

Национальный институт рака, Киев

ДАЙДЖЕСТ ДОКЛАДОВ ТРЕТЬЕЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМ» 18–19 ОКТЯБРЯ 2012 г., КИЕВ



И.А. Крячок, А.В. Мартынич, Т.В. Кадникова, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик, О.И. Новосад, Е.В. Кушевой, Я.В. Пастушенко, Я.А. Степанишина, К.О. Ульянченко, А.А. Губарева

Адрес:
Мартынич Арина Валерьевна
03022, Киев, ул. Ломоносова 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-21-56
E-mail: hematology@unci.org.ua

Ключевые слова: международная конференция, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лечение, фертильность.

18–19 октября 2012 г. в Киеве состоялась третья традиционная конференция «Современные подходы к диагностике и лечению лимфом». В рамках мероприятия выступили всемирно известные эксперты в области онкогематологии из Швеции, Швейцарии, Нидерландов, Германии, Дании, Италии, России и Украины. Впервые в рамках конференции проведена отдельная секция для гистологов, которая посвящалась вопросам диагностики лимфом. Также проходило интерактивное обсуждение клинических случаев в каждой секции после каждого доклада, что позволило улучшить понимание теоретического материала и рассмотреть проблемные вопросы. В данном дайджесте приведены ключевые моменты докладов и короткие сведения об их авторах.

И.А. Крячок, руководитель отделения химиотерапии гемобластозов, заместитель директора по научно-организационной работе Национального института рака (Киев, Украина), открыла конференцию докладом «Лимфомы в Украине: достижения и перспективы», в котором остановилась на главных успехах в данном направлении с момента проведения первой конференции в 2010 г. Докладчик отметила улучшение гистологической верификации диагноза (как по лимфоме Ходжкина (ЛХ), так и неходжкинским лимфомам (НХЛ)), что, возможно, связано с улучшением гистологической диагностики, а также широкое внедрение иммуногистохимических методов исследования (увеличилось количество лабораторий, в которых выполняют иммуногистохимические исследования, внедрены в работу молекулярная и FISH (fluorescence *in situ* hybridization) диагностика лимфом). Количество пациентов, охваченных специальным лечением при НХЛ, больше в 2010 г., чем в 2006 г., что может косвенно свидетельствовать о более ранней диагностике заболевания.

Увеличилось количество выявления больных как ЛХ, так и НХЛ на профилактических осмотрах (с 11,1 до 15% — при ЛХ; с 6,8 до 9,3% — при НХЛ в 2006 и 2010 г. соответственно). Улучшения диагностики, возможно, связаны со стандартизированием системы оказания онкогематологической помощи путем внедрения клинических протоколов оказания медицинской помощи больным по специальности «Онкология» (2007),

«Гематология» (2010). Разработка и регулярное обновление стандартов, а также проведение научных конференций остаются перспективными направлениями в развитии онкогематологии в Украине.

На конференции представлен доклад профессора **A. Gallamini**, доцента гематологии университета Ниццы (Франция), руководителя отделения гематологии и трансплантации костного мозга (Кунео, Италия), председателя международной комиссии экспертов по стандартизации критериев позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), который осветил роль промежуточного ПЭТ-сканирования у больных ЛХ. ЛХ — излечимое заболевание, длительная выживаемость после 1-й линии терапии по стандартным схемам ABVD наблюдается у более чем 90% пациентов. Тем не менее у 10–15% пациентов с ранними и у 20–30% с поздними стадиями не удается достичь полного ответа на лечение. Следовательно, существует необходимость в разработке соответствующих методов для прогнозирования полноты ответа на терапию по схеме ABVD. ПЭТ-сканирование продемонстрировало многообещающие результаты в качестве индикатора химиочувствительности опухоли, причем использование данного метода оказалось более прогностически значимым, чем международная прогностическая шкала (IPS). Во многих клинических исследованиях в настоящее время изучают роль промежуточного ПЭТ для его использования при планировании последующей терапии, то есть адаптации

терапии, основанной на результатах ПЭТ-ответа, как для ранних, так и для поздних стадий ЛХ.

