

ЧТО НОВОГО В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМ

16–17 октября 2014 г. в Киеве состоялась V Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Что нового в диагностике и лечении лимфом». Конференция уже несколько лет подряд является важной площадкой для обмена опытом как среди украинских, так и зарубежных специалистов. Одним из наиболее ожидаемых событий в рамках конференции стало обсуждение программы деятельности вновь образованной Ассоциации онкогематологов Украины.



Конференцию открыла **Ирина Анатольевна Крячок**, доктор медицинских наук, заместитель директора Национального института рака (НИР) по научно-организационной работе, заведующая отделом консервативных методов лечения НИР, представитель Украины в ESMO, докладом на тему «Стандарты диагностики и лечения лимфом в Украине», в котором подробно остановилась на новых и актуальных вопросах этой тематики.

Заболееваемость лимфомами не так высока, как заболееваемость раком легкого, желудка и молочной железы. При этом 5-летия общая выживаемость (ОВ) превышает данный показатель при многих локализациях и составляет в Украине 48,8%. Динамика выживаемости имеет тенденцию к росту как в мире в целом, так и в Украине в частности, и за последние 30 лет увеличилась в 2 раза. И. Крячок акцентировала внимание на том, что выживаемость больных, которые получали терапию в НИР с 2008 г., повысилась с 75 до 86% при лимфоме Ходжкина (ЛХ), с 50 до 73% — при неходжкинских лимфомах. В НИР в настоящее время возможно проведение широкого спектра диагностических исследований: иммуногистохимического, иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови и костного мозга, молекулярно-генетического исследования, компьютерной томографии (КТ); также имеются в наличии 2 линейных ускорителя и компьютерный томограф для топометрической подготовки. Планируется создание центра лимфопролиферативных заболеваний, организация референтных лабораторий на базе патологоанатомической и молекулярно-генетической лабораторий.

Говоря о проблемах, докладчик отметила, что в Украине отсутствует объективная информация о вопросах, связанных с лимфопролиферативными заболеваниями, а также референтные центры. Осведомленность врачей пер-

вичного звена медицинской помощи о лимфомах низкая, а современные диагностические возможности доступны далеко не во всех регионах. В Украине существует единственный центр трансплантации костного мозга, хотя, согласно европейским рекомендациям, оптимальным является наличие одного центра на 0,5–1 млн жителей. Также необходимо создание единой базы пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, обеспечение соблюдения стандартов диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний, которые уже приняты в Украине.

В своем докладе Ирина Анатольевна указала на важность иммуногистохимической диагностики и определения подтипа при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), поскольку, несмотря на общий прогресс в лечении данной группы пациентов, установлено, что они отличаются по выживаемости в зависимости от гистологических подтипов. Значит, необходимы новые прогностические маркеры и терапевтические стратегии для данной группы пациентов.

В классификации новообразований лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди В-клеточных лимфом выделяют новые подтипы: В-клеточная лимфома неклассифицированная с фенотипом, промежуточным между ДВККЛ и лимфомой Беркитта, и В-клеточная лимфома неклассифицированная с фенотипом, промежуточным между ДВККЛ и классической ЛХ.

Следует также отметить недавнее появление в международных стандартах рекомендаций относительно использования ПЭТ-исследования (ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография) при стадировании и финальной оценке эффективности терапии ДВККЛ. Но КТ остается стандартом при промежуточной оценке эффективности терапии и наблюдении. Последнее время все чаще обсуждается возможность исключения процедуры биопсии костного мозга из алгоритма обследования при проведении ПЭТ, однако биопсия костного мозга — по-прежнему стандарт обследования. При ДВККЛ возможна оценка регрессии опухоли по шкале Δ SUV и Deauville. В настоящее время

результат ПЭТ Deauville 3 отнесен к негативному. Широко используются и новые метаболические биомаркеры: MTV (metabolic tumor volume), TLG (total lesion glycolysis).

Согласно данным Национального канцер-регистра 2012 г., максимальный уровень заболеваемости неходжкинскими лимфомами отмечен в возрастной группе 70–74 лет и составил 15,1 на 100 тыс. При этом не получали специального лечения 21% первичных больных неходжкинской лимфомой, из них 67% — это больные старше 60 лет. Проблемы, с которыми сталкивается специалист при лечении пациентов этой категории, — коморбидность (у 70% больных отмечается наличие сопутствующей патологии) и высокая токсичность химиотерапии (ХТ). Согласно рекомендациям ESMO и NCCN, пациентам в возрасте до 80 лет рекомендовано проведение 8 курсов R-СНОР-21 или 8 курсов R + 6 СНОР-14; пациентам старше 80 лет рекомендовано курсы полихимиотерапии (ПХТ) R-miniСНОР, возможно исключение доксорубина из схем терапии, замена доксорубина на этопозид, липосомальный доксорубин.

Вторичное поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечено в 1–9% (чаще 3–5%) случаев, возникает чаще во время лечения или в течение 6 мес после его окончания. Согласно ESMO, факторами риска являются: более 1 E, повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ); согласно NCCN: поражение параназальных синусов, яичка, эпидуральное образование, поражение костного мозга, наличие ВИЧ, более 1 E, повышение ЛДГ. Для профилактики поражения ЦНС может применяться курс высокодозового метотрексата 3,5 г/м² внутривенно (в/в) после окончания терапии 1-й линии.

Т-клеточные лимфомы составляют 10% всех неходжкинских лимфом (ВОЗ), имеют более агрессивное течение и плохой прогноз по сравнению с В-клеточными лимфомами, поэтому отсутствуют единые стандарты их лечения.

В своем докладе И. Крячок остановилась также на особенностях диагностики и лечения экстра nodальных лимфом (первичная лимфома ЦНС, лимфома яичка, первичная медиастинальная лимфома).

Первичная лимфома ЦНС составляет 1% всех лимфом, 1% — опухолей мозга, 5% — всех ВИЧ-ассоциированных лимфом, гистологически примерно в 90% случаев это ДВККЛ. У 95% пациентов выявляют поражение полушария головного мозга, глаза — у 30–40%, чаще — у лиц пожилого возраста. Стандартная ХТ (СНОР-like режимы) в лечении лимфом ЦНС неэффективна. В настоящее время стандартом терапии является метотрексат в дозе 3,5 г/м² (создает необходимую концентрацию в ткани головного мозга и ликворе); улучшения результатов можно достичь добавлением четырех введений Ага-С 2 г/м², при этом 5-летняя ОВ пациентов достигает 30%. Лучевую терапию (ЛТ) на зону головного мозга проводят в суммарной очаговой дозе (СОД) 36 Гр. Ее следует избегать у лиц пожилого возраста в связи с высокой нейротоксичностью (5-летняя ОВ <20%).

Медиастинальная лимфома составляет 2–3% от всех лимфом, характеризуется большим объемом опухолевой массы в переднем средостении, диагностируется преимущественно у женщин в возрасте 30–40 лет, иммунофенотип опухолевых клеток подобен классической ЛХ. При лечении медиастинальной лимфомы используются курсы ПХТ по схемам R-СНОР, R-МАСОР-В, DA-ЕРОСН-Р. Роль ЛТ в настоящий момент не определена, для ее изучения недавно начаты исследования IELSG-26 (изучают роль ПЭТ/КТ без применения ЛТ) и IELSG-37 (исследование целесообразности использования ЛТ у ПЭТ- пациентов).

