

ДАЙДЖЕСТ VII КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМ»

Очередная, VII Конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению лимфом» состоялась в Киеве 15-16 октября 2015 г. В ее работе приняли участие более 200 украинских и зарубежных специалистов.

Открыла конференцию председатель оргкомитета, руководитель научно-исследовательского отдела химиотерапии гемобластозов Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук, профессор И.А. Крячок. Она поприветствовала участников мероприятия и отметила, что эта конференция, ставшая уже традиционной и вызывающая значительный интерес в гематологическом и онкологическом сообществе, позволила широкому кругу отечественных специалистов в области лечения лимфом ознакомиться с докладами коллег и поучаствовать в дискуссии с мировыми лидерами данного направления в гематологии. Несмотря на непростую социально-политическую ситуацию в Украине, согласились принять участие в докладах или онлайн-лекциями зарубежные эксперты: Андреа Галламини, Андрес Феррери, Антонио Палумбо, Франко Кавалли. И.А. Крячок также анонсировала доклады ведущих украинских специалистов в области диагностики и лечения лимфом.

Особенностью этой конференции стал ее фокус на мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с данной нозологической формой, что соответствует современным требованиям мировой научной и практической медицины. В работе мероприятия приняли участие специалисты в области эндоскопической медицины, дерматологии, патоморфологии, рентгенодиагностики и ядерной медицины. Традиционно уделено внимание сопроводительной терапии. Другим новшеством стало проведение секции по паллиативной и хосписной помощи (ПХП), реабилитации пациентов с лимфомами.

Главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии отдела клинической иммунологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины» доктор медицинских наук И.В. Абраменко в своем докладе «Стандарты диагностики хронического лимфолейкоза» осветила

подходы к лабораторной диагностике В-клеточного хронического лимфолейкоза. Характерной особенностью иммунофенотипа при этом заболевании является сочетание экспрессии В-клеточных маркеров и антигена CD5 (CD5⁺ CD19⁺ CD20^{low} CD23⁺). Экспрессия CD20 — важный маркер для определения последующей терапии.

Наиболее часто проводят дифференциальный диагноз с неходжкинскими лимфомами мантийной, маргинальной зоны и фолликулярной лимфомой в стадии лейкемизации, для чего обычно используют моноклональные антитела CD19, CD20, FCM7, CD5, CD23, CD200, CD43, CD10, Cyclin D1.

Перспективным является определение CD160 — гликозилфосфатидил-инозитол-связанного мембранного белка, который в норме экспрессируется NK-клетками и частью Т-клеток и не экспрессируется нормальными В-лимфоцитами. При хроническом лимфолейкозе данный маркер определяется у 98% больных (600 случаев), у 100% пациентов с В-клеточной лимфомой (ВКЛ), у 15% — с мантийноклеточной лимфомой, в 16% случаев — у пациентов с другими хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Этот маркер также может использоваться для оценки минимальной остаточной болезни.

Для формирования прогноза течения хронического лимфолейкоза важным является определение таких маркеров,

как CD38, ZAP-70, CD23, лактатдегидрогеназа, тимидинкиназа, бета-микроглобулин. У CD38-позитивных пациентов (при экспрессии более чем на 30% В-лимфоцитов) период до начала терапии короче (27 мес против 62 мес). Этот показатель служит для количественного отражения степени активации лейкомиических клеток. ZAP-70 (zeta-chain-associated protein kinase 70) при экспрессии более чем на 20% В-лимфоцитов присутствует в В-лимфоцитах, у которых В-клеточный рецептор образован немутированными генами вариабельной части тяжелых цепей иммуноглобулина (immunoglobulin heavy chain — IGHV). Прогностическое значение данного маркера практически совпадает со значением мутационного статуса IGHV-генов (93% конкордантности). В целом, наличие таких маркеров, как UM IGHV, CD38, ZAP70, является фактором неблагоприятного прогноза вследствие повышенной пролиферативной способности и приобретения новых генетических аномалий. Оптимально определение трех маркеров одновременно, что позволяет выделить прогностические группы: ZAP-70⁺, CD38⁺, IGHV UM — неблагоприятный прогноз; ZAP-70-CD38⁻, IGHV M — благоприятный прогноз; дискордантные случаи — промежуточный прогноз.

Основные цитогенетические аномалии при В-клеточном хроническом лимфолейкозе: транслокация 13q14, трисомия 12, del 11q23, p53, делеция 17p. Новые генетические маркеры — мутации *NOTCH1*,



И.А. Крячок

И.В. Абраменко

С.В. Клименко

SF3B1, *BIRC3*. Прогностическое значение мутаций *NOTCH1*: в отсутствие мутаций *NOTCH1* добавление ритуксимаба к схеме FC повышает частоту достижения полной и частичной ремиссии; при наличии мутаций *NOTCH1* добавление ритуксимаба не повышает эффективности терапии. Выделение прогностически неблагоприятных маркеров необходимо для формирования групп риска больных. В группе высокого риска определяются делеция 17p с или без мутации *TP53*, *UM IGHV*, делеция 11q22.3 (11q-), высокие уровни сывороточных маркеров. В докладе представлены рекомендации Американского общества онкологов (American Cancer Society) 2015 г. по терапевтической тактике у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолекозом в зависимости от состояния пациента, его возраста и наличия мутации *TP53*.

Профессор И.А. Крячок представила доклад, посвященный терапии пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ) «Новая стратегия лечения хронической лимфоцитарной лейкемии». Докладчик отметила, что в 2014 г. зарегистрировано 4 новых препарата для терапии больных с ХЛЛ: идедалисид (применяемый в комбинации с ритуксимабом при рецидиве ХЛЛ и при del 17p или *TP53* мутации), обинутузумаб (для ранее не леченых пациентов с ХЛЛ и при индолентном течении заболевания в комбинации с хлорамбуцилом), ибрутиниб (для терапии рецидива ХЛЛ и пациентов с del 17p или *TP53* мутацией) и офатумумаб (для ранее не леченых пациентов с индолентным течением ХЛЛ в комбинации с хлорамбуцилом или бендамустином). И.А. Крячок подчеркнула, что за последние несколько десятилетий стандарты терапии этого заболевания существенно изменились. Но и сейчас при лечении пациентов с удовлетворительным статусом хорошего результата можно достигнуть с помощью режима FCR. Такая терапия позволяет получить полный ответ у 95,1% больных, полную ремиссию — у 44,1%, общая 3-летняя выживаемость при этом составляет 76,6%. Согласно обновленным результатам исследования CLL10, применение бендамустина в комбинации с ритуксимабом не имеет преимуществ по сравнению с FCR по данным общего ответа (97,8 против 97,6%), частоты полных ремиссий, безрецидивной и общей выживаемости, но токсичность этого режима значительно ниже (нейтропения 81,7 против 9,7% соответственно). Поэтому лечение с использованием схемы полихимиотерапии (ПХТ) BR можно рекомендовать пациентам пожилого возраста и больным с плохим соматическим состоянием.

Группа препаратов, на которой детально остановилась в своем докладе И.А. Крячок, — это новые генерации анти-CD20-моноклональных антител.

GA101 (обинутузумаб) — первое гликоинжиниринговое гуманизированное моноклональное антитело II типа, которое специфически связывается с особым белком-антигеном CD20 на поверхности злокачественных В-лимфоцитов. В ходе доклинических исследований подтверждена способность препарата GA101 (обинутузумаб) инициировать запрограммированную гибель злокачественных В-клеток и усиливать антителозависимую клеточную цитотоксичность. В клиническом исследовании CLL11 оценивали эффективность и безопасность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-C1b) в сравнении с ритуксимабом в комбинации с хлорамбуцилом (R-C1b) или монотерапией хлорамбуцилом в 1-й линии терапии ХЛЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования, которая являлась основным оцениваемым показателем исследования, была статистически значимо выше в группах G-C1b (23,0 мес) и R-C1b (15,7 мес) по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (10,9 мес). Также при применении комбинации моноклональных антител с хлорамбуцилом отмечено увеличение общего ответа на лечение (75,5% для G-C1b и 65,9% для R-C1b по сравнению с 30% для монотерапии хлорамбуцилом) и частоты достижения полного ответа (22,2% для G-C1b и 8,3% для R-C1b; при монотерапии хлорамбуцилом полной ремиссии не достигнуто). При применении обинутузумаба и ритуксимаба чаще возникали нежелательные явления, в первую очередь нейтропения (34 и 25% соответственно по сравнению с 15% при монотерапии хлорамбуцилом), однако повышения частоты развития инфекционных осложнений в этих группах больных не отмечено. Инфузионные реакции чаще выявлены в группе обинутузумаба, но только при первой инфузии. Офатумумаб также показал хорошие результаты при терапии больных с впервые выявленной ХЛЛ. При его комбинации с хлорамбуцилом удается достичь общего ответа у 82% пациентов (исследование COMPLEMENT 1). При комбинации офатумумаба с циклофосфамидом 27% больных достигают полного ответа, а общий ответ зафиксирован у 84% пациентов. Показатели безрецидивной и общей выживаемости также были достоверно выше в группе пациентов, которые получали терапию в комбинации с офатумумабом.

