



## Европейский образовательный семинар по диагностике и лечению лимфоидных новообразований

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, М.П. Завелевич, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н.,  
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины;  
И.А. Крячок, д.м.н., Национальный институт рака, г. Киев

**18-19 мая в г. Киеве под эгидой Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) и Европейской школы гематологии (ESH) состоялся 24-й гематологический образовательный семинар, посвященный вопросам диагностики и лечения лимфоидных новообразований. Среди 75 участников мероприятия – представителей Украины, России, Сербии, Эстонии, Таиланда – были клиницисты-гематологи и онкологи, специалисты по лабораторной и экспериментальной гематологии, врачи и интерны, проявляющие интерес к проблемам современной онкогематологии. Проведение форума в нашей стране стало возможным благодаря информационному гранту компании «Рош Украина».**

Тесная связь между ЕНА и ESH, сотрудничающими в течение многих лет в рамках реализации основных проектов в области непрерывного медицинского образования (СМЕ), была организационно оформлена в 2008 г. созданием Объединенного исполнительного комитета (JEC), в который вошли профессора E. Gluckman и B. Lowenberg (ESH), W. Fibbe и R. Foa (ЕНА). Задачей JEC стала организация научных рабочих совещаний и образовательных семинаров по важнейшим аспектам фундаментальных, трансляционных и клинических исследований.

Программа Hematology Tutorials включает пленарные лекции ведущих специалистов по актуальным вопросам, интерактивный разбор клинических случаев и их оценку слушателями на основе личного опыта и полученных знаний.

Подобный семинар, организатором и председателем которого был профессор S. McCann (Ирландия), проводился в Украине впервые. В данной публикации приведены тезисы лекций экспертов из Италии (профессора R. Foa, G. Gaidano), Швеции (профессор E. Kimby), Великобритании (профессор C. Dearden), Ирландии (профессор E. Vandenberghe) и представителей Украины (доктор медицинских наук И.А. Крячок, профессор Д.Ф. Глузман), в которых были изложены вопросы, связанные с современными представлениями о морфологии, патогенезе, диагностике и лечении лимфоидных новообразований.

**Д.Ф. Глузман (Украина)**

### Классификация лимфоидных новообразований ВОЗ

Лимфоидные новообразования являются опухолями иммунной системы, возникающими из В-, Т-лимфоцитов и, редко, из клеток – естественных киллеров (ЕК-клеток). Это чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, включающая различные гистологические формы с разными биологическими и молекулярно-генетическими признаками и клиническими проявлениями (с поражением лимфатических узлов и экстра-нодальные), характером роста (локализованным и диссеминированным), реакцией на терапию.

История изучения и классификации опухолей лимфоидной ткани весьма продолжительна, сложна и противоречива. До последнего времени наиболее широко использовались Кильская классификация неходжкинских лимфом и так называемая Рабочая формулировка для клинического применения. В 1994 г. после революционных событий в иммунологии (создание гибридной технологии получения моноклональных антител (мкАТ) и познание молекулярно-генетических основ развития лимфоидных новообразований) Международной группой по изучению лимфом (ILSG), в состав которой входили ведущие гематопатологи мира, были сформулированы новые подходы, положенные в основу усовершенствованной классификации указанной группы новообразований – Revised European-American Lymphoma (REAL) classification. После некоторых дополнений она была трансформирована в классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленную в вышедшем под редакцией E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Wardiman руководстве Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Lyon: IARC, 2001, 351 p.).

Последнее, 4-е, издание классификации ВОЗ, которое содержит более полную информацию, полученную на основе трансляционных исследований, включает

новые критерии выделения отдельных форм и подвариантов заболеваний на основе комбинированного использования результатов морфологических, иммунофенотипических, цитогенетических исследований и учета клинических признаков (WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008, 439 p. Ed. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al.). В разработке классификации ВОЗ 2008 г. принимали участие более 130 гематопатологов из 22 стран. Выделяемые в соответствии с новой классификацией ВОЗ опухоли из В-, Т- и ЕК-клеток по многим признакам напоминают соответствующие стадии дифференцировки их нормальных аналогов. Распознают новообразования, возникающие из клеток предшественников, имеющие вид бластов, и опухоли из зрелых (периферических) лимфоцитов.

