

12-13 апреля в г. Киеве состоялся интерактивный форум экспертов «Лимфорум», собравший ведущих специалистов для обсуждения актуальных вопросов лечения лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Начиная с 2010 г. подобные мероприятия проводятся ежегодно в рамках инициативы Российского общества онкогематологов. Пользующийся большим успехом проект вышел на международный уровень: текущий форум состоялся в нашей стране, в нем приняли участие 60 экспертов из Украины, России, Казахстана, Азербайджана и Турции. В режиме реального времени мероприятие транслировалось в сети Интернет, был открыт широкий доступ специалистам из разных стран с возможностью участвовать в обсуждении и задавать вопросы. Особо следует отметить высокий научный и организационный уровень форума: лекции и разборы клинических случаев сопровождались многочисленными вопросами и комментариями экспертов-клиницистов и патоморфологов.

В последние годы детальная биологическая характеристика ЛПЗ служит основой для создания новых морфологических классификаций. Применение иммунологических и молекулярных методов исследования позволяет с более высокой точностью осуществлять диагностику и дифференциальную диагностику сходных вариантов лимфом. Сегодня золотым стандартом диагностики ЛПЗ является морфологическое исследование биопсийного материала с последующим иммунофенотипированием в целях верификации варианта заболевания, выявления возможных прогностических маркеров и подбора оптимального лечения. Не случайно в рамках форума активно обсуждались подходы к диагностике ЛПЗ, изображения гистологических препаратов, особенности биопсии и др. Большое внимание уделялось рассмотрению современных подходов к терапии (как первой линии, так и рецидивов) для целого ряда ЛПЗ: диффузных В-крупноклеточных лимфом, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в сочетании с хроническим гепатитом В, лимфомы Ходжкина и осложненной при лучевой терапии, посттрансплантационных ЛПЗ (PTLD), волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) и лимфомы красной пульпы селезенки, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантии и лимфомы маргинальной зоны. Красной нитью через весь форум проходило обсуждение специфики назначения, показаний и возможностей таргетной терапии, появление которой совершило прорыв в онкогематологии, существенно повлияв на результаты лечения больных ЛПЗ.

Работу форума открыла член-корреспондент РАМН, заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Ирина Владимировна Поддубная. По ее словам, в последние годы наблюдается быстрое развитие онкогематологии. Во многом это связано с появлением инновационных таргетных препаратов, их биоаналогов, а также новых лекарственных форм. В данном контексте крайне актуальны быстрое введение прогрессивных методов в клиническую практику, повышение их доступности населению. Появление высокотехнологических методов лечения предъявляет новые требования к диагностике, обуславливает необходимость тесного взаимодействия клинических и диагностических служб на всех этапах ведения больного и создания современных систем регистрации и учета пациентов (регистров).

Новые возможности онкогематологии сегодня связывают с появлением препарата GA101 (обинутузумаб), представляющего собой первое гликоинженерное гуманизированное моноклональное антитело II типа к CD20 — результат усовершенствования технологии создания моноклональных антител. В ходе клинических исследований показана повышенная способность GA101 (по сравнению с таковой ритуксимаба) усиливать антителозависимую клеточную цитотоксичность, что объясняется способностью Fc-фрагмента МоА связываться со специфическим γ -рецептором иммунных эффекторных клеток и индуцировать запланированную гибель опухолевых клеток. В настоящее время данный препарат исследуется в ряде клинических испытаний при разных В-клеточных опухолях. На данный момент показано, что GA101 по сравнению с ритуксимабом демонстрирует преимущество в отношении дозозависимого подавления опухолевого роста. У пациентов с ХЛЛ применение GA101 в дозе 30 мг/кг в отличие от ритуксимаба вызывает полное подавление роста опухоли, демонстрируя преимущество и в отношении снижения уровня В-клеток



в периферической крови, лимфатических узлах и селезенке. Первое исследование II фазы GAUSS, посвященное сравнению эффективности обинутузумаба и ритуксимаба, показало преимущество первого в отношении частоты объективного ответа (44,6 против 33,3% соответственно). Получены результаты первого этапа рандомизированного исследования III фазы CLL11 по изучению эффективности и безопасности обинутузумаба в комбинации с химиотерапией хлорамбуцилом по сравнению с последним в качестве монотерапии у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения. Показано, что GA101 существенно повышает выживаемость без прогрессирования у больных ХЛЛ. Официальная презентация результатов исследования планируется на конференциях EHA, ICML, которые состоятся в июне. Как отметила выступающая, в России существует опыт применения препарата GA101 в рамках клинических исследований при разных лимфомах и в разных линиях терапии, включая поддерживающее лечение.

