это цифра (20 %) была предложена Krouwer в 1991 году [23]. Распространенность ГА составляет около 0,05–0,22 новых случаев заболевания на 100 тысяч населения в год [1, 5, 7, 16]. Гемистоциты — это клетки с выраженной эозинофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным ядром, иногда угловатой формы с короткими отростками (рис. 2). Впервые были описаны немецким патологоанатомом Ф. Нисселем [29]. При этом в настоящий момент нет общепринятого мнения относительно происхождения гемистоцитов.

В нашем исследовании из всех факторов прогноза раннего рецидива ГА наибольшее влияние оказала экспрессия гена VEGF. Ген VEGF играет важную



A

Рис. 1. Экспрессия гена VEGF в группах раннего и позднего рецидива гемистоцитарных астроцитов ( $p < 0,05$ )



роль в неоангиогенезе, без которого невозможен нормальный рост и развитие опухоли, особенно злокачественной. Повышенная экспрессия этого гена ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания у больных с любой онкологической патологией [30–32]. Этот параметр оказался единственным, который имел статистически достоверное влияние на риск развития раннего рецидива ГА.

Однако отмечалось еще несколько факторов, которые в разной степени (в зависимости от величины OR) способствовали развитию раннего рецидива этих опухолей. То, что в отношении этих параметров не было получено статистической достоверности, возможно, объясняется малым размером выборки пациентов, что связано с редкостью изучаемой в данной работе нозологии.

Так, у всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III составляла  $\Delta C_t < 0,65$ , а у больных с поздним рецидивом в 80,0 % случаев была  $\geq 0,65$  (OR — 33). Низкий уровень экспрессии этого гена является косвенным признаком эффективности терапии винкристином, который является составной частью схемы химиотерапии PCV.

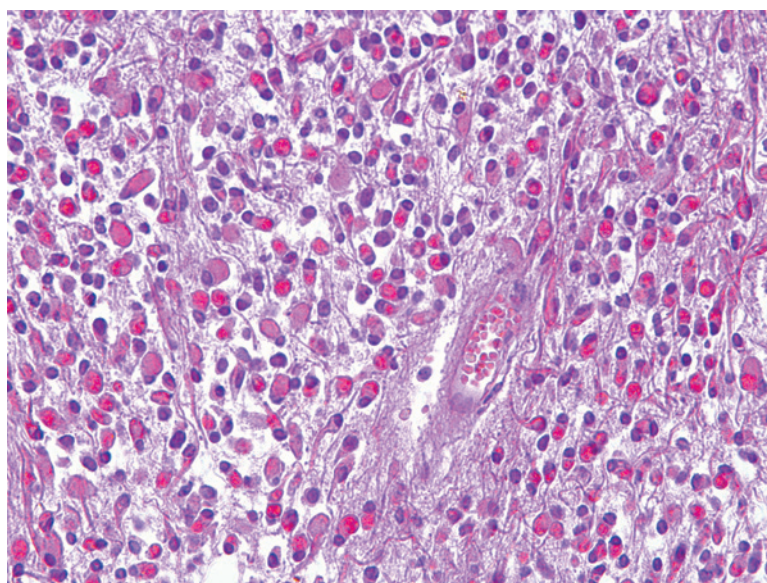
Накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ головного мозга — это признак, который, как правило, характерен для злокачественных астроцитом. У больных с гемистоцитарными астроцитомами, у которых рецидив наступил в период до 89 недель, во всех случаях отмечалось накопление контрастного вещества, а при позднем рецидиве в 40 % случаев опухоль контраст не накапливала (OR — 10,7).

Наиболее значимым морфологическим параметром оказалось наличие пролиферации сосудов, которая является признаком хорошо развитой сосудистой сети опухоли. Умеренная и/или выраженная пролиферация сосудов была у всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом, а в 33,3 % случаев с поздним рецидивом пролиферация сосудов отсутствовала (OR — 3,3).

Высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $> 5\%$ ) ассоциирован со злокачественными астроцитомами [1]. В нашей серии у пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом подобный уровень ИГХ-экспрессии Ki-67 отмечался в 85,0 % случаев. Но в группе пациентов с поздним рецидивом высокий уровень его экспрессии преобладал незначительно (57,1 %) (OR — 4,5).

При распространении опухоли в глубокие отделы полушария головного и/или мозолистое тело мозга риск раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом также повышался, что связано с невозможностью тотального удаления опухоли при подобной локализации (OR — 4,5).

Согласно предыдущей классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016), которая была актуальна до недавнего времени, ГА рассматривались как подгруппа диффузных астроцитом Grade 2 [9]. В связи с чем эти пациенты после операции в большинстве случаев не получали адъювантной терапии. Однако прогноз течения заболевания у пациентов с ГА хуже, чем у больных с диффузными астроцитомами. В последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) место ГА однозначно не определено [4].



**Рис. 2. Гемистоцитарная астроцитома. Окраска гематоксилином и эозином. х200**



Результаты данной работы позволили выделить подгруппу пациентов с ГА с высоким риском развития раннего рецидива опухоли. Наибольшее значение на риск раннего рецидива ГА оказала экспрессия гена VEGF. Также при прогнозировании течения заболевания необходимо учитывать дополнительные факторы риска, указанные выше. Пациенты с высоким риском раннего рецидива ГА требуют особого внимания специалистов и более агрессивной терапии в послеоперационном периоде, что позволит улучшить отдаленные результаты лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности данных МРТ головного мозга, морфологической и молекулярно-генетической картины ГА позволили сформировать группу пациентов с высоким риском раннего рецидива названной группы опухолей. Эти пациенты, как и другие больные со злокачественными астроцитомами, вероятно, нуждаются в проведении комплексного лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапия), которое в настоящее время им зачастую не проводится.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khachatryan VA, Ulitin AYu, Samochernykh KA, et al. Medulloblastoma (literature review). Part I. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. Neurosurgery and neurology of childhood. 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013;4(38) 59–70.]
2. Melchenko SA, Ulitin AYu, Olyushin VE, et al. Multiple gliomas of the brain (literature review). Russian neurosurgical journal. n.a. prof. A. L. Polenov. 2015;S2:98–99. In Russian [Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Олюшин В.Е. и др. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2015;S2:98–99.]
3. Bazhanov SP, Olyushin VE, Ulitin AYu. Specific antitumor immunotherapy in the complex treatment of patients with malignant supratentorial tumors. Siberian journal of oncology. 2009;6:23–27. In Russian [Бажанов С.П., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю. Специфическая

противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными супратенториальными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2009;6:23–27.]

4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021, WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.

5. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2005;64(6):479–489. DOI: 10.1093/jnen/64.6.479.

6. Ohta T, Kim Y-H, Oh J-E, et al. Alterations of the RRAS and ERCC1 Genes at 19q13 in Gemistocytic Astrocytomas. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2014;73(10):908–915. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000110.

7. Babu R, Bagley JH, Park JG, Friedman AH, Adamson C. Low-grade astrocytomas: the prognostic value of fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic tumor histology: Clinical article. Journal of Neurosurgery. 2013;119(2):434–441. DOI: 10.3171/2013.4.JNS122329.

8. Heo YJ, Park JE, Kim HS, et al. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic grade II astrocytoma. European Radiology. 2017;27(7):3022–3032. DOI: 10.1007/s00330-016-4649-z.

9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised. Fourth Edition. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2016.

10. Sahm F, Korshunov A, Schrimpf D, et al. Gain of 12p encompassing CCND2 is associated with gemistocytic histology in IDH mutant astrocytomas. Acta Neuropathologica. 2017;133(2):325–327. DOI: 10.1007/s00401-016-1657-7.

11. Simkin PM, Yang N, Tsui A, Kalnins RM, Fitt G, Gaillard F. Magnetic resonance imaging features of gemistocytic astrocytoma. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2016;60(6):733–740. DOI: 10.1111/1754-9485.12550.

12. Tihan T, Vohra P, Berger MS, Keles GE. Definition and Diagnostic Implications of Gemistocytic Astrocytomas: A Pathological Perspective. Journal of Neuro-Oncology. 2006;76(2):175–183. DOI: 10.1007/s11060-005-4897-2.

13. Avninder S, Sharma MC, Deb P, et al. Gemistocytic astrocytomas: histomorphology, proliferative potential and genetic alterations — a study of 32 cases. Journal of Neuro-Oncology. 2006;78(2):123–127. DOI: 10.1007/s11060-005-9077-x.

14. Martins DC, Malheiros SM, Santiago LH, Stávale JN. Gemistocytes in astrocytomas: Are they a significant prognostic factor? *Journal of Neuro-Oncology*. 2006;80(1):49–55. DOI: 10.1007/s11060-006-9149-6.
15. Nowak-Sadzikowska J, Gliński B, Szpytma T, Pluta E. Postoperative irradiation of incompletely excised gemistocytic astrocytomas. Clinical outcome and prognostic factors. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*. 2005;181(4):246–250. DOI: 10.1007/s00066-005-1305-y.
16. Okamoto Y, Di Patre P-L, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*. 2004;108(1):49–56. DOI: 10.1007/s00401-004-0861-z.
17. Yang HJ, Kim JE, Paek SH, Chi JG, Jung H-W, Kim DG. The significance of gemistocytes in astrocytoma. *Acta Neurochirurgica*. 2003;145(12):1097–1103. DOI: 10.1007/s00701-003-0149-4.
18. Reis RM, Hara A, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas. *Acta Neuropathologica*. 2001;102(5):422–425. DOI: 10.1007/s004010100452.
19. Kösel S, Scheithauer BW, Graeber MB. Genotype-phenotype correlation in gemistocytic astrocytomas. *Neurosurgery*. 2001;48(1):187–193; discussion 193–194. DOI: 10.1097/00006123-200101000-00033.
20. Kros JM, Waarsenburg N, Hayes DP, Hop WC, van Dekken H. Cytogenetic analysis of gemistocytic cells in gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2000;59(8):679–686. DOI: 10.1093/jnen/59.8.679.
21. Watanabe K, Peraud A, Gratas C, Wakai S, Kleihues P, Ohgaki H. p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta Neuropathologica*. 1998;95(6):559–564. DOI: 10.1007/s004010050840.
22. Kros JM, Schouten WC, Janssen PJ, van der Kwast TH. Proliferation of gemistocytic cells and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive oligodendroglial cells in gliomas: a MIB-1/GFAP double labeling study. *Acta Neuropathologica*. 1996;91(1):99–103.
23. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *Journal of Neurosurgery*. 1991;74(3):399–406. DOI: 10.3171/jns.1991.74.3.0399.
24. Elvidge AR, Martinez-Coll A. Long-Term Follow-Up of 106 Cases of Astrocytoma, 1928–1939. *Journal of Neurosurgery*. 1956;13(4):230–243. DOI: 10.3171/jns.1956.13.4.0230.
25. Matsko DE, Zrelov AA, Ulitin AYU, et al. Gemistocytic astrocytomas. *Archive of pathology*. 2018;5(1):27–38. In Russian [Мацко Д.Е., Зрелов А.А., Улитин А.Ю. и др. Гемистоцитарные астроцитомы. Архив патологии. 2018;5(1):27–38.]
26. Zrelov AA, Matsko MV, Matsko DE, et al. Proliferative activity (Ki-67) and expression level of the vascular endothelial growth gene (VEGF) in hemistocytic astrocytomas. *translational medicine*. 2018;5(1):44–52 In Russian [Зрелов А.А., Мацко М.В., Мацко Д.Е. и др. Пролиферативная активность (Ki-67) и уровень экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в гемистоцитарных астроцитомах. Трансляционная медицина. 2018;5(1):44–52.]
27. Burger PC MD, Scheithauer BW. 7: Tumors of the Central Nervous System. 1 edition. Amer Registry of Pathology: Washington, DC, 2007.
28. Mitiushkina NV, Iyevleva AG, Poltoratskiy AN, et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer Cytopathology*. 2013;121(7):370–376. DOI: 10.1002/cncy.21281.
29. Nissl F. Zur histopathologie der paralytischen rindenerkrankung. *Histol Histopathol Arb Grosshirn*. 1904;1:315.
30. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003;9(6):669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
31. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:11–16. DOI: 10.1159/000088479.
32. Liekens S, Bronckaers A, Pérez-Pérez M-J, Balzarini J. Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology*. 2007;74(11):1555–1567. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.008.
33. Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, et al. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012;109(1):15–22. DOI: 10.1007/s11060-012-0863-y.
34. Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, et al. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology*. 2009;73(21):1792–1795. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34ace.

#### Информация об авторах:

Зрелов Андрей Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург 4-го нейрохирургического отделения, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО транс-

ляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

**Author information:**

Zrelov Andrei A., PhD (medicine), Senior Researcher, neurooncology laboratory, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre; postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.8-006:616-006.484.04:575.113

## ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ПЕРВЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой В ЭРУ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Скляр С. С.<sup>1</sup>, Мацко М. В.<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Скляр Софья Сергеевна,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2022  
и принята к печати 29.06.2022.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Благодаря активному изучению молекулярно-генетических особенностей глиобластомы, представление о биологических процессах, происходящих в клетках опухоли, стало более отчетливым. В современной научной литературе растет число исследований, где подчеркивается приоритетное значение генетического статуса опухоли в прогнозе заболевания. **Цель исследования** — изучение влияния клинических и молекулярно-генетических факторов на медиану первого безрецидивного периода. **Материалы и методы.** Проанализирован первый безрецидивный период (БРП) у 30 пациентов в возрасте от 28 до 81 года с глиобластомой. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. После первой операции все пациенты прошли курс лучевой терапии (ЛТ) (60 Гр) и химиотерапию препаратом темозоломид (2–18 циклов). В каждом наблюдении изучались такие клинические параме-

тры, как возраст пациента, функциональный статус по шкале Карновского как до, так и после операции, особенности нейровизуализационной картины (распространенность опухолевого процесса, локализация, объем опухоли), проводимое лечение (степень резекции опухоли, лучевая терапия с темозоломидом или без и количество циклов химиотерапии) и молекулярно-генетические характеристики опухоли (определение уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A).

**Результаты.** Из всех исследуемых клинических параметров на медиану БРП оказал влияние только послеоперационный функциональный статус по шкале Карновского ( $p = 0,001$ ). На медиану первого БРП не повлияли такие рентгенологические характеристики, как вовлечение в опухолевый процесс базальных структур головного мозга ( $p = 0,9$ ), сторона поражения ( $p = 0,67$ ), распространенность опухолевого процесса ( $p = 0,6$ ) и объем опухоли ( $p = 0,52$ ). Длительность первого БРП со статистической достоверностью была выше в группе пациентов после субтотальной резекции опухоли (14,9 мес.;  $p = 0,05$ ). На медиану первого БРП оказали влияние наличие мутации в гене IDH1 (22,5 vs 11,5 мес.) и уровень экспрессии гена MGMT ( $p = 0,036$ ). Тотальная резекция опухоли увеличивает первый БРП только при высоком уровне экспрессии гена MGMT, хотя и без статистически значимых различий (7,6 vs 2,7 мес.;  $p = 0,6$ ). Добавление к лучевой терапии темозоломида (75 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, ежедневно) привело к увеличению первого безрецидивного периода более чем на 6,9 мес., но только у больных с низкой экспрессией гена MGMT в опухоли.

**Заключение.** В условиях проведения стандартной терапии пациентов (хирургическое удаление опухоли, химиолучевая терапия с последующей адъювантной терапией темозоломидом) длительность первого БРП в первую очередь зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а именно — наличия мутации в гене IDH1 и уровня MGMT в опухоли. Для пациентов с ожидаемым отсутствием ответа на проводимую терапию (т.е. высоким уровнем активности гена MGMT) возрастает роль других факторов и, прежде всего, — объема циторедукции.

**Ключевые слова:** глиобластома, первый безрецидивный период, MGMT.

*Для цитирования:* Скляр С.С., Мацко М.В. Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на первый безрецидивный период у пациентов с глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(4):23-34. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34



# INFLUENCE OF CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS ON THE FIRST RELAPSE-FREE PERIOD IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA IN THE ERA OF MODERN CHEMORADIO THERAPY

Sklyar S. S.<sup>1</sup>, Matsko M. V.<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Clinical scientific-practical center of oncology, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia,

<sup>4</sup> Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

## Corresponding author:

Sklyar Sofya S.,  
Polenov Neurosurgical Research Institute,  
branch of the Almazov National Medical  
Research Centre,  
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 1910141.  
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Received 01 June 2022; accepted 29 June 2022.

## ABSTRACT

**Introduction.** Due to the active research of the molecular and genetic features of glioblastoma, the performance of the biological processes occurring in tumor cells has become more distinct. In the modern scientific literature, the number of scientific studies is growing, which emphasizes the priority importance of the genetic status of the tumor in the prognosis of the disease. **Purpose statement.** To study the influence of clinical and molecular genetic factors on the median of the first relapse-free period. **Materials and methods.** The first progression-free survival (PFS) was analyzed in 30 patients aged 28 to 81 years with glioblastoma. The diagnosis was established in accordance with the WHO classification of CNS tumors in 2021. After the first operation, all patients underwent a course of radiation therapy (LT) (60Gr) and chemotherapy with temozolomide (2–18 cycles). In each case, clinical parameters such as the patient's age, functional status on the Karnovsky scale both before and after surgery, features of the neuroimaging picture (prevalence of the tumor process, localization, tumor volume), treatment (degree of tumor resection, radiation therapy with or without temozolomide and the number of cycles of chemotherapy) and molecular genetic parameters of tumor (determination of the mRNA expression level of genes: MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A) were studied. **Results.** Of all the studied clinical parameters, only the postoperative functional status on the Karnovsky scale ( $p = 0.001$ ) influenced the median of PFS. The median of the first PFS was not affected by such radiological characteristics as involvement of basal structures of the brain in the tumor process ( $p = 0.9$ ), the side of the lesion ( $p = 0.67$ ), the prevalence of the tumor process ( $p = 0.6$ ) and the volume of the tumor

( $p = 0.52$ ). The duration of the first PFS with statistical reliability was higher in the group of patients after subtotal resection of the tumor (14.9 months;  $p = 0.05$ ). The median of the first PFS was influenced by the presence of a mutation in the IDH1 gene (22.5 vs 11.5 months) and the expression level of the MGMT gene ( $p = 0.036$ ). Total tumor resection increases the first BRP only at a high level of MGMT gene expression, although without statistically significant differences (7.6 vs 2.7 months;  $p = 0.6$ ). The addition of temozolomide to radiation therapy (75 mg/m<sup>2</sup>, orally, daily) led to an increase in the first relapse-free period by more than 6.9 months, but only in patients with low expression of the MGMT gene in the tumor. **Conclusion.** In the conditions of standard patient therapy (surgical removal of the tumor, chemoradiotherapy followed by adjuvant therapy with temozolomide), the first PFS primarily depends on the molecular genetic characteristics of the tumor, namely, the presence of a mutation in the IDH1 gene and the level of MGMT in the tumor. For patients with an expected lack of response to therapy (i.e., a high level of MGMT gene activity), the role of other factors increases, and first of all, the volume of cytoreduction.

**Key words:** first progression-free survival, glioblastoma, MGMT.

*For citation: Sklyar SS, Matsko MV. Influence of clinical and molecular genetic characteristics on the first relapse-free period in patients with glioblastoma in the era of modern chemoradiotherapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):23-34. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34*

**Список сокращений:** БРП — безрецидивный период, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХТ — химиотерапия, ERCC1 — ген ERCC1, фермент комплементарной эксцизионной репарации ДНК, IDH — ген IDH, изоцитрат дегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase), Ki-67 — ядерный протеин, индекс пролиферативной активности, MGMT — ген MGMT, O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, PDGFR — ген PDGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста, TOP2A — ген TOP2A, топоизомераза 2-альфа, VEGF — ген VEGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста, wt — аллель дикого типа (wild type), βIII-тубулин — ген βIII-тубулин, субъединица димерного белка тубулина.

Глиобластома является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга, отличающейся еще и самыми низкими показателями выживаемости пациентов среди всех новообразований ЦНС (9,5–16 мес.) [1, 2]. Однако в общей когорте пациентов выделяется группа больных, преодолевающих рубеж 5-летней выживаемости [1]. Перед нейроонкологическим сообществом встал вопрос о выявлении факторов прогноза и механизмов влияния на них.

До недавнего времени считалось, что именно клинико-демографические и нейровизуализационные характеристики глиобластомы являются основными прогностическими факторами для пациентов. Также в нейроонкологическом сообществе сформировался устойчивый стереотип о роли объема циторедукции в выживаемости пациентов с первичной ГБ. Однако в научных исследованиях последних лет отмечается лишь умеренное влияние тотальной резекции глиобластомы на прогноз в условиях современного комбинированного лечения (лучевая и химиотерапия) [2–5]. Учитывая инфильтративный рост глиобластомы и нередко распространение в функционально значимые зоны головного мозга, данный вопрос представляется особенно актуальным.

Активное изучение молекулярной биологии первичных злокачественных опухолей головного мозга позволило выявить биомаркеры прогноза [6–10]. Данный факт отразился на формировании новой классификации ВОЗ 2021 [11]. В то время как все чаще поднимается вопрос о значении клинко-нейровизуализационных параметров и степени резекции, ген MGMT продолжает подтверждать позицию единственного предиктивного маркера на сегодняшний день при лечении данной патологии [8, 12–13]. Именно с низкой активностью этого

гена ассоциируется более длительная продолжительность жизни больных при условии проведения химиотерапии [6, 8]. Таким образом, молекулярно-генетические характеристики опухоли и, как следствие, ответ на проводимую терапию выдвигаются на первый план в прогнозе заболевания.

В современной литературе подчеркивается важное значение в патогенезе глиобластомы таких генов, как VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A [18–21]. Однако из всех перечисленных генов изучалась роль только VEGF и PDGFRA в прогнозе заболевания. Причем, если некоторые исследователи подтверждают их влияние на выжи-

ваемость пациентов с первичной глиобластомой, то другие считают его незначительным [14–17]. Таким образом, влияние генов VEGF и PDGFRA на прогноз заболевания у пациентов с глиобластомой остается до конца не выясненным.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе первого безрецидивного периода и факторов, влияющих на него. В каждом случае исследовались особенности клинической и нейровизуализационной картины, результаты гистологического (в том числе иммуно-

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов и нейровизуализационные параметры первичной глиобластомы**

| Клинические характеристики                                         | 1 операция/1-я линия терапии |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 30 пациентов                                                       |                              |
| Пол                                                                |                              |
| мужчины                                                            | 12 (40 %)                    |
| женщины                                                            | 18 (60 %)                    |
| медиана возраста (года)                                            | 47,5                         |
| Объем поражения                                                    |                              |
| 1 доля                                                             | 22 (73,3 %)                  |
| более 1 доли, но без базальных структур                            | 5 (16,7 %)                   |
| поражение базальных структур                                       | 3 (10 %)                     |
| Локализация                                                        |                              |
| правое полушарие                                                   | 10 (33,3 %)                  |
| левое полушарие                                                    | 15 (50 %)                    |
| оба полушария                                                      | 1 (3,3 %)                    |
| полушария + базальные структуры                                    | 4 (13,4 %)                   |
| Функциональный статус по шкале Карновского перед операцией (баллы) |                              |
| $\leq 60$                                                          | 2 (6,6 %)                    |
| 70–80                                                              | 24 (80 %)                    |
| 90–100                                                             | 4 (13,4 %)                   |
| Функциональный статус по шкале Карновского после операции (баллы)  |                              |
| 60–70                                                              | 13 (43,3 %)                  |
| 80                                                                 | 17 (56,7 %)                  |
| Объем циторедукции                                                 |                              |
| близко к тотальному                                                | 12 (40 %)                    |
| субтотально                                                        | 11 (36,7 %)                  |
| частично                                                           | 7 (23,3 %)                   |
| биопсия                                                            | 0 (0 %)                      |
| Лучевая терапия                                                    |                              |
| с темозоломидом                                                    | 18 (60 %)                    |
| без темозоломида                                                   | 12 (40 %)                    |
| Лекарственная терапия                                              |                              |
| 2–5 циклов                                                         | 4 (13,4 %)                   |
| 6–18 циклов                                                        | 26 (86,6 %)                  |
| другая терапия                                                     | 0 (0 %)                      |

гистохимического) и молекулярно-генетического анализов в материалах от первой операций.

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Хирургическое лечение проводилось с разной степенью резекции опухоли: тотальная, субтотальная, частичная. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers) от 2020 года под макроскопически тотальным удалением понималась резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным — 80–94 %, частичным — 79–50 % и открытой биопсией — <50 % [24]. При удалении первичной опухоли ни в одном случае степень циторедукции не была меньше 50 %. Объем резекции оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной на 2–3 сутки после операции. После проведения хирургического этапа лечения все пациенты получили лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид от 2 до 18 циклов.

Ответ на проводимую терапию оценивался согласно критериям международной группы RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 2 цикла химиотерапии. В тех случаях, когда было необходимо исключить псевдопрогрессию опухоли, проводилось ПЭТ-КТ с метионином.

Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения хирургического вмешательства. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (2021) [14]. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: GFAP (poly, DakoCytomation), IDH1(R132H) (H09, Dianova), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), Syn (27G12, DakoCytomation), CD99 (12E7, DakoCytomation), NSE (BBS/NC/VI-H14, DakoCytomation).

Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК. У всех пациентов проводилась оценка экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США).

Экспрессия рассчитывалась как разность между количеством кДНК гена-мишени и гена-рефери:

$\Delta Ct$  (где Ct — Cyclethreshold (относительная экспрессия гена) = Ct (ген-мишень) — Ct (ген-рефери, SDHA). Разделение на низкий и высокий уровни экспрессии определялось ранее на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10, Лиц. BXXR310F964808FA-V). Оценка влияния на медиану первого БРП исследуемых характеристик осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox's F-test и Gehan's Wilcoxon test). Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана-Мейера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На медиану первого БРП не оказали влияние такие клиничко-демографические характеристики, как возраст пациента и предоперационный функциональный статус (по шкале Карновского) ( $p = 0,98$ ,  $p = 0,12$ ). Однако было отмечено, что больные с высоким функциональным статусом имели лучшие показатели первого БРП (перед операцией: 90–100 баллов — 71,5 нед., 70–80 баллов — 49 нед., 60 баллов — 19 нед.). Медиана первого БРП со статистической достоверностью была выше при функциональном статусе в послеоперационном периоде (по шкале Карновского) более 80 баллов (79 vs 29 нед.,  $p = 0,001$ ) (рис. 1).

На медиану первого БРП не повлияли вовлечение в опухолевый процесс базальных структур головного мозга ( $p = 0,9$ ) и сторона поражения ( $p = 0,67$ ). Статистически достоверного влияния на первый БРП не оказала и распространенность опухолевого процесса (одна доля vs за пределы одной доли) (51 vs 44 нед.,  $p = 0,6$ ).

Экспрессия генов MGMT, VEGF,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1 и TOP2A в опухолевом материале были определены у всех пациентов. Уровень экспрессии гена PDGFRA оценили в 96,6 % клинических наблюдений (29/30). Молекулярно-генетическая характеристика глиобластомы представлена в таблице 2.

Обращает на себя внимание большое количество случаев с низким уровнем экспрессии гена MGMT (80 %, 24/30) и высоким уровнем экспрессии гена VEGF (63,3 %, 19/30). Низкая экспрессия гена VEGF зарегистрирована только у 2 больных (6,7 %, 2/30). В большинстве случаев наблюдалась высокая экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III (66,7 %, 20/30).

20/30). Экспрессия гена ERCC1 преимущественно была на высоком или среднем уровне (46,6 %, 14/30 и 36,7 %, 12/30). Следует отметить, что низкая экспрессия генов PDGFRA и TOP2A регистрировалась не часто (PDGFRA: 13,8 %, 4/29 и TOP2A: 6,7 %, 2/30).

Из всех исследуемых молекулярно-генетических параметров на медиану первого БРП оказал

влияние только уровень экспрессии гена MGMT ( $p = 0,036$ ) (рис. 2).

При низкой экспрессии гена MGMT ( $\Delta Ct$  2) медиана первого БРП составила 55,5 нед., тогда как при высокой ( $\Delta Ct$  1,9) — 35,5 нед.

При оценке влияния уровней экспрессии остальных исследуемых генов (VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, TOP2A, ERCC-1) на медиану первого БРП стати-

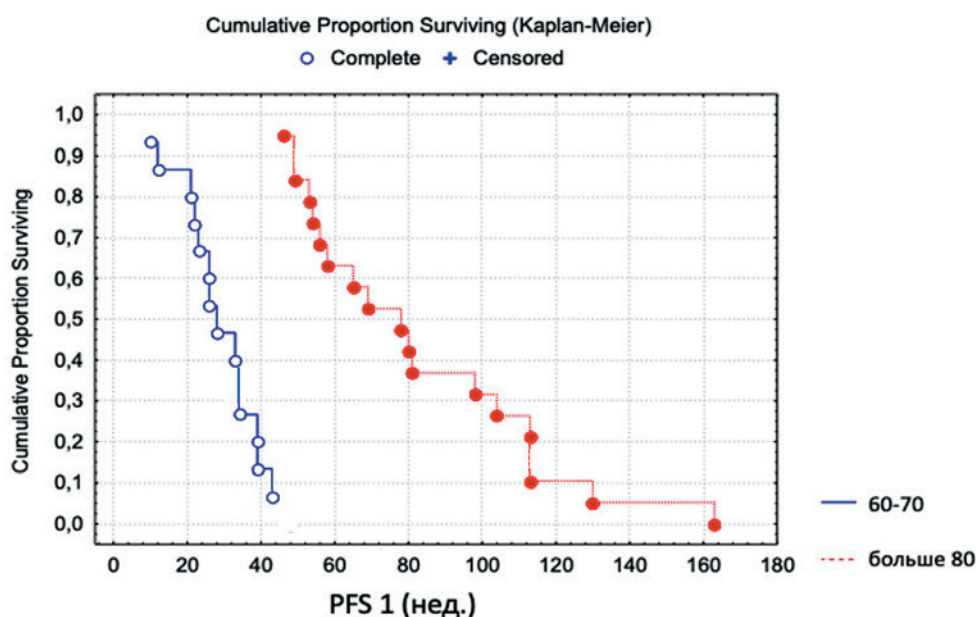


Рис. 1. Первый безрецидивный период в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского, определяемого после 1-й операции

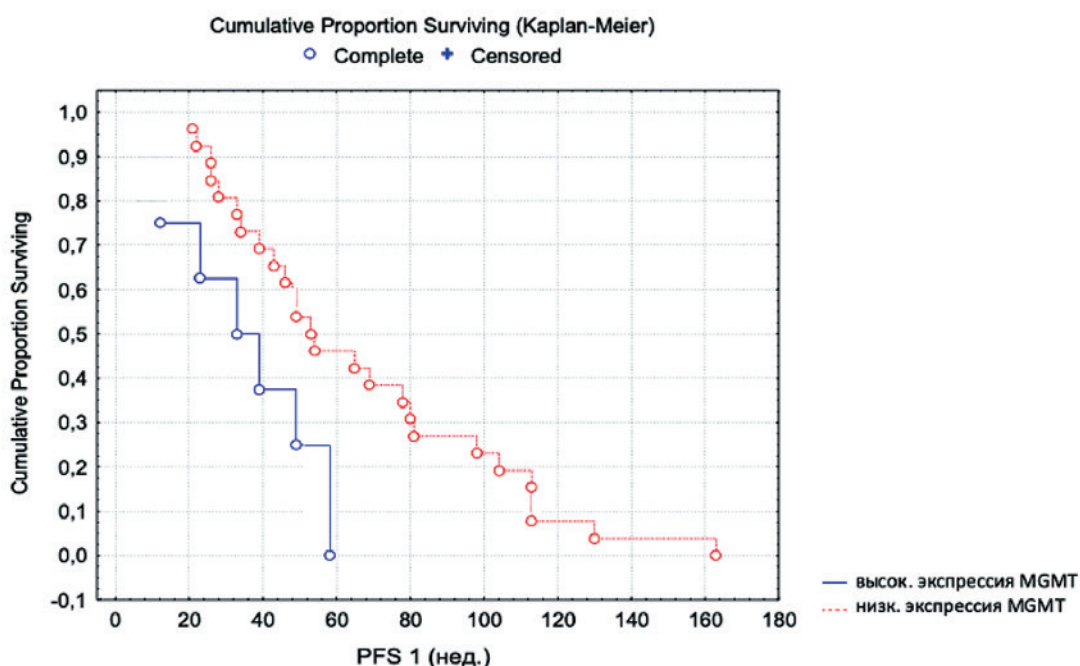


Рис. 2. Первый безрецидивный период в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT ( $p = 0,036$ )



стической значимости выявлено не было ( $p = 0,19$ ,  $p = 0,2$ ,  $p = 0,15$ ,  $p = 0,61$ ,  $p = 0,52$  соответственно).