У пациентов с индолентными лимфомами и наличием гепатита С противовирусная терапия должна быть терапией 1-й линии. При MALT-лимфоме с поражением глаз доказанным этиологическим фактором является наличие *Chlamydia psittaci*. Лечение состоит в антибактериальной терапии — монотерапии доксициклином. При MALT-лимфоме желудка определение лечебной тактики зависит от стадии заболевания и инфицирования *Helicobacter pylori*. При I и II стадии с наличием *H. pylori* проводят ее эрадикацию с реоценкой при фиброгастроуденоскопии и контролем через 3 мес, при I и II стадии и отсутствии *H. pylori* рекомендована ЛТ, монотерапия ритуксимабом. При III–IV стадии проводят стандартные курсы ПХТ.



посвятив свой доклад роли ПЭТ-КТ в ди-

Продолжил конференцию профессор **Андреа Галламини** (Andrea Gallamini), председатель Международной комиссии экспертов по стандартизации критериев ПЭТ,

агностике лимфом. Эксперт подчеркнул и обосновал преимущества данного метода диагностики, объединяющего специфичность КТ и чувствительность ПЭТ. В связи с этим ПЭТ-КТ позволяет учитывать и анатомические данные, и витальность опухолевых клеток. ПЭТ-КТ является золотым стандартом в диагностике лимфом и позволяет более точно определить стадию заболевания.

Ссылаясь на данные Hutchings (2012), Cercì (2009) и Rigacci (2007), докладчик подчеркнул, что у 10–15% пациентов с ЛХ при проведении ПЭТ-КТ стадия заболевания оказывается более поздней и очень редко смещается в сторону ранней. Надежнее этот метод исследования оказался при определении поражения костного мозга (выявлено у 18% пациентов путем проведения ПЭТ-КТ по сравнению с 6% — при выполнении биопсии).

В отношении агрессивных лимфом (мантийно-клеточная, ДВККЛ, фолликулярная Grade 3, анапластическая крупноклеточная) ПЭТ-КТ также продемонстрировала: высокую чувствительность (>90%), специфичность (при поражении костного мозга, селезенки, легких, печени), выявление очагов, невыявленных при КТ и, как следствие, повышение стадии заболевания (>20%).

При фолликулярной лимфоме (ФЛ) после проведения ПЭТ-КТ 60% пациентов с исходно ранней (I–II) стадией в последующем имеют распространенную (III–IV) стадию. В отличие от предыдущих данных, в этом случае возможность выявления поражения костного мозга ограничена (до сих пор стоит полагаться на биопсию как на основной метод). Автор также обратил внимание на то, что при ФЛ прогностическая роль ПЭТ-КТ превышает таковую при использовании FLIPI.

Профессор А. Галламини резюмировал, что при фокальном поражении костного мозга (при ЛХ, лимфоме Беркитта, ДВККЛ) более точным следует считать ПЭТ-КТ, а при диффузном (преимущественно при индолентных лимфомах) — трепанобиопсию.

Докладчик отдельно остановился на понятии стандартизованного накопления (SUV) и Δ SUV, а также на относительном объеме показателя — метаболическом объеме опухоли (MTV) и тотальном гликолизе опухоли (TLG), а также их роли в прогнозе течения заболевания. Отдельно было выделено «количественный анализ ПЭТ» и изучение в рамках международных исследований его роли в комбинации с биомаркерами, которые интегрированы в прогностическую модель для прогнозирования отдаленных результатов лечения. Яркий пример был приведен относительно ЛХ — новая возможность риск-стратификации паци-

ентов по промежуточному ПЭТ-КТ и некоторым биомаркерам.

Доклад профессора А. Галламини проиллюстрировали клиническим случаем совместно Я. Степанишина (Киев) и А. Ашихмин (Киев). Докладчик задал им вопросы, прокомментировал случай.



Тему лечения агрессивных лимфом продолжил профессор **Андрес Феррери** (Andrés J.M. Ferreri) из Научно-исследовательского института Сан-Рафаэле

(San Raffaele Scientific Institute), Милан, Италия, который представил доклад, посвященный лечению ДВККЛ. В начале докладчик подробно остановился на лечении группы пациентов пожилого возраста. В двух масштабных исследованиях GELALNH-98.5 и RICOVER-60 подтвержден стандарт терапии по схеме R-СНОР-21. Однако данные GELALNH 03-6B не показали преимущества интенсификации терапии схемой R-СНОР-14. У пациентов пожилого возраста, у которых проводили лечение по схеме R-СНОР-14, отмечена большая частота развития фебрильной нейтропении (ФН) и других видов токсичности.

Также были приведены интересные данные исследования SEXIE (II фаза) касательно гендерных фармакокинетических особенностей ритуксимаба. Мужчинам вводимая доза ритуксимаба была повышена на треть — до 500 мг/м². Результаты продемонстрировали, что такая доза ритуксимаба позволяет улучшить эффективность терапии данной группы пациентов.

Для профилактики синдрома лизиса опухоли в группе пациентов пожилого возраста А. Феррери рекомендовал проведение префазы терапии: винкристин 1 мг в/в (7-й день до начала курса ХТ), преднизолон 100 мг/сут *per os* (7–10-й день). По результатам исследования NHL-B2, удалось улучшить общее состояние пациентов, предотвратить синдром лизиса опухоли, а также усилить эффект терапии после 1-го курса.

Пациентов молодого возраста докладчик разделил на 2 группы: низкого и высокого риска. В исследовании MINT для пациентов группы низкого риска преимущество остается за схемой R-СНОР-21 с последующей ЛТ 30–40 Гр (bulky, экстранодальные очаги). Опыт французских коллег в исследовании GELA LNH 03-2B показал улучшение ОВ и выживаемости без прогрессирования при интенсификации терапии по схеме R-ACVBP по сравнению с R-СНОР. Однако гематологическая, неврологическая токсичность, мукозиты



возникали чаще в группе пациентов, получавших лечение по схеме R-ACVBP.

Главной стратегией лечения пациентов молодого возраста группы высокого риска является интенсификация ХТ, поэтому изучают роль дальнейшей консолидации с помощью высокодозной ХТ (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК).

Дискутабельным остается вопрос о проведении промежуточного ПЭТ-КТ у пациентов с ДВККЛ. Однако, следуя рекомендациям конференции в Лугано, для оценки эффективности терапии достаточно проводить ПЭТ-КТ перед началом лечения и после его завершения.

Обсуждая роль ЛТ как консолидации достигнутого ответа после ПХТ, А. Феррери привел интересные данные исследования М. Rfreundschuh и соавторов (2008). Проведение курса ЛТ на зоны «bulky» после R-СНОР×6 улучшало бессобытийную выживаемость в группе частичного ответа и не добавляло терапевтического преимущества в группе полного ответа. В другом исследовании (Sehn, ASH 2012) оценивали роль ЛТ на область ПЭТ-позитивных остаточных зон. Промонстрировано, что ЛТ в этом случае позволяет получить результаты лечения, сопоставимые с таковыми в группе пациентов, имевших ПЭТ-негативные результаты. В группе ПЭТ+, в которой ЛТ не проводили, долгосрочные эффекты лечения были существенно хуже. Также докладчик подчеркнул, что снижение дозы ЛТ до 24 Гр при индолентных лимфомах и до 30 Гр при ЛХ не ухудшило ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания. В следующей части своего доклада А. Феррери привел данные о поддерживающей терапии по завершении основной ПХТ при ДВККЛ. Так, он представил данные исследования Jager и соавторов, в котором оценивали проведение поддерживающей терапии ритуксимабом после 4–8 курсов R-СНОР. Однако

не показано статистически значимой разницы по сравнению с группой наблюдения. Были представлены данные о роли леналидомида в поддерживающей терапии при рецидиве ДВККЛ. После проведения ПХТ 2-й линии при достижении полного или частичного ответа пациенты получали леналидомид в дозе 25 мг/м². У пациентов, которые получили как минимум 6 курсов (21 или 28 дней) леналидомида, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 90% (Govi S. et al., 2013).

