

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО ДЕФИЦИТА CD4⁺T-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Богатырева Т. И.*, Терехова А. Ю., Афанасов А. О., Кузьмина Е. Г., Мушкарин Т. Ю., Замулаева И. А., Смирнова С. Г., Орлова Н. В., Гривцова Л. Ю., Фалалеева Н. А., Иванов С. А., Каприн А. Д.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Обнинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. CD4⁺T-лимфоцитопения относится к общеизвестным проявлениям нарушений иммунитета при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ), однако в существующих прогностических моделях в качестве фактора риска не учитывается. В исследованиях у онкологических больных была установлена ассоциация CD4⁺T-лимфоцитопении ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным сокращением ожидаемой продолжительности жизни.

Цель: оценить влияние исходного дефицита CD4⁺T-лимфоцитов в периферической крови на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных кЛХ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ прогностической значимости сниженного содержания CD4⁺T-лимфоцитов в периферической крови до начала лечения у 162 больных кЛХ, которые получали комбинированную терапию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2000 по 2016 г. Выделяли умеренный ($0,2-0,4 \times 10^9/\text{л}$) и глубокий ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) дефицит CD4⁺T-лимфоцитов.

Результаты. Умеренная и глубокая CD4⁺-лимфопения наблюдались соответственно у 36 (22 %) и 24 (15 %) из 162 больных. Содержание CD4⁺-лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ ассоциировалось с возрастом ≥ 45 лет ($p = 0,063$), продвинутой стадией ($p = 0,03$) и международным прогностическим индексом (МПИ) ≥ 4 ($p = 0,000$). При медиане наблюдения 72 месяца у больных с исходным количеством CD4⁺T-лимфоцитов $\leq 0,4 \times 10^9/\text{л}$ отмечено снижение ВБП и ОВ по сравнению с больными без CD4⁺-лимфопении. В группе с неблагоприятной I–II стадией ($n = 29$) у 6 больных с CD4⁺-лимфопенией ВБП составила 50 % против 95 % ($p = 0,001$), а ОВ — 40 % против 100 % ($p = 0,000$). В группе с кЛХ III–IV стадий ($n = 120$) у 53 больных с CD4⁺-дефицитом ВБП и ОВ составили соответственно 57 % против 83 % ($p = 0,002$) и 75 % против 98 % ($p = 0,004$). В благоприятной прогностической подгруппе больных III–IV стадий с МПИ 0–3 ($n = 94$) у 32 (34 %) больных с CD4⁺-дефицитом отмечены пятилетняя ВБП 66 % против 84 % ($p = 0,037$) и ОВ 84 % против 100 % ($p = 0,117$).

Заключение. Ассоциация CD4⁺-дефицита с неудачами лечения больных кЛХ важна при ранней стадии заболевания, а также в подгруппе больных III–IV стадий с МПИ 0–3. Представляются оправданными модификации риска-адаптированной терапии для немногочисленной когорты больных с исходным снижением CD4⁺.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лимфоцитопения, проточная цитофлюорометрия, дефицит CD4⁺T-лимфоцитов, химиолучевое лечение, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Богатырева Т.И., Терехова А.Ю., Афанасов А.О., Кузьмина Е.Г., Мушкарин Т.Ю., Замулаева И.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние исходного дефицита CD4⁺T-лимфоцитов периферической крови на результаты химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(3):317–330. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>

IMPACT OF THE PRE-TREATMENT CD4⁺ T-LYMPHOCYTE DEFICIENCY IN THE PERIPHERAL BLOOD ON THE RESULTS OF CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Bogatyreva T. I.^{*}, Terekhova A. Yu., Afanasov A. O., Kuz'mina E. G., Mushkarina T. Yu., Zamulaeva I. A., Smirnova S. G., Orlova N. V., Grivtsova L. Yu., Falaleeva N. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D.

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, 249036, Obninsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. CD4⁺T lymphocytopenia constitutes a well-known manifestation of immune disorders in classical Hodgkin's lymphoma (HL); however, it is not considered as a risk factor in existing prognostic models. Studies established a connection between CD4⁺T-lymphocytopenia ($<0.2 \times 10^9/l$) and a pronounced reduction in the life expectancy of cancer patients.

Aim. To assess the impact of initial CD4⁺T-lymphocyte deficiency in the peripheral blood on the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in HL patients.

Materials and methods. The authors performed a retrospective analysis of the prognostic significance of a reduced CD4⁺T-lymphocyte count in the peripheral blood prior to treatment. The analysis included 162 HL patients who had undergone combined modality therapy at the A. Tsyb Medical Radiological Research Center (2000–2016). The analysis distinguished between moderate ($0.2-0.4 \times 10^9/l$) and severe ($<0.2 \times 10^9/l$) deficiency of CD4⁺T-lymphocytes.

Results. Moderate and severe CD4⁺-lymphopenia was observed in 36 (22 %) and 24 (15 %) of 162 patients, respectively. The CD4⁺ lymphocyte count of $<0.2 \times 10^9/l$ was associated with age ≥ 45 years ($p = 0.063$), advanced disease stage ($p = 0.03$) and international prognostic index (IPS) ≥ 4 ($p = 0.000$). With a median follow-up of 72 months, patients with an initial CD4⁺T-lymphocyte count of $\leq 0.4 \times 10^9/l$ showed a decrease in PFS and OS, as compared to the patients without CD4⁺ lymphopenia. In 6 patients with CD4⁺ lymphopenia from the group with unfavourable stages I–II HL ($n = 29$), PFS came to 50 % versus 95 % ($p = 0.001$), and OS decreased to 40 % versus 100 % ($p = 0.000$). In 53 patients with CD4⁺ deficiency from the group with stage III–IV HL ($n = 120$) PFS and OS were 57 % versus 83 % ($p = 0.002$) and 75 % versus 98 % ($p = 0.004$), respectively. In 32 (34 %) patients with CD4⁺ deficiency from the favourable prognostic subgroup including stage III–IV HL patients with IPS 0–3 ($n = 94$), 5-year PFS came to 66 % versus 84 % ($p = 0.037$) and OS decreased to 84 % versus 100 % ($p = 0.117$).

Conclusion. The association of CD4⁺ deficiency with the treatment failure in HL patients is important in the early stages of the disease, as well as in the subgroup of patients with stages III–IV HL (IPS 0–3). The modifications of risk-adapted therapy for a small cohort of patients with an initial decrease in CD4⁺ seem to be justified.

Keywords: Hodgkin's disease, lymphocytopenia, flow cytometry, CD4⁺T- deficiency, combined modality therapy, prognostic factors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Bogatyreva T.I., Terekhova A.Yu., Afanasov A.O., Kuz'mina E.G., Mushkarina T.Yu., Zamulaeva I.A., Smirnova S.G., Orlova N.V., Grivtsova L.Yu., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Impact of the pre-treatment CD4⁺ T- lymphocyte deficiency in the peripheral blood on the results of chemoradiotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(3):317–330 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>

Введение

В настоящее время установлена связь между лимфоцитопенией и плохим прогнозом при ряде онкологических заболеваний, в том числе при злокачественных лимфомах. Количество лимфоцитов <600 клеток в мкл периферической крови или $<8\%$ является одним из семи факторов риска, которые были положены в основу международного прогностического индекса (МПИ) (International Prognostic Score — IPS), разработанного для больных с III–IV стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ) [1]. К ограничениям МПИ можно отнести нечеткость определения фактора лимфоцитопении, поскольку допускается учет как абсолютной, так и относительной лимфоцитопении. Относительная лимфоцитопения часто сопутствует нейтрофильному лейкоцитозу, что неоправданно увеличивает число баллов при подсчете МПИ. Неблагоприятное прогностическое значение имела лишь самостоятельная абсолютная лимфоцитопения либо ее сочетание с относительной лимфоцитопенией у больных без лейкоцитоза [2]. Влияние этого параметра на исход лечения у больных с ранними стадиями ЛХ в литературе не представлено. В ходе проспективного исследования когорты больных, включавшей 580 человек, получавших лечение в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба в период с 1998 по 2012 г., показано отрицательное влияние исходной лимфоцитопении на общую и безрецидивную выживаемость. Было впервые установлено, что абсолютная лимфоцитопения в дебюте заболевания является независимым фактором неблагоприятного прогноза, значимым не только при поздних стадиях с МПИ 0–3, но и при ранних стадиях ЛХ [3]. При ранних стадиях крайне редко встречается повышенное число баллов МПИ, тогда как отдельный учет лимфоцитопении в дебюте ЛХ не нашел применения в общепринятых прогностических индексах. Этот факт послужил основанием для введения в прогностическую модель МРНЦ абсолютной лимфоцитопении как дополнительного фактора риска с целью проведения риск-адаптированной терапии при всех стадиях ЛХ [4]. Актуальность учета абсолютной лимфоцитопении получила дальнейшее подтверждение, когда в период 2012–2016 гг. появилась серия публикаций о неблагоприятной роли дефицита $CD4^+T$ -лимфоцитов для результатов лечения солидных опухолей [5, 6] и других лимфом [7, 8].