Анализируя влияние проводимого лечения на медиану первого БРП, в первую очередь исследовали прогностическую роль степени резекции опухоли. Медиана первого БРП со статистической достоверностью оказалась самой высокой у пациентов при субтотальном удалении опухоли (65 нед.)

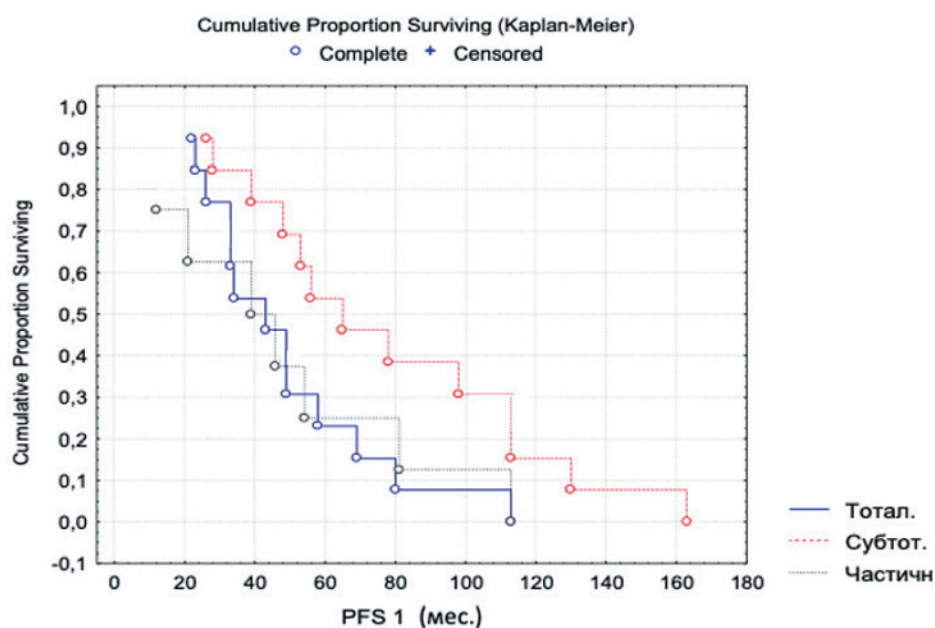
(субтот. vs тотальн.  $p = 0,038$ ; субтот. vs частично  $p = 0,05$ ) (рис. 3).

Получив такие результаты, дополнительно провели анализ влияния степени резекции опухоли на медиану первого БРП в зависимости от активности гена MGMT (табл. 3).

Самый длительный со статистической достоверностью первый БРП был у пациентов с низкой

**Таблица 2. Уровни экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A в материале от 1-й операции**

| Ген/Число пациентов              | Уровень экспрессии | Частота встречаемости |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 1                                | 2                  | 3                     |
| MGMT<br>(n = 30)                 | низкий             | 24 (80 %)             |
|                                  | высокий            | 6 (20 %)              |
| VEGF<br>(n = 30)                 | низкий             | 2 (6,7 %)             |
|                                  | средний            | 9 (30 %)              |
|                                  | высокий            | 19 (63,3 %)           |
| PDGFRA<br>(n = 29)               | низкий             | 4 (13,8 %)            |
|                                  | средний            | 19 (65,5 %)           |
|                                  | высокий            | 6 (20,7 %)            |
| $\beta$ -tubulin III<br>(n = 30) | низкий             | 2 (6,7 %)             |
|                                  | средний            | 8 (26,6 %)            |
|                                  | высокий            | 20 (66,7 %)           |
| ERCC-1<br>(n = 30)               | низкий             | 5 (16,7 %)            |
|                                  | средний            | 11 (36,7 %)           |
|                                  | высокий            | 14 (46,6 %)           |
| TOP2A<br>(n = 30)                | низкий             | 2 (6,7 %)             |
|                                  | средний            | 20 (66,7 %)           |
|                                  | высокий            | 8 (26,6 %)            |



**Рис. 3. Первый безрецидивный период в зависимости от степени резекции**

экспрессией гена MGMT при нерадикальном удалении опухоли (59,5 нед. (13,7 мес.);  $p = 0,05$ ). У пациентов с высокой экспрессией гена MGMT медиана первого БРП при тотальном удалении опухоли была выше более чем в 3 раза по сравнению с выживаемостью при нерадикальной циторедукции (32 (7,2 мес.) vs 10 нед. (2,2 мес.);  $p = 0,6$ ), хотя статистической достоверности получено не было.

После хирургического лечения всем пациентам проводилась лучевая терапия (ЛТ), в 60 % случаев (18/30) с ежедневным приемом темозоломида. Было отмечено, что медиана первого БРП в группе пациентов, которые при проведении ЛТ ежедневно получали темозоломид, оказалась выше на 10 нед.

(более чем 3 мес.), по сравнению с больными, которые не получали химиотерапию (ХТ) во время ЛТ (53 vs 43 нед.), и статистические различия были близки к достоверным ( $p = 0,08$ ).

Дополнительно был проведен анализ влияния проводимой лучевой терапии с темозоломидом или без него в зависимости от уровня экспрессии гена MGMT (табл. 4).

В случае низкой экспрессии гена MGMT добавление химиотерапии к лучевой терапии увеличило медиану первого БРП на 30,5 нед. (7 мес.) с тенденцией к статистической достоверности ( $p = 0,07$ ). При высокой экспрессии гена MGMT не выявлено преимуществ в выживаемости при проведении

**Таблица 3. Медиана первого безрецидивного периода в зависимости от степени резекции и биологического подтипа опухоли**

| экспрессия гена MGMT | медиана первого БРП (нед.) (число случаев) |                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                      | тотальное удаление опухоли                 | нерадикальное удаление опухоли (частичное и субтотальное) |
| низкая (1 подтип)    | 38 (n=9)                                   | 59,5 (n=15)                                               |
| высокая (2 подтип)   | 32 (n=3)                                   | 10 (n=3)                                                  |

Статистические значения  $p$  для сравнений:

- Сравнение между типами резекции при низкой экспрессии:  $p=0,05$
- Сравнение между типами резекции при высокой экспрессии:  $p=0,6$
- Сравнение между типами резекции в зависимости от экспрессии:  $p=0,04$
- Сравнение внутри группы низкой экспрессии:  $p=0,9$
- Сравнение внутри группы высокой экспрессии:  $p=0,038$

**Таблица 4. Медиана первого безрецидивного периода в зависимости от проводимой лучевой терапии и биологического подтипа опухоли**

| экспрессия гена MGMT | медиана первого БРП (нед.) (число случаев) |                                  |
|----------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
|                      | лучевая терапия с темозоломидом            | лучевая терапия без темозоломида |
| низкая (1 подтип)    | 71,5 (n=14)                                | 41 (n=10)                        |
| высокая (2 подтип)   | 33 (n=4)                                   | 33 (n=2)                         |

Статистические значения  $p$  для сравнений:

- Сравнение между типами ЛТ при низкой экспрессии:  $p=0,07$
- Сравнение между типами ЛТ при высокой экспрессии:  $p=0,9$
- Сравнение между типами ЛТ в зависимости от экспрессии:  $p=0,04$
- Сравнение внутри группы низкой экспрессии:  $p=0,8$

лучевой терапии с темозоломидом или без него (33 (7,6 мес.) vs 33 нед. (7,6 мес.);  $p = 0,9$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени считалось, что именно такие клинико-демографические и нейровизуализационные параметры, как возраст пациента, его функциональный статус (например, по шкале Карновского), локализация опухоли и объем поражения головного мозга, являются основными прогностическими факторами для больных с глиобластомой [19, 20]. Согласно медицинской литературе, пожилые пациенты получают менее интенсивную терапию, что, по всей видимости, может приводить к снижению показателей продолжительности жизни [21]. В нашей работе возраст пациентов не влиял на объем получаемой терапии, и мы не выявили прогностического значения возраста ( $p = 0,98$ , 49 vs 50 нед.). При оценке продолжительности жизни до прогрессирования заболевания в группах больных с различным функциональным статусом по шкале Карновского перед операцией было отмечено, что лица с высоким функциональным статусом имели лучшие показатели первого БРП (перед операцией: 90–100 баллов — 71,5 нед., 70–80 баллов — 49 нед., 60 баллов — 19 нед.). Нами не было установлено прогностической роли таких факторов, как распространенность опухолевого процесса головного мозга, локализация в базальных структурах и объем поражения ( $p = 0,6$ ,  $p = 0,9$ ,  $p = 0,52$ ).

Активное изучение биологии глиобластомы на молекулярно-генетическом уровне в течение двух последних десятилетий привело к открытию новых факторов прогноза — молекулярных биомаркеров, таких как гены IDH1, IDH2 и MGMT [6, 8, 11]. Особое значение в лечении пациентов с первичной глиобластомой занимает ген репарации ДНК MGMT (О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза). В настоящее время он является единственным предиктивным маркером в нейроонкологии [11]. По данным научных исследований, при низкой активности гена MGMT и комплексном лечении медиана первого БРП составляет от 8,2 до 24 мес., а при высоком — от 2,7 до 10 мес. [6, 8]. Все больные в нашем исследовании в качестве первой линии химиотерапии получили темозоломид, и было выявлено статистически значимое влияние уровня экспрессии мРНК гена MGMT после первой операции на длительность первого БРП ( $p = 0,036$ ). Продолжительность жизни пациентов до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии исследуемого гена составила 55,5 нед. (12,3 мес.), а при высокой — 35,5 нед. (8,2 мес.).

Роль других молекулярных маркеров в прогнозе заболевания для пациентов с первичными глиобластомами пока до конца не выяснена. В части работ подтверждается влияние генов VEGF и PDGF на продолжительность жизни пациентов при условии стандартной терапии, однако встречаются исследования, опровергающие их прогностическое значение [14, 15, 18, 22]. По результатам нашей работы длительность первого БРП не зависела от экспрессии данных генов (VEGF —  $p = 0,19$ ; PDGF —  $p = 0,2$ ).

В то время как в общей онкологии уже четко определились с ролью таких биомаркеров, как  $\beta$ -tubulin III, ERCC1 и TOP2A, их влияние на продолжительность жизни пациентов с первичной глиобластомой остается неизвестным [23–25]. Нами была проведена оценка прогностической роли этих генов, и влияния на медиану первого БРП экспрессии  $\beta$ -tubulin III, ERCC1 и TOP2A в первичной глиобластоме выявлено не было ( $p = 0,15$ ,  $p = 0,52$ ,  $p = 0,61$ ).

Хирургическое удаление опухоли по-прежнему считается важнейшим этапом в лечении пациентов с глиобластомой, целью которого является устранение «масс-эффекта» для разрешения внутрисерпной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита, а также получение достаточного объема материала для проведения гистологического исследования с выполнением иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа. Среди нейрохирургов сформировался устойчивый стереотип о ключевом влиянии степени резекции опухоли на продолжительность жизни у больных с глиобластомой. Стремление к тотальному удалению опухоли нередко приводит к нарушению одного из основных принципов хирургии — «физиологической дозволенности», сформированного Н. Н. Бурденко в 1935 году. Цель «удалить все» может привести к тяжелейшему неврологическому дефициту и лишить больного шанса получить комплексное лечение — лучевую терапию и химиотерапию. В течение последнего десятилетия в научной литературе стали появляться работы, описывающие быстрое наступления рецидива у пациентов после радикального удаления глиобластомы, даже на фоне проведения стандартной послеоперационной терапии [3–5]. В нашем исследовании со статистической достоверностью удалось показать, что наиболее длительная медиана первого БРП отмечена при субтотальном удалении опухоли (субтотальное vs тотальное  $p = 0,038$ , 65 vs 43 нед.; субтотальное vs частичное  $p = 0,05$ , 65 vs 42,5 нед.). Согласно результатам нашего исследования, сохранение функционального статуса после операции (по шкале Карновского) более 80 баллов со статистической достоверностью способствовало

увеличению медианы первого безрецидивного периода на 11,5 мес. ( $p = 0,001$ ).

Объяснение феномена длительного первого безрецидивного периода при субтотальном удалении опухоли следует искать в генетическом статусе опухоли. На сегодняшний день проведено лишь несколько исследований, в которых оценивается влияние степени циторедукции на выживаемость пациентов с учетом молекулярно-генетического статуса опухоли [3, 26, 27]. Все работы привели к одинаковому заключению: объем резекции опухоли влияет на выживаемость пациентов, но только при высокой активности гена MGMT; у пациентов же с низкой активностью гена данная зависимость не наблюдается. Согласно результату нашего исследования, наибольший период выживаемости был отмечен при нерадикальном удалении опухоли и низкой экспрессии гена MGMT ( $p^3$  0,05, 59,5 нед.); тотальная резекция опухоли привела к увеличению выживаемости, но лишь в случаях с высокой активностью исследуемого гена (32 vs 10 нед.). Более высокие показатели выживаемости у пациентов после нерадикальной циторедукции можем объяснить низкой экспрессией гена MGMT и большим числом циклов химиотерапии темозоломидом в адъювантном режиме, при тотальном же удалении опухоли субстрат для наблюдения отсутствует, в связи с чем больные получали меньшее число циклов химиотерапевтического лечения.

В стандарты комплексного лечения пациентов с глиобластомой входит также проведение лучевой терапии с ежедневным приемом темозоломида. По ряду причин не все больные получают химиотерапевтический препарат на фоне проведения лучевой терапии. По результатам нашей работы при оценке первого БРП проведение лучевой терапии с ежедневным приемом темозоломида дает преимущество в длительности первого БРП в 10 нед. (3 мес.) ( $p = 0,08$ , 53 vs 43 нед.). Разделив всех пациентов на два биологических подтипа (с низкой и высокой экспрессией гена MGMT в опухоли), мы выявили, что проведение ХТ темозоломидом на фоне лучевой терапии увеличивает медиану выживаемости, но только в группе с низкой активностью гена MGMT ( $p = 0,07$ , 71,5 vs 41 нед.); у пациентов же с высоким содержанием гена MGMT в опухоли добавление темозоломида не привело к повышению первого БРП (33 vs 33 нед.).

Таким образом, в условиях современной стандартной терапии пациентов с первичной глиобластомой (хирургическое удаление опухоли, химиолучевая терапия с последующей адъювантной терапией темозоломидом) длительность первого БРП в первую очередь зависит от молекулярно-ге-

нетических характеристик опухоли, а именно — уровня MGMT в опухоли. Для пациентов с заведомо неблагоприятным прогнозом и ожидаемым отсутствием ответа на проводимую химиотерапию (т.е. с высоким уровнем активности гена MGMT) возрастает роль других факторов и, прежде всего, — объема циторедукции.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016 / Q. T. Ostrom, C. Cioffi, H. Gittleman, et al. // *Neuro Oncol.* 2019. — Vol. 21, № 5. — P. 1–100.
2. Glas M. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide / M. Glas, C. Happold, J. Rieger, et al. // *Clin Oncol.* 2009;10;27(8): 1257–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2195.
3. Gessler F. Surgery for glioblastoma in light of molecular markers: impact of resection and MGMT promoter methylation in newly diagnosed IDH-1 wild-type glioblastomas / F. Gessler, J. D. Bernstock, S. Lescher, et al. // *Neurosurgery.* 2019;1;84(1):190–197. DOI: 10.1093/neuros/nyy049.
4. Amelot A. IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients / A. Amelot, P. De Cremoux, V. Quillien, et al. // *PLoS One.* 2015;9;10(7):e0130596. DOI: 10.1371/journal.pone.0130596.
5. Ringel F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / F. Ringel, H. Pape, M. Sabel, et al. // *Neuro-Oncology.* 2015;1–9. DOI: 10.1093/neuonc/nov145.
6. Hegi ME. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma / M. E. Hegi, A. C. Diserens, T. N. Gorlia, et al. // *Engl. J. Med.* 2005. — Vol. 352, № 10. — P. 997–1003.
7. Кит О.И. Молекулярно-генетические маркеры глиом / О. И. Кит, Д. И. Воложажский, Э. Е. Ростаргуев и др. // *Молекулярная генетика, микробиология и Вирусология.* 2017. — Т. 35, № 4. — С. 132–140.
8. Matsko MV. Predictive role of O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors / M. V. Matsko, E. N. Imaynitov // *Epigenetics Territory and Cancer.* 2015. — P. 251–279.



9. Хачатрян В.А. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология, патоморфология, диагностика / В. А. Хачатрян, А. Ю. Улитин, К. А. Самочерных и соавт. // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013. — № 4(38). — С. 59–70.
10. Shevtsov MA. Pilot study of intratumoral injection of recombinant heat shock protein 70 in the treatment of malignant brain tumors in children / M. A. Shevtsov, A. V. Kim, K. A. Samochernych, et al. // *Oncotargets Ther*. 2014;7:1071–1081.
11. Louis DN. The 2021 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, et al. // *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251.
12. Yu W. O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): Challenges and New Opportunities in Glioma Chemotherapy / W. Yu, L. Zhang, Q. Wei, A. Shao // *Front Oncol*. 2019;9:1547. DOI: 10.3389/fonc.2019.01547.
13. Lukas RV. Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management/ R.V. Lukas, D.A. Wainwright, E. Ladomersky, et al. // *Oncology (Williston Park)*. 2019. — March. — 13; 33(3):91–100.
14. Chen D. Better Prognosis of Patients with Glioma Expressing FGF2-Dependent PDGFRA Irrespective of Morphological Diagnosis / D. Chen, A. Persson, Y. Sun, et al. // *PLoS ONE*. 2013. — Vol. 8, № 4. — e61556.
15. Veganzones S. Genetic alterations of IDH1 and Vegf in brain tumors / S. Veganzones, V. Orden, L. Requejo, et al. // *Brain and Behavior*. 2017. — Vol. 7, № 9.
16. Zhou T. Over-expression of TOP2A as a prognostic biomarker in patients with glioma / T. Zhou, Y. Wang, D. Qian, et al. // *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. — Vol. 11, № 3. — P. 1228–1237.
17. Martinho O. Expression, mutation and copy number analysis of platelet-derived growth factor receptor A (PDGFRA) and its ligand PDGFA in gliomas / O. Martinho, A. Longatto-Filho, M.B.K. Lambros, et al. // *British Journal of Cancer*. 2009. — Vol. 101, № 6. — P. 973–982.
18. Sjöström S. Genetic variations in VEGF and VEGFR2 and glioblastoma outcome / S. Sjöström, C. Wibom, U. Andersson, et al. // *J Neurooncol*. 2011. — Vol. 104, № 2. — P. 523–527.
19. Chaichana KL. Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma / K. L. Chaichana, C. Pendleton, L. Chambliss, et al. // *J Clin Neurosci*. 2013. — Vol. 20, № 10. — P. 1422–1426.
20. Adeberg S. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? / S. Adeberg, T. Bostel, L. König, et al. // *Radiat Oncol*. 2014. — Vol. 9. — P. 1–6.
21. Young JS. Management of glioblastoma in elderly patients / J. S. Young, S. J. Chmura, D. A. Wainwright, et al. // *J Neurol Sci*. 2017. — Vol. 15, № 380. — P. 250–255.
22. Kim M. Bevacizumab and Glioblastoma. Past, Present, and Future Directions / M. M. Kim, Y. Umemura, D. Leung // *Cancer J*. 2018. — Vol. 24, № 4. — P. 180–186.
23. Wang TL. Association of topoisomerase II (TOP2A) and dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) single nucleotide polymorphisms with radiation treatment response and prognosis of lung cancer in Han Chinese / T. L. Wang, Y. W. Ren, H. T. Wang, et al. // *Med Sci Monit*. 2017. — Vol. 23. — P. 984–993.
24. Liu J. Functional characterization of a novel transcript of ERCC1 in chemotherapy resistance of ovarian cancer / J. Liu, L. Zhang, P. Mao, G. Jiang, et al. // *Oncotarget*. 2017. — Vol. 8, № 49. — P. 85759–85771.
25. Мамичев И.А. Белки микротрубочек  $\beta$ -tubulin: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках / И. А. Мамичев, Т. А. Богущ, Е. А. Богущ и др. // *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018. — Т. 63, № 7–8. — С. 79–90.
26. Kreth FW. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy / F. W. Kreth, N. Thon, M. Simon, et al. // *Annals of Oncology*. 2013;24(12):3117–312. DOI: 10.1093/annonc/mdt388.
27. Marchi F. The Impact of Surgery in IDH 1 Wild Type Glioblastoma in Relation With the MGMT Deregulation / F. Marchi, N. Sahnane, R. Cerutti, et al. // *Frontiers in Oncology*. 2020;24;9:1569. DOI: 10.3389/fonc.2019.01569.

#### Информация об авторах:

Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мацко Марина Витальевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; ассистент кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета; доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургского медико-социального института.

#### Author information:

Sklyar Sofia S., junior Researcher of the Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute, the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Matsko Marina V., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology; assistant of the department of oncology, Saint Petersburg State University; associate professor of department of oncology, Saint Petersburg Medico-Social Institute.



ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.127-002:616.12-07:615.37

## МИОКАРДИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИММУННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ CHECKPOINT-ИНГИБИТОРАМИ

Кушнарева Е. А.<sup>1</sup>, Гаврилюк Н. Д.<sup>1</sup>, Шугинова Т. Н.<sup>1, 2</sup>,  
Моисеева О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кушнарева Екатерина Алексеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Статья поступила в редакцию 03.06.2022  
и принята к печати 27.06.2022.

### РЕЗЮМЕ

Прогресс в консервативном лечении злокачественных новообразований сопряжен с появлением проблемы отдаленных последствий лекарственной терапии у пациентов с успешно пролеченной онкологией. Checkpoint-ингибиторы — группа противоопухолевых препаратов, относящаяся к иммунотерапии. Среди сердечно-сосудистых наиболее жизнеугрожающим осложнением являются Checkpoint-ассоциированные миокардиты.

Данный обзор рассматривает вопросы механизмов развития осложнений иммунной терапии, эпидемиологии и особенностей течения Checkpoint-ассоциированных миокардитов.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, кардиоонкология, кардиотоксичность, миокардит, Checkpoint-ингибиторы.

*Для цитирования:* Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с иммунной противоопухолевой терапией Checkpoint-ингибиторами. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):35-43. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43

## IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED MYOCARDITIS

**Kushnareva E. A.<sup>1</sup>, Gavriluk N. D.<sup>1</sup>, Shuginova T. N.<sup>1, 2</sup>,  
Moiseeva O. M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Kushnareva Ekaterina A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received 03 June 2022; accepted 27 June 2022.

### ABSTRACT

Progress in conservative anticancer treatment is associated with an increase in long-term side effects of drugs in patients with successfully treated oncology. Immune checkpoint-inhibitors (ICI) belongs to group of anticancer immunotherapy. The most life threatening cardiovascular adverse event are Checkpoint-associated myocarditis.

This review provides information about potential mechanisms of immune related adverse events of ICI, epidemiology and clinical features of Checkpoint-associated myocarditis

**Key words:** cardio-oncology, cardiotoxicity, Immune Checkpoint inhibitors, immunotherapy, myocarditis.

*For citation: Kushnareva EA, Gavriluk ND, Shuginova TN, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):35-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43*

**Список сокращений:** ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЗНО — злокачественное новообразование, ИОПЭ — иммуноопосредованные побочные эффекты, МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого, НМКРК — немелкоклеточный рак легкого, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПКК — почечно-клеточная карцинома, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКК — сквамозно-клеточная карцинома, ЭКГ — электрокардиография, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд белка, программирующего клеточную смерть.

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятилетий методы противоопухолевой терапии активно совершенствуются. Развитие науки о молекулярных особенностях злокачественных новообразований (ЗНО), позволило открыть большое число таргетных молекул на поверхности опухолей и в их микроокружении, которые становятся мишенями для новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Значительный вклад в улучшение качества терапии онкологических заболеваний внесло открытие и внедрение в клиническую практику Checkpoint-ингибиторов [1]. Данная терапия относится к иммунным методам лечения ЗНО. Checkpoint-ингибиторы являются моноклональными антителами, подавляющими отрицательные ко-стимулирующие молекулы на поверхности опухолевых и иммунных клеток: цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок, программирующий клеточную смерть (PD-1), и его лиганд (PD-L1). Находясь на поверхности клеток, данные белки блокируют активность и пролиферацию иммунных клеток, тем самым подавляя иммунный противоопухолевый ответ и создавая условия для роста опухолей. Блокируя их, Checkpoint-ингибиторы восстанавливают иммунный ответ и таким образом провоцируют гибель опухолевых клеток. Препараты из группы Checkpoint-ингибиторов, применяющиеся в клинической практике, представлены в таблице 1.

Checkpoint-ингибиторы демонстрируют высокую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией в лечении широкого спектра солидных и гематологических опухолей [2–5]. Однако несмотря на то, что изначально у Checkpoint-ингибиторов предполагалось наличие лучшего профиля безопасности, данная противоопухолевая терапия приводит к широкому

спектру осложнений, затрагивающих практически все органы и ткани (рис. 1).

Среди сердечно-сосудистых осложнений наибольший интерес представляют Checkpoint-ассоциированные миокардиты. На протяжении нескольких лет летальность от данного осложнения сохраняется на уровне 50 % [7]. Истинная распространенность миокардитов, развивающихся на фоне иммунной противоопухолевой терапии, точно не известна. Согласно ряду исследований, их встречаемость значительно колеблется от 0,05 до 9,1 % [8–10]. Однако, с учетом неспецифического течения заболевания, трудностей прижизненной диагностики число реальных случаев Checkpoint-ассоциированных миокардитов может быть недооценено и трактовано как иные сердечно-сосудистые события.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЧЕКПОИНТ-ИНГИБИТОРОВ

В 2011 году наиболее полно была сформулирована теория иммуноредактирования опухоли, которая заключается в том, что иммунная система на разных этапах не только защищает организм хозяина от развития опухолей, но и формирует иммуногенность, в том числе и отрицательную, самой опухоли. Таким образом иммунитет может оказывать двойное действие на процесс онкогенеза: защищать хозяина и стимулировать развитие опухоли [11].

Процесс иммуноредактирования опухоли в своем полном варианте последовательно проходит через три фазы: элиминация, равновесие и ускользание.

Отрицательные ко-стимулирующие молекулы CTLA-4, PD-1, PD-L1 являются одним из инструментов фазы ускользания, которая характеризуется появлением у опухолевых клеток способности обходить иммунное распознавание и разрушение, что проявляется в виде прогрессивно растущих видимых опухолей (рис. 2 а) [11, 12].

### *Анти-CTLA-4 Checkpoint-ингибиторы*

CTLA-4 и CD28 — гомологичные представители семейства иммуноглобулиновых рецепторов, экспрессирующихся на CD4+ и CD8+ Т-клетках и оказывающих разнонаправленное влияние на активацию Т-лимфоцитов. Оба рецептора с разной степенью аффинности взаимодействуют со специфическими лигандами (CD80 и CD86). CD28, взаимодействуя с относительно высокой аффинностью с CD80 и с более слабой аффинностью с CD86, опосредует ко-стимуляцию Т-клеток. В то же время рецептор CTLA-4, который выявляется в основном во внутриклеточных везикулах FoxP3+ Т-регулятор-

**Таблица 1. Препараты из группы Checkpoint-ингибиторов, применяющиеся в клинической практике**

| Группа      | Препарат      | Регистрация | Основные показания                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|---------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анти-CTLA-4 | Ипилимумаб    | FDA, МЗ РФ  | Меланома, ПКК, колоректальный рак                                                                                                                                                                                                                    |
| Анти-PD-1   | Пембролизумаб | FDA, МЗ РФ  | Меланома, НМКРЛ, МКРЛ, лимфома Ходжкина, СКК головы и шеи, уротелиальная карцинома, рак желудка или ГЭС, солидные опухоли с высокой МСН или ДКНО, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ГЦК, карцинома Маркеля, цервикальный рак, ПКК |
|             | Ниволумаб     | FDA, МЗ РФ  | Меланома, НМКРЛ, ПКК, ГЦК, Ходжкинская лимфома, СКК головы и шеи, уротелиальная карцинома, колоректальный рак                                                                                                                                        |
|             | Цемиплимаб    | FDA         | СКК кожи                                                                                                                                                                                                                                             |
|             | Пролголимаб   | МЗ РФ       | Меланома                                                                                                                                                                                                                                             |
| Анти-PD-L1  | Атезолизумаб  | FDA, МЗ РФ  | НМКРЛ, МКРЛ, уротелиальная карцинома, тройной негативный рак молочной железы                                                                                                                                                                         |
|             | Дурвалумаб    | FDA, МЗ РФ  | НМКРЛ, уротелиальная карцинома                                                                                                                                                                                                                       |
|             | Авелумаб      | FDA, МЗ РФ  | Карцинома Меркеля, уротелиальная карцинома, ПКК                                                                                                                                                                                                      |

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации, МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого, НМКРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ПКК — почечно-клеточная карцинома, СКК — сквамозно-клеточная карцинома, FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

ных клеток или обычных Т-клеток, приводит к подавлению Т-клеточного ответа. При этом степень связывания с обоими лигандами у CTLA-4 значительно выше, чем у CD28 [13].

В 1996 году было впервые обнаружено, что блокада CTLA-4 у мышей с подсаженными клетками карциномы толстой кишки вызывает значительное торможение роста опухолевых клеток [14]. Значительно позднее были проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ) применения двух ингибиторов CTLA-4: тремелидумаба и ипилимумаба у пациентов с поздними стадиями меланомы. Однако тремелидумаб в третьей фазе РКИ не показал преимуществ по сравнению со стандартной химиотерапией [15]. В свою очередь ипилимумаб продемонстрировал увеличение длительности клинического ответа, общей и безрецидивной выживаемости [16, 17]. На основании

проведенных РКИ в 2011 году FDA впервые зарегистрировало показание к применению ипилимумаба для лечения поздних стадий меланомы.

#### *Анти-PD-1/анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторы*

В конце 20-го столетия была открыта молекула PD-1, относящаяся к семейству иммуноглобулинов. Основные ее функции — подавление активации Т-клеток и ослабление Т-опосредованного иммунного ответа [18]. Позднее была продемонстрирована роль белка PD-1 в защите от развития аутоиммунных заболеваний. Показано, что у мышей дефицитных по гену, отвечающему за экспрессию PD-1, развиваются пролиферативные артриты, гломерулонефриты и аутоиммунная дилатационная кардиомиопатия с клиникой застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смертью. Во всех случаях аутоиммунных заболеваний отме-

чались высокие титры циркулирующих IgG и высокая экспрессия IgG в тканях [19–21].

Белок PD-1 взаимодействует с двумя лигандами: PD-L1 (CD-274) и PD-L2 (CD-273). В отличие от CD-273, который экспрессируется в основном на дендритных клетках, PD-L1 определяется на поверхности широкого спектра иммунных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки), также он может экспрессироваться на поверхности опухолевых клеток [22]. Наравне с CTLA-4, одной из основных функций сигнального пути PD-1/PD-L1 является подавление противоопухолевого иммунного ответа. Поэтому он также стал рассматриваться в качестве потенциальной мишени иммунной противоопухолевой терапии (рис. 26). Для применения в клинической

практике FDA одобрено 3 препарата из группы анти-PD-1 Checkpoint-ингибиторы и 3 препарата из группы анти-PD-L1. На сегодняшний день в Российской Федерации разработан и зарегистрирован один отечественный анти-PD-1 Checkpoint-ингибитор — пролголимаб (табл. 1).

