

489. Опыт лечения лимфомы Ходжкина I–II стадии

П.В. Безносенко, И.Н. Полищук, О.А. Дорникова, А.О. Попова, В.В. Зовтун

Областной онкодиспансер, Николаев

В последние годы в Николаевской обл., как и по Украине в целом, растет заболеваемость злокачественными лимфомами (впервые заболевшие в 2009 г. — 28 пациентов, в 2010 г. — 41 пациент). Все чаще заболевают молодые люди работоспособного детородного возраста. Повышение эффективности безрецидивного периода путем оптимизации схем химиотерапии.

Проанализированы все случаи первичной лимфомы Ходжкина за 2010 г., «леченные методом химиотерапии с последующей локорегиональной лучевой терапией на остаточный очаг» у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом лимфомы Ходжкина. Лечение получили 24 пациента I–II стадии, которым проведено от 4 до 6 курсов ПХТ, из них в индукции ремиссии использованы схемы COPP, ABVD. I группа пациентов COPP составила 21% (5). II группа пациентов ABVD составила 79% (19). Эффективность схем оценивалась объективно рестадированием по степени уменьшения лимфоузлов (КТ, УЗИ, биохимический и общий анализ крови, оценка состояния по ECOG).

Результаты. Полная ремиссия достигнута у 40% (2) больных лимфомой Ходжкина в I группе; у 63% (12) во II группе. ЧР (частичная ремиссия) в I группе — 40% (2), II группа — 37%. Рецидивы. В I группе до 1 года — 20% (1). Смерти в возрасте до 1 года не зафиксировано. У всех больных II группы, где использовались блеомицин и доксорубин клинически, отмечалось исчезновение лимфоузлов еще до применения лучевой химиотерапии.

Стандартное лечение пациентов с лимфомой Ходжкина I–II стадии схемой ABVD позволяет добиться большего числа ответов и полных ремиссий на цитостатическую терапию.

490. Особенности лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями с аутоиммунным синдромом

Н.А. Бут, П.Е. Каплан, Е.А. Ярчук, И.В. Сидоренко, Е.Б. Климовская, Ю.Н. Шинкаренко

В последние 20 лет отмечается увеличение количества больных с неходжкинскими лимфомами более чем на 50%. Дефект иммунокомплексного звена иммунитета у этих больных часто приводит к различным клиническим проявлениям аутоиммунного синдрома: цитопения, гемолиз, геморрагический васкулит. В последние 10 лет в практику химиотерапевтов вошли моноклональные антитела (мабтера, мабкомпат и т.д.). В силу появившихся возможностей, ведение таких больных изменилось.

В работе рассмотрено лечение 17 больных с ХЛЛ и 6 больных с неходжкинской лимфомой на стадии лейкемизации, которые имели проявления аутоиммунного синдрома в виде цитопении или гемолиза. При оценке сравнительной эффективности проводимой терапии с применением моноклональных антител рассматривались следующие критерии: длительность курса лечения, количество рецидивов гемолиза на протяжении 5 лет, длительность безрецидивного периода.

За последние 10 лет в Днепропетровской обл. на 34% возросла заболеваемость агрессивными формами лимфом с лейкемизацией, на 12% увеличилось количество больных ХЛЛ. В 93% рассмотренных случаев аутоиммунных осложнений лечение проводилось кортикостероидами в сочетании с курсом полихимиотерапии по схеме COP или CNOP, в 7% случаев мабтерой в монорежиме или в сочетании с курсом ПХТ. В последних случаях длительность курса лечения в среднем на 2 нед меньше, чем традиционными методами. Частота рецидивов аутоиммунного синдрома снижалась в 3 раза, длительность безрецидивного периода составила от 1,5 лет до 3,5 лет.

У больных с лимфопролиферативными заболеваниями и вторичным аутоиммунным синдромом мабтера является препаратом выбора.

491. Аутоиммунная гемолитическая анемия при в-клеточном хроническом лимфолейкозе: клинико-иммунофенотипические параллели

Е.В. Вильчевская, В.В. Тютюнник, Н.С. Коваленко, И.Г. Ложечник, О.С. Пино

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака» НАМН Украины, Донецк

Среди цитопенических синдромов, часто осложняющих течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), преобладает аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). В исследование включены 115 пациентов с В-ХЛЛ, которые находились на лечении в отделении онкогематологии для взрослых ГУ «ИНВХ им.В.К.Гусака» НАМН Украины в период с 2008 по 2010 г. Из наблюдаемых нами за 3 года 115 больных В-ХЛЛ у 7 (5,7%) пациентов течение болезни осложнялось развитием АИГА в различные периоды развития лейкоза. Средний возраст больных с В-ХЛЛ, осложненным АИГА, составлял 58 лет. Все пациенты имели продвинутое стадии ХЛЛ: III ст. — у 43% больных и IV — у 57% по К. Rai.

В результате иммунофенотипирования образцов костного мозга пациентов с АИГА было выявлено, что иммунофенотип соответствовал относительно зрелым В-лимфоцитам с выраженной экспрессией В-линейных антигенов CD19, CD20, CD22, CD23, Т-линейного антигена CD5 и клональностью по одной из цепей иммуноглобулинов κ или λ . Позитивные по антигену клетки имели также характеристику «средняя интенсивность флуоресценции» (СИФ), которая отражает плотность присутствия маркера на мембране. Мы проанализировали СИФ характерных для В-ХЛЛ антигенов в подгруппе пациентов с проявлениями АИГА и без таковых. Оказалось, что плотность присутствия В-линейных антигенов CD19, CD20, CD22, CD23 в подгруппе пациентов с АИГА с высокой статистической значимостью ниже, чем в среднем у пациентов без проявления АИГА.

Для антигена CD5 такой тенденции снижения СИФ не отмечалось. Следует отметить, что плотность присутствия на клеточной мембране антигена CD5 у пациентов с признаками гемолитической аутоиммунной анемии было достоверно выше ($p < 0,056$), чем в целом у пациентов с В-ХЛЛ. Лечение стероидными гормонами проводилось нами у 6 больных, причем у половины из них — в режиме пульс-терапии. Отчетливый лечебный эффект при аутоиммунных конфликтах был получен у 4 из 7 больных (57%).

Проведенный нами анализ 7 пациентов В-ХЛЛ, протекающий с АИГА, позволяет сделать следующие выводы: аутоиммунные осложнения преобладают при развернутой клинико-гематологической картине В-ХЛЛ, часто рецидивируют, но могут быть успешно преодолены с помощью стероидных гормонов; исследование плотности экспрессии антигена CD5 на мембранах лимфоцитов с В-ХЛЛ может быть использовано как прогностический фактор развития аутоиммунного гемолиза.

492. Интенсивность флуоресценции поверхностных В-клеточных антигенов CD20 и CD23 при В-клеточном хроническом лимфолейкозе

Е.В. Вильчевская, В.В. Тютюнник, С.В. Старченко

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака» НАМН Украины, Донецк

Целью данного исследования было изучение интенсивности флуоресценции поверхностных В-клеточных антигенов CD20 и CD23 при В-клеточном хроническом лимфолейкозе, для оценки признаков злокачественной трансформации В-клеток.

Мы изучили 115 пациентов (49 мужчин, 66 женщин). Средний возраст 62 года для женщин и 52 — для мужчин) с В-ХЛЛ и 30 гематологически здоровых доноров в качестве контрольной группы (возраст 39–68). Для каждого антигена была проанализирована средняя интенсивность флуоресценции (СИФ), которую измеряли по логарифмической шкале с интенсивностью сигнала в диапазоне от 64 до 1024 канала.

Діагноз В-ХЛЛ устанавлювався в відповідності з сучасною класифікацією гемобластозів ВОЗ. Стадії В-ХЛЛ були определены по К. Rai.

Результати показали, що в групі здорових донорів показники СИФ (CD20 — 547 ± 4 усл.ед., CD23 — 106 ± 1 усл.ед.) перевищали такі для пацієнтів з В-ХЛЛ (CD20 — 58 ± 7 усл.ед., CD23 — 61 ± 6 усл.ед.). Виявлена статистично значима кореляція між кількістю CD20-позитивних лімфоцитів (% всіх лімфоцитів) і СИФ для антигена CD20 у пацієнтів з В-ХЛЛ ($p=0,045$, $R=0,36$), CD23 ($p=0,001$, $R=0,834$). Статистично значимі відмінності в інтенсивності флуоресценції CD20 в залежності від стадії RAI не були знайдені ($p=0,067$). Однак перебіг захворювання у пацієнтів з підвищеними рівнями СИФ CD20 (більше 50 усл.ед.) частіше мав відносно сприятливий характер: такі прояви захворювання, як анемія, цитопенія в даній групі хворих нечасто ($p=0,04$). Для CD23 антигена відзначена чітка тенденція ($p=0,032$) до зниження СИФ на мембрані опухолевих клітин по мірі прогресування захворювання.

Таким чином, результати наших досліджень дозволяють зробити висновки, що злоякісно трансформовані лімфоцити при В-ХЛЛ мають більш низьку щільність молекул CD20, CD23 на мембрані В-лімфоцитів порівняно з лімфоцитами гематологічно здорових пацієнтів. Для антигена CD23 відзначена чітка тенденція ($p=0,032$) до зниження СИФ на мембрані опухолевих клітин по мірі прогресування захворювання. Таким чином, вивчення інтенсивності флуоресценції маркерів CD20 і CD23 має особливе значення для розрізнення нормальних і трансформованих лімфоцитів при ХЛЛ.

493. Использование показателей интенсивности флуоресценции CD38 и CD23 в качестве прогностических критериев В-ХЛЛ

Е.В. Вильчевская, В.В. Тютюнник, И.Г. Ложечник, С.В. Старченко, Н.Н. Горюк

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака» НАМН Украины», Донецк

У хворих з В-лінійним хронічним лімфолейкозом (В-ХЛЛ) маркер CD38 розглядається як основний прогностично несприятливий фактор. Можливо, експресія CD38 повинна враховуватися разом з іншими факторами, щоб визначити пацієнтів з найбільш ймовірним прогресуванням ХЛЛ.

Метою даної роботи було вивчення взаємозв'язку CD38 і CD23 як прогностичних критеріїв В-ХЛЛ.

Проаналізовано 70 пацієнтів з В-ХЛЛ і 30 гематологічно здорових донорів. Імунофенотипування проводили методом проточної цитометрії (FACSCaliburBD) з урахуванням експресії (% позитивності) антигенів CD38 і CD23. Серед пацієнтів з В-ХЛЛ була виділена підгрупа CD38⁺ пацієнтів, для яких проаналізовані значення середньої інтенсивності флуоресценції (СИФ) даних антигенів. Отримані результати, що свідчать про те, що рівень експресії антигенів CD23 і CD38 на В-лімфоцитах ХЛЛ вище, ніж на поверхні мембрани здорових В-лімфоцитів. В групі здорових донорів показники середньої інтенсивності флуоресценції маркерів (СИФ) як для антигена CD23, так і для антигена CD38 достовірно перевищали такі для пацієнтів з В-ХЛЛ.

	CD23		CD38	
	Паци- енты с В-ХЛЛ	Гемато- логиче- ски здо- ровые доноры	Паци- енты с В-ХЛЛ	Гемато- логиче- ски здо- ровые доноры
% позитивных клеток	57±6%	6±24%	60±13%	36±9%
СИФ сред- нее значение (M±m) в усл.ед.	61±6	106±1	146±4	352±1

При цьому була виявлена позитивна кореляція для показників СИФ даних антигенів. По мірі прогресування захворювання відзначено зниження інтенсивності флуоресценції як CD23 і антигена, так і CD38 на мембрані опухолевих клітин. Виявлена нами залежність дозволяє передбачити, що зниження рівня СИФ антигенів CD23 і CD38 може відображати посилення ступеня злоякісної трансформації В-клітин. Експресія даних антигенів змінюється в ході прогресування захворювання. Взаємозв'язок інтенсивності флуоресценції CD23 і CD38 дозволяє розглядати СИФ CD23 як можливий прогностично несприятливий критерій. Дослідження прогностичного значення інтенсивності флуоресценції повинно бути продовжено.

