



*Л.А. Крамынин, М.С. Моталкина, Л.В. Филатова,
 И.С. Зюзгин, А.С. Артемьева*

Лимфоматоидный папулез у пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Лимфоматоидный папулез — крайне редкое заболевание кожи, которое встречается с частотой 1,2–1,9 случаев на 1 млн чел. в год и имеет очень благоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость составляет около 100 %. Однако у таких пациентов имеется повышенный риск развития вторичных опухолей по сравнению с общей популяцией. Наиболее часто с лимфоматоидным папулезом ассоциированы грибовидный микоз и кожная или системная анапластическая крупноклеточная лимфома. Случаи возникновения лимфоматоидного папулеза и лимфомы Ходжкина у одного пациента носят единичный характер, что делает их уникальными и требует мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к лечению и наблюдению.

Описание случая. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с лимфоматоидным папулезом, на фоне которого возникла и дважды рецидивировала классическая лимфома Ходжкина. Лимфома возникла у пациента через 9 лет после дебюта лимфоматоидного папулеза, затем через 7 лет возник первый рецидив и еще через 4 года — второй. Пациенту была проведена противоопухолевая химиотерапия ABVD в дебюте заболевания и при возникновении первого рецидива, и вторая линия терапии DNAP + брентуксимаб ведотин — при возникновении второго рецидива. На фоне противоопухолевой химиотерапии кожные проявления лимфоматоидного папулеза никак не изменялись, однако, после введения брентуксимаба ведотина все кожные проявления полностью исчезли и вновь возникли только спустя 3 мес.

Заключение. Представленный клинический случай заставляет задуматься о возможной патогенетической ассоциации лимфоматоидного папулеза и лимфомы Ходжкина, что требует дальнейшего накопления клинического материала и последующего анализа данных.

Для цитирования: Крамынин Л.А., Моталкина М.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С. Лимфоматоидный папулез у

пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай. Вопросы онкологии. 2023;69(3):549–554. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-549-554

Введение

Лимфоматоидный папулез (ЛП) — крайне редкое заболевание кожи, встречающееся с частотой 1,2–1,9 случаев на 1 млн человек в год [1]. Согласно обновленной классификации лимфоидных новообразований ВОЗ, ЛП, наряду с первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), относится к группе первичных кожных CD30-положительных Т-клеточных лимфолиферативных заболеваний [2]. Причина возникновения заболевания остается неизвестной. Основную роль в патогенезе играет длительная антигенная стимуляция локализованных в коже CD4+ Т-лимфоцитов [3, 4, 5].

Клинически ЛП характеризуется наличием небольших красных или красно-коричневых пятен, узелков или бляшек на коже различных участков тела. Высыпные элементы могут эволюционировать с образованием очагов некроза и формированием изъязвлений или регрессировать в атрофические рубцы и слабо пигментированные пятна, а также проходить бесследно. Развитие кожных изменений с разной скоростью приводит к полиморфной клинической картине. Характерной особенностью данного заболевания является спонтанная регрессия высыпных элементов [6].

ЛП имеет очень благоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость составляет около 100 % [7]. Однако большое количество данных свидетельствует о повышенном риске развития у данных пациентов как гематологических злокачественных новообразований (ГЗН), так и солидных опухолей по сравнению с общей популяцией [6–11]. Наиболее часто с ЛП ассоциированы грибовидный микоз (ГМ) и кожная или системная АККЛ [17]. В этом случае прогноз таких пациентов резко ухудшается [8]. Поэтому необходим повышенный контроль за заболеванием

ем, потенциальная интенсификация лечения, а также более тщательное наблюдение при достижении ремиссии [11]. Примеры сочетания ЛП и лимфомы Ходжкина (ЛХ) у одного пациента носят единичный характер, а их взаимосвязь, вероятно, является случайной, что подтверждается последними литературными данными [11, 17], однако в более ранних источниках ЛХ описана как одно из ассоциированных с ЛП заболеваний [8, 9]. Каждый случай ЛП — большая редкость, а наличие у таких пациентов ЛХ является уникальным и требует мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к лечению и наблюдению. В статье представлен клинический случай пациента с ЛП, на фоне которого возникла и дважды рецидивировала классическая ЛХ.