В настоящее время стандартом лечения CD20-положительных ЛПЗ является ритуксимаб (Мабтера) в комбинации с химиотерапией или в качестве монотерапии. Определенные перспективы связывают с появлением новой формы ритуксимаба для подкожного введения, позволяющей



сократить время введения препарата до 5-7 мин, что снижает нагрузку на персонал и неудобства для пациента. Подкожная форма введения позволяет ритуксимабу быстро проникать в лимфатическую систему, не требует премедикации, а использование в составе препарата инновационной ферментной системы позволяет вводить его с наименьшим объемом жидкости. Локальные изменения ткани в месте введения препарата полностью обратимы в течение 24 ч. Исследования показали, что сывороточная концентрация ритуксимаба при подкожном введении сопоставима с таковой при внутривенном введении на протяжении всех циклов терапии (A. Davies et al., 2012), препарат обладает хорошей переносимостью. В исследовании SABRINA показано некоторое преимущество в отношении эффективности при использовании в составе комбинированной терапии подкожной формы ритуксимаба по сравнению с внутривенным введением: так, частота общего ответа на лечение составляла 57 и 54% соответственно.

В настоящее время активно обсуждается проблема терапевтического применения биоаналогов — воспроизведенных биотехнологических лекарственных средств. По истечении срока патентной защиты на биологические фармацевтические препараты, полученные из рекомбинантной ДНК, появляются биосинтетические продукты, воспроизводящие

оригинальный инновационный препарат. Качество, безопасность и эффективность препаратов, полученных методом биосинтеза с использованием живых клеток, в значительной степени зависят от особенностей производства, очистки и приготовления лекарственных форм. В связи с этим зарубежные регуляторные органы отмечают невозможность экстраполировать эффективность и токсичность оригинального средства на биоаналог даже при сходных доклинических данных: каждый такой препарат нуждается в проведении полномасштабных исследований.

Профессор И.В. Поддубная также рассказала о работе над Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению злокачественных ЛПЗ, в создании которых приняли участие ведущие гематологи, онкологи, патоморфологи и радиологи из 33 областей всех регионов РФ, а также зарубежные эксперты. Рекомендации были адаптированы в соответствии с мировыми стандартами и результатами последних исследований, а также с учетом региональных возможностей.

Активными дискуссиями сопровождалось обсуждение проблемы посттрансплантационных ЛПЗ, был представлен и обсуждался целый ряд клинических случаев. В частности, о случае успешного лечения полиморфного PTLD с поражением ЦНС, легких и шейных лимфатических узлов, ассоциированного с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр, рассказал Эдвард Русланович Биачуев (ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», г. Москва). Заболевание было диагностировано у пациента, перенесшего двустороннюю нефрэктомии и аллотрансплантацию почки в связи с терминальной стадией почечной недостаточности и получавшего длительную медикаментозную иммуносупрессию. При назначении лечения учитывался высокий риск токсичности высоких доз метотрексата и цитарабина, в связи с этим назначались препараты, имеющие двойной клиренс и проникающие в ЦНС (темозоломид); ритуксимаб вводился системно и интратекально, метотрексат и дексаметазон — интратекально, также применялся винкристин. Пациенту было проведено 6 курсов химиотерапии с интервалом в 21 день. Лечение проводилось на фоне противовирусной, иммуносупрессивной, гидратационной терапии. На фоне проводимого лечения клинически отмечалось заметное улучшение состояния пациента, на компьютерной томографии (КТ) отмечено уменьшение размеров опухоли в головном мозге. Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела показало отсутствие патологического накопления контраста, при ПЭТ головного мозга с метионином отмечен полный метаболический ответ опухоли головного мозга на лечение. С целью консолидации полученного эффекта больному с 11.12.2012 по 9.01.2013 проводился курс лучевой терапии на область поражения головного мозга в височной доле справа в дозе 30,6 Гр.