Обсуждая рецидив ДВККЛ с поражением ЦНС, докладчик отметил, что это редкое (около 5%) позднее осложнение данной лимфомы является фатальным. Пациенты не должны получать профилактику ЦНС-рецидива рутинно ввиду токсичности такой терапии. В эпоху лечения ритуксимабом частота ЦНС-рецидивов несколько снизилась. Все исследования, проведенные для изучения ЦНС-рецидива, были небольшими и не имели адекватной группы сравнения. Метотрексат вводился интратекально и в/в (в высоких дозах). А. Феррери привел собственные данные (Ferreiri A.J.M., VJN, 2014). Пациентов стратифицировали на группы высокого и низкого риска, в первой группе 40 пациентов получали профилактику, 67 — не получали. Риск оценивали с учетом поражения яичка, позвоночника, основания черепа, грудной железы, почки. Учитывали высокий уровень ЛДГ и стадию III–IV. Профилактику проводили высокодозовым метотрексом в/в и липосомальным цитарабином интратекально (33 пациента) или только интратекальным введением цитарабина, метотрексата и стероидов. ЦНС-рецидив диагностирован у 1 пациента в группе низкого риска, у 8 — в группе высокого риска без профилактики и у 1 — в группе с профилактикой ЦНС-рецидива (в группе интратекальной профилактики). Автор подытожил, что оптимальной является в/в профилактика.

Делая краткий обзор новых таргетных препаратов в лечении ДВККЛ, докладчик рассказал о механизмах действия GA-101, представил дизайн исследования GOYA, в котором пациентов рандомизировали в 2 равных группы — GA-101 и ритуксимаб, обе в сочетании с СНОР. Была показана роль бортезомиба в сочетании с R-СНОР в улучшении результатов терапии пациентов с nonGCB подтипом (Ruan J. et al., JCO 2011). ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания оказались сопоставимыми в этих разнородных группах, добавление бортезомиба нивелирует плохой прогноз для nonGCB подтипа. Также были представлены результаты небольшого исследования применения ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) ибрутиниба. Общий ответ у пациентов с ABC (activated B-cell) подтипом составил 41%. Применение леналидомида в монорежиме у пациентов с рецидивом и рефрактерными формами ДВККЛ позволяет достичь общего ответа в 53% случаев при nonGCB-подтипе и всего лишь 8% — при GCB-подтипе (лимфома из В-клеток герминального центра, germinal center B-cell like type — GCB). Несколько исследований посвящено изучению применения R-СНОР в сочетании с леналидомидом (Nowakowski G., 2012; Chiappella A., 2013; Vitolo V., 2014). Применение леналидомида позволило улучшить результаты у пациентов в группе высокого риска IPI (international prognosis index) и nonGCB-подтипа.

Говоря о прогностических факторах ДВККЛ, докладчик подчеркнул значимость IPI и R-IPI индексов, представил результаты нескольких исследований роли подтипа nonGCB/GCB. По данным Visco C. и соавторов (2012), изучение профиля экспрессии генов и иммуногистохимическое исследование по известным алгоритмам имеют эквивалентную прогностическую ценность. Однако А. Феррери отметил,

что нет подтверждения этого в других исследованиях. Также докладчик остановился на лимфомах серой зоны, имеющих общие черты ДВККЛ и лимфомы Беркитта. При тус+ ДВККЛ ответ на терапию R-СНОР значимо хуже. Лечение больных лимфомой с двумя аномалиями (bcl2+ и тус+) — double-hit лимфомой, группу с наличием которой в исследовании N.A. Johnson (2009) составили 4% пациентов (n=54), продемонстрировало крайне плохие результаты. Медиана ОВ составила 0,26 года против 2,86 при ДВККЛ. Double-hit лимфомы диагностируют, по данным Т.М. Green, методом FISH в 6%, иммуногистохимическим — в 29% случаев. Для лечения bcl2+/тус+-лимфом необходимо применять интенсивные лечебные программы, как при лимфоме Беркитта. Докладчик показал результаты терапии лимфомы Беркитта по схеме CODOX-M/IVAC. В небольших группах (15–40 пациентов) ОВ составляла 77–87%. Итальянский опыт применения данной схемы представлен G. Corazzelli и соавторами, в работе которых показано преимущество данной схемы по сравнению с историческим контролем, а также статистически незначимые различия в лечении лимфомы Беркитта и double-hit лимфомы. После доклада были рассмотрены клинические случаи, которые представили О. Карнабеда (Киев), Т. Угляр и Ю. Яворская (Тернополь).



Профессор Наталья Владимировна Бездетко, профессор кафедры фармакоэкономики в Национальном фармацевтическом университете Украины (Харьков),

представила доклад, посвященный биологическим лекарственным средствам и их аналогам, в частности осветила вопросы их регистрации, эффективности и безопасности при клиническом использовании. Докладчик продемонстрировала различие между оригинальным (инновационным), генетическим (генериком), а также высокотехнологическим (биотехнологическим) и подобным биологическим (биосимиляром) лекарственными средствами. Н. Бездетко проанализировала принципиальные отличия биологических препаратов от химических и биотехнологических лекарственных средств, рассказала о стадиях процесса производства биопрепаратов. Особое внимание докладчик уделила требованиям по регистрации биоаналогов, правовым аспектам патентной защиты, нормативной и законодательной базе Европейского Союза, возможностям взаимозамены/за-

мены биологических лекарственных препаратов.

Оригинальный (инновационный) лекарственный препарат — лекарственное средство, впервые в мире зарегистрированное на основе полного списка документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье).

Генерический лекарственный препарат (генерик) — лекарственное средство, которое имеет тот же самый количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и чья взаимозаменяемость с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями.

Высокотехнологические (биотехнологические) лекарственные средства — препараты, содержащие действующие вещества, полученные с помощью методов биотехнологий, таких как: генно-инженерная технология, клеточная инженерия, гибридные технологии, инженерная энзимология, инженерная иммунология.

Подобное биологическое лекарственное средство (биосимиляр) — биологическое лекарственное средство, подобное по эффективности, безопасности и качеству зарегистрированному референтному биологическому лекарственному средству, период патентной защиты которого закончился.



Профессор Фолькер Диль (Volker Diehl) из Кельнского университета (Universität zu Köln) (Германия), длительное время возглавлявший немецкую группу по изучению

ЛХ (German Hodgkin Lymphoma Study Group — GHSG), прочел два доклада, посвященных лечению пациентов с ЛХ. Первый доклад «Лечение ранних, промежуточных и распространенных стадий ЛХ» профессор начал с напоминания определения разных групп пациентов с ЛХ. Так, в раннюю благоприятную группу пациентов включены больные с I–II стадией без факторов неблагоприятного прогноза, в раннюю неблагоприятную (промежуточную) группу — пациенты с I–II стадией с наличием факторов неблагоприятного прогноза, в группу распространенного заболевания — пациенты с III–IV стадией, а также некоторые больные со стадией IV.