Еще одна широко исследуемая сейчас опция применения моноклональных антител — это поддерживающая терапия в лечении ХЛЛ. В 2015 г. были опубликованы данные клинических исследований по поддерживающему лечению при ХЛЛ. Пациенты получали ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии после индукционного лечения FCR. Тяжелых осложнений было больше у пациентов, которые применяли ритук-

симаб, по сравнению с группой наблюдения. Однако время до развития рецидива и безрецидивная выживаемость были значительно выше в группе ритуксимаба. Но необходимо проводить дальнейшие исследования, поскольку, возможно, не всем пациентам эта опция требуется для терапии. А вот поддерживающая терапия при первом рецидиве, вероятно, оправдана для всех больных. В исследовании PROLONG пациенты получали поддерживающую терапию офатумумабом после 2–3-й линии терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была выше в группе поддерживающей терапии (28,6 мес против 15,2 мес в группе наблюдения), при этом профиль токсичности был незначительно выше (нежелательные явления составили 87% против 75% в группе наблюдения).

Офатумумаб в комбинации с леналидомидом при лечении пациентов с рецидивом или рефрактерным ХЛЛ позволяет достичь уровня общего ответа около 70%.

Следующая группа препаратов, которую детально рассмотрела И.А. Крячок, — это ингибиторы сигнальных путей. Ибрутиниб (ингибитор брутонтинрозинкиназы) показал высокий уровень общего ответа (82%), стойкие ремиссии (2-летняя безрецидивная выживаемость составила 75%) при лечении больных с впервые выявленным ХЛЛ и рецидивом, включая пациентов высокой группы риска (делеция 17p). Монотерапия ибрутинибом превосходит все имеющиеся варианты лечения больных с del 17. Комбинация ибрутинниба с ритуксимабом у такой категории пациентов позволяет достичь уровня общего ответа 83%, уровень токсичности III–IV степени при этом составил 32%. Исследование показало преимущество ибрутинниба над офатумумабом (общая выживаемость за 12 мес составила 90% в группе ибрутинниба и 81% — в группе офатумумаба). При достаточно хорошем уровне общего ответа, если пациент прекращал введение офатумумаба в монорежиме, практически сразу развивался рецидив. Ибрутиниб демонстрирует более стойкий результат (78% снижение риска прогрессирования заболевания при приеме ибрутинниба).

Идедалисид (ингибитор фосфатидилнозитол-3-киназы) в монотерапии демонстрирует общую эффективность у 30% больных с рефрактерными и рецидивными формами ХЛЛ. Комбинация его с офатумумабом (анти-CD20) значительно повышает частоту общего ответа (до 90%). Комбинация идедалисида, бендамустина и ритуксимаба показала высокий уровень общего ответа (около 90%, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 67,1%, общая — 84%).

Следующая группа препаратов — это средства, влияющие на микроокружение. Препарат леналидомид прочно укрепил свои позиции в стандартах терапии



при других злокачественных заболеваниях, но он демонстрирует высокую эффективность и при терапии больных ХЛЛ. У пациентов, которые получали терапию в редуцированных дозах (режим FCR light) и леналидомид, проводили оценку минимальной остаточной болезни в периферической крови и костном мозгу. При негативном статусе по этому критерию пациенты получали только поддерживающую терапию леналидомидом, при позитивном — еще 2 курса химиотерапии (ХТ) и поддерживающую терапию. Частота полных ремиссий составила 47% после 4-го курса терапии, 63% — после 6-го курса. Комбинация леналидомид с ритуксимабом показала высокую эффективность также у пациентов пожилого возраста в качестве терапии 1-й линии. Частота общего ответа составила 66%, время до прогрессирования — 17,4 мес.

И.А. Крячок отметила, что в последнее время перечень лекарственных средств неуклонно увеличивается, в основном за счет разработки новых иммунобиологических и таргетных препаратов. Сегодня прогресс в развитии терапии вселяет надежду, что в скором будущем пациенты без тяжелых сопутствующих заболеваний могут быть излечены. Также докладчик сделала акцент на современных стандартах терапии больных ХЛЛ. В настоящее время выбор тактики лечения основан на определении подгруппы больных (пациенты молодого возраста с удовлетворительным соматическим статусом, пациенты пожилого возраста и пациенты с неудовлетворительным соматическим статусом, пациенты из группы высокого риска).

Если у пациента ранняя стадия заболевания (стадии I и II по Binet без симптомов болезни или Rai 0, I и II без симптомов болезни), применяют тактику «наблюдай и жди» при отсутствии показаний к началу терапии. Ключевыми параметрами для выбора способа лечения являются: возраст, состояние пациента, коморбидность (которую следует оценивать по шкале Cumulative Illness Rating Scale — CIRS), общее состояние, генетические факторы риска [$\text{del}(17p)$, $TP53$, $\text{del}(11q)$], комплексный кариотип.

1-й линией терапии для больных с хорошим соматическим статусом

при отсутствии делеции 17p и мутации $TP53$ являются курсы ПХТ по схеме FCR и BR, для пациентов пожилого возраста или с плохим соматическим состоянием (unfit) — хлорамбуцил + анти-CD20-антитела (ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб). В качестве 1-й линии терапии для пациентов с делецией/мутацией 17p/ $TP53$ применяют ибрутиниб, иделалисиб в комбинации с ритуксимабом и кортикостероидами. У больных из группы высокого риска с хорошим соматическим статусом возможно проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Профессор Андреас Феррери (Andreas Ferreri), руководитель отделения онкогематологии Научного института Сан-Рафаэля (San Raffaele Scientific Institute), Милан, Италия, в своем докладе «Вторичные лимфомы центральной нервной системы» осветил проблемы вторичного поражения центральной нервной системы (ЦНС) при рецидиве лимфом. Это редкие и, к сожалению, в большинстве случаев фатальные состояния. Чаще всего наблюдают рецидив в ЦНС с последующей системной прогрессией (30–50% случаев). Изолированный ЦНС-рецидив составляет только 1–5% всех рецидивов.

В эру ритуксимаба рецидивы в ЦНС развиваются реже. Немецкие исследователи зафиксировали рецидивы с вовлечением ЦНС только у 2,6% пациентов с агрессивными ВКЛ, получавших терапию с применением ритуксимаба в различных исследованиях.

Профилактика рецидивов лимфом в ЦНС сопряжена с токсичностью, поэтому проводить ее необходимо пациентам, которые имеют высокий риск такого поражения. Профилактика показана при экстракраниальном поражении (яичко, грудная железа, яичник, придаточные пазухи носа, кожа, мягкие ткани, костный мозг), неходжкинских лимфомах с высоким международным прогностическим индексом и сверхвысокоагрессивных лимфомах.

Профессор А. Феррери привел данные различных клинических исследований, подтверждающих, что адекватной профилактикой является применение препаратов, имеющих высокую биодоступность в ЦНС: метотрексата в высо-

ких дозах с возможным присоединением цитарабина в высоких дозах. Сведения про роль интратекального введения химиопрепаратов и ритуксимаба противоречивы. Проточная цитометрия является наиболее чувствительным методом для определения патологических клеток в ликворе. Химиотерапия в стандартных дозах и лучевая терапия (ЛТ) играют только паллиативную роль.

В выступлении докладчик представил результаты ряда клинических исследований, демонстрирующих эффективность проведения высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутоаллотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) после терапии с применением метотрексата в высоких дозах и цитарабина в случаях рецидива неходжкинских лимфом с вовлечением ЦНС.

Особенностям диагностики и лечения первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (ПМВКЛ) был посвящен доклад научного сотрудника отдела химиотерапии гемобластозов НИР Е.С. Филоенко. Это подтип неходжкинских лимфом впервые описан еще в 80-е годы XX века, однако в то время считалось, что это заболевание имеет неблагоприятное течение. Современное представление о ПМВКЛ сформировано в результате многочисленных исследований, которые продемонстрировали, что эта лимфома является самостоятельным подтипом неходжкинских лимфом с уникальными клиническими, морфологическими и генетическими особенностями. Наиболее часто она возникает у женщин молодого возраста, преобладают ранние стадии заболевания с наличием большой опухолевой массы в средостении.

