

Л.Г. Бабичева
Г.С. Тумян
И.В. Поддубная

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Учебное пособие

ROHS

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

Москва
2020

КЛЮЧ К ПОЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ



ВРЕМЯ ОТКРЫВАТЬ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ^{1, 2, 3}

1. Hübel K, Salles G, Marcus R, Zinzani PL, Dreyling M. New Treatment Options in Advanced Stage Follicular Lymphoma // HemaSphere. — 2018. — Vol. 2. — P. 6.
2. Maddocks K, Barr P.M., Cheston B.D., et al. Recommendations for Clinical Trial Development in Follicular Lymphoma // Journal of the National Cancer Institute. — 2017. — Vol. 109(3). — P. 1–8.
3. Erbllich T, Montoto S. Treating Relapsed Follicular Lymphoma // Expert Review of Hematology. — 2018. — Vol. 11 (5). — P. 403–410.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

www.sanofi.ru. SARU.COPI.20.05.1287

SANOFI GENZYME 

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Л.Г. БАБИЧЕВА,
Г.С. ТУМЯН,
И.В. ПОДДУБНАЯ**

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Учебное пособие



Издательство «Экон-Информ»
Москва 2020

УДК 616
ББК 55.6:54.11
Б12

- Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Поддубная И.В.**
- Б12** Современная стратегия и перспективы терапии фолликулярной лимфомы / Л.Г. Бабичева, Г.С. Тумян, И.В. Поддубная; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. – М.: Изд-во «Экон-Информ», 2020. – 50 с.
ISBN 978-5-907233-87-4

Цель учебного пособия – систематизировать данные по современной стратегии и новым направлениям терапии фолликулярной лимфомы. Содержание пособия соответствует содержанию образовательной программы высшего образования – подготовке кадров в ординатуре и дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по специальности ФГОС ВО «Онкология» 31.08.57. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по теме «Онкогематология».

Учебное пособие посвящено обобщению клинических рекомендаций по терапии фолликулярной лимфомы. Дана характеристика и оценена значимость клинических, морфоиммунологических и цитогенетических прогностических моделей. Проведен всесторонний анализ данных клинических исследований, касающихся изучения эффективности и токсичности новых препаратов, таргетного воздействия, в том числе: моноклональных антител к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, биспецифических антител, конъюгатов антител, иммуномодуляторов, ингибиторов сигнальных путей В-клеточного рецептора (ингибиторов тирозинкиназы Брутона, PI3K-ингибиторов), ингибиторов иммунных контрольных точек и многих других.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц., к.м.н. Бабичевой Л.Г., проф., д.м.н. Тумян Г.С., акад. РАН, проф., д.м.н. Поддубной И.В.; в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей онкологов, гематологов, а также ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки системы дополнительного образования по специальности «Онкология», «Гематология».

Рубрикация по МКБ-10: Класс II. Новообразования C00-D48. Класс IV. Болезни лимфоидной ткани E00-E90.

Ил. 43. Библиогр.: 76 назв.

УДК 616
ББК 55.6:54.11

ISBN 978-5-907233-87-4

© ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020

Аннотация

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенным вариантом индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ). Медиана возраста пациентов с ФЛ составляет 60 лет. В настоящее время основными параметрами, обуславливающими обоснование инициальной лечебной стратегии, остаются стадия заболевания, опухолевая нагрузка, цитологическая степень ФЛ и наличие В-симптомов. Для больных с низкой опухолевой нагрузкой без клинических проявлений болезни существует несколько лечебных подходов: наблюдение, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия при локальных стадиях. Наличие большой опухолевой массы даже при локальных стадиях ФЛ является показанием для иммунохимиотерапии.

Несмотря на адекватный выбор терапии первой линии у 10-15% пациентов развивается рефрактерность, а среди оставшихся, в большинстве случаев, возникает рецидив заболевания в разные сроки. Многочисленные исследования доказали тот факт, что каждая последующая ремиссия при ФЛ короче предыдущей. По данным NationalLymphoCareStudygroup, рецидивы, возникшие в течении первых двух лет (POD24) после окончания терапии I линии по схеме R-CHOP, оказывают значимое негативное влияние на прогноз: 2-летняя ОВ у этих пациентов составляет 68%, а 5-летняя ОВ – 50% в сравнении с 2-летней и 5-летней ОВ в группе без рецидивов в первые 2 года – 97% и 90% соответственно.

При возникновении раннего рецидива и рефрактерном течении болезни предпочтительной современной тактикой является использование схемы GB (обинутузумаб+бендамустин) с дальнейшей поддерживающей терапией обинутузумабом. В случае достижения ремиссии для таких пациентов молодого возраста должна быть рассмотрена возможность консолидации достигнутого эффекта с использованием аутоТГСК.

Арсенал вариантов терапии ФЛ активно расширяется вместе с глубоким пониманием биологических основ развития болезни.

В настоящее время самой актуальной проблемой остается выбор оптимального подхода для каждого конкретного пациента – персонализация терапии.

В мире проводится большое количество клинических испытаний новых противоопухолевых средств, таких как моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, биспецифические антитела, конъюгаты антител, иммуномодуляторы, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, PI3K-ингибиторы), ингибиторы иммунных контрольных точек и многие другие. Взвешенный подход к выбору каждого нового варианта терапии дает шанс больным ФЛ дожить до возможной «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых препаратов.

Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, транслируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии фолликулярной лимфомы.

Эпидемиология ФЛ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенным вариантом индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) и второй по частоте после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) среди всех НХЛ. Медиана возраста пациентов с ФЛ составляет 60 лет, женский пол превалирует над мужским – 1,7/1.

Заболеваемость ФЛ в западных странах составляет 5-7 на 100 000 населения, по данным российского регистра лимфопролиферативных заболеваний она составляет 11% от всех НХЛ в России (рисунок 1), что значительно меньше, чем в других странах мира – 20–25% (41).

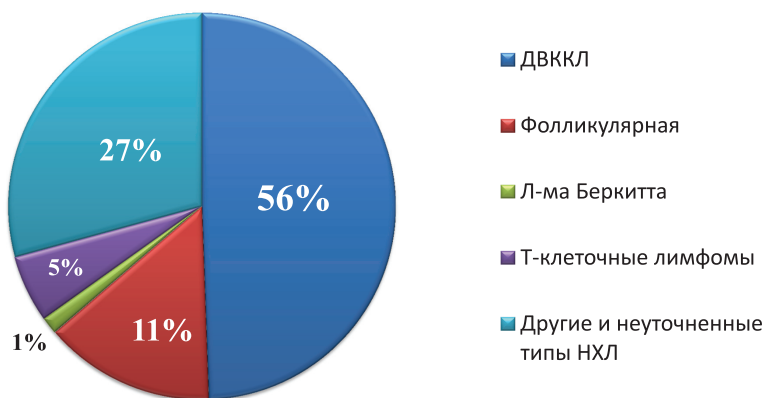


Рисунок 1. Распределение НХЛ по вариантам согласно МКБ10 (Российский регистр лимфопролиферативных заболеваний).

Прогноз при ФЛ

В настоящее время особое внимание исследователей уделяется построению различных прогностических моделей при фолликулярной лимфоме, включающих морфологические характеристики опухоли и ее микроокружения, базовые клинические данные до начала лечения, а также оценку противоопухолевого ответа современными методами визуализации и определение минимальной остаточной болезни.

Несмотря на наличие многочисленных инструментов определения прогноза, доступность некоторых из них по-прежнему ограничена, а результаты исследований противоречивы и подвергают сомнению прогностическую ценность ряда факторов.

Так, наиболее распространенным прогностическим индексом стал FLIPI, в который вошли 5 неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет, III-IV стадия, уровень Нв менее 120 г/л, повышение ЛДГ и наличие более 4 зон поражения. Количество этих факторов определяет группу риска раннего прогрессирования, которая, в свою очередь, определяет продолжительность жизни пациентов. Эпоха ритуксимаба продиктовала необходимость пересмотра этой модели, был сформирован новый индекс FLIPI-2, в который вошли такие факторы как: повышение уровня β -2 микроглобулина, поражение костного мозга и наличие опухолевых узлов более 6 см в диаметре (12, 24, 50, 61).

Постановка диагноза — фолликулярная лимфома не всегда является показанием для незамедлительного начала лечения. Французской группой по изучению лимфом были разработаны четкие показания для начала терапии, перечень которых широко используется во всем мире (критерии Grouped`EtudedesLymphomesFolliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных в нем признаков требует инициации активного терапевтического воздействия (рисунок 2) (12).

Шкала	Факторы	Риск	Прогноз
FLIPI	Возраст >60 Стадия III-IV Hb<12 g/dl Зон >4 ЛДГ >N	Низкий 0-1	2-летняя ОВ 98% 2-летняя ВБП 84%
		Промежуточный 2	2-летняя ОВ 94% 2-летняя ВБП 72%
		Высокий 3-5	2-летняя ОВ 87% 2-летняя ВБП 65%
FLIPI 2	Возраст >60 Поражение КМ Hb<12 g/dl Размер >6см β2микроглобулин >N	Низкий 0-1	3-летняя ВБП 91%
		Промежуточный 2	3-летняя ВБП 69%
		Высокий 3-5	3-летняя ВБП 51%
GELF	Зоны ≥ 3 Размер ≥ 7см В-симптомы Спленомегалия Плеврит / асцит Цитопения Лейкемический состав крови Симптомы компрессии	Высокая опухолевая нагрузка ≥ 1 фактора	Принятие решения о начале терапии

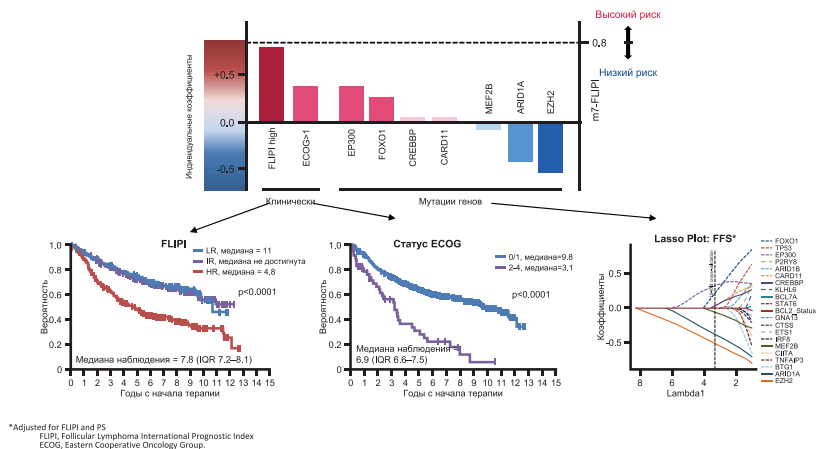
Рисунок 2. Модели стратификации риска и принятия решений о начале терапии ФЛ.

Адаптировано: 1. Solal-Celigny P, et al. *Blood* 2004;104:1258-1265,
2. Nooka AK, et al. *Ann Oncol* 2013;24:441-448,
3. Federico M, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562,
4. Brice P, et al. *J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117.

Несколько позднее изучение мутационного статуса 74 генов, участвующих в патогенезе ФЛ, у 258 пациентов позволило объединить клинические неблагоприятные факторы с 7 характерными генетическими мутациями (52).

Авторы обнаружили, что, помимо мутаций TP53, ни одна генетическая мутация не коррелировала с худшим прогнозом. Мутации EZH2, казалось, были связаны с хорошим прогнозом. Они предложили новый прогностический индекс (m7-FLIPI), который включает в себя клинические неблагоприятные факторы согласно FLIPI, и мутационный статус 7 генов: EP300, FOXF1, CREBBP и CARD11 с неблагоприятным прогностическим воздействием и EZH2, ARID1A и MEF2B – с благоприятным действием на развитие болезни. Такое объединение позволило разделить группу пациентов неблагоприятного прогноза по FLIPI на популяции с промежуточным и крайне плохим прогнозом (рисунок 3) (52).

Стратификация риска: цитогенетическая модель m7-FLIPI



Pastore A, et al. Lancet Oncol 2015;16:1111–12

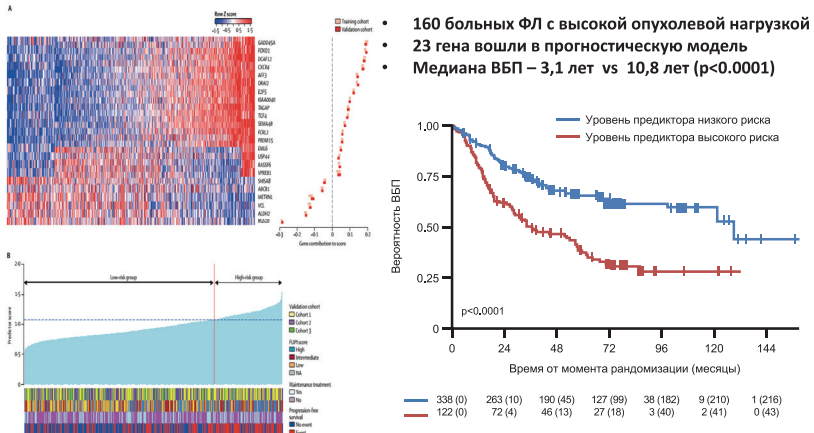
Рисунок 3.

Адаптировано: Pastore A, et al. Lancet Oncol 2015;16:1111–12

Работы по определению прогностического значения широкого спектра генов, участвующих в патогенезе ФЛ продолжают по настоящее время. В 2018г S. Huet и соавт. были опубликованы данные, отражающие высокодостоверное влияние на выживаемость без прогрессирования еще 23 генов, вошедших в прогностический индекс – медиана ВВП составила 10,8 лет в группе благоприятного прогноза в сравнении с 3,1года среди пациентов с неблагоприятным профилем экспрессии генов (рисунок 4) (36).

Значение генетических факторов продолжили тестировать и многие другие авторы. Так, A.Silva и соавт. в 2018г презентовали данные исследования, в которое было включено 137 пациентов с ФЛ, получавших лечение по схеме R-CVP. Анализ данных подтвердил влияние на отдаленные результаты и прогностической модели из 23 генов, и индекса m7-FLIPI, и дикого типа EZH2, и экспрессии FOXP1 при условии единообразного лечения пациентов и использованием режима R-CVP (рисунок 5) (59).