Проблему PTLD с точки зрения патоморфолога рассмотрел профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии клиники «Институт гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» СПбГМУ им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, РФ), доктор медицинских наук Вадим Валентинович Байков. Он сообщил, что данная группа заболеваний была выделена относительно недавно и все еще недостаточно изучена. Показано, что PTLD являются особой формой лимфолиферации, не встречающейся у индивидов с нормальным иммунологическим

статусом, и характеризуются обратимостью. PTLD представляют собой пролиферацию лимфоидной ткани (В, Т-лимфоциты, плазмочиты), которая часто стимулирована вирусами (Эпштейна-Барр и др.), однако до 30% случаев не позволяют выявить какого-либо вирусного стимула к развитию заболевания. Выделяют ранние, полиморфные и мономорфные варианты заболевания. По словам выступающего, ранние варианты PTLD можно рассматривать как дисрегуляторную лимфолиферацию, возникающую в условиях недостаточности иммунной системы. Ранние варианты характеризуются чрезвычайной полиморфностью пролиферирующих клеток и не вызывают нарушений архитектуры тканей, в которых это состояние развивается. Полиморфные варианты характеризуются поликлональной пролиферацией лимфатических клеток всех типов и сопровождаются нарушением архитектуры тканей. Мономорфные PTLD классифицируются по принципу соответствия определенной опухоли, однако развиваются на фоне иммуносупрессии и регрессируют при уменьшении ее эффективности или отмене. Чаще всего среди мономорфных встречаются В-клеточные лимфомы, реже – Т-клеточные; также выделены PTLD, имеющие структуру лимфомы Ходжкина. Средняя частота развития посттрансплантационных лимфом составляет 2%, но может увеличиваться до 5% и более при пересадке комплекса органов.

Золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование. Диагноз PTLD в значительной степени основывается на факте трансплантации, однако не каждое ЛПЗ, развившееся после трансплантации, может быть классифицировано как PTLD. Диагностика ЛПЗ как PTLD крайне важна для успеха лечения, даже если уточнить вариант не удастся. Вопрос дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных вариантов не имеет особого практического значения. Необходимо использовать классификацию ВОЗ, насколько это возможно. При этом следует учитывать, что ранние варианты могут быть фатальными, поздние мономорфные могут регрессировать при ослаблении иммуносупрессии. Диагностика PTLD по малым фрагментам ткани невозможна. Прежде чем диагностировать полиморфную PTLD, следует исключить мономорфный Т-клеточный вариант, который может характеризоваться выраженным полиморфизмом.

Обсуждались также принципы лечения больных PTLD с поражением ЦНС, в частности, дискутировался вопрос об эффективности применения ритуксимаба при внутримозговом введении у больных с лимфомой головного мозга. Рассматривая эту проблему, доцент СПбГМУ им. И.П. Павлова, гематолог Института детской гематологии и трансплантологии Наталья Борисовна Михайлова напомнила, что в норме ритуксимаб из-за большого молекулярного веса плохо проникает через гематоэнцефалический барьер; по данным некоторых авторов, концентрация препарата в ликворе составляет 0,1% от концентрации в сыворотке крови. В последние годы ритуксимаб внутривенно используется у иммунокомпетентных больных с лимфомами ЦНС, наблюдается его эффективность. Возможно, имеет место эффект потенцирования либо нарушение гематоэнцефалического барьера. Так, в ретроспективном исследовании с участием 36 больных частота общего ответа при добавлении ритуксимаба к метотрексату достигала 100 против 68% без ритуксимаба, а выживаемость без прогрессирования в этих группах соответственно составила 94 и 63% (Т. Vignaux et al., 2012). Целью введения ритуксимаба является уничтожение В-клеток – носителей вируса Эпштейна-Барр, а также редукция В-клеточной опухоли. Интраклеточное введение ритуксимаба официально не одобрено, однако опубликованные случаи применения подтверждают его эффективность, особенно при поражении оболочек. При паренхиматозном поражении интраклеточное введение менее эффективно.

Ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. И.П. Павлова, старший научный сотрудник Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург), кандидат медицинских наук Елена Александровна Стадник остановилась на трудностях дифференциальной диагностики ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки, а также представила клинический случай применения иммунотерапии у пациента с ЛПЗ и сопутствующим вирусным гепатитом В. ВКЛ – хроническое ЛПЗ, выделенное из ХЛЛ в связи со своеобразием морфологии, клинического течения и тактики лечения. Заболевание протекает с вовлечением костного мозга, селезенки и проявляется цитопенией, спленомегалией. Особенностью заболевания является присутствие характерных лимфоидных клеток с ворсинчатой морфологией и особым иммунофенотипом. В последние годы данное заболевание все чаще диагностируется не только у лиц старшего возраста, но и у больных моложе 40 лет. Примерно в 25% случаев заболевание протекает без лейкопении (вариантная форма), что диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики со сходными ЛПЗ. Естественное течение

заболевания варьирует от доброкачественного с медленным нарастанием клинических проявлений в течение многих лет до быстрого прогрессирования с появлением симптомной цитопении и гибели больных, наступающей преимущественно вследствие инфекционных, а также геморрагических и анемических осложнений. Средняя продолжительность жизни больных ВКЛ без адекватного лечения составляет примерно 5 лет. По словам выступающей, режим R-СНОР оказался эффективным при терапии лимфомы красной пульпы селезенки. В представленном клиническом случае до начала применения таргетного препарата ответ на лечение был недостаточным. Лечение ритуксимабом безопасно у больных гепатитом В при условии применения адекватной противовирусной терапии.

Продолжая поднятую тему, кандидат медицинских наук Любовь Саттаровна Аль-Ради (Гематологический научный центр, г. Москва, РФ) охарактеризовала особенности диагностики ВКЛ. В лечении данного заболевания применяется спленэктомия с последующим назначением ритуксимаба или без него, а также химиотерапии. Дебют ВКЛ в молодом возрасте является фактором повышенного риска рецидива заболевания; у таких больных необходимо проведение терапии поддерживающей ремиссии.

Обсуждались вопросы ведения пациентов с ЛПЗ на фоне вирусного гепатита. Как известно, вирусный гепатит – значимый фактор развития гепатотоксичности у больных ЛПЗ, которая может провоцироваться репликацией вируса, а также повышенной лекарственной токсичностью в связи с измененным метаболизмом цитостатиков в печени. Доцент кафедры терапии и профзаболеваний Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (РФ), кандидат медицинских наук Татьяна Николаевна Лопаткина с точки зрения гепатолога рассмотрела проблему реактивации вирусного гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии у больных ЛПЗ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) 2012 г., все больные онкогематологической патологией, у которых обнаружено наличие маркеров, свидетельствующих о неактивном носительстве вирусного гепатита В (HBsAg+), должны в обязательном порядке проходить исследование уровня вiremии (количество HBV-ДНК в сыворотке крови). Таким больным показано профилактическое назначение нуклеозидных аналогов независимо от уровня ДНК HBV до начала иммуносупрессии, весь период иммуносупрессии и 12 мес по окончании терапии (для профилактики реактивации). При выявлении латентной HBV инфекции (HBsAg- с анти-HBc IgG у больных лимфомами, получающих химиотерапию, также обязательно проводится исследование уровня вiremии. При выявлении ДНК HBV таким больным показано лечение нуклеозидными аналогами по программе, аналогичной таковой для пациентов с HBsAg+. При отсутствии ДНК HBV показан тщательный мониторинг уровня вiremии и АЛТ каждые 1-3 мес. При появлении у таких больных ДНК HBV в сыворотке крови проводится лечение нуклеозидными аналогами.