Морфологически в материале биопсии выявляют обиле соединительной ткани. Новообразование состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании определяется положительная реакция с В-клеточными маркерами (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD30, CD23, bcl6, MUM1, факторами транскрипции (PAX5, BOB.1, Oct-2, PU.1). Однако при изучении профиля экспрессии генов выявлено, что ПМВКЛ имеет схожий профиль с лимфомой Ходжкина (ЛХ); вариант нодулярного склероза и существенно отличается от диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ; Rosenwald A., 2003; Savage K.J., 2003, 2006). При сравнении показателей выживаемости пациентов с ПМВКЛ и различными подтипами ДВККЛ установлено, что 5-летняя общая выживаемость составила 64% у пациентов с ПМВКЛ, а также 59 и 30% — у больных ДВККЛ герминативного и негерминативного происхождения соответственно (Rosenwald A., 2003).

План обследования пациентов с ПМВКЛ существенно не отличается

от такового при других лимфомах. Согласно данным исследования, опубликованном К. J. Savage в 2006 г., роль прогностических факторов, в том числе международного прогностического индекса, окончательно не определена.

У пациентов с ПМВКЛ может быть использовано значительное количество терапевтических опций. Однако итоговый ответ об оптимальном режиме ХТ и необходимости применения ЛТ, возможности стратификации лечения на основании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) еще не получен.

При проведении сравнения эффективности курса СНОР и режимов третьего поколения МАСОР-В, VASOP-В выявлена достоверная разница в результатах терапии (5-летняя общая выживаемость составила 70% в группе пациентов, получавших СНОР, и около 90% — в группе пациентов, получивших лечение с использованием режимов третьего поколения; Savage K.J., 2006). Исследования, в которых проводили сравнение эффективности курса СНОР с ритуксимабом или без него, не показали убедительных преимуществ применения режима R-СНОР у пациентов с ПМВКЛ (Rieger M., 2011; Soumerai J., 2013). Наиболее значимые результаты в терапии пациентов с ПМВКЛ показал режим ХТ R-DA-EPOCH. В исследовании американских авторов 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила около 98–100% (Dunleavy K., 2013). При этом также продемонстрирован приемлемый профиль токсичности этого курса ХТ, в том числе чрезвычайно низкий уровень кардиотоксичности. Применение этого курса в исследуемой группе позволило отказаться от проведения ЛТ, что послужило еще одним веским аргументом в его пользу. Лечение рецидивов ПМВКЛ — аналогично таковому при любом другом типе агрессивных неходжкинских лимфом.

Проведение современных исследований у пациентов с ПМВКЛ невозможно без изучения роли ПЭТ. Этот метод обследования рекомендован к применению перед началом терапии и после ее окончания и имеет высокое негативное прогностическое значение (около 100%) и незначительное позитивное прогностическое значение (около 17%), что показано в исследовании К. Dunleavy (2013 г.).

На конференции отдельная секция была посвящена диагностике и лечению Т-клеточных лимфом. Т-клеточные лимфомы — это редкая и гетерогенная группа лимфопрлиферативных заболеваний, которые составляют 10–15% всех неходжкинских лимфом и отличаются течением, прогнозом, принципами терапии.

С докладом «Периферическая Т-клеточная лимфома: есть ли свет в конце



туннеля?» выступил Андреа Галламини (Andrea Gallamini), профессор отделения исследований, инноваций и статистики в гематологии Онкологического центра Антуана Лакасана (Antoine Lacassagne Cancer Center), Ницца, Франция. В своей лекции он отметил, что в такой группе лимфом чаще всего встречаются периферическая Т-клеточная лимфома неутонченная, ангиоиммунобластная лимфома. Варианты Т-клеточных периферических лимфом ассоциируются с различными показателями выживаемости. Наилучшую общую выживаемость отмечают у пациентов с анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомой, а наихудшую — у больных Т-клеточной лимфомой взрослых. Также общая выживаемость зависит от прогностической группы.

Профессор А. Галламини также остановился на роли ПЭТ при неходжкинских Т-клеточных лимфомах и отдельных подтипах Т-клеточных периферических лимфом. Ангиоиммунобластная лимфома чаще возникает у мужчин и лиц пожилого возраста. В патологический процесс изначально вовлекаются лимфатические узлы, заболевание характеризуется поликлональной гипер-γ-глобулинемией, гемолитической анемией с положительным тестом Кумбса; иммунофенотип CD10⁺, CXCL-13⁺, PD-1⁺, EBER-ISH⁺. Факторы, которые влияют на прогноз и общую выживаемость при ангиоиммунобластной лимфоме: возраст >60 лет, лейкоциты >10 000/мкл, повышение уровня IgA (>400 мг/дл), гемоглобин <130 г/л для мужчин и <110 г/л для женщин, тромбоциты <150 000/мкл, количество экстранодальных очагов поражения >1. Анапластическая крупноклеточная лимфома делится на 2 подтипа: ALK-позитивный и ALK-негативный, которые имеют ИГХ, клинические отличия, а также существенную разницу в безрецидивной и общей выживаемости. Докладчик показал зависимость общей выживаемости от возраста и уровня β₂-микроглобулина. Возраст пациента >40 лет и уровень β₂-микроглобулина >3 мг/л являются факторами неблагоприятного прогноза при анапластической крупноклеточной лимфоме.

Вторую часть выступления профессор посвятил лечению неходжкин-

ской периферической Т-клеточной лимфомы. В немецком исследовании показано, что добавление этопозиды к стандартным курсам ПХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных. Пациентам, которые достигли частичного ответа на терапию, необходимо проводить ВДХТ с АТГСК периферической крови, что улучшает результаты первичного лечения. Также в нескольких рандомизированных исследованиях доказана роль нового препарата брентуксимаб ведотина (БВ) в лечении Т-клеточных лимфом. По данным некоторых исследований, общий ответ при лечении брентуксимабом в 1-й линии достигает 100%.

А. Галламини подытожил, что периферические Т-клеточные лимфомы являются гетерогенной группой заболеваний с очень плохим прогнозом. Существующие прогностические модели дают возможность определить неблагоприятный исход лечения. Для лечения пациентов с впервые выявленным заболеванием используют схему СНО(Е)Р, а затем у пациентов с частичной ремиссией — ВДХТ с АТГСК. БВ показал свою эффективность при лечении больных первичными и рецидивными CD30⁺ Т-клеточными лимфомами.

Старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов НИР, кандидат медицинских наук Е.М. Алексик выступила с докладом «Диагностика и лечение Т-клеточных лимфом с поражением кожи». Т-клеточные лимфомы кожи составляют 75–80% всех кожных лимфом и делятся на индолентные и агрессивные. Докладчик кратко остановилась на отдельных подтипах Т-клеточных лимфом кожи.

Грибовидный микоз — самый распространенный подтип кожной Т-клеточной лимфомы — составляет 1% всех неходжкинских лимфом и 50% первичных лимфом кожи. Заболеваемость в мире достигает 0,6–0,7 случая на 100 000 населения. Е.М. Алексик представила основные методы диагностики, принципы стадирования и клинические проявления грибовидного микоза. Для лечения больных с этой патологией применяют топические кортикостеронды, PUVA-терапию, интерферон, ЛТ, во-

риностат и метотрексат. Общая 5-летняя выживаемость составляет 88%.

Синдром Сезари диагностируют в 5% случаев всех первичных лимфом кожи, средний возраст пациентов — 60–65 лет. Клинически выделяют генерализованную эритродермию, лимфаденопатию, ладонно-подошвенный кератоз, ониходистрофию, алопецию. Синдром Сезари характеризуется агрессивным течением, 5-летняя выживаемость составляет 24%. Первичные кожные CD30⁺ лимфопролиферативные заболевания составляют 25% всех первичных лимфом кожи и являются вторыми по частоте возникновения (после грибовидного микоза). Заболеваемость в мире достигает 0,1–0,2 случая на 100 000 населения. Клинические проявления очень разнообразны и зависят от подтипа первичных кожных CD30⁺ лимфопролиферативных заболеваний. Учитывая хороший прогноз при лимфоматозном папулезе и высокую частоту рецидивов практически после любого вида терапии, большинству пациентов предлагают тактику «наблюдай и жди», также возможно применение кортикостероидов. При распространенных или некротических поражениях применяют PUVA-терапию, метотрексат в низких дозах. При прогрессировании процесса применяют интерфероны, брентуксимаб или пралатрексат. При первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфоме применяют курсы ПХТ по схеме СНОР, интерфероны, ромидепсин, вориностат, пралатрексат.

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома — редкое заболевание, которое составляет 1% всех Т-клеточных лимфом кожи. Для этого варианта лимфомы характерно индолентное течение, общая 5-летняя выживаемость достигает 82%. Для лечения применяют преднизолон в виде монотерапии или в комбинации с циклофосфамидом, курсы ПХТ по схеме СНОР, ВДХТ. Экстранодальная НК-/Т-клеточная лимфома, назальный тип, встречается редко, быстро прогрессирует, нет специфической терапии, для лечения применяют ПХТ для высокоагрессивных лимфом и трансплантацию костного мозга. Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная возникает редко. По клиническим характеристикам это одиночные, локализованные или генерализованные узелки, пятна. Для лечения применяют ПХТ. Прогноз неблагоприятный, 5-летняя выживаемость <20%. Кожная γ/δ -Т-клеточная лимфома встречается редко, прогноз плохой с медианой выживаемости 18 мес. В качестве терапии применяют ПХТ, аллогенную трансплантацию костного мозга.