Взаимосвязь исходной $CD4^+T$ -лимфоцитопении с эффективностью противоопухолевого ответа еще не до конца определена, остается неясным, какие группы больных ЛХ испытывают негативное влияние дефицита $CD4^+T$ -клеток в периферической крови.

Цель работы — оценить влияние исходного дефицита $CD4^+T$ -лимфоцитов в периферической крови на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ).

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 162 больных кЛХ (95 женщин и 67 мужчин), у которых в ходе первичного обследования был проведен субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови. У 54 из 162 больных исходно была лимфоцитопения (содержание лимфоцитов $0,3–0,99 \times 10^9/л$, медиана $0,78 \times 10^9/л$). Все больные были госпитализированы в отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ в период 2000–2016 гг. Медиана возраста составила 28 лет (от 16 до 59 лет). Диагноз во всех случаях был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. С целью определения зон поражения и распространенности опухолевого процесса всем больным до начала лечения было проведено обследование, которое включало компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, ультразвуковое исследование всех групп периферических лимфатических узлов, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, трепанобиопсию костного мозга. Дополнительные методы обследования использовались по показаниям. Стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Анн-Арбор [9]. По итогам обследования больные были распределены на пять лечебных групп, отличающихся схемой индукции ремиссии (табл. 1). При I–II стадиях группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом выделяли на основе общепринятых факторов риска (массивное поражение средостения, X; экстранодальное поражение, E; В-симптомы; более трех вовлеченных областей; СОЭ >50 мм/ч при A-стадии). При III–IV стадиях лечебные группы формировали с учетом числа баллов МПИ [1], а также факторов риска прогностической модели МРНЦ (гистологические варианты «нодулярный склероз II типа» или «лимфоидное истощение», специфический перикардит, вовлечение костей или костного мозга). Схемы химиотерапии предусматривали уменьшение кумулятивных доз доксорубина и блеомицина перед лучевой терапией путем проведения последних курсов по схеме COPP. Для закрепления ремиссии при ранних стадиях проводили лучевую терапию (ЛТ) в суммарной дозе 20–22 Гр на зоны исходного поражения (ISRT): при неполной регрессии — в режиме ускоренного гиперфракционирования (1,3 Гр + 1,5 Гр два раза в день с интервалом 4,5 ч); при полной регрессии — в режиме стандартного фракционирования (1,8–2 Гр 5 дней в неделю); при поздних стадиях резидуальные опухолевые массы или зоны исходно массивного поражения облучали в дозе 20–22 Гр с использованием режима ускоренного гиперфракционирования. К январю 2019 г. медиана наблюдения за живущими больными составила 72 месяца.

Оценку количества $CD4^+T$ -клеток ($CD3^+CD4^+$) периферической крови проводили на основании стандартной реакции прямой иммунофлуоресценции с использованием прямых флуорохромных конъюгатов

Таблица 1. Схемы химиолучевого лечения 162 больных ЛХ I–IV стадий и пятилетние результаты терапии больных без исходного дефицита CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови

Table 1. Treatment schemes in 162 patients with Hodgkin lymphoma I–IV stages and 5-year results of treatment in patients without CD4⁺-lymphocytes deficiency in peripheral blood

№ группы	Лечебная группа Treatment group	Кол-во больных Number of Patients	Схема индукции ремиссии Induction remission chemotherapy	Лучевая терапия Radiation therapy	CD4 ⁺ , n (%) >0,4 × 10 ⁹ /л >0,4 × 10 ⁹ /L	ВБП Progression-free survival (%)	ОВ Overall survival (%)
1	I–II A стадия, благоприятный прогноз Stage I–II A Favorable	13	ABVD × 4 ± COPP × 1–2	на зоны исходного поражения 20–22 Гр в режиме УГФ* (при неполной регрессии) или в стандартном режиме (при полном ответе)	12/13 (92 %)	100	100
2	I–II стадия, неблагоприятный прогноз Stage I–II Unfavorable	29	ABVD × (4–6) ± COPP × (1–2)	ISRT 20–22 Gy in AHFX * regimen (after partial regression) or conventional fractionation (for complete regression)	23/29 (79 %)	95	100
3	III–IV стадия, МПИ 0–3** отсутствие факторов риска *** Stage III–IV, IPS 0–3, no risk factors ***	37	ABVD × (5–7) ± COPP × 1–2		28/37 (76 %)	89	100#
4	III–IV стадия, МПИ 0–3 наличие факторов риска Stage III–IV, IPS 0–3, risk factors ***,	57	BEACOPPбаз × (4–6) ± CVPP × 2 BEACOPPbas × (4–6) ± CVPP × 2	на резидуальные опухолевые массы >2,5 см и/или зоны исходно массивного поражения: 20–22 Гр в режиме УГФ (1,3 Гр + 1,5 Гр два раза в день с интервалом 4,5 ч)	34/57 (60 %)	85	100
5	III–IV стадия, МПИ ≥4 неблагоприятный прогноз Stage III–IV, IPS ≥4	26	BEACOPPбаз × (4–6) ± CVPP × 2 (n = 12), после 2006 г. BEACOPP-14 × (2–4) + BEACOPPбаз × 4–6 (n = 14) BEACOPPbas × (4–6) ± CVPP × 2 (n = 12), after 2006 year. BEACOPP-14 × (2–4) + BEACOPPbas × 4–6 (n = 14)	RT to residual tumour masses > 2.5 cm and/or areas of initially massive lesions: 20–22 Gy in the accelerated hyperfractionation (AHF) mode (1.3 Gy + 1.5 Gy twice a day with an interval of 4.5 hours)	5/26 (19 %)	60	75

Примечание. * — УГФ, ускоренное гиперфракционирование; ** — МПИ, Международный прогностический индекс; *** факторы риска прогностической модели МРНЦ для III–IV стадий: а) гистологические варианты «нодулярный склероз II типа» или «лимфоидное истощение»; б) специфический перикардит; в) вовлечение костей или костного мозга в сочетании с массивным поражением селезенки; # три больных с прогрессией в сроки 8, 22, 24 месяца умерли через 110, 90 и 102 месяца после начала лечения.

Note. * — AHFX, accelerated hyperfractionated regimen; ** — IPS, International prognostic score; *** — Risk factors according to MRRC prognostic model: a) histology “nodular sclerosis grade II” or “lymphocyte depletion”; pericardial effusion; involvement of bones or bone marrow combined with massive spleen involvement.

Three patients with disease progression (8, 22 and 24 months) died 110, 90 and 102 months after treatment start.

(флуоресцеинизотионид, FITC; фикоэритрин PE). В работе использованы коммерческие моноклональные антитела фирмы Becton Dickinson. Проточно-цитометрическая детекция клеток выполнена на проточных цитофлуориметрах FACSscan и FACS Calibur фирмы Becton Dickinson. К случаям умеренного дефицита CD4⁺-лимфоцитов относили их абсолютное содержание в периферической крови от 0,2 × 10⁹ до 0,4 × 10⁹/л, значительным дефицитом считали <0,2 × 10⁹/л.