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЧЕКПОИНТ-ИНГИБИТОРОВ

Активация иммунитета, лежащая в основе большинства иммуноопосредованных побочных эффектов (ИОПЭ), вероятно, сопряжена с реализацией противоопухолевого эффекта Checkpoint-ингибиторов [23]. Данная гипотеза находит подтвержде-

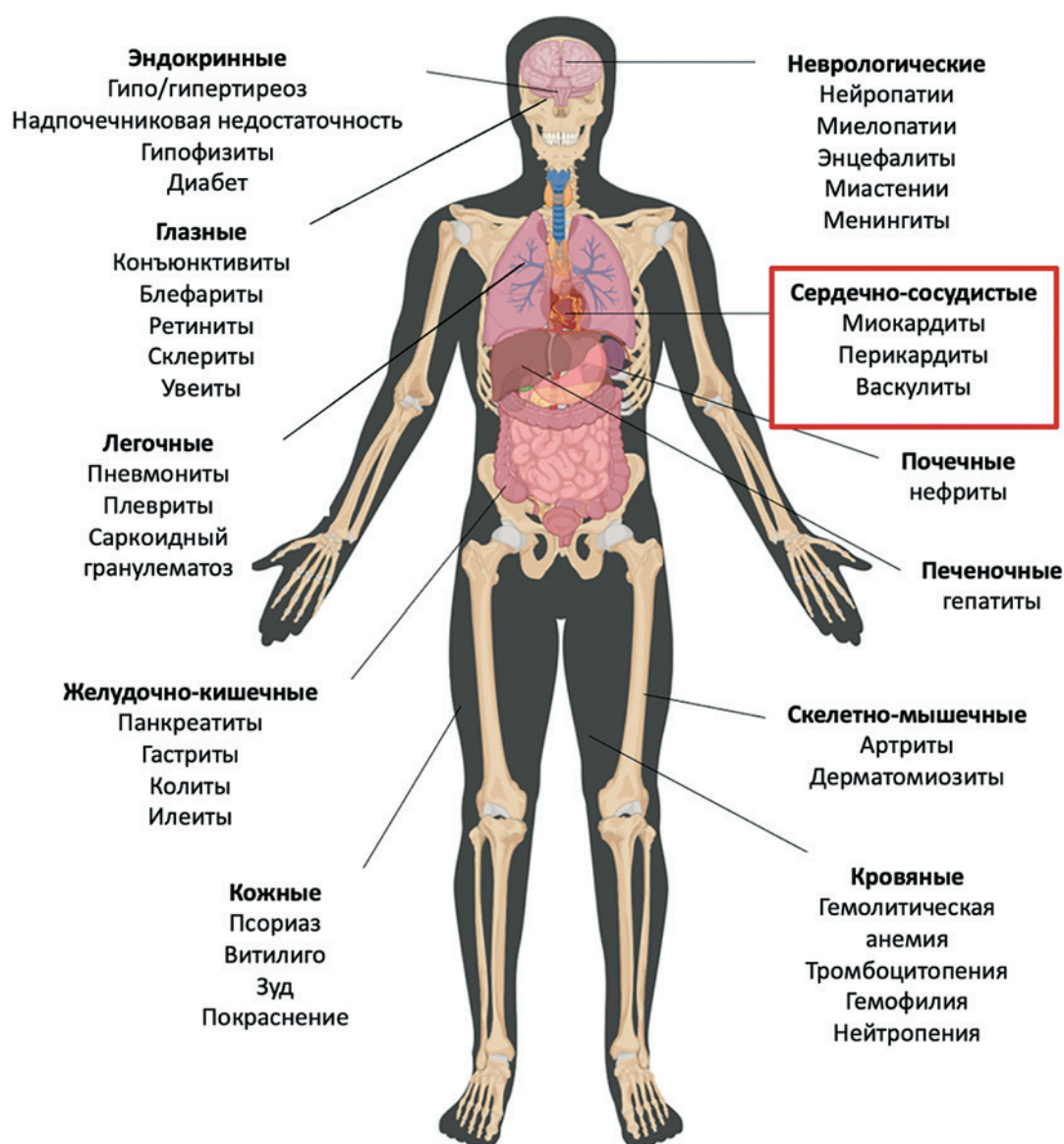


Рис. 1. Спектр осложнений иммунной противоопухолевой терапии Checkpoint-ингибиторами (адаптировано из Mangan BL, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020 [6])



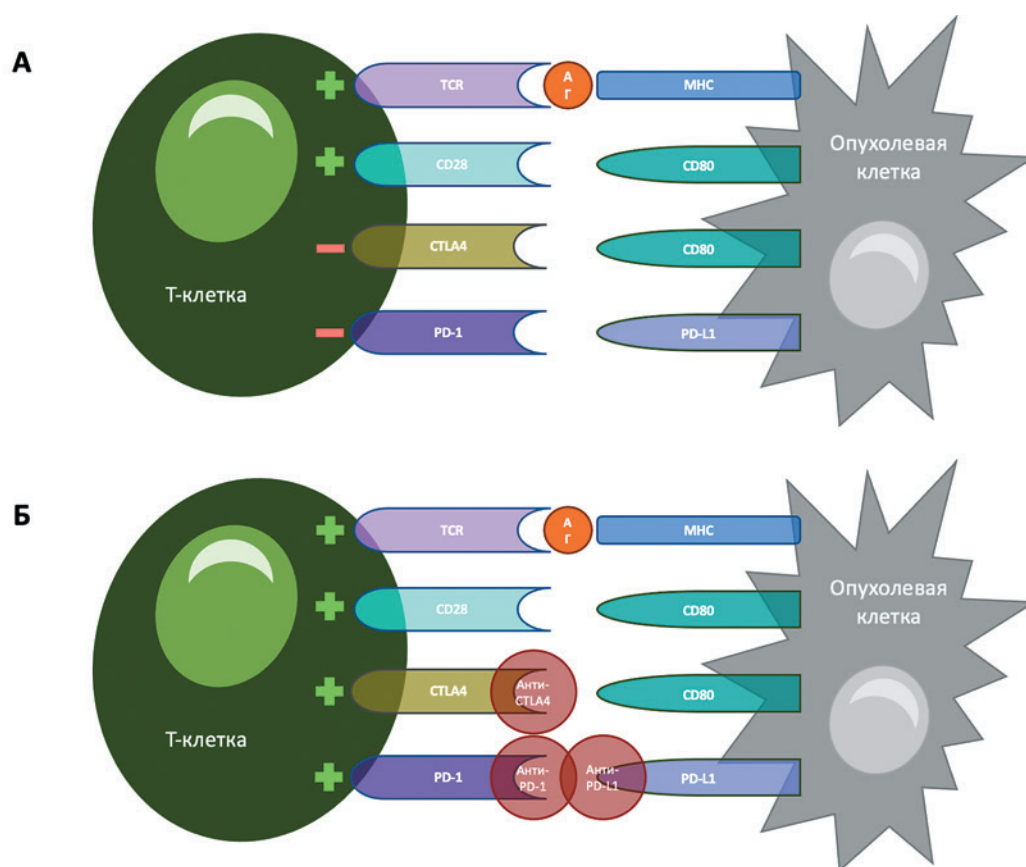
ния в результатах ряда исследований, демонстрирующих воспроизводимую зависимость между опухолевым ответом и развитием ИОПЭ [24–26]. Дополнительное косвенное подтверждение этой взаимосвязи заключается в наличии сходных участков Т-клеточных рецепторов и/или функциональных транскриптов в опухолях и незлокачественных тканях, пораженных токсичностью [27]. Следовательно, если механизмы противоопухолевого ответа и развития токсических реакций действительно патогенетически взаимосвязаны, то у лиц со стойким ответом на терапию может быть более высокий риск хронической токсичности, чем у тех, кто не дает ответа на иммунную терапию [23].

Также существуют и свидетельства того, что иммуноопосредованная токсичность развивается вследствие механизмов, не задействованных в реализации противоопухолевого ответа, а связанных с микробиомом, вирусными и тканеспецифическими факторами [28–30].

В отношении механизма развития кардиотоксичности сформулирована гипотеза, что кардиомиоци-

ты, поврежденные в ходе различных сердечно-сосудистых заболеваний, но еще способные выполнять свои основные функции, начинают экспрессировать белок PD-L1, чтобы тем самым защитить себя от элиминации иммунными клетками. Таким образом, на поверхности кардиомиоцитов формируются дополнительные внеопухолевые мишени для реализации эффектов Checkpoint-ингибиторов, при контакте с которыми формируется локальное воспаление.

Существуют косвенные подтверждения данной гипотезы. В работе, проведенной на культуре кардиомиоцитов, было продемонстрировано значительное повышение экспрессии PD-1 и PD-L1 на поверхности криповрежденных клеток в сравнении с интактными [31]. В 2022 году впервые были показаны паттерны экспрессии PD-L1 в миокарде человека при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза были выявлены мембранные, цитоплазматические и эндотелиальные паттерны экспрессии. А у пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие



**Рис. 2. Свойства контрольных точек иммунного ответа и механизм действия Checkpoint-ингибиторов**

АГ — антиген, МНС — главный комплекс гистосовместимости, ТСР — Т-клеточный рецептор, СТЛА-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, PD-1 — белок, программирующий клеточную смерть, PD-L1 — лиганд PD-1

дилатационной кардиомиопатии, определялась экспрессия PD-L1 во вставочных дисках кардиомиоцитов. При этом в миокарде пациентов без сердечно-сосудистой патологии экспрессии изучаемого белка выявлено не было [32].

Таким образом, в ответ на механическое или иное повреждение кардиомиоциты способны экспрессировать PD-L1, становясь тем самым мишенью для Checkpoint-ингибиторов.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ CHECKPOINT-АССОЦИИРОВАННЫХ МИОКАРДИТОВ

В 2016 году впервые были опубликованы случаи летальных миокардитов у пациентов, получавших комбинированную терапию Checkpoint-ингибиторами. В обоих случаях имели место неспецифические симптомы: слабость, одышка и кардиалгии — в одном, слабость и миалгия — в другом. Также неспецифичными были и электрокардиографические изменения, зарегистрированные при поступлении пациентов в стационар [8].

Медиана времени манифестации Checkpoint-ассоциированных миокардитов, по данным различных исследователей, колеблется от 26,5 до 31 дней после первого введения противоопухолевого препарата [33–35].

Результаты проведенного в 2020 году систематического анализа наглядно продемонстрировали неоднородность клинических проявлений, развивающихся на фоне иммунной терапии миокардитов [34]. Гетерогенность и неспецифичность развивающихся симптомов были характерны для дебюта миокардита. Только у половины пациентов имели место одышка и общая слабость. Значительно реже пациентов беспокоили боли за грудиной (15,9 %), периферические отеки (9,1 %), учащенное сердцебиение (6,8 %), тошнота (6,8 %) и выраженная гипотензия (4,5 %). В 9,1 % случаев вышеописанные жалобы сопровождалась лихорадкой. Достаточно часто имели место миалгии (20,5 %), в том числе как единственная жалоба пациентов.

Схожие данные были получены и в другом ретроспективном исследовании особенностей течения Checkpoint-ассоциированных миокардитов. Наиболее частыми симптомами были одышка (45,5 %), боли за грудиной (27,3 %) и с одинаковой частотой (18,2 %) встречались миалгии и периферические отеки [35].

Электрокардиографические (ЭКГ) изменения также не носили специфичного характера. При регистрации ЭКГ после предъявления первых жалоб с одинаковой частотой (16,7 %) регистрировались

элевация сегмента ST и впервые возникшая полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). Реже имели место депрессия сегмента ST (13,9 %), атриовентрикулярная (АВ) блокада 3 степени (11,1 %), неустойчивая желудочковая тахикардия (11,1 %), фибрилляция предсердий (5,6 %) [34].

В ретроспективном исследовании были представлены сопоставимые данные: с одинаковой частотой (26,7 %) регистрировались неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т и АВ блокада 3 степени, с частотой 20 % отмечалась впервые возникшая ПБПНПГ [35].

По результатам другого крупного ретроспективного исследования, в котором изучались все впервые возникшие сердечно-сосудистые события на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами, воспалительные заболевания сердца занимали лишь малую долю и отмечались с частотой 0,05 %. Значительно чаще регистрировались случаи развития сердечной недостаточности (3,5 %), фибрилляции предсердий (2,1 %), нарушений проводимости (1,5 %) [10].

Прижизненная диагностика миокардитов затруднительна и требует использования высокотехнологичных диагностических методов, таких как МРТ сердца с контрастным усилением, эндомикардиальная биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием. С учетом этого и беря во внимание выраженную гетерогенность клинических проявлений миокардитов, имеются основания предполагать, что истинная распространенность Checkpoint-ассоциированных миокардитов недооценена. И за случаями сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости скрываются недиагностированные воспалительные заболевания сердца.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Checkpoint-ассоциированные миокардиты представляют важную проблему современной кардионкологии. Отсутствие крупных проспективных исследований, нацеленных на кардиомониторинг пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами, не дает оснований делать окончательные выводы о распространенности данной проблемы. А сохраняющаяся высокая летальность, тяжесть течения и потребность в отмене высокоэффективного противоопухолевого лечения делают поиск потенциальных факторов риска развития данного осложнения актуальным для своевременного выявления пациентов из группы высокого риска до начала терапии, а также для разработки оптимального алгоритма динамического наблюдения.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование / Funding**

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение No 075-15-2020-901). / Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;62(April):29–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.001>
- Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(9):1239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–30.
- Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase iii trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–33.
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;149:222–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>
- Mangan BL, McAlister RK, Balko JM, Johnson DB, Moslehi JJ, Gibson A, et al. Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1778–89.
- Raschi E, Diemberger I, Poluzzi E, De Ponti F. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10145):383. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31549-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31549-6)
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–55.
- Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi Y La, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: An open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2162–70.
- Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, Jain C, Patil N, Shen T, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(5):100252. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100252>
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* (80- ). 2011;331(6024):1565–70.
- Radoja S, Rao TD, Hillman D, Frey AB. Mice Bearing Late-Stage Tumors Have Normal Functional Systemic T Cell Responses In Vitro and In Vivo. *J Immunol*. 2000;164(5):2619–28.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58–67.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* (80- ). 1996;271(5256):1734–6.
- Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):616–22.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191–6.
- Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Ph D, Schadendorf D, et al. *New england journal*. 2010;711–23.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11(11):3887–95.
- Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1-deficient mice: Implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10(10):1563–72.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–51.

21. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* (80- ). 2001;291(5502):319–22.
22. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, Chen W, Kaplan M, Zang X. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2015;36(9):587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.005>
23. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254–67.
24. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1–11.
25. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, et al. Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects with Outcomes in Patients with Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):906–8.
26. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):519–27.
27. Flatz L, Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects with Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043–7.
28. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* [Internet]. 2016;7:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10391>
29. Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, Iebba V, Chen WS, Derosa L, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med*. 2021;27(8):1432–41.
30. Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML, Anang NAS, Screever M, Wescott EC, et al. HHS Public Access. 2021;11(3):614–25.
31. Baban B, Liu JY, Qin X, Weintraub NL, Mozaffari MS. Upregulation of Programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: Interaction with GADD153. *PLoS One*. 2015;10(4):1–17.
32. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, Mitrofanova L, Moiseeva O. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8(January):1–8.
33. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579–89.
34. Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. In Russian [Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3910.]
35. Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, Jacobs DM, Chilbert MR, Sharma UC, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):1–11.

#### Информация об авторах:

Кушнарева Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гаврилюк Наталья Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шугинова Татьяна Николаевна, научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий отделением функциональной диагностики и общей терапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический);

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Kushnareva Ekaterina A., junior researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Gavrilyuk Natalia D., PhD, researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Shuginova Tatyana N., researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care;

Moiseeva Olga M., MD, Director of Heart and Vessels Institute, Chief Researcher of the noncoronary heart disease department, Almazov National Medical Research Centre.



ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 618.1:616-006

## **ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ, ТРЕБУЮЩАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Ульрих Е. А.<sup>1,2</sup>, Дикарева Е. Л.<sup>1</sup>, Жамборова О. А.<sup>1</sup>,  
Джарбаева А. Д.<sup>1</sup>, Первунина Т. М.<sup>1</sup>, Комличенко Э. В.<sup>1</sup>,  
Проценко С. А.<sup>2</sup>, Телетаева Г. М.<sup>2</sup>, Ли О. А.<sup>1</sup>, Осипова Н. А.<sup>1</sup>,  
Зазерская И. Е.<sup>1</sup>, Говоров И. Е.<sup>1</sup>, Баксанова А. З.<sup>1</sup>, Мащенко И. А.<sup>1</sup>,  
Вышедкевич Е. Д.<sup>1</sup>, Урманчеева А. Ф.<sup>2</sup>, Семиглазова Т. Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### **Контактная информация:**

Ульрих Елена Александровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: ulrikh\_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.06.2022  
и принята к печати 01.07.2022.

### **РЕЗЮМЕ**

Трофобластическая болезнь (ТБ) является редким заболеванием, включающим спектр пролиферативных нарушений трофобласта, ассоциированных с беременностью. Данные новообразования составляют менее 1 % злокачественных опухолей женских половых органов. В большинстве случаев, даже при наличии распространенного опухолевого процесса, удается не только излечить пациенток, но и сохранить репродуктивную функцию. Однако это возможно при своевременной диагностике и адекватной тактике лечения. В статье представлены современные и эпидемиологические данные, обзор литературы, клинические рекомендации по диагностике и лечению данного редкого заболевания.

**Ключевые слова:** инвазивный пузырный занос, полный пузырный занос, трофобластическая болезнь, трофобластическая неоплазия, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, хорионкарцинома, частичный пузырный занос, эпителиоидная трофобластическая опухоль.



Для цитирования: Ульрих Е.А., Дикарева Е.Л., Жамборова О.А., Джарбаева А.Д., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Проценко С.А., Телетаева Г.М., Ли О.А., Осипова Н.А., Зазерская И.Е., Говоров И.Е., Баксанова А.З., Мащенко И.А., Вышедкевич Е.Д., Урманчеева А.Ф., Семиглазова Т.Ю. Злокачественная трофобластическая болезнь: редкая опухоль, требующая персонализированного лечения. Современное состояние проблемы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):44-55. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-44-55

## MALIGNANT TROPHOBLASTIC DISEASE: A RARE TUMOR REQUIRING PERSONALIZED TREATMENT. STATE-OF-THE-ART

Ulrikh E. A.<sup>1,2</sup>, Dikareva E. L.<sup>1</sup>, Zhamborova O. A.<sup>1</sup>, Dzharbaeva A. D.<sup>1</sup>, Pervunina T. M.<sup>1</sup>, Komlichenko E. V.<sup>1</sup>, Protsenko S. A.<sup>2</sup>, Teletaeva G. M.<sup>2</sup>, Lee O. A.<sup>1</sup>, Osipova N. A.<sup>1</sup>, Zazerskaya I. E.<sup>1</sup>, Govorov I. E.<sup>1</sup>, Baksanova A. Z.<sup>1</sup>, Mashchenko I. A.<sup>1</sup>, Vyshedkevich E. D.<sup>1</sup>, Urmanceeva A. F.<sup>2</sup>, Semiglazova T. Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia.

### Corresponding author:

Ulrikh Elena A.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: ulrikh\_ea@almazovcentre.ru

Received 14 June 2022; accepted 01 July 2022.

### ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare tumor characterized by spectrum of trophoblastic proliferative disorders associated with pregnancy. These neoplasms occur in less than 1% of female genital malignancies. There is a high curability of the disease even in the presence of disseminated process with the ability to preserve reproductive function. However, this is possible if timely diagnosis and adequate treatment tactics were applied. The article presents a review of the literature and the summary of guidelines of treatment of this malignancy.

**Key words:** atypical placental site nodule, choriocarcinoma, complete hydatidiform mole, epithelioid trophoblastic tumor, gestational trophoblastic disease, invasive hydatidiform mole, partial hydatidiform mole, trophoblastic neoplasia.

*For citation: Ulrikh EA, Dikareva EL, Zhamborova OA, Dzharbaeva AD, Pervunina TM, Komlichenko EV, Protsenko SA, Teletaeva GM, Lee OA, Osipova NA, Zazerskaya IE, Govorov IE, Baksanova AZ, Mashchenko IA, Vyshedkevich ED, Urmancheeva AF, Semiglazova TY. Malignant trophoblastic disease: a rare tumor requiring personalized treatment. State-of-the-art. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):44-55. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-44-55*

**Список сокращений:** ГТБ — гестационная трофобластическая болезнь, ГТН — гестационная трофобластическая неоплазия, ЗТО — злокачественные трофобластические опухоли, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ХТ — химиотерапия.

## ВВЕДЕНИЕ

Трофобластические опухоли составляют менее 1 % злокачественных новообразований женских половых органов. Болезнь чаще поражает женщин Азии, чем Северной Америки и Европы. В странах Европы трофобластические новообразования встречаются в 0,6–1,1 случая на 1000 беременностей, в США — в 1 случае на 1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — в 1 случае на 200 беременностей, в Японии — в 2 случаях на 1000 беременностей [1].

Опухоли связаны с беременностью. Уникальность трофобластической болезни заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца: внешнего слоя оболочки зародыша — трофобласта. В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей. Трофобластическая малигнизация (хориокарцинома, трофобластическая опухоль на месте плаценты и эпителиоидная трофобластическая опухоль) может возникнуть после любой беременности, но особенно возрастает риск после пузырного заноса. Трофобластические опухоли имеют свой высокоспецифичный опухолевый маркер — хорионический гонадотропин (ХГЧ). ХГЧ является наиболее совершенным маркером беременности и трофобластических опухолей: вне этих состояний его уровень очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке крови и его

**Таблица 1. Международная морфологическая классификация трофобластической болезни (IARC, 5-е издание, Лион, 2020 г.)**

| Источник                 | Гистологический тип                                         | Морфологический код* |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| Ворсины хориона          | Полный пузырный занос                                       | 9100/0               |
|                          | Частичный пузырный занос                                    | 9103/0               |
|                          | Инвазивный/метастатический пузырный занос                   | 9100/1               |
|                          | Атипический ворсинчатый хорион                              | -                    |
| Промежуточный трофобласт | Хориокарцинома                                              | 9100/3               |
|                          | Трофобластическая опухоль плацентарного ложа                | 9104/1               |
|                          | Гиперэргическая реакция плацентарного ложа                  | -                    |
|                          | Эпителиоидная трофобластическая опухоль                     | 9105/3               |
|                          | Узел плацентарного ложа/атипический узел плацентарного ложа | -                    |
|                          | Смешанные трофобластические опухоли                         | -                    |

\* Морфологический код под дробью / значит: 0 — доброкачественный, 1 — пограничный, 3 — злокачественный

экскреция с мочой значительно повышаются. Злокачественные варианты опухоли высокочувствительны к химиотерапии с благоприятным прогнозом.

### МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) представлена спектром расстройств, связанных с беременностью, которые включают доброкачественные/предраковые заболевания (полный и частичный пузырный занос, атипичский узел плацентарного ложа, а также злокачественные

расстройства, такие как инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль) (табл. 1) [2]. Гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН) — термин, используемый для злокачественных и резистентных опухолей. (рис. 1, 2, 3).

### КЛИНИКА

**Частичный пузырный занос** наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или не-

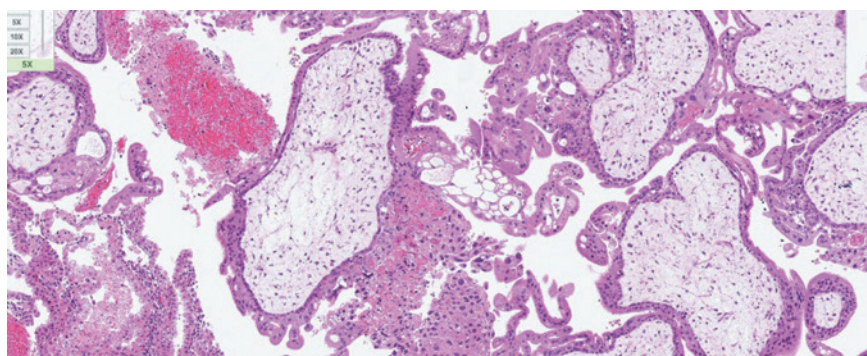


Рис. 1. Микропрепарат полного пузырного заноса

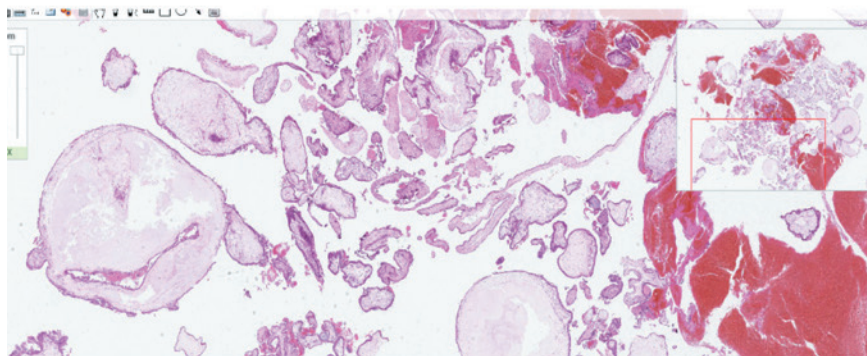


Рис. 2. Микропрепарат частичного пузырного заноса

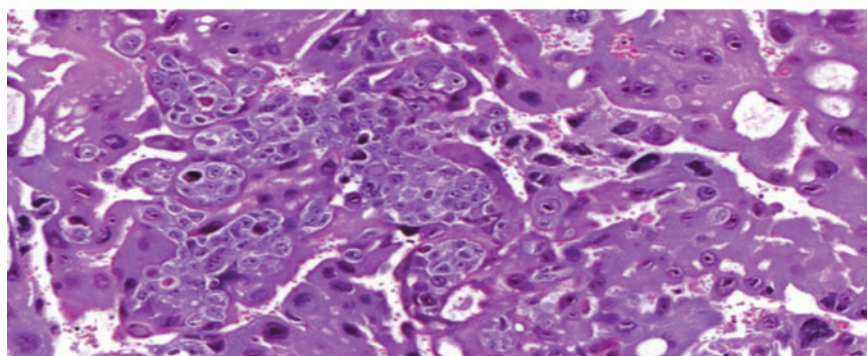


Рис. 3. Микропрепарат хориокарциномы



полного аборта, то есть кровотечением в I триместре беременности. Наиболее характерно сочетание таких симптомов, как кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз и несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности (рис. 4).

У больных с **полным пузырным заносом** кровянистые выделения, как и при частичном пузырном заносе, являются наиболее частым симптомом, однако по характеру выделения обычно более разнообразны, с различными включениями по типу пузырьков или с серозно-гнойной примесью (из-за распада опухоли). При полном пузырном заносе, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанная с возможной эмболией или интоксикацией. В случае инвазивного роста (**инвазивный пузырный занос**) кровотечения усиливаются, вплоть до профузных.

Основной симптом **хориокарциномы** — маточные кровотечения во время беременности или после ее окончания.

Клиническая манифестация метастазов зависит от их локализации (легкие, головной мозг, печень): кровохарканье, острая неврологическая симптоматика и др.

## ДИАГНОСТИКА

Любая женщина с продолжающимися маточными кровотечениями после беременности (роды/аборт) относится к группе риска наличия трофобластической болезни.

При продолжающихся более чем 8 недель после беременности (роды/аборт) маточных кровотечениях должен быть выполнен тест на наличие ХГЧ в моче.

При подозрении на трофобластическую болезнь необходимо обследование:

- гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности;
- гинекологический осмотр;
- УЗИ/МРТ органов малого таза, УЗИ/КТ органов брюшной полости;
- определение уровня ХГЧ в крови (табл. 2);
- рентгенография/КТ легких;
- при подозрении на пузырный занос — эвакуация пузырного заноса с гистологическим исследованием удаленных тканей и дальнейшим мониторингом уровня ХГЧ и инволюции матки;
- при наличии метастазов в легких — МРТ головного мозга.

## ЛЕЧЕНИЕ

Вакуум-аспирация пузырного заноса, при необходимости острый кюретаж полости матки и цервикального канала с обязательным исследованием биопсийного (операционного) материала матки. Пациенткам с резус-отрицательным фактором необходимо ввести антирезус-иммуноглобулин. Химиотерапия после эвакуации пузырного заноса в рутинной практике не проводится.

**Инвазивный пузырный занос и хориокарцинома** являются опухолями, высокочувствительными к химиотерапии. Лекарственная терапия (в сочетании с хирургическим вмешательством или без него) эффективна в 90–100 % случаев ГТН низкого риска, в отличие от 80–90 % при ГТН высокого риска. Для определения прогноза, тактики лечения, новообразования распределяют на группы риска и стадии (табл. 3, 4).

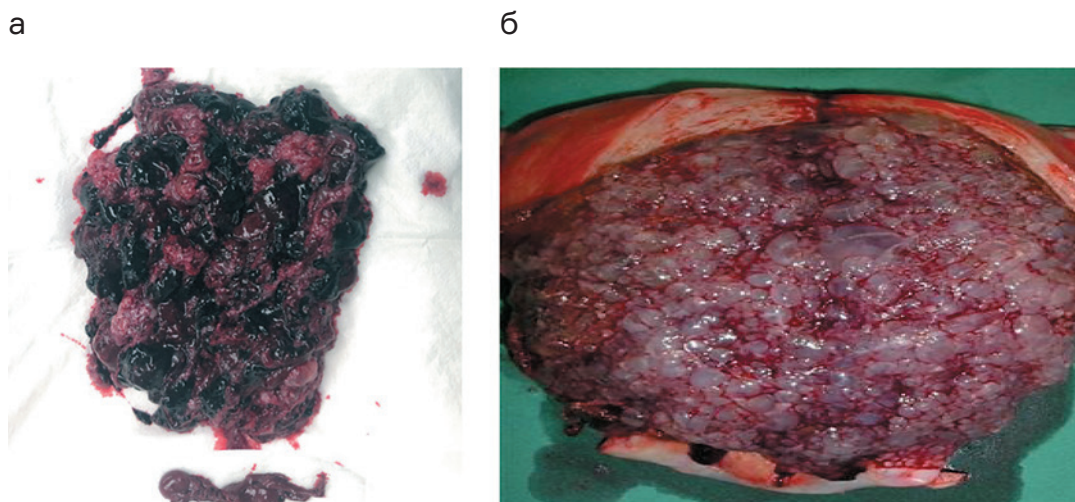


Рис. 4. Макропрепараты частичного (а) и полного (б) пузырного заноса

Женщины с ГТН **низкого риска** обычно получают химиотерапию одним препаратом: метотрексатом (с лейковорином) или дактиномицином. Восьмидневные схемы лечения метотрексатом являются выбором первой линии лечения во многих центрах Европы и Северной Америки. Считается, что дактиномицин связан с большим количеством

побочных эффектов, чем метотрексат (особенно с алопецией и тошнотой). Однако один Кокрановский обзор химиотерапии первой линии для ГТН низкого риска показал, что дактиномицин с большей вероятностью приведет к первичному излечению, чем метотрексат с сопоставимыми побочными эффектами, особенно, если использует-

**Таблица 2. ХГЧ по неделям беременности**

| Сроки беременности, акушерские недели | Показатель ХГЧ, мМЕ/мл |
|---------------------------------------|------------------------|
| Небеременные женщины                  | 0–5                    |
| Результат сомнительный                | 5–25                   |
| Беременность 3–4 неделя               | 25–156                 |
| Беременность 4–5 неделя               | 101–4870               |
| Беременность 5–6 неделя               | 1110–31 500            |
| Беременность 6–7 неделя               | 2560–82 300            |
| Беременность 7–8 неделя               | 23 100–151 000         |
| Беременность 8–9 неделя               | 27 300–233 000         |
| Беременность 9–13 неделя              | 20 900–291 000         |
| Беременность 13–18 неделя             | 6140–103 000           |
| Беременность 18–23 неделя             | 4720–80 100            |
| Беременность 23–41 неделя             | 2700–78 100            |

**Таблица 3. Группы риска трофобластической болезни. Прогностические критерии FIGO, 2020 г. (аналогичны FIGO 2000 г. для трофобластической болезни)**

| Параметр                                                      | 0        | 1                | 2                       | 4             |
|---------------------------------------------------------------|----------|------------------|-------------------------|---------------|
| Возраст                                                       | < 40     | ≥ 40             |                         |               |
| Предшествовавшая беременность                                 | ПЗ       | аборт            | доношенная беременность |               |
| Интервал между окончанием последней беременности и началом ХТ | < 4 мес. | 4–6 мес.         | 7–12 мес.               | > 12 мес.     |
| Уровень β-ХГ в крови до начала ХТ (мМЕ/мл)                    | < 1000   | < 10 000         | < 100 000               | > 100 000     |
| Размер опухоли (см)                                           | < 3      | 3–5              | > 5                     |               |
| Локализация метастазов                                        | Легкие   | Селезенка, почки | ЖКТ, печень             | Головной мозг |
| Число метастазов                                              |          | 1–4              | 5–8                     | > 8           |
| Предшествующая неудачная ХТ (кол-во препаратов)               |          |                  | 1                       | ≥ 2           |

Сумма баллов 6 и менее соответствует низкому риску резистентности опухоли.