N. Kroger, профессор, медицинский директор отделения трансплантации стволовых клеток, председатель рабочей группы EBMT по миелопрролиферативным заболеваниям (Университетский госпиталь, Гамбург, Германия), посвятил свой доклад актуальным вопросам лечения **диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ)**. В своем докладе автор осветил преимущества иммунохимиотерапии с применением моноклонального антитела (МкАТ) CD20 (ритуксимаба) в комбинации с традиционной схемой СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Были приведены данные исследований, результаты которых подтверждают нецелесообразность применения ранней интенсификации терапии, увеличения плотности дозы химиопрепаратов и аутотрансплантации стволовых клеток (АТСК) для пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ. Докладчик подчеркнул актуальность активно исследуемой сегодня темы АТСК, особенно в случаях рефрактерного и рецидивирующего течения заболевания. Аутологичная трансплантация остается стандартом лечения химиочувствительных рецидивов. При развитии рецидива для реиндукции перед трансплантацией аутологичных стволовых клеток чаще всего применяют полихимиотерапию (ПХТ) второй линии по схеме R-ICE или R-DHAP. Далее в своем докладе автор подчеркнул отсутствие эффекта поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с ДВККЛ после АТСК. Что касается аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при лечении рецидивов ДВККЛ после АТСК, то докладчик акцентировал внимание на том, что данная тактика применима для пациентов с длительной ремиссией после АТСК и с химиочувствительным заболеванием. В заключение профессор добавил, что, несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в лечении определенных популяций пациентов, в частности пожилого/старческого возраста и с высокоагрессивными формами заболевания, общие результаты остаются по-прежнему неудовлетворительными, поэтому необходимы новые терапевтические стратегии.

Доклад **A. Österborg** (профессор онкологии Каролинского университетского госпиталя и института в Стокгольме, Швеция, эксперт в области иммунологии и иммунотерапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)) был посвящен **терапии МкАТ при ХЛЛ**. Сегодня достигнут существенный прогресс в лечении пациентов с ХЛЛ, в основном в связи с применением МкАТ. Антиген CD20 признан терапевтической мише-

ню, обеспечивающей увеличение общей выживаемости молодых пациентов в комбинации со схемой FC. Однако отмечается высокая токсичность данного режима у пациентов старше 70 лет (а это половина популяции с ХЛЛ), и эта схема не рекомендована пациентам с децелией 17p. Офатумумаб (человеческое антитело к CD20) показал многообещающие результаты при самостоятельном использовании у пациентов с множественной лекарственной резистентностью. Алемтузумаб (гуманизованное антитело к CD52) вызывает клинический ответ приблизительно у 40% пациентов с рефрактерными к химиотерапии ХЛЛ и все чаще применяется в комбинации с высокими дозами стероидов для повышения эффективности у больных с большими лимфатическими узлами. Ряд других МкАТ проходят этап ранних клинических исследований или находятся в процессе регистрации.

M. van Oers, профессор гематологии и заведующий кафедрой клинической гематологии в Академическом медицинском центре Университета Амстердама, Нидерланды, председатель голландского объединения гематологов, руководитель группы голландских онкогематологов по изучению ХЛЛ (HOVON), рассказал **о новых мишенях в лечении ХЛЛ**. Несмотря на значительные успехи в терапии, полное излечение этих больных все еще невозможно — спустя некоторое время развивается рецидив заболевания. За резистентность ХЛЛ к химиотерапии отвечают как минимум 2 механизма: дисфункция p53 и защитные сигналы микроокружения ХЛЛ. Активность большинства цитотоксических препаратов, в том числе флударабина, зависит от интактной функции гена p53 и при повторных курсах терапии может в конечном итоге развиваться лекарственная устойчивость в связи с приобретением делеции и/или мутации гена p53. Однако у 50% флударабин-резистентных пациентов за резистентность отвечают и другие механизмы, такие как мутация генов *SF3B1*, *NOTCH1*, активирующего Notch сигнальный путь, и *BIRC3*, активирующего неканонический NF- κ B механизм. До сих пор остается загадкой, действительно ли активирующие опухолевую клетку сигналы проходят исключительно через В-клеточный рецептор активации, или в этом процессе участвуют независимые от рецептора внешние сигналы микроокружения опухолевой клетки.

