

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ВЫЯВЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГУ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕРВИЧНЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ. РОЛЬ И ПРОГНОЗ

*С.А. Шалимов, А.А. Литвиненко, С.А. Сивкович,
О.М. Калюта*

Институт онкологии АМН Украины, Киев, Украина

Последнее десятилетие характеризуется вниманием исследователей к изучению костномозгового кроветворения у больных злокачественными солидными новообразованиями, так как по данным разных авторов миелокарциноз диагностируют у 15–90% пациентов. Результаты большого количества международных исследований показали прогностическую роль выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге (КМ) данной категории больных.

Цель исследования. Выявление атипических клеток в КМ у больных раком молочной железы (РМЖ), первичными и метастатическими новообразованиями печени.

Объект и методы. В отделении общей онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы проанализировано 48 пациенток с РМЖ в возрасте от 29 до 66 лет и 25 пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями печени в возрасте от 18 до 69 лет. Гистоморфологически диагноз верифицирован у всех пациентов. Распределение больных с РМЖ по стадиям такое: 0 — 1 пациентка; I — 5 пациенток; IIА — 11; IIВ — 12; IIIА — 6; IIIВ — 7; IV — 6. У 5 пациентов диагностирован первичный рак печени. Среди больных с метастатическими новообразованиями печени: 9 — с метастазами рака поджелудочной железы в печени; 3 — рака толстого кишечника; 4 — с метастазами РМЖ; 1 — с метастазами рака легкого; 1 — рака желудка; 2 — опухолевое поражение печени при системных опухолевых заболеваниях. Всем больным проводили стерильную пункцию для исследования костномозгового кроветворения и определения наличия атипических клеток в КМ. Окрашивали препараты по Паппенгейму.

Результаты. Количество миелокариоцитов варьировало от 45 до 187 х 10 (9)/л. У 20 пациенток с РМЖ (41,7%) КМ — клеточный, активный. Соотношение клеточных элементов миелоидного ряда к эритроциту составило 3 : 1, клеток, не присущих нормальному костномозговому кроветворению, в препарате не определяли. У 28 пациенток (58,3%) на фоне сниженной клеточности КМ выявлены клетки крупных размеров, округлой формы, с гипербазофильной вакуолизированной цитоплазмой, которые трактовали как клетки эпителиальной природы,

метастазирующие в КМ. Выявление миелокарциноза у больных с РМЖ по стадиям следующее: IIА — 2, IIВ — 2, IIIА — 2, IIIВ — 3, IV — 3 больных.

Поражение КМ атипическими клетками у пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями печени выявлено у 13 человек (около 50% общего количества больных). Наиболее часто диагностировали атипические клетки в КМ у больных раком поджелудочной железы с метастазами в печени — у 8 из 9 и у больных раком толстого кишечника с метастазами в печени — у 2 из 3 пациентов. Общее количество атипических клеток в КМ составило 3–14%. У некоторых больных отмечали гипоплазию костномозгового кроветворения в процессе лечения методом регионарной внутриартериальной полихимиотерапии. У пациентов с миелокарцинозом КМ в процессе мониторинга чаще отмечали прогрессирование основного заболевания в виде увеличения размеров метастазов в печени, их количества, появлением метастазов в других органах.

Выводы. По нашим данным у 58,3% данной группы больных с РМЖ выявлен миелокарциноз. Поэтому необходимо проводить исследование КМ для определения распространенности процесса, а в дальнейшем и для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с РМЖ. Выявление опухолевых клеток в КМ таких больных — показатель наличия гематогенных метастазов.

У половины пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями печени выявлены микрометастазы в КМ. Исследование КМ можно использовать для мониторинга ответа на регионарную внутриартериальную полихимиотерапию и коррекции схем и доз химиопрепаратов.