494. Діагностика та лікування анемічного синдрому у онкологічних хворих

С.М. Гайдуківська¹, О.А. Карнабеда²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім.

П.Л. Шупика, Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Анемія у хворих з пухлинними захворюваннями виділяється достатньо часто вже на момент встановлення онкологічного діагнозу і розцінюється як наслідок пухлини та/або проведеного протипухлинного лікування.

Досліджено 47 пацієнтів (23 чоловіка та 24 жінки) з солідними пухлинами (СП) та анемією. У 17 (36%) пацієнтів діагностовано злоякісні новоутворення легень, у 18 (37%) пацієнтів — новоутворення шлунково-кишкового тракту та у 12 (26%) хворих — злоякісні новоутворення молочної залози. В дослідження включені тільки пацієнти, у яких анемія встановлена на момент діагностики злоякісного новоутворення. Середній вік пацієнтів на момент діагностики — $45 \pm 0,5$ років.

Діагноз СП встановлювався на підставі мінімальних клінічних рекомендацій Європейського суспільства медичної онкології (ESMO, 2008). У всіх пацієнтів проводилося загальноклінічне і лабораторне дослідження.

Встановлено, що тільки у 8 (17%) хворих зі злоякісними пухлинами анемія була обумовлена пухлиною, а у 39 (83%) обстежених хворих зниження рівня гемоглобіну обумовлено іншими причинами: порушенням метаболізму заліза, вітаміну В₁₂, фолатів, крововтратою та гемолізом. Патогенетична корекція анемічного синдрому у хворих супроводжувалася ефективним збільшенням рівня гемоглобіну, що дозволило провести хіміо- та/або радіотерапію в повному обсязі, що в цілому позитивно відобразилося на якості життя пацієнтів.

495. Применение талидомида в лечении множественной миеломы

С.А. Гусева¹, Я.П. Гончаров², А.В. Саулов³

¹Национальная академия последипломного образования им.

П.Л. Шупика, Киев

²Главный военный клинический госпиталь Министерства обороны Украины, Киев

³Киевский областной онкодиспансер

Під нашим спостереженням перебували 43 пацієнта з множинною мієломою, які отримували терапію талідомідом (Мерин, Швейцарія): 19 чоловік — в комбінації з дексаметазоном (Dimopoulos M.A., 2001) (1-я група), 24 чоловік — з мелфаланом і преднізолоном (Palumbo A., 2005) (2-я група). Проведено аналіз ефективності лікування в період 6-місячного періоду. В досліджувану групу увійшли 22 первичних пацієнта (11 в 1-й групі, 11 в 2-й групі) і 21 пацієнт (8 і 13 чоловік відповідно) з рецидивами множинною мієломою, або її рефрактерним перебігом. Середній вік становив $69 \pm 2,6$ років в 1-й і $64 \pm 3,1$ років в 2-й групі. Чоловіки — 29 чоловік, жінки — 14 чоловік. Талідомід призначали спочатку в дозі 100 мг в день. При хорошій переносимості дозу талідоміду збільшували до 200 мг в день. У 12 пацієнтів в період 6-місячного спостереження суточна доза талідоміду була зменшена до 100 мг в день,

а у 9 человек прием талидомида прекращен досрочно в связи с появлением побочных эффектов. В результате проводимого лечения общий ответ составил 52,6% в 1-й и 66,7% во 2-й группе ($p > 0,05$). Полный ответ констатирован только у 2 пациентов 2-й группы. Очень хороший частичный ответ достигнут у 4 человек 1-й и 6 человек 2-й группы ($p > 0,05$). Частичный ответ у 6 и 8 чел соответственно ($p > 0,05$). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила в 1-й группе 16,4 мес, во 2-й группе — 24,1 мес ($p < 0,05$). Общая выживаемость в 1-й группе — 40,1 мес, во 2-й группе — 48,3 мес ($p > 0,05$). Побочные эффекты различной степени выраженности отмечены у 57,9% в 1-й и у 70,8% во 2-й группе ($p > 0,05$). Тромбоэмболические осложнения развились у 3 человек: у 2 пациентов из 1-й и 1 пациента из 2-й группы. Периферическая нейропатия возникла у 7 человек (3 и 4 человека, соответственно), сонливость — у 17 человек (7 и 10 человек, соответственно), головокружение — у 10 чел (4 и 6 человек, соответственно), диспепсические симптомы — у 10 человек (4 и 6 человек, соответственно), инфекционные осложнения — у 10 человек (4 и 6 человек, соответственно).

Талидомид в комбинации с дексаметазоном либо совместно с мелфаланом и преднизолоном является эффективным средством лечения множественной миеломы. Выживаемость без прогрессирования множественной миеломы при применении комбинации талидомида с мелфаланом и преднизолоном выше, чем при комбинации талидомида с дексаметазоном. Общая выживаемость и частота побочных эффектов при этих двух схемах лечения, по нашим данным, достоверно не отличаются.

496. Паклитаксел в комбинированной химиотерапии диссеминированного рака шейки матки

*А.В. Забунов, Л.А. Дударева-Истру, А.Г. Мунтяну, С.В. Сидорова
М.С.П.У. Институт Онкологии Кишинев, Молдова*

Химиотерапия традиционно применяется у больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки (РШМ), после проведенного ранее радикального лечения. Эффективность химиотерапии не превышает 30%, а большинство больных умирает в течение 6–8 мес с момента развития прогрессирования заболевания. Ранее (GOG 169) было показано, что добавление паклитаксела к цисплатине повышает частоту объективного эффекта (36% против 19%) и продолжительность времени до прогрессирования (4,8 против 2,8 мес). Целью работы была оценка эффективности и побочных эффектов комбинации паклитаксел + цисплатин у больных диссеминированным РШМ.

В исследование было включено 24 больных диссеминированным РШМ, ECOG 0–2, ранее не получавших химиотерапию по поводу рецидивов и метастазов. У 18 пациенток в анамнезе была лучевая терапия, в том числе у 5 в сочетании с цисплатином, у 6 — комбинированное лечение. Всем больным проводилось лечение по следующей схеме: паклитаксел 135 мг/м² в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией в 1-й день, цисплатин 50 мг/м² в/в инфузия в 1-й день. Лечение повторялось каждые 3–4 нед. У 3 больных с признаками компенсированного гидронефроза цисплатин был заменен на карбоплатин (AUC -5). Количество проведенных курсов — 56 (в среднем 2,4). Эффективность терапии и токсичность оценены у всех больных.

Полная регрессия (ПР) опухоли была достигнута у 1 (4,2%) больной с множественными метастазами РШМ в легкие, продолжительностью 4,9 мес. Частичная регрессия опухоли (ЧР >50%) была зафиксирована у 8 (33,3%) больных, стабилизация опухолевого процесса — у 9 (37,5%), прогрессирование заболевания после первого курса химиотерапии отмечено у 6 (25%) больных. Объективный эффект (ПР+ЧР) данной комбинации составил 37,5%. Средняя продолжительность достигнутых регрессий составила 3,7±0,6мес, средняя продолжительность жизни — 8,7±0,4 мес. Эффект чаще достигался при отдаленных метастазах, чем при внутритазовых рецидивах (50,2%

и 28,8%, соответственно). Лечение осложнилось нейтропенией (G1+G2) у 8 больных, анемией (G1+G2) — у 9, диареей (G1+G2) — у 5 больных. Периферическая нейропатия (G1) зафиксирована у 7 больных, артралгия, миалгия, астения — у 11.

Комбинация паклитаксел + цисплатин является эффективным режимом химиотерапии у больных с рецидивами и метастазами РШМ после ранее проведенного лучевого или комбинированного лечения с допустимым профилем токсичности.

497. Аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток (АТСКГ) у пациентов с рефрактерной формой лимфомы Ходжкина

*Е.Е. Караманешт, Ю.М. Шестовская, И.С. Коренькова,
Л.А. Душко, К.В. Резцова, Е.И. Маковой, Е.А. Турчановский,
О.Н. Яремчук, В.Г. Чуйский, Н.И. Костюкова, В.И. Хоменко
Киевский центр трансплантации костного мозга*

Известно, что пациенты с химиочувствительными рецидивами лимфомы Ходжкина имеют большую вероятность длительной безрецидивной выживаемости после высокодозовой химиотерапии и АТСКГ. В настоящей работе проанализированы результаты терапии крайне неблагоприятной группы из 45 пациентов, которые не ответили на сальвадж-терапию или прогрессировали до ВДХТ.

С февраля 2001 по октябрь 2009 г. 22 мужчины (48,9%) и 23 женщины (51,1%) с прогрессирующей лимфомой Ходжкина получили высокодозовую химиотерапию и АТСКГ. Средний возраст пациентов составил 28,9 лет (диапазон 13–54). Среди них у 26 пациентов (57,8%) отмечено первично-рефрактерное течение, у остальных — рецидив заболевания. Среднее количество циклов предшествующей терапии — 9 (диапазон 3–30), лучевую терапию в анамнезе получали 35 пациентов (77,8%). Количество пациентов, первичная терапия которых была плохо стандартизирована (неадекватный выбор режимов, увеличение интервалов между циклами, занижение доз, неверная оценка ответов и т.д.) составило 18 (40%). Этой группе больных была проведена 51 аутоотрансплантация и 1 — аллогенная. Медиана количества CD 34⁺ клеток в трансплантате составила 6,6·10⁶/кг (диапазон 1,97–18,8·10⁶/кг). Сальвадж-терапия в большинстве случаев строилась на основе препаратов платины (DHPAR, ESHAP и похожие), ее получили 42 пациента (93,3%). Более одной линии сальвадж-терапии получили 15 пациентов (33,3%). ВДХТ (кондиционирование) перед трансплантацией практически у всех анализированных проводилась по схеме BEAM.

При средней продолжительности наблюдения в 19,3 мес (диапазон 2,2–99,9) общая выживаемость (ОВ) составила 65,4%, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) 43,5%. Летальность, связанная с трансплантацией, в этой группе составила 6,67%, в то время как в «химиочувствительной» группе — 2,7%. Достоверно выше ($p = 0,033$) выживаемость (ОВ и ВБП) оказалась у пациентов, которым было введено более 8,0·10⁶/кг CD 34⁺ клеток.

Прогностически неблагоприятные категории пациентов также могут быть включены в программы трансплантации. Количество трансплантированных стволовых клеток может позитивно влиять на результат терапии.

498. Роль Ki-67 в прогнозі перебігу ідіопатичного мієлофіброзу

О.А. Карнабеда¹, С.В. Нікулін², Д.О. Шапочка³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра внутрішньої медицини № 1, Київ

²Миколаївська обласна лікарня (відділення гематології)

³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького, Київ

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню ідіопатичного мієлофіброзу (ІМФ) залишається невирішеною і дискусійною значна частина питань, таких як невизначеність клінічного перебігу, пов'язаного з неоднорідністю захворювання, термін початку лікування, тактика лікування та прогноз в цілому.