Доклад профессора, доктора медицинских наук, директора Института гематологии им. В.А. Алмазова **А.Ю. Зарипко** (Санкт-Петербург, Россия) был посвящен эффективности **новых схем химиотерапии в лечении индолентных НХЛ**. Как известно, схема R-СНОР является «золотым» стандартом для лечения ряда лимфом. Этот режим, как показыва-

ет опыт, связан с целым рядом побочных эффектов, в том числе с кардиальной, гематологической и неврологической токсичностью, а также инфекционными осложнениями. В связи с этим всегда велись дебаты, являются ли такие агрессивные схемы оправданными для лечения пациентов с индолентной НХЛ. Докладчик представил последние результаты с конгресса ASCO (2012) крупного проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования III фазы, в котором сравнивались два режима: бендамустин+ритуксимаб (BR) и R-СНОР у пациентов с индолентной НХЛ. Как оказалось, обе комбинации препаратов демонстрируют одинаковые показатели общего ответа (92,7% — для BR и 91,3% — для R-СНОР), но сочетание BR давало значительно большее количество полных ответов: 40% против 30% — для СНОР-комбинации. Также медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была больше в группе BR по сравнению с R-СНОР (69,5 мес против 31,2 мес соответственно). Умеренная и тяжелая нейтропения наблюдались у 69% в группе R-СНОР и у 29% в группе BR, а использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора было необходимым у 20% пациентов в группе R-СНОР, что значительно выше по сравнению с 4% в группе BR. Таким образом, комбинация BR может стать схемой выбора в терапии индолентной НХЛ. Кроме того, бендамустин может применяться в монотерапии в случае резистентности к ритуксимабу. Благодаря положительному профилю безопасности возможно применение бендамустина у пожилых пациентов.

Е.А. Стадник, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института гематологии им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), в своем докладе сделала акцент на терапии больных ХЛЛ с выраженной сопутствующей патологией, в лечении которых еще нет существенного прогресса. Известно, что применение существующих схем терапии в связи с их высокой токсичностью затруднено, не позволяет добиться значимых результатов и приводит к высокому уровню госпитальной летальности от осложнений. За последние годы наблюдается тенденция к увеличению выживаемости при использовании FC и особенно FCR. Добавление ритуксимаба к комбинации FC позволило повысить частоту достижения общего ответа и полных ремиссий у пожилых больных ХЛЛ. Однако, по данным клинических испытаний, назначение FCR больным ХЛЛ старше 60 лет как в 1-й линии терапии, так и при рецидивах, сопряжено с возможностью гематологической и негематологической токсичности. В связи с этим необходимо вносить изменения в подходы к терапии

для пожилых больных ХЛЛ. В презентации были представлены результаты последних исследований, где показана высокая эффективность и приемлемая переносимость бендамустина в 1-й линии терапии ХЛЛ. На основании полученных результатов бендамустин зарегистрирован в США в качестве терапии 1-й линии больных ХЛЛ. В настоящее время проводится сравнительное рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности BR против режима FCR в 1-й линии терапии ХЛЛ, результаты которого будут опубликованы в ближайшее время. Исследователи надеются, что данные о превосходстве режима BR над FCR смогут стать основой для новых рекомендаций относительно терапии ХЛЛ. Благоприятный токсический профиль препарата открывает возможности для его сочетания с другими цитостатиками и антителами.

Доктор **F. d'Amore**, профессор Орхусского Университетского госпиталя, Дания, руководитель Датской группы по исследованию лимфом, а также глава Рабочей группы по изучению Т-клеточных лимфом, осветил проблемы **диагностики и лечения больных системной периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ)**. К сожалению, общая 5-летняя выживаемость для первичной ПТКЛ составляет всего 35%. Кроме того, недостаточно исследований, посвященных лечению ПТКЛ, отчасти из-за редкости данного вида лимфом, отчасти из-за противоречивых взглядов на то, должна ли терапия быть основана на особенностях иммунофенотипа. Сейчас в классификации ВОЗ на основании иммунофенотипа, клинических, морфологических и молекулярно-генетических данных выделены разные подтипы ПТКЛ. СНОР или СНОР-подобные режимы до сих пор являются наиболее часто используемыми в терапии 1-й линии для данного вида лимфом. При проведении курсов каждые 3 нед успех в лечении достигается не более чем у 30% пациентов. При интенсификации терапии, например уменьшении интервала времени между курсами и/или добавлении этопозида или высоких доз метотрексата, согласно данным некоторых авторов улучшаются результаты терапии. Тем не менее получена различная общая выживаемость, которая часто зависела от наличия в группе прогностически более благоприятных случаев, например анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивных вариантов лимфомы. Обнадесивающий результат продемонстрировала монотерапия гемцитабином в исследованиях с небольшим количеством наблюдений как при кожных, так и системных ПТКЛ. При этом ответ был непродолжительным. В 2001 г. группой NLG-T-01 прове-

дено исследование интенсификации терапии (СНОЕР-14) с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с АТСК при первичных системных ПТКЛ. Результаты данного исследования продемонстрировали, что при медиане наблюдения 60,5 мес 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 51% (95% доверительный интервал (ДИ) — 43–59%) и 44% (95% ДИ — 36–52%) соответственно.