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

В.Ф. Чехун

*Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии НАН Украины, Киев,
Украина*

Неходжкинские злокачественные лимфомы являются одной из сложных проблем современной онкологии как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте. Лимфоидные клетки проходят долгий путь развития от стволовых до зрелых, клеточных элементов, запрограммированных на выполнение определенных функций. И на каждом этапе созревания, характеризующимся молекулярно-биологическими изменениями клеток, может произойти опухолевая трансформация и появиться злокачественный клон лимфоцитов, который и будет представлять субстрат опухоли.

В-лимфоциты отличаются от других клеток организма тем, что в процессе созревания их геном подвергается большому количеству соматических перестроек ДНК, что создает основу для онкогенных нарушений. Главная особенность В-клеточного лимфомагенеза состоит в преобладании хромосомных транслокаций с участием локусов генов иммуноглобулинов (Ig). Данные транслокации возникают вследствие ошибок, появляющихся в ходе многочисленных перестроек ДНК, необходимых для правильного созревания лимфоцитов, что приводит к накоплению генетических повреждений в онкогенах и антионкогенах. Может также возникать множественная лекарственная устойчивость. Анализ таких изменений имеет значение для оценки злокачественности лимфом и прогноза заболевания, что в свою очередь связано с выбором схем противоопухолевой терапии, которая относительно лимфом с неблагоприятным прогнозом, будет довольно агрессивной. В связи с этим большое значение в таких ситуациях имеет выбор адекватной сопроводительной терапии.

На ранних этапах созревания в костном мозге в предшественниках В-клеток происходит перестройка ДНК, в результате чего в составе генома формируется участок, кодирующий варибельную часть локуса Ig. В-клетки, в которых успешно завершены все перестройки, экспрессируют на поверхности IgM и IgD и покидают костный мозг. Уже на этом этапе реаранжировки генов Ig могут возникать хромосомные транслокации, в результате чего замещаются нормальные регуляторные последовательности гена, что обуславливает не присущую в норме его экспрессию. Пример таких ошибок — транслокация t (14; 18), вовлекающая локусы гена *bcl-2* и варибельного участка тяжелой цепи Ig при фолликулярной лимфоме, что приводит к постоянно высокой экспрессии гена *bcl-2*, поскольку он попадает под влияние элементов, регулирующих экспрессию генов Ig. При лимфоме из клеток мантийной зоны происходит транслокация t (11; 14), вовлекающая ген, кодирующий циклин D1, что способствует значительному усилению пролиферации лимфоцитов.

Другое событие, которое также имеет отношение к лимфомагенезу — это соматические гипермутации, происходящие в герминальных центрах лимфатических узлов. Во время соматической гипермутации на небольшом по протяженности участке (1500–2000 нуклеотидов), который начинается в районе транскрипционного промотора тяжелой или легкой цепи Ig, возникает множество мутаций, что в большинстве случаев обуславливает потерю аффинности к тому антигену, который данная В-клетка исходно связала. В таком случае В-клетка погибает в результате апоптоза. В небольшом количестве клеток мутации приводят к повышению аффинности антитела к антигену. Такие В-клетки преодолевают постоянно генерируемый в герминальных центрах сигнал к апоптозу и продолжают делиться. Таким образом, соматическая гипермутация — механизм созревания аффин-

ности антител. Процесс соматических гипермутаций обуславливает поломки ДНК и является опасным механизмом, также вызывающим хромосомные транслокации. Соматические гипермутации вовлечены в транслокацию t (8; 14) при эндемической лимфоме Беркитта. В результате данной перестройки нарушается регуляция экспрессии протоонкогена *MYC*, чья гиперэкспрессия содействует клеточной пролиферации. Кроме того, при данной лимфоме в результате мутаций и гиперметилирования происходит инактивация генов *p53* и *p16*. Показано, что соматические гипермутации могут происходить не только в локусах Ig тяжелых и легких цепей, но также и в других генах. Например установлено, что ген, кодирующий CD95 (Fas)-молекулу, связанную с апоптозом, также может подвергаться соматической гипермутации, в результате чего В-клетки становятся нечувствительными к апоптозу, индуцируемому цитотоксическими Т-лимфоцитами или противоопухолевыми препаратами.