Ki-67 (маркер проліферації), який експресується на всіх клітинах, що вийшли з G0-фази, дозволяє визначити саме прихований проліферативний потенціал даної пухлини і судити про ступінь злоякісності, а також розділити пацієнтів на групи з відносно сприятливим і несприятливим прогнозом. Метою дослідження було визначення прогностичного значення Ki-67 у хворих на ідіопатичний мієлофіброз. Зроблено ретроспективний аналіз історій хвороби 5 пацієнтів з ІМФ. Всім хворим проведені загальні клініко-гематологічні дослідження. Діагноз було встановлено на основі результатів гістологічного вивчення кісткового мозку (КМ). У гістологічних препаратах КМ імуногістохімічним методом визначали рівень експресії Ki-67 і стан стромального та гемопоетичного компонентів з оцінкою ступеня ретикулярного фіброзу. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програм Statistica 6,0 Statsoft та SPSS17,0.

На підставі аналізу 15 полів зору при збільшенні 600х розраховували значення індексу мічення (числа Ki-67 антигенпозитивних клітин на 100 клітин КМ), які в середньому (+ SD) становили $29,7 \pm 9,2$. Індекс Ki-67 збільшувався із зменшенням гемопоетичної тканини ($p < 0,001$) та збільшенням відносної частки фіброретикулярної тканини ($p < 0,005$) при ІМФ. Значення індексу Ki-67 вище 30% відповідали високому ризику розвитку термінальної ІІІ стадії ІМФ ($p < 0,001$), а при значеннях індексу Ki-67 менше 5% відзначався більш доброякісний перебіг захворювання.

Таким чином, Ki-67 може розглядатися як один із факторів несприятливого прогнозу.

499. Мутації гена FLT3 при мієлодиспластичних синдромах у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи

С.В. Климченко, В.В. Шолойко, Г.В. Дмитренко,

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини» НАМН України, Київ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) є пухлинним процесом з одним із найбільших ризиків розвитку внаслідок впливу іонізуючої радіації (ІР). У відношенні деяких пухлин уже встановлено існування специфічних молекулярних змін, характерних для випадків, що розвинулися після дії ІР. Залишається нез'ясованим, чи насправді ці зміни відображають певні особливості радіоіндукованих патологічних процесів. Актуальним є визначення специфічних патогенетичних шляхів реалізації лейкомогенного потенціалу ІР.

Метою дослідження було визначення особливостей мутаційного статусу FLT3 при МДС у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Обстежено 27 хворих на МДС: 19 чоловіків та 8 жінок віком від 23 до 67 років. Серед хворих було 14 учасників ліквідації наслідків аварії та 10 жителів забруднених радіонуклідами територій; у 15 з них діагностовано рефрактерну анемію, у 5 — рефрактерну анемію з надлишком бластів, у 4 — рефрактерну анемію з надлишком бластів у трансформації і у 5 — гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ), розвитку якої передували МДС.

Досліджували геномну ДНК, отриману з нееритроїдних клітин кісткового мозку хворих. Для визначення внутрішніх тандемних повторень ампліфікували екзон 13, нітрон 13 і екзон 14 гену FLT3. Для визначення мутацій кодону 835 екзону 20 застосовували рестрикційний аналіз продукту ампліфікації.

Досліджувані ділянки ДНК було ампліфіковано в зразках усіх хворих. При аналізі електрофореграм продуктів ПЛР ампліфікації JM домену та розщеплених продуктів ПЛР ампліфікації TK домену, мутації гена FLT3 не визначені в жодному з випадків. Продукти ампліфікації JM домену ДНК усіх хворих були представлені фрагментом, розміром 328 п.н., який відповідає нормальному алелі. Рестрикційна ендонуклеаза в усіх випадках розщепила ампліфікат кодону 835 на фрагменти розмірами 68 і 46 п.н., виключивши ймовірність мутації в цій ділянці геному.

Отримані результати дозволяють припустити, що мутації гена FLT3 не мають істотного значення в розвитку радіаційно-асоційованих МДС. З урахуванням обмеженої кількості пацієнтів та неоднорідності групи радіаційно-асоційованих МДС

в нашій роботі, подальші дослідження у більшій когорті хворих є доцільними для підтвердження отриманих даних. Доцільним є також пошук інших молекулярно-генетичних змін при МДС, які можуть стати маркерами радіаційного сліду.

500. Ведение больных с лимфомами в пожилом возрасте

В.А. Ковтун, А.В. Чернобай

Полтавский областной клинический онкологический диспансер
Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава

Проблема ведения больных пожилого возраста с лимфо-пролиферативной патологией тесно связана с соматическими особенностями этой группы пациентов, которые оказывают влияние на выбор лекарственной терапии, определяют течение и прогноз заболевания. Возраст старше 60 лет является независимым прогностическим фактором и коррелирует с небольшим шансом на достижение полной ремиссии при более высокой токсичности стандартной химиотерапии.

В период 2007–2008 гг. в отделении химиотерапии Полтавского областного клинического онкодиспансера получали лечение и наблюдались 21 пациент с лимфомой в возрасте от 61 до 76 лет. У 4 больных диагностирована лимфома Ходжкина, у 17 — неходжкинская лимфома, в большинстве случаев диффузная В-крупноклеточная лимфома, степень распространенности процесса соответствовала II В — III В стадии, у 3 пациентов с симптомами «bulky disease». Пациентам проводилась стандартная полихимиотерапия по схемам CHOP, COP, VACOP, BCOP, в количестве от 2 до 8 курсов на этапе индукционной терапии. Трех больным с лимфомой Ходжкина обязательным компонентом было проведение лучевой терапии на завершающем этапе лечения. Срок наблюдения составил 3 года. Летальность составила 57,1% (12 больных, из них 1 пациент с лимфомой Ходжкина), в 4 случаях непосредственной причиной смерти послужило развитие tumor-лизис синдрома в ближайшие сроки после проведения курса полихимиотерапии. Продолжительность жизни составила от 1 до 18 мес, медиана продолжительности — 6,4 мес. На настоящий момент под наблюдением остаются 9 пациентов, из них только у 3 больных лимфомой Ходжкина отмечается стойкая длительная ремиссия сроком от 18 до 20 мес. Больным с неходжкинской лимфомой в разные сроки проводилась реиндукционная терапия. Средний период ремиссии составил 7,6 мес.

Ведение больных пожилого возраста требует тщательного анализа сопутствующей соматической патологии, которая во многом предопределяет выбор схемы лечения и влияет на течение заболевания. Особенно высокий риск присущ пациентам с распространенными стадиями лимфом, сопровождающихся симптомами интоксикации.

Течение лимфомы Ходжкина в пожилом возрасте имеет более благоприятный прогноз, индукционная терапия этих больных не требует применения интенсивных режимов химиотерапии. Замена в схеме индукционной терапии доксорубицина на блеомицин снижает токсичность химиотерапии и позволяет в большей степени контролировать связанные с химиотерапией осложнения.

501. Фізична реабілітація (ФР) хворих на лімфопроліферативні захворювання (ЛЗ)

С.К. Копчак, Ю.П. Дегтярьов, Н.М. Слауценко, О.Г. Риб'язькова

Національна медична академія післядипломної освіти ім.

П.Л. Шупика, Київ

Український центр спортивної медицини, Київ

Комплексна та всебічна реабілітація хворих із ЛЗ є необхідним компонентом успішного лікування та підвищення якості життя і має проводитися на стаціонарному, санаторному та амбулаторно-поліклінічному етапі. Вона дозволяє широко, послідовно та всебічно вирішувати проблему подальшого підвищення працездатності пацієнтів. Але проблема ФР цієї категорії хворих є сьогодні не до кінця вирішеною, досить складною, вельми дискусійною. Протипоказанням щодо

ФР є: висока температура $>38^{\circ}\text{C}$; гострі інфекційні хвороби; ниркова недостатність; зниження гемоглобіну $<85\text{ г/л}$; гостра фаза протікання множинної мієломи; множинні патологічні переломи на фоні вираженого остеопорозу; швидко прогресуюче протікання лімфогранулематозу; лихоманка з ознобом; стадія Б при лімфогранулематозі (з лихоманкою протягом 3 та більше днів, профузний нічний піт, схуднення на 10% маси тіла протягом останніх 6 міс); лімфосаркоми з ураженням ЦНС (розвиток менінгіту, арахноїдиту тощо). ФР повинна проходити в період ремісії та має обов'язково погоджуватися з лікарем-онкологом.

Важливе значення має тренування адаптаційних можливостей організму, підвищення імунобіологічних сил організму, загартування з ціллю підвищити неспецифічну захисну реакцію. В комплекс ЛГ включають загальнозміцнювальні вправи (підвищення працездатності та покращення загального стану), дихання грудне та діафрагмальне (зменшення гіпоксії організму, вправи для дистальних відділів кінцівок (зменшення статичних явищ та покращення стану серцево-судинної системи), ходьбу (нормалізація функцій печінки, жовчного міхура; та кишечника). Заняття проводяться спочатку індивідуально, потім малогруповим методом. Після проведення хіміотерапевтичного та променевого лікування показані плавання вільним стилем у спокійному темпі та ходьба низької інтенсивності по рівній місцевості в темпі від 60 до 100 кроків за хвилину із паузами для відпочинку. Контроль за станом проводиться за допомогою реакції АТ, змін ЕКГ, симптомів та ознак втоми (колір шкіри, характер дихання, інтенсивність потовиділення, ЧСС). При використанні дозованих фізичних навантажень у хворих відзначається більш позитивний психологічний стан, зменшується кількість скарг, практично відсутні ознаки хронічного нервового стресу.

502. Использование таксанов в лечении пациентов с герминогенными опухолями яичка. Опыт Киевского центра трансплантации костного мозга

И.С. Коренькова, Е.Е. Караманешт, Л.А. Душко, Е.И. Маковой, К.В. Резцова, Е.А. Турчановский, Ю.М. Шестовская, О.Н. Яремчук, В.С. Сакало

*Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев
Институт урологии НАМН Украины, Киев*

Высокодозовая химиотерапия является стандартом лечения рефрактерных к терапии первой линии и рецидивировавших больных с раком яичка. Мы включали паклитаксел и доцетаксел в схемы как сальвадж, так и последующих режимов высокодозовой химиотерапии. С июня 2001 г. по октябрь 2010 г. в Киевском центре трансплантации костного мозга было проведено 38 курсов высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) с последующим введением аутологичных стволовых клеток у 25 больных с рецидивом или рефрактерным течением заболевания. 48% больных были тяжело предлеченными и получили ≥ 2 линий предшествующей химиотерапии. 16 пациентов были рефрактерны к цисплатину, 9 — имели рецидив. План лечения: 2 блока сальвадж-терапии и 2 курса ВДХТ (карбоплатин 1800 мг/м^2 + этопозид 1500 мг/м^2) с введением стволовых гемопоэтических клеток. В 5 случаях в режим высокодозовой химиотерапии был включен паклитаксел.

Выбор сальвадж-режима зависел от предшествующего лечения и доступности медикаментов: 1) доцетаксел, цисплатин, ифосфамид у 13 больных; 2) паклитаксел, цисплатин, ифосфамид — у 4 больных и 3) гемцитабин, паклитаксел, оксалиплатин — у 4 больных. У оставшихся 4 пациентов проводилась схема VIP.

Ответ на сальвадж-терапию был получен у 21 (84%) больного: 17 частичных ответов и 4 полных ремиссий. Стволовые гемопоэтические клетки были успешно собраны у всех больных. 11 пациентов получили 2 курса ВДХТ. Наиболее часто отмечаемая негематологическая токсичность — тошнота и рвота, мукозит, ото- и гепатотоксичность. 3 степень отмечалась только в 15,6% случаев. Летальность, связанная с трансплантацией, составила 4%. При медиане наблюдения 4,9 лет (2–111,5 мес), без признаков заболевания живы 12 пациентов, у 5 из них проведено хирургическое удаление резидуальной опухоли. 2 пациента живы с рецидивом. 9 умерли из-за прогрессирования

заболевания. Выживаемость, свободная от болезни, и общая выживаемость составили 51 и 60% соответственно.