Описание клинического случая

Пациент Т., 1978 г.р., без отягощенного аллергологического анамнеза и наследственности по онкологическим и дерматологическим заболеваниям. В 2002 г. впервые заметил высыпания на коже туловища и конечностей, имеющие вид красно-коричневых пятен, узелков и бляшек различной степени выраженности. Кожные проявления сопровождались зудом умеренной интенсивности, самостоятельно разрешались и вновь возникали без определенной причины. Некоторые высыпные элементы проходили бесследно, часть элементов изъязвлялась с дальнейшим формированием рубцов, а другие регрессировали в пигментные пятна. Пациент неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства. Был поставлен диагноз — аллергическая реакция на укусы насекомых, назначена местная терапия топическими глюкокортикостероидами, с временным эффектом.

В августе 2011 г. пациент заметил увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов с обеих сторон, обратился в региональный онкодиспансер. Была выполнена эксцизионная биопсия правого надключичного лимфоузла, по гистологическому исследованию поставлен диагноз: классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза.

С декабря по май 2012 г. было проведено 6 курсов химиотерапии ABVD, в результате которых был достигнут полный клинический и рентгенологический ответ.

С декабря 2018 г. — периодическое повышение температуры тела до субфебрильных значений, повышенная утомляемость. Во время очередного контрольного обследования по КТ был обнаружен увеличенный подмышечный лимфоузел слева, по ПЭТ КТ — высокая метаболическая активность в нескольких подмышечных лимфоузлах слева, 5 баллов по Deauville. С целью верификации диагноза была

выполнена эксцизионная биопсия 3 подмышечных лимфоузлов слева. По гистологическому анализу строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток соответствовали классической лимфоме Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. С января по март 2018 г. было проведено 2 курса химиотерапии ABVD, в результате которых была достигнута полная ремиссия. С целью консолидации противоопухолевого ответа был проведен курс лучевой терапии — дистанционно облучили левую подмышечную область, СОД 19,8 Гр.

В сентябре 2022 г. увеличился лимфоузел в правой подмышечной области. По ПЭТ КТ выявлена умеренно высокая метаболическая активность в единичном лимфоузле правой подмышечной области, 4 балла по Deauville. Выполнена эксцизионная биопсия лимфоузла правой подмышечной области. По гистологическому заключению — очаговое поражение лимфоузла классической лимфомой Ходжкина. С октября по декабрь 2022 г., в связи с повторным рецидивом заболевания, была проведена 2 линия противоопухолевой терапии: 2 курса ДНАР + брентуксимаб ведотин, выполнен лейкоцитаферез для проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток с целью консолидации ремиссии. В результате проведенного лечения был достигнут полный метаболический ответ: по данным ПЭТ КТ в декабре 2022 г. не было выявлено очагов с высокой метаболической активностью.

За весь период с 2002 по 2022 гг. изменения на коже рецидивировали и регрессировали самостоятельно, а периоды обострений и ремиссий не имели четкой периодичности. В октябре 2022 г. обострение было крайне выраженным, однако после проведенного лечения 2 курса ДНАР + брентуксимаб ведотин — все кожные проявления полностью исчезли.

В январе 2023 г. пациент был госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для проведения курса высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. При поступлении общее состояние было удовлетворительным, В-симптомы отсутствовали. При осмотре на коже туловища, верхних и нижних конечностей, лица, волосистой части головы отмечались многочисленные полиморфные эритематозные папулы, некоторые с участками изъязвления, гипер- и гипопигментные пятна и атрофические рубчики (см. рис. 1, а — в). Все кожные проявления не сопровождались зудом или болезненностью.