Статистический анализ. Тест χ^2 был использован для проверки нулевой гипотезы о равномерности распределения больных с дефицитом CD4⁺-лимфоцитов в зависимости от демографических и клинических ха-

рактеристик. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были проанализированы с учетом исходного уровня субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов. Для оценки выживаемости применялся метод Каплана — Мейера и сравнение кривых по логранговому критерию. Регрессионный анализ Кокса был проведен в группе больных I–II стадий с неблагоприятным прогнозом с включением в модель пола, неблагоприятного морфологического варианта (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), В-симптомов, массивного поражения средостения с международным торакальным индексом (МТИ) ≥0,35, Е-стадии и содержания CD4⁺ <0,4 × 10⁹/L. У больных III–

Таблица 2. Частота абсолютной лимфоцитопении и дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов у больных ЛХ до начала лечения в зависимости от клинических проявлений заболевания**Table 2.** The prevalence of pre-treatment absolute lymphopenia and CD4⁺T-lymphocyte deficiency in Hodgkin lymphoma patients by clinical parameters at disease presentation

Характеристика Parameter	N (100 %)	Лимфоциты <1,0 × 10 ⁹ /л Lymphocytes <1,0 × 10 ⁹ /L n = 54	p	CD4 ⁺ Т-лимфоциты CD4 ⁺ T-Lymphocytes				
				0,2–0,4 × 10 ⁹ /л 0,2–0,4 × 10 ⁹ /L n (%)	p	<0,2 × 10 ⁹ /л <0,2 × 10 ⁹ /L n (%)	p	
Пол / Gender								
Мужчины / Males	67	16 (24 %)	0,048	16 (24 %)	0,815	7 (10 %)	0,276	
Женщины / Females	95	38 (40 %)		20 (21 %)		17 (18 %)		
Возраст / Age								
<45 лет / years	144	45 (31 %)	0,066	33 (23 %)	0,682	18 (12 %)	0,063	
≥45 лет / years	18	9 (50 %)		3 (17 %)		6 (33 %)		
Морфология / Morphology								
Лимфоидное преобладание Lymphocyte predominance	5	3 (60 %)	0,112	2 (40 %)	0,404	0	0,091	
Нодулярный склероз I типа (НС I) Nodular sclerosis grade I (NC I)	72	17 (24 %)		13 (18 %)		6 (8 %)		
Нодулярный склероз II типа (НС II) Nodular sclerosis grade II (NC II)	34	15 (44 %)		11 (32 %)		6 (18 %)		
Смешанноклеточный состав (СК) Mixed cellularity (MC)	43	14 (32 %)		8 (19 %)		9 (21 %)		
Лимфоидное истощение (ЛИ) Lymphocyte depletion (LD)	8	4 (50 %)		2 (25 %)		3 (38 %)		
НС I + СК NC I + MC	115	32 (28 %)	0,062	21 (18 %)	0,136	15 (13 %)	0,297	
НС II + ЛИ NC I + LD	42	19 (45 %)		13 (31 %)		9 (21 %)		
Прогностическая группа / Prognostic group								
Стадия I–II благоприятная Stage I–II Favorable	13	0	0,007	1 (8 %)	0,281	0	0,030	
Стадия I-II неблагоприятная Stage I–II Unfavorable	29	5 (17 %)		5 (17 %)		1 (3 %)		
Стадия III–IV Stage III–IV	120	48 (40 %)		30 (25 %)		23 (19 %)		
Число баллов МПИ / IPS score								
	0–2	115	26 (23 %)	0,000	22 (19 %)	0,291	7 (6 %)	0,000
	3	21	10 (48 %)		7 (33 %)		3 (14 %)	
	≥4	26	17 (65 %)		7 (27 %)		14 (54 %)	

IV стадий с МПИ 0–3 в модель Кокса включали пол, возраст, морфологический вариант (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), В-симптомы, МТИ ≥0,35, содержание лимфоцитов <1,0 × 10⁹/л, число баллов МПИ (0–2 против 3), лечебную группу (3-я группа, схема ABVD, против 4-й группы, схема BEACOPPбаз) и содержание CD4⁺ <0,4 × 10⁹/л. Данные анализировались с помощью статистического пакета SPSS 20 для Windows.

Результаты

В таблице 2 представлены данные по частоте случаев абсолютной лимфоцитопении и дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов различной выраженности у больных ЛХ до начала лечения в зависимости от пола, возраста и клинико-лабораторных параметров, относящихся к заболеванию. Содержание лимфоцитов перифе-

рической крови <1,0 × 10⁹/л чаще встречалось у женщин ($p = 0,048$), в возрастной группе старше 45 лет ($p = 0,066$), сопутствовало морфологическим вариантам, отличающимся истощением клеточного микроокружения (нодулярный склероз II типа и лимфоидное истощение, $p = 0,062$), продвинутым стадиям ($p = 0,007$) и МПИ ≥4 баллов ($p = 0,001$).

Умеренное снижение абсолютного содержания CD4⁺-лимфоцитов (0,2–0,4 × 10⁹/л) отмечено у 36 (22 %) из 162 обследованных больных, достоверной связи с изученными демографическими или клиническими параметрами не отмечено. В трети случаев с умеренным дефицитом CD4⁺-лимфоцитов абсолютное содержание лимфоцитов превышало 1,0 × 10⁹/л, причем достоверно чаще ($p = 0,004$) у мужчин (10 из 16, 62 %), чем у женщин (3 из 20, 15 %).

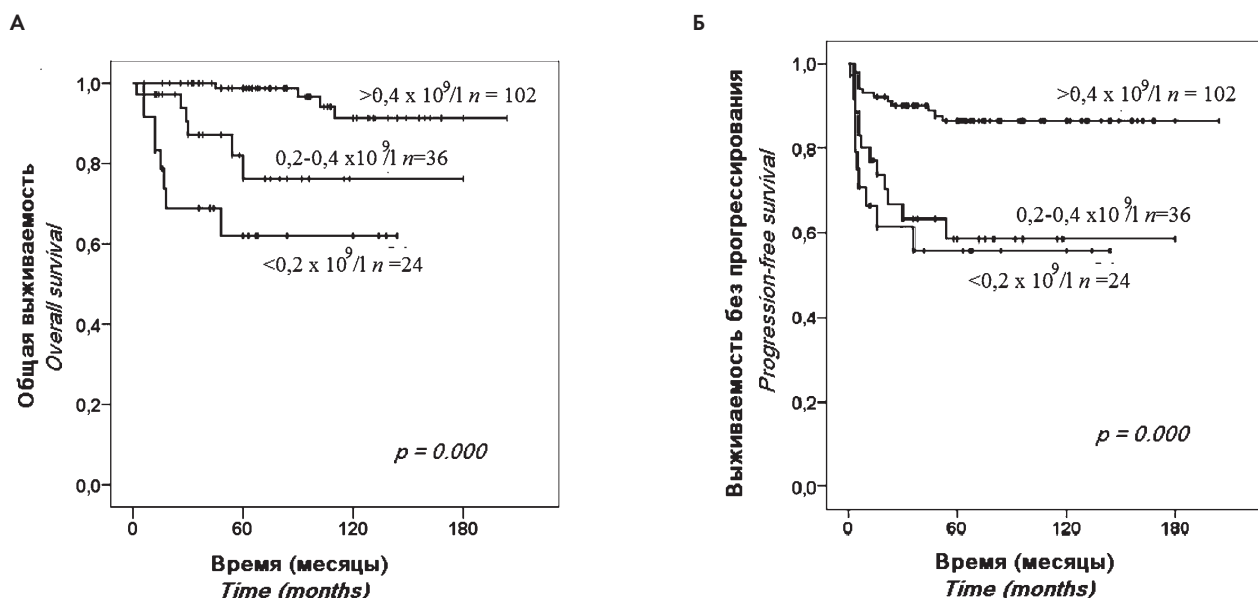


Рисунок 1. Общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессирования (Б) после химиолучевого лечения 162 больных лимфомой Ходжкина I–IV стадий в зависимости от исходного содержания CD4⁺Т-лимфоцитов ($\times 10^9/L$) в периферической крови.

