

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3–4 листопада 2016 р. у Києві відбулася щорічна VII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопрولیферативних захворювань» під егідою Національного інституту раку (НІР) Міністерства охорони здоров'я України, Всеукраїнської громадської організації (ВГО) «Асоціація допомоги інвалідам і пацієнтам з хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями», а також Громадської організації (ГО) «Асоціація онкогематологів України».

Відкрила конференцію голова оргкомітету, керівник науково-дослідного відділу хіміотерапії гемобластозів НІР, доктор медичних наук, професор Ірина Крячок. Спікер зазначила, що таку традиційну щорічну конференцію з 2010 по 2015 р. відвідали 19 міжнародних експертів із 10 країн світу та безліч вітчизняних фахівців у галузі лікування лімфом. Конференція зазвичай викликає значний інтерес у гематологічному і онкологічному співтоваристві, дозволяє широкому колу спеціалістів у сфері терапії лімфопрولیферативних захворювань ознайомитися з доповідями колег і взяти участь в дискусії зі світовими лідерами цього напрямку в гематології.

Незважаючи на непросту соціально-політичну ситуацію в Україні, у заході погодилися взяти участь зарубіжні експерти із доповідями: Андреа Галламіні (Andrea Gallamini), Франко Каваллі (Franco Cavalli), Мікеле Гельміні (Michele Ghilmini), Фолькер Діхль (Volker Diehl), Ендрю Лістер (Andrew Lister), Федеріко Марчі (Federico Marchi). І. Крячок також анонсувала доповіді провідних українських фахівців у галузі діагностики і лікування лімфопрولیферативних захворювань, проведення 2 сателітних симпозиумів, 9 презентацій клінічних випадків, засідання ГО «Асоціація онкогематологів України» та засідання ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам із хронічними лімфопрولیферативними захворюваннями».

І. Крячок, розповідаючи про сучасну терапію хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), звернула увагу на біологічні особливості та прогностичні фактори. Так, доповідач зазначила, що правильна оцінка ризику є ключовою для вибору подальшого лікування. Німецькою кооперативною групою розроблено всебічний прогностичний індекс для первинних хворих із ХЛЛ за 5 факторами: делеція 17-ї хромосоми, мутаційний статус, стадія, вік та рівень В2М. Так,

за допомогою цього індексу для хворих на ХЛЛ перед застосуванням терапії можна провести оцінку несприятливих прогностичних факторів за 10-бальною шкалою. За цією оцінкою виділяють 4 групи ризику: низький (0–1 бал), проміжний (2–3 бали), високий (4–6 балів) та дуже високий (7–10 балів).

І. Крячок також зробила акцент на сучасних стандартах терапії хворих на ХЛЛ та зазначила, що вибір тактики лікування на сьогодні заснований на встановленні підгрупи хворих (пацієнти молодого віку із задовільним соматичним статусом, пацієнти похилого віку і пацієнти з незадовільним соматичним статусом, пацієнти групи високого ризику).

Якщо у пацієнта рання стадія захворювання (I та II стадії за Binet без симптомів хвороби або 0, I і II стадії за Rai без симптомів хвороби), застосовують тактику «спостерігай та чекай» за відсутності показань до початку терапії. Ключовими параметрами для вибору способу лікування є: вік, стан пацієнта, коморбідність (яку слід оцінювати за шкалою Cumulative Illness Rating Scale – CIRS), загальний стан, генетичні фактори ризику (делеція 17p, TP53, делеція 11q) та комплексний каріотип соматичного стану пацієнта (за шкалою CIRS). Терапію слід розпочинати лише за наявності симптомів захворювання.

1-ю лінією терапії для хворих із хорошим соматичним статусом при відсутності делеції 17-ї хромосоми та мутації TP53 є курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою FCR і BR, що дозволяє отримати повну відповідь у 95,1% хворих, повну ремісію — у 44,1%, загальна 3-річна виживаність при цьому становить 76,6%. Для пацієнтів похилого віку або з поганим соматичним станом (unfit) — хлорамбуцил + анти-CD20-антитіла (ритуксимаб, офатумумаб, обінутузумаб). Як 1-шу лінію терапії у пацієнтів із делецією/мутацією 17p/TP53 застосовують ібрутиніб, іделалізіб у комбінації з ритуксимабом

та кортикостероїдами. У хворих групи високого ризику з хорошим соматичним статусом можливе проведення аlogenних трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин.