Сумма баллов 7 и более соответствует высокому риску резистентности опухоли.



ся двухнедельная пульс-терапия [3]. Стандартные режимы химиотерапии первой линии при ГТН низкого риска представлены в таблице 5.

В настоящее время ЕМА/СО является химиотерапией первой линии ГТН **высокого риска**, поскольку имеет наилучшее соотношение «эффективность/токсичность». Для ГТН высокого и очень высокого риска ( $\geq 12$  баллов) [4] режим ЕМА/ЕР оказался наиболее эффективным по сравнению с ЕМА/СО с показателями ремиссии 88 % и 67 % соответственно, однако с выраженной токсичностью (табл. 4.)

Такие редкие новообразования, как **опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль, менее чувствительны** к химиотерапии и имеют более высокую вероятность резистентности. Поэтому первым этапом лечения этих редких опухолей является хирургическое вмешательство (гистерэктомия с возможным удалением лимфатических узлов малого таза) с назначением адъювантной химиотерапии женщинам с метастатическим заболеванием [5].

Стандартные режимы химиотерапии 1 линии при ГТН высокого риска представлены в таблице 4.

**Резистентность опухоли** к химиотерапии первой линии возможна в 45 % случаев с ГТН низкого риска. Предполагают, что трудности лечения, такие как резистентность или неэффективность терапии, при ГТН низкого риска, возможно, связаны: с изначально высоким уровнем ХГЧ ( $> 100\,000$  мМЕ/мл — 30 % успешного излечения;  $> 400\,000$  мМЕ/мл — терапия неэффективна); с большим количеством баллов (5–6) по классификации ВОЗ-FIGO; с наличием гистологического диагноза хориокарциномы.

**Признаками резистентности** являются:

- плато (отсутствие снижения ХГЧ) или снижение уровня ХГЧ менее чем на 10 %, зафиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней;
- увеличение уровня ХГЧ во время или после окончания химиотерапии (в ближайшие 6 мес.), за-

фиксированное в трех последовательных анализах крови, сданных в течение 10 дней.

При неэффективности первой линии терапии для достижения ремиссии начинают **вторую линию** химиотерапии (табл. 5).

Даже при использовании стандартного режима ЕМА/СО при ГТН высокого риска в 30–40 % может развиться резистентность или рецидив опухоли, что потребует спасательной химиотерапии. По мнению ряда авторов, возможными факторами, способствующими развитию резистентности к лечению при ГТН высокого риска, являются: количество и локализация метастазов (прогноз метастазов в головном мозге, печени и желудочно-кишечном тракте хуже), неадекватность предыдущего лечения [6].

В составе комбинированного лечения резистентных опухолей рассматривается и хирургический метод лечения (гистеротомия, гистерэктомия, метастазэктомия) [7, 8]. Остаточные «опухолевые узлы» после завершения лечения и нормализации уровня маркера ХГЧ не всегда требуют хирургического удаления, возможно их динамическое наблюдение, поскольку по результатам наблюдений, когда все же производилось их иссечение, гистологически жизнеспособной опухолевой ткани обнаружено не было. Нормальный уровень ХГЧ даже при наличии визуализируемой «остаточной опухоли» в матке или других локализаций свидетельствует о ремиссии, и дополнительного лечения не требуется.

Повышение уровня ХГЧ (3 последовательных исследования в течение 14 дней) в период ремиссии у больных с «остаточной опухолью» свидетельствует, скорее всего, о неизлеченности (**резистентности**) опухоли. Если после тщательного обследования «остаточная опухоль» является единственной локализацией, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

Новым подходом к лечению резистентных форм ГТН является **иммунотерапия**. Согласно современным исследованиям таким компонентом спаса-

**Таблица 4. Стадии трофобластической болезни в соответствии с FIGO, 2020 г. (аналогичны FIGO, 2000 г. для трофобластической болезни)**

| Стадия | Локализация опухоли                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | в пределах матки                                                                                              |
| II     | распространение за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище) |
| III    | метастазы в легких с/без поражения половых органов                                                            |
| IV     | все другие метастазы                                                                                          |

Таблица 5. Стандартная химиотерапия трофобластических опухолей

| Низкий риск                                                                                                                                                                                  | Высокий риск                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I линия</b>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Метотрексат</b> 1 мг/кг в/м, 1, 3, 5, 7 дни. <b>Лейковорин</b> 0,1 мг/кг в/м, 2, 4, 6, 8 дни через 30 ч после введения метотрексата.*<br>Повторение курсов каждые 2 недели (с 15 дня.) ** | <b>ЕМА-СО***</b><br>Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 1, 2 дни.<br>Дактиномицин 500 мкг в/в, 1, 2 дни.<br>Метотрексат <sup>a,b</sup> 300 мг/м <sup>2</sup> в/в/12-часовая инфузия (либо 100 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> ), 1 день.<br>Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы).<br>Циклофосфан 600 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 8 день.<br>Винкристин 0,8 мг/м <sup>2</sup> (максимально до 2 мг) в/в струйно, 8 день.<br>Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.<br>ГКСФ (короткого действия) 5 мкг/кг, 3–4 дня в неделю [т.е. на 4, 5, 6 (7) дни и 10, 11, 12 (13) дни] каждого ЕМА/СО курса                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>II линия (резистентная опухоль)</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Дактиномицин 500 мкг в/в струйно, 1–5 дни (с противорвотной терапией).<br>Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.*<br><br>ЕМА-СО**                                                          | - ЕМА-ЕР<br>Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 1 день.<br>Метотрексат <sup>a,b</sup> 300 мг/м <sup>2</sup> в/в, 12-часовая инфузия (либо 100 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> ), 1 день.<br>Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы).<br>Дактиномицин 500 мкг в/в, 1 день.<br><br>Этопозид 100–150 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 8 день.<br>Цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> , 8 день.<br>ГКСФ (короткого действия) 5 мкг/кг п/к, 9–14 дни.<br>Повторение курсов с 15 дня химиотерапии каждые две недели.<br><br>- ЕР-ЕМА<br>Этопозид 100–150 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 1 день.<br>Цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> , 1 день.<br><br>Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в кап., 8 день.<br>Метотрексат * 300 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно, 8 день с последующей 12-часовой инфузией.<br>Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч (всего 4 дозы).<br>Дактиномицин 500 мкг в/в, 8 день.<br>ГКСФ (короткого действия) п/к 5 мкг/кг, 3–6 дни и 10–13 дни.<br>Повторение курсов с 15 дня химиотерапии. |
|                                                                                                                                                                                              | - ТР / ТЕ (Повторение курсов с 15 дня химиотерапии)<br>Паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1 день.<br>Цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1 день.<br>Чередуя каждые 2 недели с:<br>Паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в, 15 день.<br>Этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> в/в, 15 день.<br>ГКСФ (пролонгированного действия) 6 мг, 2 и 16 день.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* Чаринг-Кросский протокол, используемый в ряде экспертных клиник: **метотрексат** 50 мг в/м, 1, 3, 5, 7 дни. **Лейковорин** 15 мг per os, 2, 4, 6, 8 дни через 24 ч после введения метотрексата. Повторение курсов с 15 дня химиотерапии.

\*\* Лечение проводится до нормализации уровня ХГЧ, затем дополнительно 2–3 профилактических курса в аналогичном режиме.

\*\*\* Лечение в 1–2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2-х литров, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

тельной терапии может выступать пембролизумаб (иммунный препарат, воздействующий на путь PD1/PDL1). Препарат препятствует блокированию активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками и восстанавливает подавленную противоопухолевую активность. Обнадёживающие результаты эффективности препарата в небольшой серии случаев с меньшей токсичностью делают его раннее применение привлекательной альтернативой высокодозной химиотерапии [9, 10].

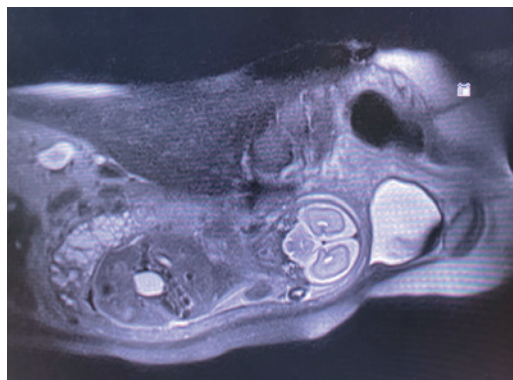
Впервые на конференции ASCO в 2020 году французскими коллегами из центра, занимающегося лечением ГТН, доложено об успешном использовании другого иммунного таргетного препарата авелумаба при резистентных формах ГТН после неэффективной монокимиотерапии. Авелумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1/ PDL1 антитело. Исследование изначально было рассчитано на две когорты пациенток: с резистентными формами после монокимиотерапии и с резистентными формами после полихимиотерапии. К настоящему времени опубликованы результаты II фазы этого исследования TROPHIMMUN, среди когорты пациенток изначально низкого риска (в 14 случаях после неэффективности метотрексата, в 1-м случае после неэффективности дактиномицина). За период 2016–2019 годов проанализированы данные этих 15 пациенток, получавших авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до нормализации уровня ХГЧ и затем 3 консолидирующих курса. В среднем пациентки

получили 8 курсов авелумаба (от 2 до 11) с удовлетворительной переносимостью. В 93 % случаев наблюдались побочные проявления лишь 1–2 степени, преимущественно слабость (33 %), тошнота-рвота (33 %), инфузионные реакции (27 %), расстройство щитовидной железы (20 %), «сухость» в глазах (20 %) и диарея (20 %). В среднем длительность наблюдения составила 30 месяцев. Нормализация уровня ХГЧ достигнута у 8 больных (53 %), в среднем за 9 циклов авелумаба. Не зарегистрировано ни одного рецидива среди этих пациенток. В 7 случаях (47 %) наблюдалась резистентность к терапии авелумабом, потребовавшая перехода на полихимиотерапию/комбинированное лечение. По мнению авторов, стадия заболевания не являлась прогностическим фактором эффективности авелумаба. Таким образом, учитывая выраженную токсичность полихимиотерапии, используемой при резистентных формах ГТН, обнадёживающим вариантом выбора при лечении этих новообразований может стать иммунотерапия.

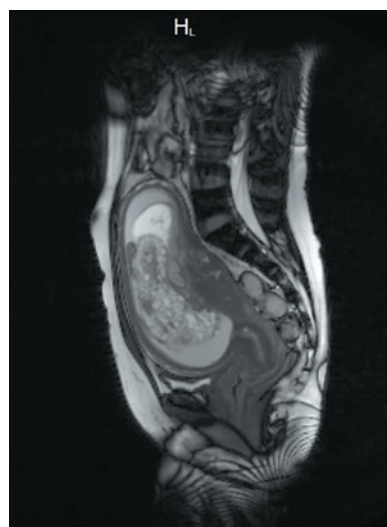
Необходим тщательный **мониторинг** за больными трофобластическими новообразованиями:

- после удаления **частичного пузырного заноса** наблюдение завершается после первого отрицательного результата ХГЧ либо двух отрицательных результатов с интервалом 4 недели;
- после удаления **полного пузырного заноса**, если уровень ХГЧ вернулся к норме в течение 56 дней, то наблюдение до 6 месяцев от момента удаления пузырного заноса;

а



б



**Рис. 5. Интраплацентарная хорионкарцинома на фоне развивающейся монохориальной беременности (а). Пузырный занос на фоне развивающейся бихориальной беременности (б)**

- после удаления **полного пузырного заноса**, если уровень ХГЧ не вернулся к норме в течение 56 дней, тогда наблюдение до 6 месяцев от момента нормализации показателя ХГЧ;

- после **окончания лечения** по поводу **злокачественной** трофобластической болезни:

- первые 3 месяца — 2 раза в месяц;
- далее до года — 1 раз в месяц;
- 2-й год — 1 раз в 2 месяца;
- далее до 4 лет — 1 раз в 3–4 месяца.

Обязательным является ведение менограммы пациенткой в течение не менее 3-х лет после окончания лечения ЗТО.

Контрацепция после окончания лечения рекомендуется в течение 1 года — пациенткам с I–III стадией и 2 лет — с IV стадией болезни.

### **Трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности**

Если трофобластическая болезнь является редкой опухолью, то трофобластическая болезнь на фоне успешно развивающейся беременности является еще более редким состоянием: 1 на 22 000–100 000. Такого рода ситуация происходит при бихориальных беременностях (на фоне замещения пузырным заносом одного из плодов), крайне редко — при монохориальных беременностях (в случае интраплацентарной хорионкарциномы), рис. 5.

Лечебная тактика — индивидуальна. В случае протонирования беременности существует риск преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения.

При протонировании такой беременности необходимо исключить пороки развития плода, исключить высокие акушерские риски, исключить наличие отдаленных метастазов (УЗИ брюшной полости; рентгенография либо МРТ легких). Необходимо динамическая оценка уровня ХГЧ, функции щитовидной железы, совместное ведение пациентки акушером-гинекологом, онкологом.

Пrenатальное инвазивное тестирование кариотипа плода следует рассматривать в тех случаях, когда неясно, является ли беременность полным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью с частичным пузырным заносом. Prenатальное инвазивное тестирование кариотипа плода также следует рассматривать в случаях аномалий плаценты, таких как подозрение на мезенхимальную гиперплазию плаценты.

В случае протонирования беременности — после родов обязательно гистологическое исследование опухоли, мониторинг уровня ХГЧ, мониторинг инволюции матки, КТ грудной, брюшной полости.

Таким образом, трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся беременности является крайне редким состоянием, представляющим угрозу по рискам преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения, прогрессирования заболевания, и требует наблюдения в многопрофильной клинике, имеющей опыт ведения пациенток со злокачественными опухолями на фоне беременности.

В ситуации протонирования беременности на фоне трофобластической болезни необходимо:

- выполнение УЗИ, МРТ брюшной полости, малого таза без контрастирования;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случаях одноплодной беременности;
- рентгенография легких с экранированием матки;
- еженедельная оценка уровня ХГЧ;
- динамическое наблюдение пациентки, плода в условиях многопрофильного перинатального центра, имеющего опыт ведения таких пациенток;
- гистологическое исследование плаценты после родов;
- динамическое наблюдение пациентки после родов (УЗИ/МРТ органов малого таза, УЗИ/КТ грудной, брюшной полости, МРТ головного мозга в случае обнаружения метастазов в головном мозге, ХГЧ еженедельно).

### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### **Финансирование / Funding**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Res. 2019 Apr 10;8:F1000 Faculty Rev-428.
2. Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4.
3. Tidy J, Seckl M, Hancock BW, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Gestational Trophoblastic Disease. BJOG 2021;128:e1–e27.



4. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for Resistant or Recurrent Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD008891.

5. Ульрих Е.А., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В., Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии. *Вопросы онкологии*, 2020. Том 66, № 6: 667–672.

6. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:79–85.

7. Жарова А.С., Мещерякова Л.А., Масленников А.Ф., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Давыдова И.Ю., Мещеряков А.А. Современные возможности лечения резистентных трофобластических опухолей и рецидивов. *Доктор.Ру*. 2020; 19(1): 55–61.

8. Телетаева Г.М., Ульрих Е.А., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Левченко Е.В., Ульрих Д.Г., Берлев И.В., Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Урманчеева А.Ф. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2020. — Том 16, № 3. — С. 67–71.

9. Bolze P-A, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 554–61.

10. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J et al. Gladieff L, Joly F, Hajri T, Maucourt-Boulch D, Bin S, Rousset P, Villeneuve L, Roux A, Alves-Ferreira M, Grazziotin D, Mercier C, Freyer G, Golfier F // Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A // *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA6008).

#### Информация об авторах:

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ онкогинекологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Дикарева Елена Леонтьевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жамборова Оксана Аслановна, младший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Джарбаева Аминат Джарбаевна, младший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Комличенко Эдуард Владимирович, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии, профессор кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Телетаева Гульфия Мидхатовна, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Ли Ольга Алексеевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Перинатального центра Клиники Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осипова Наталья Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением патологии беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Говоров Игорь Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий НИЛ оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баксанова Амина Заурбековна, лаборант-исследователь НИЛ онкогинекологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Машенко Ирина Александровна, заведующий группой, ведущий научный сотрудник НИГ лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вышедкевич Елена Дмитриевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;



Урманчеева Адилия Феттеховна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», заслуженный врач России, президент Российского общества гинекологов-онкологов;

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова».

#### Author information:

Ulrikh Elena A., Medical Science Doctor, Professor, Head of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Oncology, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Dikareva Elena L., PhD, Senior Researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Zhamborova Oksana A., junior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Dzharbaeva Aminat D., junior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., Medical Science Doctor, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Centre;

Komlichenko Eduard V., Medical Science Doctor, Deputy Chief for Oncology, Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre;

Protsenko Svetlana A., Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Leading researcher, N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Teletaeva Gulfiya M., Senior Researcher of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Lee Olga A., PhD, Deputy Chief of the Perinatal Clinic of the Institute of Perinatology Almazov National Medical Research Centre;

Osipova Natalia A., Medical Science Doctor, Head of the Department of Pathology of pregnant women, Saint Petersburg, Russia.

Zazerskaya Irina E., Medical Science Doctor, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;

Govorov Igor E., PhD, Senior researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Head of the Scientific Research Laboratory of operative gynecology;

Baksanova Amina Z., assistant researcher of the Scientific Research Laboratory of Oncogynecology World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mashchenko Irina A., The head of the group of the NIG of Radiation Research Methods in Perinatology and Pediatrics, assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vyshedkevich Elena D., assistant researcher of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Urmancheeva Adilia F., Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Professor of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Honored Doctor of Russia, President of the Russian Society of Gynecology and Oncology;

Semiglazova Tatyana Yu., Medical Science Doctor, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Leading Researcher of N. N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Professor of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 577.21:575.113

## РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ SAM-СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОГЕННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ С ОВЕРЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА CD5 ЧЕЛОВЕКА

Истомина П. В.<sup>1</sup>, Кулемзин С. В.<sup>2</sup>, Ямапай М.<sup>1</sup>, Горчаков А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Технологический университет Суранари, Накхонратчасима, Таиланд

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Горчаков Андрей Александрович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: gorchakov@mcb.nsc.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.2022  
и принята к печати 03.07.2022.

### РЕЗЮМЕ

Проведение экспериментов *in vitro* и *in vivo* зачастую требует создания удобного клеточного инструментария, позволяющего надежно контролировать специфичность тестируемых соединений или подходов в отношении белка-мишени. Идеальным решением таких задач является использование клеточных линий, отличающихся по наличию или отсутствию единственного интересующего целевого белка. Клонирование и эффективная доставка кассет, кодирующих такие белки, особенно крупные, как правило, сопряжены с рядом трудностей, равно как и нокаутирование кодирующих их генов. В работе представлен универсальный подход для преодоления данной проблемы с использованием SAM (Synergistic Activation Mediator)-технологии, основанной на элементах системы CRISPR/Cas9, в результате применения которого было получено четыре модельных изогенных клеточных линии человека (U343, HeLa, HT-1080 и HEp-2) с оверэкспрессией белка CD5.

**Ключевые слова:** изогенные клеточные линии, редактирование генома, экспрессия гена, CD5, CRISPR/Cas9, SAM.

Для цитирования: Истомина П.В., Кулемзин С.В., Ямапай М., Горчаков А.А. Редактирование генома с использованием SAM-системы для получения изогенных клеточных линий с оверэкспрессией белка CD5 человека. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):56-62. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-56-62

# SAM-BASED GENOME EDITING TO OBTAIN ISOGENIC CELL LINES OVEREXPRESSING HUMAN CD5 PROTEIN

Istomina P. V.<sup>1</sup>, Kulemzin S. V.<sup>2</sup>, Yamabhai M.<sup>1</sup>, Gorchakov A. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima, Thailand

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

## Corresponding author:

Gorchakov Andrey A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: gorchakov@mcb.nsc.ru

Received 11 June 2022; accepted 03 July 2022.

## ABSTRACT

*In vitro* and *in vivo* experiments often require construction of convenient cell instruments to reliably assess the specificity of the molecules or therapeutic approaches being tested against the protein target of interest. Using model isogenic cell lines that differ only in the expression of the target protein represents an ideal solution to this problem. Cloning and efficient delivery of genetic cassettes encoding such proteins, particularly the large ones, is typically challenging, much as the knock-out of the respective genes. To tackle this issue, we adapted a CRISPR/Cas9-based SAM (Synergistic Activation Mediator) platform, and successfully established four model isogenic cell line pairs (U343, HeLa, HT-1080 и HEP-2) overexpressing human CD5.

**Key words:** CD5, CRISPR/Cas9, Gene expression, Genome editing, Isogenic cell lines, SAM.

*For citation:* Istomina PV, Kulemzin SV, Yamabhai M, Gorchakov AA. SAM-based Genome Editing to Obtain Isogenic Cell Lines Overexpressing Human CD5 Protein. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(4):56-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-56-62

**Список сокращений:** ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, кДНК — комплементарная ДНК, 7-AAD — 7-амино-актиномицин, BiTE — Bispecific T cell engager, CAR — Chimeric Antigen Receptor, CD — кластер дифференцировки, CRISPR — Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, FACS — Fluorescence Activated Cell Sorting, RNA — ribonucleic acid — рибонуклеиновая кислота, SAM — Synergistic Activation Mediator, sgRNA — single guide RNA.

## ВВЕДЕНИЕ

Использование таргетных биологических или клеточных препаратов, таких как антитела, BiTE, CAR T-клетки, низкомолекулярные ингибиторы и т. д., селективно узнающих одну или несколько белковых мишеней, неразрывно связано с необходимостью валидации их специфичности, а именно: узнавания ими целевого белка и полного отсутствия узнавания нецелевых белков или эпитопов.

Традиционно и за неимением лучших вариантов для решения этой проблемы использовались клеточные линии, экспрессирующие и не экспрессирующие интересные белки-мишени. Очевидно, что опухолевые клеточные линии различного происхождения отличаются друг от друга не только морфологически и биохимически, но и генетически, то есть наличие у таких линий целевого белка может являться не единственным фактором, определяющим их чувствительность или устойчивость к тестируемым агентам. В этой связи гораздо более корректным способом доказательства специфичности является использование так называемых изогенных клеточных линий, отличающихся друг от друга экспрессией лишь одного, целевого, белка. Создание пар таких изогенных клеточных линий формально возможно несколькими способами, а именно: при помощи доставки кассет, кодирующих интересующий белок, в клеточную линию без его экспрессии и, наоборот, за счет нокаутирования или снижения экспрессии целевого гена, кодирующего такой белок, в имеющейся клеточной линии.

Существует множество способов, позволяющих клонировать и доставить интересные последовательности в клетки эукариот, однако, за редким исключением, их эффективность резко снижается, а ресурсоемкость, наоборот, растет с увеличением размера генетической кассеты [1, 2]. Несмотря на развитие невирусных способов доставки, основанных на различных транспозазах и рекомбиназах, лишенных многих недостатков вирусных платформ, «узким местом» продолжает оставаться клонирование крупных последовательностей

ДНК и связанная с этим необходимость проверки точности клонирования путем полного секвенирования целевой кассеты. Кроме того, несмотря на существование обширных библиотек и коммерческих источников полноразмерных кДНК для большинства модельных организмов, клонирование и оверэкспрессия некоторых «редких» белков и их изоформ с крайне узким паттерном и низким уровнем экспрессии продолжает оставаться ресурсозатратной проблемой.

Ситуация коренным образом изменилась с приходом поистине революционной технологической платформы CRISPR/Cas9: стало возможно достаточно бюджетно и просто нокаутировать интересные последовательности генома [3, 4]. Более того, опираясь на модульный принцип организации CRISPR/Cas9, был разработан способ направленной активации транскрипции целевых последовательностей генома, названный SAM (Synergistic Activation Mediator, или медиатор синергичной активации), заключающийся в использовании каталитически неактивной формы Cas9, сшитой с транскрипционным активатором VP64, химерного белка MS2-p65-HSF1, обладающего способностью дополнительно усиливать транскрипцию и связываться со stem-loop районом РНК фага MS2, и, наконец, единой направляющей РНК, образованной аптамерами РНК MS2 и 20–21 оснований, комплементарных протоспейсерной последовательности в выбранном припромоторном районе генома [5]. Формирующийся таким образом рибонуклеопротеиновый SAM-комплекс позволяет специфически активировать экспрессию интересующих последовательностей генома. Широкое использование CRISPR/Cas9- и SAM-платформ позволило значительно упростить и удешевить проведение полногеномных скринингов *in vitro* и *in vivo* за счет создания библиотек направляющих РНК с предсказанными уникальными местами гибридизации в геноме с достаточным уровнем доступности хроматина [6].

Ввиду того что в наших лабораториях проводятся работы по созданию и валидации антител, BiTE и CAR T/NK-клеточных продуктов, нацеленных против маркеров перерожденных В- и Т-клеток человека, для оценки специфичности имеющихся в нашем распоряжении агентов было необходимо получить панель изогенных клеточных линий, контрастно отличающихся в плане экспрессии (да/нет) интересующих нас белков. Белок CD5 человека экспрессируется на поверхности нормальных и перерожденных Т-клеток и является привлекательной мишенью для терапии ряда неоплазий Т-клеточного генеза [7]. В этой связи нами была поставлена

задача использовать SAM-платформу для направленной оверэкспрессии CD5 в четырех CD5-негативных клеточных линиях человека (U343, HeLa, HT-1080 и HEp-2) и получения таким образом четырех пар изогенных клеточных линий, отличающихся друг от друга только наличием экспрессии CD5. Подобные линии в дальнейшем будут использоваться для *in vitro* исследований CD5-специфичных CAR T/NK-клеток и антител.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Клеточные линии

В данном исследовании было использовано несколько клеточных линий человека, HEK293T, U343, HeLa, HT-1080, HEp-2. Все клеточные линии культивировали в питательной среде Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM), содержащей 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> и пассировали каждые 3–4 дня.

### Клонирование

Для создания лентивирусной конструкции, кодирующей единую направляющую РНК к гену *CD5*, был взят вектор lenti sgRNA(MS2)\_zeo backbone (#61427, Addgene [6]). Данный лентивирусный вектор содержит кассету с MS2 stem-loop последовательностями под контролем U6-промотора человека. Интересующая спейсерная последовательность (GCCAGGGCTGCCATTCAAACA), соответствующая 5'-регуляторной зоне гена *CD5* человека, была синтезирована ООО «Биоссет» в виде двух комплементарных и частично перекрывающихся олигонуклеотидов (saccCCAGGGCTGCCATTCAAACA и aaacTGTTTGAATGGCAGCCCTGG). Плавная ренатурация подогретой до 95 °C смеси данных олигонуклеотидов приводит к формированию короткого двуцепочечного фрагмента ДНК с одноцепочечными концевыми последовательностями, соответствующими сайтам узнавания рестриктазы *BsmBI*. После лигирования полученного ДНК-фрагмента с очищенной ДНК векторной плазмиды 61427, гидролизованной *BsmBI*, была проведена трансформация компетентных клеток *E. coli* штамма Stbl3, селекция бактерий на среде с ампициллином и наработка рекомбинантной плазмидной ДНК 61427-gRNA\_CD5 с использованием набора GeneJet Plasmid Miniprep Kit (Thermo Fisher Scientific).

### Получение псевдотипированных лентивирусных частиц и трансдукция

Для сборки вирусных частиц была использована клеточная культура HEK293T. Векторные лентивирусные плазмиды (см. ниже) были смешаны с плазмидами psPAX2 (кодирует GAG, POL и REV) и pMD2.G (кодирует оболочечный белок G вируса везикулярного стоматита) в молярном соотношении 4:3:1. Далее их смешивали с 60 мкл 2М CaCl<sub>2</sub> и добавляли воду до объема 500 мкл. Эту смесь по каплям добавили к 500 мкл раствора 2xHBS (150 мМ NaCl, 20 мМ HEPES, pH 7,14), активно перемешивая ее на вортексе, и затем осторожно распределили по поверхности чашки с клетками HEK293T с конфлюентностью 80 %. Через 6 часов среда была заменена на Opti-MEM с добавлением термоинактивированной 2,5% FBS, в которой клетки инкубировали в течение 2 дней. После этого супернатант был профильтрован через фильтр PES 0,45 мкм для удаления клеточных фрагментов. Лентивирусные частицы были сконцентрированы при помощи центрифугирования в настольной центрифуге при 20000 g в течение 90 минут при +4° C. Для трансдукции клеточных линий был использован метод спинокуляции. Для этого 1 × 10<sup>4</sup> клеток были собраны в лунки 96-луночного планшета с конечной концентрацией полибрена 8 мкг/мл (Sigma Aldrich), после чего к ним добавляли концентрированные суспензии псевдотипированных лентивирусных частиц в различных объемах: 0, 5 и 10 мкл. Полученную смесь клеток и лентивирусных частиц центрифугировали при 500 g в течение 40 минут при 32 °C, после чего клетки инкубировали при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub>. Через 3 дня питательную среду меняли на среду с антибиотиками для удаления нетрансдуцированных клеток.

Вначале проводили ко-трансдукцию клеток псевдотипированными лентивирусными частицами, кодирующими химерный белок-помощник активации MS2-P65-HSF1 (плазмидный клон #89308, Addgene) и химерный белок dCas9(D10A, N863A)-VP64 (плазмидный клон #61425, Addgene). После трансдукции клетки инкубировали в питательной среде с добавлением антибиотиков бластицидин (10 мкг/мл) и гигромицин (200 мкг/мл), чтобы обеспечить селекцию только тех трансдуцированных клеток, которые несли интеграцию обеих конструкций. Через неделю клетки были трансдуцированы псевдотипированными лентивирусными частицами, кодирующими направляющую РНК для активации экспрессии CD5, и проведена селекция трансдуктантов на среде с добавлением антибиотика зеоцин (300 мкг/мл).

Вначале проводили ко-трансдукцию клеток псевдотипированными лентивирусными частицами, кодирующими химерный белок-помощник активации MS2-P65-HSF1 (плазмидный клон #89308, Addgene) и химерный белок dCas9(D10A, N863A)-VP64 (плазмидный клон #61425, Addgene). После трансдукции клетки инкубировали в питательной среде с добавлением антибиотиков бластицидин (10 мкг/мл) и гигромицин (200 мкг/мл), чтобы обеспечить селекцию только тех трансдуцированных клеток, которые несли интеграцию обеих конструкций. Через неделю клетки были трансдуцированы псевдотипированными лентивирусными частицами, кодирующими направляющую РНК для активации экспрессии CD5, и проведена селекция трансдуктантов на среде с добавлением антибиотика зеоцин (300 мкг/мл).

### FACS анализ

Для анализа использовали 2 × 10<sup>5</sup> клеток. Клетки промывали 1xPBS, содержащим 1,5 % FBS, центрифугируя при 400×g в течение 5 минут,



и инкубировали с флуоресцентными конъюгатами PE-anti-CD5 (0,2 мкг на реакцию) (#12-0059-42, eBioscience), в течение 1 часа на льду в темноте. Для исключения мертвых клеток использовали 7-амино-актиномицин D (7-AAD). В качестве отрицательного контроля использовали изогенные, немодифицированные клетки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для получения целевой конструкции была выбрана последовательность, соответствующая протоспейсеру в 5'-регуляторной области гена *CD5* человека, и клонирована в лентивирусный вектор *lenti\_sgRNA(MS2)\_zeo\_backbone*. Корректность сборки полученной конструкции 61427-gRNA\_CD5 была проверена с помощью секвенирования по Сэнгеру.

В качестве клеточных моделей для тестирования SAM-подхода были выбраны 4 клеточные линии человека HT-1080 (фибросаркома), U343 (глиобластома), HeLa и HEP-2 (карцинома шейки матки), поскольку данные клеточные линии легки в культивировании, позволяют проводить относительно эффективную лентивирусную трансдукцию и негативны по большинству поверхностных маркеров В- и Т-клеток, в частности по CD5.