CD8⁺ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома

развивается редко. Характерно быстрое прогрессирование и вовлечение ЦНС, яичек, тканей ротовой полости, печени, легких. Для этого типа лимфомы нет стандартов терапии, отмечают частичный ответ при ПХТ, применяют новые схемы терапии в рамках клинических исследований, аллогенную трансплантацию. CD4⁺ мелко- или средноклеточная плеоморфная Т-клеточная лимфома встречается редко, клинически проявляется единичными узелками, для нее не характерны системные проявления. При единичных поражениях отмечается хороший прогноз. Применяют хирургическое вмешательство, радиотерапию. При диссеминированных поражениях кожи имеет неблагоприятный прогноз. Проводят лечение по протоколам терапии грибовидного микоза IIВ–IV стадии.

В заключение Е.М. Алексик отметил, что Т-клеточные лимфомы кожи являются гетерогенной группой лимфопролиферативных заболеваний, характеризуются клональной пролиферацией Т-лимфоцитов и составляют 75–80% всех кожных лимфом. Лечение зависит от стадии патологического процесса. Возможности терапии этой группы лимфом в Украине ограничены, так как не зарегистрированы такие препараты, как изотретиноин, этретинат, псорален, прорвудин, леналидомид, пентостатин.

Профессор кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Л.Д. Калужная выступила с докладом «Взгляд дерматолога на диагностику и лечение лимфом кожи». Она представила существующие классификации и патогенез лимфом кожи. К общим клиническим признакам лимфом кожи относятся: эритематозно-сквамозные проявления, узелки, узловатости и эритродермии, склонность к кольцевидным и фигурным очертаниям, склонность к слиянию, отсутствие излюбленной локализации, как правило, очаги без субъективных ощущений, редко отмечается поражение внутренних органов, диагноз у большинства больных устанавливают поздно. Комплекс лечебных мероприятий при лимфоме кожи включает в себя первично-сдерживающую, курсовую и поддерживающую терапию. Докладчик описала подходы к диагностике и терапии лимфом кожи с точки зрения дерматолога. Обсуждены интересные клинические случаи, сопровождавшиеся многочисленными иллюстрациями.

Секцию по множественной миеломе (ММ) открыл доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук В.Л. Матлан докладом «Современные аспекты диагностики и стандарты обследования при множе-

ственной миеломе». В начале докладчик привел статистические данные и поделился эпидемиологическими прогнозами. Так, в 2015 г. в США ожидалось 26 850 новых случаев диагностики ММ (в 1996 г. зарегистрировано 14 400 случаев). В Украине в 2012 г. заболеваемость ММ составила 2,1 случая на 100 000 населения. Благодаря прогрессу в терапии ММ 10-летняя выживаемость с момента установления диагноза улучшилась с 25% в 1973–1979 гг. до 60% в период 2000–2009 гг.

Далее в лекции были рассмотрены виды ММ, а также механизмы патогенеза и клинические проявления (CRAB-симптомы). Проведен обзор обновленных критериев Международной группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group) относительно диагностики ММ. Проанализировано, какие изменения внесены в редакцию 2014 г. по сравнению с предыдущими рекомендациями 2003 г. В обновленных критериях рассматривается диагностический алгоритм для установления диагноза моноклональной гаммапатии неустановленного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance — MGUS), тлеющей «smoldering» миеломы и ММ по данным М-градиента, выявления количества клональных плазмочитов в костном мозгу, наличия клинических проявлений ММ, соотношения свободных легких цепей (FLC; κ/λ легких цепей) и наличия очагов поражения при магнитно-резонансной томографии ≥ 5 мм.

В.Л. Матлан рассказал о дифференциальной диагностике ММ с другими заболеваниями, продуцирующими парапротеин. Выделено 3 варианта продукции парапротеина: прогрессирующая (плазмоклеточная лейкопения, макроглобулинемия Вальденстрема, ХЛЛ, амилоидоз, болезнь тяжелых цепей); стабильная (MGUS, тлеющая «smoldering» миелома, заболевания неопухоловой природы) и транзиторная (вирусные инфекции). Большое внимание докладчик уделил факторам риска при ММ. Как наиболее значимые выделил цитогенетические аномалии, а именно 13q del; 17p del; t(4,14); t(14,16); ampl Iq21; гиподиплоидию. Значимыми факторами риска остаются плохой соматический статус пациента, стадия по International Staging System (ISS) и Durie — Salmon, наличие экстрамедуллярных плазмочитом, наличие CRAB-симптомов, соотношение FLC, высокий уровень лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка.

В обсуждении алгоритма первичного обследования пациента приведены обновленные данные рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.4.2015. Выделено 4 варианта ответа на терапию: полный ответ (complete response), убедительный пол-

ный ответ (stringent complete response), иммунофенотипически подтвержденный полный ответ (immunophenotypic complete response), молекулярно подтвержденный полный ответ (molecularly confirmed complete response).

В продолжение сессии, посвященной ММ, слово взял профессор Автовио Палумбо (Antonio Palumbo), руководитель отделения миеломы Университета онкологии (Oncology University), Турин, Италия. Свой доклад «Терапия первой линии множественной миеломы» А. Палумбо начал с демонстрации графиков общей 5-летней выживаемости, которая составила 24% при применении терапии по схемам МР по сравнению с комбинированной ХТ, по данным Myeloma Trialists' Collaborative Group, и задал вопрос: «Откуда мы пришли? И где мы сейчас?». Ответом стали данные исследования S.Z. Usmani и соавторов, в котором новые препараты и комбинации схем позволили достичь 5-летней общей выживаемости на уровне 73%.

После такого философского вступления докладчик рассмотрел современные взгляды на вопрос раннего начала терапии и проведения АТГСК. По данным Cavallo и соавторов (ЕНА, 2014), проанализировано 529 пациентов с ММ. Медиана ВБП при проведении аутотрансплантации стволовых клеток периферической крови в ранний период составила 51 мес против 32 мес при выполнении трансплантации позже, а 4-летняя общая выживаемость достигла 85 и 76% соответственно. В терапии пациентов молодого возраста в качестве стандарта выделена трехкомпонентная схема. Предложены такие индукционные режимы, как VCD, VAD, VTD, RVD. Большое внимание профессор уделил поддерживающей терапии пациентов молодого возраста. В четырех исследованиях (MRC Myeloma IX, RVMM 209, IFM 05-02, CALGB 100104) доказано существенное преимущество поддерживающей терапии леналидомидом или талидомидом в сравнении с плацебо.

Следующей частью лекции стало обсуждение стандартов терапии пациентов пожилого возраста. На сегодня, по результатам исследований, представленным на ASH 2008 (San Miguel J.F. et al.), стандартом у этой группы больных является терапия по схеме VMP. Такая схема снижает риск прогрессирования на 52% и на 32% — риск, связанные со смертью. Данные 3-летней общей выживаемости при сравнении VMP и МР составили 72 и 59% соответственно. Касательно поддерживающей терапии пациентов пожилого возраста предпочтение отдается введению бортезомиба 1 раз в неделю. По данным S. Bringhen и соавторов, сенсорную периферическую нейропатию любой степени при введении бортезомиба 2 раза в неделю отмечали в 2 раза

чаще, чем при введении 1 раз в неделю (44 и 22% соответственно), а нейропатию III–IV степени — в 14 и 2% случаев соответственно.

При обсуждении ранних рецидивов профессор А. Палумбо привел результаты применения бортезомиба в дозе 1,3 мг/м² внутривенно в 1; 4; 8-й и 11-й день каждые 3 нед (всего 8 циклов). Показано, что бортезомиб в сравнении с дексаметазоном удлиняет время до прогрессирования на 78% (Richardson et al.). Исследование MM09–MM10 показало преимущество комбинации Len/Dex против Dex при рецидиве ММ. Говоря о применении новых препаратов в терапии рецидивов, докладчик привел результаты двух исследований. В исследовании ASPIRE сравнивали схемы Carf-Len-Dex против Len-Dex (ВБП составила 26,3 и 17,6 мес соответственно). Обнадуживающие результаты показало исследование ELOQUENT-2: применение элутузумаба при рефрактерной ММ увеличивало длительность ВБП (19,4 и 14,9 мес соответственно при Elo-Len-Dex против Len-Dex).

Научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов НИР Е.В. Кушевой завершила секцию, посвященную ММ, докладом «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой». Он привел эпидемиологические данные заболеваемости ММ и количество проводимых в Европе трансплантаций при этой патологии, по данным Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT). ММ на сегодня остается неизлечимым заболеванием, хотя современные терапевтические подходы позволяют достичь длительного периода жизни без проявления болезни. ВДХТ с последующей АТГСК ныне является стандартной опцией в лечении ММ и показана всем пациентам с впервые диагностированным заболеванием при отсутствии противопоказаний к такому методу лечения. Преимущество в бессобытийной и общей выживаемости были показаны в исследовании IFM 90 (Aittal M. et al., 1996): частота достижения полного ответа составила 22% при ВДХТ против 5% при стандартной ПХТ (бессобытийная выживаемость — 28 и 18 мес, общая выживаемость — 57 и 42 мес соответственно).

Преимущества ВДХТ подтверждены в ряде последующих исследований, например MRC 7 (Child J.A. et al., 2003): частота достижения полного ответа составила 44% при ВДХТ против 9% при стандартной ПХТ (бессобытийная выживаемость — 31 и 20 мес, общая выживаемость — 55 и 42 мес соответственно).

Е.В. Кушевой подчеркнул, что оценку возможности проведения ВДХТ необходимо выполнять еще до на-

чала терапии. Если этот вид терапии планируется, индукционное лечение следует проводить с учетом возможности дальнейшей колллекции: оно должно быть максимально эффективным с возможностью быстрого достижения полного или частичного ответа и не обладать миелосупрессивным эффектом. В настоящее время оптимальными являются трехкомпонентные схемы индукционной терапии с использованием одного или двух «новых» препаратов, что позволяет достичь ответа у 80–90% пациентов с уровнем полного ответа 10–30%. Показана эффективность курса PAD в сравнении с курсом индукции по схеме VAD, причем ответ на терапию улучшается на каждом этапе лечения (индукция → ВДХТ → поддерживающая терапия) и сохраняется статистически значимая разница эффективности. При оценке ответа раздельно по группам риска показано статистически значимое ($p=0,028$) улучшение общей выживаемости в группе PAD при del(17p13) и отсутствие влияния на общую выживаемость при t(4;14) ($p=0,37$). По рекомендациям Британского комитета по стандартам в гематологии (British Committee for Standards in Haematology), индукционная терапия должна составлять 4–6 курсов трехкомпонентной ПХТ с оценкой ответа после второго курса. Достижение полного ответа оптимально для проведения последующей ВДХТ, однако продолжение индукционной терапии не приводит к улучшению результатов. Цель индукции — получить как минимум частичный ответ.

Коллекцию проводят между 4-м и 6-м курсом терапии, для мобилизации ГСК периферической крови используют циклофосфамид + гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор. Идеальная мобилизация ГСК должна быть выполнена на 6–8-й неделе после завершения индукции. Оптимальным режимом кондиционирования является мелфалан 200 мг/м². Ранняя летальность, связанная с токсичностью ВДХТ в таком режиме, — менее 3%, 10-летняя бессобытийная выживаемость составляет 10–35%, общая выживаемость — 20–50%.

В первый день работы конференции также состоялось заседание Ассоциации онкогематологов Украины.

Второй день конференции открыла докладом «Новая стратегия терапии больных с лимфомой Ходжкина» профессор И.А. Крячок. Благодаря современной тактике терапии удается достичь излечения в 90% случаев почти во всех стадиях заболевания. Поэтому на первый план сейчас выходят вопросы, связанные с поздней токсичностью лечения. При наблюдении группы пациентов с ЛХ более 30 лет оказалось, что только у 41% больных причиной смерти была ЛХ, а у 22% — вторичные опухоли

и лейкозы, у 16% — кардиоваскулярные осложнения, у 5% — пульмональные осложнения. Поэтому принципами оптимизации терапии при ранних стадиях ЛХ без факторов риска является снижение токсичности с сохранением эффективности, при ранних стадиях с факторами риска — умеренная интенсификация терапии, при поздних стадиях — рискадаптированная терапия и стратификация терапии в зависимости от ответа на лечение. В своем докладе И.А. Крячок остановилась на вопросах правильного стадирования, количества курсов и выбора схемы терапии, уменьшения объема ЛТ, сделала акцент на том, что при получении негативных результатов ПЭТ/компьютерной томографии до начала терапии биопсия костного мозга может не проводиться, а при получении ПЭТ-положительных результатов биопсия необходима. 2 курса ПХТ по схеме АВВД + ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 20 Гр — стандарт терапии для пациентов с ранними стадиями заболевания без факторов риска. Эти данные внесены в рекомендации NCCN и European Society for Medical Oncology (ESMO) после получения результатов исследования HD10, в котором 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость не отличалась в группах, которые получали 2 или 4 курса АВВД, а токсичность была выше в группе 4 АВВД + 30 Гр. В исследованиях RAPID и EORTC/GELA/III изучали возможность отказываться от ЛТ у этой категории пациентов, но полученные результаты свидетельствуют, что отказ от ЛТ не имеет преимуществ.

Программа терапии пациентов группы промежуточного риска состоит из 4 курсов ПХТ в режиме АВВД с последующим проведением ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр. Другой подход включает в себя 2 курса ПХТ по схеме ВЕАСОРР-esc (эскалированный) и затем еще 2 курса ПХТ в режиме АВВД + ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр. В исследовании GHSG-HD14 пациенты получали 4 курса ПХТ по схеме АВВД или 2 ВЕАСОРР-esc + 2 АВВД. Частота рецидивов была значительно ниже в группе больных, которые применяли умеренную интенсификацию терапии (ВЕАСОРР-esc + АВВД). Проводится

большое количество исследований с использованием промежуточного ПЭТ-исследования для дальнейшей индивидуализации лечения.

Пациентам с поздними стадиями ЛХ (III, IV), а также ПВ с наличием большой опухолевой массы в средостении или экстранодальным поражением можно рекомендовать проведение 6–8 курсов ВЕАСОРР-esc с/без ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр или 6 курсов АВВД с/без ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр.

Также И.А. Крячок подчеркнула, что согласно новым рекомендациям ESMO 2015, компьютерная томография исключена из обязательных методов исследования в период наблюдения. Рекомендовано проведение исследования через 3 и 12 мес после окончания терапии.

Доклад «Лечение рецидивирующих и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина», посвященный стандартам и новым возможностям при лечении пациентов с рецидивными и рефрактерными формами, представлен старшим научным сотрудником отдела химиотерапии гемобластозов НИР И.Б. Титоренко. Хотя до 80% пациентов в возрасте младше 60 лет имеют шанс выздороветь, 5–10% больных ЛХ рефрактерны к терапии 1-й линии, а 10–30% имеют рецидив (в 90% — на протяжении 2 лет). Терапией выбора у пациентов с рецидивом ЛХ уже много лет является ВДХТ АТГСК. Около 50% пациентов, подвергшихся данному виду терапии, имеют продолжительность жизни более 5–7 лет. Поэтому наилучшая тактика — это избежание рецидивов, и для снижения частоты рецидивов ЛХ необходимо проводить адекватную терапию 1-й линии, своевременную оценку эффективности терапии и при необходимости — смену терапии и, возможно, применение таргетных препаратов. Несмотря на успехи в лечении ЛХ с рефрактерным течением, прогноз у этих пациентов остается неблагоприятным.

Докладчик акцентировала внимание на основных вопросах, возникающих при лечении пациента с рецидивом/рефрактерным течением ЛХ: сроках проведения ВДХТ, прогностической модели, выборе режима противорецидивной

ХТ, прогностического значения ПЭТ, взглядах на проведение консолидации/поддерживающей терапии. Продемонстрировано преимущество проведения ВДХТ + АТГСК при первом рецидиве, а при использовании этого метода лечения при втором или третьем рецидиве общая эффективность и посттрансплантационная выживаемость снижаются более чем в 2 раза. Необходимо помнить, что использование стандартной ХТ у больных, не ответивших на начальную терапию, позволяет достигнуть длительной безрецидивной выживаемости только в 10–15% случаев. К факторам, влияющим на развитие повторного рецидива ЛХ, относятся прогрессия заболевания при индукционной терапии, время до наступления прогрессии, ответ на сальваж-терапию, стадия в рецидиве, наличие анемии, экстранодальные поражения, В-симптомы. Очень важно сформировать прогностическую модель, выделить группу пациентов, которым, возможно, необходимо проведение более интенсивной терапии и тандемной АТГСК. В докладе рассматривались вопросы идеальной схемы 2-й линии, которая должна показывать максимальный циторецидивный эффект и достижение полного/частичного ответа, обладать минимальной органной и гематологической токсичностью. В стандарты терапии внесено несколько режимов ПХТ 2-й линии, которые обладают практически одинаковой эффективностью, составляющей 89% (DHAP), 75% (MINE), 85% (ICE), 81% (IVEG). Представлены данные исследования HDR 2, в результате которого стандартом для лечения рецидивов ЛХ стала опция 2DHAP-14 + ВЕАМ с АТГСК. 3-Летняя безрецидивная выживаемость составила 73% против 58% (группа DHAP-21), 3-летняя общая выживаемость — 87% против 76%. Немецкими исследователями продемонстрирована 3-летняя безрецидивная выживаемость после АТГСК в зависимости от ответа на терапию: полный ответ — 80%, частичный ответ — 70%, стабилизация процесса — 60%. ПЭТ-статус перед трансплантацией — независимый прогностический фактор. Однако в настоящее время ПЭТ-характеристики не являются критериями, влияющими на принятие решения о проведении пациенту ВДХТ + АТГСК.