Включение таксанов в сальвадж и режим высокодозовой терапии демонстрирует высокую эффективность и безопасность такого лечения. Эффективность терапии зависит от степени предлеченности больного. Высокодозовая терапия должна проводиться в наиболее ранние сроки, до начала формирования полихимиорезистентности.

503. Лікування хворих на неходжкінські лімфоми з урахуванням клініко-молекулярних факторів перебігу захворювання

І.А. Крячок, О.М. Алексик, А.В. Мартинчик, С.П. Сидоренко, Г.О. Губарева

Національний інститут раку, Київ

У 30–40% первинних хворих на злоякісні лімфоми при застосуванні в лікуванні стандартних схем поліхіміотерапії не вдається досягти стійкої ремісії, п'ятирічна виживаність таких хворих не перевищує 60 %. У зв'язку з цим проблема підвищення ефективності лікування хворих на неходжкінські лімфом залишається надзвичайно важливою та актуальною.

Мета дослідження — покращення результатів лікування хворих на неходжкінські лімфоми шляхом планування терапії з урахуванням комплексу клінічних, морфологічних факторів прогнозу перебігу захворювання.

Проведено обстеження та лікування 210 хворих на неходжкінські лімфоми. У роботі вивчалася роль клініко-гематологічних показників, як факторів прогнозу перебігу захворювання. Встановлено, що при неходжкінських лімфомах клініко-гематологічні характеристики захворювання, такі як вік хворих, стадія патологічного процесу, ECOG, кількість екстранодальних уражень, ураження кісткового мозку є факторами, що прогнозують перебіг захворювання. В роботі також вивчалася прогностична роль молекулярних маркерів PKC β , bcl-2, Ki-67, p-53 при неходжкінських лімфомах. Доведено, що наявність експресії PKC β II в пухлинних клітинах хворих на неходжкінські великоклітинні лімфоми вказує на несприятливий перебіг захворювання, в той час як при дрібноклітинних лімфомах відбувається зворотній зв'язок. Також встановлено, що експресія маркерів bcl-2, Ki-67, p53 на патологічних клітинах хворих на неходжкінські лімфоми прогнозує відповідь на стандартне лікування хворих та загальну виживаність хворих. Відсутність експресії вказує на позитивну відповідь на лікування і високі шанси на досягнення повної ремісії та високу загальну виживаність хворих, в той час як присутність асоціюється з недостатньою відповіддю на стандартну хіміотерапію та низьку загальну виживаність хворих. Ефективність лікування хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми вища на 13 % в групі пацієнтів, яким призначалося лікування з урахування клінічних, молекулярних факторів прогнозу перебігу захворювання.

При призначенні лікування хворим на неходжкінські лімфоми необхідно врахувати клінічні, молекулярні фактори негативного прогнозу, що дає можливість підвищити загальну ефективність лікування.

504. Опыт применения препарата алемтузумаб в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом в Украине

И.А. Крячок¹, Т.В. Кадникова¹, Н.Н. Третьяк², Н.В. Горянинова², П.Е. Каплан³, Е.А. Ярчук³, А.В. Усенко³, А.В. Сидоренко³, Г.В. Пилипенко⁴, Е.В. Лукьянец⁴, С.С. Мормуль⁴, Г.Б. Рехтман⁵, А.А. Бобровник⁵, З.В. Мартина⁶, В.В. Шолойко⁶, И.А. Филоненко⁷

¹Національний інститут рака, Київ

²Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев

³Городская многопрофильная клиническая больница № 4, Днепропетровск

⁴Областной онкодиспансер, Черкассы

⁵Областная больница, Хмельницкий

⁶Научный центр радиационной медицины НАМН Украины, Киев

⁷Областная больница, Полтава

В 7 гематологических центрах Украины в период 2005–2010 гг. находились на лечении 67 пациентов с диагнозом

В-ХЛЛ, которые получали терапию с использованием алемтузумаба в разных режимах (монотерапия, комбинированная терапия по схеме FluCam) в качестве терапии первой линии, противорецидивной терапии и при рефрактерности к первой линии терапии, терапии консолидации с целью эрадикации MRD.

Для анализа эффективности и токсичности однородную группу составили 49 больных В-ХЛЛ, которые получали режим FluCam по поводу рецидива или рефрактерной формы заболевания. Все пациенты получили от 1 до 6 курсов терапии (медиана — 4,6 курсов).

Позитивный ответ на терапию достигнут у 39 больных (79,6%), среди них ПО — у 20 больных (40,8%), ЧО — у 19 (38,8%). Прогрессирование заболевания при терапии отмечалось у 6 пациентов (12,2%), стабилизация заболевания — у 2 (4,1%). Период наблюдения за больными составил максимально 48 мес. За период наблюдения умерли 2 пациента (1 — от инфекционных осложнений, 1 — в результате ОНМК). Трехлетняя общая выживаемость составила $67,5 \pm 8,8\%$, 3-х летняя бессобытийная выживаемость — $46,8 \pm 9,2\%$. Гематологическую токсичность I–II ст. отмечали при проведении 32 курсов (14,3%), III–IV ст. — при проведении 51 курсов (22,4%). Реактивация **CMV-инфекции отмечалась у 4 пациентов**, инфузионные реакции — у 4 больных.

Применение алемтузумаба для лечения больных с рецидивом ХЛЛ или при рефрактерности к стандартному лечению является эффективным методом терапии с приемлемым профилем токсичности.

505. Эффективность лечения рецидивов (РЕЦ) и первично-рефрактерного течения (РЕФ) лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) схемами полихимиотерапии (ПХТ) II линии

*И.А. Крячок, Е.В. Куцевий, А.В. Мартыничук,
Е.С. Филошенко Т.В. Кадникова, О.И. Новосад, И.Б. Титоренко,
Е.М. Алексик, Я.В. Пастушенко
Национальный институт рака, Киев*

Проведен ретроспективный анализ эффективности и токсичности ПХТ II линии по схемам DHAP, GVP, MINE у пациентов с РЕФ и РЕЦ ЛХ и НХЛ в Национальном институте рака с августа 2008 г. по апрель 2011 г.

ПХТ II линии получили 67 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Из них мужчин — 65,7% (38), женщин — 43,3% (29) в возрасте от 17 до 74 лет. ЛХ диагностирована у 55,2% (37) пациентов, НХЛ — у 44,8% (30). Распределение по стадиям заболевания было равномерным: I/II имели 53,7% (n=36), III/IV — 46,3% (n=31). Большую опухолевую массу (БОМ) при установлении диагноза имели 43,2% пациентов (n=29), В-симптомы — 31,4% (n=21). На момент начала терапии II линии ранний рецидив (РР) имели 31,4% (n=21) пациентов, поздний рецидив (ПР) — 20,8% (n=14), рецидив ≥ 2 — 12,0% (n=8), РЕФ — 35,8% (n=24). При несоответствии общепринятым стандартам ранее проводимого стадирования, индукционной или противорецидивной терапии пациент относился к группе «неадекватные подходы к диагностике и терапии» (Н/А).

ОО на терапию в группе лимфом составил 62,6%. При этом эффективность терапии была выше в группе ЛХ в сравнении с НХЛ (73 и 48,2%, $p < 0,05$). ОО выше в группе ПР по сравнению с группой РР (78,5 и 47,6%, соответственно, $p < 0,05$) и отдельно в группе НХЛ (83,4 и 30%, соответственно, $p < 0,05$). ОО у пациентов всей группы с РЕФ и ПР был сопоставим (62,5 и 78,5%, $p < 0,05$). В группе ЛХ была тенденция к лучшему ОО при РЕФ в сравнении с ПР (90 vs. 75%, $p > 0,05$). При сравнении групп пациентов с РЕФ и ПР было выявлено отличие по критерию Н/А. Он составил 19% в группе РЕФ и 71,4% при ПР ($p < 0,05$), что, возможно, объясняет высокий ОО в самой неблагоприятной группе РЕФ.

На эффективность ПХТ влияло отсутствие большой опухолевой массы (ОО 80 vs. 35%, $p < 0,05$) и отсутствие В-симптомов на момент диагностики лимфомы (ОО 71 vs. 42%, $p < 0,05$). Гематологическая токсичность III/IV степени развилась в 60–

83% случаев в зависимости от курса ПХТ. Лечение рецидивов и первично-рефрактерных форм НХЛ и ЛХ по схемам ПХТ II линии DHAP, GVP, MINE имеет высокую эффективность при приемлемой токсичности.

506. Позитронно-емісійна томографія як прогностичний фактор несприятливого перебігу захворювання

*І.А. Крячок, А.В. Мартинчик, О.І. Новосад, Г.О. Губарева,
К.С. Філоненко, Є.В. Куцевий, І.Б. Титоренко, Т.В. Каднікова,
О.М. Алексик, Я.В. Пастушенко
Національний інститут раку Київ*

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з використанням $[^{18}\text{F}]$ -фтор-2-деокси-D-глюкози (ФДГ-ПЕТ) є важливим методом визначення стадії захворювання і оцінки ефективності терапії при злоякісних лімфомах. З метою вивчення можливостей ПЕТ для ранньої оцінки ефективності лікування і встановлення стадії захворювання було обстежено 70 хворих (55 хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ) і 15 хворих на неходжкінську лімфому (НХЛ), що знаходилися на різних етапах хіміопроменевого лікування.

Всього було проведено 85 досліджень. У трьох хворих дослідження виконано до початку терапії для уточнення стадії захворювання. Дев'яти хворим на ЛХ ПЕТ проведено двічі. Двом хворим ПЕТ проведено тричі. У 23 випадках (27%) вогнища уражень на комп'ютерній томограмі (КТ) виявилися позитивними при ПЕТ-дослідженні, у 36 випадках (42%) вогнища більше 1 см на КТ не візуалізувалися при ПЕТ-дослідженні. У 21 випадках (25%) відсутність вогнищ на КТ співпадала з відсутністю вогнищ гіперфіксації препарату при ПЕТ. У 5 (6%) хворих при відсутності вогнищ на КТ візуалізувалися вогнища гіперфіксації методом ПЕТ.

У 17 пацієнтів (77%) із 22 хворих з позитивними вогнищами на ПЕТ після 2, 4 чи 6 курсів ПХТ зареєстровано первинно-рефрактерний перебіг захворювання чи рецидив лімфоми. Із 50 хворих з ПЕТ-негативними вогнищами після 2, 4 чи 6 курсів ПХТ-рецидив, первинно-рефрактерний перебіг чи прогресування захворювання зареєстровано тільки у 3 хворих (6%).

Після проведення 2, 4 чи 6 курсів ПХТ у більшості хворих не визначалося ПЕТ-позитивних вогнищ, навіть при наявності лімфатичних вузлів чи вогнищ уражень на КТ. У хворих з ПЕТ-позитивними вогнищами після 2, 4 чи 6 курсів ПХТ достовірно частіше реєструвалися первинно-рефрактерний перебіг захворювання, прогресування чи рецидив лімфоми у порівнянні з пацієнтами, у яких дані ПЕТ на рестадіюванні були негативними (77% проти 6%, $p < 0,05$).

507. Лікування хворих похилого віку на неходжкінські злоякісні лімфоми

*І.А. Крячок, І.Б. Титоренко
Національний інститут раку, Київ*

Один з піків підвищення захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ) приходить на групу пацієнтів віком 60–80 років. Максимальні показники захворюваності на НХЛ в Україні в 2009 р. відзначалися серед чоловіків у віковій групі 75–79 і становили 15,5 на 100 тис. населення.