В лекции был представлен опыт изучения цитоморфологии, цитохимии и иммунофенотипа патологических клеток при различных формах опухолевых заболеваний лимфоидной ткани, накопленный сотрудниками отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины. Ежегодно в функционирующей на базе отдела референтной лаборатории диагностические исследования на современном уровне выполняются у 2-2,5 тыс. больных, находящихся в лечебных учреждениях г. Киева, АР Крым и 20 областей Украины; проводятся семинары для врачей – гематологов, онкологов и клинических лаборантов, издаются методические материалы.

**И.А. Крячок (Украина)**

### Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее частая форма лейкозов. Заболеваемость ХЛЛ составляет 4,2 случая на 100 тыс. населения в год; средний возраст больных при установлении диагноза – 72 года. Принципы диагностики ХЛЛ были пересмотрены Международной рабочей группой в 2008 г. Критериями установления диагноза ХЛЛ является обнаружение в периферической крови более  $5 \times 10^9/\text{л}$  моноклональных В-лимфоцитов в течение 3 мес. Для патологических лимфоцитов характерен aberrантный иммунофенотип с коэкспрессией CD19, CD23 и CD5 антигенов, слабой экспрессией CD20. Существует 2 системы стадирования ХЛЛ – Rai и Binet, в соответствии с которыми также осуществляется распределение больных по группам риска: низкого (стадии 0 по Rai, А по Binet), промежуточного (стадии I/II по Rai, В по Binet) и высокого (стадии III/IV по Rai или С по Binet). Преимуществом данных систем является их простота для широкого применения, они являются основой для определения прогноза и принятия решения о начале терапии. Однако в связи с неоднородностью течения заболевания в пределах одной группы появилась потребность в новых прогностических факторах. Данные факторы можно разделить на следующие группы: клинические характеристики, лабораторные параметры, генетические и суррогатные маркеры.

Время удвоения лимфоцитов менее 12 мес, высокие уровни  $\beta_2$ -микроглобулина, растворимого CD23 значительно ухудшают прогноз и общую выживаемость. Медиана выживаемости у пациентов при наличии мутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgVH) вдвое больше по сравнению с таковой у больных

с отсутствием мутаций генов. Высокие уровни экспрессии ZAP-70 и CD38 также отягощают прогноз заболевания.

Цитогенетические аномалии определяются в 80% случаев при исследовании методом FISH. Наиболее негативное значение имеет делеция 17 хромосомы, где расположен ген p53. Отмечено, что в 5% случаев встречается мутация p53 без делеции 17 хромосомы. Наличие данной аномалии является чрезвычайно важным при определении тактики лечения пациента.

Не все больные ХЛЛ требуют немедленного начала терапии. Для некоторых из них периодическое наблюдение может быть хорошей опцией в течение некоторого времени. Показаниями для начала лечения являются: стадия заболевания С по Binet, или стадия III-IV по Rai; стадия В по Binet, или I-II по Rai, при нарастании спленомегалии и лимфаденопатии. В целом, прямые показания к началу лечения на момент установления диагноза имеют около 70% больных.

В последние годы существенные достижения в лечении больных были достигнуты при применении монотерапии мкАТ или при комбинированном использовании мкАТ с различными химиопрепаратами. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность комбинации ритуксимаба с флударабином и циклофосфамидом (R-FC) в достижении полной ремиссии у пациентов с ХЛЛ.

В данном контексте показательные результаты масштабного исследования III фазы CLL8, в котором приняли участие 817 больных ХЛЛ из 191 центра 11 стран мира (M.H. Hallek et al., 2008). В этом испытании выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших режим FCR в качестве 1-й линии терапии, составила в среднем 40 мес по сравнению с 32 мес у больных, получающих только химиотерапию (FC). Кроме того, после 3 лет наблюдения медиана выживаемости без прогрессирования в группе FCR составила 51,8 мес по сравнению с 32,8 мес в группе FC. Следует отметить, что оценка результатов исследования CLL8 проводилась с учетом генетических характеристик пациентов (наличие делеций 13q, 11q, 17p, мутации IgVH). Во всех группах при наличии мутаций показано убедительное преимущество ритуксимабосодержащего режима; при нормальном кариотипе значимых различий между протоколами не выявлено (S. Stilgenbauer et al., 2008). При изучении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм рака показано, что добавление ритуксимаба к режиму FC у больных первичным ХЛЛ способствует значительному улучшению всех клинических показателей.

Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток позволяет достичь длительной бессобытийной выживаемости и у больных ХЛЛ с делецией 17 хромосомы при удовлетворительном соматическом статусе. Определенную эффективность продемонстрировал алектумумаб в лечении пациентов с ХЛЛ при наличии делеции 17 хромосомы или мутаций p53. Использование офатумумаба – человеческого мкАТ к другому эпитопау антигена CD20 – оказалось эффективным при рефрактерной форме ХЛЛ, повышая приблизительно на 50% продолжительность жизни больных. И наконец, продолжают клинические испытания все большего количества так называемых малых молекул, что в перспективе позволяет надеяться на трансформацию ХЛЛ в заболевание, контроль над которым удастся удерживать в течение длительного периода времени.

**F. De Angelis, R. Foa (Италия)  
Фолликулярная лимфома**

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по частоте (после диффузной В-крупноклеточной лимфомы) типом неходжкинских лимфом (НХЛ) в западных странах. ФЛ составляют до 20% всех случаев НХЛ и около 70% всех индолентных лимфом. Средний возраст больных при установлении диагноза составляет около 60 лет. До применения современных методов терапии отмечалась высокая смертность больных ФЛ на протяжении первых 5 лет после установления диагноза. В настоящее время средняя выживаемость пациентов составляет около 8-10 лет. Почти в 85% случаев в патологических клетках при ФЛ обнаруживается специфическая транслокация t(14;18), приводящая к гиперэкспрессии белка BCL2 – члена семейства антиапоптозных белков.

ФЛ характеризуется фолликулярным характером роста, состоит из centroцитов (клеток малого и среднего размера) и centroбластов (крупных клеток). Экспертами ВОЗ предложена трехступенчатая система гистологического градирования (I-III) ФЛ, основанная на подсчете абсолютного количества centroбластов в неопластических фолликулах. Клиническая агрессивность опухолей данного типа возрастает при увеличении количества centroбластов.

Весьма частым является поражение костного мозга (в 70% случаев) с наличием паратрабекулярных лимфоидных инфильтратов. Вовлечение в патологический процесс других органов наблюдается редко.

На поверхностных мембранах клеток ФЛ отмечается моноклональная экспрессия одного из типов легких цепей иммуноглобулинов, антигенов CD19, CD20, CD10, CD22 и белка BCL2; антигены CD5 и CD23 не выявляются. В большинстве случаев обнаруживается клональная перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

В последние десятилетия применение ряда терапевтических протоколов (алкилирующих агентов; комбинированной химиотерапии с доксорубицином или флударабином или без них; лучевой терапии) привело к улучшению показателей выживаемости больных ФЛ, а показатели полного ответа составляют 65-85%.

Использование анти-CD20-мкАТ (ритуксимаба) способствовало значительному улучшению выживаемости пациентов с ФЛ. Прогноз у больных ФЛ во время установления диагноза оценивается на основе Международных прогностических индексов для ФЛ (FLIPI-1, FLIPI-2), учитывающих такие факторы, как возраст больного, стадия заболевания, количество вовлеченных в процесс экстранодальных зон, уровень гемоглобина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

Подходы к терапии определяются наличием симптомов заболевания. Раньше диссеминированные формы ФЛ с тенденцией к развитию рецидивов считались incurable. В настоящее время у пациентов с локализованной ФЛ в 50% случаев удается добиться ремиссии. В соответствии с современной концепцией у больных ФЛ в I-II стадии при наличии симптомов не следует придерживаться выжидательной стратегии. Золотым стандартом для этой группы больных является лучевая терапия в дозе 30-36 Гр. При лечении больных с III-IV стадией заболевания приходится учитывать системные проявления патологии: большой размер опухоли, наличие экстранодальных поражений, экссудатов в серозных полостях, цитопении, обусловленной поражением костного мозга, вовлечением в процесс селезенки, развитие фазы лейкоцитоза, СОЭ >20 мм/ч, высокий уровень ЛДГ в сыворотке крови.

В течение многих лет стандарт 1-й линии терапии базировался на применении алкилирующих препаратов, часто в комбинации, включавшей винбластин, антрациклины, или на протоколах, основанных на использовании флударабина. В последних исследованиях была подтверждена эффективность ритуксимаба в комбинации с алкилирующими препаратами с включением антрациклинов или без такового. Все больше данных свидетельствуют о клинических преимуществах ритуксимаба в поддерживающей терапии после использования различных индукционных режимов.