Для некоторых В-клеток герминального центра характерен сдвиг изотипа (IgM/D–IgG/A), изменяющий функциональные свойства антител. Сдвиг изотипа возможен только после контакта клетки с антигеном. Транслокации, возникающие во время сдвига изотипа, определяются при лимфоплазматической лимфоме — t (9; 14), t (14; 16), миеломе — t (14; 16), t (6; 14), В-крупноклеточной лимфоме — t (3; 14) и t (6; 14). Онкогены, участвующие в транслокациях на основе сдвига изотипа, оказываются на 14-й хромосоме, в районе расположения варибельной части Ig, что сопровождается нарушением их регуляции. Механизм сдвига изотипа может обусловить не только транслокации, но и вставки генов, что отмечают при миеломной болезни.

Таким образом, перестройка генов Ig имеет ключевое значение в развитии лимфатических опухолей, так как нередко сопровождается ошибками. Чаще всего транслокации развиваются на ранних этапах дифференцировки во время реаранжировки тяжелых цепей Ig, что не препятствует дальнейшему развитию В-лимфоцитов. Лимфома может развиваться позже, при появлении дополнительных генетических повреждений. Соматическая гипермутация и сдвиг изотипа определяют судьбу В-лимфоцитов непосредственно в герминальных центрах, поэтому возникновение лимфом также возможно на этапе герминального центра или вскоре после него.

КОМПЛЕКСНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

С.Г. Бугайцов¹, Н.В. Тюсва¹, Г.Б. Щербина^{1,2}

¹Одеський державний медичний університет

²Одеський обласний онкологічний диспансер, Одеса Україна

Як свідчать статистичні дані, серед хворих на рак шийки матки (РШМ), які отримують радикальне лі-

ХРОНОКОРЕКЦІЯ ЯК ЗАСІБ ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ УСКЛАДНЕНЬ ПІД ЧАС КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

М.А. Добровольський², Н.В. Тюєва¹, Л.П. Антонова²,
Н.В. Марцинківська², В.Т. Стоян²,
С.П. Дидорчук²

¹Одеський державний медичний університет

²Одеський обласний онкологічний диспансер, Одеса,
Україна

кування, питома вага жінок репродуктивного віку становить 70–75%. Крім проблем, що пов'язані безпосередньо зі спеціальним лікуванням, негативно на їх стан впливає хірургічна або променева кастрація. Все вищезазначене зумовлює актуальність проблеми реабілітації даної категорії пацієнток.

Мета дослідження. Зниження частоти проявів посткастраційного синдрому та ускладнень спеціальної терапії, у тому числі урогенітальних розладів, у хворих на РШМ, які отримали радикальне лікування.

Об'єкти методи. Простежено перебіг післяопераційного періоду, стан нижніх відділів сечостатевої системи та мікробіоценоз піхви (МБЦ) після комбінованого лікування у 72 хворих на РШМ ІБ–ІА стадії. Відсутність прогностично несприятливих факторів дозволила нам в 48 випадках після лікування призначити пацієнткам замісну гормонотерапію (ЗГТ) препаратами лівіал, фемостон, естрожель, овестин (враховуючи вік, супутню патологію, скарги). Крім того, 18 жінок отримували комплексне лікування за розробленою нами схемою, на яку отримано патент України. Схема передбачає циклічне місцеве вживання високоадгезивних лактобактерій з високою антагоністичною активністю (лактобактерин ацидофільний «Наріне») у вигляді водної суспензії разовою дозою 5 млрд мікробних одиниць водночас із ЗГТ.

Результати. Після ЗГТ протягом 3–9 міс відбувалась регресія вегетоневротичних проявів, але у чверті пацієнток зберігались уродинамічні порушення, у половини — диспареунія, неприємні виділення з піхви. У 66% жінок після курсу ЗГТ виявлені змішані аеробно-анаеробні асоціації, лактобацили — лише у 42% випадків у титрі $4,4 \pm 0,31$ логарифму колонієутворюючих одиниць у мл (lgКУО/мл). Відомо, що такий тип колонізації створює передумови для хронічних запальних процесів піхви, висхідного інфікування сечовивідних шляхів.