Експерт підкреслила, що за останні кілька десятиліть стандарти терапії при ХЛЛ істотно змінилися, і оптимізм викликає вивчена на сьогодні ціла низка мішеней для терапевтичної дії при цьому захворюванні. На основі цього за останні роки було розроблено цілі класи нових онкопрепаратів, наприклад Bcl2-антагоністи (венетоклакс), інгібітори тирозинкінази (ібрутиніб, іделалізіб), інгібітори циклінозалежної кінази (флавопіридол), інгібітори mTOR (еверолімус) та імуномодуючі препарати (леналідомід).

Лише у 2014 р. зареєстровано 4 нові таргетні препарати:

- іделалізіб у комбінації з ритуксимабом при рецидиві ХЛЛ та як 1-ша лінія терапії у пацієнтів із делецією 17p або TP53 мутацією;
- ібрутиніб при рецидиві ХЛЛ та як 1-ша лінія терапії у пацієнтів з делецією 17p або TP53 мутацією;
- обінутузумаб в комбінації з хлорамбуцилом як 1-ша лінія терапії для раніше не лікованих пацієнтів із ХЛЛ та індолентним перебігом захворювання;
- офатумумаб в комбінації з бендамустином або хлорамбуцилом як 1-ша лінія терапії для раніше не лікованих пацієнтів із ХЛЛ та індолентним перебігом захворювання.

Говорячи про прогрес у підходах до лікування хворих на ХЛЛ, І. Крячок зазначила, що у 2015 р. розроблено стратегію досягнення довготривалого контролю над ХЛЛ «Sequential triple T: tailored, targeted, total eradication of MRD». Ця стратегія складається з 3 кроків: циторедукція (хіміотерапія бендамустином чи флударабіном), цитоіндукція чи комбінована терапія (інгібітори кінази, моноклональні антитіла,



Bcl2-антагоністи) та підтримувальна терапія чи монотерапія (леналідомід, інгібітори кіназ, моноклональні антитіла, Bcl2-антагоністи). Передбачається, що перший етап має тривати 1–2 міс (1–2 курси), другий — 6–12 міс, третій — 1 рік. Цей підхід може стати міжнародним стандартом у найближчому майбутньому.

Як зазначила доповідач, висока ефективність і швидко зростаюча різноманітність таргетних препаратів дає змогу припустити, що в майбутньому при лікуванні ХЛЛ відійдуть від застосування ПХТ та повністю перейдуть до персоналізованої біологічної терапії.

Сергій Клименко, завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор, виступив з доповіддю «Терапія ускладнень хронічної лімфоцитарної лейкемії», у якій висвітлив тактику лікування різноманітних ускладнень, що виникають унаслідок ХЛЛ. Особливу увагу спеціаліст приділив фебрильній нейтропенії (ФН), адже вона є вагомим фактором ризику захворюваності та смертності, пов'язаних з інфекційними ускладненнями. Більш того, при нейтропенії часто потрібно зниження дози хіміопрепаратів. У пацієнтів із тяжкою нейтропенією або ФН в анамнезі зазвичай знижують дози цитостатиків або відкладають курси хіміотерапії, що призводить до значного зниження ефективності лікування та мінімізації шансів на повне одужання і виживання хворих. Чітке фіксування симптомів при ФН дозволить якомога точніше визначити збудника патології та підібрати максимально ефективну схему лікування.

С. Клименко зазначив, що системний перегляд та метааналіз досліджень

показав відсутність переваги в додаванні до β -лактамів аміноглікозидів порівняно з монотерапією β -лактамами у пацієнтів з ФН. Крім того, не варто поспішати з призначенням ванкомицину, адже навіть у хворих із грампозитивною бактеріємією немає різниці в тривалості ліхomanки, проте гепатотоксичність підвищується. Профілактичне застосування антибіотиків показане лише пацієнтам групи високого ризику, до якої належить гострий лімфоцитарний лейкоз, проте не ХЛЛ. Тому в такому разі застосування антимікробних засобів повинне бути виправдане.

Іншими ускладненнями, на яких зупинився доповідач, є розлади шлунково-кишкового тракту, а саме діарея, нудота та блювання, індуковані хіміо- та променевою терапією, гіпогаммаглобулінемія, аутоімунні цитопенія та вторинні пухлини.