A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts



S. Huet et al. Lancet Oncol 2018; 19: 549–61

Рисунок 4. Профиль экспрессии генов – как показатель прогноза.

Адаптировано: Huet S. et al. Lancet Oncol 2018; 19: 549–61

ASH 2018: Прогностические шкалы ФЛ в эру ритуксимаба

Детали исследования: 137 первичных больных ФЛ, леченных R-CVP

Протестированы:

- прогностическая модель из 23 генов (S.Huet et al. 2018)
- m7-FLIPI (O.Weigert et al.2015)
- мутационный статус EZH2
- экспрессия FOXP1

Результаты:

23 гена предиктора ассоциировались с худшей ВБП ($p = 0,007$)

5-летняя ВБП: 54% - 77% ($p = 0,004$)

5-летняя ОВ: 73% - 86% ($p = 0,04$)

m7-FLIPI – доказано влияние на ВБП ($p = 0,023$)

Высокая экспрессия FOXP1 – доказано негативное влияние на ВБП ($p < 0,001$)

Дикий тип EZH2 ухудшает прогноз

При лечении R-CVP
прогностическое
значение доказано!

Рисунок 5. Влияние генетических факторов на прогноз ФЛ

Адаптировано: A. Silva et al. Presented at ASH 2018 (abst 4095)

Годом позже, столь однозначные выводы о значимости новых генетических индексов были подвергнуты сомнению. При сравнении активности моноклональных антител первого и второго типов – ритуксимаба и обинутузумаба в сочетании с различными режимами химиотерапии в первой линии лечения ФЛ (исследование GALLIUM) было продемонстрировано нивелирование влияния некоторых факторов на прогноз в зависимости от вида проводимой терапии: в частности, мутационного статуса EZH2, в группе пациентов, которые получали бендамустин в качестве химиопрепарата в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом. Авторами был сформулирован вывод о роли варианта терапии в построении прогностических моделей (рисунок 6) (70).

ASH 2019: Роль мутации EZH2 в зависимости от схемы ИХТ (Gallium)

418 первичных пациентов с ФЛ

- EZH2 – мутированный статус – 93 (22%)
- Ассоциировался с лучшей ВБП в группе CHOP/CVP (p=0.0036)

Но!

- не в группе бендамустина (+R/G) (p = 0,71)
- Результаты сопоставимы в гр. R-B и G-B

Вывод: мутационный статус EZH2 может быть полезным биомаркером для выбора химиотерапии

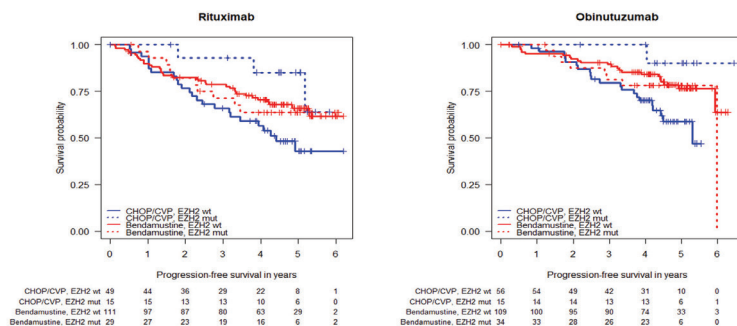


Рисунок 6.

Адаптировано: Vindi Jurinovic, ASH 2019; abs 623

Первая линия терапии ФЛ

Таким образом, все вышеупомянутые прогностические факторы способны идентифицировать пациентов с высоким риском раннего прогрессирования или смерти, но не позволяют индивидуализировать стратегию лечения: в настоящее время основными параметрами, обуславливающими выбор варианта первой линии системного лечения, остаются стадия заболевания, опухолевая нагрузка, цитологическая степень ФЛ и наличие В-симптомов.

Для больных с низкой опухолевой нагрузкой без клинических проявлений болезни существует несколько лечебных подходов — наблюдение, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия при локальных стадиях.

Выжидательная тактика в подобных клинических ситуациях является вполне приемлемой стратегией: по данным ретроспективного анализа R.Advani с соавт., 10-летняя ОВ при таком подходе составляет 85% и при медиане наблюдения 7 лет более 60% пациентов не нуждаются в какой-либо терапии (4).

При ФЛ I и II стадии составляют около 15–20%, а медиана общей выживаемости достигает 25 лет (1). В такой клинической ситуации может быть рекомендована локальная лучевая терапия (ЛТ) в СОД 24–30 Гр, как правило, в сочетании с иммунотерапией моноклональными антителами. Альтернативой ЛТ является индукционная иммунотерапия ритуксимабом в режиме 4 еженедельных введений, а затем поддерживающая терапия: 4 введения каждые 2 месяца в течение 1 года (короткий курс) или каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолженный курс) (3).

Наличие большой опухолевой массы даже при локальных стадиях ФЛ является показанием для иммунохимиотерапии (рисунок 7) (3).

Режим R-CHOP рекомендуется при ФЛ 3 цитологического типа, при наличии большой опухолевой массы или при подозрении на трансформацию опухоли. Схемы BR и R-CVP предпочтительны для пожилых пациентов с ФЛ I-II цитологических типов. Поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 8 недель в течение 2 лет увеличивает продолжительность ремиссии при ФЛ (3).



Рисунок 7. Российские клинические рекомендации (2020 г.): стратегия принятия решения о I линии терапии при ФЛ



Рисунок 8. Российские клинические рекомендации (2020 г.) – выбор варианта химиотерапии при распространенных стадиях ФЛ.

Сложно расстаться со старым
проверенным средством?

Мы это сделали!

ИСПЫТАЙТЕ ЛУЧШЕЕ

ПЕРЕХОДИТЕ НА ГАЗИВУ



ГАЗИВА® – единственное антитело, превосходящее по эффективности ритуксимаб в терапии хронического лимфолейкоза и фолликулярной лимфомы^{1,2}

Регистрационный номер: ЛП-002867. **Торговое наименование:** Газива®. **Международное непатентованное наименование:** Обинутузумаб. **Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** **Хронический лимфолейкоз.** В комбинации с хлорамбуфилем у пациентов с ранее неслеченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и с сопутствующими заболеваниями. Активный гепатит В, при которых невозможно проведение терапии на основе флуадарабина в полной дозе. **Фолликулярная лимфома.** В комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с ранее неслеченной фолликулярной лимфомой (ФЛ). В комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к обинутузумабу и к другим компонентам препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Активный гепатит В/или другие инфекции в активной фазе. Нарушения функции почек тяжелой степени при хроническом лимфолейкозе (КК <30 мл/мин) и при фолликулярной лимфоме (КК <40 мл/мин) (эффективность и безопасность применения не установлены). Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не установлены). Вакцинация живыми вирусными вакцинами. **С осторожностью.** Нарушения функции печени. Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** **Беременность и период грудного вскармливания.** Необходимо рассмотреть отсрочку проведения вакцинации живыми вакцинами у младенцев, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, до тех пор, пока число В-клеток у них не восстановится до нормы. Обинутузумаб проникает в молоко животных. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 18 месяцев после введения последней дозы препарата Газива®. **Контрацепция.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Газива® и в течение 18 месяцев после окончания терапии. **Способ применения и дозы.** Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилактики, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи. **Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный порт!** **Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!** **Побочное действие.** Просьба безопасности препарата Газива® основан на данных клинического изучения препарата у пациентов с различными гематологическими заболеваниями (включая ХЛЛ и индолентную НХЛ; всего около 4900 пациентов). Преимущественно препарат применялся в комбинации с режимами химиотерапии (СНОР, СVP, хлорамбуфил или бендамустин). В перечне ниже представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата Газива® в комбинации с различными режимами химиотерапии и по различным показаниям. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10) и нечастые (≥1/1000 и <1/100). ИР отнесены к той или иной категории на основании наиболее высокой частоты, которая наблюдалась в любом из основных клинических исследований препарата Газива®. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:** очень часто – инфузионные реакции¹. **Определяется как любое связанное с терапией нежелательное явление, возникшее во время или в течение 24 часов после инфузии.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения, болезненные лимфоузлы. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей, синусит, опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*), пневмония, инфекции мочевыводящих путей; часто – ринит, назофарингит, фарингит, герпес слизистой оболочки полости рта, грипп, легочная инфекция. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто – повышение температуры тела, астения; часто – боль в груди. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель; часто – боль в ротоглотке, заложенность носа, ринорея. **Нарушения обмена веществ и питания:** часто – гипокальцемия, синдром лизиса опухоли, гиперурикемия. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** очень часто – артралгия, боль в спине; часто – боли в конечностях, боли в костях, скелетно-мышечные боли в грудной клетке. **Нарушения психики:** очень часто – бессонница; часто – тревожность, депрессия. **Нарушения со стороны мочевыделительной системы:** часто – дизурия, недержание мочи. **Нарушения со стороны сосудов:** часто – повышение артериального давления. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:** часто – снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела, снижение числа лейкоцитов. **Нарушения со стороны сердца:** часто – сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. **Нарушения со стороны органа зрения:** часто – гиперемия глаз. **Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы):** часто – плоскоклеточная карцинома кожи. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – запор, диарея; часто – диспепсия, колит, геморрой. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – алопеция, зуд; часто – ночная потливость, экзема. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто – головная боль. **Поддерживающая терапия у пациентов с индолентной НХЛ.** У пациентов с рефрактерной/рецидивирующей иНХЛ во время поддерживающей монотерапии препаратом Газива®, проводимой после индукционной терапии препаратом Газива® в комбинации с бендамустином, самыми частыми нежелательными реакциями были кашель (14,7%), инфекции верхних дыхательных путей (11,9%), нейтропения (10,5%), синусит (9,8%), диарея (8,4%), инфузионные реакции (8,4%), тошнота (7,7%), утомляемость (7,7%), бронхит (7,0%), артралгия (7,0%), назофарингит (6,3%), инфекция мочевыводящих путей (6,3%) и повышение температуры тела (5,6%). Самыми частыми нежелательными реакциями 3–5 степени тяжести были нейтропения (9,8%) и анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, сепсис, инфекция верхних дыхательных путей и инфекция мочевыводящих путей (все с частотой 1,4%). **Изменение лабораторных показателей.** Транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) в сыворотке крови наблюдалось вскоре после первой инфузии препарата Газива®. **Особые указания.** В медицинской документации пациента следует указывать торговое название препарата (Газива®) и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Газива®. Терапию препаратом Газива® следует полностью прекратить в случае развития: жизнеугрожающих острых респираторных симптомов; ИР 4 степени (угрожающих жизни); повторной (продолжающейся/рецидивирующей) ИР 3 степени. Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца или легких должны находиться под тщательным наблюдением во время инфузии и после нее. Во время инфузии препарата Газива® возможно понижение артериального давления. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 часов перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 часа после введения препарата. Необходимо оценить пользу и возможный риск остановки приема антигипертензивных препаратов у пациентов с высоким риском развития гипертонического криза. **Форма выпуска и упаковка.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг/40 мл. По 1000 мг/40 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучуда, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности.** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Владелец Регистрационного удостоверения:** Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland. **Производитель:** Рош Диагностика ГмбХ, Германия. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany. ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. **Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:** 107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. **В случае производства и упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу:** 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28, тел./факс (347) 272 92 85, www.pharmstd.ru

На правах рекламы.

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Для группы неблагоприятного прогноза и/или при наличии большой опухолевой массы появилась новая опция – вместо ритуксимаба может быть использован обинутузумаб в комбинации с любым режимом химиотерапии (рисунок 8) (3).

Рецидивы ФЛ

Несмотря на адекватный выбор терапии первой линии у большинства пациентов возникает рецидив заболевания в разные сроки.

Многочисленные исследования доказали тот факт, что каждая последующая ремиссия при фолликулярной лимфоме короче предыдущей. Причем рецидивы неизбежны в течении всей последующей жизни пациента (рисунок 9) (66).

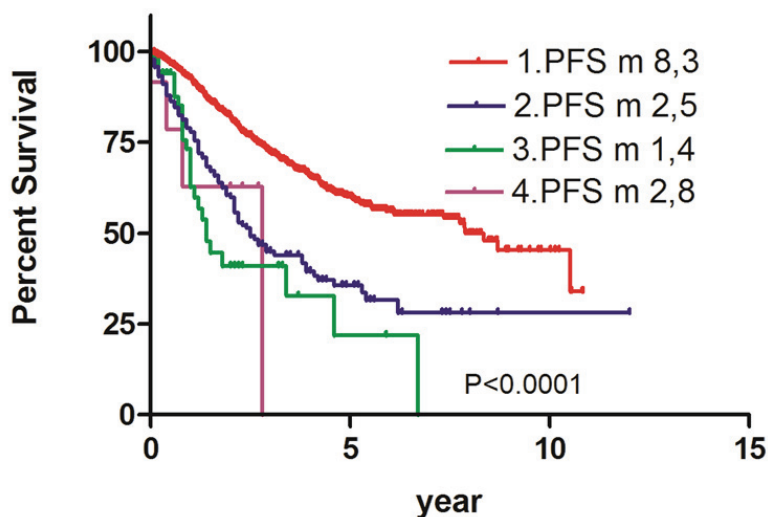


Рисунок 9.

Адаптировано: M. Trneny

http://med4share.ru/media/files/events/2015/conf_20151022/pres/Trneny.pdf

По данными исследования National Lympho Care Study group, рецидивы, возникшие в течении первых двух лет после окончания терапии I линии по схеме R-CHOP у больных фолликулярной лимфомой, оказывают значимое негативное влияние на общую выживаемость: 2-летняя ОБ у этих пациентов составляет 68%, а 5-летняя ОБ – 50% в сравнении с 2-летней и 5-летней ОБ в группе без рецидивов в первые 2 года – 97% и 90% соответственно (рисунок 10) (15).