С 2008 г. проводится исследование III фазы, где в группах молодых и пожилых пациентов применяется СНОР-14 без консолидации анти-CD52 антителом алемтузумаб у молодых пациентов (<60 лет) или ВДХТ с трансплантацией. После ранней коррекции дозы алемтузумаба авторы отметили хороший профиль безопасности лечения. Доза алемтузумаба 30 мг в комбинации с СНОР является безопасной и не повреждает стволовые клетки, не тормозит восстановление гемопоеза. Первый промежуточный анализ эффективности в данном исследовании будет представлен на предстоящей конференции ASH (декабрь 2012 г.). в лекции приведены данные об эффективности применения новых препаратов (например пралатрексата, ромидеписина, ритуксимаба ведотина, занолимумаба) при рецидиве/рефрактерных формах ПТКЛ.

В своей лекции профессор **M. Ghielmini**, медицинский директор Института онкологии Южной Швейцарии и руководитель отдела медицинской онкологии, председатель секции по лимфомам Швейцарской группы по клиническим исследованиям рака (SAKK), охарактеризовал **особенности клинического течения и терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы**.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома признана отдельным подвариантом в первую очередь в связи с особенными клиническими характеристиками заболевания: данным вариантом лимфомы болеют преимущественно пациенты молодого возраста, чаще всего женщины. Заболевание характеризуется большой опухолевой массой и высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), часто ограничено поражением средостения. Данный подвариант также отличается специфическим профилем экспрессии генов, больше напоминает ЛХ, чем неходжкинскую ДВККЛ.

С терапевтической точки зрения, вероятность излечения таких пациентов достаточно высока, но рецидивы заболевания трудно поддаются лечению. В связи с этим большинство центров в прошлом старались интенсифицировать 1-ю линию терапии либо с помощью еженедельной ПХТ третьего поколения, либо путем интеграции ВДХТ в консолидации первой ремиссии. С появлением

ритуксимаба данные о преимуществе таких подходов остаются противоречивыми. Применение схемы R-СНОР может быть столь же эффективным, как режимы химиотерапии третьего поколения. Роль лучевой терапии в консолидации является также спорной.

Отрицательные данные ПЭТ после лечения имеют высокую прогностическую ценность, в то время как к положительным результатам ПЭТ следует относиться с большей осторожностью.

В настоящее время проводится рандомизированное исследование значения результатов ПЭТ в лечение ПМВКЛ.

Второй доклад профессора **M. Ghielmini** посвящен **мантийно-клеточной лимфоме (МКЛ)**. Докладчик подчеркнул, что лимфома из клеток зоны мантии (составляет около 6% всех В-НХЛ) характеризуется агрессивным течением и имеет худшие среди лимфом отдаленные результаты лечения. Однако у небольшой части пациентов течение данного вида заболевания напоминает индолентную лимфому.

Для МКЛ возрастная медиана составляет около 60 лет, женщины болеют в 3 раза чаще мужчин. При диагностике у большинства пациентов выявляют генерализованную лимфаденопатию и поздние стадии (III–IV), поражение костного мозга отмечают в 50–80% случаев, вовлечение желудочно-кишечного тракта — до 90% случаев.

В лечении МКЛ ранее традиционно использовался режим СНОР. Ряд исследований в течение последних 10 лет показал, что добавление ритуксимаба (R-СНОР), а также применение высокоинтенсивных курсов с высокодозовым цитарабином и метотрексатом и/или консолидации путем проведения ВДХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток улучшает результаты лечения, в первую очередь — частоту ответа на терапию, менее существенно влияя на показатели длительной выживаемости. Режим R-СНОР продемонстрировал лучшие показатели эффективности, чем R-FC. Также поддерживающая терапия ритуксимабом после R-СНОР (в отличие от R-FC) улучшала отдаленные результаты терапии.