Після комплексної терапії відзначено більш обмежений спектр мікрофлори, переважною формою мікробного обсіменіння були аеробні монокультури, анаероби виявляли достовірно рідше, при цьому концентрація їх не перевищувала $3,2 \pm 0,31$ lgКУО/мл. Лактобацили виділені у 93% випадків у титрі $6,1 \pm 0,31$ lgКУО/мл, що вірогідно перевищує аналогічні показники після курсу ЗГТ. Нормалізація МБЦ супроводжувалась клінічним одужанням, відсутністю урогенітальних порушень у 100% випадків.

Висновки. Таким чином розроблена схема комплексної реабілітації хворих на РШМ після комбінованого лікування дозволяє вирішити ряд питань: досягти регресії симптомів гормонального дефіциту, знизити частоту запальних захворювань сечостатевих органів. Отримані результати відповідають завданням сучасної онкології, що полягають не лише в ефективній ерадикації пухлини, а й у максимальному збереженні якості життя пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Одночасне з променевою терапією (ПТ) використання хемопрепаратів, у тому числі з метою радіомодифікації, не лише сприяє підвищенню ефективності лікування, але й зумовлює зростання частоти загальнотоксичних реакцій. Меншою мірою це стосується і сучасних засобів, зокрема препарату Кселода (капецитабін), який останніми роками набув популярності як ефективний та відносно безпечний цитостатик.

Мета дослідження. Мінімізація частоти побічних реакцій у хворих на рак шийки матки (РШМ), що отримують капецитабін як радіомодифікатор сполученої променевої терапії.

Об'єкт і методи. Для вирішення поставленої мети враховувались дані про дискретну активність кісткового мозку та оптимальний час як для прийому антиметаболітів, так і проведення ПТ. З хронобіологічних позицій у хворих, що отримують таке лікування, найбільш безпечним часом його проведення є ранкові години, з 7-ї до 10-ї.

Досліджено результати лікування 46 жінок, хворих на РШМ ІБ–ІІІ стадії. Основну групу становили 16 пацієнток, які, зважаючи на несприятливі прогностичні фактори, одночасно з променевою терапією отримували капецитабін з розрахунку 300 мг/м² двічі на добу: вранці через 30 хв після сніданку і через 12 год; у контрольну групу увійшли 30 хворих, які отримували лише променево лікування з невизначеним часом проведення. Групи вірогідно не відрізнялись за віком, розповсюдженістю та гістоструктурою пухлин, індексом маси тіла, наявністю супутньої патології.

Пацієнтки отримували поєднану ПТ: на першому етапі ТГТ на малий таз зустрічними полями, РОД 2 Гр, СОД 30 Гр на тт.ОАВ, на другому етапі ТГТ з 4 полів або в рухомому режимі до СОД 45–48 Гр в т.В, та брахітерапія, РОД 7–8 Гр, СОД 40–49 Гр на т.А. У дослідженні використані загальноклінічні, лабораторні методи, УЗД (волюметрія), комп'ютерна томографія. Ускладнення оцінювали за класифікацією гострих радіаційних ушкоджень Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORC, 1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників.

Результати. Після першого етапу лікування у жінок контрольної групи об'єм пухлини зменшував-

ся в середньому на 24,5%, в основній групі цей показник становив 54,3% ($p < 0,05$). Після повного курсу лікування у контролі повна ремісія (за класифікацією ВООЗ) відзначена в 7 (23,3%) випадках, часткова — в 18 (60%) і в 5 (16,7%) виявлено стабілізацію процесу. У пацієток, які приймали капецитабін і отримували лікування в хрономодульованому режимі, повна регресія пухлини зареєстрована у 10 (62,5%) випадках, у 6 пацієток (37,5%) результат розцінено як часткову ремісію ($p < 0,05$).