Figure 1. Overall survival (A) and progression-free survival (B) after combined modality treatment in 162 patients with Hodgkin lymphoma I–IV stages by pre-treatment CD4⁺ T-lymphocyte count ($\times 10^9/L$).

Выраженная CD4⁺Т-лимфопения ($<0,2 \times 10^9/L$) до начала лечения выявлена у 24 (15 %) из 162 больных и ассоциировалась с возрастом старше 45 лет ($p = 0,063$), продвинутой стадией ($p = 0,03$) и МПИ ≥ 4 баллов ($p = 0,000$).

При медиане наблюдения 72 месяца ОВ и ВБП были достоверно ниже у больных с исходным дефицитом CD4⁺-лимфоцитов (рис. 1). Достоверных различий указанных показателей между подгруппами с умеренным и глубоким дефицитом не найдено ($p = 0,187$ и $p = 0,635$ соответственно).

У 13 больных 1-й группы (I–IIA стадии без факторов риска) имел место единичный случай сочетания относительной (24 %) и умеренной абсолютной ($0,43 \times 10^9/L$) CD4⁺-лимфоцитопении; прогрессирование развилось у больного после 4 курсов ABVD и было пролечено альтернативной химиотерапией в сочетании с лучевой терапией. Общая выживаемость всей группы составила 100 %.

Во 2-й группе (I–II стадии с общепринятыми факторами риска, $n = 29$) абсолютное содержание CD4⁺Т-клеток в 6 случаях (20,6 % больных) колебалось от $0,14 \times 10^9/L$ до $0,35 \times 10^9/L$. У 3 из 6 (при CD4⁺ 0,23, 0,30 и $0,35 \times 10^9/L$) прогрессия наступила в сроки 4, 7 и 12 месяцев от начала лечения; все трое умерли от основного заболевания спустя соответственно 54, 26 и 29 месяцев, несмотря на применение высокодозной химиотерапии. ВПБ в этой маленькой группе составила 50 % против 95 % ($p = 0,001$) у больных без CD4⁺-дефицита, а общая пятилетняя выживаемость — 40 % против 100 % ($p = 0,000$) (рис. 2 I).

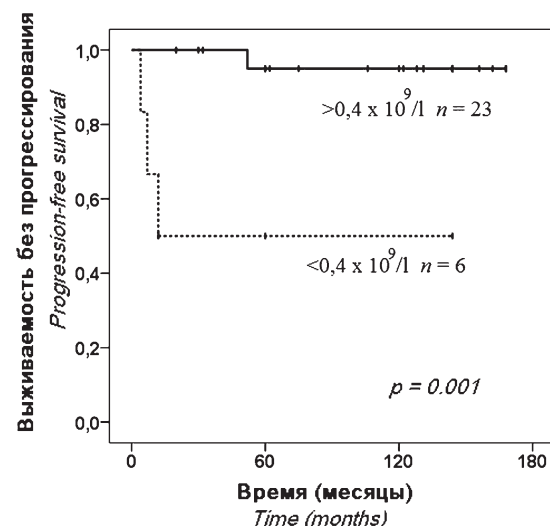
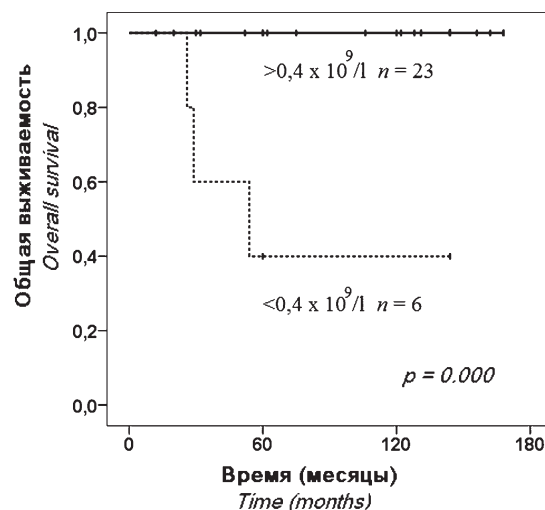
В объединенной группе больных ЛХ III–IV стадий (3, 4 и 5-я группы, $n = 120$) пятилетняя ВБП при исходном дефиците CD4⁺Т-клеток ($n = 53$, 44,2 %) составила 57 % (95 % доверительный интервал (ДИ), 42–72 %)

в сравнении с 83 % (95 % ДИ, 73–92 %) у больных с нормальным уровнем CD4⁺Т-клеток ($p = 0,002$). Показатель пятилетней выживаемости, зависящей от заболевания, в группе больных ЛХ III–IV стадий с дефицитом CD4⁺Т-клеток составил 75 % (95 % ДИ 61–84 %) по сравнению с 98 % (95 % ДИ 94–100 %) в отсутствие дефицита ($p = 0,004$) (рис. 2 II).

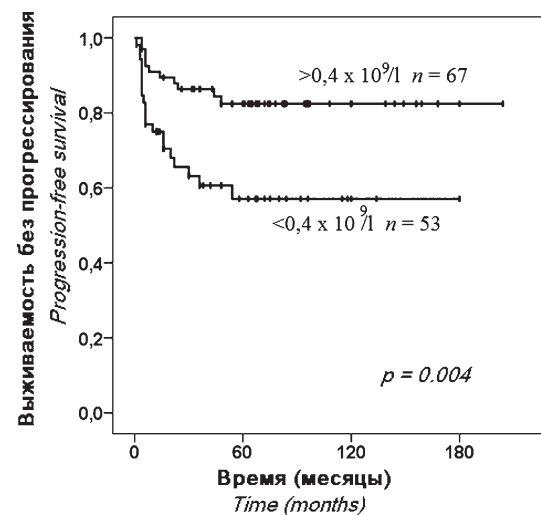
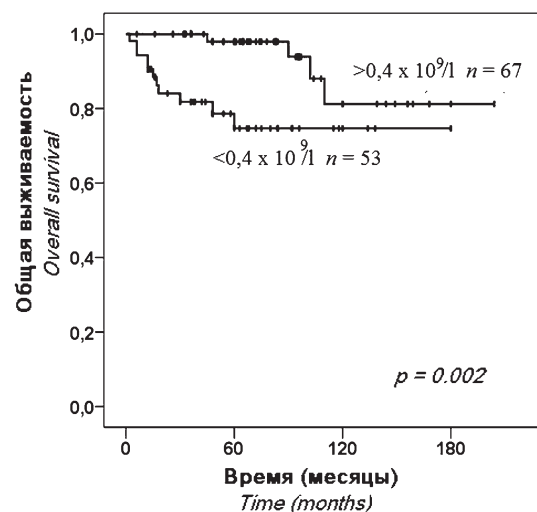
Больные с продвинутыми стадиями ЛХ традиционно рассматриваются как группа единого прогноза и единого терапевтического подхода. Число баллов МПИ при выборе схемы химиотерапии обычно не учитывается и используется в основном для стратификации и сравнения результатов, полученных различными исследовательскими группами. В МРНЦ этих больных распределяли в три группы, отличающиеся прогнозом и, соответственно, назначаемой терапией. Данные таблицы 1 показывают, что учет факторов риска позволил (в отсутствие CD4⁺-дефицита) добиться приемлемых результатов при дифференцированном подходе к назначению первой линии химиотерапии (ABVD, BEACOPPбаз или BEACOPP-14), когда значительная доля больных получила малоагрессивную или умеренно агрессивную терапию. Проблемной группой оставались больные с МПИ ≥ 4 баллов, половина которых отличалась глубоким CD4⁺-дефицитом. Вместе с тем проведенная нами после 2006 г. замена в первой половине курса схемы BEACOPPбаз на схему BEACOPP-14 способствовала некоторому улучшению результатов лечения у этой немногочисленной категории больных. ВБП составила 63,6 % у 11 больных после BEACOPP-14 против 32 % у 15 больных после BEACOPPбаз, а ОВ увеличилась до 77,8 % против 40,4 %. Ввиду немногочисленности наблюдений статистической достоверности не получено.