Далее докладчик перешел к описанию лечения пациентов с ранними благоприятными стадиями. Золотым стандартом терапии этой группы больных является проведение ХТ по схеме АВВД и ЛТ. Однако количество курсов ХТ и доза ЛТ некоторое время являлись

предметом дискуссий. Ответ на вопрос об оптимальной комбинации химиолучевой терапии дало исследование HD10 GHSG (2010). Его результаты не продемонстрировали достоверных отличий среди 4 групп пациентов, получавших различную терапию (2 АВВД vs 4 АВВД, 30 Гр vs 20 Гр). Таким образом, стандартом терапии для данной группы больных ЛХ является проведение 2 курсов ХТ по схеме АВВД и ЛТ на вовлеченные зоны в СОД 20 Гр. Позже ученые попытались провести еще большую деэскалацию терапии, изъязвив из схемы АВВД один или два препарата. Так, в исследовании HD13 (2013) сравнивали 4 режима терапии: 2 АВВД + ЛТ, 2 АВД + ЛТ, 2 АВВ + ЛТ, 2 АВ + ЛТ. Однако, невзирая на менее выраженные проявления токсичности, ни один из этих курсов терапии не оказался столь же эффективным, как курсы АВВД. Еще одно исследование группы GHSG посвящено роли ПЭТ в определении тактики терапии больных ЛХ. В исследовании HD16 пациентов рандомизировали на группу стандартной терапии (2 АВВД + ЛТ, независимо от результатов ПЭТ) и экспериментальную группу (после проведения 2 курсов АВВД пациенты были разделены на основании результатов ПЭТ-исследования на группу наблюдения — при ПЭТ-отрицательном результате и группу ЛТ — при ПЭТ-положительном результате).

В промежуточной группе используется более интенсивный подход к терапии. Так, в исследовании HD11 (2010) проведено сравнение 4 курсов АВВД и ВЕАСОРР с ЛТ в дозе 20 или 30 Гр. Выявлено, что наилучшие результаты достигнуты в группе пациентов, получившей наименее токсичное лечение (4 АВВД + 20 Гр). В исследовании HD14 сравнивали 2 терапевтические стратегии: 4 АВВД + 30 Гр vs 2 ВЕАСОРРс + 2 АВВД + 30 Гр (2+2). Наилучшие результаты отмечены в группе пациентов, получивших терапию «2+2». Для этой группы больных также продолжают попытки избежать ЛТ или снизить ее интенсивность на основании результатов ПЭТ. В частности, в исследовании HD17 GHSG у пациентов после проведения ХТ в объеме 2 ВЕАСОРРс + 2 АВВД проводили ПЭТ-исследование. ПЭТ-отрицательные пациенты были рандомизированы для проведения ЛТ или наблюдения. В группе ПЭТ-положительных больных рандомизацию выполняли для применения ЛТ на вовлеченные зоны или узлы. Результаты исследования ожидаются.

Следующую часть своего доклада профессор Ф. Диль посвятил выбору терапии, основанному на результатах ПЭТ. В исследовании UK NCRI RAPID были включены пациенты с ранними стадиями ЛХ, получившие 3 курса ХТ по схеме АВВД. По данным ПЭТ их разделили для проведения ЛТ или наблюдения. До-

стоверных отличий в результатах лечения в обеих группах не выявлено.

Далее докладчик рассказал о перспективных направлениях в лечении ЛХ. В числе новых препаратов, которые могут быть использованы в терапии, — брентуксимаб ведотин, биспецифическое МкАТ (AFM16), анти-CD20 МкАТ, эверолимус, руксолитиниб, ибрутиниб, ниволумаб. Появление МкАТ против CD30 антигена (брентуксимаб ведотин, SGN35) кардинально изменило взгляд на лечение этого заболевания. В будущих исследованиях (например HD19) планируется изучить возможность исключения ХТ или ЛТ из плана лечения больных ЛХ в ранних стадиях благодаря внедрению этого препарата в схемы терапии.

Лечение пациентов с распространенными стадиями ЛХ вызывает наибольшие сложности. Существуют 2 стратегии терапии в этой группе: начало терапии с менее токсичных курсов с последующей поздней интенсификацией или начало терапии с более интенсивных протоколов с последующей деэскалацией в случае достижения положительного ответа. В обоих случаях активно изучают роль ПЭТ и предпринимают попытки включить в лечение брентуксимаб ведотин.

Докладчик представил примеры исследований, в которых изучали обе стратегии. Так, ученые из разных европейских и американских групп инициировали исследования поздней эскалации терапии на основании результатов ПЭТ. Различные исследовательские группы проводят усиление терапии как за счет ЛТ, так и смены ХТ, вплоть до применения ВДХТ с АТГСК. Однако представители GHSO поддерживают стратегию ранней интенсификации лечения, продемонстрировав преимущества этого подхода в нескольких исследованиях. По результатам последнего из них, HD15, в котором сравнивали применение 6 или 8 курсов BEACOPPesc и 8 курсов BEACOPP14, стандартом терапии пациентов с распространенными стадиями ЛХ следует считать 6 курсов BEACOPPesc. Для этой группы больных также проводят большое количество исследований, целью которых является снижение токсичности терапии с повышением ее эффективности. Так, в данное

время продолжается набор участников в исследование сравнения эффективности курсов ХТ ABVD и AVD в комбинации с брентуксимаб ведотином; ожидается, что эффективность данной комбинации превысит эффективность ABVD.

Учитывая профиль токсичности курсов BEACOPPesc, ученые также делают попытки снизить ее за счет перехода на менее токсичные курсы (LYSA AHL 2011 Trial), сокращения количества курсов BEACOPPesc (HD18), а также замены цитостатиков на МкАТ (брентуксимаб ведотин).

Таким образом, группа GHSO инициировала рандомизированное исследование для сравнения эффективности и токсичности 6 курсов ХТ BrECAPP и BrECADD. При сопоставлении эффективности указанных курсов ХТ с BEACOPPesc (данные исследования HD18) оказалось, что они не уступают стандартному режиму, а их профиль токсичности значительно лучше. Для получения более объективного сравнения Немецкой кооперативной группой запланировано исследование HD21, в котором пациенты с распространенными стадиями ЛХ будут рандомизированы для проведения 6 курсов BEACOPPesc или BrECADD.

В заключение своего доклада профессор Ф. Диль привлек внимание аудитории к еще одной проблеме — лечению анапластической крупноклеточной лимфомы. Это редкое, но достаточно изученное заболевание может протекать в двух формах: системной и кожной. Ключевыми моментами в понимании и лечении этой болезни являются наличие анапластической лимфомной киназы (ALK) и CD30 антигена. К сожалению, несмотря на значительный потенциал в достижении полной ремиссии, по-прежнему сохраняется большое количество рецидивных форм, не разработаны стандарты терапии этого вида лимфомы и существует значительная диссоциация в исходах ALK+ и ALK- случаев. Докладчик напомнил о некоторых клинико-морфологических особенностях течения анапластической крупноклеточной лимфомы. Чаще всего в терапии 1-й линии используют

СНОР-подобные курсы ХТ, однако их эффективность достаточно низкая. В случае рецидива заболевания клинические исследования и применение новых препаратов являются опцией выбора для таких пациентов.