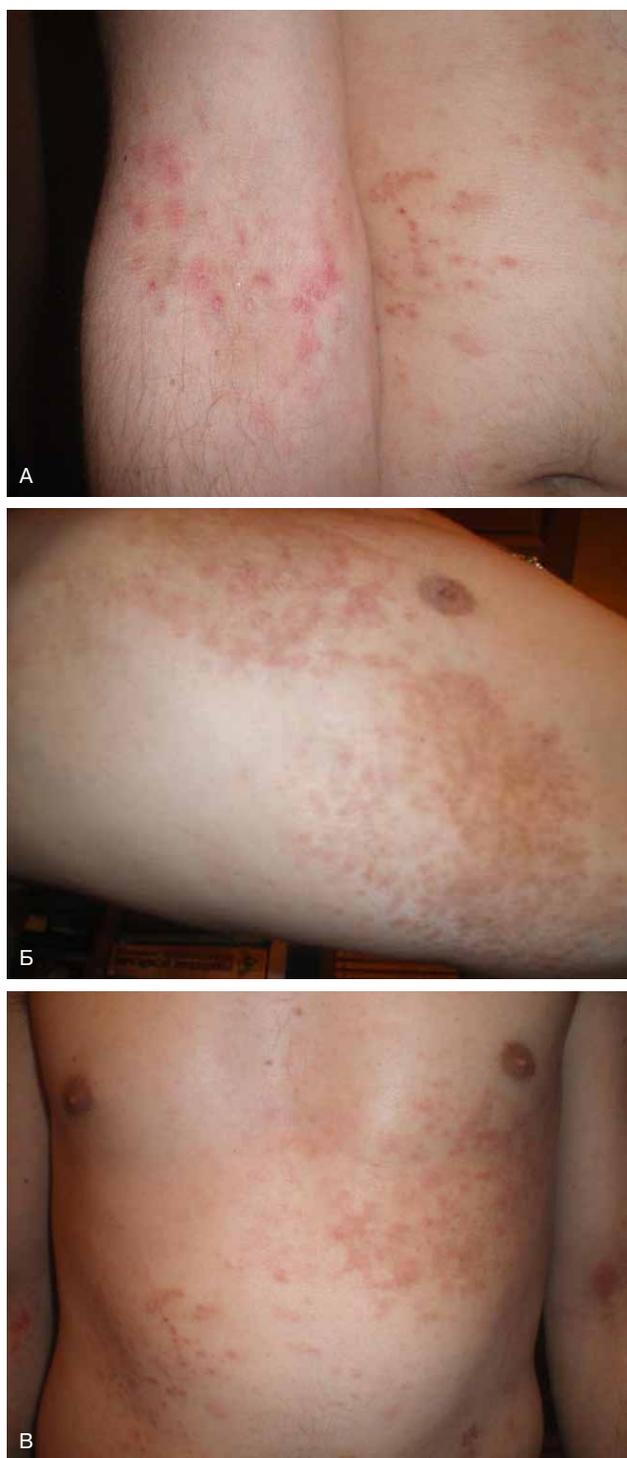


Рис. 1. Эритематозные папулы с участками изъязвления на коже передней поверхности верхних конечностей и передней брюшной стенки (а), макуло-папулезная сыпь на коже груди, живота и боковой поверхности туловища (б, в)

При осмотре слизистых оболочек патологии выявлено не было, периферические лимфоузлы не пальпировались. По данным общего и биохимического анализов крови, ЭКГ, ЭхоКГ, все показатели оставались в пределах референсных значений. По данным КТ признаков возобновления лимфомы также не было обнаружено. С целью верификации патологических высыпаний была выполнена панч-биопсия кожи передней

грудной стенки. Гистологический анализ в лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: фрагмент кожи с полосовидным периаднэксальным и периваскулярным смешанноклеточным инфильтратом в верхних и средних отделах дермы, без выраженного эпидермотропизма. Инфильтрат состоит из малых лимфоцитов, гистиоцитов, дендритных клеток, неравномерно расположенных эозинофилов, среди которых определяются немногочисленные крупные клетки с чертами иммунобластов и клеток Ходжкина и Рид-Штернберга. Морфологическая картина может соответствовать поражению кожи при классической лимфоме Ходжкина, для исключения лимфоматоидного папулеза рекомендуется консультация дерматолога/дерматопатолога.

Пациент был проконсультирован дерматопатологом-онкологом, выполнен повторный анализ гистологических препаратов. В готовом гистологическом препарате и препарате, приготовленном из парафинового блока, в эпидермисе наблюдался акантоз. Под эпидермисом — очаговый инфильтрат клиновидной формы, состоящий из лимфоидных клеток малых и средних размеров, более крупных лимфоидных клеток с морфологией иммунобластов, экспрессирующих CD30, эозинофильных лейкоцитов. С учетом данных анамнеза, клинической картины, морфологических изменений в коже и фенотипа опухолевых клеток, был поставлен диагноз лимфоматоидный папулез, тип А. Пациенту было рекомендовано выполнение узкополосного ультрафиолетового облучения кожи (УФО) с последующей системной терапией низкодозовым метотрексатом.