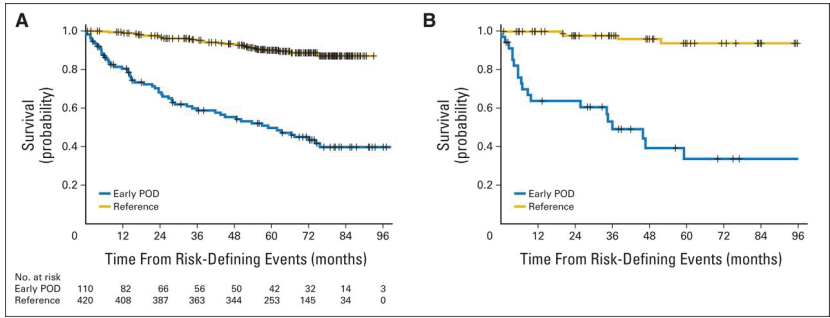


Рисунок 10. Прогноз при ранних рецидивах ФЛ (POD-24).

Адаптировано Carla Casulo et al. JCO 2015;10;33(23):2516-2522

Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний в случае развития позднего рецидива подход к ведению пациента может быть аналогичен первичному.

При возникновении раннего рецидива и рефрактерном течении болезни предпочтительной тактикой является использование схемы GB (обинутузумаб+бендамустин) с дальнейшей поддерживающей терапией обинутузумабом. В случае достижения ремиссии для таких пациентов молодого возраста должна быть рассмотрена возможность консолидации достигнутого эффекта с использованием аутоТГСК (1).

Основными целями лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ФЛ являются достижение контроля над заболеванием, улучшение качества жизни и минимизация связанной

с лечением токсичности. Арсенал вариантов терапии ФЛ активно расширяется вместе с глубоким пониманием биологических основ развития болезни. В настоящее время самой актуальной проблемой остается выбор оптимального подхода для каждого конкретного пациента – персонализация терапии с предпочтением применения режимов без химиотерапии (рисунок 11).

Неудовлетворенная потребность	Текущая практика	Направления исследований и возможные решения
<u>Персонализированная терапия</u>	Разделение пациентов по распространенности процесса (кандидатов на ЛТ или R-моно или ИХТ в первой линии)	- Определение биомаркеров прогрессии для отбора пациентов в группу наблюдения - Персонализированное лечение должно оптимизировать соотношение выгоды и риска - Терапевтические стратегии должны уменьшить риск гистологической трансформации
Инструмент для определения пациента с высоким риском	Прогностические шкалы не влияют на выбор терапии, измеряются однократно при постановке диагноза и не мониторируются	Интеграция молекулярных, клинических и визуальных параметров для повышения прогностической точности
Специфические генетические и эпигенетические характеристики не учитываются при выборе терапии	Терапия, ориентированная на молекулярные характеристики ФЛ не фигурирует в текущих рекомендациях	- Лучшее понимание биологии ФЛ может выявить новые терапевтические возможности - Таргетная терапия должна соответствовать биологии опухоли в каждом отдельном случае

Рисунок 11. Подходы к персонализированной терапии при ФЛ.

Будущие терапевтические стратегии при ФЛ

На сегодняшний день в мире зарегистрировано очень большое количество клинических испытаний новых противоопухолевых средств, таких как новые моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, иммуномодуляторы (леналидомид), ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора (ингибиторы тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб, PI3K-ингибиторы – иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингиби-

торы иммунных контрольных точек (ниволумаб, атезолизумаб) и многие другие (рисунок 12). Взвешенный подход к выбору каждого нового режима лечения даст шанс больным ФЛ дожить до возможной «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых препаратов.

Направления клинических исследований

Агент	Механизм	Агент	Механизм
Обинутузумаб	Анти-CD20 МКА	Ингибитор В-клеточного рецепторного пути	
Леналидомид	Иммуномодулятор	Копанлисиб	PI3K ингибитор
Венетоклакс	BCL-2 ингибитор	Дувелисиб	PI3K ингибитор
Ингибитор гистон-метилтрансферазы		Умбралисиб	PI3K ингибитор
Таземетостат	EZH2 ингибитор	Цердулатиниб	Syk/Jak ингибитор
Абексिनостат	HDAC ингибитор	Ибрутиниб	BTK ингибитор
Моцетиностат	HDAC ингибитор	Биспецифические антитела	
Панобиностат	HDAC ингибитор	блинатумумаб, мозенутузумаб, лопитамаб	анти-CD3, анти-CD19 анти-CD3, анти-CD20 анти-CD3, анти-CD20
Энтиностат	ингибитор гистондеацетилаз HDACi	Конъюгат антитело-лекарственный препарат	
Ингибитор контрольных точек		Полатузумаб ведотин	Анти-CD79 mAb конъюгат
Атезолизумаб	PD-L1 ингибитор	CAR-T	
Ниволумаб	PD-1 ингибитор	Тизагенлеклеусел	
Пембролизумаб	PD-1 ингибитор	аксикабаген силолейсел	
		JCAR017	

Рисунок 12.

Особое внимание уделяется новым препаратам, осуществляющим межклеточное взаимодействие, а именно, между опухолевой В-клеткой, Т-клетками и макрофагами микроокружения. К этой многочисленной группе можно отнести моноклональные анти CD-20-антитела II типа последнего поколения (обинутузумаб), новые антитела к поверхностному макрофагальному антигену CD-47, а также конъюгат к CD-79 – полатузумаб ведотин. Активно разрабатываются биспецифические антитела к антигенам на поверхности В- и Т-клеток одновременно (блинатумумаб, мозунетузумаб, глофитамаб)). И отдельной категорией, направленной на активацию противоопухолевого Т-клеточного иммунитета

тета посредством блокады контрольных точек PD и их лигандов, являются – пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб и другие (рисунок 13).

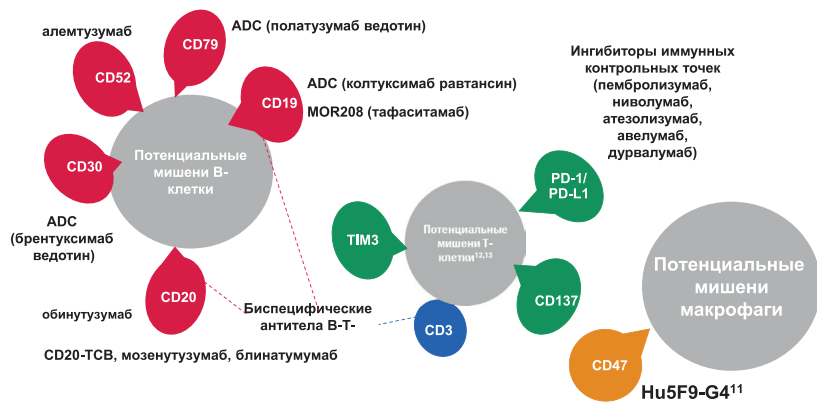
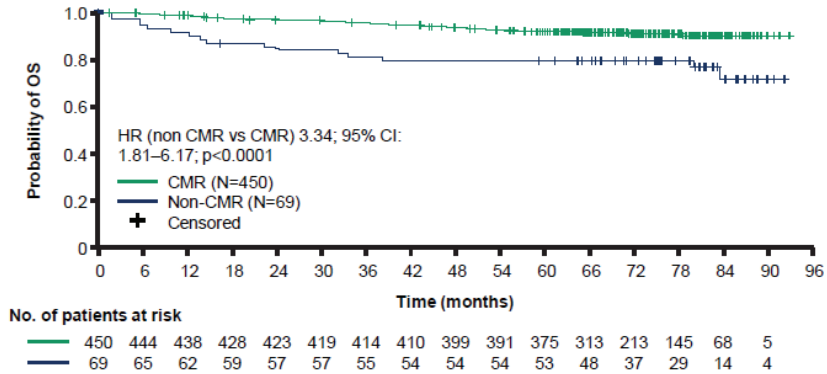


Рисунок 13. Механизмы межклеточного взаимодействия

Повествование о новых подходах в терапии ФЛ следует начать с уже зарегистрированных вариантов. В первую очередь это касается нового гликоинженерного моноклонального анти-CD-20 антитела – обинутузумаба. Исследование GALLIUM ставило своей задачей сравнение ритуксимаба и обинутузумаба в сочетании с химиотерапией в первой линии лечения ФЛ (1202 пациентов). В 2020 г. были доложены результаты 6-летнего наблюдения, которые демонстрируют клинически значимое улучшение ВВП и снижение риска раннего рецидива POD24 при использовании G-ХТ в течении всего этого периода. Главным фактором, обеспечивающим наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования, стал полный метаболический ответ, частота которого была значительно выше в группе пациентов, получающих в качестве моноклональных антител обинутузумаб (рисунок 14) (67).

ОВ в зависимости от статуса метаболического ответа



ВБП в зависимости от статуса метаболического ответа и применяемых антител

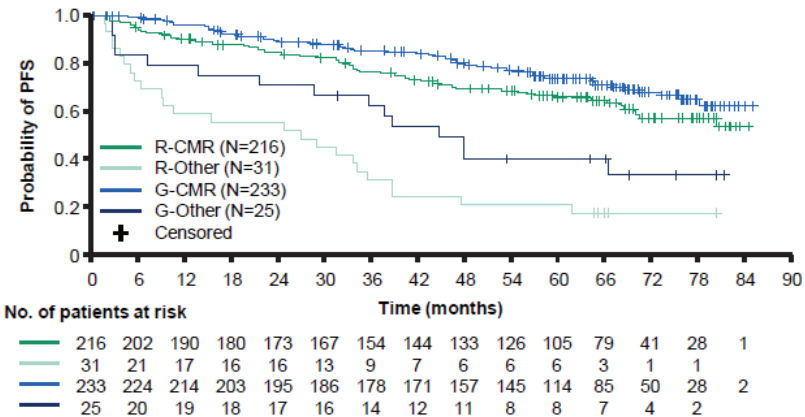
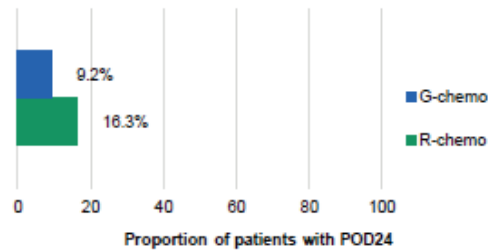


Рисунок 14.

Адаптировано: Trotman Judith EHA 2020; absEP1158

Доля пациентов с прогрессированием заболевания в течение 24 месяцев (POD24) в исследовании GALLIUM была меньше в группе G-XT (9,2%) по сравнению с группой R-XT (16,3%). Таким образом, снижение риска POD24 в группе G-XT составило 47,6% по сравнению с R-XT (рисунок 15) (65).

Количество пациентов POD24 в двух группах



Выживаемость после прогрессии POD24 и при поздних рецидивах

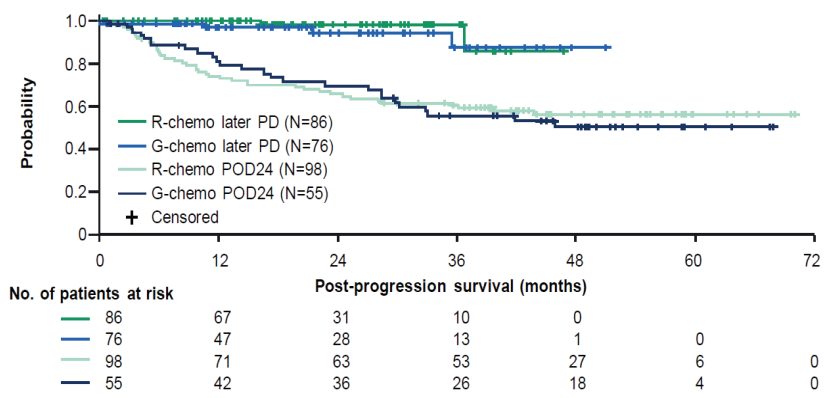
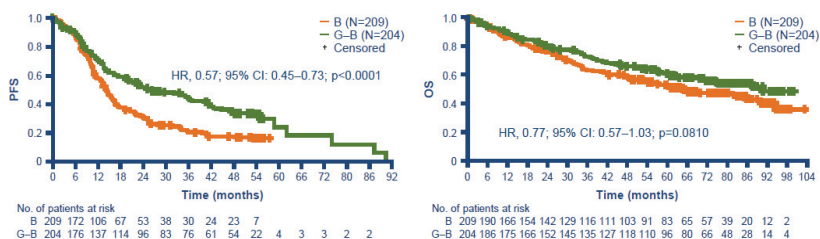


Рисунок 15. Исследование GALLIUM: частота и влияние на прогноз POD24.

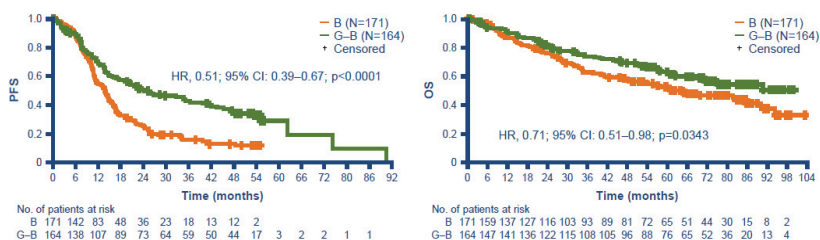
Адаптировано: Townsend William EHA 2020; abs EP1170

Изучение эффективности обинутузумаба при рецидивах и рефрактерных вариантах ФЛ стало прорывом терапии, который подтвердили результаты исследования GADOLIN – сравнение режима GB (обинутузумаб+бендамустин) и бендамустина в монорежиме. Финальный анализ показал, что режим GB обеспечивает 43% снижение риска прогрессирования и смерти пациентов с иНХЛ и 49% снижение при ФЛ (рисунок 16) (58).