Второй доклад Ф. Диль посвятил лечению рецидивных и рефрактерных форм ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомы. Сегодня ХТ 1-й линии при ЛХ позволяет получить полный ответ у 72–88% пациентов. Однако у части пациентов отмечают рефрактерное (5–10%) или рецидивное течение болезни (10–30%). В этой группе больных удается достичь полного ответа при проведении 2-й линии терапии с АТГСК только в 61% случаев. Показатели эффективности 3-й линии ХТ значительно ниже, по данным различных исследований, полный ответ регистрируют у 0–17% пациентов, при этом лишь у небольшого количества удается достичь длительной ремиссии. Уровень ответа на сальвадж-терапию перед АТГСК определяет выживаемость пациентов после АТГСК. При этом отсутствие ответа на терапию ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для пациента. Также неблагоприятный прогноз связан с рецидивом ЛХ после АТГСК. Опцией для лечения пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ЛХ, в случае отсутствия возможности проведения АТГСК, является применение гемцитабина, GVD-схемы (гемцитабин, винорельбин, липосомальный доксорубин), винбластин, среди которых наибольший уровень полного ответа (17%) отмечен для GVD-схемы.

Среди новых препаратов, позволяющих достичь хороших результатов при лечении рефрактерных и рецидивных форм ЛХ после АТГСК или при невозможности ее проведения, Ф. Диль особо отметил брентуксимаб, уровень общего ответа на терапию которым составляет 75%, а полного ответа — 34%. Среди побочных реакций III или IV степени отмечали только нейтропению. Также при лечении рефрактерных и рецидивных форм ЛХ после АТГСК или при невозможности ее проведения может быть перспективным применение эверолимуса, леналидомида, MGCD0103,



В. Юрчишина

А. Селезнев

А. Мартынич

Ф. Галкин



Организаторы — отделение онкогематологии НИР

панобиностата, вориноста. Докладчик отметил, что сегодня не существует стандартных руководств для лечения пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ЛХ после АТГСК. При этом достижение полного ответа на терапию ЛХ является очень важной задачей, поскольку он ассоциирован с улучшением отдаленных результатов лечения. Получение полного ответа является более проблематичным на этапе после проведения АТГСК у пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ЛХ. Международные руководства рекомендуют проведение АТГСК при рефрактерных и рецидивных формах заболевания, однако примерно 50% пациентов не достигают длительной ремиссии. Ф. Диль проанализировал, какие схемы ХТ являются наиболее эффективными для применения перед АТГСК. Он отметил, что 2 курса ДНАР-14 + ВЕАМ сегодня считаются стандартом терапии рефрактерных и рецидивных форм ЛХ.

Профессор Ф. Диль в своем докладе уделил внимание тандемной АТГСК, которая показала хороший результат при лечении пациентов с недостаточным ответом на сальвадж-терапию. Однако, несмотря на все успехи в лечении больных ЛХ, все еще остается около 30% пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами, которые умирают от данного заболевания. Это вынуждает исследователей к поиску новых препаратов и схем для улучшения результатов сальвадж-терапии и ВДХТ. Одним из способов повышения эффективности терапии по схеме ДНАР может быть ее дополнение новыми препаратами, такими как брентуксимаб, ритуксимаб, эверолимус, леналидомид и др. Так, в исследовании, проведенном Johnston и соавторами (2010), показано, что применение эверолимуса позволяет добиться сокращения объема опухоли у 89% пациентов с рецидивирующей ЛХ. Основываясь на этих данных, GHSG начала исследование эффективности схемы терапии, включающей эверолимус + ДНАР у пациентов с рецидивирующей ЛХ, которое на данный момент еще не завершено.

Также Ф. Диль подробно остановился на новом перспективном пре-

парате — брентуксимабе, который является конъюгированным антителом к CD30. Его применение у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами ЛХ позволяет достичь общего ответа в 75% случаев, при этом полный ответ отмечают у 34% пациентов. У 95% больных регистрируют сокращение объема опухоли. Медиана общего ответа составляет 5,7 нед, а его длительность — 6,7 мес. Медиана полного ответа — 12 нед, а его длительности — 20,5 мес. Медиана общей выживаемости достигает 22,4 мес, при этом общая 1-летняя выживаемость составила 89%. Кроме того, применение брентуксимаба позволяет статистически достоверно улучшить выживаемость без прогрессирования по сравнению с последней предшествующей системной терапией. Среди наиболее частых побочных эффектов при применении брентуксимаба — периферическая сенсорная нейропатия, тошнота, повышенная утомляемость и нейтропения. Профессор отдельно акцентировал внимание на роли брентуксимаба в повышении эффективности лечения при проведении АТГСК. Далее Ф. Диль представил результаты применения брентуксимаба у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами ЛХ, у которых не применяли АТГСК, согласно которым общий ответ достигается у 54% больных, а полный ответ — у 22%. При этом среди наиболее частых побочных эффектов докладчик отметил периферическую сенсорную нейропатию и нейтропению.

В завершение своего выступления Ф. Диль поделился результатами исследования эффективности применения брентуксимаба при лечении рецидивной или рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы. В данном исследовании общего ответа удалось достичь у 86%, а полного — у 57% пациентов. При этом у 97% больных регистрировали уменьшение объема опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 14,6 мес. Ожидается, что 3-летняя выживаемость по завершении исследования составит 63%. Эти результаты свидетельствуют о том, что брентуксимаб является перспективным

лекарственным средством для лечения больных рефрактерными и рецидивирующими формами ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомой.

После этого выступления были представлены клинические случаи (докладчики: И. Титоренко (Киев) и З. Мартина (Киев)).

Изюминкой конференции стало проведение совместной для патогистологов и клиницистов секции, в рамках которой обсуждали мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Вниманию участников конференции были представлены два клинических случая (Е. Филоненко, С. Антонюк (Киев); Ф. Галкин, Г. Пилипенко (Черкассы)), которые наглядно продемонстрировали, какое количество специалистов разного профиля могут принимать участие в диагностике и лечении пациента. Проведение этой секции и неформальное обсуждение назревших вопросов и проблем позволило найти существенные перспективы для развития взаимодействия между патологами и клиницистами из различных медицинских учреждений. Принято решение о возрождении украинской платформы iPath, позволяющей средствами телемедицины получить консультативную помощь и ознакомиться с мнением коллег в сложных ситуациях.