У пациентов пожилого возраста R-СНОР является более эффективным режимом индукционной терапии по сравнению с флударабинсодержащими схемами.

В исследованиях MCL-1 и MCL-2 (Nordic MCL project) при проведении реиндукции высокодозовым цитарабином и ВДХТ в качестве консолидации терапии удалось добиться улучшения общей и безрецидивной выживаемости, однако плато выживаемости достичь не удалось.

В исследовании European Network Study пациентов младше 65 лет разделяли на 2 терапевтические группы. Первая группа получала 6 курсов R-СНОР,

ДехаВЕАМ в качестве мобилизационного режима и кондиционирование с использованием циклофосамида и тотального облучения тела с последующей АТСК. В другой группе проводили 6 курсов ПХТ с чередованием R-CHOP/R-DHAP, после коллекции стволовых клеток периферической крови пациенты получали кондиционирование с использованием цитарабина, мелфалана и тотального облучения тела также с последующей АТСК. Продемонстрировано улучшение результатов терапии в группе R-CHOP/R-DHAP.

При рецидиве МКЛ после ВДХТ 325 пациентам проведена аллогенная трансплантация костного мозга (по данным регистра EBMT). Около 1/3 больных умерли от осложнений, связанных с трансплантацией, у 1/3 пациентов развился рецидив лимфомы, однако у остальных сохраняется ремиссия.

Ответ МКЛ на терапию существенно зависит от прогностического индекса МРPI. Все же у части пациентов вне зависимости от риска по этой шкале МКЛ протекает неагрессивно, а при бессимптомной МКЛ медиана до начала лечения составляет около 1 года, при этом нет снижения выживаемости. Для объяснения такой неоднородности МКЛ проводится поиск новых прогностических факторов. Так, установлено, что существует значительная разница в общей выживаемости больных с позитивной и негативной экспрессией гена *SOX11*. Негативная экспрессия данного маркера выявлена у 10% пациентов и оказалась хорошим фактором прогноза.

Среди новых подходов к терапии показана эффективность бортезомиба, леналидомида, темзиролимуса и эверолимуса, комбинации бендамустина или леналидомида в сочетании с ритуксимабом.

В завершение доклада профессор Michele Ghilmini изложил свой взгляд на терапевтическую стратегию у пациентов с МКЛ:

- при I–IIA стадии — проведение R-CHOP × 4 + лучевая терапия;
- при поздних стадиях пациентам <65 лет — 4–6 курсов R-HyperCVAD/R-HDMTX-HD AraC с последующей ВДХТ;
- при поздних стадиях пациентам старше 65 лет — R-бендамустин, R-CVP или R-CHOP × 4–6 курсов + лучевая терапия;
- для пациентов с плохим общим статусом может быть выбрана тактика ожидания, монотерапия хлорамбуцилом или R-CVP.

При рецидиве МКЛ — проведение ПХТ по схеме ICE + алло-ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием.

F. Cavalli, научный директор Института онкологии Южной Швейцарии, в своем докладе остановился на вопросах, связанных с диагностикой и лечением

фолликулярной лимфомы. Фолликулярные лимфомы составляют около 1/4 от всех злокачественных лимфом в западных странах. Основной вопрос, который обсуждается сегодня, — возможно ли вылечить хотя бы некоторых пациентов с данным заболеванием. При тщательном проведенном стадировании заболевания в подавляющем большинстве случаев регистрируется III/IV стадия заболевания. При установлении в редких случаях I или II стадии (только при некоторых локализациях) лучевая терапия по-прежнему используется в качестве возможного радикального лечения. Тем не менее до сих пор спорят, у скольких из этих пациентов возникнет рецидив заболевания, иногда по истечении многих лет.

Еще несколько лет назад все утверждали, что кривые выживаемости пациентов с данным подтипом лимфомы не изменились за последние десятилетия. Сейчас это уже не так. В докладе детально рассматривалось, связано ли это с внедрением в клиническую практику ритуксимаба, или данные изменения начались еще до начала лечения с помощью МкАТ. Во многих центрах пациенты с фолликулярной лимфомой получают в I-й линии терапии комбинации химиопрепаратов с ритуксимабом. Данные рекомендации основаны на результатах проведенных метаанализов, свидетельствующих о преимуществе такой комбинации по сравнению с химиотерапией. Недавние результаты немецких исследований продемонстрировали более высокую эффективность и меньшую токсичность комбинации ритуксимаб + бендамустин по сравнению с комбинацией ритуксимаб + CHOP. Однако в Швейцарии большинство пациентов с впервые диагностированной фолликулярной лимфомой, которые нуждаются в лечении, получают ритуксимаб в монорежиме, добавление химиотерапии применяется лишь позднее, в случае рецидива. Кроме того, 1/3 пациентов в момент установления диагноза вообще не нуждаются в проведении специального лечения и могут оставаться под наблюдением врача (тактика «наблюдай и жди»). Решение о начале лечения пациента, виде терапии и ее длительности вне клинических исследований должно основываться на различных прогностических факторах, в том числе данных гистологического исследования, лабораторных показателях и FLIPI.