Проведено аналіз перебігу, безпосередніх результатів комплексного лікування 83 хворих на НХЛ віком від 60 до 85 років, групу порівняння становили 47 хворих на НХЛ у віці 18–59 років. У перебігу захворювання пацієнтів похилого віку на НХЛ встановлено наступні клінічні та гематологічні особливості: частіше відзначалося зменшення маси тіла більш ніж на 10% порівняно з хворими у віці молодше 60 років (33,7% проти 16,7%, відповідно, $p < 0,05$), гірший загальний стан хворих (27,71% проти 8,51%, відповідно, $p < 0,05$), частіше на момент встановлення діагнозу зареєстрована 3–4 стадії захворювання (72,28% та 63,82%, відповідно, $p < 0,05$), гіпоплазія кісткового мозку (32% проти 17%, відповідно, $p < 0,05$). Переважна більшість хворих похилого та старечого віку становила групу проміжного ризику (54,2%),

тоді як більшість хворих молодого та зрілого віку відносилися до групи низького ризику (51,06%) $p < 0,05$.

При порівняльному аналізі ефективності лікування за схемою СНОР та СНОР у хворих похилого віку встановлена співставна загальна ефективність (84,77% проти 85,71%, $p > 0,05$). Однак аналіз токсичності показав, що лікування за схемою СНОР має значно більшу гематологічну (70,78% проти 57,14%, $p < 0,05$) та кардіальну токсичність (39,58% проти 14,28%, $p < 0,05$) в порівнянні з хворими, що лікувалися за схемою СНОР.

Клінічними особливостями НХЛ у хворих похилого віку є зменшення маси тіла більш ніж на 10%, гірший загальний стан хворого, наявність ранньої дисемінації процесу, наявність екстранодальних проявів хвороби порівняно з хворими більш молодого віку, частіше відзначається анемія, гіпоплазія кісткового мозку. Лікування хворих похилого віку за схемою СНОР при співставній ефективності має значно меншу гематологічну та кардіальну токсичність.

508. Предварительные результаты протокола по лечению больных лимфомой Ходжкина группы высокого риска

И.А. Крячок, И. Титorenко, О. Новосад, Т. Кадникова, К. Филоненко, А. Мартынич
Национальный институт рака, Киев

Изучение эффективности и токсичности терапии больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) группы высокого риска по схемам BEACOPP-14 та BEACOPP-еск.

С сентября 2008 г. по настоящее время в 6 центрах в исследование включено 104 больных в возрасте от 18 до 65 лет с ПВ стадией заболевания с ≥ 1 фактором неблагоприятного прогноза заболевания, или III–IV стадией. Эффективность лечения оценивали через 4, 6, 8 циклов терапии согласно с критериями Cheson, токсичность оценивали по критериям токсичности NCI-CTC.

После проведения 8 курсов терапии эффективность лечения составила 100% в группе BEACOPP-14 и 98,18% в группе BEACOPP-еск ($p > 0,05$), процент полных ответов был почти одинаковым (89,9% и 86,1%, соответственно, $p > 0,05$). Максимальный период наблюдения после завершения лечения составляет 31 мес на данный момент, все пациенты живы. У 2 пациентов после окончания терапии по схеме BEACOPP-еск развился ранний рецидив, у 1 пациента — прогрессирование в период терапии, в группе BEACOPP-14 ранний рецидив зафиксирован у 1 больного. В группе исторического контроля, которые получали лечение по схеме ABVD, эффективность терапии была значительно ниже, общая эффективность составила 80,39%.

В обеих группах наблюдения преобладала гематологическая токсичность разной степени тяжести (67,6% при лечении по схеме BEACOPP-еск в сравнении с 72,8% при лечении по схеме BEACOPP-14, $p > 0,05$). Анемия зарегистрирована у 69,29% больных, при лечении BEACOPP-еск — 57,74%, в группе BEACOPP-14 — 82,1%, $p < 0,05$. Нейтропения зафиксирована в группе BEACOPP-еск — 35,5%, в группе BEACOPP-14 — 37,3%, $p > 0,05$. Согласно предварительным результатам выявлена практически равная эффективность терапии по схемам BEACOPP — 14 и BEACOPP-еск у больных с лимфомой Ходжкина группы высокого риска.

509. Досвід застосування філстиму (Філграстиму) при лікуванні хворих з лімфомою Ходжкіна групи високого ризику

І.А. Крячок, І.Б. Титorenко, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко, О.М. Алексік, Т.В. Каднікова, О.І. Новосад, Я.В. Пастушенко

Однією з основних проблем хіміотерапії (ХТ) при злоякісних новоутвореннях є її токсичність, зумовлена недостатньою вибірковістю хіміопрепаратів щодо пухлинної тканини. Дія цитостатичних засобів направлена на швидкопроліферуючі клітини, до яких, окрім злоякісних пухлинних клітин, відносяться також гемопоетичні клітини. Таким чином, одним із ускладнень ХТ є мієлотоксичність. Для профілактики

і лікування кістково-мозкової мієлотоксичності, викликані дією ХТ, застосовують гемопоетичні фактори росту.

Дослідження було проведено на базі відділення онкогематології Національного інституту раку, групу спостереження становили 30 хворих з лімфомою Ходжкіна групи високого ризику (чоловіки — 17 (56,7%), жінки — 13 (43,3%), $p > 0,05$). Середній вік хворих — $30,7 \pm 7,7$ років (від 18 до 46 років). Усі пацієнти отримували ПХТ за схемою BEACOPP-еск або BEACOPP-14. Після закінчення курсу ПХТ призначався препарат філграстим (Філстим виробництва ВАТ «Біофарма») у дозі 5 мкг/кг маси тіла підшкірно щоденно до досягнення цільового рівня нейтрофільних гранулоцитів (НфГ) > 2000 /мкл.

Цільовий рівень НфГ було досягнуто в усіх учасників дослідження, що дозволило класифікувати лікування як ефективне в 100% випадків. Кількість введень препарату коливалася від 1 до 9 (в середньому — $4,13 \pm 1,67$ введень, медіана — 4,5). 86,8% пацієнтів потребували 3–6 введень препарату, в тому числі 3 введення — 8 (26,7%), 4 — 5 (16,7%), 5 — 8 (26,7%), 6 — 5 (16,7%) пацієнтів. При проведенні наступних курсів ПХТ мінімальна тривалість лікування становила 2–3 дні, максимальна — коливалася у межах 9–11 днів.

Випадків виникнення серйозних чи раптових побічних реакцій не було зареєстровано. Найбільш частим проявом токсичності при проведенні лікування філграстимом був біль у кістках. Інтенсивність болю була переважно помірно вираженою, біль виникав на 2–3-й день терапії та відзначався у 32% хворих. Філграстим має високу ефективність у лікуванні пацієнтів з нейтропенією, що розвинулася внаслідок проведення ПХТ при лімфомі Ходжкіна групи високого ризику.

510. Десятилетний опыт лечения пациентов с лимфомой Ходжкина: исторические вехи

И.А. Крячок, К.С. Филоненко, О.И. Новосад, И.Б. Титorenко, Е.М. Алексик, Т.В. Кадникова, А.В. Мартынич, Л.Б. Куценко
Национальный институт рака, Киев

В лечении больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в мировой и отечественной практике в последние десятилетия произошли существенные перемены.

Цель исследования — провести анализ влияния новых подходов к терапии на отдаленные результаты лечения больных ЛХ. Для этого выбраны 2 группы пациентов, получавших лечение в НИР в период 1995–1999 гг. (I группа) и в период 2000–2005 гг. (II группа). I группу составили 390 больных ЛХ в возрасте 15–69 лет, 167 мужчин (42,8%) и 223 женщины (57,2%), II группу — 422 пациента в возрасте 16–79 лет, 189 мужчин (44,8%) и 233 женщины (55,2%). Обе группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам.

Во II группе больных на момент установления диагноза чаще преобладали генерализованные стадии — 56,4% в сравнении с 39,5% в I группе, $p < 0,05$. В обеих группах большинство пациентов получали комбинированное лечение (77,2% в I группе и 60,3% во II группе, $p > 0,05$). В I группе независимо от распространенности процесса и этапа лечения (первая линия, рецидив) использовали 1–4 курса ХТ по схемам COPP, CONP, реже COP, MOPP. Значительно большим в этой группе был удельный вес лучевой терапии (практически на все группы лимфатических узлов). Во II группе выявлен более дифференцированный подход к терапии. При локальных стадиях проводилось 2–6 курсов ХТ по схемам ABVD, ABVD-COPP, COPP, при генерализованных — 3–8 курсов по схемам BEACOPP, ABVD, ABVD-COPP, а при лечении рецидивов — 4–8 курсов по схеме BEACOPP. Несмотря на преобладание распространенных стадий во II группе, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила в целом в I группе $65,8 \pm 2,5\%$, во II — $70,9 \pm 2,5\%$; $p > 0,05$, при комбинированном лечении — $67,5 \pm 2,8\%$ и $76,0 \pm 2,9\%$, соответственно, $p < 0,05$. Прогрессирование заболевания во время терапии и рецидивы в I группе отмечены у 173 больных (44%), во II — у 82 больных (19%), $p < 0,05$.

Выявленное улучшение эффективности терапии в группе больных, получавших лечение в 2000–2005 гг., может быть связа-

но с дифференцированной тактикой терапии, что свидетельствует о необходимости стандартизации данного подхода к лечению больных ЛХ и дальнейшего усовершенствования тактики лечения в рамках многоцентровых рандомизированных исследований.

511. Лікування пацієнтів з ДВБКЛ молодого віку

І.А. Крячок, К.С. Філоненко, О.М. Алексик, І.Б. Титоренко,
А.В. Мартинчик,

Національний інститут раку, Київ

До 2003 р. золотим стандартом терапії пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомаю (ДВБКЛ) залишався курс хіміотерапії (ХТ) за схемою СНОР. У зв'язку з його недостатньою ефективністю (показник 5-річної загальної виживаності (ЗВ) близько 50%), весь час відбувався пошук більш ефективних схем ХТ. Додавання ритуксимабу до базового курсу СНОР дозволило покращити показник 5-річної ЗВ до 80–90%. Враховуючи обмежену доступність ритуксимабу і схеми R-СНОР в Україні, актуальним є визначення найбільш ефективної схеми ПХТ у молодих пацієнтів з ДВБКЛ.

Проведено аналіз ефективності терапії у 41 пацієнта молодого віку з ДВБКЛ, що були проліковані у 2008–2010 рр. за схемами СНОР-14 та СНОЕР. До групи СНОР-14 включено 15 пацієнтів у віці 20–59 років (м=42 роки), 5 чоловіків (33%) та 10 жінок (67%). Ранні стадії (I–II) виявлено у 9 пацієнтів (60%), пізні (IV) — у 6 (40%). До групи хворих СНОЕР включено 26 пацієнтів у віці 21–59 років (м=39 років), 13 чоловіків (50%) та 13 жінок (50%). Ранні стадії (I–II) виявлено у 11 пацієнтів (42%), пізні (III–IV) — у 15 пацієнтів (58%). В середньому в групі СНОР-14 хворі отримали 5,6 курсів ХТ, у групі СНОЕР — 6,7 курсів ХТ. Обидві групи були аналогічними за усіма показниками. Медіана періоду спостереження становила 11 міс для групи СНОР-14 і 15 міс для групи СНОЕР. Загальна відповідь на терапію становила 60% (47% повних ремісій (ПР)) у групі СНОР-14 та 77% (54% ПР) у групі СНОЕР, $p > 0,05$. 1-річна ЗВ становила 67,6±14,5% у групі СНОР-14, медіана — 19 міс, та 90,4±6,4% у групі СНОЕР, медіана не досягнута, відповідно, $p < 0,05$. Гематологічна токсичність виявлена у 87% хворих групи СНОР-14 та у 85% у групі СНОЕР, негематологічна — у 80 та 67% відповідно, $p > 0,05$. Проведення наступного курсу ХТ було затримано у групі СНОР-14 у 5 хворих у зв'язку з нейтропенією 4 ст., у групі СНОЕР — у 1 хворого, у зв'язку з гепатотоксичністю 3 ст., $p < 0,05$.