Так, в исследовании M39021 в ходе 4-летнего наблюдения показано увеличение общей выживаемости на 6% на фоне применения ритуксимаба в сочетании с режимом CVP (R. Marcus et al., 2008). В исследовании GLCG, в котором применялся режим R-SNOR, были получены сопоставимые результаты, но уже при 5-летнем наблюдении: так, общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах

составила соответственно 90 и 84% (W. Hiddemann et al., 2005; C. Buske et al., 2008). В исследовании M39023 4-летнее наблюдение показало, что добавление ритуксимаба к режиму MCP позволило увеличить общую выживаемость с 74 до 87% (M. Herold et al., 2008). Исследование FL2000 с участием пациентов высокого риска продемонстрировало увеличение общей выживаемости при интенсивном режиме лечения (CHVP + IFN + ритуксимаб) на 5% по сравнению с таковой в контрольной группе (G. Salles et al., 2008). Установлено, что ритуксимаб увеличивает выживаемость без прогрессирования как в 1-й (ECOG), так и во 2-й линии терапии (EORTC).

Исследование III фазы PRIMA показало эффективность ритуксимаба в поддерживающей терапии у больных ФЛ. Так, через 2 года наблюдения 82% пациентов, получавших поддерживающую таргетную терапию, находились в состоянии ремиссии, тогда как в группе наблюдения этот показатель составил 66%. В исследовании PRIMA были включены пациенты с ФЛ на поздней стадии заболевания, которые ранее не получали лечения (G. Salles et al., 2011). В рекомендациях ESMO относительно выбора 1-й линии терапии у больных ФЛ III-IV стадии ритуксимаб указан как препарат, поддерживающее лечение которым в течение 2 лет увеличивает выживаемость без прогрессирования (75 против 58%) после 3 лет наблюдения.



Ведутся исследования по использованию бендамустина, алкилирующего агента с новыми свойствами, при рецидивах или рефрактерной к ритуксимабу ФЛ. Эффективность бендамустина, вероятно, связана с его неполной перекрестной реактивностью с другими химиотерапевтическими агентами. Несмотря на то что значительная часть больных ФЛ реагируют на иммунотерапию, имеется группа пациентов с резистентными/рефрактерными формами заболевания, которые нуждаются в применении новых агентов для преодоления неблагоприятного прогноза. Предстоящие исследования III фазы должны показать, приведет ли таргетная терапия к дальнейшему улучшению результатов лечения больных ФЛ.

**E. Kimby (Швеция)  
Лейкемическая фаза В-клеточных НХЛ**

В-клеточные НХЛ в большинстве случаев могут быть диссеминированными с вовлечением лимфатических узлов, селезенки, печени и, часто, костного мозга. Неопластические клетки могут также обнаруживаться в периферической крови (лейкемизация заболевания), особенно при индолентных (вялотекущих) лимфомах. При наличии высокого лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови для характеристики лейкоцитарных клеток необходимо проводить иммунофенотипирование.

ФЛ является индолентной лимфомой. В момент установления диагноза поражение костного мозга определяется у 40-70% пациентов, при этом у некоторых из них наблюдается лейкоцитоз. С помощью современных технологий с использованием высокого разрешения циркулирующие в крови патологические клетки могут быть обнаружены у большого количества больных. Для ФЛ характерным является иммунофенотип CD20<sup>+</sup> CD10<sup>+</sup> CD5<sup>-</sup>.

Применение ритуксимаба привело к значительному улучшению прогноза у больных ФЛ. Особенно эффективным препарат оказался у больных с высоким содержанием CD8<sup>+</sup> Т-клеток в лимфатических узлах и периферической крови.

В случае лимфомы из клеток мантийной зоны (МКЛ) определяется транслокация t(11;14), результатом чего является усиление экспрессии циклина D1 и активности циклин D1-зависимой киназы. При этом типе НХЛ при иммунофенотипировании обнаруживается характерный фенотип (CD20<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD23<sup>-</sup>).