Второй доклад **F. Cavalli** посвящен **первичной лимфоме центральной нервной системы (ЦНС)** — весьма агрессивной злокачественной опухоли, потенциально излечимой при помощи химио- и лучевой терапии. Хотя по-прежнему данная опухоль относится к редко встречающимся новообразованиям, ее частота постепенно растет. Несмотря на то что много вопросов, касающихся

оптимального терапевтического лечения первичной лимфомы ЦНС остаются открытыми, в настоящее время большинство пациентов в I-й линии получают комбинированную химиотерапию с использованием высокодозового метотрексата (HD-MTX ≥1 г/м²) в качестве основного препарата, а затем консолидирующую лучевую терапию на головной мозг (WBRT). При таком подходе ремиссии достигают около 60% пациентов, а 5-летняя общая выживаемость составляет около 30%. Важно отметить, что такой комбинированный подход имеет высокую раннюю токсичность. Смертность, связанная с лечением (TRM), составляет 8–10%. Также повышается риск развития тяжелой поздней нейротоксичности, в основном среди пациентов старше 60 лет. Данные показатели являются неудовлетворительными, особенно по сравнению с аналогичными при лечении лимфом той же стадии, но развившихся вне ЦНС.

Низкая общая эффективность лечения связана в первую очередь с низкой способностью большинства препаратов, которые в настоящее время используются в лечении лимфом, проникать в ЦНС. Недавно Международная группа по изучению экстракраниальных лимфом (IELSG) сообщила о результатах первого в мире рандомизированного исследования в данной области (исследование IELSG 20). Его результаты продемонстрировали, что добавление высоких доз цитарабина (HD-AraC) к высокодозовому метотрексату (HD-MTX) связано со значительно лучшими результатами по сравнению с HD-MTX в монорежиме. Таким образом, комбинацию химиопрепаратов MTX + AraC и последующей WBRT нужно рассматривать как стандарт лечения пациентов с первичной лимфомой ЦНС младше 75 лет и отправную точку для будущих рандомизированных исследований. Несмотря на явное преимущество добавления HD-AraC, результаты лечения больных первичной лимфомой ЦНС все еще остаются неудовлетворительными.

Следующее исследование группы IELSG (IELSG32) с использованием двойной рандомизации запланировано для сравнения трех различных комбинаций первичной химиотерапии и двух основных стратегий консолидации. В первой рандомизации будет оценено влияние добавления ритуксимаба ± тиотепа к стандартным комбинациям MTX-AraC. В исследовании IELSG32 пациенты, достигшие позитивного ответа на одну из трех комбинаций терапии, будут повторно рандомизированы: больные далее будут получать WBRT (контрольная группа) или ВДХТ + АТСК (экспериментальная группа). Целью данного подхода является оценка повышения эффективности и снижения

воздействия на нейропсихологические функции консолидирующего лечения.

Недавно опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы (G-PCNSL-SG-1), согласно которым консолидация с лучевой терапией улучшает безрецидивную выживаемость, но не влияет на общую выживаемость.

Второй доклад **И.А. Крячок** посвящен *современным подходам к лечению ЛХ*. Несмотря на улучшение результатов лечения ЛХ, у 10–40% пациентов терапия оказывается неэффективной. Стандартом лечения больных с ранними стадиями являются 2–4 курса ПХТ по схеме ABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные области в дозе 20–30 Гр. Подходы к лечению пациентов с ранними стадиями и факторами риска, а также с поздними стадиями существенно отличаются у разных исследовательских групп. Немецкая кооперативная группа по исследованию ЛХ придерживается ранней интенсификации лечения с применением курсов по схеме BEACOPP-эскалированный в 1-й линии терапии, тогда как другие группы считают более целесообразным менее интенсивный подход, даже при наличии факторов риска и у пациентов с поздними стадиями. В докладе приведены результаты многоцентровых исследований, иллюстрирующие преимущества и недостатки разных подходов в лечении ЛХ.