Попередні результати свідчать про тенденцію до більш ефективного лікування за схемою СНОЕР. Необхідним і перспективним є продовження дослідження.

512. Ефективність терапії пацієнтів з НХЛ

з використанням ритуксимаб-вмісних режимів

І.А. Крячок, К.С. Філоненко, Г.О. Губарева, І.Б. Титоренко,
О.М. Алексик, Т.В. Каднікова, О.І. Новосад, А.В. Мартинчик,
Є.В. Куцеший, Л.Б. Куценко,

Національний інститут раку, Київ

Метою дослідження було вивчення ефективності терапії у пацієнтів з НХЛ за схемами з включенням ритуксимабу.

Оцінено ефективність терапії у 110 хворих з НХЛ, які отримали лікування за схемами з включенням ритуксимабу (37 жінок і 73 чоловіки) у віці 19–76 років (м=46 років). Найбільшу групу становили хворі з дифузними В-великоклітинними лімфомами (75 чоловік, 68%). Локалізовані стадії (I і II) мали 27 пацієнтів (20%), генералізовані (III і IV) у 83 (80%). У складі терапії першої лінії R був призначений у 78 пацієнтів (71%), у якості терапії другої лінії у 32 хворих (29%). Всього пацієнти отримали від 1 до 8 курсів ПХТ з використанням ритуксимабу (п=4,2 курси). Контрольну групу, аналогічну за своїми клініко-лабораторними характеристиками становили 100 пацієнтів, які отримали терапію без включення R.

Медіана спостереження для обох груп становила 24 міс (3–110 міс). У досліджуваній групі позитивну відповідь на лікування досягнуто у 81 хворого (79%), у контрольній групі — у 64 хворих (64%, $p < 0,05$). Повної ремісії (ПР) у групі з R до-

сягнуто у 49 пацієнтів (48%), у контрольній групі — 37 пацієнтів (37%, $p < 0,05$). Показник 5-річної загальної виживаності (ЗВ) становив 69,4±6,4% у досліджуваній групі та 49,1±7,3% — у контрольній, $p < 0,05$. Показник 5-річної безподійної виживаності становив 64,2±7,5% у досліджуваній групі та 42,5±9,1% — у контрольній, $p < 0,05$. Ефективність лікування із застосуванням препарату R залежить від кількості проведених курсів ПХТ з використанням цього препарату. Серед пацієнтів, які отримали від 1 до 3 курсів ПХТ з R, показник 5-річної ЗВ становив 50,2±10,8%, медіана — 30 міс, у групі пацієнтів, які отримали від 4 до 8 курсів ПХТ з R, показник 5-річної ЗВ становив 76,0±8,3%, медіана виживаності не досягнута, $p < 0,05$.

Застосування схем лікування із включенням препарату ритуксимаб покращує показники безпосередніх та віддалених результатів лікування.

513. Прогностические факторы в оценке прогрессии индолентных неходжкискиных лимфом

Т.П. Николаенко-Камышова, И.В. Бельский, В.Ф. Завизон,
Н.С. Николаенко

Городская многопрофильная клиническая больница № 4,
Днепропетровск

Днепропетровская государственная медицинская академия

Диагностика, лечение и прогнозирование лимфопрлиферативных заболеваний с учетом их агрессивности и способности к трансформации требуют тщательного изучения. Особого внимания заслуживают индолентные В-клеточные неходжкискиные лимфомы. Цель работы — изучение особенностей биологического поведения и лечения В-лимфом из малых лимфоцитов/хронического лимфолейкоза (В-ЛМЛ/ХЛЛ).

Проанализировано 39 случаев В-ЛМЛ/ХЛЛ, из них мужчины — 31, женщины — 8 в возрасте 35–74 лет. Изучены клинические, лабораторные и иммуноморфологические данные. Иммуноморфологическое исследование проведено на срезах ткани пораженных лимфоузлов (ЛУ) и/или лимфоконцентрата крови больных. II стадию имели 28 больных, III — 11. Общесоматический статус по шкале ECOG: I — 4 больных, II — 31, III — 4. У 9 больных отмечалась В-симптоматика и проявления каталитического синдрома (КС). У 5 пациентов были поражены ЛУ средостения, печень и селезенка. Уровень лактатдегидрогеназы превышал референтные значения у 21 больного.

Наиболее значимыми морфологическими признаками опухолевой прогрессии и неблагоприятного прогноза течения неходжкискиной В-ЛМЛ/ХЛЛ были: рост полиморфизма и атипичии диагностических клеток; появление опухолевых форм, подобных пролимфоцитам; нивелирование соотношения $Igx/Ig\lambda > 3$; снижение экспрессии опухолевыми клетками CD5 и CD23 с одновременным повышением CD22 и CD38. Изначально у этой группы больных имело место поражение наддиафрагмальных ЛУ. При поражении ЛУ средостения с развитием синдрома верхней полой вены и выраженным КС, несмотря на проведение адекватной цитостатической терапии, отмечена быстрая опухолевая прогрессия. При этом у 3 человек имел место интоксикационный компонент, иммунодефицит с присоединением оппортунистических инфекций, в том числе вирусных.

При наличии поражения ЛУ средостения пациентов с В-ЛМЛ/ХЛЛ следует отнести к группе высокого риска, а следовательно, применить более агрессивные режимы ПХТ.

514. Досвід застосування талідоміду в лікуванні множинної мієломи в Україні

О.І. Новосад¹, І.А. Крячок¹, Т.В. Каднікова¹, О.М. Алексик¹,
І.Б. Титоренко¹, Є.В. Куцеший¹, Я.В. Пастушенко¹, К.С. Філоненко¹,
А.В. Мартинчик¹, Н.І. Костюкова², І.А. Філоненко³,
Ю.О. Гусаченко³, П.Е. Капкан⁴, А.В. Усенко⁴

¹Національний інститут раку, Київ

²Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ

³Обласна клінічна лікарня, Полтава

⁴Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4, Дніпропетровськ

Множинна мієлома (ММ) становить 10% усіх гемобластозів. Протягом останніх років у практику лікування даного за-

хворювання широкого впроваджено талідомід (Thal). Thal являється препаратом вибору для значної кількості пацієнтів, особливо у віці старше 60 років у поєднанні з цитостатиками та кортикостероїдами.

Метою даної роботи було вивчення ефективності режимів із застосуванням талідоміду у хворих на ММ. Групу спостереження становили 88 хворих на ММ віком від 28 до 83 років (середній вік хворих $55 \pm 2,5$ роки), з них чоловіки — 54 та жінки — 34, на II–III стадії захворювання (згідно критеріям Durie, Salmon, 1975). 14 пацієнтів отримали талідомід в монорежимі, 74 хворих отримали Thal-вмісні режими, з них 29 — за схемою Thal/Dex, 16 — за схемою Thal/MP, 24 — за схемою Thal/Dex/Су та 5 — за схемою Bi/Thal/Dex/. Тривалість терапії становила від 1 до 41 міс, в середньому — 21 міс. Середня кількість курсів терапії — 4.

Оцінку ефективності терапії проводили згідно з критеріями Європейської організації (ЕВМТ) та Американської організації по ТКМ (АВМТ). Після завершення лікування позитивну відповідь було досягнуто у 66 пацієнтів (71,5%), з них повна відповідь зареєстрована у 27 пацієнтів (30,6%) та часткова — у 36 (40,9%). Стабілізація захворювання була зареєстрована у 16 пацієнтів (18%), прогресування — у 9 пацієнтів (10,2%). Ефективність лікування для рефрактерних форм становила 80%, при рецидивах — 72%, при терапії 1-ї лінії — 87% ($p > 0,05$).

Даний препарат ефективний при лікуванні хворих на ММ, рефрактерних до алкілуючих препаратів, рецидивах захворювання, а також в якості терапії 1-ї лінії.

515. Діагностичне значення різних методів культивування гемопоетичних прекурсорів за мієлопроліферативних захворювань.

І.М. Прокопенко, В.В. Балап, С.В. Клименко

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини» НАМН України, Київ

Експериментальне вивчення колонієутворення при мієлопроліферативних захворюваннях з клітин — прекурсорів периферичної крові ґрунтується на даних про підвищений вміст CD34+ попередників у крові, здатності до подальшого поділу та диференціювання патологічно активованих щодо проліферації відростків гемопоєзу, мутації гена JAK2V617F із залученням множинних сигнальних шляхів до цитокін-незалежної диференціації гемопоетичних попередників за справжньої поліцитемії, ідіопатичного мієлофіброзу та есенціальної тромбоцитемії.

Досліджували кров 26 хворих на мієлопроліферативні захворювання, 12 здорових донорів, 12 пацієнтів із симптоматичним еритроцитозом. Верифікацію діагнозу здійснювали за критеріями ВООЗ 2001 р. Визначали характер росту ендегенних та еритропоєтин-стимульованих колоній з мононуклеарів периферичної крові *in vitro* у напівтвердому культуральному середовищі на основі метилцелюлози з варіантним вмістом для середовищ C1 — 20% ембріональної телячої сыворотки, C2 — 1 U/ml еритропоєтину — альфа, C3 — 20% ауто-сыворотки. На четверту добу підраховували середнє значення проліферативних острівців з мононуклеарів у 10 полях зору, які розцінювали як кластери (мали — до 20, великі — до 50 клітин) та колонії (більше 50 клітин).

За результатами проведених досліджень визначено ріст поодиноких 1–3 в 10 полях зору кластерів при симптоматичному еритроцитозі у середовищі C2, та відсутній ріст кластерів і колоній у середовищах C1 та C3. З мононуклеарів крові здорових донорів росту колоній і кластерів не отримано в усіх досліджуваних середовищах. У хворих на мієлопроліферативні захворювання у середовищах C2 і C3 відзначався відмінний характер росту кластерів (малих $42,03 \pm 19,05$ та $24,26 \pm 09,82$, відповідно, $p < 0,05$); колоній ($9,32 \pm 4,73$ та $5,32 \pm 2,21$, відповідно, $p < 0,05$).

Застосування методик із використанням середовищ із ауто-сывороткою (C3) та екзогенним еритропоєтином (C2) дозволяє здійснювати диференційну діагностику спонтанної та пухлинної природи змін гемопоєзу при мієлопроліферативних захворюваннях. Подальше вивчення характеристик росту ендегенних

та стимульованих еритропоєтином мононуклеарів периферичної крові із визначенням типу диференціювання клітин при різних мієлопроліферативних захворюваннях є перспективним щодо їх диференційної діагностики.

516. Значимість поліморфізму гена GSTP1 для прогнозування перебігу лімфомы Ходжкіна

Н.М. Свєргун, Н.М. Храповська, І.А. Крячок, О.І. Новосад, І.Б. Титоренко, А.В. Мартинчик

Національний інститут раку, Київ

Індивідуальні відмінності у ферментативній активності глутатіон-S-трансфери P1 (GSTP1), опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційованими з ризиком розвитку онкологічних захворювань, їх перебігом та мати вплив на ефективність лікування. Метою даного дослідження було встановлення значимості поліморфізму гена GSTP1 Ile105Val для прогнозування перебігу захворювання у хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ). Поліморфізм гена GSTP1 було досліджено у 94 хворих на ЛХ віком від 17 до 73 років (стадія ІА–ІІА: 35, стадія ІІВ+ІІІ–ІV: 59). Діагноз ЛХ було встановлено згідно з класифікацією ВООЗ (2001 р.).