В своем докладе профессор Франко Кавалли (Franco Cavalli), научный директор Института онкологии Южной Швейцарии, Беллинцона, описал исторические вехи

в изучении патогенеза и лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), рассказал о важных аспектах дифференциальной диагностики между ХЛЛ и моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, который редко трансформируется в ХЛЛ. На сегодня в зависимости от стадии заболевания по Rai, Binnet пациенты с ХЛЛ имеют различный прогноз выживаемости. Основные симптомы активности заболевания (прогрессирующая лифаденопатия и спленомегалия, аутоиммунные цитопении и удвоение абсолютного числа лимфоцитов, наличие В-симптомов) остаются неизменными показаниями к началу терапии. Изучена и доказана роль генов *TP53*, *ATM*, *MYD88*, *NOTCH1* как неблагоприятных факторов прогноза течения ХЛЛ. Ныне изучают новые прогностические маркеры: SFB3B1, MAPK1, ZMYM3, DDX3X, FBXW7. Известно, что в лечении ХЛЛ применяют стероиды, хлорамбуцил, ритуксимаб- и флударабинсодержащие режимы, которые показали свою эффек-

тивность во многих клинических исследованиях. Какие же дальнейшие перспективы и направления развития опций лечения при этой патологии? В настоящее время ведутся многоцентровые исследования по применению разных схем ХТ в зависимости от наличия молекулярно-генетических факторов прогноза. Так, в исследовании CLL8 выявили, что при наличии NOTCH1 эффективность схем RFC и FC нивелируется. Исследуется эффективность таких препаратов, как леналидомид (ОВ 70%), офатумумаб (ОВ 50%) и режим ПХТ FLR у резистентных пациентов. От 7% до 15% больных ХЛЛ рефрактерны к режиму RFC/FC. У таких пациентов следует применять алемтузумаб, эффективность которого составляет около 35% уровня общего ответа на терапию, выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость — 6 и 19 мес соответственно. Докладчик отметил важную роль алемтузумаба в комбинации с дексаметазоном у пациентов с 17del: общий ответ составил около 70%, ОВ — 17–21 мес. Результаты исследования MDACC II фазы (леналидомид + ритуксимаб) у рефрактерных пациентов с ХЛЛ показали высокий уровень общего ответа — 53%, в том числе и у пациентов с 17del хромосомой.

Новыми в лечении ХЛЛ являются группы препаратов, которые влияют на сигнальные пути: ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), ингибитор BCL-2 (навитоклакс), ингибиторы NF-κB. Эффективность их применения при ХЛЛ изучается. Возможно, результаты этих и других исследований изменят подходы к лечению ХЛЛ.

После доклада Е. Кущевой (Киев) представил клинический случай синдрома Рихтера у пациента с ХЛЛ.



Профессор **Микеле Гельмини** (Michele Ghelmini), медицинский директор Института онкологии Южной Швейцарии и руководитель отдела медицинской онкологии, председатель секции по лимфомам Швейцарской группы по клиническим исследованиям рака (SAKK) (Швейцария), представил доклад, посвященный лечению пациентов с впервые диагностированной ФЛ, а также лечению больных с рецидивирующими и рефрактерными формами заболевания.

ФЛ — это тип неходжкинской лимфомы, который весьма разнообразен по своему течению и выбору тактики терапии. Выделены важные вопросы при инициальном лечении пациентов с ФЛ: начинать терапию или наблюдать и какому методу

терапии отдать предпочтение. При выборе оптимальной тактики лечения при данной патологии использованы рекомендации ESMO 2014 года, согласно которым все пациенты делятся на такие группы:

- пациенты с низкой опухолевой нагрузкой, I–II стадия заболевания. В 1-й линии терапии возможно использование тактики Watch and Wait (смотри и жди) или ЛТ на зону поражения; III–IV стадия Watch and Wait или ритуксимаб в монорежиме;
- пациенты с высокой опухолевой нагрузкой, III–IV стадия заболевания. Возможная тактика: ритуксимаб + ХТ или ритуксимаб в монорежиме.

Особое внимание профессор уделил тактике Watch and Wait, которая показала свою эффективность в 3 исследованиях, согласно которым медиана до начала лечения первичных пациентов составила 3 года, 20% всех пациентов не нуждаются в лечении в течение 10 лет. Отсутствуют осложнения лечения: токсические ранние и поздние, нарушение фертильности или раннее наступление менопаузы. Данная тактика не повышает вероятность трансформации ФЛ в более агрессивную лимфому.

На основании имеющихся данных, сегодня наиболее эффективными считаются ритуксимабсодержащие режимы ХТ. Согласно данным Walewski и соавторов нет разницы в ОВ у пациентов с ФЛ, которые в качестве 1-й линии терапии получали ПХТ по схеме R-CHOP или R-CVP. Однако пациентам с ФЛ Grade 3 требуется терапия антрациклинсодержащими схемами. Также неплохие результаты демонстрирует комбинация бендамустина с ритуксимабом (BR). Данные рандомизированных клинических исследований показали, что ОВ при сравнении схем BR и R-CHOP не отличается, однако схема BR характеризуется меньшей токсичностью.

Также М. Гельмини уделил большое внимание применению поддерживающей терапии ритуксимабом при лечении пациентов с ФЛ. Доказано, что при применении ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии повышается выживаемость без прогрессирования. Вторую часть доклада профессор посвятил диагностике и лечению рецидивных и рефрактерных форм неходжкинской ФЛ. После выявления рецидива пациента необходимо обследовать с обязательным применением биопсии лимфатического узла или ткани/органа с целью исключения трансформации ФЛ в более агрессивные формы. Выбор терапии должен базироваться на симптомах, связанных с заболеванием, прогрессирующей лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, возрасте пациента, наличии сопутствующих заболеваний,

проведенном предварительном лечении, чувствительности к терапии и др. Опции лечения схожи с теми, которые применяются для первичных пациентов: Watch and Wait, ритуксимаб + ХТ или ритуксимаб в монорежиме, радиоиммунотерапия, паллиативная ЛТ, ВДХТ с АТГСК, терапия «малыми» молекулами (иделализиб, ибрутиниб). Режимы, содержащие ритуксимаб, значительно улучшают уровень выживаемости без прогрессирования. Открытым остается вопрос о необходимости проведения аллогенной ТГСК у больных с рецидивными и рефрактерными формами.



Татьяна Викторовна Кадникова, заведующая отделением онкогематологии НИР, Киев, осветила в своем докладе тему паллиативной терапии при лимфопролиферативных заболеваниях.

Паллиативная помощь — это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и их семей, столкнувшихся с угрожающим жизни заболеванием, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и устранению боли и других физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и моральной поддержки.

Паллиативная помощь не состоит ни в ускорении, ни в отсрочивании наступления смерти, она также не предполагает и не должна допускать мероприятий, направленных на преждевременное прерывание жизни пациента. При паллиативной помощи также не применяются современные медицинские технологии для неестественного продления жизни. Врачи не обязаны продолжать лечение, которое является очевидно бесполезным, а также обременительным для больного.

Среди основных принципов паллиативной помощи можно выделить такие, как проведение адекватного обезболивания и купирования других тягостных симптомов, предоставление психологической поддержки больному и ухаживающим за ним родственникам, выработка отношения к смерти как к закономерному этапу пути человека, удовлетворение духовных потребностей пациента и его близких. Также паллиативная помощь предполагает решение социальных, юридических и этических вопросов, возникающих в связи с тяжелой болезнью и приближением смерти человека. Одной из основных целей паллиативной помощи является повышение качества жизни пациента и возможность оказать положительное

влияние на течение заболевания. Ее начинают на ранних стадиях заболевания в совокупности с другими методами лечения, направленными на продление жизни, такими как ХТ, радиотерапия, с включением исследований, необходимых для лучшего понимания и купирования неприемлемых клинических осложнений.

Критериями отбора для оказания паллиативной помощи являются: ожидаемая продолжительность жизни не более 3–6 мес; очевидность того факта, что последующие попытки лечения нецелесообразны; наличие у больного жалоб и симптомов, при которых требуются специальные знания и умения для проведения симптоматической терапии и ухода.