Заместитель директора Национального института рака по учебно-организационной работе, заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок, представлявшая в рамках «Лимфорума» целый ряд клинических случаев, вынесла на обсуждение опыт лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) на фоне вирусного гепатита С, которым пациент на момент выявления ЛПЗ страдал 4 года. Все решения по тактике ведения лимфомы обсуждались с врачом-инфекционистом. Больной получал 4 курса терапии по схеме R-СНОР на фоне гепатопротекторного лечения. На фоне терапии отмечалось повышение АЛТ, АСТ. По завершении 4 курсов промежуточное КТ-исследование показало наличие частичного ответа. Результаты ПЭТ, проведенной по инициативе больного, показали наличие метаболической активности в одном очаге в забрюшинном пространстве; пациенту была проведена лучевая терапия на область конгломерата. Учитывая падение уровней АЛТ и АСТ после прекращения режима R-СНОР, больному назначены 2 курса монотерапии ритуксимабом; повторное ПЭТ-сканирование показало наличие резидуальной метаболической активности. После совещания с зарубежным экспертом проведено еще 2 курса R-СНОР, после чего больной завершил лечение. Уровни АЛТ и АСТ после последнего курса лечения повышены незначительно. В дальнейшем инфекционисты и гепатологи планируют провести больному интерферонотерапию. Остается дискуссионным дальнейший прогноз: согласно одним



исследованиям, при развитии гепатотоксичности отмечено снижение безрецидивной выживаемости, по другим данным, наличие гепатита и гепатотоксичности не является отрицательным прогностическим фактором.

Доктор биологических наук, профессор Алла Михайловна Ковригина (Гематологический научный центр, г. Москва, РФ)

сообщила о расширении терапевтических возможностей при фолликулярной лимфоме (ФЛ). Терапия ритуксимабом значительно повышает эффективность химиотерапии, если эти два метода лечения используются параллельно для индукции ремиссии. Существуют данные об эффективности поддерживающего лечения ритуксимабом в период ремиссии, которое увеличивает продолжительность последней. Во второй линии терапии важен выбор программ, не обладающих перекрестной резистентностью к предыдущему режиму химиотерапии. В лечении рецидивов ФЛ ритуксимаб применяется, если противоопухолевый эффект сохранялся полгода после завершения предыдущей иммунохимиотерапии. При раннем рецидиве (менее 6 мес после предыдущего лечения) показана монотерапия бендамустином или бендамустинсодержащие режимы. При трансформации ФЛ в более агрессивный вариант проводится терапия по программам второй линии лечения ДВКЛ. Исследования показали, что бендамустин в комбинации с ритуксимабом во второй линии лечения позволил увеличить медиану выживаемости без прогрессирования с 9 до 24 мес. Поддерживающее лечение ритуксимабом в течение 2 лет достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования на 4 года по сравнению с наблюдением.

«Лимфорум» отличался насыщенностью и разнообразием обсуждаемых тем, запомнился присутствием ведущих российских и украинских специалистов в области онкогематологии. Так, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, главный гематолог г. Новосибирска, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Ивановна Поспелова рассказала об особенностях дифференциальной диагностики лимфом. Заведующий отделением ИГХ исследований ГУЗ «Ленинградское областное патологоанатомическое бюро», профессор кафедры гематологии и интенсивной терапии ГОУ ДПО РМАПО, доктор медицинских наук Юрий Александрович Криволапов остановился на сложностях, с которыми сталкиваются патологи при анализе материала, полученного в результате биопсии. Заведующая отделением онкогематологии с группой адьювантных методов лечения Национального института рака, врач-гематолог высшей категории Татьяна Викторовна Кадникова вынесла на обсуждение форума клинические случаи, в которых возникали сложности диагностики лимфомы Ходжкина и диффузной неходжкинской В-крупноклеточной лимфомы. Кандидат медицинских наук Дмитрий Михайлович Коновалов (ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» МЗ РФ) представил клинический случай лечения лимфомы Ходжкина. Ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ КО Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, доктор медицинских наук Елена Андреевна Демина рассмотрела возможности ПЭТ-исследования при диагностике рецидива у больных лимфомой Ходжкина.

К сожалению, ограниченный объем публикации не позволяет подробно рассмотреть доклады этих и многих других специалистов, рассмотреть тонкости многочисленных клинических случаев, которые обсуждались в рамках мероприятия. Высокий научный уровень мероприятия, его практическая направленность, акцент на обсуждении самых сложных вопросов, включающих как диагностику, так и лечение ЛПЗ, рассмотрение последних тенденций в развитии онкогематологии подчеркивают актуальность его проведения и обеспечения широкого доступа специалистов к его результатам.

Подготовила Катерина Котенко

UA.PrM.MAB.13.06.01