

МАТЕРИАЛЫ IV СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ. СЕКЦИЯ «ГЕМОБЛАСТОЗЫ». 28 сентября — 1 октября 2006 г., Баку

На съезде одна из девяти пленарных лекций была прочитана акад. А.И. Воробьевым и посвящена онкогематологии как особой области патологии системы крови и необходимому для диагностики и лечения гемобластозов оборудованию клиники. Автор отмечает некоторые черты, свойственные гемобластозам, значительно менее выраженные или совсем не выраженные при опухолях других локализаций. К этим особенностям гемобластозов относятся: ранняя генерализация, вытеснение патологическим клоном нормальных гомологов и, как следствие, угнетение нормального кроветворения. Вытеснение гранулоцитарного роста ведет к снижению числа макрофагов и потере ответа на бактериальную инфекцию. В-клеточные опухоли приводят к снижению продукции иммуноглобулинов, а Т-клеточные — к угнетению Т-лимфатических компонентов иммунного ответа, поэтому всем гемобластозам изначально свойствен иммунодефицит. Необходимые для противоопухолевого эффекта дозы цитостатиков сами вызывают остановку деления многих нормальных клеток организма, что в сочетании с исходным угнетением нормального кроветворения и иммунитета приводит к развитию тяжелой цитостатической болезни и инфекционным осложнениям — примерно у 10% больных развивается септический шок. Этих явлений, как правило, нет при других опухолях. Больные с цитостатической болезнью нуждаются в изоляции и проведении интенсивной реанимационной терапии, поэтому на каждые 10 онкогематологических больных требуется 1 реанимационная койка. Поскольку при гемобластозах резко угнетен иммунитет и часты инфекционные осложнения, стационар, в котором получают лечение больные гемобластозами, по мнению акад. А.И. Воробьева, должен быть обеспечен собственной мобильной и адекватной микробиологической и вирусологической службой. Гемобластозам нередко свойственно поражение почек, которое вызывается блокадой канальцев и нефронов при секретирующих лимфомах, а также необходимостью использования ряда нефротоксичных цитостатиков в высоких дозах, как, например, метотрексата при лимфоме Беркитта. Кроме того, к поражению почек приводит быстрый распад опухоли. Поэтому стационар должен располагать возможностями гемодиализа. Каждый гемобластоз обладает особенной, только ему одному присущей иммунохимической и кариологической характеристикой, и для различных гемобластозов разработаны разные программы лечения. Поэтому кроме возможности производить цитологическое и гистологическое исследования клиника должна иметь возможность осуществлять иммуноморфологическое исследование и хромосомный анализ.

Гематологическая секция была посвящена лимфопролиферативным заболеваниям.

Три доклада были посвящены лечению лимфомы Ходжкина (ЛХ). Доклады Е.А. Деминой и В.П. Харченко освещали вопросы лечения первичных больных ЛХ. Е.А. Демина на большом материале РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (более 500 больных, длительность наблюдения до 25 лет) показала преимущество разделения больных по прогностическим группам в соответствии с опухолевой массой и возможность получения значительно более высоких отдаленных результатов лечения при использовании химиолучевых программ последнего поколения. В благоприятной прогностической группе 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, для больных, получавших радикальную лучевую терапию и комбинированное лечение, составила 48 и 72% ($p=0,007$), общая выживаемость — 65 и 100% соответственно. В промежуточной прогностической группе 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 14, 29 и 72% для

больных, получавших радикальную лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию и комбинированное лечение ($p=0,000001$), общая выживаемость — 20, 61 и 78% соответственно ($p=0,014$). В неблагоприятной прогностической группе выявлено преимущество современной интенсифицированной программы ВЕАСОРР+ЛТ перед программой CVPP+ЛТ: 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 75% против 51% ($p=0,0008$), бессобытийная выживаемость — 50% против 72% ($p=0,0014$). Очень важно, что ключевыми для снижения отдаленных результатов лечения оказались увеличение даже одного интервала до 6 нед, сокращение объема химиотерапии на 1/3 от запланированного даже после достижения полной ремиссии и отмена ЛТ даже в группе больных, достигших полной ремиссии после полихимиотерапии.