Увеличивается доказательная база роли тандемной трансплантации в преодолении рефрактерности заболевания. Представлены результаты недавних исследований и определены факторы риска, касающиеся пациентов с рецидивами после ауто трансплантации. У пациентов высокого риска (с наличием более 3 факторов риска) тандемная трансплантация лучше, чем одинарная (бессобытийная выживаемость — 46%, общая 5-летняя — 57%); у пациентов,



Е. В. Кузнецов

И. Б. Титоренко

Л. Д. Киселевская

не достигших частичного ответа на салваж-терапию, 5-летняя выживаемость составила 45%.

Что касается больных с рецидивом после ВДХТ + АТГСК, то для этой категории пациентов стандартов не существует. Выживаемость зависит от времени до рецидива: если рецидив развился через 12 мес, выживаемость составляет 4,6 года, а если через 4–6 мес — 18 мес. Пациентам, у которых рецидив возник после ВДХТ, можно планировать различные подходы: паллиативную терапию, аллогенную трансплантацию ГСК или применять новые препараты. Новая высокоэффективная опция для лечения таких больных — это применение конъюгированных моноклональных антител, таких как БВ.

Исследование БВ у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ после АТГСК показало высокую эффективность: уровень общего ответа составил 75%, при этом 34% участников достигли полного ответа. У 94% пациентов с рецидивом ЛХ после АТГСК отмечено уменьшение опухолевой массы. При этом БВ продемонстрировал хороший профиль токсичности (нейтропения III–IV степени зафиксирована у 20% пациентов, периферическая сенсорная нейропатия III степени — у 8%, анемия — у 6%, тромбоцитопения — у 8%). Медиана достижения ответа составила 5,7 мес, а длительность ответа — 6,7 мес. При оценке длительности в зависимости от статуса болезни выявлено, что при достижении полного ответа данный показатель был значительно выше и составил 40,5 мес. Поэтому в настоящее время БВ оценивается как «мост» к аллогенной трансплантации. 2-Летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов, которые получили аллогенную трансплантацию, составила 92,3%, общая выживаемость — 100%. В исследовании AETHERA БВ вводят применяли в качестве поддерживающей терапии после АТГСК у пациентов с рецидивами ЛХ. Медиана безрецидивной выживаемости была в 2 раза выше в группе больных, которые получали поддерживающую терапию, в сравнении с группой контроля (43 мес против 24 мес). Представлены данные нескольких исследований, в которых БВ комбинировали с различными химиотерапевтическими препаратами при лечении больных с рецидивом или рефрактерной формой ЛХ. БВ в комбинации с бендамустином демонстрирует частоту общего ответа 94%, полной ремиссии при этом достигли 82% пациентов.

О роли ПЭТ рассказал кандидат медицинских наук Я.В. Кметюк, руководитель Всеукраинского центра радиохирургии Клинической больницы «Феофанія». Сегодня ПЭТ играет важную роль в лечении пациентов с лимфомами

и вошла в рутинную практику. Согласно современным стандартам, ПЭТ применяется при стадировании, рестадировании и выборе терапевтического плана при ряде лимфом. Ярким примером может служить стратификация пациентов на группы при ЛХ в зависимости от результатов промежуточного стадирования с использованием ПЭТ. Это позволило у некоторых больных уменьшить объем терапии и, соответственно, снизить риск осложнений лечения. Метод ПЭТ стал доступен в практической медицине с 2001 г. В настоящее время ежегодное количество исследований только в странах Европейского Союза составляет около 1 млн. Результаты исследования можно считать корректными только в том случае, если выполнены все требования к качеству подготовки. Принципиальным является соблюдение периода голода не менее 6 ч до начала исследования, уровень глюкозы в сыворотке крови <10 ммоль/л, должен быть оценен клиренс креатинина. Доза ^{18}F -фтордезоксиглюкозы составляет 5 МБк/кг.

Докладчик привел примеры использования ПЭТ при разных типах лимфом, подчеркнув ограниченную роль этого вида исследования при индолентных лимфомах. Я.В. Кметюк представил современную систему стадирования лимфом с учетом данных ПЭТ. Интересные результаты показало исследование, проведенное Louis Berthet и соавторами (J. Nucl. Med., 2013). У пациентов в первые диагностированной диффузной ВКЛ проведение ПЭТ-оценки костного мозга оказалось более точным и чувствительным методом, чем биопсия. Точность при ПЭТ и биопсии оценивали на уровне 98 и 81%, а чувствительность — 94 и 24% соответственно. Специфичность: поражение могло быть оценено с точностью 65% при ПЭТ и 100% — при биопсии. Приведены иллюстрации и алгоритмы дифференциальной диагностики поражения и активации костного мозга.

Я.В. Кметюк в докладе подробно остановился на шкале оценки метаболической активности Deauville, принятой медицинским сообществом к рутинному использованию несколько лет назад. В соответствии с этой шкалой ПЭТ-позитивным считается исследование, при котором очаг патологической метаболической активности выше уровня накопления препарата в печени, а также если выявлены новые очаги, которые не были диагностированы ранее. Это соответствует 4–5 баллам по шкале Deauville. Докладчик отметил, что ряд факторов могут исказить результаты исследования. Например, наличие сахарного диабета, повышенная физическая активность во время обследования, короткий интервал после ХТ (2–3 нед) или ЛТ (<3 мес), а также применение

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора менее чем за 10 дней до проведения ПЭТ. Далее были приведены примеры результатов исследований и их использование в планировании объема ЛТ.

И.В. Разумейко, заведующая эндоскопическим отделением НИР, в докладе «Стандарты и особенности диагностики MALT-лимфом» рассказала о современных подходах к диагностике и представила результаты собственного исследования по диагностике MALT-лимфом желудка. Основным методом выявления заболевания является эндоскопическое исследование. Докладчик подчеркнула важность соблюдения диагностического алгоритма согласно стандартам ESMO.

При эзофагогастродуоденоскопии показано проведение множественной биопсии по всей поверхности измененной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (участки очаговой гиперемии, атрофии, эрозии, язвы, неоплазии). Желательно взятие материала биопсии наиболее глубоко. При явных эндоскопических симптомах лимфомы желудка, но отсутствии гистологического подтверждения проводится повторная петлевая биопсия слизистой оболочки желудка. Глубина инвазии лимфомы в ткани желудка позволяет определить стадию заболевания по TNM классификации, что влияет на выбор терапии. Эндоскопическая биопсия дает возможность выявить глубину инвазии лимфомы в стенку желудка, прорастание в соседние структуры.

Эзофагогастродуоденоскопия с гистологическим исследованием биоптата на наличие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — наиболее достоверное подтверждение присутствия данного патогена, золотой стандарт диагностики. Обязательным является выполнение ИГХ исследования биоптата слизистой оболочки желудка. При отсутствии возможности выявления *H. pylori* путем гистологического исследования необходимы другие методы определения этого патогена — серологический или уреазный тест.

За период с 2000 по 2014 г. в исследование были включены 267 пациентов, ИГХ выполнена в 21% случаев. Докладчик привела эндоскопическую классификацию неходжкинских лимфом с поражением желудка по Б.К. Поддубному, А.А. Машаловому и распределение пациентов в зависимости от типа диагностированных лимфом. MALT-лимфомы составили 78,5%. Показан терапевтический алгоритм, основанный на стадии заболевания и наличии *H. pylori*. При выявлении этого возбудителя и ранних стадиях заболевания пациенту проводится антихеликобактерная терапия, после чего его переводят в группу длительного наблюдения.



Профессор Франко Кавалли (Franco Cavalli), научный директор Института онкологии Южной Швейцарии (Institute of Oncology of Southern Switzerland), Беллинцона, Швейцария, выступил с докладом «Современные подходы к лечению фолликулярной лимфомы и MA-LT-лимфомы». Исследователь отметил, что медиана выживаемости при этом типе лимфомы высокая, но также напомнил, что заболевание неизлечимо. Докладчик остановился на актуальных и дискутируемых вопросах лечения больных фолликулярной лимфомой: тактике «наблюдай и жди»; роли схемы R-CHOP как стандарта для лечения пациентов с впервые выявленным заболеванием; обсуждении необходимости поддерживающей терапии ритуксимабом для всех пациентов, роли ВДХТ + АТГСК в лечении фолликулярной лимфомы, факторах прогноза для выбора терапии.