А) Общая популяция



В) ФЛ



**Рисунок 16. Исследование GADOLIN:
выживаемость без прогрессирования.**

Адаптировано: *Sehn L.H. et al. ASH 2019; P2822*

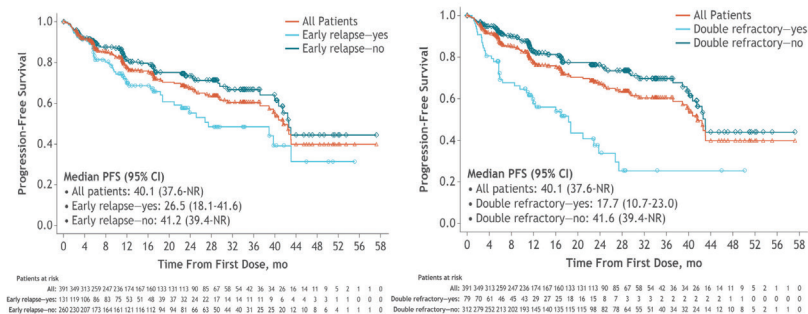
Перспективным в лечении рецидивов ФЛ представляется применение новых лекарственных средств с иным механизмом действия. В качестве такого препарата можно рассматривать леналидомид, обладающий выраженными иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами. Так, по данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (358 больных) «сравнение эффективности комбинации леналидомид+ритуксимаб (R2) и ритуксимаб+плацебо (группа контроля) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ)» терапия леналидомидом продемонстрировала явные преимущества (42).

Полученные результаты послужили основанием для включения леналидомид в международные рекомендации NCCN, а комбинация леналидомид+ритуксимаб (R2) планируется к регистрации в США, странах Европейского Союза и России в 2020 году

для применения у пациентов с рецидивами ФЛ и ЛМЗ. В 2020 г. были представлены результаты еще одного исследования IIIb фазы - MAGNIFY, в которое было включено 393 пациента с рецидивами ФЛ и ЛМЗ: общий эффект режима R2 составил 69%, а полные ремиссии достигнуты у 40% пациентов. Медиана ВБП составила 40,1 мес в общей популяции, и 17,7 мес. – при двойной рефрактерности (рисунок 17) (54).

MAGNIFY: Фаза IIIb

Режим R² при Р/Р иНХЛ: 393 пациента ФЛ и ЛМЗ

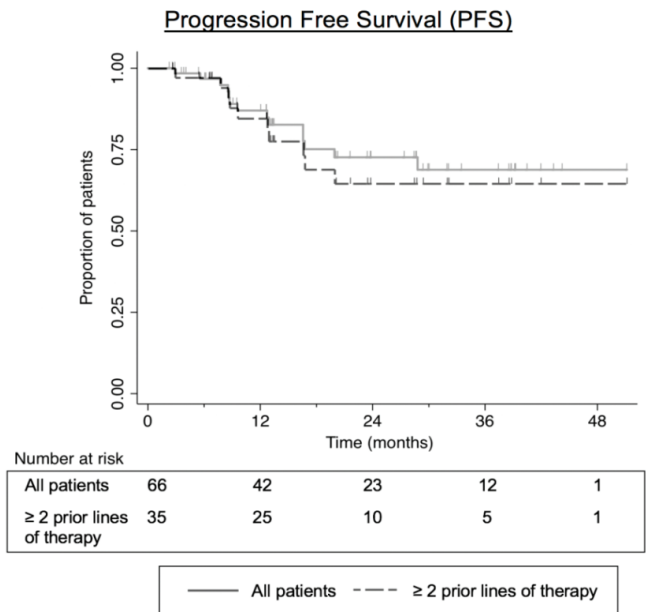


EHA 2020, EP1161 Mathias J. Rummel, et al

Рисунок 17. MAGNIFY: Режим R² при Р/Р иНХЛ

Адаптировано: Mathias J. Rummel, et al. EHA 2020, EP1161

После публикации результатов терапии по схеме R2 логичной стала оценка эффективности сочетания леналидомидом с обинутузумабом в исследовании I/II фазы, в которое было включено 66 больных иНХЛ. Пациенты были распределены в 3 когорты по дозе леналидомидом (10 мг, 15 мг, 20 мг) 2-22 дни 28-дневного цикла. Общий эффект составил 98% (ПР -72%, ЧР -27%). При медиане наблюдения 17 месяцев, выявлено 14 рецидивов, ВБП на этот срок составила 73%. Авторами сделан вывод о том, что комбинация 20 мг леналидомидом и 1000 мг обинутузумаба безопасна и эффективна для пациентов с рецидивирующей иНХЛ (рисунок 18) (27).



**Рисунок 18. Леналидомид+обинутузумаб
при рецидивах рефрактерных вариантах ФЛ (I/II фаза)**
Адаптировано: FowlerNathanH. ASH 2019, abs623

В последние годы все большее внимание исследователей устремлено на изучение прогностического значения особенностей микроокружения опухоли. И одной из таких характеристик является количество лимфомаассоциированных макрофагов, что рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор. Именно это легло в основу разработки моноклональных антител с принципиально новой мишенью – макрофаги (CD-47). В исследовании I фазы включено 22 пациента, в основном – с ДВККЛ (15 больных), ФЛ – 7 случаев; у подавляющего большинства пациентов (95%) констатировано рефрактерное течение заболевания. Пациенты получали низкую дозу препарата 5F9 – анти CD47 МКА (1 мг/кг) на 1-й неделе, затем еженедельно 10 мг/кг в комбинации с ритуксимабом. Из 7 случаев ФЛ в 5 (71%) был достигнут объективный ответ, в 3 их них – полная ремиссия (рисунок 19) (4).

Table 2. Clinical Responses to Combination Therapy with 5F9 and Rituximab.*

Response	All Patients (N=22)	Patients with DLBCL (N=15)	Patients with Follicular Lymphoma (N=7)
Objective response	11 (50)	6 (40)	5 (71)
Complete response	8 (36)	5 (33)	3 (43)
Partial response	3 (14)	1 (7)	2 (29)
Stable disease	3 (14)	3 (20)	0
Progressive disease	8 (36)	6 (40)	2 (29)
Disease control	14 (64)	9 (60)	5 (71)

* Objective response was defined as a complete or partial response. Disease control was defined as a complete response, partial response, or stable disease.

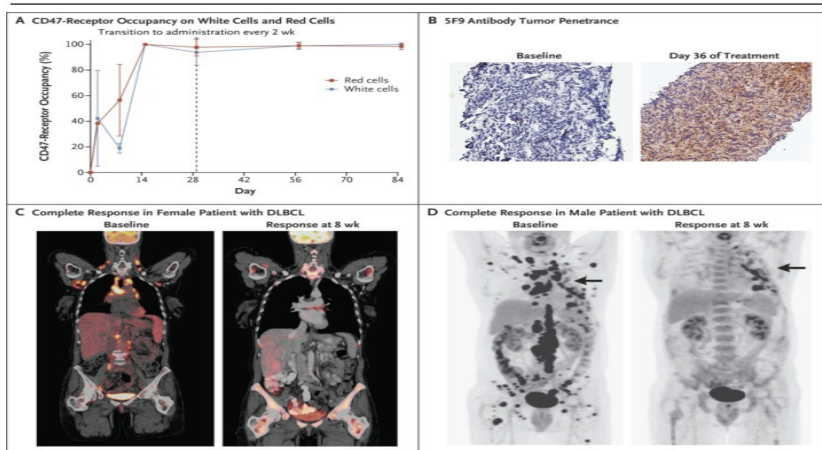


Рисунок 19. Новая мишень для МКА – макрофаги (CD-47)

Адаптировано: Advani R et al. *N Engl J Med* 2018

Классическим вариантом препаратов, осуществляющих межклеточное взаимодействие, могут считаться сконструированные биспецифические антитела (BiTE), состоящие из вариабельных доменов двух антител, связанных в одну цепь. Антитело BiTE связывает как цитотоксические Т-клетки CD3, так и антиген-мишень, сближая эти две клетки и, таким образом, запускает первые для уничтожения опухолевых клеток посредством перфорин-опосре-

дованного апоптоза. Подобным препаратом, используемым в онкогематологии стал блинатумомаб, представляющий собой комбинацию анти-CD3 (Т-клетка) и анти-CD19 (В-клетка) антител (рисунок 20). В исследовании I фазы изучены возможности разных доз блинатумомаба при рецидивах НХЛ: максимальный общий ответ – 64% был получен при использовании дозы 60 мкг/м²/сут, демонстрирующий хороший потенциал в лечении рецидивов НХЛ при хорошем профиле безопасности (23).

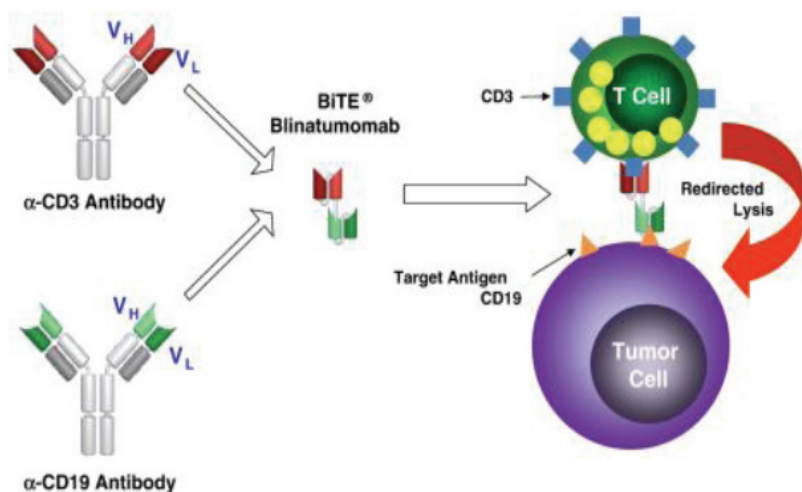


Рисунок 20. Механизм действия биспецифического антитела – блинатумомаба.
Адаптировано: Dufner V. 15-ICML, Lugano, Switzerland, 2019, P272

Еще одним вариантом этого перспективного направления биспецифических антител стал препарат мозунетузумаб, который совмещает наряду с CD3- участком, наиболее активно используемую при В-клеточных НХЛ мишень – CD-20 (рисунок 21). В 2019 г. были представлены результаты исследования I/Ib фазы, в котором мозунетузумаб был применен у пациентов с НХЛ после многочисленных линий терапии, в том числе, после неудач терапии CAR-T. По состоянию на 4 июня 2019 г. в протокол было включено 218 пациентов (ФЛ – 69, трансформированная ФЛ – 29). В группе индолентных НХЛ общий эффект составил 64,1% (ПР- 42,2%), медиана длитель-

ности ответа – 5,8 мес. Авторами сформулирован вывод о возможном достижении длительного эффекта у пациентов с рецидивами/рефрактерными вариантами НХЛ, включая пациентов с прогрессированием после CAR-T в сочетании с благоприятной переносимостью (60, 43).

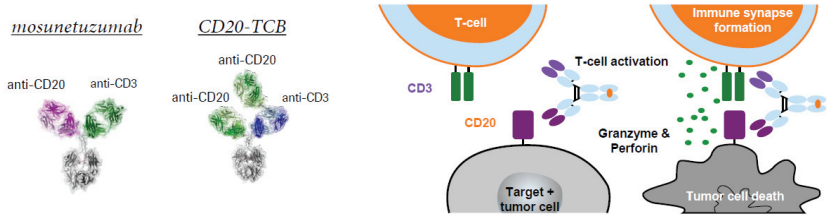


Рисунок 21. Механизм действия биспецифического антитела – мозунетузамаба.

Производство биспецифических антител находится в постоянном движении в сторону модификации уже известных комбинаций мишеней. Так, новейшей разработкой можно считать биспецифическое антитело RG6026 – анти-CD20/CD3-TCB, которое включает два участка CD-20 и один CD-3 (рисунок 21, 22). В исследовании Ib фазы впервые протестирована комбинация обинутузамаба + CD20-TCB при рецидивах и рефрактерных НХЛ; в случаях с ФЛ общий эффект составил – 80%. Это первое исследование, демонстрирующее, что CD20-TCB можно безопасно комбинировать с МКА (48).

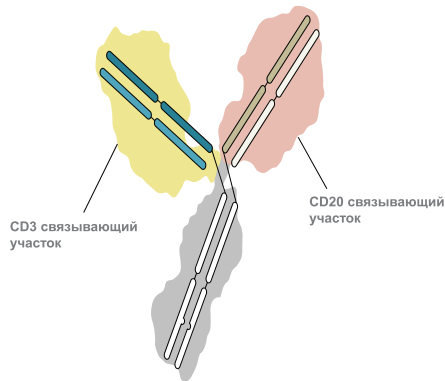


Рисунок 22. Биспецифическое антитело RG6026 – анти-CD20/CD3-TCB.
Morschhauser F, EHA 2019, abs626

Прорывом в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина и CD-30 позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы стало появление в арсенале онкогематологов конъюгата, объединяющего моноклональное антитело и растительный токсин – брентуксимаб ведотин. По аналогии, для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний был разработан препарат – полатузумаб ведотин с мишенью CD-79 В-клеточного рецептора с присоединенным посредством линкера монометилауристатином (рисунок 23). CD79, состоящий из двух компонентов – CD79А и CD79В, является проксимальным сигнальным участком В-клеточного рецептора и экспрессируется исключительно на В-клетках при В-НХЛ. Экспрессия CD79 предшествует перестройке гена тяжелой цепи иммуноглобулина и экспрессии CD20 в процессе созревания В-клеток, но исчезает на поздней стадии их дифференцировки. Таким образом, CD79 стал привлекательной мишенью для разработки таргетных препаратов.

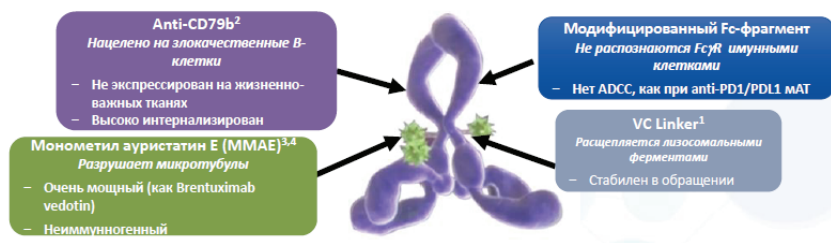


Рисунок 23. Механизм действия полатузумаба ведотина.