В докладе В.П. Харченко, Г.А. Паньшина, П.В. Дасенко, В.М. Сотникова, Ю.Д. Мельник (Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва) были представлены новые программы полихимиотерапии: СЕА/ABVD для первичных больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы ($n=43$) и CHOD/ABVD для больных промежуточной прогностической группы ($n=14$). Небольшой размер групп и нерандомизированный характер исследования позволяют сделать только предварительные выводы. Интересной представляется методика поэтапного зонального сокращения полей облучения в рамках комбинированной программы лечения. Эта методика позволила уменьшить число легочных и сердечных осложнений в 10-летние сроки наблюдения после окончания ЛТ.

В докладе Н.В. Ильина и И.А. Шендеровой (ЦНИРРИ, Санкт-Петербург) обсуждались вопросы возможности повторного облучения у больных с рецидивами ЛХ. Показано влияние сроков возникновения рецидива на общую выживаемость больных. Из больных с ранним рецидивом никто не дожил до 10 лет наблюдения, в то время как 10-летняя общая выживаемость больных с поздними рецидивами составила 56,8%. Повторная ЛТ на ранее облученные регионы в сочетании с полихимиотерапией проведена 42 больным. Локальный эффект превысил 66%, а при облучении периферических лимфоузлов достиг 100%; общая 10-летняя выживаемость после повторного комбинированного лечения составила 48,5%. Серьезных осложнений ЛТ авторы не отметили.

Три доклада были посвящены диагностике и лечению неходжкинских лимфом (НХЛ). О.А. Малихова и соавт. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) представили очень большой (около 500 наблюдений) и хорошо иллюстрированный материал по эндоскопической диагностике НХЛ желудка. Во всех случаях диагноз был подтвержден данными цитологического и гистологического исследований. В ряде исследований во время эндоскопии производилась и эндосонография, показавшая, что опухоль происходит из подслизистого слоя и приводит к нарушению дифференцировки слоев стенки желудка и резкому утолщению подслизистого слоя. Как визуальная, так и эндосонографическая картина позволили систематизировать признаки, помогающие в дифференциальной диагностике ЛХ, рака желудка и хронических воспалительных процессов.

Доклад чл.-корр. РАМН И.В. Поддубной и соавт. (кафедра онкологии РМАПО РАМН и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) был посвящен крайне редкой локализации НХЛ — поражению женской репродуктивной системы.

В докладе В.П. Харченко, В.М. Сотникова и Г.А. Паньшина (Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва) были представлены непосредственные результаты химиолучевого лечения больных с IV стадией НХЛ (поражение костного моз-

га констатировано у 63,3% больных). Облучались зоны массивного поражения, экстралимфатические очаги и резистентные опухоли. Показано увеличение частоты полных ремиссий с 16% после химиотерапевтического этапа до 52% после лучевого этапа.

Три доклада были посвящены сопроводительной терапии, необходимой при лечении больных с осложненным течением лимфопролиферативных заболеваний. Два доклада из ГНЦ РАМН (Москва) были посвящены реанимационному обеспечению при лечении онкогематологических больных.

В докладе Е.М. Шолудко и соавт. «Специфическое реанимационное обеспечение — обязательное условие в современной онкогематологии» представлены показания к реанимационной сопроводительной терапии при лечении гемобластозов. До начала химиотерапии и в процессе ее проведения части больных для коррекции гомеостаза необходима активная симптоматическая терапия: ультрафильтрация с целью ликвидировать гипергидратацию, компенсация азотемии, метаболического ацидоза и гиперкальциемии с помощью гемодиализа; для купирования гиперкальциемии использовалось также введение бифосфонатов, для купирования гипервязкости плазмы — санация очагов инфекции и плазмаферез.

Доклад Л.С. Бирюкова, И.Г. Рехтина, Р.Б. Чавынчак и В.В. Рыжко был посвящен причинам острой и хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных множественной миеломой и тактике сопроводительной терапии при лечении этих больных. Наиболее частой причиной острой почечной недостаточности явились нефротоксичные препараты. Применение гемодиализа позволило восстановить функцию почек у 65% больных. В 45% случаев у больных множественной миеломой с ХПН имелись сопутствующие хронические заболевания почек. После коррекции гомеостаза полихимиотерапия в адекватных дозах (схемы VAD и M-2) была проведена у 52 из 56 больных множественной миеломой, имевших ХПН.

Доклад В.Б. Ларионовой (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) был посвящен лечению инвазивных микозов в онкогематологической клинике. Обсуждались вопросы диагностики грибковой инфекции при гемобластозах, представлены конкретные рекомендации по лечению инвазивного аспергиллеза легких, ЦНС, придаточных пазух носа. Также обсуждалась эпидемиология различных видов кандид и принципов лечения инвазивного кандидоза в зависимости от видовой принадлежности кандид.