Важной проблемой, требующей решения в рамках предоставления паллиативной помощи, является купирование болевого синдрома. Современный подход к устранению онкологической боли основывается на 3 ключевых принципах. В частности, рекомендуется отказаться от инъекционных методов введения лекарственных средств в пользу неинвазивных форм анальгетиков, прием которых осуществляются с опережением времени развития боли. При этом обезболивающие препараты назначают «по восходящей», начиная с неопиоидных (парацетамол и НПВС) при слабой боли, мягких опиоидов при умеренной боли и сильнодействующих опиоидов при тяжелом болевом синдроме. Подбор анальгетика должен быть индивидуальным, основанным на селективном выборе наиболее эффективного препарата в необходимой дозе с наименьшими побочными эффектами для каждого конкретного пациента. Также необходимо проводить назначение коанальгетиков и адъювантных средств по мере возникновения необходимости в них, наблюдение за обезболивающей терапией.

Паллиативная медицина, в свою очередь, также является составляющей частью паллиативной помощи, в которую не входят аспекты социально-психологической и духовной помощи. Она представляет собой особый вид медицинской помощи пациентам с активными проявлениями прогрессирующих заболеваний в терминальных стадиях развития с неблагоприятным прогнозом для жизни, целью которого является обеспечение качества жизни.

Паллиативная терапия стремительно развивается во всем мире, в рамках данного направления постепенно сформировалось понятие паллиативной терапии в онкологии. В отличие от помощи, паллиативная терапия преследует цель не только улучшения качества, но и, что еще важнее, — продления жизни больного. Паллиативная тера-

пия — это совокупность специфических лечебных мероприятий, направленных на смягчение или временное приостановление клинических симптомов запущенного злокачественного процесса. Все основные методы лечения в онкологии — хирургический, ХТ, гормонотерапия, иммунотерапия, радиотерапия — могут быть применены в качестве паллиативного. При этом основная роль в паллиативном лечении больных онкологического профиля принадлежит лекарственному лечению, характер которого в большей мере лечебный, чем симптоматический, и позволяет продлить жизнь больных на месяцы или даже годы.

Далее Т. Кадникова остановилась на различных схемах лечения, применяющихся в паллиативной терапии. В частности, эффективной является терапия пациентов с рецидивными и рефрактерными агрессивными неходжкинскими лимфомами с применением высоких доз цеlexоксифа (400 мг *per os* 2 раза в сутки) и метрономного низкодозового циклофосфамида (50 мг *per os* ежедневно), что было показано в многоцентровом проспективном исследовании II фазы (Buckstein R. et al., 2006). Согласно результатам исследования общий ответ составил 37%. Медиана ОВ и выживаемости без прогрессирования заболевания составила 14,4 и 4,7 мес соответственно. Медиана продолжительности ответа достигла 8,2 мес. При этом наиболее частым проявлением токсичности была кожная сыпь. Миелосупрессию и гастроинтестинальные побочные эффекты отмечали редко.

Также перспективным является применение винбластина при рецидиве ЛХ после аутологичной трансплантации костного мозга. Так, согласно исследованию, проведенному R. Little и коллегами в 1998 г., применение винбластина дозе 4–6 мг/м² 1 раз в 1 или 2 нед у пациентов, прогрессирующих после аутологичной трансплантации костного мозга с 1991 г., позволяло у 59% достичь объективного ответа на терапию, среди которых у 12% зарегистрирован полный ответ и у 47% — частичный. При этом ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания составили 38,8 и 8,3 мес соответственно. Терапия винбластином хорошо переносилась. Таким образом, винбластин может быть эффективно использован для проведения паллиативной терапии с низкой токсичностью у пациентов с рецидивом ЛХ после аутологичной трансплантации костного мозга.

Т. Кадникова рассмотрела выбор паллиативной терапии, которая дает возможность длительно контролировать заболевание. Осветила, в частности, роль ХТ, содержащей ломустин, в лечении пациентов с прогрессирующей

ЛХ в поздних стадиях. Так, согласно исследованиям S.J. Proctor и соавторов (2010), при применении режима PECC (содержащего ломустин, этопозид), а также хлорамбуцила и преднизолона с 6-недельным интервалом до получения максимального ответа или цитопении, у 54% больных отмечен полный ответ, а общий ответ составил 86%. Таким образом, режим PECC можно рекомендовать как активную схему паллиативной ПХТ. Дозы должны быть модифицированы следующим образом: ломустин 80 мг/м² в 1-й день, (максимально 160 мг/сут); этопозид 150 мг/м² в 1–3-й день; хлорамбуцил 15 мг/см² в 1–4-й день (максимально 30 мг/сут); и поменять стероид на дексаметазон 6 мг/м² в 1–5-й день.

Для лечения больных рефрактерной лимфомой можно применять преднизолон, этопозид, прокарбазин и циклофосфамид (PEP-C) *per os* в качестве низкодозовой метрономной терапии, что является целесообразным ввиду того, что многие пациенты с рецидивом лимфомы не в состоянии терпеть интенсивные методы лечения или имеют рефрактерную форму заболевания. Метрономная ХТ потенциально менее токсична, но при этом является эффективной стратегией лечения. Эффективность данного подхода продемонстрирована M. Coleman и соавторами (2008). Так, согласно результатам исследования, у 69% достигнут объективный ответ после применения PEP-C, полный ответ — у 36% и частичный ответ — у 33%. Таким образом, метрономная терапия с низкими дозами оральных ХТ-средств, вводимых в комбинации для непрерывного длительного лечения с минимальными интервалами, представляет собой новую, активную, легко переносимую опцию для лечения пациентов с рецидивирующей, особенно индолентной лимфомой.

При лечении больных неходжкинскими лимфомами будет целесообразным применение ЛТ. Это эффективная опция, позволяющая снизить проявления симптомов заболевания и осуществлять локальный контроль. Эффективность низкодозовой ЛТ (LD-IF-RT) (2 фракции по 2 Гр) у пациентов с неходжкинскими лимфомами была изучена S.K. Luthy и соавторами (2008). Согласно результатам исследования, общий ответ на терапию составил 95%. Уровень полного ответа при локализации на голове и шее был значительно выше, чем при возникновении в области таза и паховых зонах (95% против 64%; $p=0,04$).

Эффективность терапии по схеме PEP-C также изучена в НИР. На протяжении 3 лет 37 пациентов получали паллиативную терапию по схеме PEP-C, из них 26 мужчин и 11 женщин

в возрасте 23–71 года (средний возраст $46 \pm 4,3$ года). До этого они получили 3–4 линий терапии. Продолжительность терапии составила от 1 до 15 мес, в среднем $5,5 \pm 2,1$ мес. На сегодня умерли 22 человека. Продолжают терапию 15 больных. Нейтропения III–IV степени отмечена у 11 (29,7%) пациентов, анемия II–III степени — у 5 (13,5%), инфекционные осложнения II–III степени — у 3 (8,1%). При этом полный ответ на терапию регистрировали у 3 (8,1%), частичный — у 5 (13,5%), стабилизацию заболевания — у 16 (43,2%), прогрессирование опухолевого процесса — у 13 (35,1%) пациентов.

Продолжая доклад, Т. Кадникова привела в качестве примера клинический случай молодой пациентки с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой IVB стадии с поражением средостения, правого легкого.

Доклад психолога Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» **Маринны Суркис** (Киев) был посвящен психологическому состоянию пациентов в период болезни, когда онкозаболевание рассматривается не только как физическая патология, но и как эмоциональная катастрофа, нарушающая функционирование человека как личности, оказывающая влияние на его жизнедеятельность, работоспособность и восприятие окружающего мира.