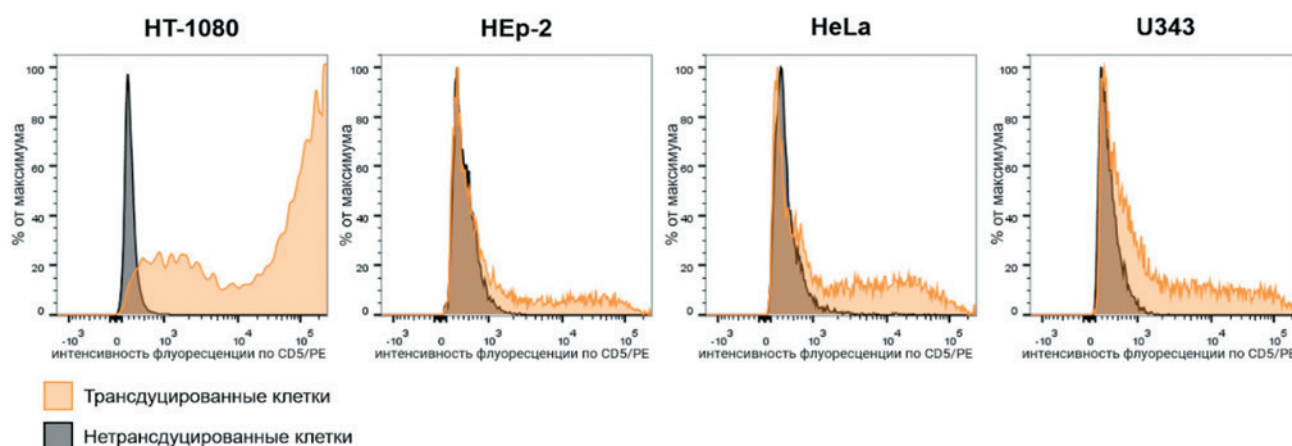
Создание клеточных линий проводили в два этапа. На первом этапе указанные клеточные линии были ко-трансдуцированы псевдотипированными лентивирусными частицами, кодирующими базовые элементы SAM-системы — химерные белки dCas9-VP64 и MS2-P65-HSF1. После отбора и экспансии стабильно трансдуцированных клеток поликлональная популяция была трансдуцирована псевдотипированными лентивирусными

частицами, полученными на основе конструкции 61427-gRNA\_CD5. FACS-анализ поликлональных популяций на третий день после трансдукции подтвердил появление белка CD5 на клеточной поверхности (рис. 1) у 20–30 % клеток (HEP-2, HeLa, U343) и 85 % (HT-1080), что соответствует ожидаемому уровню трансдукции при использованном титре лентивирусных частиц.

Моноклонирование CD5-положительных клеточных линий с различным уровнем поверхностной экспрессии CD5 и проверка стабильности экспрессии целевого белка проводятся в настоящее время.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения клеточных линий с оверэкспрессией интересующих белков и их сочетаний чаще всего используют различные варианты трансфекции и трансдукции кассет, несущих соответствующие кДНК. Сложность получения таких линий значительно увеличивается при необходимости доставки протяженных последовательностей ДНК, кодирующих крупные белки. В настоящей работе был апробирован подход, в котором вместо традиционного клонирования и доставки кДНК реализована доставка компонентов SAM-системы, позволяющая активировать экспрессию целевого белка, CD5, в четырех клеточных линиях. Данный подход обладает тем неоспоримым преимуществом, что после того, как в интересующие клеточные линии доставлены базовые компоненты SAM-системы, создание искомым вариантов клеток с оверэкспрессией одного или нескольких белков становится тривиальной задачей. Так, создание конструкции для экспрессии целевого белка сводится к дизайну двух коротких комплемен-



**Рис. 1. FACS-анализ связывания антител к CD5 с клеточными линиями после трансдукции (оранжевый) и нетрансдуцированными клеточными линиями (серый)**

тарных олигонуклеотидов и несложному клонированию образуемого ими дуплекса в лентивирусный вектор, в то время как клонирование кДНК критически зависит от доступности материала, в котором такой ген активен, размера самой кДНК, отсутствия в ней сайтов рестрикции, имеющихся в полилинкере векторной плазмиды, точности используемых ревертаз и ДНК-полимераз и т. д.

У SAM-системы есть несколько недостатков. Во-первых, в ряде случаев она не может обеспечить экспрессию лишь одной, конкретной изоформы белка. Соответственно, ее использование в отношении генов, в составе которых присутствуют альтернативные экзоны, приводящие к формированию множественных изоформ белка, может быть неоправданным. Во-вторых, данная система базируется на использовании трех трансгенов, соответственно, случайная эпигенетическая инактивация любого из них может привести к потере экспрессии целевого белка. По всей видимости, данное ограничение вполне преодолимо за счет проведения селекции клеток на средах с соответствующими антибиотиками и работы со стабильными моноклонами, а не с поликлональными популяциями. В то же время первый из указанных недостатков может быть и достоинством примененного нами подхода. Известны случаи, когда поверхностный опухоль-ассоциированный белок представлен множественными изоформами [8], и вклад отдельных изоформ в патологический процесс не ясен [9]. Для таких мишеней SAM-система будет приводить к синтезу паттерна изоформ, имитируя естественную экспрессию гена. Строго говоря, полученные нами модельные клеточные линии с сверхэкспрессией белка CD5 отличаются от родительских немодифицированных клеток наличием не только CD5: со встроенных трансгенов конститутивно нарабатываются элементы SAM-платформы — химерные белки-активаторы и белки, обеспечивающие устойчивость к антибиотикам. По умолчанию считается, что они нейтральны по отношению к исследуемым процессам и белкам, однако в некоторых ситуациях этот момент также может потребовать валидации.

Наконец, крайне перспективным в этой связи выглядит развитие инструментов не геномного, а эпигеномного редактирования генома, таких как CRISPRon [10] и dCas9<sup>p300</sup> [11, 12], при использовании которых становится возможна временная доставка компонент системы, эпигенетическая модификация локуса с запуском экспрессии интересующего гена и стабильное поддержание активного состояния хроматина в ряду клеточных делений, даже после потери компонент эпигенетического редактора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами был успешно опробован SAM-подход, позволяющий быстро, просто и эффективно создавать клеточные линии с сверхэкспрессией искомым белков, составляющие изогенные пары с немодифицированными родительскими клеточными линиями. Полученные клеточные линии, у которых с помощью SAM-платформы была активирована экспрессия белка CD5, после проведения моноклонирования могут быть использованы для оценки специфичности и цитотоксичности CD5-направленных молекулярных и клеточных инструментов.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kumar M, Keller B, Makalou N, Sutton R. Systematic Determination of the Packaging Limit of Lentiviral Vectors. *Human Gene Therapy*. 2001; 12: 1893–1905.
2. Pezzoli D, Giupponi E, Mantovani D, Candiani G. Size matters for in vitro gene delivery: Investigating the relationships among complexation protocol, transfection medium, size and sedimentation. *Scientific Reports*. 2017; 7: 44134.
3. Cong L, Ran F, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu P, Wu X, Jiang W, Marraffini L, Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science (New York, N.Y.)*. 2013; 339(6121): 819–823.
4. Dominguez A, Lim W, Qi L. Beyond editing: Repurposing CRISPR-Cas9 for precision genome regulation and interrogation. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2015; 17(1): 5–15.
4. Konermann S, Brigham M, Trevino A, Joung J, Abudayyeh O, Bárcena C, Hsu P, Habib N, Gootenberg J, Nishimasu H, Nureki O, Zhang F. Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nature*. 2014; 517(7536): 583–588.
6. Joung J, Konermann S, Gootenberg J, Abudayyeh O, Platt R, Brigham M, Sanjana N,

Zhang F. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout and transcriptional activation screening. *Nature Protocols*. 2017; 12: 828–863.

7. Scherer L, Brenner M, Mamonkin M. Chimeric Antigen Receptors for T-Cell Malignancies. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 126.

8. Moiseeva E, Leyland M, Bradding P. CADM1 is expressed as multiple alternatively spliced functional and dysfunctional isoforms in human mast cells. *Molecular Immunology*. 2012; 53: 345–354.

9. Bernard A, Boidot R, Végan F. Alternative Splicing in Cancer and Immune Cells. *Cancers*. 2022; 14(7): 1726.

10. Nuñez J, Chen J, Pommier G, Cogan J, Replogle J, Adriaens C, Ramadoss G, Shi Q, Hung K, Samelson A, Pogson A, Kim J, Chung A, Leonetti M, Chang H, Kampmann M, Bernstein B, Hovestadt V, Gilbert L, Weissman J. Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. *Cell*. 2021; 184(9): 2503–2519.

11. Hilton I, D'Ippolito A, Vockley C, Thakore P, Crawford G, Reddy T, Gersbach C. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nature Biotechnology*. 2015; 33(5): 510–517.

12. Klann T, Black J, Chellappan M, Safi A, Song L, Hilton I, Crawford G, Reddy T, Gersbach C. CRISPR-Cas9 epigenome editing enables high-throughput screening for functional regulatory elements in the human genome. *Nature Biotechnology*. 2017; 35(6): 561–568.

#### Информация об авторах:

Истомина Полина Вадимовна, аспирант в лаборатории молекулярной биотехнологии (MY Lab) Технологического университета Суранари (Накхонратчасима, Таиланд);

Кулемзин Сергей Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ геномного редактирования НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ямапай Монтароп, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории молекулярной биотехнологии (MY Lab) Технологического университета Суранари (Накхонратчасима, Таиланд);

Горчаков Андрей Александрович, к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ геномного редактирования НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Istomina Polina V., Ph.D. student of the “Molecular Biotechnology Laboratory” (MY Lab) at Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima, Thailand;

Kulemzin Sergey V., Ph.D, senior researcher of the Research Laboratory of Genomic Editing, the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Yamabhai Montarop, Prof.Dr., PI of the “Molecular Biotechnology Laboratory” (MY Lab) at Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima, Thailand;

Gorchakov Andrey A., Ph.D, senior researcher of the Research Laboratory of Genomic Editing, the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.155.392.8:616-006.6

## ТРОЙНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ — НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ FLT3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Прокопьев И. Е., Шатилова А. А., Будаева И. Г., Решетова А. И.,  
Бадаев Р. Ш., Моторин Д. В., Ковальчук К. А., Ершова А. Е.,  
Точеная Е. Н., Иванов В. В., Богданов К. В., Миролубова Ю. В.,  
Толстомятова Е. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Шатилова Алексина Алексеевна,  
НЦМУ «Центр персонализированной  
медицины» ФГБУ «НМИЦ им.  
В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: alexina-96@list.ru

Статья поступила в редакцию 15.06.2022  
и принята к печати 04.07.2022.

### РЕЗЮМЕ

Мутация в гене FLT3 по типу внутренней tandemной дупликации является одной из наиболее распространенных при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и ассоциирована с высокой частотой рецидивов и снижением показателей общей выживаемости. Большой прорыв в лечении FLT3-позитивного ОМЛ достигнут за счет использования специфических ингибиторов тирозинкиназы FLT3, как в монорежиме, так и в сочетании со стандартной химиотерапией. Стремление улучшить исходы пациентов с ОМЛ, в том числе при рецидиве заболевания и рефрактерном течении, привело к попыткам использования нестандартных терапевтических комбинаций. Усиление противолейкемической активности ингибитора FLT3 второго поколения гилтеритиниба может быть достигнуто за счет синергизма с гипометилирующим агентом 5-азациитидином и селективным ингибитором Bcl-2 венетоклаксом. Таким образом, таргетная «триплет-терапия» является многообещающей опцией в лечении пациентов с FLT3-мутированным ОМЛ. Данная работа посвящена анализу эффективности «триплет-терапии» на примере 4-х пациентов с рецидивным/рефрактерным течением ОМЛ с мутацией FLT3. Использование данной комбинации позволило быстро достичь ответа с возможностью выполнения на следующем этапе терапии аллогенной трансплантации костного мозга.

**Ключевые слова:** венетоклакс, гилтеритиниб, острый миелоидный лейкоз, FLT3.

*Для цитирования:* Прокопьев И.Е., Шатилова А.А., Будаева И.Г., Решетова А.И., Бадаев Р.Ш., Моторин Д.В., Ковальчук К.А., Ершова А.Е., Точеная Е.Н., Иванов В.В., Богданов К.В., Миролюбова Ю.В., Толстомятова Е.В., Никулина Т.С., Алексеева Ю.А., Гиршова Л.Л. Тройная таргетная терапия — новая перспектива для лечения острого миелоидного лейкоза с мутацией FLT3. Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(4):63-86. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-63-86

## TRIPLE TARGETED THERAPY IS A NEW PERSPECTIVE TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH FLT3-MUTATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. THE LITERATURE REVIEW AND SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

**Prokopyev I. E., Shatilova A. A., Budaeva I. G., Reshetova A. I., Badaev R. Sh., Motorin D. V., Kovalchuk K. A., Ershova A. E., Tochenaya E. N., Ivanov V. V., Bogdanov K. V., Mirolyubova Yu. V., Tolstopyatova E. V., Nikulina T. S., Alekseeva Yu. A., Girshova L. L.**

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Shatilova Aleksina A.,  
Almazov National Medical Research  
Centre, World-Class Research Centre for  
Personalized Medicine,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: alexina-96@list.ru

Received 15 June 2022; accepted 04 July 2022.

### ABSTRACT

Internal tandem duplication is the most common form of mutation in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) in different haematological malignancies, highlighting in acute myeloid leukaemia (AML) and is associated with increased risk of relapse and reduced overall survival. A major breakthrough in the treatment of FLT3-mutated AML has been achieved through the use of highly selective FLT3 tyrosine kinase inhibitors, both in monotherapy and in combination with standard intensive cytotoxic chemotherapy. The desire to improve the outcomes of patients with AML, including those with relapse and refractory disease, has led to attempts to use



non-standard therapeutic options. Enhancement of the antileukemic effects of the second-generation FLT3 inhibitor Gilteritinib may be achieved through synergy with the hypomethylating agent 5-azacytidine and the selective Bcl-2 inhibitor Venetoclax. Thus, targeted triple therapy is a promising option in the treatment of patients with FLT3-mutated AML. This study sought to evaluate the effectiveness of “triple therapy” regimen in 4 patients with relapsed/refractory FLT3 mutated AML. We found that the use of this combination showed rapid response with good safety and frequently allowed subsequent transplant and achieve durable clinical benefit.

**Key words:** acute myeloid leukemia, FLT3, gilteritinib, venetoclax.

*For citation: Prokopyev IE, Shatilova AA, Budaeva IG, Reshetova AI, Badaev RSh, Motorin DV, Kovalchuk KA, Ershova AE, Tochenaya EN, Ivanov VV, Bogdanov KV, Mirolyubova YuV, Tolstopyatova EV, Nikulina TS, Alekseeva YuA, Girshova LL. Triple targeted therapy is a new perspective treatment strategy for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia. the literature review and single-centre experience. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):63-86. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-63-86*

**Список сокращений:** АИТ — аутоиммунный тиреоидит, АЧН — абсолютное число нейтрофилов, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИФТ — иммунофенотипирование, МДС — миелодиспластический синдром, МОБ — минимальная остаточная болезнь, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБП — органы брюшной полости, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ПХТ — полихимиотерапия, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ТКМ — трансплантация костного мозга, ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз, DLI (donor lymphocyte infusion) — инфузия донорских лимфоцитов, ELN (European Leukemia.Net) — Европейская организация по изучению лейкозов, FLT3-FMS — подобная тирозинкиназа 3, HLA-Human Leukocyte Antigens — главный комплекс гистосовместимости, ITD (internal tandem duplication) — внутренняя tandemная дупликация, PLT-platelets — уровень тромбоцитов, TKD (tyrosine kinase domain) — тирозинкиназный домен.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой злокачественное новообразование предшественников стволовых клеток миелоидной линии с частотой встречаемости 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста этого заболева-

ния составляет 65 лет. При численности населения 140 млн жителей в России расчетный показатель заболеваемости (по данным европейских и американских исследователей) должен составлять около 5 тыс. заболевших в год [1].

Как и при других злокачественных новообразованиях, основным патогенетическим фактором развития ОМЛ являются генетические aberrации, которые приводят к неопластическим изменениям и клональной пролиферации миелоидных клеток с остановкой дифференцировки на уровне бластов.

В 2017 году Европейская организация по изучению лейкозов (ELN) обновила и пересмотрела стратификацию генетического риска на основе развивающегося понимания генетики ОМЛ. Использование генетической стратификации по группам риска позволяет прогнозировать вероятность достижения ремиссии и длительность ответа на стандартную и интенсивную химиотерапию [2, 3, 4].

Среди всех генетических aberrаций при ОМЛ мутация в гене *flt3*, расположенном на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2), кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3), является одной из наиболее часто встречающихся генетических аномалий, особенно у людей с нормальным цитогенетическим профилем, при котором частота мутаций может достигать 30 % [5].

FMS-подобная тирозинкиназа является представителем семейства рецепторных тирозинкиназ III класса, которые в нормальном костном мозге экспрессируются на CD34+ гемопоэтических стволовых клетках и незрелых гемопоэтических клетках-предшественниках, включая В-лимфоидные, миелоидные предшественники, моноциты, но прак-

тически отсутствует на эритроидных предшественниках. При связывании с лигандом FLT3 индуцирует активацию внутриклеточных сигнальных путей, таких как PI3K/АКТ или ERK/MAPK. Сигнальный путь FLT3 играет важную роль в процессах нормального гемопоэза и роста клеток посредством регулирования процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза, выживания ранних предшественников гемопоэтических клеток, а также транскрипции белков, необходимых для нормального гемопоэза и роста [6].

В структуре FLT3-рецептора выделяют 5 функциональных доменов: иммуноглобулиноподобный внеклеточный, трансмембранный, подмембранный домен (JMD), тирозинкиназный (TKD) и небольшой С-концевой домен (рис. 1) [7]. Накао с соавторами в 1996 году обнаружили, что 17 % из 30 проанализированных ими пациентов с ОМЛ имели изменение последовательности JM части белка, называемое внутренней тандемной дупликацией (ITD) [8]. Данная мутация характеризуется дупликацией различной длины кодирующей последовательности для домена JM, что приводит к конститутивной активации активности киназы FLT3. Последующие исследования подтвердили наличие такого изменения в 20–25 % случаев ОМЛ. Эти результаты побудили

к более обширному молекулярному анализу изменений FLT3, который показал, что дополнительно от 5 % до 10 % пациентов с ОМЛ несут точечные мутации (D835Y), вызывающие конформационные изменения в домене каталитической киназы, приводящие к конститутивной активности рецептора в отсутствие связывания лиганда.

Мутация FLT3-ITD включена в генетическую стратификацию риска и ассоциируется с высокой пролиферативной активностью заболевания, более короткой продолжительностью ремиссий и повышенной частотой рецидивов, в то время как прогностическая роль мутаций в тирозинкиназном домене до конца не определена. Оба типа мутаций не оказывают достоверного влияния на частоту достижения ремиссий [9, 10, 11].

Попытки улучшения результатов терапии FLT3-позитивного ОМЛ до настоящего времени были связаны с использованием более высоких доз антрациклинов [12] и выполнением аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) в первой ремиссии заболевания. Однако частота случаев развития рецидивов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в группе пациентов с мутацией FLT3-ITD остается выше, чем у пациентов без мутации (30 % по сравнению

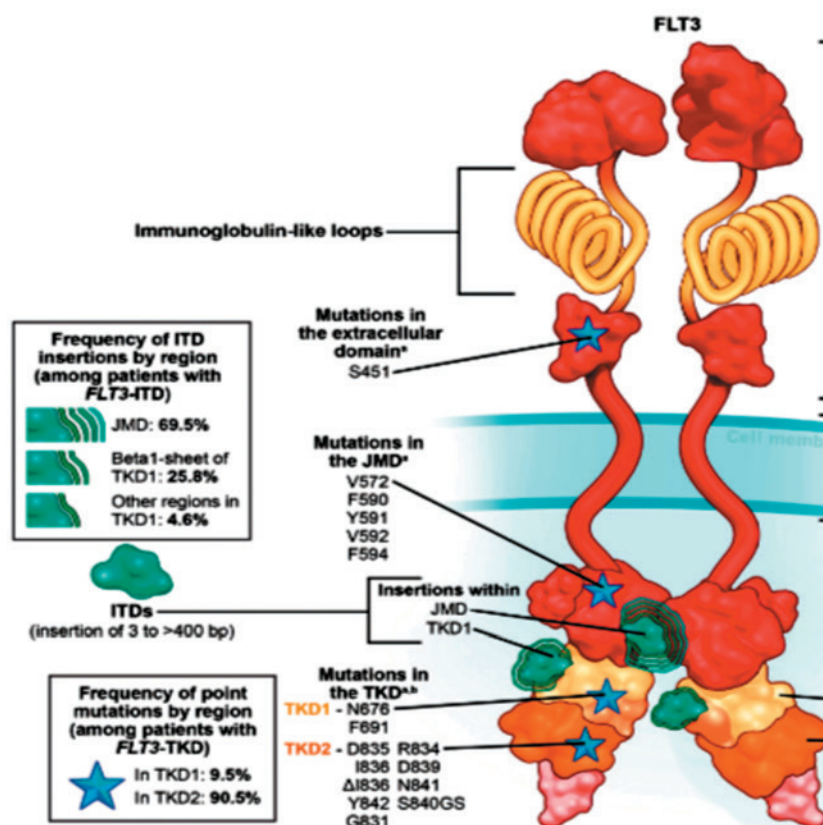


Рис. 1. Строение FLT3-рецептора и локализация известных мутаций [7]

с 16 % через 2 года у пациентов без мутационного статуса FLT3) [13].

Учитывая распространенность и неблагоприятный прогноз ОМЛ с мутациями FLT3, таргетное влияние на передачу сигналов FLT3 с помощью низкомолекулярных ингибиторов является многообещающей терапевтической стратегией. Ингибиторы FLT3 первого поколения, такие как сорафениб, мидостаурин, лестауртиниб, сунитиниб и тандутиниб, представляют собой мультикиназные ингибиторы с более низким сродством к связыванию FLT3 и нацеленные также и на другие киназы, включая PKC, SYK, FLK-1, AKT, PKA, KIT, FGR, SRC, PDGFR $\alpha/\beta$  и VEGFR 1/2 (мидостаурин) и RAF, VEGFR 1/2/3, PDGFR $\beta$ , KIT и RET (сорафениб), что может приводить к увеличению их профиля токсичности. Напротив, ингибиторы FLT3 второго поколения более эффективны, специфичны для FLT3 и, следовательно, имеют меньше нецелевых эффектов в клинически значимых дозах [14]. Ингибиторы FLT3 второго поколения включают гилтеритиниб, квизартиниб и креноланиб [15].

Гилтеритиниб является селективным и мощным ингибитором типа I как FLT3-ITD, так и TKD, который также обладает активностью в отношении AXL, ALT и ALK [16].

В фазе I/II исследования CHRYSALIS гилтеритиниб продемонстрировал многообещающие результаты в качестве монотерапии при рецидивном/рефрактерном ОМЛ с мутацией FLT3 с общей частотой ответа 40 % и медианой общей выживаемости 25 недель [17].

Следующим этапом, в III фазе рандомизированного исследования ADMIRAL было проведено сравнение эффективности монотерапии гилтеритинибом с химиотерапевтическими режимами «спасения» при рецидивном/рефрактерном ОМЛ с мутацией FLT3. По результатам исследования гилтеритиниб продемонстрировал значительно более высокую частоту полного ответа (34 % против 15 %), увеличение общей выживаемости (9,3 против 5,6 месяца) и выполнение 25 % пациентов аллогенной ТКМ [18].

Актуальной проблемой использования гилтеритиниба в монорежиме в терапии пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 остаются длительные сроки достижения ответа (медиана до достижения ответа составила 3 месяца в группе с гилтеритинибом), развитие ранней резистентности к гилтеритинибу, а также низкая общая выживаемость. Это требует улучшения результатов терапии без выраженной дополнительной миелотоксичности.

Согласно III фазе рандомизированного исследования LANCEWIG имеются данные, которые свидетельствуют о противоопухолевом синергизме

и индуцировании апоптоза и дифференцировки бластных клеток при комбинированном применении гилтеритиниба и гипометилирующего агента 5-азациитидина в качестве терапии пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD [19].

Венетоклак является селективным ингибитором Bcl-2 и получил одобрение FDA в ноябре 2018 года и Минздрава РФ в апреле 2019 года для использования в качестве первой линии при впервые выявленном ОМЛ у взрослых старше 75 лет или с сопутствующими заболеваниями, препятствующими использованию интенсивной индукционной химиотерапии в сочетании с низкими дозами цитабина или гипометилирующими агентами азациитидином или децитабином [20]. X. Niu с соавторами в своей работе показали, что венетоклак уменьшает ассоциацию Bcl-2 с проапоптотическим белком Bim, однако после высвобождения происходит компенсаторное увеличение связывания Bim/Mcl-1, особенно в устойчивых к венетоклаксу клеточных линиях, предотвращая апоптоз [21]. Ингибирование Mcl-1 способно остановить эту ассоциацию и отменить резистентность к венетоклаксу за счет снижения Bim/Mcl-1, высвобождая Bim [22]. Ингибирование FLT3 посредством понижающей регуляции путей MAPK/ERK, JAK/STAT и PI3K/AKT может привести к снижению экспрессии Mcl-1. Таким образом, комбинация ингибиторов BCL2 и FLT3 оказывает влияние на три антиапоптотических белка (BCL-2, BCL-XL и MCL-1). На основании предположения о синергетической противолейкемической активности против ОМЛ с мутацией FLT3 были инициированы исследования сочетания ингибирования FLT3 с помощью гилтеритиниба или мидостаурина с селективным ингибированием Bcl-2 с помощью венетоклакса.

Также, согласно актуальным ретроспективным данным, сочетание гилтеритиниба с ингибитором антиапоптотического белка Bcl-2 венетоклаксом синергически усиливает противолейкемическую активность ингибитора FLT3: гилтеритиниб косвенно модулирует экспрессию BCL-XL и MCL-1, в то время как венетоклак сильно ингибирует BCL-2, что приводит к одновременному нацеливанию на все три антиапоптотических белка [23, 24, 25].

Таким образом, существует интерес к потенциальной терапевтической роли ингибитора FLT3 — гилтеритиниба в комбинации с гипометилирующим агентом 5-азациитидином и с включением антиапоптотического белка Bcl-2 венетоклакса. В настоящее время эта так называемая триплет-терапия активно рассматривается и исследуется в I/II фазе рандомизированного исследования Онкологического центра им. М. Д. Андерсона [26].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июля 2021 года по май 2022 года в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России проходили лечение 4 пациента с рефрактерным/рецидивным течением ОМЛ с мутацией FLT3. Во всех случаях диагноз был верифицирован согласно критериям ВОЗ 2016. Анализ мутаций *TKD* и *ITD* гена *FLT3* выполняли методом прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием секвенатора ABI PRISM 310 Genetic Analyzer. Ни один из пациентов ранее не подвергался трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Рефрактерное течение определялось как отсутствие ремиссии после 1–2 курсов терапии, включая сохранение экстрамедуллярного поражения. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Оценка ответа проводилась согласно критериям ELN-2017. Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) оценивался с использованием метода проточной цитофлуориметрии.

В первом цикле все пациенты получали азациитидин 75 мг/м<sup>2</sup> подкожно в дни 1–7, венетоклакс со стандартной поэтапной эскалацией дозы 100 >> 200 >> 400 мг/сут в дни 1–14, гилтеритиниб в дни 1–14. Доза гилтеритиниба варьировалась от 80 мг до 120 мг в сутки. Промежуточная оценка редукции бластоза с целью оценки эффективности лечения, а также чтобы смягчить длительный период миелосупрессии на фоне триплет-терапии, во избежание over-treatment проводилась на 14-й день индукционного курса терапии. При достижении уровня бластов < 5 % прием венетоклакса и гилтеритиниба продолжался до 21 дня включительно. Для циклов

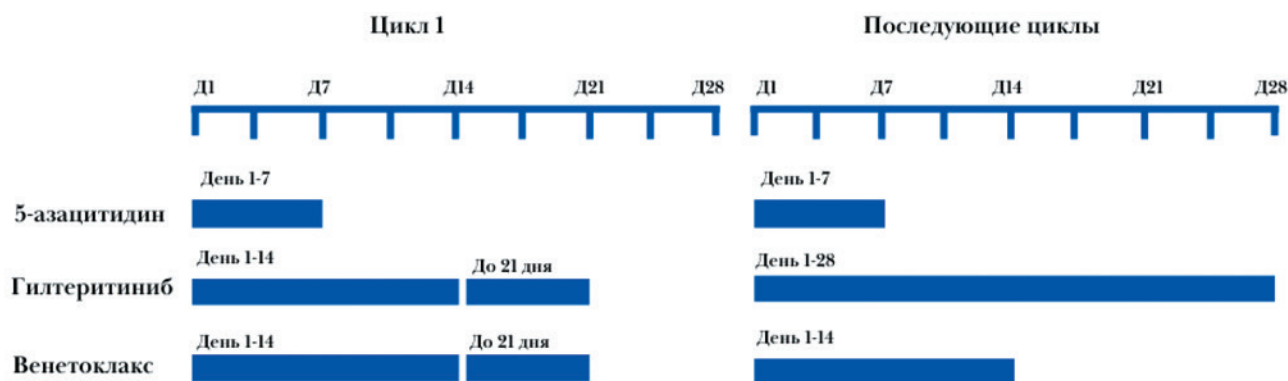
2 и далее азациитидин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> вводился подкожно в течение первых 7 дней, прием венетоклакса продолжался в дни 1–14, гилтеритиниба — непрерывно. Схема терапии представлена на рисунке 2. При развитии тяжелых нежелательных реакций (3–4 степень токсичности согласно СТСАЕ 5.0, а также актуальным руководящим правилам по использованию препарата) прием гилтеритиниба приостанавливался. Так как венетоклакс преимущественно метаболизируется цитохромом P3A4, при сочетанном применении в качестве сопроводительной терапии других индукторов CYP3A4 доза венетоклакса снижалась до 100 мг/сут в связи с взаимодействием между препаратами на уровне метаболизма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Описание клинических случаев исследуемой группы пациентов с анализом особенностей течения основного заболевания и ведущих осложнений, возникших в ходе терапии*

### Клинический случай № 1

Пациентка П., 36 лет, которой в дебюте в апреле 2020 года по месту жительства был верифицирован диагноз «В-клеточный острый лимфобластный лейкоз» на основании выявления 76,4 % бластов в костном мозге и экспрессии миелоидных и лимфоидных маркеров при проточной цитофлуориметрии. Адекватного иммунофенотипического, молекулярно-генетического и цитогенетического исследований в дебюте заболевания не проводилось. Первая ремиссия была достигнута после второго индукционного курса по протоколу ALL-2016 и сохранялась на фоне 5 консолидирующих и 2 поддерживающих



**Рис. 2. Схема терапии и сроки этапного и контрольного стадирования триплет-терапии**



Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов

|                                                                 | № 1                                                                                                                                              | № 2                                                                                                                                                                                              | № 3                                                                                                                                                                                                                    | № 4                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Возраст</b>                                                  | 36 лет                                                                                                                                           | 42 года                                                                                                                                                                                          | 58 лет                                                                                                                                                                                                                 | 59 лет                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Пол</b>                                                      | ж                                                                                                                                                | м                                                                                                                                                                                                | м                                                                                                                                                                                                                      | ж                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Течение ОМЛ</b>                                              | Рецидив после неадекватной предлеченности (терапия по протоколу ALL-2016)                                                                        | Рефрактерность к курсу ПХТ в режиме «7+3»                                                                                                                                                        | Рефрактерность к курсу ПХТ в режиме «7+3+мидостаурин»                                                                                                                                                                  | Сохранение экстрамедуллярного поражения после курсов «7+3» и «Венетоклакс + 5-азациитидин + мидостаурин»                                                                                                 |
| <b>Экстрамедуллярное поражение</b>                              | нет                                                                                                                                              | нет                                                                                                                                                                                              | нет                                                                                                                                                                                                                    | Экстрамедуллярное поражение правой почки                                                                                                                                                                 |
| <b>Уровень бластоза перед началом специфической терапии (%)</b> | 29,6                                                                                                                                             | 48                                                                                                                                                                                               | 22,8                                                                                                                                                                                                                   | 1,0                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Иммунофенотип</b>                                            | CD34+<br>CD38+CD117+<br>CD13bright+<br>CD33+<br>CD11c+/- CD15-<br>CD19interm+<br>CD79a- CD20-<br>CD10-CD22-<br>cytCD3-<br>HLADR+CD123+<br>MPO+/- | CD34+<br>CD38+CD117+<br>CD13+/- CD33+<br>CD11c+ CD15+<br>CD123+ CD64+<br>HLADR+ MPO+                                                                                                             | CD34+ CD38+<br>CD117+ CD13+ CD33+<br>CD11c+/- CD15- CD4-<br>CD64+/- CD14+/-<br>CD7+/- CD19+/-<br>HLADR+ MPO+                                                                                                           | CD34+CD38+CD117+<br>CD13+ CD33+ CD123+<br>CD15-CD7-CD19-<br>HLADR+ MPO-                                                                                                                                  |
| <b>Данные цитогенетического исследования</b>                    | 46,XY [20]                                                                                                                                       | 46,XY [20]                                                                                                                                                                                       | mos46,XY,der(7) t(7;?) (q11.2;?)[18]/ 46,XY[4]. FISH:7q- (7q22; 7q36)                                                                                                                                                  | 46,XY [20]                                                                                                                                                                                               |
| <b>Вариант ОМЛ (WHO-2016)</b>                                   | Первичный, NOS                                                                                                                                   | С изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего ХММЛ-2                                                                                                             | С изменениями, связанными с миелодисплазией                                                                                                                                                                            | С изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего МДС                                                                                                                        |
| <b>Сопутствующая патология</b>                                  | Киста шишковидной железы. Многокамерная жидкостная киста правого яичника                                                                         | Хронический эрозивный гастрит, вне обострения. Эрозивный эзофагит вне обострения. Варикозная болезнь вен малого таза. Состояние после флебэктомии от 2001 года. Передний сухой (эрозивный) ринит | ИБС: атеросклероз коронарных артерий. Состояние после коронарной ангиопластики и одноэтапного стентирования коронарных артерий в 2019 году. Гипертоническая болезнь III стадии, лабильное течение. Гиперхолестеринемия | Гипертоническая болезнь II стадии. Эссенциальная артериальная гипертензия II стадии, риск ССОЗ. АИТ, эутиреоз. Идиопатический несахарный диабет. Хронический гастрит, вне обострения. Узловатая эритема. |

АИТ — аутоиммунный тиреоидит, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МДС — миелодиспластический синдром, ПХТ — полихимиотерапия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз



курсов с развитием раннего рецидива заболевания от 09.06.2021 г.