А. Галламіві, професор відділення досліджень, інновацій та статистики в гематології Онкологічного центру Антуана Лакассана (Antoine Lacassagne Cancer Center), Ніцца, Франція, продовжив конференцію доповіддю про роль позитронно-емісійної томографії і комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) в лікуванні лімфом. Експерт підкреслив і обґрунтував переваги цього методу діагностики, що об'єднує специфічність КТ і чутливість ПЕТ та дає змогу враховувати і анатомічні дані, і вітальність пухлинних клітин. Це робить описаний метод діагностики золотим стандартом в діагностиці лімфом і дозволяє більш точно визначити стадію захворювання.

Доповідач зазначив, що необхідно є не лише оцінка ПЕТ-позитивності чи ПЕТ-негативності, а й урахування багатьох критеріїв, таких як метаболічний обсяг пухлини, її загальний гліколіз та ін.

Окремо виділено кількісний аналіз ПЕТ і вивчення в рамках міжнародних досліджень її ролі в комбінації з біомаркерами, інтегрованими в прогностичну модель для прогнозування віддалених результатів лікування.

У пацієнтів з лімфомою Ходжкіна (ЛХ) ПЕТ/КТ дає можливість при плануванні променевої терапії зменшити кількість хворих, що її потребують. А при лікуванні фолікулярної лімфони (ФЛ) цей діагностичний метод дозволяє у частини пацієнтів виключити необхідність у підтримувальній терапії.

У своїй доповіді Ярослав Кметюк, керівник Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, зазначив, що відповідно до сучасних стандартів ПЕТ застосовується при стадіюванні, рестадіюванні та виборі терапевтичного плану при рідкі лімфом. Яскравим прикладом може слугувати стратифікація пацієнтів на групи при ЛХ залежно від результатів проміжного стадіювання з використанням ПЕТ.

Експерт також підкреслив практичні особливості проведення ПЕТ/КТ в Україні, висвітливши основні показання до проведення, помилки при направленні пацієнтів на процедуру, при підготовці та проведенні дослідження.

Володимир Медведь, керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», наголосив, що поєднання лімфони та вагітності є досить рідкісним явищем, думки фахівців щодо лікувальної тактики неоднозначні. При виявленні неагресивних гістологічних підтипів лімфони на ранніх стадіях у III триместрі вагітності прогноз є сприятливим. Однак, на жаль, у вагітних частіше виникають агресивні форми, що може бути пов'язано з молодим віком та незвичайними лока-



лізаціями процесу. Вибір стратегії лікування має проводитися з урахуванням всіх аспектів співвідношення «ризик — користь» як для матері, так і для плода. При застосуванні на ранніх стадіях вагітності сучасних методів лікування патології клінічні параметри перебігу хвороби схожі з проявами у невагітних пацієнток.

Катерина Філовенко, лікар відділення онкогематології НІР, розповіла про різні аспекти впливу лімфоми та її терапії на репродуктивну систему жінок та поділилася досвідом лікування таких пацієнток у НІР.

Доповідач підкреслила, що особливо важливим є також збереження нормального функціонування репродуктивної системи при проведенні ПХТ у пацієнток з лімфоною. Адже таке лікування, проведене без належного захисту яєчників, може викликати порушення їх функціональних можливостей, розвиток аменореї, обмінно-ендокринні розлади та ін.

Він підкреслив, що безсимптомні пацієнти з ФЛ можуть не отримувати терапії тривалий час. Такий підхід не впливатиме на виживаність пацієнтів.

Професор Ф. Каваллі, науковий директор Інституту онкології Південної Швейцарії (Institute of Oncology of Southern Switzerland), Беллінцона, Швейцарія, виступив з доповіддю «Удосконалення лікування пацієнтів з індолентними лімфомами».

За словами доповідача, найбільш поширеним варіантом індолентних лімфом є ФЛ, яка займає друге місце серед всіх неходжкінських лімфом. При цьому середній вік хворих становить близько 60 років.

Вибір лікувальної тактики при ФЛ залежить від клінічних проявів захворювання, маси пухлини, прогностичних факторів та пріоритетів пацієнта (збільшення тривалості життя, поліпшення

якості життя, досягнення тривалої ремісії). Загалом використовують тактику «спостерігай та чекай», особливо для пацієнтів без клінічних симптомів, променевою терапією, моно- і поліхіміотерапією, імунотерапією та підтримувальною терапією.

У цілому, сучасний алгоритм ведення пацієнтів із ФЛ може виглядати як вибір між трьома опціями: тактика вичікувального спостереження, терапія без включення хіміопрепаратів (ритуксимаб протягом 1–2 років, комбінація ритуксимабу і леналідоміду, радіоімунотерапія) та ритуксимаб у поєднанні з хіміотерапією (СНОР чи бендамустин, або хлорамбуцил) ± підтримувальна терапія ритуксимабом.