У большинства пациентов с МКЛ прогноз благоприятный и необходима стратегия интенсивной терапии. Индолентные МКЛ и МКЛ с обычным клиническим течением имеют идентичный профиль экспрессии генов, отличный от других лимфоидных новообразований с лейкоцитарными признаками. При МКЛ отмечается сниженная экспрессия 13 генов, в том числе SOX11. Выживаемость больных с SOX11-отрицательными МКЛ выше, чем у пациентов с SOX11-положительными новообразованиями. В клетках лейкоцитарного клона при лейкоцитарных формах МКЛ часто выявляются делеции 17p13 (TP53) и 13q14. Еще одним отличительным биологическим признаком при лейкоцитарных формах МКЛ являются мутации гена IgHV.

Лимфома маргинальной зоны (МЗЛ) включает 3 клинико-патологические формы (экстранодальную MALT-лимфому, нодальную лимфому и МЗЛ селезеночного типа). Лейкемические проявления наиболее часто отмечаются при МЗЛ селезеночного типа. Лейкемические лимфоциты обычно малые или с ворсинчатыми отростками с типичным иммунофенотипом CD19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> CD22<sup>+</sup> CD45<sup>-</sup>. Часто определяется также экспрессия антигенов CD103 и CD38. При цитогенетическом анализе в клетках МЗЛ наиболее часто выявляются трисомия 3 и делеции 7q22-34 – в 25 и 45% случаев соответственно. Результаты клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о возможной этиологической роли вируса гепатита С у ряда больных МЗЛ. В этих случаях выявлены нарушения регуляции микроРНК (miR)-26b, обладающих туморсупрессорными свойствами.

Были продемонстрированы данные многоцентрового рандомизированного исследования II фазы R2, посвященные применению ритуксимаба в сочетании с леналидомидом у 75 больных индолентными лимфомами (ФЛ, МЗЛ, ХЛЛ), ранее не получавших лечения. Объективный ответ на терапию в исследовании составил 90%, полный ответ на лечение зарегистрирован у 66% больных, а в группе ФЛ он достигал 87% (Flower et al., 2011). Таким образом, исследование продемонстрировало достоверные преимущества ритуксимаб-содержащих режимов в лечении индолентных лимфом.

Очевидно, что результаты молекулярно-генетического анализа играют важную роль в изучении патогенеза и классификации заболевания. Терапевтические воздействия во многом определяются точностью установления диагноза, учетом прогностических факторов и полнотой оценки клинического состояния больных.

**G. Gaidano (Италия)  
Вирусы и лимфомы**

Инфекционные агенты, особенно вирусы, приводят к возникновению 20% всех злокачественных новообразований. Некоторые из опухолей являются эндемическими, встречающимися с высокой частотой в определенных географических зонах; другие, спорадические, редко выявляются в различных регионах мира. Отмечается частая ассоциация между возникновением лимфом и таких вирусов, как вирус Эпштейна-Барр (EBV), герпесвирус человека 8 типа (HHV-8), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Т-клеточного лейкоза / лимфомы взрослых (HTLV-1) и вирус гепатита С (HCV). Вирусы могут принимать участие в лимфоогенезе непосредственно, индуцируя клон опухолевых клеток (EBV, HHV-8, HTLV-1), или с помощью опосредованных механизмов, влияя на иммунитет хозяина (ВИЧ) или взаимодействуя с микроокружением (HCV).

**Гамма-герпесвирусы.** Два лимфотропных гамма-герпесвируса человека могут приводить к развитию лимфопролиферативных процессов: EBV (герпесвирус человека 4 типа) и герпесвирус саркомы Капоши (KSHV), известный также как герпесвирус человека 8 типа. У лиц с наследственным или приобретенным иммунодефицитом многократно повышается риск развития злокачественных опухолей, вызываемых одним из этих двух вирусов. Специфические типы лимфом, связанных с EBV или HHV-8, встречаются преимущественно или почти исключительно у ВИЧ-инфицированных реципиентов после трансплантации органов и у детей с первичным иммунодефицитом.

**ВИЧ.** Клинические признаки и патогенез ВИЧ-ассоциированных лимфом сильно отличаются от таковых опухолей, выявляющихся у неинфицированных указанным вирусом. Стандарты терапии данной категории больных еще не определены. Предпочтительнее при лечении большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией и диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Продолжение на стр. 18.

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, М.П. Завелевич, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины; И.А. Крячок, д.м.н., Национальный институт рака, г. Киев

## Европейский образовательный семинар по диагностике и лечению лимфоидных новообразований

Продолжение. Начало на стр. 16.