Многие исследователи считают: если пациент будет находиться только под наблюдением, могут возникнуть поражения органов, развиться резистентность, трансформация, устойчивость к лечению, снижение уровня выживаемости. При сравнении группы больных, которые находились под наблюдением, и пациентов, которые получали лечение, установлено, что медиана выживаемости составила 17 и 11 лет соответственно. Conconi и соавторы в своем исследовании показали, что самый высокий риск трансформации у больных, которые получали ритуксимаб + ХТ, а самый низкий — при применении ритуксимаба в монотерапии. В трех рандомизированных исследованиях проведено сравнение тактики «наблюдай и жди»

с немедленным началом лечения после установления диагноза. Отличий в общей выживаемости не отмечено. Британские ученые также не выявили отличий в общей выживаемости больных фолликулярной лимфомой при сравнении тактики «наблюдай и жди», монотерапии ритуксимабом и терапии ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом. Schulz и соавторы провели метаанализ лечения больных фолликулярной лимфомой ритуксимабом с ХТ против применения только ХТ. Доказано, что если необходимо начать лечение, то ритуксимаб является опцией выбора, но если течение более агрессивное, то комбинация ритуксимаба с ХТ предпочтительна в сравнении с ХТ. Докладчик представил 2 исследования, в которых сравнивали курсы ПХТ по схеме R-CHOP и BR. В немецком исследовании продемонстрировано, что выживаемость больных, которые получали курсы ПХТ по схеме BR, выше. Американские специалисты этой разницы не выявили. Во французском и итальянском исследованиях изучали роль высокодозной терапии с АТГСК при лечении больных фолликулярной лимфомой. Показано, что ВДХТ предпочтительнее проводить при рецидиве. Также ВДХТ продемонстрировала обнадеживающие результаты в качестве консолидации 1-й линии при высоком индексе FLIPI, однако не было показано существенного влияния на общую выживаемость, поэтому такой подход не рассматривается как стандартный.

Профессор Ф. Кавалли также представил исследования, в которых новые агенты (в частности леналидомид) по-

казали высокую эффективность. В завершение докладчик резюмировал, что тактика «наблюдай и жди» является опцией при отсутствии симптомов заболевания; курс ПХТ по схеме R-CHOP в 1-й линии терапии эффективен, если необходим быстрый ответ на лечение; поддерживающая терапия ритуксимабом необходима; аутотрансплантация является опцией выбора при агрессивных рецидивах; а также высказал мнение, что лечение пациентов с фолликулярной лимфомой без ХТ может стать реальностью.

Заведующая отделением онкогематологии НИР Т.В. Кадникова выступила с докладом «Лечение анемии у онкологических пациентов». Она осветила принципы диагностики и терапевтической тактики при наличии анемии у больных с онкологической патологией.

Анемия — один из наиболее частых симптомов, сопровождающих развитие злокачественных новообразований. По данным одного из наиболее объемных регистрационных исследований ECAS (2004), включившего полугодичное наблюдение 15 000 пациентов с различными новообразованиями в странах Европейского Союза, снижение содержания гемоглобина <12 г/дл отмечено у 39% пациентов. Если у больных не было анемии на момент установления диагноза, то с высокой вероятностью (62%) она развивалась в процессе лечения, а при проведении ХТ — в 88% случаев.

Многочисленные исследования свидетельствуют о появлении слабости уже при незначительном снижении содержания гемоглобина в крови. Слабость приводит к повышенной утомляемости, снижению толерантности к физической и умственной нагрузке, что в свою очередь закономерно связано с ухудшением качества жизни.

Анемия и, как следствие, тканевая гипоксия могут оказывать влияние на эффективность лекарственного и лучевого лечения злокачественного заболевания. Это связано с тем, что клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а с другой, включает механизмы приспособления. Глубокая гипоксия также приводит к росту спонтанных мутаций. Следствием такого гипермутационного состояния клетки являются поломки гена P53, определяющего апоптоз. Торможение апоптоза может снизить чувствительность опухоли к цитостатической и ЛТ.

Причинами анемии у больных онкологического профиля могут быть: основное заболевание (инфильтрация костного мозга, инфекция, кровопотеря в месте локализации опухоли, гиперспленизм); противоопухолевое лечение (обширная ЛТ, индуцированная ХТ, костномозговая и почечная токсичности, индуцированный препаратами гемоллиз);

сопутствующие заболевания (например гемоглобинопатии, талассемия, сниженное питание, наследственные причины).

Обследование пациентов с анемией должно включать сбор анамнеза, исследование мазка крови, оценку показателей обмена железа, исключение скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта и почечной недостаточности, проведение пробы Кумбса. Определение концентрации эндогенного эритропоэтина может прогнозировать ответ на лечение у больных миелодисплазией и должно проводиться только в этой группе пациентов. Необходимо осуществить коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) и препаратов железа. Основными методами коррекции анемии у пациентов онкологического профиля являются: гемотрансфузии, применение препаратов железа, ЭСА.

При значительном снижении гемоглобина (<8 г/дл) пациентам показано проведение гемотрансфузий. Последние позволяют быстро повысить уровень гемоглобина и тем самым уменьшить симптомы анемии. Однако переливание эритроцитарной массы дает кратковременный эффект и сопровождается риском развития целого ряда нежелательных явлений.

Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность ЭСА в качестве корректора анемии у больных онкологического профиля, получающих ХТ. Доказано, что применение ЭСА способствует повышению уровня гемоглобина, снижению потребности в гемотрансфузии и, соответственно, улучшению качества жизни пациентов, даже в случаях неэффективной ХТ. Однако зафиксированы побочные эффекты: тромбоэмболические осложнения, негативное влияние на общую выживаемость и прогрессирование опухоли.

В настоящее время мнения экспертов NCCN (2015) по оценке нежелательных побочных эффектов ЭСА неоднозначны. Ведущие специалисты рекомендуют при назначении эритропоэтинов обсуждать с пациентом возможные риски и осложнения. Согласно клиническим рекомендациям, выделяют несколько категорий пациентов, которым ЭСА назначать не рекомендуется. Во-первых, это больные, не получающие миелосупрессивную ХТ, а во-вторых, пациенты с шансами на последующее излечение при наличии ранней стадии рака грудной железы, ЛХ, неходжкинских лимфом, рака яичка, ранней стадии немелкоклеточного рака легкого. В докладе приведены основные принципы применения ЭСА, а также подходы к дозированию препаратов и коррекции дозы в зависи-



мости от эффективности проводимого лечения.

В то же время учитывая, что у значительной части (30–50%) пациентов онкологического профиля не удается добиться ответа на фоне приема ЭСА, а также низкую скорость повышения уровня гемоглобина, европейские и американские руководства рекомендуют: перед проведением терапии препаратом, стимулирующим эритропоэз, устранить дефицит железа в организме; для устранения железодефицита в организме применять внутривенные препараты железа, так как пероральные, хотя и более распространены, но менее эффективны. Восполнение железа у больных со злокачественными новообразованиями, получающих ХТ, зависит от вида железодефицитной анемии — абсолютного или функционального.

При абсолютном дефиците железа (ферритин <30 нг/мл + сатурация трансферрина (transferrin saturation — TSAT <20%)) назначают внутривенные или пероральные формы препаратов железа. Наличие функционального дефицита железа у пациентов, получающих эритропоэтин (ферритин 30–800 нг/мл + TSAT 20–50%), является показанием к назначению внутривенных форм препаратов железа с эритропоэтической терапией. При отсутствии дефицита железа (ферритин >800 нг/мл + TSAT ≥50%) нет необходимости в назначении препаратов железа.

Таким образом, сочетание ЭСА с внутривенными препаратами железа при лечении анемии, индуцированной ХТ у больных онкологического профиля, позволяет добиться успеха у 90% пациентов, что согласуется с данными в клинических рекомендациях ESMO, NCCN и American Society of Clinical Oncology (ASCO). При этом отмечается высокая скорость коррекции гемоглобина, снижается потребность в гемотрансфузии, значительно улучшается качество жизни пациентов.

Профессор И.А. Крячок выступила в секции сопроводительной терапии с сообщением «Международные рекомендации по профилактике и лечению пациентов с инвазивными микозами в онкогематологии», посвященным существующим стандартам терапии

инвазивных микозов (ИМ). Ее доклад базировался в основном на клинических рекомендациях двух ведущих групп, изучающих лечение ИМ у пациентов онкогематологического профиля: Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL) и Европейского сообщества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID). Лекцию И.А. Крячок начала с определения различных вариантов системного применения противогрибковых препаратов: профилактика (использование антимикотиков у пациентов из группы высокого риска заболевания ИМ в отсутствие каких-либо признаков инфекции), эмпирическая терапия (используется в случае возможной грибковой инфекции при наличии клинического подозрения, но при отсутствии какого-либо подтверждения с помощью объективных методов обследования), превентивная терапия (назначается при наличии вероятной грибковой инфекции, то есть лабораторных и радиологических признаков, без выделения культуры гриба) и таргетная терапия (используется при доказанной грибковой инфекции).