У пацієнтів із III стадією ФЛ необхідно застосовувати терапію, що містить антрациклінові препарати.

Науковець зазначив, що курси лікування хіміотерапії на основі бендамустину та схема лікування R-СНОР є зіставними за ефективністю. При цьому ритуксимаб як підтримувальна терапія не впливає на показник загальної виживаності хворих із ФЛ.

Професор М. Гельмві, директор Інституту онкології Південної Швейцарії, керівник відділу медичної онкології, голова секції з лімфом Швейцарської групи з клінічних досліджень раку, Швейцарія, висвітлив принципи лікування лімфоми з клітин мантийної зони (ЛКМЗ). Експерт нагадав, що ЛКМЗ належать до групи В-клітинних лімфом, перебіг яких може мати різноманітні форми, на них припадає кожна десята В-клітинна лімфома. Найбільш частими клінічними формами є генералізована і селезінкова.

Спікер зазначив, що стандартом терапії пацієнтів молодого віку з ЛКМЗ є курси R-СНОР/R-DHAP із подальшою

високодозовою хіміотерапією з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Стандартом для пацієнтів похилого віку за наявності чи відсутності вираженої супутньої патології є схема R-СНОР з підтримувальною терапією ритуксимабом.

Перший день конференції завершився засіданням ГО «Асоціація онкогематологів України», на якому обговорили обсяг виконаних робіт, плани на майбутнє, створення сайту та багато іншого.

Розпочав другий день конференції гість з Великобританії — професор Е. Лістер, декан Медичного коледжу Госпіталю Св. Бартоломея (St. Bartholomew's Hospital Medical College), Лондон. Доповідач провів для присутніх надзвичайно цікавий екскурс в історію діагностування та лікування ЛХ, починаючи з 1832 р., коли Томас Ходжкін вперше описав це захворювання.

Продовжив виступ свого колеги Ф. Діль, професор Університетської клініки Кельна, Німеччина, з доповіддю «Лімфома Ходжкіна: чи зможемо ми вилікувати всіх хворих?». У своєму виступі фахівець зазначив, що ПЕТ/КТ є надзвичайно важливим при плануванні терапії для пацієнтів з ЛХ. Вагомість цього діагностичного методу розглядалася ще в перший день конференції. Багато досліджень у сфері лікування цієї патології спрямовані на ескалацію або деескалацію терапії на основі результатів проміжної ПЕТ. Особливу увагу в більшості досліджень також приділяють вивченню ефективності брентуксимабу у терапії пацієнтів з ЛХ.

На завершення своєї доповіді професор також звернув увагу на таку проблему, як анапластична великоклітинна лімфома, та на те, що лікування пацієнтів з поширеними стадіями ЛХ викликає найбільші труднощі.

М. Федеріко, професор Університету Модени, Італія, розповів про перспективи у лікуванні периферичних Т-клітинних лімфом (ТКЛ) та результати проекту «Т-клітинні лімфоми». Він нагадав, що ТКЛ — це дуже різноманітна група захворювань. Вони належать до групи рідкісних і дуже різноманітних підтипів лімфом. ТКЛ частіше виникають у пацієнтів похилого віку, частіше у чоловіків. Через різноманітність та недостатнє вивчення цієї групи лімфом діагностика та лікування залишаються незадовільними, а стандарти лікування при цих патологіях в основному відсутні. Уже при встановленні діагнозу більшість хворих на ТКЛ відносять до несприятливої прогностичної групи.

Використання стандартних курсів ПХТ досить рідко дозволяє досягти високої ефективності, особливо при агресивних варіантах ТКЛ. Важливу роль у терапії багатьох пацієнтів із цим типом онкологічної патології відіграє високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин.

Тему ВІЛ/СНІДу та лімфом висвітлювали провідні українські науковці: Тетяна Єгорова, доктор медичних наук, головний позаштатний інфекціоніст Департаменту охорони здоров'я м. Києва, Ірина Титоренко, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування НІР, Лариса Гетьман, лікар відділення ВІЛ/СНІДу клініки ДУ «Український

центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», та Євген Кушевий, лікар відділення онкогематології НІР.