2.I. Стадии I-II с факторами риска (n=29)

Stages I-II with risk factors (n=29).

**2.II Стадии III-IV, все больные (n=120)**

Stages III-IV, all patients (n=120).

**2.III. Стадии III-IV с IPS 0-3 (n=94)**

Stages III-IV with IPS 0-3 (n=94)

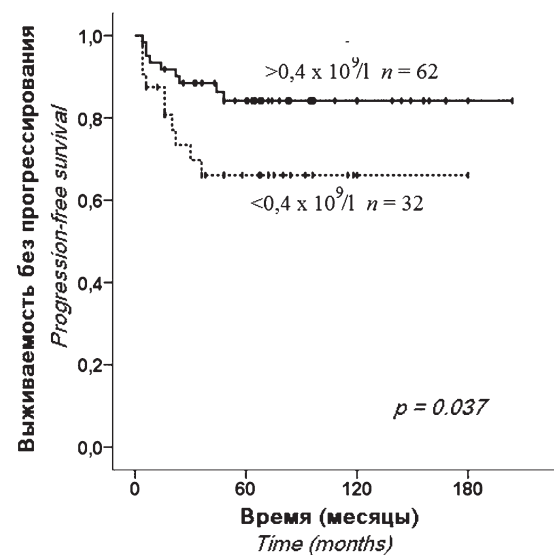
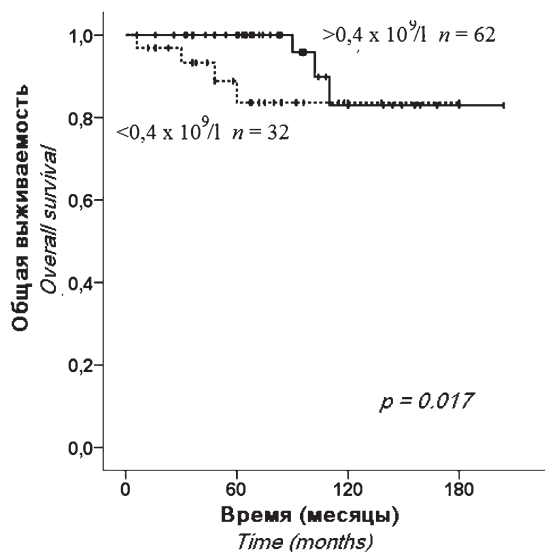


Рисунок 2. Влияние исходного дефицита CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови ($<0,4 \times 10^9/l$) на результаты химиолучевого лечения в зависимости от стадии классической лимфомы Ходжкина. 2.I. Стадии I-II с факторами риска (n=29). 2.II. Стадии III-IV, все больные (n=120). 2.III. Стадии III-IV с МПИ 0-3 (n=94).

Figure 2. The impact of pretreatment CD4⁺ deficiency ($<0,4 \times 10^9/l$) on the results of combined modality treatment by stage of classical Hodgkin lymphoma. 2.I. Stages I-II with risk factors (n=29). 2.II. Stages III-IV, all patients (n=120). 2.III. Stages III-IV with IPS 0-3 (n=94).

Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования 29 больных ЛХ I–II стадий с неблагоприятным прогнозом в зависимости от факторов риска
Table 3. Progression-free survival in 29 patients with Hodgkin lymphoma stage I–II with unfavorable prognosis depending on risk factors

Параметры Parameter	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival		
	отношение рисков hazard ratio	95 % ДИ 95 % CI	p
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Пол Gender	0,56	0,07–4,70	0,595
Морфология Morphology	0,86	0,08–9,70	0,901
В-симптомы B-symptoms	14,15	1,39–143,9	0,025
Е-стадия Extranodal disease	1,78	0,21–14,86	0,595
МТИ ≥0,35 MTI ≥0,35	1,27	0,15–10,53	0,823
CD4 ⁺ < 0,4 × 10 ⁹ /L	17,41	1,76–173,11	0,014
Многофакторный анализ Multivariate analysis			
В-симптомы B-symptoms	20,64	1,39–307,58	0,28
CD4 ⁺ < 0,4 × 10 ⁹ /L	23,96	1,81–317,01	0,16

Результаты лечения больных ЛХ III–IV стадий с МПИ ≥4 признаются неудовлетворительными по итогам многих проспективных или рандомизированных исследований, хотя в мировой практике возможность отдельной терапевтической тактики в отношении этой категории больных признается лишь в рекомендациях NCCN (США). Из таблицы 2 видно, что в рассматриваемой выборке абсолютная лимфоцитопения имела место у 17 из 26 (65 %) больных с МПИ ≥4 баллов, а дефицит CD4⁺Т-клеток — у 21 из 26 (81 %) больных; при этом в 27 % случаев CD4⁺Т-лимфоцитопения была умеренной и в 54 % случаев — глубокой. Медиана ВБП у 21 больного с дефицитом CD4⁺Т-клеток составила 12 месяцев. Пятилетние показатели ВБП и ОВ у этих больных составили соответственно 42 % (95 % ДИ 20–63 %) и 51 % (95 % ДИ 18–84 %).

Представлялось важным оценить влияние CD4⁺Т-лимфоцитопении на результаты лечения в подгруппе больных ЛХ III–IV стадий с МПИ 0–3 балла (94 из 120, 78,3 %). Эта подгруппа считается относительно благоприятной, и до сих пор нет единого мнения относительно предпочтительной схемы химиотерапии (ABVD или BEACOPP). Пятилетняя ВБП у 94 больных с МПИ 0–3 в случае дефицита CD4⁺Т-клеток была достоверно ниже: 66 % (95 % ДИ 49–82 %) против 84 % (95 % ДИ 75–94 %), $p = 0,037$. ОВ при CD4⁺-дефиците также была несколько ниже: 84 % (95 % ДИ 68–99 %) против пятилетней ОВ 100 % ($p = 0,117$) (рис. 2 III). В группе 3, куда вошли больные без факторов риска МРНЦ (схема ABVD), пятилетняя ВБП

при дефиците CD4⁺Т-клеток составила 76,2 % против 88,7 % ($p = 0,367$), а ОВ — 85,7 % против 100 % ($p = 0,762$). В группе 4 с факторами риска МРНЦ (схема BEACOPPбаз) ВБП при дефиците CD4⁺Т-клеток составила 61 % против 85 % ($p = 0,046$), а ОВ — 84 % против 100 % ($p = 0,024$). При этом три балла МПИ имели 5/37 (13,5 %) больных 3-й группы против 16/28 (57 %) в группе 4 ($p = 0,161$).

При регрессионном анализе Кокса не было выявлено факторов, влиявших на ОВ в рассмотренных группах. Для ВБП в группе больных ЛХ I–II стадий с неблагоприятным прогнозом ($n = 29$) конкурирующими факторами риска в однофакторном анализе были В-симптомы и дефицит CD4⁺Т-клеток (табл. 3). У 94 больных ЛХ III–IV стадий с МПИ 0–3 на ВБП как в однофакторном, так и в многофакторном анализе достоверно влиял только дефицит CD4⁺Т-клеток (табл. 4).