Полатузумаб ведотин в сочетании с бендамустином продемонстрировал высокую эффективность при лечении рецидивов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, что стало предпосылкой для ускоренной регистрации этой комбинации при ДВККЛ. Возможность использования этого препарата при индолентных лимфомах изучалась в исследовании Ib/II фазы, в котором 56 пациентам с рецидивами и рефрактерными вариантами ФЛ была применена трехкомпонентная комбинация (полатузумаб

ведотин + обинутузумаб + леналидомид). Общий эффект при ФЛ составил 83%, из них 61% полных ремиссий. Результаты подтвердили необходимость дальнейшего изучения этого триплета на более крупной популяции пациентов (22).

В последнее десятилетие достигнуты большие успехи в лечении многих онкологических заболеваний, считавшихся ранее химиорезистентными и бесперспективными. Связан этот успех с разработкой и внедрением в онкологическую практику ингибиторов иммунных контрольных точек – принципиально новое направление иммунотерапии многих злокачественных новообразований.

Рецептор PD-1 (запрограммированной гибели клеток-1) – член суперсемейства иммуноглобулинов, который функционирует как важная контрольная точка иммунитета, подавляющая чрезмерные иммунные реакции. PD-1, в основном, экспрессируется на активированных Т-клетках и небольшом количестве В-клеток, NK-клеток, активированных моноцитов и дендритных клетках, но не экспрессируется на наивных Т-клетках. Постоянная стимуляция PD-1 на Т-клетках может привести к их истощению. Лиганды PD-1 включают PD-L1 (также известный как B7-H1, CD274) и PD-L2 (также известный как B7-DC, CD273). PD-L1 экспрессируется на В-клетках, Т-клетках, дендритных клетках и макрофагах. PD-L2 экспрессируется, главным образом, на дендритных клетках, макрофагах, тучных клетках и некоторых В-клетках в ответ на выработку IL-4 и IFN. Помимо иммунных клеток, PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках и защищает их от естественного иммунного надзора. Следовательно, блокада пути PD-1 / PD-L1 может способствовать активации Т-клеток, продукции цитокинов и сохранению противоопухолевой активности Т-клеток естественного иммунитета при лечении лимфом.

Действительно, препараты ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и другие, заняли свою нишу в лечении рефрактерной лимфомы Ходжкина, и продолжают изучаться при других лимфопролиферативных заболеваниях. Так, при ФЛ, препараты этой группы демонстрируют наибольший эффект в комбинации с моноклональными антителами (рисунок 24) (44).

Препарат	Фаза	Вариант течения	Кол-во	ОЭ %	ПР %	Медиана ВВП
Пидилизумаб + Ритуксимаб	2	Р/Р	32	66	52	18.8 мес
Ниволумаб	1	Р/Р	10	40	10	Не достигнута
Ниволумаб + Ипилимумаб	1	Р/Р	5	20	0	Не достигнута
Атезолизумаб + Обинутузумаб	2	Р/Р	26	57	-	Не достигнута
Пембролизумаб + Ритуксимаб	2	Р/Р	30	80	60	Не достигнута
Утомилумаб + Ритуксимаб	1/2	Р/Р	33	27	12	Не достигнута

Рисунок 24. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении ФЛ.

Адаптировано: R. Merryman, P. Armand, K. Wright and S. Rodig

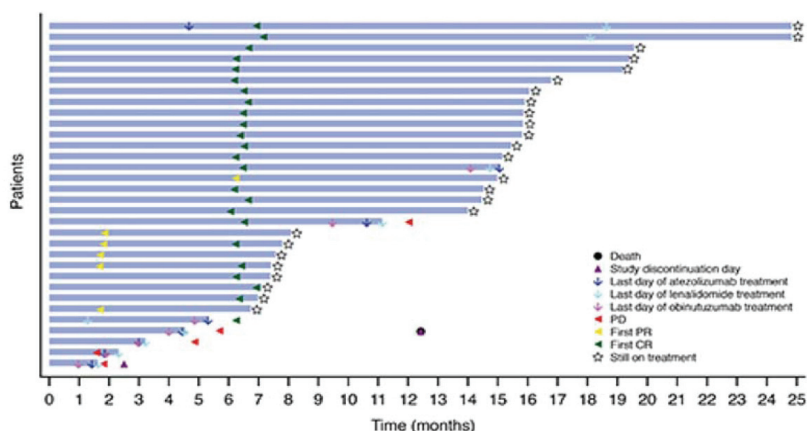
Published online 2017 Dec 12. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012534

Перспективной представляется комбинация: обинутузумаб+леналидомид + атезолизумаб при рецидивах и рефрактерных вариантах ФЛ. В исследовании 1В/2 фазы (38 пациентов) индукция состояла из 6 циклов обинутузумаб + леналидомид 15/20 мг + атезолизумаб 840 мг в/в д1 и 15 с последующей 2-летней поддерживающей терапией тем же триплетом: обинутузумаб 1000 мг д1 каждые 2 месяца + леналидомид 10 мг д 1-21 каждого месяца + атезолизумаб 840 мг д 1-2 каждого месяца. Результаты впечатляют: частота полных ремиссий в общей популяции – 71,9%, при двойной рефрактерности – 66,7%, MRD-негативность достигнута у 76% пациентов, при медиане наблюдения 14,5 мес, медиана длительности ответа не достигнута (рисунок 25) (47).

Хорошо известно позитивное влияние на прогноз наличия мутаций EZH-2 (Enhancer of zeste homolog 2) при ФЛ. Этот белок является метилтрансферазой, катализирующей триметилирование гистона H3 по лизину 27. Такая модификация хроматина запускает PRC-опосредованную эпигенетическую репрессию через компактизацию хроматина или через вмешательство регуляторов транс-

крипции. EZH2 играет ключевую роль в онтогенезе В-клеток, высоко экспрессируется в лимфоидных клетках предшественниках. Экспрессия EZH2 заметно снижается в покое В-клетках, но затем снова повышается, когда активированные В-клетки образуют зародышевые центры (GC), где они подвергаются быстрой пролиферации и происходит повышение аффинности иммуноглобулина. Эти наблюдения указывают на важную роль EZH2 в пролиферации В-клеток GC и возможный вклад в патогенез лимфом из клеток GC. Одним из фактов подтверждения такого вывода является обнаружение активирующих мутаций в домене EZH2 SET как при диффузной В-крупноклеточной лимфоме GCB подтипа (GC-DLBCL), так и при фолликулярной лимфоме, при которой мутации EZH2 встречаются в 25% случаев (рисунок 26).

Figure. Duration of response* by investigator assessment
(n=32; median observation time 14.5 months [range 0.6–32.1 months])



*Defined as the time from first PR or CR based on PET/CT to PD or death from any cause
CT, computerized tomography; CR, complete response; PET, positron emission tomography; PD, progressive disease; PR, partial response

Рисунок 25. Комбинация обинутузумаб+ леналидомид + атезолизумаб при рецидивах и рефрактерных вариантах ФЛ.

Адаптировано: Morschhauser F. 15th International Conference on Malignant Lymphoma
<https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10991069/2019/37/S2> 2019; Volume 37, Issue S2, P 113-114

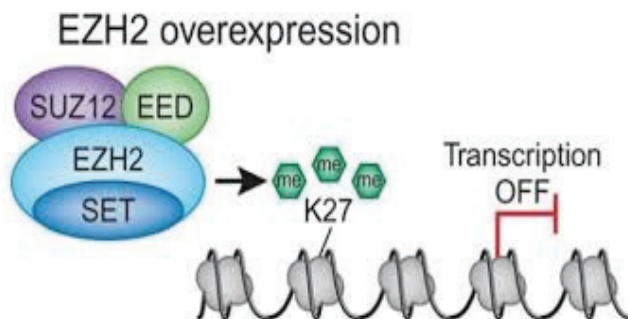


Рисунок 26. Роль EZH2 в патогенезе ФЛ.

Абсолютно оправданным стал факт изучения эффективности ингибитора гистон-метилтрансферазы – таземетостата при ФЛ. В исследовании II фазы Morschhauser F. и соавт. была показана значимая клиническая активность таземетостата, применяемого в дозе 800 мг в сочетании с приемлемой токсичностью у активно предлеченных пациентов с ФЛ; максимальный эффект отмечен в группе с мутированным вариантом EZH2 – общий ответ составил 82% в сравнении с 36% при диком типе EZH2 (рисунок 27) (46).

Тип EZH2	Количество	ОЭ %	ПР/ЧР (%)	Медиана ВБП
мутированный	22	82 %	5/77	48 нед
дикий	54	36 %	6/30	30 нед

Рисунок 27. ЕНА 2018: исследование II фазы Таземетостат при Р/Р ФЛ.
Адаптировано: Morschhauser F, Salles G. EHA 2018.Jun 15; 214434, S100

В последующем исследователи представили предварительные результаты применения Таземетостата в дозе 800 мг у 99 активно предлеченных пациентов с ФЛ. Констатирована выраженная клиническая активность препарата при наличии активирующих мутаций EZH2 вне зависимости от прогностической группы: общий ответ

составил 77% в общей популяции и 65% в группе POD24. Нежелательные явления ≥ 3 степени зарегистрированы у 17% пациентов (рисунок 28) (45).

Interim data	EZH2 mutated		EZH2 wildtype	
	Response evaluable (n=43)	POD24 subgroup (n=17)	Response evaluable (n=53)	POD24 subgroup (n=30)
ORR, n (%)	33 (77)	11 (65)	18 (34)	9 (30)
CR	3 (7)	1 (6)	3 (6)	0
PR	30 (70)	10 (59)	15 (28)	9 (30)
SD, n (%)	10 (23)	6 (35)	16 (30)	8 (27)
Treatment ongoing	4 (9)	4 (24)	0	0
PD, n (%)	0	0	19 (36)	9 (30)
Median follow-up, months (range)	15.9 (0.4-40.3)	14.5 (1.6-26.8)	24.9 (0.3-46.0)	26.0 (1.2-42.3)
Median PFS, months (95% CI)	11.1 (8.4-15.7)*	13.8 (3.8-NE)	5.7 (3.5-11.1)	5.6 (1.9-11.1)
Median DoR, months (95% CI)	8.3 (4.0-12.7)*	8.2 (1.9-12.7)	13.0 (7.3-NE)	7.3 (1.7-NE)

* Data maturing
 CI, confidence interval; DoR, duration of response; ITT, intent-to-treat; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; POD24, progressive disease within 24 months of diagnosis; PR, partial response; SD, stable disease
 Morschhauser F, et al. ASH 2019. Abstract #123

Рисунок 28. ASH 2019: ингибитор гистон-метилтрансферазы EZH2 – Таземетостат при Р/Р ФЛ.

Адаптировано: Morschhauser F, dec 7, AHS 2019.

Основу патогенеза лимфом формируют поломки, возникающие на пути передачи сигнала по В-клеточному рецепторному пути. Эволюция персонализированной терапии лимфопролиферативных заболеваний ассоциирована, в первую очередь, с разработкой препаратов – ингибиторов, нацеленных на ключевые звенья патогенеза: нерецепторную тирозинкиназу (SYK), тирозинкиназу Брутона (ВТК), фосфоинозитол-3-киназу (PI3K) / АКТ / mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), киназуJAK и активатор транскрипции (JAK- STAT), NOTCH, NF-κВ и убиквитин-протеасомный путь (UPP) (рисунок 29) (76).

Тирозинкиназа Брутона (Bruton tyrosine kinase, ВТК) – нерецепторная тирозинкиназа Тес-семейства протеинкиназ (рисунок 29). Ингибирование ВТК тормозит фосфорилирование и экспрессию антиапоптотических белков (BCL-2, BCL-XL и MCL-1), что приводит

к усилению апоптоза в клеточных линиях мантийноклеточной лимфомы, при которой препараты демонстрируют наибольшую эффективность. Повторяющиеся генные мутации сигнального пути BCR-VTK часто обнаруживаются при ДВККЛ (ABC-тип), ФЛ и лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ).

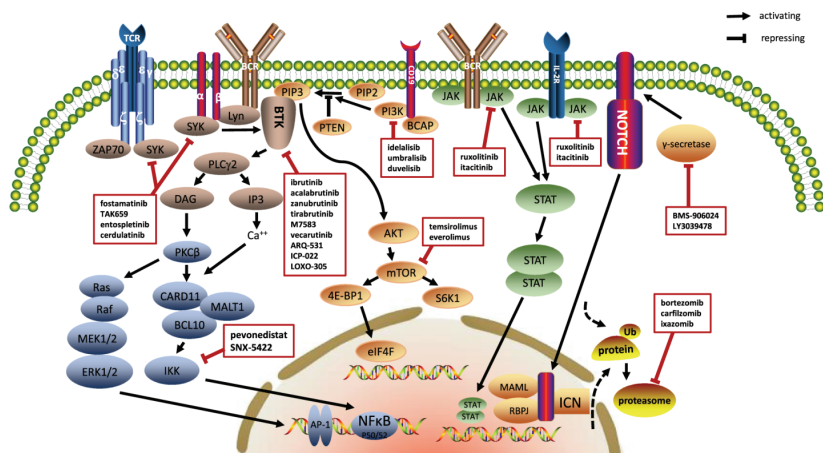


Рисунок 29. Ингибиторы В-клеточного рецепторного пути.

Advances in targeted therapy for malignant lymphoma. Wang et al. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:15; <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0113-2>

Ибрутиниб является необратимым ингибитором ВТК, который подавляет ферментативную активность за счет ковалентной связи с остатком цистеина в активном центре ВТК. Ибрутиниб в монорежиме при ФЛ не проявил ожидаемую эффективность, поэтому актуальным направлением исследований стала комбинация препарата с моноклональными антителами. Так, оптимистичные результаты были получены в исследовании A. Schmidt и соавт. при использовании ибрутиниба с обинутузумабом в первой линии терапии 97 пациентов с ФЛ: общий эффект составил 90%, из них в 85% случаев достигнута частичная ремиссия; серьезных нежелательных явлений не отмечено; 1-летняя ВБП составила 80% (рисунок 30) (57).