отдается ритуксимабу в комбинации с химиотерапией. Режимы интенсивной терапии успешно используются при ВИЧ-ассоциированной лимфоме Беркитта.

**HTLV-1.** Связанный с Т-лимфотропным вирусом типа I человека Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых является эндемическим заболеванием, встречающимся преимущественно у жителей юго-западной части Японии, стран Карибского бассейна, юго-восточных штатов США, реже – юга Италии, государств Южной Америки и Африки. Выделяют следующие клинические варианты процесса: острый, с хроническим и тлеющим течением. Обнаруживающиеся в периферической крови и костном мозге лейкоэмические клетки имеют дольчатые ядра с характерными цитоморфологическими признаками – формой в виде листьев клевера. На поверхностных мембранах неопластических клеток отмечается экспрессия антигенов CD2, CD3, CD4, CD5 и отсутствует антиген CD7. Прогноз у взрослых пациентов с острым течением Т-клеточного лейкоза/лимфомы считается неблагоприятным.

**НСV.** Причинная связь между инфицированием НCV и возникновением НХЛ была установлена сравнительно недавно и продолжает оставаться предметом интенсивных исследований. В морфологическом плане НCV-ассоциированные лимфомы представлены разными гистологическими подтипами, включая лимфомы маргинальной зоны (селезенки, лимфатических узлов и экстранодальную), лимфому из малых лимфоцитов / хронический лимфолейкоз, лимфоплазмозитарную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Ряд вирусассоциированных лимфом трудно поддается лечению с помощью существующих методов. С целью эрадикации инфицированных клеток опухолей необходимо разработать новые подходы, учитывающие наличие возможных мишеней, онкогенных вирусов.

### Е. Vandenberghe (Ирландия) Первичные лимфомы органов ЖКТ

Первичные лимфомы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют менее 5% всех лимфоидных новообразований. Биологические особенности и терапия этой группы опухолей варьируют при основных гистологических подтипах, выделяемых в соответствии с классификацией ВОЗ, – MALT-лимфоме желудка и Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией. К числу первичных лимфом не относятся лимфоидные новообразования, при которых часто отмечается вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ, такие как диффузная В-крупноклеточная лимфома, МКЛ и лимфома Беркитта.

Патогенез MALT-лимфомы и Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, связан с воздействием антигенов (глутена, *Helicobacter pylori*), приводящих к хроническому воспалению и развитию лимфом.

Частота MALT-лимфомы желудка составляет 0,6 случая на 100 тыс. населения, средний возраст заболевших – 60 лет. В большинстве случаев MALT-лимфомы представлены малыми и среднего размера клетками с расщепленными ядрами. В-лимфоциты маргинальной зоны инфильтрируют эпителий, что приводит к образованию лимфоэпителиальных структур. На поверхностных мембранах клеток экспрессируются пан-В-клеточные маркеры, клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23. При лимфомах данного типа в 90% случаев определяется перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, у 50% больных с помощью FISH-метода определяется транслокация t(11;18)(q21;q21).

Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома, возникающая из интраэпителиальных Т-лимфоцитов, представлена мономорфной популяцией клеток среднего или крупного размера с округлыми и везикулярными ядрами и обширной светлой цитоплазмой. На патологических клетках экспрессируются антигены CD3, CD7, CD103, в цитоплазме содержатся белки, ассоциированные с цитотоксическими гранулами. При всех морфологических вариантах лимфомы установлена клональная перестройка TRB<sup>+</sup> и TRG<sup>+</sup>. Клональная перестройка гена TRG<sup>+</sup> обнаружена также



в интраэпителиальных лимфоцитах больных рефрактерной целиакией, у которых частота развития лимфом данного типа в 20 раз выше, чем в общей популяции.

У больных с классической Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с энтеропатией, прогноз, как правило, неблагоприятный; часто наблюдаются рецидивы. Уровень 5-летней выживаемости пациентов при использовании стандартной терапии составляет 20%. Причиной смерти больных служат осложнения, связанные с поражением органов брюшной полости.

Оба типа лимфом радикально отличаются по клиническому течению и прогнозу. Лимфомы MALT-типа характеризуются вялым течением и медленной диссеминацией; с помощью антибактериальной терапии может быть достигнута длительная ремиссия; 5-летняя выживаемость больных с MALT-лимфомой желудка составляет более 80%.