Обсуждение

Согласно результатам нашего более раннего анализа, абсолютная лимфоцитопения в периферической крови ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у больных с впервые установленным диагнозом ЛХ является относительно редким событием с общей встречаемостью до 14 % (116 из 838 больных ЛХ I–IV стадий) [10]. Частота подобных случаев возрастала от 1 % при I–II стадиях с благоприятным прогнозом до 8 % при I–II стадиях с факторами риска и до 19 % при III–IV стадиях. Сравнение итогов двух поколений протокольных исследований МРНЦ им. А.Ф. Цыба показало, что при реализации современных программ

Таблица 4. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования 94 больных ЛХ III–IV стадий с МПИ 0–3 в зависимости от факторов риска**Table 4.** Factors associated with overall survival and progression-free survival in 94 patients with Hodgkin lymphoma III–IV stages and IPS 0–3

Параметры Parameter	Общая выживаемость Overall survival			Выживаемость без прогрессии Progression-free survival		
	ОР* HR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
Однофакторный анализ Univariate analysis						
Пол Gender	1,26	0,22–7,25	0,796	1,17	0,39–3,50	0,778
Возраст Age	3,32	0,32–34,09	0,313	0,90	0,10–8,24	0,926
Морфология Morphology	0,50	0,06–4,53	0,541	1,56	0,51–4,75	0,439
В-симптомы B-symptoms	0,69	0,12–3,96	0,677	0,98	0,34–2,86	0,977
МТИ ≥0,35 MTI ≥0,35	3,68	0,64–21,22	0,145	1,22	0,42–3,58	0,711
Лимфоциты <1,0 × 10⁹/л Lymphocytes <1,0 × 10 ⁹ /L	2,14	0,41–11,29	0,369	1,55	0,52–4,55	0,429
Химиотерапия (группа 3 против группы 4) CT regimen (gr. 3 vs. gr. 4)	4,07	0,70–23,52	0,117	0,73	0,23–2,28	0,588
Баллы МПИ 0–2 vs. 3 IPS score 0–2 vs. 3	0,67	0,07–6,07	0,722	0,71	0,71–6,96	0,172
CD4⁺ <0,4 × 10⁹/L	2,03	0,39–10,71	0,402	3,57	1,21–10,57	0,021
Многофакторный анализ Multivariate analysis						
CD4⁺ <0,4 × 10⁹/L	0,401	0,08–2,00	0,264	0,315	0,120–0,829	0,019

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые данные.

Note. Bold values are statistically significant.

лечения ЛХ абсолютная лимфоцитопения сохраняла неблагоприятную прогностическую значимость [2, 10]. Известна связь лимфоцитопении с плохим прогнозом у больных ЛХ при трансплантации аутологичных стволовых клеток [11]. Важная роль при противоопухолевом ответе отводится связи иммунных механизмов и воспалительных клеточных реакций, суррогатными маркерами которых считают количество нейтрофилов и моноцитов периферической крови. Низкое соотношение лимфоцитов и моноцитов в ряде работ рассматривается как негативный прогностический фактор [12–15]. Повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов ухудшает показатели выживаемости, что было показано в многоцентровом исследовании, включившем 990 случаев первичной ЛХ с нодулярным склерозом [16]. Однако в различных клинических испытаниях не проводилось стратификации больных с учетом возможного негативного влияния лимфоцитопении.

В ряде исследований было продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение CD4⁺Т-лимфоцитопении у онкологических больных, результаты настоящей работы также подтверждают эти данные. Дефицит CD4⁺Т-лимфоцитов рассматривается как фактор риска развития инфекций и гематологических осложнений при проведении химиотерапии

у больных солидными опухолями [5, 6, 17]. Однако до сих пор лишь несколько работ посвящено исследованию прогностического значения дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов при злокачественных лимфомах [7, 8, 18].

Для пролиферации и выживания клеток опухоли важны клетки реактивного окружения. Основными компонентами клеточного микроокружения являются CD4⁺Т-лимфоциты, плазмциты, эозинофилы и гистиоциты, что указывает на преобладание иммунного ответа по Th2-типу. Th-2 Т-клетки — это одна из субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺), образующаяся из активированных Т-клеток под влиянием интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерлейкина-4 (ИЛ-4), при участии транскрипционных факторов GATA-3, STAT-6 и экспрессирующих на мембране белков CCR3, CCR5 и CCR4. Клетки данной субпопуляции являются триггерами гуморального иммунного ответа. Ключевым фактором дифференцировки CD4⁺Т-клеток в Т-хелперы второго типа (Th-2) является ИЛ-4 (его основные продуценты на периферии — тучные клетки, эозинофилы и собственно CD4⁺Т-клетки). Подавление синтеза ИЛ-4 и активности Th2-клеток классически осуществляет интерферон-гамма [19–21].

Опухоль в процессе прогрессии приобретает ряд свойств, которые позволяют ей ускользать от иммунно-

го надзора. Несмотря на громадное количество активированных CD4⁺Т-лимфоцитов, непосредственно окружающих клетки Рид — Штернберга, и полный набор костимуляторных молекул и молекул адгезии на клетках Ходжкина и Рид-Штернберга, полноценного цитотоксического иммунного ответа не происходит [22, 23].

Установлено, что клетки Рид-Штернберга и стромальные элементы секретируют цитокины, хемокины и другие растворимые иммуномодулирующие факторы, такие как IL-10, CCL-17/TARC, галектин-1 и индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), способные рекрутировать Th2- и регуляторные CD4⁺CD25⁺Т-клетки [24–29]. Возможно, именно этим обуславливается установленный нами факт снижения в периферическом русле количества CD4⁺-клеток.

В литературе рассматриваются несколько механизмов снижения уровня CD4⁺Т-лимфоцитов периферической крови у онкологических больных. Являясь мобильными клеточными элементами, лимфоциты мигрируют в лимфоидные органы под действием цитокинов опухоли и реактивного клеточного окружения, как уже сказано ранее, что может приводить к снижению в крови субпопуляции Т-хелперов и их соотношения с CD8⁺Т-киллерами [30].

Другая возможная причина развития CD4⁺Т-лимфоцитопении — снижение пула наивных Т-клеток за счет превращения их в клетки памяти под воздействием иммуногенной активации опухолями или инфекционными агентами. Преобладание клеток памяти над наивными клетками, происходящее с возрастом, в результате хронической активации у определенной части больных может привести к их истощению за счет механизмов индуцированной клеточной гибели, которой подвергаются клетки памяти. Поэтому истощение определенных типов иммунокомпетентных клеток происходит путями, аналогичными или близкими к механизмам старения иммунной системы, и фактор «старения» может быть рассмотрен как одна из причин дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов [31]. Показано, что снижение Т-клеточной инфильтрации опухолевой ткани ухудшает отдаленные результаты лечения больных ЛХ и может быть расценено как истощение Т-клеточного иммунного ответа [32]. Можно высказать предположение, что развитие лимфоцитопении при морфологическом варианте лимфоидного истощения в определенной степени соответствует процессу старения иммунной системы. В свою очередь, лимфоцитопения при других морфологических вариантах может быть обусловлена иными механизмами, в том числе перераспределением клеток.

Приводятся сведения о сокращении количества наивных Т-клеток у больных метастатическим раком молочной железы [6], у которых в качестве причины периферической CD4⁺Т-лимфоцитопении авторы поддерживают идею снижения функции тимуса. Выявленное в настоящем исследовании увеличение частоты развития глубокого дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) до на-

чала лечения у лиц старше 45 лет в сравнении с более молодыми больными ($p = 0,063$) может также указывать на определенную роль возрастной инволюции тимуса при развитии дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов.