Были рассмотрены основные расстройства психики, отмеченные у больных онкологического профиля, которые подтверждены исследованиями 2004 г., проведенными в городском онкодиспансере Санкт-Петербурга психологом Е.Ф. Бажиным и психиатром А.В. Гнездиловым. Установлено, что у 56% пациентов развиваются тревожно-депрессивные синдромы; у 35% — тревожно-ипохондрический синдром; 47% — психопатологические симптомы и расстройства; 87% пациентов испытывают страх перед повторением заболевания и угрозой для жизни уже в начале терапии. Также при исследовании особенностей психологического состояния больных ЛХ, находящихся в длительной ремиссии, психолог А.Б. Корнблит выявил, что 31% пациентов не удовлетворены своей жизнью, 47% — социально дезадаптированы и не могут вернуться к привычному образу жизни.

Согласно данным этого исследования диагноз онкологического заболевания является мощным стрессовым фактором. Такой стресс заключается в ожидании длительного тяжелого лечения, неопределенности прогноза, в страхе рецидива.

Эти проблемы не только снижают настроение больного, но и отнимают у него необходимую энергию и силу, что отражается на качестве жизни и результатах лечения. Своевременное оказание психологической помощи на разных этапах заболевания может помочь пациенту более положительно относиться к лечению и сформировать новые жизненные цели и задачи.



Доклад профессора **Сергея Викторовича Клименко**, заведующего отделением медицинской генетики ДУ «Национальный центр радиационной медицины» НАМН Украины (Киев), был посвящен современным подходам к проблеме профилактики и лечения микозов в онкогематологии. Докладчик представил современные подходы к диагностике и лечению системной грибковой инфекции, принципы профилактики инвазивной грибковой инфекции у пациентов с ТГСК.

Системные грибковые инфекции являются частыми причинами заболеваемости и смертности пациентов с ТГСК. Динамика развития инфекции и выбор противогрибковой терапии у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями позволяет проводить эффективную профилактику системной грибковой инфекции и качественное лечение основного заболевания. *Aspergillus* и *Candida* являются самыми распространенными грибковыми инфекциями у больных гематологического профиля. В течение последних лет все чаще проявляются как возбудители инвазивных грибковых инфекций такие редкие формы, как *Mucormycetes*, *Fusarium*. Показана роль микафунгина в лечении системного кандидоза. Рассмотрены подходы к профилактике инвазивных микозов у пациентов после ТГСК согласно последним рекомендациям ESCMID.



Ольга Игоревна Новосад, научный сотрудник НИР (Киев), свой доклад посвятила проблеме анемии у пациентов с лимфо-пролиферативными заболеваниями. Многочисленные исследования последних лет показали, что анемия является одним из частых осложнений онкологической патологии. Снижение содержания гемоглобина в крови отрицательно влияет на состояние больных. Чаше

всего первым его проявлением является слабость, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке с закономерным ухудшением качества жизни. Акцент был сделан на определении таких патогенетических лабораторных показателей, как уровень ферритина, трансферрина и гепсидина, которые дают возможность определить дефицит железа — абсолютный или функциональный.

Важное место в лечении анемии у больных онкогематологического профиля занимают эритропоэтины. Систематический анализ результатов многочисленных контролируемых исследований свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов у онкологических пациентов с анемией, получающих ХТ, перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей вызывает повышение уровня гемоглобина в 60–70% случаев. Также в рандомизированных клинических исследованиях получено статистически значимое повышение частоты гематологического ответа и времени достижения целевого уровня гемоглобина в группе больных, получавших препараты железа в/в.



Ирина Борисовна Титоренко, старший научный сотрудник НИР (Киев), в своем докладе остановилась на проблеме нейтропении у пациентов, которые получают химиотерапевтическое лечение.

Одной из основных трудностей ХТ при злокачественных новообразованиях является ее токсичность. Она обусловлена недостаточной избирательностью химиопрепаратов в отношении опухолевой ткани. Действие цитостатиков направлено на быстропролиферирующие клетки, к которым относят злокачественные опухолевые клетки. С учетом того, что гемопоэтические клетки также характеризуются высокой пролиферативной активностью, одним из осложнений ХТ является миелотоксичность. Нейтропения, обусловленная ХТ, — один из весомых факторов риска развития заболеваемости и смертности, связанных с инфекционными осложнениями. Более того, при нейтропении часто требуется снижение дозы химиопрепаратов. Пациентам с тяжелой нейтропенией III–IV степени или с ФН в анамнезе обычно снижают дозы цитостатиков или откладывают курсы ХТ. Все это значительно снижает эффективность лечения, шансы на полное выздоровление и выживаемость больных. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO)

впервые опубликовало доказательные клинические рекомендации по использованию гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в 1994 г. Рекомендации систематически обновляются. Последнее обновление состоялось в 2000 г. Анализ финансовых затрат показал, что профилактическое назначение Г-КСФ позволяет снизить частоту ФН на 50%, экономически это оправдано только при условии, что риск ФН превышает 20%, а при большинстве схем ХТ данный показатель составляет не более 15%. Таким образом, профилактическое назначение Г-КСФ рекомендуется только больным с высоким риском развития ФН. К факторам риска относятся: первичная нейтропения, связанная с основной болезнью, ЛТ на кости таза или другие зоны кроветворения, нейтропения в анамнезе, тяжелое соматическое состояние больного. Есть доказательства, что назначение Г-КСФ снижает частоту возникновения ФН при следующих курсах ХТ после зарегистрированной ФН на предыдущих курсах. Даже при отсутствии ФН Г-КСФ можно назначать при длительной нейтропении, если она угрожает задержкой

проведения следующих курсов. Однако, согласно результатам многих исследований, нет доказательств преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости при проведении вторичной профилактики Г-КСФ и введении полной дозы химиопрепаратов перед редукцией. На базе отделения онкогематологии НИР проводили изучение эффективности и безопасности (переносимости и возможных побочных реакций) препарата филгастим (раствора для инъекций во флаконах по 1 мл) у взрослых с нейтропенией, развившейся вследствие влияния ПХТ при ЛХ группы высокого риска. Удалось достичь целевого уровня нейтрофилов у всех участников исследования, эффективность лечения составила 100%. Количество инъекций колебалось от 1 до 9. Среднее количество введений составило $4,13 \pm 1,67$. Во всех случаях удалось достичь целевого уровня нейтрофилов в периферической крови не более чем за 14 дней. Препарат характеризуется удовлетворительной переносимостью, имеет высокую эффективность в лечении пациентов указанной группы.

После завершения научной части конференции была представлена про-

грамма деятельности вновь образованной Ассоциации онкогематологов Украины, обсуждены основные направления ее деятельности. Также с отчетом о проведенной работе выступила В. Юрчишина, председатель Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями».

Таким образом, в ходе конференции были рассмотрены новые подходы к диагностике и лечению лимфом. Научно-практическая конференция с международным участием прошла на высоком профессиональном уровне и стала платформой для обмена опытом между специалистами различных областей медицины — онкологов, гематологов, гистологов и специалистов лучевой диагностики и терапии. Проведение мероприятия из года в год позволяет повышать уровень диагностики и лечения лимфом в Украине.

Обзор подготовили Е. Куцовой, И. Титоренко, Е. Филопенко, О. Новосад, Я. Степанишина, Е. Алексик, Т. Кадникова, Т. Скрипец, Я. Пастушенко, М. Суркис, Е. Ульянченко, Е. Гончарук.
Фото организаторов мероприятия