Розподіл хворих за стадіями та групами ризику проводили згідно зі системою Ann Arbor та Міжнародним прогностичним індексом, відповідно. Залежно від стадії та групи ризику пацієнти отримували 4–8 курсів хіміотерапії за схемами ABVD або BEACOPP (14/esc) та променеву терапію за показаннями. Відповідь на терапію оцінювали відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи (1999, 2007 р.). В якості біологічного матеріалу було використано геномну ДНК, отриману з периферичної крові. Дослідження проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу.

Співставлення генетичних даних з результатами терапії дозволило виявити асоціацію гомозиготного типу успадкування алелі дикого типу (генотип Ile/Ile) з несприятливим перебігом захворювання. Серед хворих з ІІІ–ІV та ІІВ стадіями захворювання, на відміну від хворих з ІА–ІІА стадіями, частіше відзначалися гомозиготні носії алелі дикого типу (47,2% проти 35%, $p < 0,02$). У групі хворих з Ile/Ile генотипом лише у 51,16% хворих відзначали повну ремісію, тоді як у групі хворих з генотипами Val/Val та Ile/Val — у 72,55% хворих ($p < 0,05$). Рецидиви захворювання у 2,6 разів частіше виникали у групі хворих з генотипом Ile/Ile, ніж у групі хворих з генотипами Val/Val та Ile/Val (25,58% проти 9,8%, $p < 0,03$). Варто зазначити, що у групі хворих з генотипом Val/Val не було зафіксовано жодного рецидиву.

Отримані результати свідчать про вплив GSTP1 Ile105Val-поліморфізму на перебіг захворювання у хворих на ЛХ: гомозиготний тип успадкування алелі дикого типу — генотип Ile/Ile — пов'язаний з несприятливим перебігом захворювання, гіршою відповіддю на терапію та ризиком розвитку рецидивів.

517. Імунологічний статус хворих на лімфому Ходжкіна

Н.М. Свєргун, Н.М. Храповська, І.А. Крячок, О.І. Новосад, І.Б. Титоренко, О.В. Скачкова, О.І. Горбач, Р.І. Сидор

Національний інститут раку, Київ

Лімфома Ходжкіна (ЛХ) становить близько 1% усіх злоякісних новоутворень у жителів розвинутих країн і є предметом для вивчення величезної кількості дослідницьких груп. Захворювання супроводжується вираженими змінами з боку імунної системи, які на сьогодні повністю не вивчені. Метою даної роботи було вивчення впливу комбінованої поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами ABVD та BEACOPP на імунологічний статус хворих на ЛХ.

Проведено дослідження імунологічного статусу 64 хворих на ЛХ віком від 19 до 73 років. Діагноз ЛХ було встановлено згідно з класифікацією ВООЗ. Розподіл хворих за стадією та групою ризику проводили згідно зі системою Ann Arbor та Міжнародним прогностичним індексом. Залежно від стадії та групи

ризик пацієнти отримували 4–8 курсів ПХТ за схемами ABVD або BEACOPP (14/esc) та променевою терапією за призначенням. Імунологічні дослідження проводилися безпосередньо перед початком ПХТ, а також через 3–4 тиж після завершення лікування. Проаналізовано популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, цитотоксичну активність лімфоцитів; функціональний стан Т- та В-ланки імунітету за допомогою реакцій бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Дослідження проводили методом проточної цитометрії на приладі FACS Calibur (Becton Dickinson, США).

У всіх хворих на ЛХ до лікування відзначалося значне зниження відносного та абсолютного вмісту В-лімфоцитів та підвищення вмісту регуляторних Т-лімфоцитів CD4+CD25+Foxp3+ порівняно з групою практично здорових людей. Особливо ці відмінності були виражені у хворих на пізніх стадіях захворювання (В-лімфоцити — $0,04 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,02$ проти $0,11 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,03$; регуляторні Т-лімфоцити — $0,03 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,0035$ проти $0,01 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,004$). У хворих до лікування було виявлено значне зменшення абсолютного вмісту НК-клітин у крові ($0,15 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $0,35 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$), зниження цитотоксичної активності лімфоцитів, а також зниження функціональної активності Т- і В-лімфоцитів у відповідь на ФГА та ЛПС у РБТЛ. Після курсів ПХТ у хворих відзначалося статистично достовірне підвищення абсолютного вмісту НК-клітин (до $0,26 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), В-лімфоцитів (до $0,087 \pm 0,017$), зменшення кількості регуляторних Т-лімфоцитів (до $0,016 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,005$), а також підвищення загальної кількості лімфоцитів на фоні зниження у периферичній крові загальної кількості лейкоцитів.

Результати досліджень характеризують позитивну імунологічну динаміку у хворих на ЛХ після комбінованої ПХТ.

518. Роль поверхностных рецепторов в регуляции биологии опухолевых клеток при лимфоме Ходжкина

С.П. Сидоренко, М.Ю. Юрченко, О.Л. Романец, Л.Н. Ковалевская, Л.Н. Шлапакская

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

Большинство клеток Ходжкина и Березовского — Штернберга (ХБШ) при классической лимфоме Ходжкина происходит из В-лимфоцитов зародышевых центров, которые избегают апоптоза. Благодаря репрограммированию экспрессии генов клетки ХБШ теряют основные маркеры В-лимфоцитов, но в них активируется экспрессия ряда генов, характерных для других отростков гемопоэза. Опухолевые клетки лимфомы Ходжкина привлекают клетки иммунной системы, создавая микроокружение, характерное для воспалительных процессов. Более того, клетки ХБШ зависят от микроокружения, особенно от сигналов, способствующих их выживанию. Несмотря на потерю В-клеточного рецептора клетки ХБШ экспрессируют ряд рецепторов, которые могут регулировать биологию опухолевых клеток, в частности, защищая от апоптоза. Среди них рецепторы семейства TNFR: CD30, CD40, CD95, TACI, BCMA и RANK; ко-стимуляторные рецепторы CD80, CD86 и CD150, а также CD15.

Задачей исследования было выяснение роли CD150 в инициации сигнальных каскадов, регулирующих биологию клеток ХБШ. Для ее решения были использованы методы клеточной и молекулярной биологии, иммуногистохимии, анализ вестер-блот. Показано, что в опухолях *in situ* и культурах клеток *in vitro* клетки ХБШ экспрессируют трансмембранную (mCD150) и секретируемую изоформы (sCD150), что обуславливает присутствие CD150 как на поверхности, так и в цитоплазме клеток, а также в межклеточном пространстве. Благодаря присутствию в цитоплазматическом домене CD150 сигнального мотива ITSM, mCD150 опосредует сигнальные функции. Нами показано, что в клетках ХБШ лигация CD150 регулирует Akt, ERK1/2, p38MAPK и JNK1/2 сигнальные пути. Инкубация линий клеток ХБШ с анти-CD150 антителами приводит к угнетению пролиферации, а в клетках L1236 — к индукции апоптоза. В то же время sCD150 может блокировать сигнальные функции этого рецеп-

тора. Поскольку CD150 служит рецептором вируса кори, нами проведено исследование потенциального онколитического действия вируса кори. Инфицирование четырех линий клеток ХБШ *in vitro* вирусом кори приводило к выраженному цитопатогенному эффекту: образованию синцития и лизису клеток. Таким образом, показана возможность CD150-опосредованного онколитического действия вируса кори на клетки ХБШ.

519. Современные методы лучевой диагностики в оценке эффективности лечения злокачественных лимфом

Т.В. Сычева, А.В. Мартыничук, О.И. Новосад, Л.В. Рудая, И.А. Крячок

Национальный институт рака, Киев

Использование компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения стадии злокачественных лимфом (ЗЛ) и оценки эффективности лечения заболевания является по-прежнему актуальной научной и практической задачей онкологии и радиологии. Целью исследования было обобщение опыта использования указанных методов, определение их роли в оценке эффективности лечения ЗЛ.

Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов лечения 812 больных ЗЛ в возрасте 15–79 лет в периоды 1995–1999 гг. (первая группа больных) и 2000–2005 гг. (вторая группа). В период 2008–2010 гг. в профильном отделении института лечились 604 больных ЗЛ (третья группа). У них был проведен комплекс современных методов диагностики, включая КТ (604), МРТ (20), ПЭТ (34). МРТ согласно протоколам проводилась при стадировании первичной лимфомы головного мозга, орбит, а также лимфомы головы и шеи, подозрении на компрессию и вовлечение спинного мозга, и оболочке мозга. ПЭТ проводилась с использованием $^{18}\text{-F}$ ДГ.

Разработаны методики проведения и описания КТ при ЗЛ. Установлено, что наилучшие результаты лечения ЗЛ отмечались в третьей группе больных, благодаря точному определению стадии заболевания и прогностических факторов риска, что дало возможность провести адекватную ПХТ. Оценка эффективности лечения ЗЛ позволяет более объективно определить результаты лечения, степень регрессии или прогрессирования заболевания. Общая эффективность лечения — 98,1%, полная ремиссия — 65%, прогрессирование заболевания — 1,9%. В результате применения методики рестадирования у 10,2% больных программа лечения была изменена. Предложен алгоритм наблюдения больных ЗЛ после окончания лечения с целью ранней диагностики рецидива заболевания (12,6%).

КТ позволяет точно определить или изменить стадию заболевания на более распространенную, определить процент регрессии или прогрессирования опухоли в динамике, объективно оценить эффективность лечения. МРТ показана для решения диагностических задач и оценки лимфом отдельных локализаций. ПЭТ дает возможность точнее определить стадию заболевания, оценить степень ответа опухоли на лечение и раннее определение рецидива заболевания.

520. Ефективність талідомідвмісних режимів у лікуванні хворих множинною мієломою

Н.М. Третьак, О.В. Басова, Т.П. Перехрестенко, Н.В. Горяїнова, О.А. Кисельова, С.Ю. Калініна*, О.М. Вакульчук, В.М. Мнищенко
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології» НАМН України, Київ
*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Традиційна моно- та поліхіміотерапія впродовж тривалого часу відігравала провідну роль у лікуванні ММ, залишаючи однак загальну і безрецидивну виживаність хворих низькою, а ризик ранньої інвалідизації і смертності — високим. Використання високодозової терапії з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин (ТАСК) дещо підвищили результативність лікування, проте недостатнє фінансування медицини в Україні сьогодні не дозволяє пропонувати дану терапію усім пацієнтам з ММ, котрі її потребують.

У провідних клініках світу успішно використовують талідомід з іншими протипухлинними препаратами, що підсилюють його цитостатичний потенціал. Така терапія після досягнення ремісії зберігає можливість проведення TАСK або ж продовження підтримувальної терапії талідомідом. Мета дослідження — вивчити ефективність використання талідоміду у поєднанні з дексаметазоном та/або з алкераном у хворих на ММ в якості терапії першої та другої лінії. Стадії захворювання і прогностичні чинники визначали за Durie et Salmon. Талідомід призначали 40 хворим на ММ ІА ІІІ стадії в дозі 200 мг на добу, дексаметазон — у низьких, середніх та високих дозах від 5 до 40 мг на добу протягом 4 днів з 1-го, 9-го і 17-го дня місяця і надалі по 4 дні 1 раз на місяць. Хворим з групи високого ризику додатково призначали алкеран по 10 мг/м² 5 днів кожного місяця. Пацієнти також отримували аспекард та бісфосфонати.