Имеются данные о выраженной экспрессии цистеин-цистеин-хемокинового лиганда 17 (chemokine (C-C motif) ligand 17, CCL17) или иначе тимического активационно-регуляторного хемокина (thymus- and activation-regulated chemokine, TARC), на опухолевых клетках в случае классического варианта ЛХ и отсутствия данного хемокина при ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием, равно как и в ряде других В-клеточных лимфом [24, 33]. CCL17 является лигандом для белка CCR4, экспрессируемого на Т-регуляторных лимфоцитах и Th2 лимфоцитах [34, 35]. Отсутствие полноценного взаимодействия данных белков может рассматриваться как альтернативный путь подавления эффекторной функции Th-2 Т-клеток.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [36, 37]. В ней изучена прогностическая значимость снижения количества CD4⁺Т-лимфоцитов периферической крови в группе, включавшей 162 больных с впервые диагностированной ЛХ. Важным выводом исследования оказалась возможность использования низкого показателя количества CD4⁺Т-клеток в качестве прогностического фактора, который может быть применим для больных с I–II стадиями заболевания, а также при III–IV стадиях с МПИ 0–3. Ограничением исследования является его ретроспективный характер. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови не входит в стандарты обследования больных ЛХ перед выбором первой линии терапии. Половина (77 из 162, 48 %) данных для анализа была получена в рамках исследовательской работы по изучению частоты TCR-мутантных лимфоцитов у онкологических больных [37], остальные данные набирались проспективно с целью изучения субпопуляций лимфоцитов у больных с исходной лимфоцитопенией.

В настоящем исследовании частота присутствия дефицита CD4⁺Т-лимфоцитов у больных с содержанием лимфоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ составила 9 %. Подобный скрытый дефицит CD4⁺Т-лимфоцитов чаще встречался у мужчин. Не исключено, что указанное обстоятельство поспособствовало попаданию мужского пола в МПИ в качестве одного из семи независимых факторов неблагоприятного прогноза. Полученные данные могут быть основанием для расширения показаний к проведению субпопуляционного анализа лимфоцитов до начала лечения ЛХ с целью выбора более адекватной интенсивности лечения. Возможно, понимание клинической значимости дефицита CD4⁺Т-клеток будет способствовать внедрению определенных изменений в стратегию лечения больных ЛХ.

Таким образом, установлена неблагоприятная прогностическая роль сниженного количества CD4⁺T-клеток периферической крови до начала лечения у больных с различными стадиями ЛХ. Данный показатель может быть использован как дополнительный биомаркер в прогнозе выживаемости больных ЛХ и в первую

очередь как маркер плохого прогноза у больных с начальными стадиями ЛХ. Для установления природы данного дефицита и возможных иммунофенотипических особенностей CD4⁺T-клеток у больных с абсолютной лимфопенией необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
2. Bogatyreva T., Konova O., Pavlov V. Evolution of lymphocytopenia prognostic value in advanced Hodgkin's disease: a single-center experience. *Eur J Cancer.* 2003; 1(5): 425, abstr. 1020.
3. Богатырева Т.И., Павлов В.В., Конова О.А., Хаит С.Е. Абсолютная лимфоцитопения: фактор неблагоприятного прогноза при всех стадиях первичной лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57(3): 32.
4. Богатырева Т.И., Павлов В.В. Лечение лимфомы Ходжкина. В кн.: *Терапевтическая радиология: национальное руководство.* Ред. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 525–46.
5. Péron J., Cropet C., Tredan O. et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1080–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.003.
6. Trédan O., Manuel M., Clapisson G. et al. Patients with metastatic breast cancer leading to CD4⁺ T cell lymphopenia have poor outcome. *Eur J Cancer.* 2013; 49(7): 1673–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.028
7. Dehghani M., Sharifpour S., Amirghofran Z., Zare H.R. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol.* 2012; 29(4): 2364–71. DOI: 10.1007/s12032-012-0176-1.
8. He L., Liang J.H., Wu J.Z. et al. Low absolute CD4(+) T cell counts in peripheral blood are associated with inferior survival in follicular lymphoma. *Tumor Biol.* 2016; 37(9): 12589–95. DOI: 10.1007/s13277-016-5124-9.
9. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971; 31(11): 1860–1.
10. Bogatyreva T., Neprina G., Zamulaeva I. et al. CD4 lymphopenia as a prognosis factor in previously untreated Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016; 101(5): 10.
11. Seshadri T., Pintilie M., Keating A. et al. The relationship between absolute lymphocyte counts with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(1): 29–34. DOI: 10.1038/bmt.2008.41.
12. Porrata L.F., Ristow K., Colgan J.P. et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2012; 97(2):262-269. DOI:10.3324/haematol.2011.050138.
13. Tadmor T., Bari A., Marcheselli L. et al. Absolute monocyte count and lymphocyte/monocyte ratio predict outcome in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: evaluation based on data from 1450 patient. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(6): 756–64. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.025.
14. Sun H.L., Pan Y.Q., He B.S. et al. Prognostic performance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: an updated meta-analysis of eleven reports. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3017–23. DOI: 10.2147/OTT.S96910.
15. Kano S., Homma A., Hatakeyama H. et al. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. *Head Neck.* 2017;39 (2): 247-253. DOI:10.1002/hed.24576.

References

1. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
2. Bogatyreva T., Konova O., Pavlov V. Evolution of lymphocytopenia prognostic value in advanced Hodgkin's disease: a single-center experience. *Eur J Cancer.* 2003; 1(5): 425, abstr. 1020.
3. Bogatyreva T.I., Pavlov V.V., Konova O.A., Khait S.E. Absolute lymphocytopenia: a factor of poor prognosis in all stages of primary Hodgkin's lymphoma. *Haematologia i Transfusiologiya.* 2012; 57(3): 32 (In Russian).
4. Bogatyreva T.I., Pavlov V.V. Treatment of Hodgkin's lymphoma. In: *Therapeutic Radiology: National Guidance.* Eds. Kaprin A.D., Mardinsky Yu.S. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 525–46 (In Russian).
5. Péron J., Cropet C., Tredan O. et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1080–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.003.
6. Trédan O., Manuel M., Clapisson G. et al. Patients with metastatic breast cancer leading to CD4⁺ T cell lymphopenia have poor outcome. *Eur J Cancer.* 2013; 49(7): 1673–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.028
7. Dehghani M., Sharifpour S., Amirghofran Z., Zare H.R. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol.* 2012; 29(4): 2364–71. DOI: 10.1007/s12032-012-0176-1.
8. He L., Liang J.H., Wu J.Z. et al. Low absolute CD4(+) T cell counts in peripheral blood are associated with inferior survival in follicular lymphoma. *Tumor Biol.* 2016; 37(9): 12589–95. DOI: 10.1007/s13277-016-5124-9.
9. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971; 31(11): 1860–1.
10. Bogatyreva T., Neprina G., Zamulaeva I. et al. CD4 lymphopenia as a prognosis factor in previously untreated Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016; 101(5): 10.
11. Seshadri T., Pintilie M., Keating A. et al. The relationship between absolute lymphocyte counts with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(1): 29–34. DOI: 10.1038/bmt.2008.41.
12. Porrata L.F., Ristow K., Colgan J.P. et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2012; 97(2): 262–9. DOI:10.3324/haematol.2011.050138.
13. Tadmor T., Bari A., Marcheselli L. et al. Absolute monocyte count and lymphocyte/monocyte ratio predict outcome in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: evaluation based on data from 1450 patient. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(6): 756–64. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.025.
14. Sun H.L., Pan Y.Q., He B.S. et al. Prognostic performance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: an updated meta-analysis of eleven reports. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3017–23. DOI: 10.2147/OTT.S96910.
15. Kano S., Homma A., Hatakeyama H. et al. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. *Head Neck.* 2017;39 (2): 247-253. DOI:10.1002/hed.24576.