### С. Bearden (Великобритания) Опухоли из зрелых Т- и ЕК-клеток

Опухоли из зрелых (периферических) Т-клеток – биологически и клинически гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате клональной пролиферации посттимических лимфоцитов. ЕК-клетки тесно связаны с Т-клетками, поэтому возникающие из них опухоли в классификации ВОЗ (2008) рассматриваются в этой же группе.

Опухоли из зрелых Т- и ЕК-клеток составляют приблизительно 10–12% всех лимфоидных новообразований. Как правило, они встречаются у взрослых людей (17–90 лет), чаще у мужчин, чем у женщин. Средний возраст больных при установлении диагноза составляет 61 год.

В указанной группе выделяют Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), Т-клеточный лимфолейкоз из больших гранулоцитосодержащих лимфоцитов, хронические лимфолифферативные процессы из ЕК-клеток, агрессивный ЕК-клеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз / лимфому взрослых, экстранодальную ЕК-/Т-клеточную лимфому назального типа, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз, синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому, ALK-положительную и ALK-отрицательную лимфому и ряд других типов.

Большинство опухолей имеют агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз. При большинстве Т- и ЕК-клеточных новообразований показатели 5-летней выживаемости не превышают 30%. Исключение составляют ALK-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома и индолентно протекающий грибовидный микоз.

Диагноз различных форм опухолей из зрелых Т- и ЕК-клеток основывается на результатах исследования периферической крови и костного мозга, гистологическом изучении биоптатов, дополненных данными иммуногистохимии, проточной флуориметрии, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа.

Для установления клональности процесса проводится исследование перестройки генов Т-клеточного рецептора с помощью полимеразной цепной реакции. Во всех случаях осуществляется определение клинической стадии заболевания, включающее также изучение трепанобиоптатов костного мозга. Необходимыми являются общий анализ крови, подсчет лейкограммы, использование проб для оценки функционального состояния почек и печени, биохимические исследования (уровень ЛДГ, β<sub>2</sub>-микроглобулина, альбумина, определение содержания кальция в сыворотке крови). Обследование больных включает обязательное рентгенологическое

исследование и КТ органов грудной, брюшной полости. Роль ПЭТ/КТ-сканирования, особенно при так называемых периферических Т-клеточных лимфомах, не обозначенных иным образом, находится в стадии изучения. Пункция спинного мозга и исследование с помощью МРТ проводятся только при подозрении на вовлечение в процесс ЦНС.

Стандартом 1-й линии терапии у большинства больных при наличии опухолей лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения остается СНОР. Не выяснен вопрос о более эффективном применении в этих случаях альтернативных более интенсивных режимов терапии. При рецидивах или рефрактерных формах заболевания соответствующие протоколы терапии должны быть дополнены трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Установлена эффективность ряда новых препаратов, особенно гемцитабина (в монотерапии или в комбинации с другими препаратами), пралатрексата и ромидеписина. Подтверждена эффективность таких лекарственных средств, как леналидомид, бендамустин и бортезомиб. При профилактике поражений ЦНС следует руководствоваться теми же критериями, что и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

При ряде опухолей, в том числе представленных ниже, учитывая их редкость, пока недостаточно критериев для выбора наиболее эффективной терапии.

Полагают, что методом лечения больных с Т-ПЛЛ может быть внутривенное введение алемтузумаба с последующей трансплантацией в стадии первой ремиссии аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

Пациенты с Т-клеточным лейкозом из больших гранулоцитосодержащих лимфоцитов, протекающим индолентно, не всегда нуждаются в лечении. Показаниями для начала терапии служит развитие выраженной цитопении. В этих случаях необходимо проведение иммуномодулирующей терапии (перорально циклоспорин, метотрексат или циклофосфамид в малых дозах). Вторая линия терапии включает аналоги пуриновых нуклеозидов и алемтузумаб. Лечение больных с пролиферативными заболеваниями проводится так же, как и пациентов с Т-клеточным лимфолейкозом из больших гранулоцитосодержащих лимфоцитов. При редких агрессивных ЕК-клеточных лейкозах используются различные терапевтические подходы: химиотерапия (подобная применяемой при остром лимфолейкозе), трансплантация стволовых клеток.