Вже через 15–20 днів лікування у більшості хворих відзначали тенденцію до зниження загального білка крові і ШОЕ, зменшення болю в кістках, поліпшення самопочуття і загального стану. Після 4–8 міс терапії загальна відповідь на лікування отримана в 32 хворих, серед них повна ремісія констатована у 8 (20%) пацієнтів, часткова — у 12 (30%), мінімальна відповідь — у 12 (30%), стабілізація процесу — у 4 (10%). Не відповіли на терапію 4 хворих. Серед побічних ефектів на талідомід найбільш значимими були парестезії та набряки нижніх кінцівок, тремор рук, головний біль, запаморочення. Дані симптоми, як правило, нівелювалися при нетривалій перерві в прийомі препарату.

Таким чином, на підставі власного досвіду і за даними рандомізованих клінічних досліджень використання талідоміду у поєднанні з дексаметазоном при ММ є високоефективним.

521. Взаємозв'язок вмісту цитокінів у хворих на ММ з деякими клінічними проявами хвороби

Н.М. Третяк, І.М. Сербін, В.Н. Зінченко, Т.Б. Зубрицька, О.В. Басова
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології» НАМН України
Київська міська клінічна лікарня № 9

При множинній мієломі (ММ) проліферуючі пухлинні та нормальні клітини кісткового мозку, а також стромальні елементи у відповідь на плазмоклітинну інфільтрацію секретують остеокластактивуючі фактори, природа яких остаточно не з'ясована. Це переважно гетерогенний клас різних цитокінів — фактора некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-1, ІЛ-6 тощо. Гіперкальціємія, яка є результатом деструкції кісткової тканини, зустрічається у 1/3 хворих на ММ. Внаслідок дифузної пухлинної інфільтрації кісткового мозку можлива мієлосупресія, у 60–80% хворих ММ розвивається нормохромна анемія. ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП і γ -інтерферон спроможні подавляти еритропоєз, як *in vitro*, так і *in vivo*, а ІЛ-1 і ФНП подавляють також синтез еритропоєтину.

Ураження нирок чи мієломна нефропатія виникають приблизно у 20% хворих. Гіперкальціємія — один із факторів, який посилює ниркову недостатність, оскільки призводить до погіршення концентраційної функції ниркових каналців.

Мета дослідження — встановити взаємозв'язок вмісту цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП) у хворих на ММ з деякими клінічними проявами хвороби. Дослідження проводили у хворих на ММ чоловіків та жінок віком від 56 до 75 років. Окрім стандартних клініко-гематологічних обстежень у пацієнтів визначали вміст цитокінів у сироватці крові — ІЛ-1 α , ІЛ-6, ФНП — імуноферментним методом. У хворих на ММ з нормальним рівнем гемоглобіну або анемією легкого і середнього ступеня ІЛ-6 був знижений до (0,13–2,07) пг/мл при нормі (5–50) пг/мл, ІЛ-1 α був значно знижений (0,24–0,59 пг/мл) при нормі 5–50 пг/мл. Однак після проведеної імунохіміотерапії (дексаметазон, талідомід, алкеран, велкейд) ІЛ-6 нормалізувався до 29,46 пг/мл. У хворих на ММ з анемією середнього і важкого ступеня та мієломною нефропатією ІЛ-1 α був значно знижений (0,36–1,24 пг/мл). Після проведення ХТ за схемою «М2» відзначалося підвищення ІЛ-1 α до 50,27 пг/мл, ІЛ-6 був знижений

(1,28 — 4,78 пг/мл), але після ХТ ІЛ-6 був >500 пг/мл. ФНК- α у всіх хворих був знижений (0,36–3,11 пг/мл) при нормі 5–30 пг/мл.

Таким чином, незважаючи на дані літератури, у наших пацієнтів низькі рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 асоціювалися з анемією, що, однак, потребує подальшого вивчення.

522. Использование Гемцитабина в терапии лимфом

Ю.М. Шестовская, О.Н. Ярмчук, Е.Е. Караманецт,
И.С. Коренькова, Л.А. Душко, К.В. Резцова, Е.И. Маковой,
Е.А. Турчановский

Киевский центр трансплантации костного мозга

Возможность излечения пациентов с рецидивирующими и первично-рефрактерными агрессивными лимфомами методом высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации доказана в рандомизированных исследованиях. Вероятность длительной безрецидивной выживаемости возрастает, если перед началом ВДХТ опухоль минимизирована и сохраняет химиочувствительность. Использование более эффективного и менее токсичного сальвадж-режима является хорошей предпосылкой успешного завершения лечения.

Гемцитабин хорошо изучен при солидных опухолях. Результаты многоцентровых исследований послужили основой для применения *гемцитабина* в комбинированных схемах лечения лимфопролиферативных заболеваний.

В Киевском центре трансплантации костного мозга с 2001 по 2011 г. пролечены 64 пациента, в комплексе терапии которых использовался гемцитабин (в нашем случае Цитогем «Dr. Reddy's»). Распределение пациентов: лимфома Ходжкина 44 — (69%), НЗЛ — 20 (31%), мужчины — 32 (50%), женщины — 32 (50%). Средний возраст — 29 лет (16–57).

Основаниями для назначения режимов с *гемцитабином* были: неадекватный ответ на первый режим сальвадж-терапии, существенная предлеченность пациента, рецидив после трансплантации, противопоказания к препаратам платины.

Проведено 164 гемцитабинсодержащих блока ХТ, в среднем каждый пациент получил 2,6 блока (от 1 до 6): GVD — 89 (54,3%), IGEV — 63 (38,4%), GEM-P — 7 (4,3%), GIFOX — 5 (3%), в комбинации с ритуксимабом проведено 27 (16,5%) блоков ХТ.

Проведен анализ эффективности и безопасности режима гемцитабинсодержащей терапии у пациентов, получивших 2 и более блоков — 61 пациент.

Полный ответ достигнут у 7 (11,5%) пациентов, частичный — у 28 (45,9%), стабилизация заболевания — у 22 (36,1%), прогрессирование заболевания — у 4 (6,5%). Общий ответ на терапию (ЧО + ПО) пациентов этой группы с крайне неблагоприятным прогнозом составил 57,4%.

Лейкопения/нейтропения 3–4 ст.	34	53%
Тромбоцитопения 3–4 ст.	18	28%
Необходимость в гемотрансфузии	17	28%
Фебрильная нейтропения	15	23%
Печеночная 3–4 ст.	5	8%

Сальвадж-терапия на основе *гемцитабина* эффективна даже на продвинутых стадиях заболевания; существенная предлеченность пациентов стала причиной гематологической токсичности терапии; использование *гемцитабина* оптимально в первой линии сальвадж-терапии.

523. Потенційні прогностичні маркери при лімфомі з малих лімфоцитів

Л.М. Шлапацька¹, Л.М. Ковалевська¹, О.М. Алексик², Г.Г. Бердова¹,
М.Ю. Шабельник¹, А.В. Мартинчик², І.А. Крячок², С.П. Сидоренко¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології

ім.Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

²Національний інститут раку, Київ

Індивідуалізація лікування хворих на злоякісні новоутворення стимулює пошук молекулярних маркерів, які характеризують прогресію злоякісного процесу та прогноз перебігу захворювання. Спільні зусилля дослідників та клініцистів спрямовані на пошук клініко-біологічного індексу, який дасть можливість об'єднати індивідуалізовані клінічні характеристики хворих та молекулярно-біологічні особливості пухлини

і встановити, які саме прогностичні фактори корелюють з перебігом захворювання.

Метою дослідження було виявлення нових потенційних молекулярних маркерів прогресування лімфоми з малих лімфоцитів. В дослідженні використано архівний біопсійний матеріал 25 хворих на лімфоми з малих лімфоцитів (ЛМЛ). За клінічним перебігом захворювання всі випадки були поділені на дві групи: зі сприятливим та несприятливим прогнозом перебігу захворювання. Рівень експресії поверхневих та внутрішньоклітинних маркерів проводили за допомогою імуногістохімічного методу на парафінових зрізах біоптатів лімфатичних вузлів хворих на ЛМЛ. В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла проти CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD54, CD150, CD95, p53, IPO-38 (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького). Крім того, було досліджено експресію PKC β II, PKD2, pPKD2, IRF4, BCL6. Для візуалізації реакції використовували систему Envision⁺ та 3,3'-діамінобензидин (Dako Cytomation, Denmark). Оцінку виживаності хворих проводили методом Каплана — Мейера. Результати досліджень дозволили визначити нові потенційні молекулярні маркери, що можуть бути використані для індивідуалізованого прогнозу перебігу ЛМЛ.

Встановлено, що високий рівень експресії в пухлинних клітинах PKC β II та аутофосфорильованої PKD2 (pPKD2) характерні для хворих з більшою тривалістю життя. Крім того, при ЛМЛ відсутність експресії p53 корелює зі сприятливим прогнозом перебігу захворювання, а висока кількість проліферуючих клітин (IPO-38⁺-клітини) корелює з несприятливим прогнозом перебігу захворювання. Таким чином, визначення рівней експресії PKC β II, pPKD2, p53 та IPO-38 може бути використано для оцінки перебігу захворювання у хворих на ЛМЛ.

524. 10-летний опыт работы Киевского центра трансплантации костного мозга

О.Н. Яремчук, Е.Е. Караманешт, И.С. Коренькова, Л.А. Душко, К.В. Резцова, Е.И. Маковей, Ю.М. Шестовская, Е.А. Турчановский, В.Г. Чуйский, Н.И. Костюкова, О.О. Захаренко, В.И. Хоменко
Киевский центр трансплантации костного мозга

Широкое использование аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клетки за послед-

ние 20—30 лет продемонстрировало возможность излечения части больных с некоторыми злокачественными опухолями. Чаще всего такая терапия выполняется при лейкозах, лимфопротиферативных заболеваниях, в программах терапии некоторых солидных опухолей, наследственных и аутоиммунных заболеваний.

Программа аутологичной и аллогенной трансплантации была начата в Киевском центре трансплантации костного мозга в 2001 г. За истекший период было выполнено 374 аутологичных и 6 аллогенных трансплантаций у 337 пациентов (мужчины — 183 (54%), женщины — 154 (46%)). В терапию были включены пациенты с рецидивами заболевания, рефрактерные к первичной терапии, и те, у которых стандартная терапия обеспечивала бы худший прогноз. Критериями исключения были: абсолютная химиорефрактерность с прогрессированием заболевания или неудовлетворительный соматический статус пациента.

Принимая во внимание особенности финансирования центра, основной акцент делался на лечение лимфопротиферативных заболеваний (агрессивных вариантов лимфом и множественную миелому) в стадии рецидива либо резистентности к терапии. В общем, за 10 лет терапия проведена 148 (44%) пациентам с лимфомой Ходжкина, 44 (13%) — с НЗЛ, 78 (23%) — с множественной миеломой. Больные с солидными опухолями (герминогенные опухоли, саркома Юинга, PNET, нейробластома, нефробластома) — составили 16% пролеченных пациентов, с гемобластомами (ОМЛ, ОЛЛ, ХМЛ) — 4%. Средний возраст пролеченных пациентов — 32,3 года (диапазон 2—68 лет), дети в возрасте до 18 лет составили 14,5% пациентов. На момент анализа живы 222 (66,7%) пациента, потеряны для наблюдения 9 (1,8%), умерли — 106 (31,5%). Основной причиной смерти была прогрессия/рецидив основного заболевания — 86 (81%); летальность, связанная с трансплантацией (100-дневная) составила всего 3,6%, основная причина — инфекционные осложнения.

Анализ по нозологиям показал, что эффективность терапии (общая и безрецидивная выживаемость) сопоставима с аналогичным мировым опытом.

Своевременные сроки выполнения трансплантации обеспечивают лучший клинический эффект.