Учитывая, что рецидив лимфомы был представлен только маленьким очажком в одном едва увеличенном подмышечном лимфоузле справа, который был удален, отсутствие признаков возобновления лимфомы после x2 ДНАР + брентуксимаб ведотин, а также с учетом выявленного ЛП, от проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток решено было отказаться. Пациенту было рекомендовано наблюдение по поводу лимфомы Ходжкина. Спустя три месяца от постановки диагноза ЛП, пациенту был проведен курс УФО кожи, низкодозового метотрексата. После проведенного лечения практически все папулы регрессировали, на коже остались лишь гипо- и гиперпигментированные пятна и атрофические рубчики. По данным КТ, признаков возобновления лимфомы Ходжкина не определялось.

Обсуждение

Согласно литературным данным, пациенты с ЛП имеют высокий риск развития ГЗН:

вероятность их возникновения на фоне ЛП составляет от 15 до 50 % в различных исследованиях [13–19]. Такой широкий разброс данных может быть обусловлен предвзятостью исследователей при наборе пациентов, различиями в продолжительности наблюдения или в критериях, используемых для диагностики ассоциированного злокачественного новообразования [11]. Среди факторов риска развития вторичных ГЗН на фоне ЛП выделяют мужской пол, пожилой возраст, Эпштейн-Барр вирусную инфекцию, наличие реаранжировки гена Т-клеточного рецептора и наличие нескольких гистологических подтипов ЛП у одного пациента [15–18]. В самом масштабном исследовании ЛП 2019 г., включающем 504 пациентов, оценивался риск развития ГЗН на фоне ЛП. Ассоциированные с ЛП ГЗН наблюдались у 15,5 % пациентов, при этом наиболее частыми из них были ГМ и АККЛ, а ЛХ была выявлена только у 2 из 504 пациентов [11]. Авторы исследования отмечают, что связь ЛП с ГМ и АККЛ является достоверной и подтверждается общей клональностью Т-лимфоцитов в кожных поражениях при этих заболеваниях, что согласуется с ранее опубликованными исследованиями [17–19]. В то же время связь между ЛП и ЛХ, скорее всего, является случайной и не может быть патогенетически обоснована в связи с недостаточным количеством данных.

В представленном клиническом наблюдении ЛХ возникла у пациента через 9 лет после дебюта ЛП, затем через 7 лет возник первый рецидив и еще через 4 года — второй. На фоне противоопухолевой химиотерапии при лечении ЛХ кожные проявления никак не изменялись. Однако после введения анти-CD30 — иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина все проявления ЛП полностью исчезли и вновь возникли только спустя 3 месяца.

Мы не можем утверждать об ассоциации ЛП с ЛХ на примере одного клинического случая, тем более при наличии исследований, опровергающих достоверность этой связи. Однако данный пример демонстрирует необходимость возможной интенсификации лечения ЛП: большинству пациентов показано динамическое наблюдение, в нашем же случае пациенту было проведено УФО кожи с последующей системной терапией низкодозовым метотрексатом с целью достижения стойкой ремиссии. Также с учетом наличия в анамнезе двух рецидивов ЛХ и высоким риском развития ГМ и АККЛ, пациенту было рекомендовано более частое наблюдение — КТ 1 раз в 3 месяца на протяжении 5 лет, а также наблюдение у дерматопатолога-онколога.

Заключение

Представленный клинический случай ЛП с одновременным развитием и частым рецидивом классической ЛХ заставляет задуматься о возможной патогенетической ассоциации этих двух заболеваний, что требует дальнейшего накопления клинического материала и последующего анализа данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):662-8. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06337.x.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. *Leuk Lymphoma.* 2003;44 Suppl 3:S49-54. doi:10.1080/10428190310001623766.
4. Namba H, Hamada T, Iwatsuki K. Human T-cell leukemia virus type 1-positive lymphomatoid papulosis. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):194-5. doi:10.1684/ejd.2015.2707.
5. Kadin ME, Levi E, Kempf W. Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma is associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor-beta and CD30 ligand. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;941:59-68. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03711.x.
6. Wagner G, Rose C, Klapper Wet al. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(3):199-205. doi:10.1111/ddg.14041.
7. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4024-35. doi:10.1182/blood-2011-05-351346.
8. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000;95(12):3653-61.
9. Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):596-602. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00106.x.
10. Olsen EA, Delzell E, Jegasothy BV. Second malignancies in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Der-*