Научный сотрудник Национального института рака **О.И. Новосад** (Киев, Украина) представила предварительные **результаты рандомизированного мультицентрового исследования лечения больных с ЛХ высокой группы риска схемами BEACOPP-эскалированный и BEACOPP-14**. Согласно анализу непосредственных результатов лечения оказалось, что общая эффективность составила 95,32% в группе BEACOPP-14 и 94,29% в группе BEACOPP-эскалированный соответственно, а уровень полных ответов составил 75% в обеих группах за период наблюдения от 4 до 48 мес. При проведении оценки отдаленных результатов лечения установлено, что безрецидивная 2-летняя выживаемость (PFS) составила 90,01% в группе BEACOPP-эскалированный и 95,09% — в группе BEACOPP-14, в то время как в группе пациентов, которые получили ABVD, этот показатель был значительно ниже, а именно 84,6%. Общая 2-летняя выживаемость достигла высокого уровня в обеих группах и составила 96,6% в группе BEACOPP-эскалированный и 100% — в группе BEACOPP-14. У пациентов группы исторического контроля общая эффективность была достоверно значительно ниже и составила всего лишь 80,39%, а 2-летняя общая выживаемость — 91,8%. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности интенсивных

схем лечения у пациентов с ЛХ высокой группы риска, а также требуют дальнейшего изучения и наблюдения.

Отдельная секция была посвящена проблемам беременности и фертильности при лимфомах, инфекционным грибковым осложнениям у пациентов онкологического профиля и терапии сопровождения при такой распространенной проблеме, как анемия.

В.И. Медведь (член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика) прочитал доклад на тему «**Лимфомы и беременность**». Лимфомы — наиболее часто встречающиеся злокачественные заболевания у беременных, большинство из которых составляет болезнь Ходжкина. В течение 10 лет авторы наблюдали 74 больных, пролеченных по поводу лимфом (57 ЛХ, 6 НХЛ, у 11 заболевание выявлено во время беременности). Установлено, что беременность не влияет на течение этих заболеваний. Прямое повреждающее действие на плод наблюдается крайне редко. В подавляющем большинстве случаев дети от матерей с лимфомами рождаются здоровыми и в дальнейшем развиваются нормально. Если лимфому обнаружили в I триместр, беременность рекомендуют прервать. Точно также целесообразно поступить, если беременность наступила на фоне проводимой химио- или лучевой терапии.

Еще один доклад на тему **фертильности и злокачественных заболеваний** представил участником конференции **П.И. Немтинов**, руководитель проекта «Институт клеточной терапии». Докладчик подчеркнул, что за последнее время в лечении многих онкологических заболеваний достигнуты успехи, доказавшие возможность излечения большинства больных. Перед врачами возникла новая проблема — сохранения фертильности у пациентов со злокачественными новообразованиями. В докладе сделан акцент на необходимости сохранения фертильности до начала специфической терапии. Половозрелым мужчинам рекомендуется криоконсервация спермы, для мальчиков препубертатного возраста в данное время нет оптимального метода сохранения фертильной функции.

У женщин фертильного возраста химиотерапия приводит к преждевременной недостаточности яичников в зависимости от схемы применяемой химиотерапии. Так, при использовании схемы ABVD данное нарушение встречается менее чем в 10% случаев; при использовании CMF, AC — приблизительно в 33%; BEACOPP, FEC, FAC — в 50–65%, а ВДХТ + АТСК — в 70–100% случаев. Идеального метода сохранения фертиль-

ности не существует. Для пациенток перед ВДХТ + АТСК (кроме пациенток с лейкозами) рекомендуется рассмотреть возможность криоконсервации овариальной ткани. Для девочек препубертатного возраста оптимальным методом сохранения фертильности также является криоконсервирование овариальной ткани. Пациенткам фертильного возраста с раком грудной железы рекомендуется решать вопрос фертильности в промежутке между хирургическим лечением и адъювантной ПХТ. Методом выбора для данной группы пациенток является криоконсервация эмбрионов или консервирование ооцитов.