По результатам проведенного обследования в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России критерияльно верифицирован диагноз «Острый миелобластный лейкоз, NOS (WHO2016), FLT3-ITD+, высокая группа риска (ELN-2017)». По жизненным показаниям с 02.07.2021 г. начат индукционный курс ПХТ в режиме FLA-Ida-GO. По результатам контрольной миелограммы ремиссия не достигнута.

В июле 2021 года проведен второй курс индукционной ПХТ в режиме: венетоклак + 5-азациитидин + гилтеритиниб. В миелограмме на 14 день: бласты 0,2 %. По данным контрольного обследования на 28 день курса: уровень бластов в костном мозге — 2,4 %, выявлена мутация FLT3-ITD, минимальная остаточная болезнь методом проточной цитофлуориметрии составила 0,41 %. Определены показания к проведению алло-ТГСК. Учитывая недостижение полной ремиссии, доза гилтеритиниба была увеличена до 200 мг/сут в качестве bridge-терапии до этапа начала кондиционирования.

Выполнена полностью HLA-совместимая родственная аллоТГСК с режимом кондиционирования Flu/Bu8, профилактикой РТПХ «PtCy+CsA+MMF» и достижением МОБ-негативной ремиссии со смешанным химеризмом (97 %) к месяцу +1. Однако на Д+75 после алло-ТГСК констатирован рецидив ОМЛ. В качестве противорецидивной терапии выбрана комбинация 5-азациитидина и гилтеритиниба. В рамках промежуточной оценки ответа на Д15 в миелограмме: бласты — 8,6 % (ранее 10,8 %). На Д20: бласты — 3,4 %. По данным ИФТ: популяция клеток с aberrантным фенотипом, соответствующим ОМЛ, составляет 2,24 %. Таким образом, достигнута МОБ-позитивная полная ремиссия продолжительностью 1 месяц.

Следующим этапом в качестве противорецидивной терапии было проведено два курса в режиме «венетоклак + 5-азациитидин + гилтеритиниб» с инфузией донорских лимфоцитов (DLI) после первого курса. На 28 день второго курса уровень бластов в костном мозге составил 1,6 %. Во время лечения не было серьезных побочных эффектов, наблюдалась гематологическая токсичность. Однако отмечалось прогрессирующее снижение донорского химеризма на фоне исходно имеющейся гипофункции трансплантата до 45 %, без эффекта от терапии донорскими лимфоцитами.

Учитывая гипофункцию донорского трансплантата (трехростковая цитопения), сохранение МОБ-позитивного статуса (ИФТ), пациентке в марте 2022 года выполнена повторная алло-ТГСК

от прежнего донора, с достижением полной МОБ-негативной ремиссии острого лейкоза. По данным рестадирования на Д+60 после алло-ТГСК (май 2022 г.), у женщины сохраняется полная МОБ-негативная ремиссия. В настоящий момент пациентка находится в хорошем состоянии и принимает рецидив-упреждающую терапию мультикиназным ингибитором сорафенибом.

### Клинический случай № 2

Пациент И., 42 года, с критерияльно верифицированным по месту жительства (в регионе) диагнозом «Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией. Трансформация из предшествующего ХММЛ-2 (WHO 2016) от октября 2021 г., рефрактерностью к индукционному курсу в режиме «7+3».

При госпитализации в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 подтвержден диагноз острого миелоидного лейкоза, выявлена мутация FLT3-ITD с аллельной нагрузкой 0,7 %. В качестве второй индукции проведен курс триплет-терапии в режиме «венетоклак + 5-азациитидин + гилтеритиниб». При промежуточном анализе в костном мозге — 0,8 % бластов. В контрольной миелограмме, выполненной на 28 день курса: бласты 0,2 %, уровень МОБ методом ИФТ составил 2,51 %. Таким образом, была достигнута первая полная МОБ-позитивная ремиссия. В период ожидания аллогенной трансплантации костного мозга был проведен консолидационный курс в аналогичном режиме. На фоне терапии отмечалось развитие лекарственно-индуцированного, гилтеритиниб-ассоциированного повреждения печени: повышение уровня трансаминаз 2-й степени. Скрининг на вирусные гепатиты показал отрицательный результат. Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне гепатопротекторной, дезинтоксикационной терапии, достижение статуса ремиссии основного заболевания и планируемое на следующем этапе выполнение аллогенной ТКМ, в условиях текущего гепатоцеллюлярного поражения единственным возможным вариантом являлась отмена облигатно токсичного препарата — прием гилтеритиниба был досрочно прекращен с быстрым разрешением нежелательной токсичности. Суммарная длительность терапии гилтеритинибом составила 21 день.

При контрольном обследовании выявлено повышение уровня бластов в костном мозге до 6,8 %, уровень МОБ (ИФТ) составил 4,23 %. Состояние пациента на данном этапе оставалось удовлетворительным, этап обследования донора костного мозга был завершен. Аллогенная HLA-гаплоидентичная

родственная трансплантация костного мозга с режимом циторедукции FLAMSA-RIC, последующим кондиционированием FluBu8 и профилактикой РТПХ «PtCy+CsA+MMF».

Приживление трансплантата по абсолютному числу нейтрофилов было констатировано на Д+14 с достижением МОБ-негативной ремиссии и неполным донорским химеризмом (97 %). С Д+50 начата рецидив-упреждающая терапия мультикиназным ингибитором сорафенибом 400 мг/сут в амбулаторном режиме. По данным обследования на Д+90 после алло-ТКМ сохраняется полная МОБ-негативная ремиссия, достигнут 100 % донорский химеризм.

### Клинический случай № 3

Пациент Ц., 58 лет, с диагнозом «Острый миелоидный лейкоз, с изменениями, связанными с миелодисплазией от 13.01.2022 г. (WHO 2016). М4-FAB. mos46,XY,der(7)t(7;?)(q11.2;?) [18]/46,XY[4]. 7q- (7q22; 7q36). Мутация FLT3-ITD, высокая аллельная нагрузка (0,55). Высокий генетический риск (ELN 2017)». В условиях отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2 НМИЦ им. В. А. Алмазова проведен первый курс индукции ремиссии в режиме «7+3 + мидостаурин», сопровождавшийся тяжелой эметогенной токсичностью, БЭН, сепсисом, ассоциированным с *E. coli*. По результатам промежуточной оценки заболевания — сохранение значимого уровня бластоэ на 14 (25,4 %) и 21 дни (22,8 %) курса, вероятность достижения ремиссии к 28 дню курса представлялась минимальной, ответ на индукционную терапию расценивался как неудовлетворительный.

В данных условиях было принято решение о проведении в качестве второго индукционного курса триплет-терапии в режиме «венетоклак + 5-азациитидин + гилтеритиниб». Кроме проявлений гематологической токсичности (анемия, тромбоцитопения 2 степени, нейтропения 4 степени), терапия сопровождалась развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока, разрешившейся на фоне комбинированной антибактериальной терапии в течение 5 дней. К 14 дню курса достигнута значимая редукция бластоэ костного мозга (1 %). К 28 дню курса достигнута МОБ-негативная полная ремиссия заболевания (1,0 % бластов в миелограмме, МОБ (ИФТ) — 0 %). Следующим этапом пациенту проведена аллогенная родственная HLA-гаплоидентичная ТКМ в Медицинском центре имени Хаима Шибы в г. Рамат-Ган, Израиль, с сохранением достигнутого ответа и достижением 100 % донорского химеризма. С дня+50 начата поддерживающая терапия сорафенибом 400 мг/сут.

### Клинический случай № 4

Пациентка П., 59 лет, с верифицированным в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России диагнозом «Острый миелоидный лейкоз, с изменениями, связанными с миелодисплазией (WHO 2016) от 06.09.2021. Трансформация из МДС. Мутация FLT3-ITD, высокая аллельная нагрузка 0,7. Высокая группа риска (ELN2017). Гиперлейкоцитоз. Нейролейкоз». Из особенностей течения заболевания в дебюте следует отметить наличие экстрамедуллярного поражения правой почки, выявленного при МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием (два субкапсулярных образования размерами ~ 27 x 30 мм и 36 x 37 мм).

В качестве индукционной терапии проведен курс в режиме: «7+3 + мидостаурин» с достижением костномозговой ремиссии с неполным восстановлением уровня тромбоцитов, МОБ-негативной ремиссии нейролейкоза, редукции экстрамедуллярного поражения на 84,4 %. Проведение терапии сопровождалось развитием тяжелых инфекционных осложнений: критерияльно верифицированного, микробиологически неидентифицированного сепсиса, вероятно ассоциированного с Грам(-) госпитальной микрофлорой, геморрагическим синдромом на фоне тромбоцитопении и гипокоагуляции с высоким уровнем антитромбоцитарных антител и низкой эффективностью после трансфузий аферезного тромбоконцентрата.

Учитывая тяжесть перенесенных осложнений после курса ПХТ в стандартных дозах, достижение МОБ-негативной костномозговой ремиссии, в качестве консолидации проведен курс ПХТ в режиме «венетоклак + 5-азациитидин-мидостаурин» с ноября по декабрь 2021 года. Однако при подтверждении сохранения полной МОБ-негативной ремиссии дальнейшей редукции экстрамедуллярного опухолевого объема достигнуто не было. По данным контрольных визуализирующих методов исследования (МСКТ, ПЭТ/КТ) было выявлено сохранение субкапсулярного образования с неровными нечеткими контурами по латеральной поверхности размерами 12 x 11 мм (ранее 27 x 30 мм, SUVlbm max = 5,08).

Учитывая сохранение экстрамедуллярного поражения, принято решение о проведении очередного курса триплет-терапии с заменой мидостаурина на значительно более специфичный и эффективный в отношении ингибирования FLT3 препарат второго поколения гилтеритиниб. Проведение терапии не сопровождалось клинически значимыми проявлениями гематологической токсичности и инфекционными осложнениями. Однако было отмечено развитие гилтеритиниб-ассоциированного нарушения процессов реполяризации миокарда, потре-

бовавшее временной отмены препарата с полным разрешением токсичности по факту отмены.

По данным контрольной оценки статуса заболевания было констатировано сохранение МОБ-негативной ремиссии и достижение ПЭТ-негативного статуса экстрамедуллярного поражения. У пациентки определены показания к проведению алло-ТКМ. В связи с длительным сроком ожидания алло-ТКМ (активация неродственного донора) для сохранения достигнутого ответа амбулаторно проводится курс поддерживающей терапии гилтеритинибом в монорежиме.

#### **Анализ наиболее часто встречающихся побочных явлений**

По результатам представленных клинических случаев, согласно шкале СТCAE v. 5.0 зарегистри-

рованы следующие побочные эффекты, представленные в таблице 3.

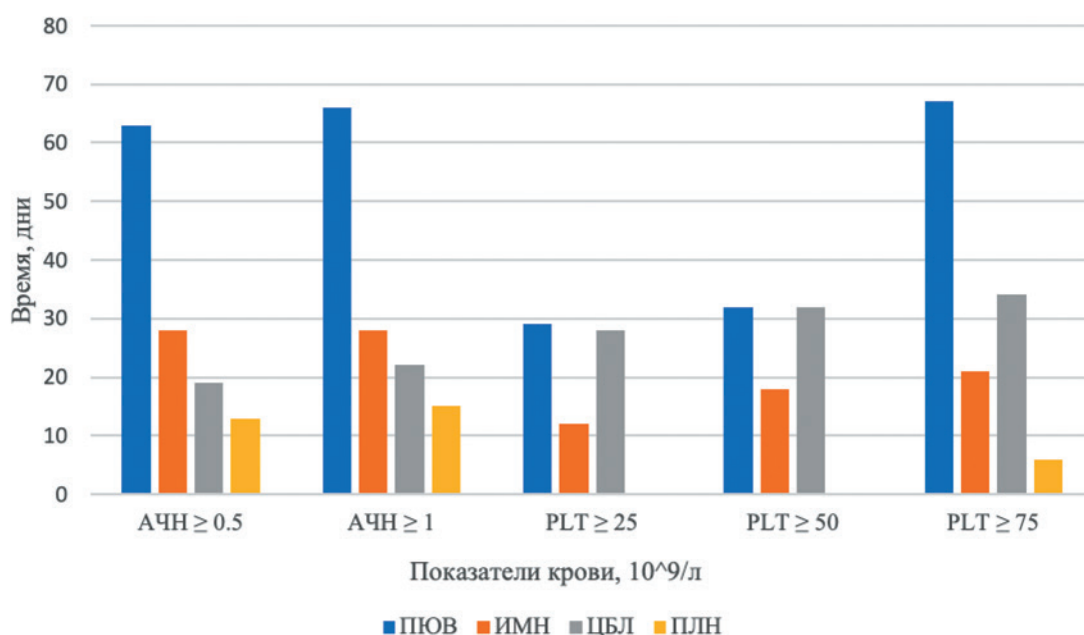
Таким образом, наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне триплет-терапии являлись фебрильная нейтропения, а также постцитостатическая аплазия гемопоэза: анемия 3–4 ст., тромбоцитопения 3–4 ст., нейтропения 3–4 ст. с полным разрешением осложнений на фоне комплексной симптоматической терапии.

Необходимость отмены препарата наблюдалась в 50 % случаев, однако ее длительность составила 9 суток у пациента № 2 и 18 суток у пациентки № 4, с последующим возвращением к таргетной терапии после разрешения вышеописанных осложнений.

Сроки восстановления гемопоэза после триплет-терапии представлены на рисунке 3.

**Таблица 3. Побочные эффекты, ассоциированные с триплет-терапией**

| Нежелательное явление, 3–4 стадии           | Частота, (n) | Требуемая коррекция                                                                                          | Необходимость отмены препарата |
|---------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Гематологическая токсичность:</b>        |              |                                                                                                              |                                |
| Анемия (гемоглобин < 80 г/л)                | 4            | Профилактические трансфузии эритроцитарной взвеси                                                            | нет                            |
| Тромбоцитопения (< 50 x 10 <sup>9</sup> /л) | 3            | Профилактические трансфузии аферезного тромбоконцентрата                                                     | нет                            |
| Нейтропения (< 1 x 10 <sup>9</sup> /л)      | 4            | Стимуляция гранулопоэза Г-КСФ.                                                                               | нет                            |
| <b>Негематологическая токсичность</b>       |              |                                                                                                              |                                |
| Фебрильная нейтропения                      | 4            | Комбинированная антибактериальная и антифунгальная терапия с включением препаратов широкого спектра действия | нет                            |
| Повышение аминотрансфераз                   | 1            | Гепатопротекторная, дезинтоксикационная терапия. Отмена токсичных препаратов                                 | да (гилтеритиниб)              |
| Синдром удлиненного QTc                     | 1            | Отмена токсичных препаратов                                                                                  | да (гилтеритиниб)              |
| Диарея                                      | 0            | -                                                                                                            | нет                            |
| Тошнота                                     | 0            | -                                                                                                            | нет                            |
| Электролитные нарушения                     | 0            | -                                                                                                            | нет                            |
| Мукозит                                     | 0            | -                                                                                                            | нет                            |
| Лабораторный синдром острого лизиса опухоли | 1            | Гипоурикемическая терапия                                                                                    | нет                            |



**Рис. 3. Сроки восстановления показателей крови у пациентов. АЧН — абсолютное число нейтрофилов, PLT — уровень тромбоцитов**

Таким образом, медиана сроков восстановления АЧН  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  составила 23 дня (диапазон 13–63 дня), АЧН  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  — 25 дней (диапазон 15–66 дней), тромбоцитов при тромбоцитопении 4 степени — 28 дней (диапазон 12–29 дней), 3 степени — 32 дня (диапазон 18–32 дня), 1–2 степени — 27 дней (диапазон 6–67 дней). Стоит отметить, что у пациентки № 4 за весь курс терапии не отмечалось тромбоцитопении 3–4 степени.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя вышеперечисленные клинические случаи, можно сделать вывод об эффективности триплет-терапии в группе рецидивных/рефрактерных ОМЛ. Так, общая частота ответов составила 100 %, при этом достижение ПР верифицировано в 50 % (2/4), ПРн достигнута в 50 % (2/4) случаев. У пациентки № 4 данная комбинация показала себя эффективной в отношении экстрамедуллярного опухолевого объема и позволила достичь ПЭТ-негативной ремиссии с максимальной редукцией размеров очага. Случай № 3 демонстрирует типичное клиническое течение пациента с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD, получавшего традиционную химиотерапию, с достижением полной МОБ-негативной ремиссии только после проведения триплет-терапии при минимальных проявлениях токсичности.

Несмотря на то что только половина пациентов достигла МОБ-негативного статуса после перво-

го курса терапии, достижение значимой редукции опухолевого объема при сохранении/улучшении соматического статуса позволило рассматривать всех пациентов как кандидатов для выполнения аллогенной ТКМ, что в случае рефрактерного/рецидивного течения заболевания является наиболее важным этапом терапии. Медиана длительности ремиссии составила 83 дня (от 31 до 85 дней). В случае № 1 применение гилтеритиниба в комбинации с 5-азациитидином продемонстрировало эффективность в третьем рецидиве, сдерживая прогрессию основного заболевания до момента выполнения повторной алло-ТГСК.

Кроме этого, применение гилтеритиниба в монорежиме позволяет эффективно сдерживать прогрессию основного заболевания до этапа алло-ТКМ. У 3 из 4 пациентов проводилась поддерживающая терапия гилтеритинибом с последующим переходом на этап аллогенной ТКМ. Ни в одном из представленных случаев не было необходимости экстренного применения циторедуктивной терапии. Также поддерживающая терапия гилтеритинибом показала себя эффективным и минимально токсичным «мостом» к режиму кондиционирования с последующим проведением аллогенной ТКМ.

Тот факт, что в данной, прогностически крайне неблагоприятной, группе пациентов стало возможным достижение быстрого ответа без значимых побочных эффектов, указывает на то, что режимы на основе гилтеритиниба и венетоклакса являются



многообещающим вариантом терапии «спасения» для пациентов, рефрактерных к режимам «стандартной» химиотерапии и комбинациям венетоклакса с азациитидином. В многоцентровом исследовании фазы 1b (NCT03625505) оценивали безопасность и эффективность венетоклакса в комбинации с гилтеритинибом. Как сообщается в ASH 2021, комбинированная терапия хорошо переносится и достигает высокой частоты ответов (74,5 %) у пациентов с рецидивным/рефрактерным FLT3+ ОМЛ [27]. По результатам I/II фазы исследования NCT04140487 доза гилтеритиниба для терапии пациентов с рецидивным/рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3 или с МДС/ХММЛ высокого риска или пациентов с ОМЛ FLT3+, которые не подходили для интенсивной химиотерапии, варьировалась от 80 мг до 120 мг в день во время фазы I повышения дозы.

Предполагается также, что гилтеритиниб в сочетании с венетоклаксом может быть лучше, чем монотерапия гилтеритинибом для консолидирующей/поддерживающей терапии. Результаты клинического исследования (NCT02752035) также показали, что гилтеритиниб в сочетании с азациитидином индуцирует антилейкемический ответ у недавно диагностированных пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 без развития большого количества серьезных нежелательных явлений [28]. При ежедневном приеме 80 мг гилтеритиниба не наблюдалось «доза-лимитирующей токсичности», тогда как при приеме 120 мг пациенты имели пролонгированную миелосупрессию 4 степени. Снижение дозы до 80 мг не влияло на эффективность терапии. В связи с этим дальнейшие исследования продолжены с дозой гилтеритиниба 80 мг. В общей когорте рецидивных/рефрактерных пациентов общая частота ответа составила 67 %, 27 % пациентов перешли к этапу аллогенной ТКМ [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация азациитидина, венетоклакса и гилтеритиниба является перспективной, эффективной комбинацией у больных с ОМЛ с мутацией FLT3, ассоциированной с лучшим профилем безопасности/эффективности у пациентов с рефрактерным/рецидивным течением заболевания и позволяет достигать ответа в короткие сроки с возможностью выполнения на следующем этапе терапии аллогенной трансплантации костного мозга.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declares no conflict of interest.

## Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 36 (2019): 70–87.
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, The Journal of the American Society of Hematology*. 129.4 (2017): 424–447.
3. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature reviews Clinical oncology*. 9.10 (2012): 579–590.
4. Ossenkoppele GJ, Jeroen JWM J, Arjan A van de Loosdrecht. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 101.1 (2016): 20.
5. Fathi AT and Yi-Bin Chen. The role of FLT 3 inhibitors in the treatment of FLT 3-mutated acute myeloid leukemia. *European journal of haematology*. 98.4 (2017): 330–336.
6. Kazi JU, Rönnstrand L. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: from basic science to clinical implications. *Physiological reviews*. 99.3 (2019): 1433–1466.
7. Patnaik Mrinal M. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 59.10 (2018): 2273–2286.
8. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10(12):1911–1918.
9. Patel Jay P, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 366.12 (2012): 1079–1089.
10. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. // *Leukemia*, 2005 Aug;19(8):1345–9.
11. Gale RE, Green C, Allen C, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level,



number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia // *Blood*, 2008 Mar 1;111(5):2776–84.

12. Choi Eun-Ji, Lee J, Lee J, et al. Comparison of anthracyclines used for induction chemotherapy in patients with FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia research*. 68 (2018): 51–56.

13. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *Journal of clinical oncology*. 30.7 (2012): 735–741.

14. Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720930614.

15. Kennedy VE, Smith CC, Catherine C. Smith. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: key concepts and emerging controversies. *Frontiers in Oncology* 10 (2020): 612880.

16. Ueno Y, Kaneko N, Saito R, et al. ASP2215, a novel FLT3/AXL inhibitor: Preclinical evaluation in combination with cytarabine and anthracycline in acute myeloid leukemia (AML). 2014: 7071.

17. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *The Lancet Oncology*. 18.8 (2017): 1061–1075.

18. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine* (2019).

19. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3, multicenter, open-label study of gilteritinib, gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in newly diagnosed FLT3 mutated (FLT3mut+) acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy. *Blood* 136.Supplement 1 (2020): 27.

20. Knight T, Luedtke D, Edwards H, et al. A delicate balance—The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochemical pharmacology*. 162 (2019): 250–261.

21. Niu X, Zhao J, Ma J, et al. Binding of released Bim to Mcl-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML cells. *Clinical Cancer Research*. 22.17 (2016): 4440–4451.

22. Luedtke DA, Niu X, Pan Y, et al. Inhibition of Mcl-1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells. *Signal transduction and targeted therapy* 2.1 (2017): 1–9.

23. Singh MR, Zhang Q, DeFilippis RA. Venetoclax combines synergistically with FLT3 inhibition to effectively

target leukemic cells in FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia models. *Haematologica* 106.4 (2021): 1034.

24. Ma J, Zhao S, Qiao X, et al. Inhibition of Bcl-2 Synergistically Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Preclinical Models of FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia Joint FLT3 and BCL-2 Inhibition in FLT3-Mutated AML. *Clinical Cancer Research*. 25.22 (2019): 6815–6826.

25. Zhang LS, Wang J, Xu MZ, et al. Rapid and Efficient Response to Gilteritinib and Venetoclax-Based Therapy in Two AML Patients with FLT3-ITD Mutation Unresponsive to Venetoclax Plus Azacitidine. *OncoTargets and therapy*. 15 (2022): 159.

26. Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A triplet combination of azacitidine, venetoclax and gilteritinib for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: results from a phase I/II study. *Blood* 138 (2021): 696.

27. Daver N, Altman JK, Maly J, et al. Efficacy and safety of venetoclax in combination with gilteritinib for relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia in the expansion cohort of a phase 1b study. *Blood*. 136 (2020): 20–22.

28. Esteve J, Schots R, Bernal T, et al. Multicenter, open-label, 3-arm study of gilteritinib, gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in newly diagnosed FLT3 mutated (FLT3mut+) acute myeloid leukemia (AML) patients ineligible for intensive induction chemotherapy: findings from the safety cohort. *Blood* 132 (2018): 2736.

#### Информация об авторах:

Прокопьев Илья Ефимович, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шатилова Алексина Алексеевна, младший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Будаева Ирина Гармаевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Решетова Анастасия Исмагиловна, лаборант-исследователь НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бадаев Ренат Шамилович, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моторин Дмитрий Васильевич, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Ксения Алексеевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ершова Алина Евгеньевна, лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Точеная Елена Николаевна, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванов Владимир Вячеславович, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Богданов Константин Викторович, к.б.н., ведущий научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Миролюбова Юлия Владимировна, к.м.н., научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Толстомятова Елена Витальевна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никулина Татьяна Серафимовна, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гиршова Лариса Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Prokopyev Ilya E., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Shatilova Aleksina A., Junior Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Budaeva Irina G., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Reshetova Anastasia I., laboratory assistant researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Badaev Renat Sh., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Motorin Dmitriy V., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Kovalchuk Ksenia A., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Ershova Alina E., laboratory assistant researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Tochenaya Elena N., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Ivanov Vladimir V., hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Bogdanov Konstantin V., PhD, Leading Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mirolubova Yuliya V., PhD, Scientific employee, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tolstoplyatova Elena V., doctor of clinical laboratory diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Nikulina Tatiana S., doctor of clinical laboratory diagnostics, Almazov National Medical Research Centre; Alekseeva Yuliya A., PhD, hematologist, Almazov National Medical Research Centre;

Girshova Larisa L., PhD, Senior Researcher, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616.831-006+616.8-006]:611.81:616-053.2

## ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2021: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

**Диникина Ю. В., Белогурова М. Б.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Диникина Юлия Валерьевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург;  
Россия, 197341.  
e-mail: dinikina\_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 23.07.2022  
и принята к печати 15.08.2022.

### РЕЗЮМЕ

Успехи в понимании молекулярно-биологических особенностей опухолей центральной нервной системы (ЦНС) явились стимулом к созданию и внедрению в рутинную клиническую практику новой классификации опухолей головного и спинного мозга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году. На сегодняшний день точная верификация диагноза подразумевает не только определение гистологического варианта опухоли, но и ее молекулярно-генетических характеристик. Различия в генетических чертах опухоли даже в рамках одного гистологического типа будут предопределять различия в прогнозе заболевания, а соответственно, и в тактике противоопухолевой терапии. Внесенные изменения обуславливают необходимость проведения комплексной диагностики опухолей ЦНС, тем самым возлагая ответственность за формулировку окончательного диагноза не только на врачей-патоморфологов. Принципиально новые подходы к классификации позволяют персонифицировать противоопухолевое лечение, в том числе путем включения методов таргетной и иммунотерапии, что в настоящий момент представляется ключевым аспектом улучшения выживаемости данной категории больных.

**Ключевые слова:** ВОЗ, дети, детская онкология, классификация, молекулярная генетика, опухоли ЦНС.

*Для цитирования:* Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):77-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90

# MAJOR FEATURES OF THE 2021 WHO CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: CLINICIAN'S VIEW

**Dinikina Y. V., Belogurova M. B.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Dinikina Yulia Valer'evna,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.

E-mail: dinikina\_yuv@almazovcentre.ru

Received 23 July 2022; accepted 15 August 2022.

## ABSTRACT

Advances in the understanding of the molecular biology of central nervous system (CNS) tumors have prompted a new WHO classification of brain and spinal cord tumors in 2021 and integration it in routine clinical practice. Nowadays accurate diagnosis verification consists not only of the histological tumor type, but also includes its molecular-genetic characteristics. Differences in the genetic features of a tumor, even within the same histological type, will determine differences in the prognosis of the disease, and in the tactics of anticancer therapy. The introduced changes necessitate a comprehensive diagnosis of CNS tumors, thereby placing the responsibility for formulating the final diagnosis not only on pathologists. New approaches to classification make it possible to personalize anticancer treatment, as well as including new methods of targeted and immunotherapy, which today seems to be a key aspect of improving the survival of this category of patients.

**Key words:** children, classification, CNS tumors, molecular genetics, pediatric oncology, WHO.

*For citation: Dinikina YV, Belogurova MB. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):77-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90*

## ВВЕДЕНИЕ

Опухоли ЦНС являются наиболее частой солидной онкологической нозологией у детей в возрасте 0–14 лет, при этом средний уровень заболеваемости составляет 5,54 на 100 000, а в возрасте 15–39 лет — 10,94 на 100 000 населения [1]. Смертность от опухолей головного мозга и других отделов ЦНС в популяции детей 0–14 лет составляет около 0,71 на 100 000 населения, занимает 4-е место среди самых частых причин смерти в указанной возрастной группе и возрастает у пациентов 15–39 лет, составляя 0,94 на 100 000, занимая 5-е место [1]. Основными параметрами в определении тактики ведения и прогноза у пациентов с опухолями ЦНС являются точная верификация диагноза, основанная на гистологических и молекулярно-биологических характеристиках опухоли, а также возраст ребенка, локализация и распространенность опухолевого процесса [2–4].

Первая классификация опухолей головного мозга, относящихся к глиомам, была предложена Bailey и Cushing в 1926 году [5] и основывалась исключительно на гистогенезе тканей головного мозга, и все последующие классификации также базировались именно на этом принципе. Лавинообразное развитие цито- и молекулярной генетики привело к пониманию, что молекулярно-биологические характеристики опухолей крайне важны, поскольку при, казалось бы, одинаковой гистологической картине, генетически разные неоплазии имеют разный прогноз и, соответственно, требуют разных лечебных подходов.

В основу современной классификации опухолей ЦНС положено не только гистологическое строение новообразования, но и имеющие клиническое значение молекулярно-биологические характеристики. Интеграция фенотипических и генотипических характеристик опухолей ЦНС увеличивает уровень объективности и стандартизирует процесс трактовки диагноза, определяя значимо большую диагностическую точность, и, тем самым, расширяет терапевтические опции и улучшает прогноз по заболеванию. Указанный подход к классификации позволяет выделить значимо большее число подвидов новообразований и в ряде случаев использовать персонифицированные подходы к лечению [2].

За последние 20 лет методики, основанные на изучении нуклеиновых кислот (ДНК-, РНК-секвенирование, ДНК-гибридизация *in situ*, профилирование экспрессии, РНК-профилирование), показали важное значение в диагностике и классификации опухолей, что послужило основой изменений в 4-й (2016 г.) [2] и 5-й (2021 г.) [6] версиях классификации

ЦНС ВОЗ. На сегодняшний день большое значение в диагностике отводится методу профилирования метилома, позволяющему наиболее эффективно характеризовать опухоли с необычными морфологическими чертами, а также способствовать идентификации редких типов и подтипов опухолей.