- matol. 1984;10(2Pt1):197-204. doi:10.1016/s0190-9622(84)70023-5.
11. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):260-266. doi:10.1111/jdv.16065.
 12. Nowicka D, Mertowska P, Mertowski S, et al. Etiopathogenesis, diagnosis, and treatment strategies for lymphomatoid papulosis with particular emphasis on the role of the immune system. *Cells.* 2022;11(22):3697. doi:10.3390/cells11223697.
 13. Wang HH, Myers T, Lach LJ, et al. Increased risk of lymphoid and nonlymphoid malignancies in patients with lymphomatoid papulosis. *Cancer.* 1999;86(7):1240-5.
 14. Gan EY, Tang MB, Tan SH. Lymphomatoid papulosis: is a second lymphoma commoner among East Asians? *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(2):118-21. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04124.x.
 15. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, et al. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):576-81. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03024.x.
 16. De Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, et al. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):928-37. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.012.
 17. Wieser I, Oh CW, Talpur R, et al. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):59-67. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.013.
 18. Cordel N, Tressières B, D'Incan M, et al. French study group on cutaneous lymphoma. frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis. *Oncologist.* 2016;21(1):76-83. doi:10.1634/theoncologist.2015-0242.
 19. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Associated hematolymphoid malignancies in patients with lymphomatoid papulosis: a canadian retrospective study. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(6):507-512. doi:10.1177/1203475417716366.

Поступила в редакцию 06.03.2023
 Прошла рецензирование 10.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023 г.

*L.A. Kramynin, M.S. Motalkina, L.V. Filatova,
 I.S. Zyuzgin, A.S. Artemyeva*

Lymphomatoid papulosis in a patient with recurrent hodgkin's lymphoma: a clinical case

N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

Introduction. Lymphomatoid papulosis is an extremely rare skin condition with an incidence rate of 1.2 to 1.9 cases per million people per year and has a very favorable prognosis, with a 5-year survival rate of approximately 100 %. However, such patients have an increased risk of developing secondary tumors compared to the general population. Fungal mycosis and cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma are most often associated with lymphomatoid papulosis. The occurrence of lymphomatoid papulosis and Hodgkin's lymphoma in the same patient is rare, making them unique cases that require a multidisciplinary and individualized approach to treatment and follow-up.

Case Description. This article presents a clinical observation of a patient with lymphomatoid papulosis, who experienced the development and two subsequent relapses of classical Hodgkin's lymphoma. The lymphoma developed in the patient 9 years after the onset of lymphomatoid papulosis, followed by the first relapse after 7 years, and a second relapse after another 4 years. The patient received ABVD chemotherapy as the initial treatment and during the first relapse, and a second-line therapy of DHAP + brentuximab vedotin upon the occurrence of the second relapse. The skin manifestations of lymphomatoid papulosis remained unchanged during the anti-tumor chemotherapy, but after the administration of brentuximab vedotin, all skin manifestations completely disappeared and reappeared only after 3 months.

Conclusion. This presented clinical case raises questions about the possible pathogenetic association between lymphomatoid papulosis and Hodgkin's lymphoma, which requires further accumulation of clinical data and subsequent analysis.

Keywords: lymphomatoid papulosis; Hodgkin's lymphoma; relapse of lymphoma; recurrent lymphoma

For citation: Kramynin LA, Motalkina MS, Filatova LV, Zyuzgin IS, Artemyeva AS. Lymphomatoid papulosis in a patient with recurrent Hodgkin's lymphoma: a clinical case. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):549–554. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-549-554

Сведения об авторах

Крамьнин Леонид Александрович, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>, kramleo@yandex.ru.

Моталкина Маргарита Сергеевна, канд. мед. наук, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, margarita.motalk@mail.ru.

**Филатова Лариса Валентиновна*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; +7(812)596-65-29, +7(905)288-34-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, larisa_filatova@list.ru.

Зюзгин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, ilya.zyuzgin@gmail.com.

Артемьева Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доц., заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; oinochoya@gmail.com.

Kramynin Leonid Aleksandrovich, Clinical Resident, the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: kramleo@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.

Motalkina Margarita Sergeevna, PhD (Med.), Medical Oncologist, the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: margarita.motalk@mail.ru.

**Filatova Larisa Valentinovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, tel.: +7 (905)288-34-51, email: larisa_filatova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Zyuzgin Ilya Sergeevich, PhD (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: ilya.zyuzgin@gmail.com.

Artemyeva Anna Sergeevna, PhD (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: oinochoya@gmail.com.