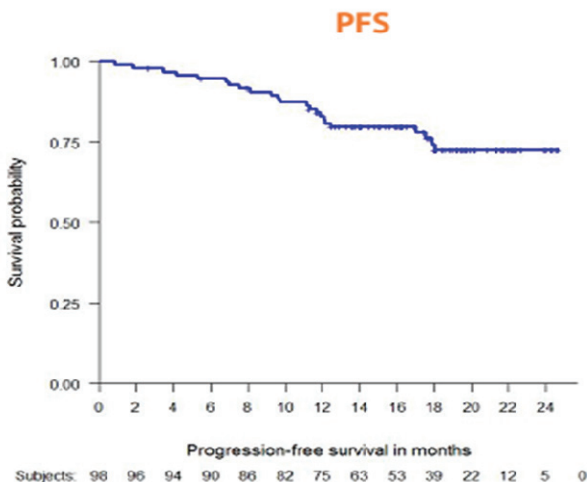


Рисунок 30. Ибрутиниб+обинутузумаб в I линии терапии ФЛ: ВБП.
Schmidt A. et al. ASH 2018 (abstr. 448)

Нерецепторная тирозинкиназа SYK («Spleen Tyrosine Kinase») играет важную роль в передаче сигналов от нескольких мембранных рецепторов, включая В-клеточный и пре-В-клеточный рецепторы. Эта тирозинкиназа регулирует иммунный ответ, адгезию клеток и формирование кровеносных сосудов. Киназная активность SYK регулируется доменами SH2. Считается, что связывание двух SH2-доменов с тирозин-фосфорилированными последовательностями ITAM (иммунорецепторный тирозиновый мотив активации) в ζ -цепи Т-клеточного рецептора снимает ингибирующее ограничение с киназного домена, что приводит к стимуляции каталитической активности.

Путь JAK-STAT является ключевым регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции, апоптоза и выживания. Сигнальный путь активируется внешними цитокинами при помощи связывания с родственными рецепторами, что, в свою очередь, вызывает димеризацию рецептора, и далее приводит к трансфосфорилированию JAK-киназ. Активированные JAK-киназы фосфорилируют следующие в сигнальной цепи регуляторные факторы,

сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT). Эти p-STAT в свою очередь транслоцируются к ядру и действуют в виде димеров, регулируя экспрессию генов-мишеней. Дисрегуляция работы сигнального пути JAK-STAT приводит к различным иммунным расстройствам и развитию лимфом (рисунок 29).

Сердулатиниб (PRT-062070) является двойным ингибитором SYK / JAK, и обладает способностью подавлять пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз (рисунок 31). В исследовании II фазы было включено 40 предлеченных пациентов в когорту с одним агентом и 19 пациентов получали сердулатиниб в комбинации с ритуксимабом. Общий эффект составил 45% в группе монотерапии (ПР-12,5%, ЧР-32,5%) и 59% в группе с ритуксимабом (ПР-11,7%, ЧР-47%). Рекомендуемая доза сердулатиниба – 30 мг два раза в день была приемлемой по токсичности и эффективной (64).

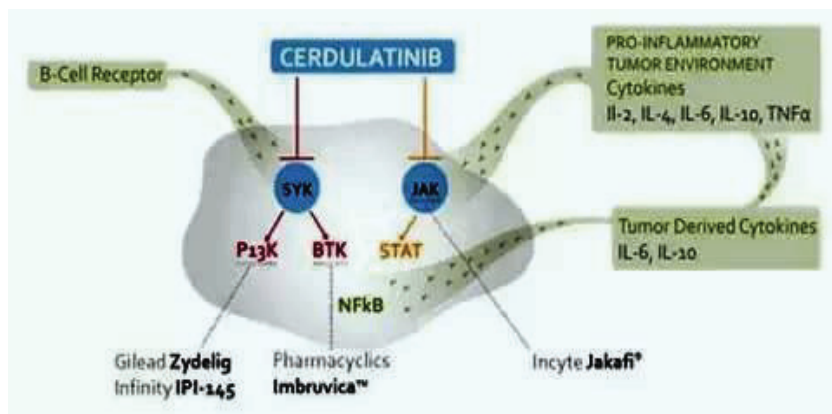


Рисунок 31. Механизм действия ингибитора SYK/JAK –сердулатиниба.
Stephen D. Smith, EHA 2019, abs 623

Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении ФЛ является использование ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K).

PI3K собирает сигналы от разных рецепторов и активирует множество путей, определяющих усиление метаболизма и рост, пролиферацию, дифференцировку, жизнеспособность и миграцию клеток. Неудивительно, что PI3K, а также посредники и регуляторы ее эффектов, такие как PTEN, часто оказываются онкогенами при различных опухолях человека.

Передача сигнала по пути PI3K/AKT/mTOR происходит следующим образом: после активации BCR (В-клеточного рецептора) оказавшаяся под мембраной PI3K катализирует реакцию превращения фосфатидилинозитол-бифосфата (PIP2) в фосфатидилинозитолтрифосфат (PIP3), с которым связываются белки, образующие сигналосому, и эффекторные белки пути PI3K: PDK1, BTK и АКТ. Связанный с мембраной АКТ фосфорилируется и запускает множество сигнальных путей, определяющих рост, пролиферацию и жизнеспособность клеток, делая ее устойчивой к апоптозу (рисунок 32) (51).

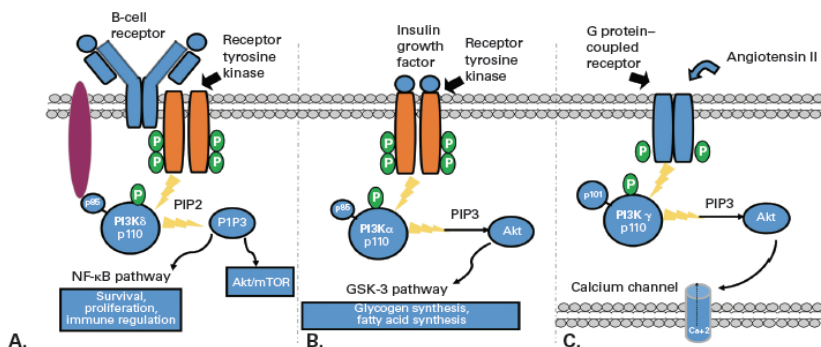


Рисунок 32. PI3K сигнальный путь

Адаптировано: Okkenhaug K and Burger JA. *CurrTopMicrobiolImmunol*. 2016;393:123-142.

- А – сигнальный путь от В-клеточного рецептора через PI3Kδ (Дельта), способствующий выживанию опухоли через путь NF-κB
- В – сигнальный путь через PI3Kα (Альфа), который участвует в метаболизме глюкозы через активацию инсулиновых рецепторов
- С – путь через PI3Kγ (гамма), влияющий на кальциевые каналы в гладких мышцах сердца

В настоящее время FDA зарегистрированы 3 препарата из группы PI3K-ингибиторов (рисунок 33) (49, 75, 5, 18).

ИДЕАЛИСИБ^{1,2}

- Пероральный, рекомендуемая стартовая доза 150 мг дважды в день
- Мониторирование уровня глюкозы, гепатотоксичность, пневмонит и перфорация кишки
 - Прерывание, использование стероидов, редукция дозы
- Возможны оппортунистические инфекции

КОПАНЛИСИБ^{1,3}

- Внутривенное введение 60 мг 1-часовая инфузия на 1, 8 и 15-й день 28-дневного цикла
- Редукция дозы в случае токсичности
- Возможны оппортунистические инфекции
- Мониторирование уровня глюкозы и АД

ДУВЕЛИСИБ^{1,4}

- Пероральный прием, 25 мг два раза в день
- Контроль функции печени и показателей крови, пневмонита, состояния ЖКТ
 - Прерывание, использование стероидов, редукция дозы

Рисунок 33. Зарегистрированные FDA лекарственные препараты – PI3K-ингибиторы.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas. Version 5. 2019;
Zydelig (idelalisib). Prescribing Information.
Aliqopa (copanlisib). Prescribing Information.
Copiktra (duvelisib). Prescribing Information.

Первым препаратом, который был включен в рекомендации NCCN, стал идеалисиб, который является мощным ингибитором малых молекул PI3K. При рецидивах и рефрактерных вариантах иНХЛ его эффективность в монорежиме оценена в исследовании II фазы Goral и соавт. В протокол было включено 125 пациентов с двойной рефрактерностью к ритуксимабу и алкилатам. В подгруппе ФЛ частота общего ответа составила 56% (ПР – 6%), а медиана ВБП – 11 месяцев. Нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести были представлены нейтропенией (27%), повышением АЛТ (13%), диареей (13%) и пневмонией (7%) (рисунок 34) (30).

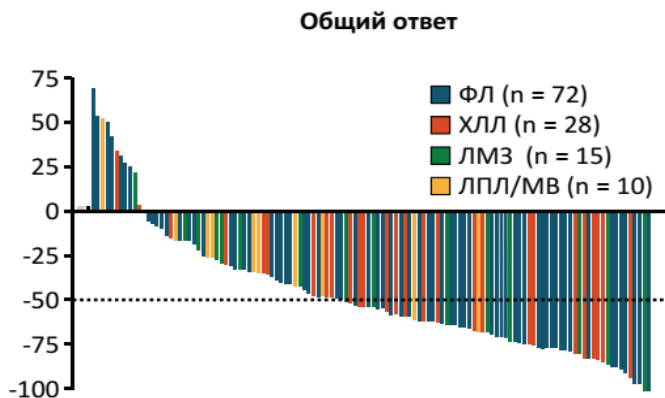


Рисунок 34. Иделалисб в монорежиме при ФЛ с двойной рефрактерностью.
Адаптировано: Gopal.NEJM. 2014;370:1008.

В настоящее время на стадии разработки находится и другой ингибитор Р1ЗК –копанлисиб. По предварительным результатам исследования CHRONOS-1, включившего 141 пациента с рецидивами и рефрактерным течением ФЛ, частота общего ответа составила 58,7% (ПР-14,4%, ЧР – 44,3%), а медиана длительности ответа – 370 дней. Наиболее частыми нежелательными явлениями стали гипергликемия – 50% и гипертония – 30%, которые носили временный характер (рисунок 35) (56).

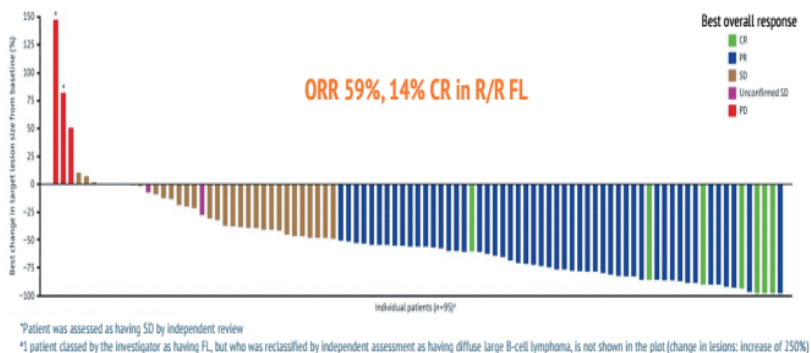
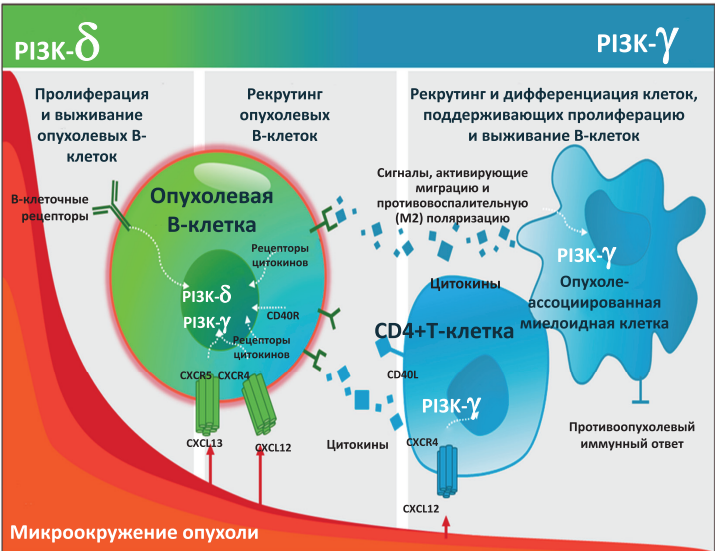


Рисунок 35. Копанлисиб при Р/Р иХЛЛ – II фаза CHRONOS-1
Santoro A. et al. ASH 2018 (abstr. 445)

Одним из многообещающих препаратов группы ингибиторов PI3K является дувелисиб, обладающий селективной ингибирующей активностью в отношении двух изоформ: PI3K- δ и PI3K- γ , экспрессируемых исключительно в лейкоцитах.

В результате двойного ингибирования дувелисиб воздействует как на опухолевые В-клетки (путем ингибирования *дельта*-изоформы PI3K), так и на опухолевое микроокружение, поддерживающее рост и прогрессию опухоли (путем ингибирования *гамма*-изоформы PI3K) (рис. 36). Роль ингибирования дельта-изоформы PI3K состоит в торможении миграции опухолевых В-клеток, а также в подавлении направленных опухолевыми В-клеткам сигналов для выживания и пролиферации. Однако, несмотря на подавление этих важных сигналов рекрутинг Т-клеток и присутствие миелоидных супрессорных клеток могут способствовать дальнейшему выживанию опухолевых клеток за счет как зависимых, так и независимых от PI3K механизмов.

Двойной ингибитор PI3K, дувелисиб, воздействует как на опухолевые В-клетки (- δ), так и на опухолевое микроокружение, поддерживающее рост и прогрессию опухоли (- γ)



Lannutti BJ, et al. *Blood*. 2011;117(2):591-594.; Hoellenriegel J, et al. *Blood*. 2011;118(13):3603-3612.; Balakrishnan, et al. *ASH 2013 (Infinity)*.; Chen, et al. *ASH 2015 (Infinity)*.; Okkenhaug and Burger. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016; 393:123-142.; Kaneda, et al. *Nature*. 2016; 539:437-442.; Davis, et al. *Cancer Res*. March 31 2017.; De Henau, et al. *Nature*. 2016; 539:443-447.

Рисунок 36.

Дополнительное ингибирование гамма-изоформы PI3K может препятствовать миграции Т-клеток в микроокружение, а также миграции, активации и поляризации миелоидных клеток, устраняя благоприятное влияние этих клеток на рост и прогрессию опухоли.