Н.Н. Климов (заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии в Северо-Западном государственном медицинском университете Санкт-Петербурга, Россия) в докладе «**Современное руководство по диагностике и лечению инвазивных грибковых заболеваний у гематологических больных**» представил современные принципы ранней диагностики, противогрибковой профилактики, ранней терапии (эмпирической и после установления возбудителя) и ведения гематологических пациентов с подтвержденной инвазивной грибковой инфекцией.

Инвазивные грибковые заболевания являются главными причинами заболеваемости и смертности пациентов с иммунодефицитом. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями существует высокий риск развития таких инфекций. *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* являются распространенными грибными патогенами у гематологических больных. В течение последних нескольких лет такие редкие формы, как *Mucormyces* и *Fusarium spp.*, а также дрожжи (*Trichosporon spp.*) все чаще становятся возбудителями инвазивных грибковых инфекций. Отдельное внимание докладчик уделил дифференциальной диагностике кандидемии и бактериемии, остановился на важных моментах диагностики грибковых инфекций согласно последним рекомендациям ESCMID 2012 и их интерпретации.

И.Б. Титоренко, старший научный сотрудник Национального института рака, в своем докладе остановился на проблеме **анемии у пациентов онкологического профиля**. Анемия является частым спутником злокачественных новообразований и проявляется почти у 50% пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. Так, анемия отмечается у 35% больных с впервые установленным онкологическим процессом, у 59% пациентов, получивших противоопухолевую терапию, и у 31% — в стадии ремиссии. Повышенный интерес к проблеме анемии у онкологических больных объясняется поисками путей повышения эффектив-

ности противоопухолевой терапии. Известно, что уровень гемоглобина перед началом терапии влияет на эффективность химиотерапевтического лечения. Также результаты исследования взаимосвязи качества жизни и анемии доказали, что своевременная и адекватная коррекция анемии значительно улучшает качество жизни пациентов. Внедрение в клиническую практику

ряда новых цитостатических препаратов, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио- и лучевую терапию, позволяет повысить эффективность лечения злокачественных заболеваний. Но интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из составляющих которой явля-

ется своевременная коррекция анемии с применением современных препаратов — стимуляторов эритропоэза.

Результатом проведения данной конференции стало получение новых знаний в области онкогематологии, а также расширение профессиональных контактов.

Следующая конференция состоится в Киеве 19–20 сентября 2013 г.

Приглашаем всех желающих!

Дайджест доповідей третьої конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфом», 18–19 жовтня 2012 р., Київ

I.A. Kryachok, A.V. Martynchuk, T.V. Kadnikova, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksik, O.I. Novosad, E.V. Kuscheviy, Y.V. Pastushenko, Y.A. Stepanishina, K.O. Ulianchenko, A.O. Gubareva

Национальный институт рака, Київ

Резюме. 18–19 жовтня 2012 р. у Києві відбулася третя традиційна конференція «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфом». У рамках конференції виступили всесвітньо відомі експерти в галузі онкогематології зі Швеції, Швейцарії, Нідерландів, Німеччини, Данії, Італії, Росії та України. Уперше в рамках конференції проведено окрему секцію для гістологів, яка присвячувалася питанням діагностики лімфом. Також проходило інтерактивне обговорення клінічних випадків у кожній секції після кожної доповіді, що дозволило покращити розуміння теоретичного матеріалу та розглянути проблемні питання. У даному дайджесті наведено ключові моменти доповідей та короткі відомості про їх авторів.

Ключові слова: міжнародна конференція, лімфома Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, лікування, фертильність.

Digest of third conference with international participation «Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphomas», October 18–19, 2012, Kyiv

I.A. Kriachok, A.V. Martynchuk, T.V. Kadnikova, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksik, O.I. Novosad, E.V. Kuscheviy, Y.V. Pastushenko, Y.A. Stepanishina, K.O. Ulianchenko, A.A. Gubareva

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The third traditional conference «Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphoma» took place in Kyiv, October 18–19, 2012. The world-renowned experts in the field of oncology and hematology from Sweden, Switzerland, the Netherlands, Germany, Denmark, Italy, Russia and Ukraine gave their lectures. For the first time, the conference held a special section for histologists, which was dedicated to the diagnosis of lymphoma. Also, an interactive discussion of clinical cases in each section were presented to improve the understanding of theoretical material and to discuss areas of concern. In this digest there are key points of lectures and short information about authors.

Key words: international conference, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, treatment, fertility.

UA_PA_MAB_12_12_02