\*\*\*

Представленные на семинаре лекции стали предметом детального обсуждения. Слушатели задали много вопросов, касающихся различных достаточно противоречивых аспектов современной гематологии и гематопатологии. Так, поднимался вопрос о доступности современных таргетных препаратов, в частности ритуксимаба (Мабтера), для украинских пациентов. По этому поводу с комментарием выступил **главный специалист МЗ Украины по специальности «Гематология и трансфузиология», директор Института патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак.** Он сообщил, что в настоящее время разработан проект государственной программы, в рамках которой должно осуществляться государственное финансирование 9 дорогостоящих препаратов, в том числе ритуксимаба, однако данная программа пока не утверждена. Сегодня получить лечение этим препаратом за бюджетные средства имеют возможность менее 20% пациентов.

Совместными усилиями были намечены перспективные пути дальнейших исследований. Анонсировано проведение 25-го семинара «Современный прогресс в диагностике и лечении лимфоидных опухолей» (16–17 ноября, г. Лодзь, Польша) и 26-го семинара «Миелодиспластические синдромы» (27–28 октября, г. Лиссабон, Португалия).

3y

## Коротка інструкція

Міжнародна непатентна назва: Ритуксимаб

Показання

Неходжкінська лімфома рецидивуючі або ступеня злаякісності CD20-позитивні неходжкінські лімфоми в комбінації з СНОР. Раніше неліковані IV стадії у комбінації з терапією фолікулярної лімфоми відповіді на індукції Хронічний лімфолейкоз Раніше нелікований хронічний лімфолейкоз хіміотерапією.

МабТера (ритуксимаб): підтримуюча терапія показана пацієнтам з фолікулярною лімфомою, які відповіли на індукційну терапію

# НОВИЙ РІВЕНЬ РЕМІСІЇ

## Комплексний терапевтичний підхід



### Коротка інструкція для медичного застосування препарату МАБТЕРА

#### Міжнародна непатентована назва

Ритуксимаб

#### Показання

##### Неходжкінська лімфома

Рецидивуючі або стійкі до хіміотерапії В-клітинні, CD20-позитивні неходжкінські лімфоми низького ступеня злоякісності або фолікулярні. CD20-позитивні дифузні В-крупноклітинні неходжкінські лімфоми в комбінації з хіміотерапією за схемою СНОР. Раніше неліковані фолікулярні лімфоми III–IV стадії у комбінації з хіміотерапією. Підтримуюча терапія фолікулярних лімфом після отримання відповіді на індукційну терапію.

##### Хронічний лімфолейкоз

Раніше нелікований і рецидивуючий/рефрактерний хронічний лімфолейкоз у комбінації з хіміотерапією.

#### Спосіб застосування

МабТеру вводять шляхом внутрішньовенної інфузії через окремий катетер. Перед кожною інфузією Мабтери необхідно проводити премедикацію.

#### Побічні ефекти

Інфузійні реакції. Організм в цілому: біль у поперековому відділі хребта, в грудній клітці, у місці інфузії, загальна слабкість, здуття живота. Серцево-судинна система: артеріальна гіпертензія, брадикардія, тахікардія, ортостатична гіпотонія, аритмія. Шлунково-кишковий тракт: діарея, диспепсія, анорексія. Лімфатична система: лімфаденопатія. Порушення обміну речовин і травлення: гіперглікемія, периферичні набряки, підвищення активності ЛДГ, гіпокальціємія. Кістково-м'язова система: болі в суглобах, м'язовий гіпертонус. Нервова система: тривога,

парестезії, гіперестезії, перезбудження, порушення сну, нервозність. Органи дихання: посилення кашлю, синусит, бронхіт, астма, ураження легенів. Система кровотворення: порушення згортання крові.

#### Протипоказання

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату або до білків миші.

#### Умови зберігання

При температурі 2–8 °С в захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

#### Упаковка

Флакони по 100 мг/10 мл №2, по 500 мг/50 мл №1. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією по застосуванню.

Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією про застосування.



ТОВ «Рош Україна», 01030, м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21; БЦ «Леонардо» 10-й поверх  
Тел.: (044) 354-30-40; Факс: (044)354-30-41, www.roche.ua  
Сертифікат про держреєстрацію №400/10-300200000 від 27.04.10  
UA.A.MAB.11.03.01

**МабТера**  
**Р и т у к с и м а б**  
**КЛЮЧОВИЙ ФАКТОР УСПІХУ**