Подготовила Е.А. Демина

МАТЕРИАЛЫ III РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ»

16—17 октября 2006 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН состоялась III Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы».

Доклад проф. Н.К. Мюллер-Херменлинка (Германия) был посвящен агрессивным В-клеточным лимфомам. Как заявил докладчик, основная и наиболее трудная задача патологов (морфологов) заключается в стандартизации основных диагностических критериев, позволяющих достоверно выделять и классифицировать различные варианты лимфоидных опухолей с учетом закономерностей дифференцировки клеточных элементов и клинических проявлений болезни. По этому принципу построена классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001).

Наиболее частым вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), на долю которой приходится 30—40% от общего числа этих опухолей. Это большая, чрезвычайно гетерогенная по своим клиническим и биологическим характеристикам группа опухолевых заболеваний, отличающихся агрессивным течением. ДВКЛ включает различные морфологические варианты: центробластный, иммунобластный, анапластический, плазмобластный, Беркитто-подобный и вариант, богатый Т-клетками. Кроме того, с учетом особенностей клинических и органоспецифических проявлений обозначены первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная, интраваскулярная, первичная выпотная (effusion) лимфомы и лимфоматозный гранулематоз. Клеточный полиморфизм при ДВКЛ можно объяснить различным происхождением опухолевых клеток. Хорошо известно, что «наивные» В-клетки с функционально активным В-клеточным рецептором и коэкспрессией поверхностных IgM и IgD покидают костный мозг и попадают в периферические органы иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка и др.). В дальнейшем встреча с антигеном приводит к развитию первичного иммунного ответа, при этом часть В-клеток покидает зону мантии и дифференцируется в короткоживущие плазматические клетки (IgM+, CD27-, CD138-). Большинство же лимфоцитов подвергаются бласттрансформации и попадает в зародышевый центр вторичного лимфоидного фолликула, где реализуется этап антиген-

зависимой дифференцировки В-лимфоцитов. Реализация вторичного иммунного ответа связана с несколькими процессами, происходящими в зародышевом центре. Это активная пролиферация клеток, развитие соматических гипермутаций в генах вариабельных участков тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, что приводит к повышению аффинности (сродства) иммуноглобулинов к антигену, изменение (переключение) класса иммуноглобулинов (IgM → IgG). Примерно 90% клеток (центробластов/центроцитов) гибнет путем апоптоза, и лишь небольшая часть клеток уже вне зародышевого центра дифференцируется в клетки памяти или плазматические клетки. На этом этапе возможна повторная встреча с антигеном, что приводит к развитию внутриклеточных мутаций и активной клеточной пролиферации. Блок дифференцировки на любом этапе вторичного иммунного ответа может привести к развитию ДВКЛ. Если это соответствует лимфоидным клеткам зародышевого центра, то речь идет о центробластной лимфоме или ДВКЛ из клеток герминального центра (ГЦ ДВКЛ). Если же опухолевые клетки имеют постгерминальное происхождение, то речь идет об иммунобластном варианте или ДВКЛ из активированных В-лимфоцитов (АВЛ ДВКЛ). Получены клинические доказательства, что ГЦ ДВКЛ и АВЛ ДВКЛ — это две разные болезни, имеющие специфические морфологические, иммунофенотипические, молекулярно-биологические и клинические характеристики. Молекулярно-генетический анализ опухолевых клеток при ГЦ ДВКЛ выявил гиперэкспрессию генов, специфических для нормальных В-клеток герминального центра, в то время как при АВЛ ДВКЛ определяется гиперэкспрессия генов, типичных для плазматических клеток. Подгруппы ДВКЛ, сформированные по профилю экспрессии генов, различаются также по частоте выявления различных генетических событий и хромосомных нарушений. Так, при ГЦ ДВКЛ определяется транслокация t(14;18)(q32;q21) с гиперэкспрессией белка BCL2, а также встречается амплификация генов *c-rel* на хромосоме 2p. Для опухолевых клеток при АВЛ ДВКЛ характерна гиперэкспрессия транскрипционных факторов NF-κB. И, наконец, разделение ДВКЛ на 2 подварианта имеет важное клиническое значение, так как 5-летняя выживаемость больных при ГЦ ДВКЛ превышает 60%, в то время как при