16. Marcheselli R., Bari A., Tadmor T. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35: 561–6. DOI: 10.1002/hon.2359.
17. Ceze N., Thibault G., Goujon G. et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 1305–13. DOI: 10.1007/s00280-011-1610-3.
18. Judd J., Dulaimi E., Li T. et al. Low Level of Blood CD4(+) T Cells Is an Independent Predictor of Inferior Progression-free Survival in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(2): 83–8. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.005.
19. Gooden M.J., de Bock G.H., Leffers N. et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br. J Cancer.* 2011; 105(1):93–103. DOI: 10.1038/bjc.2011.189.
20. Qin Z., Blankenstein T. CD4+T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity.* 2000; 12(6): 677–86. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80218-6.
21. Ossendorp F., Toes R.E., Offringa R. et al. Importance of CD4(+) T helper cell responses in tumor immunity. *Immunol Lett.* 2000; 74: 75–9. DOI: 10.1007/s00262-004-0653-2.
22. Payne S.V., Jones D.B., Wright D.H. Reed-Sternberg-cell/lymphocyte interaction. *Lancet.* 1977; 310(8041): 768–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)90281-1.
23. Stuart A.E., Williams A.R., Habeshaw J.A. Rosetting and other reactions of the Reed-Sternberg cell. *J Pathol.* 1977; 122(2): 81–90. DOI: 10.1002/path.1711220205.
24. Van den Berg A., Visser L., Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T-cell infiltration Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol.* 1999; 154(6): 1685–91. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65424-7.
25. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(1): 15–27. DOI: 10.1038/nrc2542.
26. Aldinucci D., Lorenzon D., Cattaruzza L. et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer.* 2008; 122(4): 769–76. DOI: 10.1002/ijc.23119.
27. Fischer M., Juremalm M., Olsson N. et al. Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int J Cancer.* 2003; 107 (2):197–201. DOI: 10.1002/ijc.11370.
28. Kapp U., Yeh W.C., Patterson B. et al. Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *J Exp Med.* 1999; 189(12): 1939–46.
29. Skinnider B.F., Mak T.W. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002; 99 (12): 4283–97. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0099.
30. Ayoub J.P., Palmer J.L., Huh Y. et al. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1999; 34(5–6): 519–27. DOI: 10.3109/10428199909058479.
31. Ray-Coquard I., Cropet C., van Glabbeke M. et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res.* 2009; 69 (13): 5383–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3845.
32. Тумян Г.С., Тупицин Н.Н., Шолохова Е.Н. и др. Клиническая и иммуноморфологическая характеристика лимфомы Ходжкина. *Иммунология гемопоэза.* 2007; 1: 34–55.
16. Marcheselli R., Bari A., Tadmor T. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35: 561–6. DOI: 10.1002/hon.2359.
17. Ceze N., Thibault G., Goujon G. et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 1305–13. DOI: 10.1007/s00280-011-1610-3.
18. Judd J., Dulaimi E., Li T. et al. Low Level of Blood CD4(+) T Cells Is an Independent Predictor of Inferior Progression-free Survival in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(2): 83–8. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.005.
19. Gooden M.J., de Bock G.H., Leffers N. et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br. J Cancer.* 2011; 105(1): 93–103. DOI: 10.1038/bjc.2011.189.
20. Qin Z., Blankenstein T. CD4+T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity.* 2000; 12(6): 677–86. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80218-6.
21. Ossendorp F., Toes R.E., Offringa R. et al. Importance of CD4(+) T helper cell responses in tumor immunity. *Immunol Lett.* 2000; 74: 75–9. DOI: 10.1007/s00262-004-0653-2.
22. Payne S.V., Jones D.B., Wright D.H. Reed-Sternberg-cell/lymphocyte interaction. *Lancet.* 1977; 310(8041): 768–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)90281-1.
23. Stuart A.E., Williams A.R., Habeshaw J.A. Rosetting and other reactions of the Reed-Sternberg cell. *J Pathol.* 1977; 122(2): 81–90. DOI: 10.1002/path.1711220205.
24. Van den Berg A., Visser L., Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T-cell infiltration Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol.* 1999; 154(6): 1685–91. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65424-7.
25. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(1): 15–27. DOI: 10.1038/nrc2542.
26. Aldinucci D., Lorenzon D., Cattaruzza L. et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer.* 2008; 122(4): 769–76. DOI: 10.1002/ijc.23119.
27. Fischer M., Juremalm M., Olsson N. et al. Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int J Cancer.* 2003; 107 (2): 197–201. DOI: 10.1002/ijc.11370.
28. Kapp U., Yeh W.C., Patterson B. et al. Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *J Exp Med.* 1999; 189(12):1939–46.
29. Skinnider B.F., Mak T.W. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002; 99 (12): 4283–97. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0099.
30. Ayoub J.P., Palmer J.L., Huh Y. et al. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1999; 34 (5–6): 519–27. DOI: 10.3109/10428199909058479.
31. Ray-Coquard I., Cropet C., van Glabbeke M. et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res.* 2009; 69 (13): 5383–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3845.
32. Tumyan G.S., Tupitsyn N.N., Sholokhova E.A. et al. Hodgkin's lymphoma: Clinical and immunological characterization. *Immunologiya Haempoeza.* 2007; 1: 34–55 (In Russian).

33. Peh S.C., Kim L.H., Poppema S. TARC, a CC-chemokine, is frequently expressed in classic Hodgkin's lymphoma but not in NLP Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and most cases of anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(7): 925–9.
34. Van den Berg A., Maggio E., Rust R. et al. Clonal relation in a case of CLL, ALCL, and Hodgkin composite lymphoma. *Blood.* 2002; 100(4): 1425–9.
35. Ohshima K., Tutiya T., Yamaguchi T. et al. Infiltration of Th1 and Th2 lymphocytes around Hodgkin and Reed-Sternberg (H&RS) cells in Hodgkin disease: Relation with expression of CXC and CC chemokines on H&RS cells. *Int J Cancer.* 2002; 98(4): 567–72.
36. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017; 26 (2): 26–40.
37. Замулаева И.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В. и др. Частота TCR мутантных лимфоцитов у онкологических больных до и после химиолучевого лечения. *Радиация и риск.* 2011; 20 (1): 8–18.

Информация об авторах

Богатырева Татьяна Ивановна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru, тел.: +7 (484) 396-17-32; 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-9232>

Терехова Алена Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7458-0269>

Афанасов Артем Олегович, ординатор отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-7417>

Кузьмина Евгения Геннадиевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-593X>

Мушкарина Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>

33. Peh S.C., Kim L.H., Poppema S. TARC, a CC-chemokine, is frequently expressed in classic Hodgkin's lymphoma but not in NLP Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and most cases of anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(7): 925–9.
34. Van den Berg A., Maggio E., Rust R. et al. Clonal relation in a case of CLL, ALCL, and Hodgkin composite lymphoma. *Blood.* 2002; 100(4): 1425–9.
35. Ohshima K., Tutiya T., Yamaguchi T. et al. Infiltration of Th1 and Th2 lymphocytes around Hodgkin and Reed-Sternberg (H&RS) cells in Hodgkin disease: Relation with expression of CXC and CC chemokines on H&RS cells. *Int J Cancer.* 2002; 98(4): 567–72.
36. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk.* 2017; 26(2): 26–40 (In Russian).
37. Zamulaeva I.A., Smirnova S.G., Orlova N.V. et al. Analysis of TCR –mutant lymphocyte frequency in cancer patients before and after chemoradiation therapy. *Radiatsiya i risk.* 2011; 20(1): 8–18 (In Russian).

Information about the authors

Tatyana I. Bogatyreva*, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru, tel.: +7 (484) 396-17-32; 249036, Obninsk, Koroleva Str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-9232>

Alena Yu. Terekhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7458-0269>

Artem O. Afanasov, Resident Physician, Department of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-7417>

Evgenia G. Kuz'mina, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-593X>

Tatiana Yu. Mushkarina, Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>

Замулаева Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>

Смирнова Светлана Григорьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пострадиационного восстановления МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-9784>

Орлова Нина Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пострадиационного восстановления МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3739-9193>

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, заведующая отделом лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

Фалалеева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом лекарственной терапии злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 24.04.2019

Принята к печати: 12.09.2019

Irina A. Zamulaeva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Department of Radiation Biochemistry, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6136-8445>

Svetlana G. Smirnova, Cand. Sci (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Post-radiation Recovery, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-9784>

Nina V. Orlova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Postradiation Recovery, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3739-9193>

Ludmila Yu. Grivtsova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Laboratory Medicine, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

Natalia A. Falaleeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy for Cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

Sergey A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin, RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, National Medical Research Radiological Center,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

*** Corresponding author**

Received 24 Apr 2019

Accepted 12 Sep 2019