Дувелисиб, являясь пероральным двойным ингибитором дельта и гамма изоформ PI3K, направленно воздействует на основные сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию и выживание опухолевых клеток: ингибирование дельта-изоформы PI3K блокирует выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток, тогда как ингибирование гамма-изоформы PI3K препятствует рекрутингу Т-клеток и макрофагов опухолевого микроокружения, способствующих стабилизации В-клеток (рисунок 36) (40, 33, 9, 16, 51, 39, 20, 21).

Способность дувелисиба к мощному ингибированию дельта-и гамма-изоформ PI3K была всесторонне изучена в ряде биохимических исследований. Проведено прямое сравнение дувелисиба с идедалисибом, которое подтвердило его соответствие профилю характеристик селективного ингибитора дельта-изоформы PI3K.

Несмотря на то, что дувелисиб является мощным ингибитором PI3K, при исследовании его активности относительно изучаемого набора киназ была продемонстрирована выраженная селективность препарата в отношении PI3K и отсутствие побочной активности в отношении других протеинкиназ и липидкиназ при применении в клинически значимых концентрациях (рисунок 37).

δ (дельта)	дувелисиб	идедалисиб
Биохимическая активность (K_D)	23 пМ	273 пМ
Цитотоксическая активность (IC₅₀) Стимуляция клеток линии RAJI (Раджи) антителами класса IgM	0,36 нМ	4,9 нМ
γ (гамма)	дувелисиб	идедалисиб
Биохимическая активность (K_D)	243 пМ	85 700 пМ
Цитотоксическая активность (IC₅₀) Стимуляция клеток линии RAW264.7 анафилатоксином C5a	19,6 нМ	520 нМ

Рисунок 37.

В 2018 году FDA (США) в ускоренном режиме одобрило дувелисиб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой после, по крайней мере, двух предшествующих режимов системной терапии.

Основанием для одобрения FDA послужили результаты клинического исследования II фазы, DYNAMO, продемонстрировавшие эффективность монотерапии дувелисибом у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами (ФЛ, ЛМЗ, ЛМЛ) с двойной рефрактерностью (рисунок 38) (26).



Рисунок 38. Дизайн исследования DYNAMO.

Адаптировано: Flinn et al, JCO 2019

Пациенты получали дувелисиб внутрь в дозе 25 мг два раза в сутки непрерывно до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или смерти. Обязательным условием было проведение профилактики пневмоцистоза и инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и вирусом ветряной оспы. В исследование было включено 129 пациентов, в большинстве случаев – 64,3% с диагнозом ФЛ. У подавляющего большинства больных на момент включения в протокол были генерализованные стадии заболевания – 84,5%, и в 85,6% случаев пациенты были отнесены к промежуточно- и высокому риску раннего прогрессирования. Медиана количества



ОДОБРЕН К ПРИМЕНЕНИЮ:

Ревлимид в комбинации с ритуксимабом (анти-CD20 антителом) (R²) для пациентов с ранее леченной фолликулярной лимфомой и лимфомой из клеток маргинальной зоны¹

R² - высокоэффективная схема
терапии ранее леченной ФЛ и ЛМЗ
без применения химиотерапии

R² ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- ВБП более чем в 2 раза выше по сравнению с группой ритуксимаб+плацебо²
39,4 мес vs 14,1 мес
- Более высокую частоту ответа при ФЛ
80% vs 55%
- Увеличение ОВ у пациентов с ФЛ
Оценочная 2-х летняя выживаемость у пациентов с ФЛ 95%
- Фиксированную продолжительность терапии
- Высокую эффективность для лечения данных форм неходжкинских лимфом без применения химиотерапии

1. Инструкция по медицинскому применению ЛСР-003870/09-030920; ЛП-003739-280820

2. Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019;37:1188-99

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: **Ревлимид®**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003739

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: **леналидомид**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 2,5 мг, 7,5 мг, 20 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Множественная миелома. В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой. Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии. **Миелодиспластические синдромы.** Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствии других цитогенетических нарушений. **Лимфома из клеток мантийной зоны.** Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны. **Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны.** В комбинации с ритуксимабом (анти-CD20 антителом) для лечения взрослых пациентов с ранее леченной фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения препарата Ревлимид®; невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; детский возраст до 18 лет. *Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.* **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с ВДММ в возрасте 75 лет и старше; у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью; у пациентов, имеющих факторы риска тромбозов, включая тромбоз в анамнезе (при лечении леналидомидом в комбинации с дексаметазоном); при совместном применении со статинами; с миелодепрессивными препаратами; с препаратами, повышающими склонность к кровотечениям; с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном; у пациентов с МКЛ с высокой опухолевой массой; у пациентов с гепатитом В (HBV) в анамнезе, включая пациентов с положительным результатом на антитела к ядерному антигену HBV (анти-HBc) и отрицательным результатом на поверхностный антиген вируса HBV (HBsAg); у пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозы-галактозы. *Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.* **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Учитывая наличие тератогенного потенциала применение леналидомида должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского применения препарата Ревлимид®, за исключением тех случаев, когда отсутствие репродуктивного потенциала у пациентки надежно подтверждено. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции. Вследствие ожидаемого тератогенного эффекта леналидомида его прием противопоказан во время беременности. В период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено. *Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.* **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Капсулы препарата Ревлимид® нельзя открывать, разламывать или разжевывать, их рекомендуется принимать согласно схеме терапии в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой. *Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.* **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), инфекции с нейтропенией, бронхит, грипп, гастроэнтерит, синусит, назофарингит, ринит, фарингит, инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции нижних дыхательных путей, инфекционные заболевания легких, вирусные инфекции (включая опоясывающий лишай и реактивацию вируса гепатита В), сепсис, миелодиспластический синдром, синдром «высыпки» опухоли, плоскоклеточный рак кожи, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, приобретенная гемофилия, лимфопения, геморрагические нарушения, панцитопения, отторжение трансплантата паренхиматозных органов, гипотиреоз, гипертиреоз, гипокалиемия, гипергликемия, гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, снижение аппетита, снижение массы тела, гипомagneмизм, гиперурикемия, обезвоживание, гиперкальциемия, перегрузка железом, депрессия, бессонница, парестезии, периферическая нейропатия, периферическая нейропатия (за исключением двигательной нейропатии), головокружение, тремор, извращение вкуса (дисгевзия), головная боль, атаксия, нарушение равновесия, обморок, невралгия, дисестезия, катаракта, нечеткость зрительного восприятия, снижение остроты зрения, глухота (включая тугоухость), шум в ушах, вертиго фибрилляция предсердий, брадикардия, тромбозомболия легочной артерии, тромбозомболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбозомболия легочной артерии), снижение артериального давления, повышение артериального давления, экхимозы, гематома, кашель, дисфония, одышка, боль в ротоглотке, насморк, носовое кровотечение, диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, боль в верхней части живота, боль в эпигастрии, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение и кровотечение при пептической язве), сухость во рту, стоматит, дисфагия, острая печеночная недостаточность, токсический гепатит, цитолитический гепатит, холестатический гепатит, смешанный цитолитический/холестатический гепатит, сыпь (включая аллергический дерматит), сухость кожи, кожный зуд, крапивница, гиперидроз, гиперпигментация кожи, экзема, эритема, лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями²⁰, нарушение цвета кожи, реакции фотосенсибилизации, ночная потливость, мышечные судороги, боль в спине, миалгия, костно-мышечная боль, боль в костях, боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине), артралгия, мышечная слабость, боль в конечностях, боль в шее, припухание суставов, костно-мышечная боль (включая боль в спине и боль в конечностях), повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, гепатоцеллюлярное повреждение, отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени, гипербилирубинемия, почечная недостаточность (включая острую), гематурия, задержка мочи, недержание мочи, эректильная дисфункция, повышенная утомляемость, астеня, лихорадка, отеки (включая периферические), периферические отеки, гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, фарингит, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль и озноб), озноб, боль в грудной клетке, летаргия, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации С-реактивного белка, падение, ушиб. *Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.* **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту.

ВАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджин Интернешнл Сарл., Швейцария
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:

Представительство корпорации «Селджин Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)
125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская, д. 21
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

Celgene | **Bristol Myers Squibb**
Company

2003RU2009295-01

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

предшествующих линий химиотерапии составила 3, практически все пациенты демонстрировали рефрактерность к последнему режиму – 96,1% случаев, причем в 76,7% – это была двойная рефрактерность (рисунок 39) (26).

Характеристика	Пациенты (n=129)
Гистологический подтип, n (%)	
Фолликулярная лимфома	83 (64,3)
Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	28(21,7)
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны	18 (14)
Медиана возраста, годы (диапазон)	65 (30-90)
Мужской пол, n (%)	88 (68,2)
Медиана времени с момента постановки диагноза, месяцы	54,15 (3,9-324,0)
Общее состояние по шкале ECOG, n (%)	
0-1	122 (94,6)
2	7 (5,4)
Стадия на момент включения в исследование, n (%)	
I-II	19(14,7)
III-IV	109 (84,5)
Группа риска согласно индексу FLIPI (баллы), n (%)	
Низкий (0-1)	11 (13,3)
Промежуточный (2)	17 (20,5)
Высокий (>2)	54 (65,1)
Исходно повышенная активность ЛДГ, n (%)	86 (66,7)
«bulkydisease» ≥5 см, n (%)	51 (39,5)
Предшествующие режимы противоопухолевой терапии	
Медиана количества предшествующих режимов противоопухолевой терапии (диапазон)	3 (1-18)
Рефрактерность к последнему режиму терапии, n (%)	124 (96,1)
Рефрактерность к ≥2 режимам, n (%)	99 (76,7)
Предшествующая терапия, к которой заболевание было рефрактерным, n (%)	
Ритуксимаб	127 (98,4)
Алкилирующий препарат/аналог пурина	119 (92,2)
Комбинация ритуксимаба и алкилирующего препарата	117 (90,7)
Ритуксимаб + бендамустин	55 (42,6)
R-CHOP	36 (27,9)
R-CVP	34 (26,4)

Рисунок 39. Характеристика пациентов в исследовании DYNAMO
Адаптировано: Flinn et al, JCO 2019

Медиана продолжительности лечения в общей популяции составила 6,7 месяцев (диапазон: 0,4-45,5). Частота объективного ответа по оценке независимого наблюдательного комитета – ННК (основной критерий эффективности) в общей группе пациентов (n=129) составила 47% (p <0,0001), в подгруппе пациентов с ФЛ (n=83) – 42% (рисунок 40).

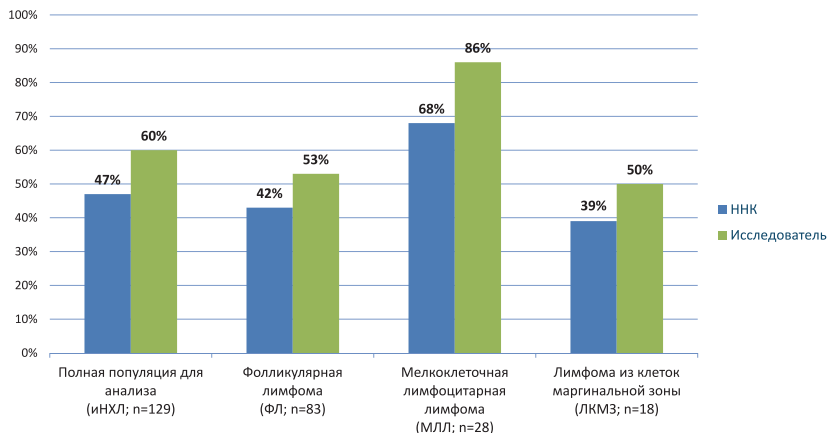


Рисунок 40. Частота общего ответа в разных популяциях НХЛ в исследовании DYNAMO.

Адаптировано: Flinn et al, JCO 2019

Медиана времени до получения ответа (mTTR) составила 1.87 месяца (диапазон 1.4-11.7 мес.), медиана длительности ответа – 10 месяцев (диапазон 6.3-10.5 мес.). Медиана общей выживаемости составила 28,9 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции – 9,5 месяцев (рисунок 41) (26).

Обнадёживающими оказались и результаты терапии в наиболее неблагоприятной в прогностическом отношении группе пациентов с POD24: общий ответ составил 33%; медиана времени до ответа – 12.6 мес; медиана выживаемости без прогрессирования – 8.2 мес (26).

Развитие нежелательных явлений стало основанием для приостановки терапии в 40 случаях (31%). Наиболее частыми токсич-

ческими проявлениями, зарегистрированными более чем у одного пациента стали: пневмонит (3,1%); пневмония, колит и диарея (по 2,3%); генерализованная сыпь (1,6%). В результате перерыва в лечении или снижения дозы дувелисиба нежелательные явления разрешились у 66% пациентов. Причинами летальных исходов, связанных с лечением у 5 пациентов стали: колит, токсический эпидермальный некролиз /септический синдром, лекарственная реакция/эозинофилия/системные проявления, пневмонит/пневмония и септический шок.

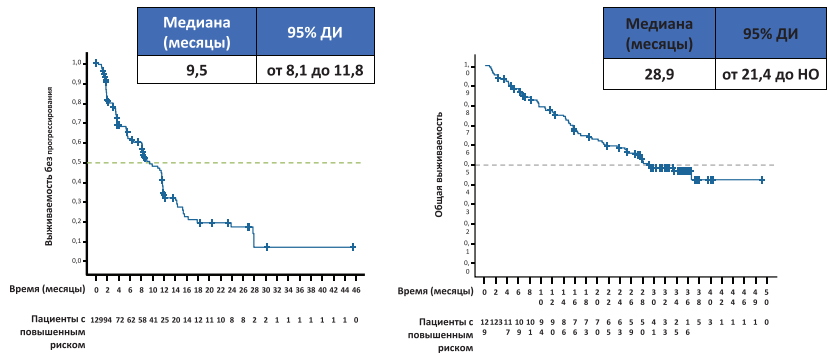


Рисунок 41. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость по оценке ННК в исследовании DYNAMO.
Адаптировано: Flinn et al, JCO 2019

Таким образом, монотерапия дувелисибом продемонстрировала благоприятный профиль пользы-риска у крайне неблагоприятной категории пациентов с двойной рефрактерностью иНХЛ (26).