Освещая проблему профилактического применения антимикотиков, докладчик подчеркнула возможность проведения как первичной, так и вторичной профилактики, а также важность использования немедикаментозных средств для предупреждения развития ИМ. К факторам риска развития инвазивного кандидоза принадлежат колонизация грибами рода *Candida*, длительная госпитализация, оперативные вмешательства на органах брюшной полости, использование парентерального питания, антибиотиков, центральных венозных катетеров, кортикостероидов или другой иммуносупрессивной терапии, высокий балл по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), гемодиализ, искусственная вентиляция легких, сахарный диабет. Высокий риск развития инвазивного аспергиллеза имеют пациенты при острой миелоидной лейкемии, аллогенной трансплантации ГСК и трансплантации солидных органов.

Препаратом выбора первичной профилактики у различных групп паци-

ентов онкогематологического профиля является посаконазол. Также возможно применение других препаратов группы азолов и микафунгина. Стандарта вторичной профилактики ИМ на сегодня не существует.

В лечении ИМ следует выделить важность и необходимость немедленного начала терапии при возникновении подозрения на наличие ИМ, так как отсрочка в начале лечения обуславливает значительное возрастание смертности от этих инфекций. Так, например, эмпирическая терапия ИМ должна быть начата при сохраняющейся лихорадке спустя 72–96 ч от начала адекватной антибактериальной терапии. В такой ситуации препаратами выбора являются каспифунгин и липосомальный амфотерицин В. В таргетной терапии инвазивного кандидоза золотым стандартом терапии является использование эхинокандинов, а при лечении инвазивного аспергиллеза препаратом выбора является вориконазол.

Большой интерес у участников конференции вызвала секция, посвященная паллиативной терапии и реабилитации пациентов.

С.А. Мисяк, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого Национальной академии медицинских наук Украины представил доклад «Реабилитация пациентов со злокачественными новообразованиями после завершения лечения».

Докладчик отметил, что реабилитация больных онкологического профиля состоит из медицинских, психологических, педагогических, физических, профессиональных и трудовых мероприятий, направленных на восстановление и компенсацию нарушенных или утраченных функций организма, устранение ограничений жизнедеятельности для достижения и поддержания социальной и материальной независимости, трудовой адаптации и интеграции в общество. Основная цель реабилитации — своевременное и эффективное возвращение больных и инвалидов в общество, к трудовой деятельности, восстановлению их индивидуальной и социальной ценности.

В реабилитационном процессе следует выделять четыре стадии:

1. Стадия медицинской реабилитации (профилактика осложнений стандартного лечения и рецидивов опухолевой болезни).
2. Стадия мотивации.
3. Стадия адаптации (законодательно-нормативные права инвалидов онкологического профиля).
4. Стадия активации (музыкальная, танцевальная, игровая, арт-терапия, работа, научная деятельность).

К сожалению, в нашей стране реабилитация больных онкологического профиля как самостоятельное научно-социальное направление развивается крайне медленно, в связи с чем пациент после радикального лечения и между курсами терапии остается без должного врачебного внимания.

А.В. Царенко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры паллиативной и хосписной медицины, старший научный сотрудник Государственного учебно-научно-методического центра паллиативной и хосписной медицины Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шумика, в своем докладе остановился на организационных, юридических и медицинских аспектах развития ПХП в Украине. Он отметил, что только в отдельных регионах работают центры по оказанию ПХП, в то время как неуклонное старение населения, увеличение количества случаев онкологических заболеваний, туберкулеза, ВИЧ/СПИДа, вирусного гепатита В и С обуславливают необходимость создания и развития эффективной, экономически оптимальной и доступной для всех категорий населения системы ПХП. Главная цель ПХП — обеспечить соответствующее качество жизни человека в ее финальный период, максимально облегчить физические и моральные страдания инкурабельного пациента и его близких.

Сегодня оказание ПХП регулируется рядом нормативно-правовых актов, среди которых: Закон Украины от 07.07.2011 г. № 3611-VI «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги»; Постановление Кабинета Министров Украины от 13.05.2013 г. № 333 «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»; Приказ Министерства здравоохранения (МЗ) Украины от 21.01.2013 г. № 41 «Про організацію паліативної допомоги в Україні» и др. В то же время, по мнению А.В. Царенко, необходимы дальнейшее усовершенствование и оптимизация законодательной базы, разработка и утверждение национальных стандартов, протоколов, методических рекомендаций и инструкций для специалистов, оказывающих ПХП в учреждениях здравоохранения, социальной защиты населения и на дому.

Важной является модернизация системы подготовки, специализации и повышения квалификации медицинских работников по вопросам оказания ПХП населению, налаживание координации и сотрудничества между МЗ Украины, Министерством социальной политики Украины, государственными учре-

ждениями и общественными организациями.

В рамках VII Конференции проведена уникальная научно-практическая секция, посвященная морфологической диагностике лимфом. Уникальность этой секции состояла в том, что в дискуссии и обсуждении проблем морфологической диагностики приняты участие все ведущие гематопатологи Украины, представители лидирующих лабораторий, руководители патоморфологической службы Украины, а также главные клинические специалисты в области лимфом. Это позволило в ходе жаркой и непростой дискуссии улучшить понимание ситуации с диагностикой лимфом как многогранной проблемы и наметить план взаимодействия для повышения качества выявления этого заболевания. Вели секцию: профессор И.А. Крячок; руководитель отдела патологической анатомии НИР профессор А.Н. Грабовой; главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Патологическая анатомия», вице-президент Ассоциации патологов Украины, доцент В.А. Диброва; главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская патологическая анатомия», доцент К.М. Шатрова.

Открыла секцию профессор И.А. Крячок докладом «Морфологическая диагностика лимфом. Взгляд клинициста». Проблема диагностики лимфом представлена с точки зрения профессионального взаимодействия гематологов и морфологов. Накоплен огромный объем современных знаний и возможностей в области лечения лимфом. Однако все нынешние успехи в этом направлении гематологии возможны при наивысшем диагностическом уровне, так как лимфомы — крайне разнородная по прогнозу и терапевтическим подходам группа заболеваний. К сожалению, не всегда клиницист может получить от патоморфолога диагноз, соответствующий актуальным критериям диагностики. Для более глубокого понимания проблемы лимфом докладчик привела эпидемиологические данные, осветила основные принципы современной терапии лимфом и показала повышение ее эффективности в мировой практике. Она также перечислила проблемы в диагностике, с которыми сталкиваются клиницисты. И.А. Крячок предложила возможные пути преодоления имеющихся проблем и механизмы взаимодействия морфологов и клиницистов. Одним из них, к примеру, могут быть регулярные рабочие совещания морфологов и гематологов, которые проводятся в НИР.

В следующем докладе «Значение морфологической диагностики лимфом для выбора клинициста» Е.В. Кушевой ответил на вопрос, который был поставлен в начале его выступления: «Зачем гематологу необходим диагноз по классификации ВОЗ

2008?». Судьба пациента в большинстве случаев в прямом и переносном смысле остается вне поля зрения патоморфологов. Докладчик привел примеры значения тонкостей диагностики при наиболее часто встречающихся лимфомах для выбора лечения и прогноза заболевания.

Продолжил программу заведующий научно-исследовательским отделом патологической анатомии НИР, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Грабовой докладом «Морфологическая диагностика лимфом. Взгляд морфолога». Профессор рассказал об основных этапах морфологической диагностики, наиболее частых сложностях и критических моментах на пути от получения диагностического

материала до заключения специалиста-морфолога. А.Н. Грабовой уделил внимание техническим аспектам гистологического и гистохимического исследований. Критически важным является проведение адекватной биопсии и правильной первичной обработки материала.

После докладов представлен ряд интересных с точки зрения клинициста и морфолога случаев диагностики лимфом. Были высказаны критические замечания в адрес клиницистов относительно техники взятия биопсии, качества предоставляемой морфологам информации.

В заключение участники мероприятия сошлись во мнении, что для качественной диагностики лимфом усилия

патологов и гематологов должны быть объединены. Необходимо создание рабочей группы по координированию такой работы и способствованию принятию регламентирующих документов для улучшения работы всей патолого-анатомической службы в целом.

По итогам конференции принята резолюция. И.А. Крячок от имени оргкомитета поблагодарила всех участников и докладчиков за плодотворную работу. Следующая, VIII Конференция запланирована в Киеве на 3–4 ноября 2016 г.

*Подготовили Е.В. Куцовой,
Е.С. Филоненко, И.Б. Титоренко,
Т.В. Кадникова, Е.М. Алексик,
Т.В. Скрипец, Я.В. Пастушенко*