Відповідно до нової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я ВІЛ-асоційовані лімфоми виділені в окрему підгрупу «Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з імунodefіцитом». ВІЛ значно підвищує ризик розвитку хронічних лімфопроліферативних захворювань, таких як неходжкінська лімфома та ЛХ. Для ВІЛ-асоційованих лімфом характерний швидкий ріст пухлини.

Особливостями В-клітинних лімфом, асоційованих з гепатитом С, є старший вік хворих, часто екстранодальна локалізація (печінка, селезінка, слинні залози), розвиток через тривалий період (понад 15 років) з моменту інфікування, відсутність чіткого зв'язку з певним генотипом вірусу гепатиту С та наявність сухого синдрому (синдрому Шегрена) — аутоімунного системного ураження сполучної тканини.

Комплекс діагностичних заходів для встановлення поширеності пухлинного процесу і визначення прогностичної групи у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою лімфою в основному не відрізняється від таких у ВІЛ-негативних пацієнтів.

При проведенні специфічного лікування з приводу лімфом рекомендовано дотримуватися декількох тактик. По-перше, при підвищенні рівня аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази більше ніж в 3 рази від вихідного значення по можливості знизувати дози

ПХТ з урахуванням тривалості запланованого курсу і динаміки лабораторних показників. По-друге, при підвищенні рівня білірубіну та/або ознаках гіпокоагуляції ПХТ слід скасувати.

Також досить суперечливим є ставлення медичної спільноти до продовження антиретровірусної терапії під час хіміотерапії агресивних лімфом.

Професор І. Крячок у своїй доповіді розповіла про лікування інвазивних мікозів у пацієнтів у гематології дорослих.

Висвітлюючи проблему профілактичного застосування антимікотичних засобів, доповідач підкреслила важливість проведення первинної та вторинної профілактики. До факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу професор віднесла такі: колонізація грибами роду *Candida*, оперативні втручання на органах черевної порожнини, тривала госпіталізація, використання парентерального харчування, антибіотиків, центральних венозних катетерів, кортикостероїдів або іншої імуносупресивної терапії, гемодіаліз, штучна вентиляція легень, цукровий діабет.

При таргетній терапії хворих на інвазивний кандидоз золотим стандартом є використання ехінокандинів, а при лікуванні пацієнтів з інвазивним аспергільозом препаратом вибору є вориконазол.

На завершення заходу було прийнято резолюцію конференції та проведено засідання ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями».

Резолюція Науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» (3–4 листопада 2016 р., Київ)

Неходжкінські лімфоми залишаються однією з найбільш складних проблем сучасної онкології. Щорічно рівень захворюваності підвищується на 2–3% і за останні 20 років зріс практично вдвічі. Незважаючи на підвищення захворюваності на лімфоми, в останні роки відбувся великий прорив у діагностиці та лікуванні, що сприяло покращенню виживаності хворих із цією патологією, але рівень смертності пацієнтів із лімфомами залишається достатньо високим.

На конференції виступили з доповідями провідні міжнародні спеціалісти в галузі діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань. У рамках конференції традиційно обговорено клінічні випадки, які були прокоментовані міжнародними експертами.

Заслухавши й обговоривши доповіді відомих вчених і фахівців, конференція вирішує:

1. Створити Центр з діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань на базі НІР.

2. Створити референтні лабораторії на базі НІР та регіональні референтні лабораторії.

3. Рекомендувати Робочій групі з розробки стандартів лікування внести зміни до існуючих в Україні обов'язкових обсягів обстежень та оптимального лікування хворих на неходжкінські лімфоми та ЛХ з урахуванням результатів сучасних досліджень.

4. Обласним онкологічним диспансерам при обстеженні первинних хворих на неходжкінські лімфоми забезпечити виконання обов'язкового обсягу діагностичних процедур, що зазначені в стандартах з лікування та обстеження хворих на лімфопроліферативні захворювання.

5. Обласним онкологічним диспансерам при лікуванні хворих на лімфопроліферативні захворювання необхідно впровадити схеми ПХТ відповідно до чинних стандартів та протоколів.

6. НІР всіляко сприяти та забезпечити виконання стандартів з обстеження і лікування хворих на лімфопроліферативні захворювання.

7. Товариству онкогематологів України провести освітні заходи з діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань.

8. Запланувати проведення VIII Науково-практичної конференції з проблем діагностики та лікування злоякісних лімфом з міжнародною участю на жовтень 2017 р.

9. Внести пропозицію до Міністерства охорони здоров'я щодо розширення списку лікарських препаратів, які можуть бути придбані за державні кошти.