Полученные результаты послужили основанием для включения дувелисиба в международные клинические рекомендации NCCN для терапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ФЛ, после, по крайней мере, 2 предшествующих линий системной терапии.

Одним из перспективных направлений в лечении рефрактерных лимфопролиферативных заболеваний является терапия CAR-T-клетками. Однако, опыт, накопившийся к настоящему времени, демонстрирует особые успехи в лечении агрессивных вариантов НХЛ и трансформированных форм ФЛ (рисунок 42) (8).

Table 1 CAR T cell therapy in lymphoma

CAR T cell product	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	Tisagenlecleucel (Kymriah)	Lisocabtagene maraleucel
Costimulation domain	CD-28	4-1BB	4-1BB
Vector	Retrovirus	Lentivirus	Lentivirus
Conditioning regimen	Fludarabine, cyclophosphamide	Fludarabine, cyclophosphamide, or bendamustine	Fludarabine, cyclophosphamide
Pivotal trial	ZUMA-1 (N = 108)	JULIET (N = 111)	TRANSCEND-NHL-001 (N = 102)
Histology	DLBCL, tFL, PMBCL	DLBCL, tFL	DLBCL, PMBCL, FL, tFL
CAR T cell dosage	2×10^6 cells/kg	3×10^8 cells/kg	1×10^8 cells/kg
ORR	83%	52%	75%
CR	58%	40%	55%
Median DOR (months)	11.1 (95% CI, 4.2—NE)	NR (95% CI, 10—NR)	NA
Overall survival	24-month survival, 50.5% (95% CI 40.2—59.7)	11.7 months (95% CI, 6.6—NE)	NA
Any grade CRS/NT	93%/64 %	58%/21%	37%/25 %
Grade ≥ 3 CRS	13%	22%	1%
Grade ≥ 3 NT	28%	12%	15%
Tocilizumab/steroid usage	43%/27%	15%/10%	17%/21%
Grade 5 AEs	4%	None	None
Reference	[11, 13]	[9, 14]	[12, 15]

Рисунок 42. В исследования по терапии CAR-T-клетками включались пациенты с трансформированными вариантами ФЛ.

Ayyappan and Maddocks Journal of Hematology & Oncology (2019) 12:82

<https://doi.org/10.1186/s13045-019-0752-3>

Несмотря на расширение арсенала терапевтических опций при ФЛ за счет новых препаратов направленного действия, доступность их применения в рутинной практике ограничена. В связи с этим, в настоящее время мы не можем отказаться от агрессивных подходов в виде высокодозной химиотерапии с аутоТГСК для молодых пациентов с рефрактерным течением и ранними рецидивами ФЛ. Одним из вариантов применения новых таргетных препаратов для кандидатов к аутоТГСК можно считать «бридж-терапию», позволяющую увеличить долю пациентов, для которых проведение трансплантации костного мозга становится возможной опцией.

Подавляющее большинство рандомизированных исследований по использованию аутоТСКК при рецидивах ФЛ демонстрирует статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости. Однако, большинство этих работ относятся к периоду до эры ритуксима, что не позволяет сделать однозначные выводы о преимуществах ее применения на современном этапе. В 2018 г.

Jurinov V и соавт. были опубликованы результаты нового исследования, в котором было продемонстрировано, что аутоТГСК значительно улучшает отдаленные результаты у пациентов с ранними рецидивами (POD24): 5-летняя ВБП 51% против 19% ($p<0,0001$), 5-летняя ОВ: 77% против 59% ($p = 0,031$) (рисунок 43) (38).

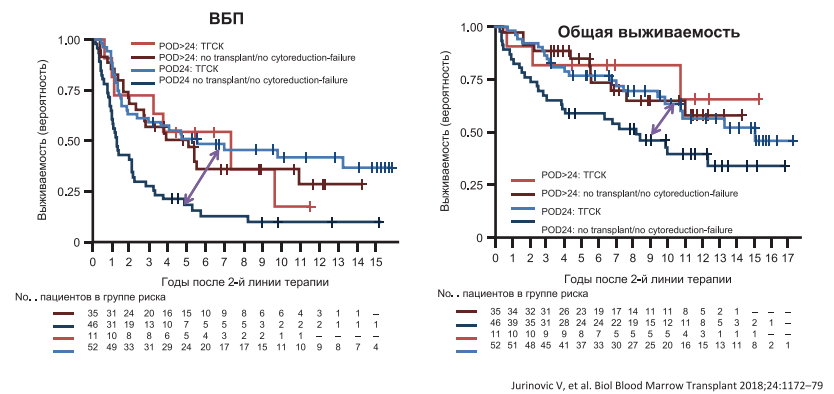


Рисунок 43. Роль аутоТГСК у пациентов с рецидивами ФЛ.

Таким образом, актуальными остаются рекомендации обществ трансплантологов, согласно которым высокодозная химиотерапия с аутоТГСК при ФЛ показана в первом рецидиве у пациентов с короткой первой ремиссией (или с высоким риском по FLIPI) либо в любых последующих чувствительных к химиотерапии рецидивах.

Заключение

На сегодняшний день все еще не существует единых стандартов лечения больных ФЛ как в дебюте заболевания, так и при рецидивах.

Выбор программы лечения в каждом конкретном случае должен быть максимально индивидуализирован с учетом состояния пациента (возраст, коморбидность, предпочтения) и клинического течения заболевания (распространенность, В-симптомы, скорость прогрессирования и т.д.). В начале 2000-х годов началась новая эра в терапии ФЛ, которая ознаменовалась появлением абсолютно нетоксичного лекарственного препарата нового направления – ритуксимаба.

С тех самых пор наука продолжает искать новые подходы и новые мишени для воздействия, связанные с биологическими свойствами опухоли. Изучаются новые моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, Т-клеток; биспецифические антитела; иммуномодуляторы и ингибиторы неоангиогенеза, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и иммунных контрольных точек.

Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, транслируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии фолликулярной лимфомы.

Литература

1. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом. «Современная онкология» – Москва – 2018 г. – том 20 – № 4 – стр. 41–48
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. Москва, 2018, 355 с.
3. Фолликулярная лимфома (клинические рекомендации 2020 г.). Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Тумян Г.С. и соавт. «Современная онкология» – Москва – 2020 г. – том 22 – № 2 – стр. 34–52
4. Advani R et al. N Engl J Med 2018 Nov 1;379:1711–21
5. Aliqopa (copanlisib). Prescribing Information. http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Aliqopa_PI.pdf. Accessed November 23, 2019;
6. Ardeshtna KM, et al. Lancet Oncol 2014;15:424-4235; 2.
7. Ardeshtna KM ASCO 2020: abstracts 8023
8. Ayyappan and Maddocks Journal of Hematology & Oncology (2019) 12:82 <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0752-3>
9. Balakrishnan, et al. ASH 2013 (Infinity). – Inhibition of PI3K- δ and - γ Isoforms by IPI-145 in Chronic Lymphocytic Leukemia Overcomes Signals From PI3K/AKT/S6 Pathway and Promotes Apoptosis
10. Berger GK, et al. Crit Rev OncolHematol 2017;109:42–50
11. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 1037–1056
12. Brice P, et al. J Clin Oncol 1997;15:1110-1117
13. Budde LE, et al. Blood 2018;132:399
14. Camicia R, et al. Mol Cancer 2015;14:207
15. Casulo C J ClinOncol 2015 Aug 10;33(23):2516-2522.
16. Chen, et al. ASH 2015 (Infinity). – Dual inhibition of PI3K- δ , γ by duvelisib (IPI-145) impairs CLL B- and T-cell migration, survival and proliferation in a murine xenograft model using primary chronic lymphocytic leukemia cells
17. Coiffier B, et al. Br J Haematol 2016;173:722–30

18. Copiktra (duvelisib). Prescribing Information. <https://www.verastem.com/wp-content/uploads/2018/08/prescribing-information.pdf>. Accessed November 23, 2019.
19. Davids MS and Burger JA. *Open J Hematol*. 2012;3(S1).pii: -3.
20. Davis, et al. *Cancer Res*. March 31 2017.- Anti-PD-L1 efficacy can be enhanced by inhibition of myeloid derived suppressor cells with a selective inhibitor of PI3K δ/γ
21. De Henau O, et al. *Nature*. 2016; 539:443–447.- Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K γ in myeloid cells
22. Diefenbach C, Kahl B, Banerjee L, et al. Abstract #7505.
23. Dufner V. et al. 15-ICML, Lugano, Switzerland, 2019, P272
24. Federico M, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562
25. Flinn et al, DUO pub, *Blood* 2018
26. Flinn IW. *J Clin Oncol*, 2019; 37: 912-922
27. Fowler Nathan H. *ASH* 2019, abs 623
28. Fruman DA and Rommel C. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(2):140-156.
29. Fruman DA, et al. *Cell*. 2017;170(4):605-635.
30. Gopal. *NEJM*. 2014;370:1008. 2.
31. Hawkins PT and Stephens LR. *BiochimBiophysActa*. 2015; 1851(6):882-897.
32. Herbaux C. et al. 15-ICML, Lugano, Switzerland, 2019, P280
33. Hoellenriegel J, et al. *Blood*. 2011;118(13):3603-3612.
34. <https://www.morphosys.com/pipeline/proprietary-portfolio/mor208>
35. Hude I, et al. *Haematologica* 2017;102:30–42
36. Huet S. et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 549–61
37. Hutchings M, et al. *Blood* 2018;132:226
38. Jurinovic V, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1172–79
39. Kaneda, et al. *Nature*. 2016; 539:437–442.
40. Lannutti BJ, et al. *Blood*. 2011;117(2):591-594.
41. Lauren C Pinter-Brown et al. *Medscape: Follicular Lymphoma Management Overview*. Updated: Sep 06, 2018

42. Leonard J et al. JCO 2019; Volume 37, Issue 14
43. Li et al. ASH 2019 P-1285
44. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Merryman%20RW%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=29296917Merryman R., ArmandP., Wright K. and https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodig%20SJ%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=29296917Rodig S. Published online 2017 Dec 12. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012534
45. Morschhauser F, et al. Lancet Haematol 2019;6:e254–65
46. Morschhauser F, Salles G. EHA 2018. Jun 15; 214434, S100
47. <https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?Contrib-AuthorStored=Morschhauser,+FMorschhauserF>. Supplement: 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo deihttps://onlinelibrary.wiley.com/toc/10991069/2019/37/S2Congressi, Lugano, Switzerland, 18–22 June, 2019; Volume37, IssueS2, P 113-114
48. Morschhauser Franck, EHA 2019, abs 626
49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas. Version 5. 2019
50. Nooka AK, et al. Ann Oncol 2013;24:441-448
51. Okkenhaug and Burger. Curr Top MicrobiolImmunol. 2016; 393:123-142.
52. Pastore A, et al. Lancet Oncol 2015;16:1111–12
53. Peluso M, et al. ASH 2014. Abstract 328.
54. Rummel Mathias J., et all.EHA 2020, EP1161
55. Salles G, et al. AdvTher 2017;34:2232–73
56. Santoro A. et al. ASH 2018 (abstr. 445)
57. Schmidt et al. ASH 2018 (abstr. 448)
58. Sehn L.H. et al. ASH 2019; P2822
59. Silva A. et al. Presented at ASH 2018 (abst 4095)
60. Shuster, S.J., et al, *et al.*, ASH 2019; CCOD: Aug 9, 2019;
61. Solal-Celigny P, et al. Blood 2004;104:1258-1265, 2
62. Soler A, et al. Mol Cell Oncol. 2015;2(2):e975624.
63. Soumerai JD, et al. Blood 2016;128:1777-1777
64. Stephen D. Smith, EHA 2019, abs 623
65. Townsend William EHA 2020; abs EP1170

66. Trneny http://med4share.ru/media/files/events/2015/conf_20151022/pres/Trneny.pdf
67. Trotman Judith EHA 2020; absEP1170
68. Vanhaesbroeck B, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010; 11(5):329-341.
69. Viardot A, et al. Blood 2016;127:1410–6
70. Vindi Jurinovic ASH 2019: 623
71. Winkler DG, et al. Chem Biol. 2013;20:1-11.
72. Xiao T, et al. Tumour Biol 2014;35:7951–6
73. Zhang J, et al. Front Oncol 2018;8:351
74. Zhao S, et al. Am J SurgPathol 2013;37:250–8
75. Zydelig (idelalisib). Prescribing Information. https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/oncology/zydelig/zydelig_pi.pdf. Accessed November 23, 2019;
76. Wang et al. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:15; <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0113-2>

Для заметок

Учебное издание

**Л.Г. БАБИЧЕВА,
Г.С. ТУМЯН,
И.В. ПОДДУБНАЯ**

**СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ
ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ**

Учебное пособие

Подписано в печать 02.10.2020 г. Формат 60х90 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 3,25. Заказ 3214. Тираж 1500 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eeep@yandex.ru



ШКОЛА МОЛОДОГО ЭКСПЕРТА

Уважаемые коллеги!

Российское Общество онкогематологов начинает свой новый проект – цикл мероприятий «Школа молодого эксперта».

Цели проекта:

- предоставление молодым врачам возможности представить собственные профессиональные практические достижения и научные наработки;
- освещение практических аспектов работы с профессиональной информацией и выработка навыков подготовки презентаций, представления клинических случаев, написания научных статей;
- расширение диагностико-терапевтического опыта молодых специалистов.

Заседания планируются к проведению на регулярной основе как в очной форме, так и в онлайн формате.

Постоянно действующая конкурсная комиссия готова принимать заявки к участию постоянно, без ограничений, включать отобранные материалы в программы предстоящих мероприятий.

Авторы лучших работ будут премироваться.

В текущем году планируется проведение двух заседаний:

31 октября и 18 декабря 2020 года

Более подробная информация будет размещаться и обновляться на сайте Общества онкогематологов: www.rusoncohem.ru

Приглашаем Вас принять участие в проекте и поделиться информацией с коллегами.

Будем очень рады сотрудничеству!

ОРГКОМИТЕТ

Школы молодого эксперта