В настоящий момент выделяют более 100 гистологических видов первичных опухолей ЦНС, каждый из которых характеризуется определенным спектром клинических проявлений, подходов к лечению и прогнозом [1]. Доказано, что около 50 % опухолей ЦНС у детей ассоциированы с наличием герминальных мутаций, в отличие от взрослой популяции больных, у которых опухоли возникают в большинстве случаев как спорадическая форма [6]. Данный факт имеет важное клиническое и прогностическое значение и должен быть учтен при выборе тактики лечения. Кроме того, наличие в семье герминальной мутации диктует необходимость обследования сиблингов и родителей пациента в связи с наличием одного из синдромов опухолевой предрасположенности.

В статье отражены ключевые аспекты новой версии классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года, одной из особенностей которой является включение рекомендаций Консорциума по молекулярным и практическим подходам к таксономии опухолей ЦНС (cIMPACT-NOW).

## ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ ОПУХОЛЕЙ ЦНС, ВНЕСЕННЫЕ В КЛАССИФИКАЦИЮ

Несмотря на значимое количество изменений в новой номенклатуре, по-прежнему сохранен принцип разделения опухолей в соответствии с клеточным происхождением или анатомическим расположением. В соответствии с рекомендациями cIMPACT-NOW от 2019 года, в 5-й версии максимально упрощены названия опухолей с указанием локализации, возрастных характеристик или генетических особенностей с клинической значимостью. В то же время зачастую в названии опухоли отражены ее морфологические особенности, а в некоторых случаях исторические аспекты, вошедшие в повседневное использование. Внесены терминологические изменения: вместо «нозологий» употребляется «тип», вместо «варианта» — «подтип». Следует отметить, что для многих опухолей идентифицированы конкретные молекулярные альтерации, тогда как для других таковые являются необязательной характеристикой, а могут только способствовать их классификации. Для ряда опухолей молекулярные



характеристики являются крайне редкими или не используются вообще [6]. Кроме этого, применена система символов и названий для генов [7] в соответствии с руководством по хромосомным альтерациям Международной системы цитогенетической номенклатуры (ISCN) [8].

Подход к классификации опухолей ЦНС с использованием нескольких параметров (гистологические, молекулярно-генетические характеристики и клинично-биологическое поведение)

позволяет более свободно применять градацию внутри одного типа опухоли, подчеркивая их биологическое сходство и приближая градацию опухолей ЦНС к таковой при опухолях иных локализаций, не ограничиваясь гистологической степенью злокачественности, как это было рекомендовано ранее. Современная классификация опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года с указанием ключевых диагностических генов, молекул, сигнальных путей и/или их комбинаций представлена в таблице 1 [6].

**Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, 5-я версия [6]**

| Тип опухоли                                                                                   | Поврежденные гены/ молекулярные мишени                      | Изменения от 2021 г., комментарии                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Глиомы, глионейрональные опухоли, нейрональные опухоли</b>                                 |                                                             |                                                                                          |
| <i>Диффузные глиомы, взрослый тип</i>                                                         |                                                             |                                                                                          |
| Астроцитома, IDH-мутантный тип, грейд 4                                                       | IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B                            | Ранее (2016 г.) — глиобластома, IDH-мутантный тип                                        |
| Олигодендроглиома, IDH-мутантный тип, 1p/19q — коделеция                                      | IDH1, IDH2, 1p/19q, промоутер гена TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1 |                                                                                          |
| Глиобластома, IDH-дикий тип                                                                   | IDH-дикий тип, промоутер TERT, хромосомы 7/10, EGFR         |                                                                                          |
| <i>Диффузные глиомы низкой степени злокачественности, детский тип</i>                         |                                                             | Ожидается хороший прогноз                                                                |
| Диффузная астроцитома, с альтерацией MYB- или MYBL1                                           | MYB, MYBL1                                                  | V                                                                                        |
| Ангиоцентрическая глиома                                                                      | MYB                                                         |                                                                                          |
| Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста     | BRAF, FGFR семейный                                         | V                                                                                        |
| Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением MAPK-сигнального пути        | FGFR1, BRAF                                                 | V                                                                                        |
| <i>Диффузные глиомы высокой степени злокачественности, детский тип</i>                        |                                                             | Ожидается агрессивное поведение                                                          |
| Диффузная срединная глиома с повреждением H3K27                                               | H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP                     | Термин «мутация» заменен на «альтерация», с учетом различных механизмов повреждения гена |
| Диффузная полушарная глиома, H3G34-мутантный тип                                              | H3G34, TP53, ATRX                                           | V                                                                                        |
| Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, H3-дикий тип и IDH-дикий тип | IDH-дикий тип, H3-дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом)   | V                                                                                        |
| Инфантильная полушарная глиома                                                                | Семейство генов NTRK, ALK, ROS, MET                         | V                                                                                        |
| <i>Ограниченные астроцитарные глиомы</i>                                                      |                                                             | Предполагает солидный характер роста                                                     |

|                                                                                          |                                         |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пилоцитарная астроцитома                                                                 | KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1                |                                                                                                |
| Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами                       | BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (метилом)     | V                                                                                              |
| Плеоморфная ксантоастроцитома                                                            | BRAF, CDKN2A/B                          |                                                                                                |
| Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома                                            | TSC1, TSC2                              |                                                                                                |
| Хордоидная глиома                                                                        | PRKCA                                   | Исключено указание локализации                                                                 |
| Астробластома, с повреждением MN1                                                        | MN1                                     | Добавлен генетический модификатор                                                              |
| <i>Глионейрональные и нейрональные опухоли</i>                                           |                                         | Разнообразная группа опухолей с чертами нейрональной дифференцировки                           |
| Ганглиоглиома                                                                            | BRAF                                    |                                                                                                |
| Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/ десмопластическая инфантильная астроцитома |                                         |                                                                                                |
| Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль                                         | FGFR1                                   |                                                                                                |
| Диффузная глионейрональная опухоль с чертами олигодендроглиомы и ядерными кластерами     | Хромосома 14 (метилом)                  | V (предварительно)                                                                             |
| Папиллярная глионейрональная опухоль                                                     | PRKCA                                   |                                                                                                |
| Розеткообразующая глионейрональная опухоль                                               | FGFR1, PIK3CA, NF1                      |                                                                                                |
| Миксоидная глионейрональная опухоль                                                      | PDGFRA                                  | V                                                                                              |
| Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль                                    | KIAA1549-BRAF fusion, 1p (метилом)      |                                                                                                |
| Ганглиоцитома                                                                            |                                         |                                                                                                |
| Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль                                      | Сигнальный путь MAPK                    | V                                                                                              |
| Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома (болезнь Лермитта-Дюкло)                       | PTEN                                    |                                                                                                |
| Центральная нейроцитома                                                                  |                                         |                                                                                                |
| Экстравентрикулярная нейроцитома                                                         | FGFR (FGFR1-TACC fusion), IDH-дикий тип |                                                                                                |
| Мозжечковая липоцитома                                                                   |                                         |                                                                                                |
| <b>Эпендимальные опухоли</b>                                                             |                                         | Классифицируются в соответствии с локализацией, гистологическими и молекулярными особенностями |
| <i>Супратенториальная эпендимома</i>                                                     | ZFTA, RELA, YAP1, MAML2                 |                                                                                                |
| Супратенториальная эпендимома, <i>ZFTA fusion</i> -позитивная                            |                                         | Отражает изменения в гене-партнере, изменена номенклатура (ранее C11orf95-RELA fusion)         |
| Супратенториальная эпендимома, <i>YAP1 fusion</i> -позитивная                            |                                         | V ожидается хороший прогноз                                                                    |

|                                                                      |                                                    |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Эпендимома задней черепной ямки                                      |                                                    |                                                                             |
| Эпендимома задней черепной ямки, группа PFA                          | H3K27me3, EZHIP (метилом)                          | V прогноз неблагоприятный                                                   |
| Эпендимома задней черепной ямки, группа PFB                          |                                                    | V ожидается хороший прогноз                                                 |
| Спинальная эпендимома                                                |                                                    |                                                                             |
| Спинальная эпендимома, с амплификацией MYCN                          | NF2, MYCN                                          | V                                                                           |
| Миксопапиллярная эпендимома                                          |                                                    |                                                                             |
| Субэпендимома                                                        |                                                    |                                                                             |
| Опухоли сосудистого сплетения                                        |                                                    | Отделены от категории глиом ввиду их выраженных эпителиальных характеристик |
| Папиллома сосудистого сплетения                                      |                                                    |                                                                             |
| Атипическая папиллома сосудистого сплетения                          |                                                    |                                                                             |
| Карцинома сосудистого сплетения (хориоидкарцинома)                   |                                                    |                                                                             |
| <b>Эмбриональные опухоли</b>                                         |                                                    |                                                                             |
| Медуллобластома                                                      |                                                    |                                                                             |
| Медуллобластома, определенная молекулярно-генетически                |                                                    |                                                                             |
| Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT                 | CTNNB1, APC                                        |                                                                             |
| Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH, TP53-дикий тип | TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 (метилом) |                                                                             |
| Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH + мутация TP53  |                                                    |                                                                             |
| Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH            | MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (метилом)                  |                                                                             |
| Медуллобластома, определенная гистологически                         |                                                    |                                                                             |
| <b>Другие эмбриональные опухоли ЦНС</b>                              |                                                    |                                                                             |
| Атипическая тератоид-рабдоидная опухоль                              | SMARCB1, SMARCA4                                   |                                                                             |
| Крибриформная нейроэпителиальная опухоль                             | SMARCB1                                            | V (предварительно)                                                          |
| Эмбриональная опухоль с многоядными розетками                        | C19MC амплификация или экспрессия LIN28A DICER1    |                                                                             |
| Нейробластома ЦНС, с активацией FOXR2                                | FOXR2                                              | V                                                                           |
| Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR                  | BCOR                                               | V                                                                           |
| Эмбриональная опухоль ЦНС                                            |                                                    |                                                                             |
| Опухоли пинеальной области                                           |                                                    |                                                                             |
| Пинеоцитома                                                          |                                                    |                                                                             |
| Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки   |                                                    |                                                                             |
| Пинеобластома                                                        |                                                    |                                                                             |

|                                                                            |                                                                                                                                       |                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Папиллярная опухоль пинеальной области                                     |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией SMARCB1 | SMARCB1                                                                                                                               | V                                                                                         |
| <i>Опухоли черепных и спинальных нервов</i>                                |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Шваннома                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Нейрофиброма                                                               |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Периневрома                                                                |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Гибридные опухоли оболочек нерва                                           |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Злокачественная меланоцитарная опухоль оболочек нервов                     |                                                                                                                                       | Приведено в соответствие с терминологией мягкотканых опухолей                             |
| Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов                     |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Параганглиома                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| <b>Менингиомы</b>                                                          |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Менингиома                                                                 | NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF3, SMARCE1, BAP1 в подтипах; H3K27me3; TERT промотор, CDKN2A/B при grade 3 по классификации ЦНС ВОЗ |                                                                                           |
| <b>Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли</b>                         |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| <i>Опухоли мягких тканей</i>                                               |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Фибробластические и миофибробластические опухоли                           |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Солитарная фиброзная опухоль                                               | NAB2-STAT6                                                                                                                            | Удален термин «гемангиоперицитомы» с целью соответствия номенклатуре мягкотканых опухолей |
| Сосудистые опухоли                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Гемангиомы и сосудистые мальформации                                       |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Гемангиобластома                                                           |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Опухоли из скелетной мускулатуры                                           |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Рабдомиосаркома                                                            |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Опухоли неопределенной дифференцировки                                     |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Интракраниальная мезенхимальная опухоль, <i>FET-CREB fusion-позитивная</i> |                                                                                                                                       | V (предварительно)                                                                        |
| Саркома с реаранжировкой CIC                                               |                                                                                                                                       | V                                                                                         |
| Первичная интракраниальная саркома с мутацией DICER1                       |                                                                                                                                       | V                                                                                         |
| Саркома Юинга                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| <b>Костно-хрящевые опухоли</b>                                             |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Хондрогенные опухоли                                                       |                                                                                                                                       |                                                                                           |
| Мезенхимальная хондросаркома                                               |                                                                                                                                       | Ранее — подтип                                                                            |

|                                                                    |                                                  |                |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|
| Хондросаркома                                                      |                                                  |                |
| Нотохордальные опухоли                                             |                                                  |                |
| Хондрома (включая<br>низкодифференцированную<br>хордому)           |                                                  |                |
| <b>Меланоцитарные опухоли</b>                                      |                                                  |                |
| Диффузные менингеальные<br>меланоцитарные новообразования          | NRAS                                             |                |
| Менингеальный меланоцитоз<br>и менингеальный меланоматоз           |                                                  |                |
| Ограниченные менингеальные<br>меланоцитарные новообразования       | GNAQ, GNA11,<br>PLCB4, CYSLTR2<br>(ограниченная) |                |
| Менингеальная меланоцитома<br>и менингеальная меланома             |                                                  |                |
| <b>Гематолимфоидные опухоли</b>                                    |                                                  |                |
| Лимфомы                                                            |                                                  |                |
| Лимфомы ЦНС                                                        |                                                  |                |
| Первичная диффузная<br>крупноклеточная В-клеточная<br>лимфома ЦНС  |                                                  |                |
| Лимфомы ЦНС, ассоциированные<br>с иммунодефицитом                  |                                                  |                |
| Лимфоматоидный гранулематоз                                        |                                                  |                |
| Внутрисосудистая<br>В-крупноклеточная лимфома                      |                                                  |                |
| Смешанные редкие лимфомы ЦНС                                       |                                                  |                |
| MALT-лимфома твердой мозговой<br>оболочки                          |                                                  |                |
| Другие В-клеточные лимфомы ЦНС<br>низкой степени злокачественности |                                                  |                |
| Анапластическая крупноклеточная<br>лимфома (ALK+/ALK-)             |                                                  |                |
| Т-клеточная и NK/Т-клеточная<br>лимфомы                            |                                                  |                |
| <b>Гистиоцитарные опухоли</b>                                      |                                                  |                |
| Болезнь Эрдгейма-Честера                                           |                                                  |                |
| Болезнь Розаи-Дорфмана                                             |                                                  |                |
| Ювенильная ксантогранулема                                         |                                                  |                |
| Лангергансклеточный гистиоцитоз                                    |                                                  |                |
| Гистиоцитарная саркома                                             |                                                  |                |
| <b>Герминогенно-клеточные опухоли</b>                              |                                                  |                |
| Зрелая тератома                                                    |                                                  |                |
| Незрелая тератома                                                  |                                                  |                |
| Тератома со злокачественным<br>компонентом соматического типа      |                                                  |                |
| <b>Герминома</b>                                                   |                                                  |                |
| Эмбриональная карцинома                                            |                                                  |                |
| Опухоль желточного мешка                                           |                                                  |                |
| Хориокарцинома                                                     |                                                  |                |
| Смешанно-клеточная<br>герминогенная опухоль                        |                                                  |                |
| <b>Опухоли sellарной области</b>                                   |                                                  |                |
| Адамантиномоподобная<br>краниофарингиома                           | CTNNB1                                           | Ранее — подтип |



|                                                                                               |      |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|
| Папиллярная краниофарингиома                                                                  | BRAF |                                                         |
| Питуицитома, гранулезоклеточная опухоль sellarной области и веретенчатая клеточная онкоцитома |      | Сгруппированы, ранее являлись отдельными типами         |
| Аденома гипофиза/ гипофизарная нейроэндокринная опухоль                                       |      | Добавлен термин «гипофизарная нейроэндокринная опухоль» |
| Гипофизарная бластома                                                                         |      | V                                                       |
| <b>Метастатическое поражение ЦНС</b>                                                          |      |                                                         |
| Метастазы в паренхиме головного и спинного мозга                                              |      |                                                         |
| Оболочечное метастазирование                                                                  |      |                                                         |

V — новые варианты опухолей

## ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВНЕСЕННЫЕ В 5-Ю ВЕРСИЮ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС ВОЗ 2021 ГОДА

Исторически определение степени злокачественности опухолей (grade) ЦНС было основано на использовании различных параметров, основанных на выявлении атипии, количества некрозов, митозов и эндотелиальной пролиферации, а также степени васкуляризации опухоли по 4-балльной шкале. В 5-й версии классификации опухолей ЦНС были сделаны значимые изменения и следует выделить 2 основных аспекта: внедрена арабская нумерация степеней злокачественности опухолей (грейдинг) (1, 2, 3, 4), и производится их градация внутри каждого типа [9]. Ранее присвоение степени злокачественности между разными типами опухолей приводило к неверной трактовке их биологического поведения и определения прогноза. В качестве примера можно привести следующий: термин «анapластическая» в отношении опухоли автоматически относил ее к III степени злокачественности, а опция выделения степеней злокачественности внутри конкретного типа опухоли отсутствовала, что предполагало схожее течение и прогноз, несмотря на их различные биологические характеристики: анапластическая астроцитома и анапластическая менингиома. Помимо этого, исключен термин глиобластома для опухолей детского возраста.

В номенклатуре выделено 22 новых типа опухолей, из них 7 глиом, 3 глионейрональных опухоли, 4 эпендимомы, 4 эмбриональных опухоли, 3 саркомы, 1 гипофизарная опухоль. У 13 из них выполнен пересмотр терминологии в соответствии с 6-й версией руководства cIMPACT-NOW Update 6 [9] с указанием значимых молекулярных альтераций (см. табл. 1).

Следует отметить использование в терминологии аббревиатур NOS (Not Otherwise Specified,

отсутствие спецификации) и NEC (Not elsewhere Classified, не классифицированная ранее), позволяющих выделить стандартные, хорошо охарактеризованные диагнозы ВОЗ. Аббревиатура NOS указывает на отсутствие диагностически значимой информации (гистологической, молекулярно-генетической) для спецификации диагноза согласно критериям ВОЗ, в то время как NEC свидетельствует о выполненном диагностическом тестировании в полном объеме, но полученные результаты не позволяют финализировать диагноз ВОЗ, как например, в случае расхождений между клиническими, гистологическими, иммуногистохимическими и/или молекулярно-генетическими данными. Как правило, диагнозы с аббревиатурой NEC носят описательный характер, когда патолог использует диагноз не из классификации ВОЗ ЦНС 5. Подробные примеры приведены в таблицах 2, 3.

Использование многоуровневых диагностических отчетов (табл. 2, 3) при диагностике опухолей ЦНС крайне высоко поддерживается и одобряется консенсусом Международного общества нейропатологии-Хаарлема [10] и Международным сообществом репортирования рака [11]. Тем не менее, каждому типу опухоли присвоены определенные значимые диагностические критерии, необходимые для постановки конкретного диагноза, а также сформулированы дополнительные необязательные, но, однако, желательные критерии.

## ИЗМЕНЕНИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЙ ОПУХОЛЕЙ ЦНС В КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ 2021

В отношении глиом, глионейрональных и нейрональных опухолей сделаны изменения в номенклатуре, а также включены новые типы опухолей, при этом некоторые из них с отметкой «предварительно»: в отношении их ожидаются

**Таблица 2. Пример многоуровневого диагностического отчета: (1) использование локализации; (2) использование гистологического диагноза; (3) применение термина NOS (по причине невозможности проведения адекватной диагностики на молекулярном уровне) [6]**

| Головной мозг               |                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Комплексный диагноз         | Супратенториальная эпендимома, NOS                                                                                                                    |
| Патоморфологический диагноз | Эпендимома                                                                                                                                            |
| Grade ЦНС ВОЗ               | 3                                                                                                                                                     |
| Молекулярный диагноз        | Продукт, полученный из FFPE, имеет недостаточное качество для проведения секвенирования и недостаточно ткани для проведения исследования методом FISH |

**Таблица 3. Пример многоуровневого диагностического отчета: (1) тип и подтип опухоли; (2) отсутствие точного грейдинга; (3) комплексный диагноз не обязательно включает информацию о гистологическом типе [6]**

| Головной мозг               |                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Комплексный диагноз         | Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением MAPK сигнального пути<br>Подтип: диффузная глиома низкой степени злокачественности, FGFR1TDK- дупликация |
| Патоморфологический диагноз | Олигодендроглиома                                                                                                                                                         |
| Grade ЦНС ВОЗ               | Не определена                                                                                                                                                             |
| Молекулярный диагноз        | Дупликация FGFR1 домена тирозинкиназы (NGS)                                                                                                                               |

новые уточняющие характеристики (табл. 1). Вероятнее всего, в последующей версии классификации эти типы станут полностью признанными. Важно еще раз подчеркнуть значимость молекулярно-генетической диагностики и отметить, что градация опухолей по степени злокачественности больше не основывается преимущественно на гистологических параметрах, присутствие неблагоприятных молекулярно-генетических альтераций может сразу предполагать отнесение опухоли к высокой степени злокачественности.

Классификация эпендимом основана на сочетании гистопатологических, молекулярных черт опухолей, а также анатомической области [12], тем самым разделяя их на молекулярные группы (см. табл. 1). Также представлено разделение эпендимом по анатомическому расположению, а не молекулярному строению, что можно использовать либо в случаях недоступности молекулярного анализа, либо когда таковой выполнен некачественно или найдены молекулярные альтерации, отличные от определенных для данной локализации.

Изменения в классификации медуллобластом сделаны на основании детального изучения медуллобластомы и транскриптома опухоли. Выделенные подгруппы (табл. 1) имеют значимые отличия по прогнозу заболевания, при этом клинические исследования подтверждают эффективность индивидуализации режимов химиотерапии с учетом группы риска [13, 14]. Медуллобластомы, верифицированные с использованием молекулярных исследований, демонстрируют отчетливую связь с морфологическими закономерностями: десмопластические/нодулярные медуллобластомы и медуллобластомы с избыточной нодулярностью, как правило, соотносятся с SHN молекулярной группой, при этом большая часть из них с SHN-1 и SHN-2; медуллобластомы с активацией WNT пути чаще имеют классическую морфологию, тогда как большинство крупноклеточных/анэпластических опухолей принадлежит к подгруппам SHN-3 или 3/4, подгруппе 2.

Среди других эмбриональных опухолей выделены 2 новых типа опухолей ЦНС — нейробластома

с активацией FOXR2 и опухоль ЦНС с BCOR ITD, а также новые молекулярные подтипы АТРО и эмбриональных опухолей ЦНС (ETMR) с альтерацией гена DICER1 (табл. 1). Следует отметить, что опухоли ЦНС с BCOR ITD на сегодня включены в классификацию ВОЗ ЦНС 5 как эмбриональные опухоли, тогда как консенсус в отношении принадлежности (нейроэпителиальные или мезенхимальные) этих опухолей в настоящий момент отсутствует, что, возможно, будет впоследствии изменено. Крибриформная нейроэпителиальная опухоль также была включена в классификацию предварительно и, как многие другие эмбриональные опухоли, включенные в эту категорию, требует применения аббревиатур NOS и NEC по причине невозможности проведения более точной диагностики.

Выделены новые типы опухолей пинеальной области, в том числе на основании молекулярно-генетических альтераций в генах KBTBD4, DICER1, DROSHA, DGCR8, MYC, FOXR2, RB1. Много вопросов остается в отношении клинического поведения опухолей пинеальной области, и критерии гистологического грейдирования для многих из них на сегодняшний день отсутствуют. Отмечена важная роль применения метилирования пинеобластом, на основании которого выделено 4 молекулярных подтипа, имеющих различные клинические особенности и прогноз [15, 16].

Менингиома представлена единственным типом в классификации ВОЗ ЦНС 5, имеющей широкий морфологический спектр, отраженный в 15 подтипах. Выделено несколько молекулярных биомаркеров, которые могут способствовать их классификации и грейдированию, включая мутации SMARCE1 (светлоклеточный подтип), BAP1 (рабдоидный и папиллярный подтипы), KLF4/TRAFF7 (секреторный подтип), а также мутации промотора TERT [17] и/или гомозиготную делецию CDKN2A/B (ЦНС ВОЗ gr 3) [18], потерю ядерной экспрессии H3K27me3 (потенциально плохой прогноз) [19] и профилирование метилома (прогностические подтипы) [20].

В отношении мезенхимальных и неменингоэндотелиальных опухолей в настоящей классификации сделана попытка приблизить терминологию к таковой при опухолях костей и мягких тканей, в том числе с учетом особенностей молекулярно-генетического статуса. Из классификации удален термин «гемангиоперицитомы» с заменой на солитарную фиброзную опухоль (табл. 1).

В разделе опухолей нервов также внесены незначительные изменения, но следует обратить внимание на добавление нового подтипа опухоли в разделе нейрофибром: атипичная нейрофибро-

матозная неоплазия неизвестного биологического потенциала, ассоциированная с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) с признаками злокачественной трансформации, но все еще с нехваткой критериев для постановки диагноза злокачественной опухоли оболочек периферических нервов [6].

В классификацию ВОЗ ЦНС 5 были включены те лимфоидные и гистиоцитарные типы опухолей, которые встречаются относительно часто в ЦНС или имеют специфические гистологические и молекулярные особенности при развитии в пределах ЦНС. Полный спектр отражен в ЦНС Синей книге (CNS Blue Book) по классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [6].

Из опухолей пинеальной области в отдельные опухолевые типы выделены аденоидно-мастозная краниофарингеома и папиллярная краниофарингеома, имеющие различные демографические, радиологические, патоморфологические особенности, а также генетические альтерации и профиль метилирования. Питуицитомы, гранулезоклеточная опухоль и веретенчатая клеточная онкоцитомы включены в одну секцию, и несмотря на то, что они могут иметь схожие морфологические вариации, особенности демографии и клинических исходов различны, в связи с чем они классифицируются отдельно. Добавлен 1 новый тип опухоли — гипофизарная бластома (редкая эмбриональная неоплазия детей младенческого возраста, состоящая из примитивных бластемных, нейроэндокринных клеток, эпителия кармана Ратке). В соответствии с рекомендациями 4-й версии эндокринной ВОЗ классификации, разделяющей гипофизарные аденомы по их аденогипофизарной клеточной принадлежности согласно экспрессии гипофизарных гормонов при проведении иммуногистохимического исследования и определении факторов транскрипции, в ВОЗ ЦНС 5 добавлен новый термин — гипофизарная нейроэндокринная опухоль.

В разделе метастатических опухолей ЦНС выполнено их разделение на те из них, которые преимущественно поражают паренхиму головного и спинного мозга, и те, которые тропны к мозговым оболочкам. Уделено внимание тем иммуногистохимическим и молекулярным диагностическим маркерам, которые могут способствовать диагностике и/или влиять на выбор тактики лечения этих опухолей [6].

Генетические синдромы, ассоциированные с развитием опухолей ЦНС, не включены в официальную классификацию ВОЗ ЦНС 5, тем не менее, включены в 5-ю версию ЦНС Синей книги, где этот раздел был расширен и включает 8 заболеваний, не вошедших в предыдущую версию [6].

## ВЫВОДЫ

В заключение к вышеизложенному, следует еще раз подчеркнуть, что именно соблюдение современных стандартных подходов к диагностике и стадированию опухолей ЦНС у детей позволяет улучшить точность верификации диагноза с определением максимально эффективной стратегии терапии для каждого конкретного пациента, тем самым приводя к улучшению выживаемости указанной когорты больных в целом. Использование данных морфологической и молекулярно-генетической диагностики позволяет врачу – детскому онкологу применять персонифицированные подходы к лечению, в том числе с использованием методов иммуно- и таргетной терапии.

Понимание и использование классификации как унифицированной системы определения типа онкологического заболевания позволяет профессионалам различных медицинских специальностей говорить на одном языке и на каждом этапе течения заболевания обсуждать возможные конкретные стратегии диагностики и терапии. При диагностике опухолей ЦНС крайне важно следовать стандартам, пренебрежение которыми неизбежно приводит к ошибочным диагнозам и, соответственно, некорректному лечению.

Важно понимать, что проведение молекулярно-генетического тестирования при диагностике опухолей ЦНС должно быть рутинной процедурой, от качества которой зависит точный диагноз. Это в свою очередь предъявляет высокие требования к обеспечению лабораторий высокотехнологичным оборудованием и накладывает высокую ответственность на специалистов. Распространяющаяся практика организации центров референс-диагностики позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза, что способствует своевременному выбору правильной тактики лечения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*, 2017; 19(S5): 1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016; 97–109. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Хачатрян В.А., Ким А.В., Самочерных К.А., Гогорян С.Ф., Малхасян Ж.Г., Рабандияров М.Р., Голубова О.В., Сахно Л.В., Нестерова Л.П., Лебедев К.Э., Симонян Д.А. Злокачественные опухоли головного мозга у детей, сочетающиеся с гидроцефалией. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2009; 4(17): 1–7.
4. Базархандаева Т.Б., Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В., Забродская Ю.М., Дон О.А. Некоторые аспекты диагностики, морфологии и хирургического лечения опухолей задних отделов III желудочка и среднего мозга у детей (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013; 4(38): 71–84.
5. Ferguson S, Lesniak MS. Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus*, 2005; 18(4): 1–6. DOI: 10.3171/foc.2005.18.4.8.
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 2021; 23(8): 1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
7. Bruford EA, Braschi B, Denny P, Jones TEM, Seal RL, Tweedie S. Guidelines for human gene nomenclature. *Nature genetics*. 2020; 52(8):754–758.
8. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart KH, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PEM. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016; 37(6):564–569. DOI: 10.1002/humu.22981.
9. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch, Reifenberger G, Rosenblum, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA, Ellison DW. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACTUtrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2020; 30(4):844–856. DOI: 10.1111/bpa.12832.



10. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Lopes MB, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014; 24(5):429–435. DOI: 10.1111/bpa.12171.
11. Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, Bervoets N, Scheie D, Uihøi BP, Gardberg M, Brännström T, Torp SH, Aronica E, Küsters B, den Dunnen WFA, de Vos FYFL, Wesseling P, de Leng WWJ, Kristensen BW. Brain tumour diagnostics using a DNA methylation-based classifier as a diagnostic support tool. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020; 46(5):478–492. DOI: 10.1111/nan.12610.
12. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S, Louis DN. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020; 30(5):863–866. DOI: 10.1111/bpa.12866.
13. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, Pfister S, Korshunov A, Sharma T, Jaeger N, Ryzhova M, Zheludkova O, Golanov A, Rushing EJ, Hasselblatt M, Koch A, Schüller U, von Deimling A, Sahm F, Sill M, Rieenschneider MJ, Dohmen H, Monoranu CM, Sommer C, Staszewski O, Mawrin C, Schittenhelm J, Brück W, Filipinski K, Hartmann C, Meinhardt M, Pietschmann K, Haberler C, Slavc I, Gerber NU, Grotzer M, Benesch M, Schlegel PG, Deinlein F, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Obrecht D, Fleischhack G, Kwiecien R, Faldum A, Kortmann RD, Kool M, Rutkowski S. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort. *J Clin Oncol.* 2020; 38(18):2028–2040. DOI: 10.1200/JCO.19.03057.
14. Robinson GW, Gajjar A. Genomics paves the way for better infant medulloblastoma therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(18):2010–2013. DOI: 10.1200/JCO.20.00593.
15. Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, Stichel D, Snuderl M, Karajannis MA, Schuhmann MU, Schittenhelm J, Hasselblatt M, Thomas C, Korshunov A, Rhizova M, Wittmann A, Kaufhold A, Iskar M, Ketteler P, Lohmann D, Orr BA, Ellison DW, von Hoff K, Mynarek M, Rutkowski S, Sahm F, von Deimling A, Lichter P, Kool M, Zapatka M, Pfister SM, Jones DTW. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(2):243–257. DOI: 10.1007/s00401-019-02101-0.
16. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, Ho BLB, Lu M, Hwang EI, Gururangan S, Hansford JR, Fouladi M, Nobusawa S, Laquerriere A, Delisle MB, Fangusaro J, Forest F, Toledano H, Solano-Paez P, Leary S, Birks D, Hoffman LM, Szathmari A, Faure-Contier C, Fan X, Catchpoole D, Zhou L, Schultz KAP, Ichimura K, Gauchotte G, Jabado N, Jones C, Loussouarn D, Mokhtari K, Rousseau A, Ziegler DS, Tanaka S, Pomeroy SL, Gajjar A, Ramaswamy V, Hawkins C, Grundy RG, Hill DA, Bouffet E, Huang A, Jouvett A. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinico-pathologic features: Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(2):223–241. DOI: 10.1007/s00401-019-0211-y.
17. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Friederike A, Kessler, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A. TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(5):1–4. DOI: 10.1093/jnci/djv377.
18. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Berghoff AS, Neidert MC, Wirsching HG, Mawrin C, Ketter R, Paulus W, Reifenberger G, Lamszus K, Westphal M, Etminan N, Ratliff M, Herold-Mende C, Pfister SM, Jones DTW, Weller M, Harter PN, Wick W, Preusser M, von Deimling A, Sahm F. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(3):409–413. DOI: 10.1007/s00401-020-02188-w.
19. Gauchotte G, Peyre M, Pouget C, Cazals-Hatem D, Polivka M, Rech F, Varlet P, Loiseau H, Lacomme S, Mokhtari K, Kalamarides M, Bielle F. Prognostic value of histopathological features and loss of H3K27me3 immunolabeling in anaplastic meningioma: a multicenter retrospective study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79(7):754–762. DOI: 10.1093/jnen/nlaa038.
20. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, Saarela O, Poisson L, Gepfner-Tuma I, Schittenhelm J, Ng HK, Noushmehr H, Harter P, Baumgarten P, Weller M, Preusser M, Herold-Mende C, Tatagiba M, Tabatabai G, Sahm F, von Deimling A, Zadeh G, Aldape KD. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol.* 2019; 21(7):901–910. DOI: 10.1093/neuonc/noz061.

#### Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей



ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;  
заведующий НИЛ детской нейроиммуноонкологии  
НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Белогурова Маргарита Борисовна., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616-006.328 + 616-006.484.04]:616.831-006:611.81

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС. СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕНИНГИОМЫ

**Воинов Н. Е.**

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Воинов Никита Евгеньевич,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —  
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.06.2022  
и принята к печати 01.07.2022.

### РЕЗЮМЕ

В клинике нейрохирургического лечения опухолей головного и спинного мозга все чаще стали встречаться случаи диагностики у пациентов первично-множественных церебральных опухолей различной гистологической структуры.

И хотя такие клинические ситуации по-прежнему очень редки, каждая из них требует персонализированного лечебного подхода, а их тщательное изучение позволит получить новую ценную информацию о биологии канцерогенеза.

В данной статье демонстрируется редкий случай развития у пациента синхронных опухолей ЦНС различной гистологической структуры — глиобластомы и злокачественной менингиомы.

**Ключевые слова:** анапластическая менингиома, глиобластома, множественные опухоли, опухоль головного мозга, ЦНС.

*Для цитирования:* Воинов Н.Е. Персонализированный подход в лечении больных с множественными опухолями ЦНС. Случай сочетания глиобластомы и злокачественной менингиомы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):91-96. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96

## PERSONALIZED APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE CNS TUMORS. A CASE OF COMBINATION OF GLIOBLASTOMA AND MALIGNANT MENINGIOMA

**Voinov N. E.**

Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Voinov Nikita E.,  
Polenov Neurosurgical Research Institute,  
branch of the Almazov National Medical  
Research Centre,  
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 1910141.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Received 10 June 2022; accepted 01 July 2022.

### ABSTRACT

In the clinic of neurosurgical treatment of tumors of the brain and spinal cord, more and more cases of diagnosis in patients with primary multiple cerebral tumors of various histological structures began to occur.

And although such clinical situations are still very rare, each of them requires a personalized treatment approach, and their careful study will provide valuable new information about the biology of carcinogenesis.

This article demonstrates a rare case of the development of synchronous CNS tumors of various histological structures (glioblastoma and malignant meningioma) in a patient.

**Key words:** anaplastic meningioma, brain tumor, CNS, glioblastoma, multiple tumors.

*For citation: Voinov NE. Personalized approach in the treatment of patients with multiple CNS tumors. A case of combination of glioblastoma and malignant meningioma. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):91-96. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96*

**Список сокращений:** КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЦО — первично-множественные церебральные опухоли, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЦНС — центральная нервная система, ЕМА (epithelial membrane antigen) — эпителиальный мембранный антиген, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, Syn — синаптофизин.

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЦО) центральной нервной системы (ЦНС) чрезвычайно редко встречается в нейроонкологической практике (по достаточно примерным данным, около 7 % от всего числа ПМО) [1, 2]. Изучение клинко-эпидемиологических аспектов данных состояний не ведется ни в России, ни за рубежом. А в медицинской литературе описано не так много случаев множественной опухолевой патологии ЦНС. По большей части, при обсуждении мультифокального церебрального опухолевого процесса, речь идет о множественных опухолях одного гистологического типа (менингиома, глиома) либо о различных опухолевых проявлениях наследственных заболеваний (нейрофиброматоз 1 и 2 типа, шванноматоз и т. д.) [3, 4, 5, 6, 7].

Случаи, когда множественные опухоли различных гистологических типов имеют признаки злокачественности, любопытны и в плане изучения причин возникновения заболевания и особенностей канцерогенеза на генетическом и эпигенетическом уровнях, и в силу необходимости разработки индивидуальных подходов к лечению каждого из таких пациентов.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2021 года пациент Ш., 76 лет, ощутил «беганье мурашек» и чувство «жжения» в правой половине тела, нарушение речи, после чего у него впервые в жизни возник генерализованный судорожный припадок. Госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При обследовании выполнена компьютерная томография (КТ), а затем магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которых выявлены 2 опухоли (рис. 1):

1) внутримозговая, в области медиальных отделов крыльев основной кости слева размерами 41 x 23 x 18 мм; образование широким матриксом прилегает к твердой мозговой оболочке;

2) опухоль (наиболее вероятно, глиального ряда) левой височной и лобной долей, размерами 42 x 38 x 34 мм, имеющая выраженную зону перифокального отека, зону некроза в центре и неоднородно накапливающая контрастное вещество.

Пациент принимает дексаметазон в дозировке 4 мг два раза в сутки. Антиконвульсантную терапию не получает. При поступлении в клинику: сознание ясное, память снижена — сведения о течении болезни сообщает не четко. Не критичен к тяжести своего заболевания, к осмотру относится несколько негативно. По шкале Карновского 70 %. Считает себя правой, пробы выполняет как амбидекстр. Частичный птоз слева, зрачки одинакового размера, не доводит левое глазное яблоко кнаружи при крайнем отведении, нистагма нет. Нарушений чувствительности на лице не выявлено. Сглажена правая носогубная складка. Глотание не нарушено. Язык по средней линии. Силовых парезов в конечностях не выявлено. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Глубокие рефлексy средней живости D>=S. Нарушений болевой и глубокой чувствительности, менингеальных симптомов не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Застойных явлений на глазном дне не обнаружено.

По данным электроэнцефалографии выявлены выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, неспецифическая очаговая патологическая активность в левой височной области, а также единичная эпилептиформная активность в правой височной области (по типу «острая медленная волна»).

Принимая во внимание отсутствие стандартов оказания нейрохирургической помощи больным с подобным множественным поражением ЦНС, было решено провести одномоментное удаление обеих опухолей из одного нейрохирургического доступа (учитывая анатомическую доступность).

Пациенту выполнена комбинированная операция: краниотомия в левой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухолей — менингиомы крыльев основной кости слева (степень радикальности Simpson II) и внутримозговой опухоли левой височной доли (глиобластомы) с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и УЗ-навигации.

Гистологическая характеристика:

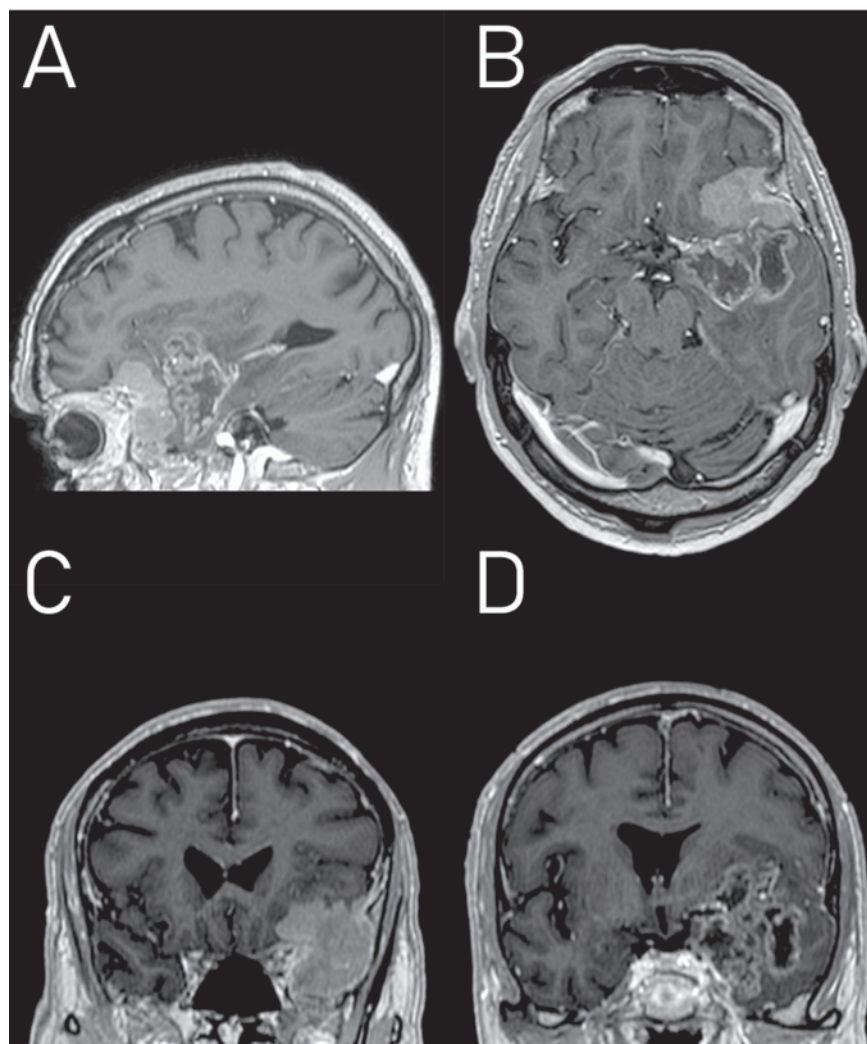
1. Менингиома. Опухоль из арахноидэндотелия, формирующая периваскулярные псевдорозетки, характеризующаяся утратой «сплоченности» опухолевых клеток и их разделением на самостоятельные дольки. Выявляются очаги с повышенной клеточностью, представленные овоидными клетками

с округлыми пузырьковидными ядрами и отчетливыми ядрышками, часть клеток — с глобулярными перинуклеарными включениями. Клеточно-ядерный полиморфизм выражен умеренно. Фокально отмечается утрата экспрессии эпителиального мембранного антигена (ЕМА). Отмечается умеренный ангиоматоз, очаги пролиферации эндотелия, полнокровие сосудов. Митотическая активность умеренная: 1 митоз на 10 полей зрения при  $\times 400$  увеличении. Выявлены очаги некрозов. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена низкая пролиферативная активность опухоли (индекс пролиферативной активности по Ki67 составил 1–2 %, очаги повышения до 4 %), фокальная утрата экспрессии ЕМА.

2. Глиобластома. Плотноклеточная, диффузно растущая глиальная опухоль (цитоплазма GFAP +),

состоящая из крупных клеток с преимущественно округлыми ядрами с четким ядрышком, расположенными на фибриллярном фоне. Отмечается умеренно выраженный клеточно-ядерный полиморфизм. Также в структуре опухоли выявлены немногочисленные двуядерные клетки, единичные митозы, в том числе атипические, персистирующие нейроны. Пролiferация эндотелия сосудов с формированием клубочков, крупные очаги ишемических некрозов.

При проведении иммуногистохимического исследования пролиферативная активность Ki67/MIB1 10 %. Syn (++) — нейропиль, персистирующие нейроны. GFAP (+++) — диффузное позитивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток. CD34 (++) — позитивное мембранное окрашивание эндотелия сосудов.



**Рис. 1. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением в сагиттальной (а), аксиальной (b) и коронарной (с, d) проекциях. Визуализируются множественные опухоли с различными характеристиками сигнала и отличающиеся типом и интенсивностью накопления контрастного вещества: менингиома крыльев основной кости слева и опухоль глиального ряда левой височной доли**



Таким образом, у пациента имеются синхронные первично-множественные злокачественные опухоли ЦНС различной гистологической структуры: папиллярная менигиома с низкой пролиферативной активностью (Ki-67/MIB1 1–2 %, очаг до 4 %), ICD-O code 9538/3, grade III; глиобластома с высокой пролиферативной активностью (Ki-67/MIB1 до 10 %) NOS. ICD-O code 9440/3, grade IV.

Пациент выписан из клиники с рекомендациями проведения адъювантной химио- и лучевой терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первично-множественные опухоли принято разделять по времени выявления на синхронные (между выявлением опухолей проходит < 3 мес.), метасинхронные (между выявлением опухолей проходит > 3 мес.), синхронно-метасинхронные и метасинхронно-синхронные [8].

Первично-множественные опухоли ЦНС вызывают большие проблемы в установке топического диагноза уже при первом знакомстве с пациентом. Современные методы нейровизуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) позволяют поставить предварительный (точный в 90 % случаев) диагноз, вопрос тактики лечения (в первую очередь, хирургического) должен решать нейрохирург. Как правило, опухоли или удаляются одномоментно (если представляется такая возможность), или вначале резецируется опухоль, вызывающая угрозу жизни пациента или наиболее выраженный неврологический дефицит.

В литературе описано значительное число случаев развития множественных менигиом различной степени злокачественности [9, 10], множественных глиобластом [11], неврином. Большинство из них укладываются в представления о таких известных ранее состояниях, как менингематоз, факотоз, синдромы Ли-Фраумени, Тюрко, описанный недавно синдром DICER1, и других [12, 13]. В детской практике описаны наследственные опухолевые синдромы, проявляющиеся множественным поражением ЦНС [14]. Однако в настоящее время публикуется все больше данных о появлении новых, ранее не описанных, сочетаниях *различных* опухолей ЦНС, считавшихся до этого момента случайными совпадениями. Накопление таких данных требует более глубокого анализа причин развития множественной онкологической патологии ЦНС, в том числе молекулярно-генетических особенностей канцерогенеза, а также применения омиксных технологий в диагностике, разработки современных и эффективных схем лечения, опирающихся на персонализированный подход в каждом конкретном клиническом случае.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует ни классификации, ни общепринятых подходов к терапии ПМЦО, что диктует необходимость использования персонализированного подхода в определении тактики лечения данной группы пациентов. Для получения большего количества данных требуется ведение открытых статистических отчетов о распространенности опухолей ЦНС, в том числе о новых случаях первично-множественных церебральных опухолей.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding

Исследование проведено без спонсорской поддержки. / The study was performed without external funding.

## Информированное согласие / Informed consent

Исследование обезличено, и информированное согласие не требуется. / The study is anonymized and informed consent is not required.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Лавровский П.В., Нечаева А.С., Потемкина Е.Г., Олюшин В.Е., Бахтмёр Б. Первично-множественные церебральные опухоли различной гистологической структуры (описание клинических случаев) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2020. № 1(12). С. 55–63.
2. Кулешова К.А., Ведерников А.А., Мамедова А.А., Молокова О.А. / Первично-множественные опухоли // Университетская медицина Урала. — 2016. — № 2. — С. 29–30.
3. Склад С.С. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивный период у пациентов с первичной глиобластомой в Эру современной химиолучевой терапии / А. Ю. Улитин, М. В. Мацко и др. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — 2021. — Т. 13. — № 2. — С. 125–132.
4. Сафаров Б.И. Синхронные и метасинхронные метастатические опухоли головного мозга / Б. И. Сафаров, В. Е. Олюшин // Трансляционная медицина. — 2015. — № S2. — С. 98–99.
5. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы) / С. А. Мельченко, А. Ю. Улитин,

В. Е. Олюшин, Б. И. Сафаров // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — 2013. — Т. 5. — № 1. — С. 75–79.

6. Shieh LT, Guo HR, Chang YK, Lu NM, Ho SY / Clinical implications of multiple glioblastomas: An analysis of prognostic factors and survival to distinguish from their single counterparts // J Formos Med Assoc. — 2020 Mar. — 119(3):728–734. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.08.024. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31515159.

7. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, Cooper DN, Upadhyaya M / The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers / Hum Genomics. — 2017 Jun. — 21;11(1):13. DOI: 10.1186/s40246-017-0109-3. PMID: 28637487; PMCID: PMC5480124.

8. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) // Медицинская визуализация. 2015. (6). С. 93–102.

9. Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Забродская Ю.М. Гигантские первично-множественные внутричерепные опухоли (менингиома и параганглиома) // Нейрохирургия. 2005. (3). С. 53–56.

10. Куканов К.К. Хирургическое лечение пациентов с менингиомами области большого затылочного отверстия: ближайшие и отдаленные результаты / К. К. Куканов, М. М. Тастанбеков, В. Е. Олюшин, С. В. Пустовой // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. — СПб.: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. — С. 237–238.

11. Jaskólski D, Zawirski M, Wiśniewska G, Papierz W. A case of multicentric glioma of cerebellum and brain. // Zentralblatt fur Neurochirurgie. 1988. № 2(49). С. 124–7.

12. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. // Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2014. № 1(30). С. 47–64. DOI:10.1007/s00381-013-2309-z.

13. Pan E. Primary Neoplasms of the Central Nervous System // Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. BC Decker Inc, 2003.

14. Sourty B, Rousseau A. Prédisposition héréditaire aux tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique / Hereditary predisposition to tumors of the central and peripheral nervous systems / Ann Pathol. — 2020 Apr. — 40(2):168–179. French. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.02.019. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192808.

### Информация об авторах:

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

### Author information:

Voinov Nikita E., neurosurgeon of Polenov Neurosurgical Research Institute, resident of the Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology of IME Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, WCRC “Center for Personalized Oncology”.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 618.3 + 618.177

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА

Кравчук Е. Н.<sup>1</sup>, Цой У. А.<sup>1</sup>, Середа С. В.<sup>2</sup>, Гринева Е. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр планирования семьи и репродукции», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кравчук Екатерина Никодимовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: kravchuke@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.05.2022  
и принята к печати 15.06.2022.

### РЕЗЮМЕ

Пролактинома и связанная с ней гиперпролактинемия являются одной из основных причин бесплодия. Заболевание может развиваться в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1), и ведение таких пациентов может отличаться от лечения спорадических форм. В статье представлен клинический случай планировавшей беременность пациентки с пролактиномой, которая развилась в рамках синдрома МЭН1. Продемонстрирован индивидуальный подход в выборе лечебной тактики, позволивший решить задачу восстановления фертильности.

**Ключевые слова:** беременность, гиперпролактинемия, каберголин, МЭН1, нейрохирургия, пролактинома.

*Для цитирования:* Кравчук Е.Н., Цой У.А., Середа С.В., Гринева Е.Н. Индивидуальный подход в лечении пролактиномы у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):97-102. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-97-102

# INDIVIDUAL APPROACH IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMA IN A PATIENT WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME

**Kravchuk E. N.<sup>1</sup>, Tsoy U. A.<sup>1</sup>, Sereda S. V.<sup>2</sup>, Grineva E. N.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Family Planning and Reproduction Center, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Kravchuk Ekaterina N.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail:kravchuke@gmail.com

Received 22 May 2022; accepted 15 June 2022.

## ABSTRACT

Prolactinoma and associated hyperprolactinemia is one of the main causes of infertility. The disease can develop within the framework of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), and the management of such patients may differ from the treatment of sporadic forms. The article presents a clinical case of a patient with prolactinoma that developed as part of MEN1 syndrome who planned pregnancy. An individual approach to the choice of therapeutic tactics was demonstrated, which allowed solving the problem of restoring fertility.

**Key words:** cabergoline, hyperprolactinaemia, MEN1, neurosurgery, pregnancy, prolactinoma.

*For citation: Kravchuk EN, Tsoy UA, Sereda SV, Grineva EN. Individual approach in the treatment of prolactinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):97-102. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-97-102*

**Список сокращений:** ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭН1 — синдром множественной эндокринной неоплазии тип 1, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПЖ — поджелудочная железа, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПЩЖ — парашитовидная железа, СТГ — соматотропный гормон, ФСГ — фолликулстимулирующий гормон.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Пролактинома — это аденома гипофиза, секретирующая пролактин, связанная с ней гиперпролактинемия приводит к гипогонадотропному гипогонадизму, нарушению менструального цикла, ановуляции и бесплодию [1]. Основным методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина, которая часто приводит к восстановлению менструального цикла, уменьшению размера опухоли и восстановлению фертильности более чем в 90 % случаев [2, 3]. В связи этим, согласно современным рекомендациям, консервативная терапия является вариантом выбора даже при наличии макроаденомы [2, 4]. Однако хирургическое лечение также может быть рассмотрено в отдельных случаях, например, при макроаденомах или при резистентности к консервативной терапии [5]. Нередко такие случаи характерны для генетически детерминированных вариантов заболевания. Так, при синдроме множественной эндокринной неоплазии тип 1 (МЭН1) одним из наиболее частых клинических проявлений является развитие аденом гипофиза, в частности пролактином [6]. Для этого синдрома характерно также развитие опухолей парашитовидных желез (ПЩЖ), эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ) и целого ряда других локализаций [7, 8, 9]. По данным исследований при МЭН1 гораздо чаще встречаются макропролактиномы, и эффективность консервативной терапии ниже [10, 11, 12]. Развитие заболевания у пациентов с МЭН1 начинается в более молодом возрасте, таким образом, затрагивая женщин детородного возраста [13, 14]. Вопрос фертильности и ведения беременности у таких пациенток весьма актуален. При этом в литературе описано лишь несколько случаев ведения беременности у пациенток с МЭН1 [15, 16].

Мы представляем клинический случай пациентки с макропролактиномой в рамках синдрома МЭН1, планировавшей беременность.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В отделение эндокринологии в марте 2018 года была госпитализирована пациентка Б., 1991 года

рождения, с жалобами на аменорею более 10 лет, головные боли.

В 2017 году пациентка обратилась за медицинской помощью в связи с планированием беременности. При гормональном обследовании в 2017 году по месту жительства выявлена гиперпролактинемия до 5000 мМЕ/мл (105–540), фолликулстимулирующий гормон (ФСГ) — 4,8 МЕ/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,71 МЕ/мл. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, выявившая в области гипофиза объемное образование с четкими неровными контурами, неоднородного изоинтенсивного сигнала размерами 2,3 x 1,9 x 2,6 см, распространяющееся в полость основной пазухи вверх к хиазме, латерально, муфтообразно охватывая сифоны внутренних сонных артерий. В связи с полученными данными пациентка была направлена в центр для определения дальнейшей тактики ведения.

Во время госпитализации было выполнено гормональное обследование: пролактин 6478 нг/мл (4,79–23,3), при этом супрессированы ЛГ 0,08 МЕ/л, ФСГ 0,21 МЕ/л. Подтверждено наличие гиперпролактинемии, гипогонадотропного гипогонадизма. Данных за косекрецию других гормонов передней доли гипофиза, недостаточность передней доли гипофиза получено не было. Пациентка была осмотрена офтальмологом, данных за гемипероральную гемианопсию не было.

Учитывая повышение уровня кальция амбулаторно, был оценен уровень кальция ионизированного 1,61 ммоль/л (1,11–1,29), паратиреоидного гормона (ПТГ) 125,40 пг/мл (15–65) и диагностирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи выявлено увеличение правой нижней парашитовидной железы.

Кроме того, были выполнены компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием и эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) панкреато-билиарной зоны, были выявлены четыре образования ПЖ с максимальным размером 16 мм. Была выполнена тонкоигльная аспирационная пункция двух образований наибольшего размера. При иммуногистохимическом исследовании подтверждена нейроэндокринная природа образований ПЖ, Grade 1 (Ki-67 менее 1 %). Учитывая наличие пролактиномы, верификацию ПГПТ и образований в ПЖ, поставлен диагноз МЭН1. Диагноз был поставлен клинически и не вызывал сомнения. По результатам молекулярно-генетического исследования синдром МЭН1 подтвержден, был выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене MEN1 (Chr11:64573708, NM\_130799.2:c.C1045G:Gln349Ter).



Пациентке была рекомендована терапия каберголином 0,5 мг по 1 таблетке 2 раза в неделю, титрация дозы препарата в зависимости от уровня пролактина, контроль МРТ гипофиза через 3 месяца. 13.04.2018 г. было выполнено хирургическое лечение ПГПТ — удаление аденомы правой нижней паращитовидной железы, правой верхней и левой нижней паращитовидных желез, а также удаление тимуса. После операции ПТГ снизился до 7,39 пг/мл (11–65) и кальций общий нормализовался — 2,33 ммоль/л (2,1–2,55).

Так как выявленные образования поджелудочной железы были нефункционирующими, размер их не превышал 2 см, индекс пролиферативной активности составлял менее 1 %, было рекомендовано динамическое наблюдение.

Спустя год, в марте 2019 года, пациентка была повторно госпитализирована в отделение эндокринологии. Доза каберголина за это время была увеличена до 4 мг в неделю. По результатам гормонального обследования уровень пролактина снизился с 6478 до 103,75 нг/мл (4,79–23,3), отмечалось нарастание уровней ЛГ 2,55 МЕ/мл, ФСГ 1,39 МЕ/мл. Однако сохранялась аменорея. По данным контрольного МРТ размеры аденомы гипофиза остались прежними (2,2 x 2,8 x 2,9 см) по сравнению с данными от 2017 года. Таким образом, несмотря на положительную динамику показателей пролактина, ФСГ, ЛГ, клинические проявления гиперпролактинемии сохранялись, в связи с этим было принято решение о хирургическом лечении пролактиномы с целью уменьшения объема опухоли и повышения эффективности лечения.

В апреле 2019 года проведено хирургическое лечение: трансназальное-транссфеноидальное частичное удаление аденомы гипофиза. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования была выявлена аденома гипофиза, экспрессия пролактина в 100 % клеток, соматотропного гормона (СТГ) — в 10 %. После операции пациентке было рекомендовано продолжить терапию каберголином в дозе 3 мг в неделю под контролем пролактина.

При контроле от 2019 года МРТ гипофиза (через 6 месяцев после операции): признаки макроаденомы с меньшими размерами 9 x 18 x 16, уровень пролактина снизился до 73,54 нг/мл, ФСГ — 5,8 МЕ/л, ЛГ — 7,1 МЕ/л, эстрадиол — 28,4 нмоль/л (12,4–233), сохранялась аменорея. Доза каберголина была увеличена до 4 мг.

В дальнейшем, в результате телефонного контакта, удалось выяснить, что через несколько месяцев после операции уровень пролактина снизился до 53 нг/мл (4,79–23,30), у пациентки появились

нерегулярные менструации. По рекомендации гинеколога к терапии был добавлен дидрогестерон. На фоне данной терапии в начале 2021 года у пациентки наступила спонтанная беременность, каберголин был отменен, проводился контроль периметрии 1 раз в триместр. За время беременности клинических данных за рост аденомы гипофиза получено не было. Уровень кальция сохранялся в пределах нормы: кальций общий — 2,33, кальций ионизированный — 1,03 ммоль/л. Пациентка была родоразрешена в срок путем кесарева сечения по акушерским показаниям, новорожденный мальчик 7/86 Апгар. Послеродовый период протекал без осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует особенности ведения пациентов с пролактиномами при МЭН1. Согласно рекомендациям международного общества эндокринологов (Endocrine Society), выпущенным в 2012 году, тактика ведения в отношении пролактиномы при МЭН1 не отличается от стандартной [17]. Однако при ведении таких пациентов следует учитывать, что пролактиномы могут развиваться в более молодом возрасте и чаще резистентны к консервативному лечению [18, 19]. Вместе с тем, скорейшее купирование гиперпролактинемии и восстановление фертильности становится основной задачей лечения пролактиномы у женщин с синдромом МЭН1, так как одним из первых поводов для обращения за медицинской помощью у них является нарушение менструального цикла и бесплодие. Так, несмотря на длительную аменорею, наша пациентка активно обратилась за медицинской помощью только в связи с планированием беременности. Назначение стандартной терапии каберголином привело к значительному снижению уровня пролактина, однако этого было недостаточно для восстановления менструального цикла, несмотря на достижение субмаксимальной дозы препарата. В связи с планируемой беременностью от дальнейшего повышения дозы каберголина было решено воздержаться. Одним из вариантов лечения также является хирургическое удаление аденомы гипофиза [20, 21]. Учитывая то, что аденома гипофиза у нашей пациентки была крупных размеров, распространялась в полость основной пазухи, муфтообразно охватывала сифоны внутренних сонных артерий, полное удаление опухоли хирургическим путем было невозможно. Сама по себе эффективность операций при макропролактинемах невысока, излечения, по данным литературы, добиваются в 30–50 % случаев, но уменьшение объема образования позволяет добиться дальнейше-

го снижения пролактина и купирования симптомов [1]. Более того, согласно рекомендациям Endocrine Society, планирование беременности при недостаточном эффекте от терапии каберголином является дополнительным фактором для решения вопроса о хирургическом лечении [2]. Особенностью течения пролактиномы у нашей пациентки оказалось то, что, несмотря на значительное уменьшение объема опухоли после трансфеноидальной аденомэктомии, потребность в каберголине осталась такой же, как и до операции, но даже это не привело к нормализации уровня пролактина. Вместе с тем снижение пролактина оказалось достаточным для восстановления менструального цикла, овуляции и наступления беременности на фоне добавления дидрогестерона.

Наблюдение в ходе беременности соответствовало рекомендациям по ведению пациенток с пролактиномой — каберголин был отменен, проводился контроль клинической ситуации и периметрии [2]. Беременность протекала благоприятно, показания к выполнению кесарева сечения не были связаны с опухолью. В дальнейшем у пациентки нет противопоказаний к грудному вскармливанию, после завершения которого рекомендовано возобновление терапии каберголином с целью поддержания нормального уровня пролактина [22]. Кроме этого, учитывая результаты иммуногистохимического исследования, выявившего также экспрессию СТГ, пациентке может быть рекомендован контроль уровня инсулиноподобного фактора роста I, учитывая нерадикальное хирургическое лечение аденомы гипофиза. С целью мониторинга роста аденомы гипофиза рекомендуется МРТ гипофиза с контрастированием.

Таким образом, современные диагностические, терапевтические и хирургические возможности позволили не только диагностировать причину аменореи и бесплодия у пациентки, но выявить и подтвердить наличие МЭН1 с другими его проявлениями, провести эффективное лечение, позволившее восстановить фертильность.

Также пациентке были даны рекомендации по наблюдению за другими ассоциированными состояниями согласно современным рекомендациям.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-

2022-301 от 20.04.2022). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. № 075-15-2022-301, 20.04.2022).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol*. 2012;73:90–8.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273–88.
3. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R205–13.
4. Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova Slu, Rozhinskaia Lla, Dedov Il. Problemy Endokrinologii. 2013;59(6):19–26. In Russian [Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):19–26.]
5. Akkus G, Karagun B, Yaldiz HN, et al. Outcomes of surgical and/or medical treatment in patients with prolactinomas during long-term follow-up: a retrospective single-centre study. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2020;17;42(2):153–157.
6. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349–359.
7. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133–170.
8. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, et al. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 2014;371(6):583–584.
9. Tepede AA, Welch J, Lee M, et al. 18F-FDOPA PET/CT accurately identifies MEN1-associated pheochromocytoma. *Endocrinol Diab Metab*. 2020;2020:19-0156.
10. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):534–43.
11. Valea A, Sandru F, Petca A, et al. Aggressive prolactinoma. *Exp Ther Med*. 2022;23(1):74.
12. Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe

d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010;34(2):249–255.

13. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–1577.

14. Vannucci L, Marini F, Giusti F, et al. MEN1 in children and adolescents: Data from patients of a regional referral center for hereditary endocrine tumors. *Endocrine.* 2018 Feb;59(2):438–448.

15. Daglar HK, Kirbas A, Biberoglu E, et al. Management of a multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):217–220.

16. Mistry M, Gupta M, Kaler M. Pregnancy in multiple endocrine neoplasia type 1 equals multiple complications. *Obstet Med.* 2014;7(3):123–125.

17. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.

18. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin Genet.* 2010;78(5):457–463.

19. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1177–1186.

20. Park K, Park KH, Park HR, et al. Long-term Outcome of Microscopic Transsphenoidal Surgery for Prolactinomas as an Alternative to Dopamine Agonists. *J Korean Med Sci.* 2021;36(15):e97.

21. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32–41.

22. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):128–34.

#### Информация об авторах:

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующий НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-

зова» Минздрава России, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Середа Светлана Сергеевна, врач-эндокринолог СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции»;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Kravchuk Ekaterina N., MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Tsoy Uliana A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Sereda Svetlana S., MD, endocrinologist, Family Planning and Reproduction Center;

Grineva Elena N., MD, PhD, professor, Director of the Institute of endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.