Частота ранніх променевиx ушкоджень та загальнотоксичних проявів у досліджуваних групах достовірно не відрізнялась, у хворих основної групи вони в жодному випадку не перевищували I–II ступінь.

Висновки. Таким чином поєднана променева терапія місцево-поширеного РШМ на фоні прийому капецитабіну вірогідно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини, а хронокорекція даного виду лікування дозволяє уникнути зростання частоти ранніх променевиx ушкоджень та загальнотоксичних проявів. Разом вказані ефекти дозволяють підвищити результативність лікування та якість життя жінок з РШМ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

В.Л. Кобысь, В.Ф. Коноваленко

Институт онкологии АМН Украины, Киев, Украина

Метотрексат в высоких дозах считается одним из основных химиопрепаратов в лечении детей с остеогенной саркомой. Большинство курсов такого лечения сопровождается гепатотоксичностью разной степени, которая снижает интенсивность и эффективность проведения химиотерапии.

Цель исследования. Изучение влияния гепатопротекторов на скорость снижения трансаминаз в сыворотке крови.

Объект и методы. Проанализированы результаты лечения детей (средний возраст 13 лет) с локальной формой остеогенной саркомы, которые получили метотрексат в дозе 12 г/м². Установлено, что 98% курсов химиотерапии сопровождается гепатотоксичностью 1–4 степени. Пациенты поделены на 2 группы. В 1-ю группу включены дети, получавшие метотрексат без использования гепатопротекторов, во 2-ю — дети с терапией сопровождения гепатопротекторами. Комплекс гепатопротекторной терапии включал: эссенциальные фосфолипиды, липоевую кислоту, витамин Е, энтеросорбенты в среднетерапевтических дозах. Всего для анализа взяли показатели АлАТ у 31 ребенка при проведении 110 курсов высокодозового метотрексата. Забор крови проводили до и в течение 7–16 дней после введения метотрексата. Количественное определение трансаминаз проводили методом ФПИА на анализаторе

ре FLx («Abbot», США), количественное определение концентрации метотрексата в крови — методом ИФА на анализаторе TDX/FLX («Abbot», США).

Результаты. Гепатотоксичность оценивали по шкале токсичности CTC NCIC (Clinical Toxicity Criteria National Cancer Institut Canada). В обеих группах выделены курсы терапии метотрексатом с уровнями показателей АлАТ от 100 до 500 МЕ/л и количеством контрольных замеров АлАТ в одном курсе не менее 3. С помощью компьютерной программы Microsoft Offis Exel 2003 (Corp. Microsoft, США) вычислена отдельно для каждого курса высокодозового метотрексата скорость изменения АлАТ (наклон). Для сравнения данных двух групп использован *t*-критерий для независимых выборок. Обработка данных проведена с помощью программы Statistica (версия 6.0, Statsoft Inc., США). Установлено, что использование комплекса гепатопротекторов достоверно ($p = 0,000017$) повышает скорость снижения АлАТ во 2-й группе по сравнению с 1-й.

Выводы. Таким образом использование гепатопротекторов при использовании высоких доз метотрексата достоверно быстро приводит к снижению АлАТ. Это интенсифицирует проведение очередного курса химиотерапии, повышая таким образом эффективность лечения.

ТОКСИЧНІСТЬ РІЗНИХ ВИДІВ ЛІКУВАННЯ ЦИТОСТАТИКАМИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ШЛУНКА

В.Б. Коробко, В.А. Чорний, Д.О. Розумій, Д.С. Осинський, М.І. Музика

Институт онкологии АМН Украины, Київ, Україна

Захворюваність на рак шлунка (РШ) в Україні, Росії, скандинавських країнах Європи залишається високою. Більш ніж 80% хворих на РШ в Україні та Росії госпіталізують з розповсюдженими пухлинами. Можливості хірургічного лікування цієї категорії хворих дуже обмежені. Підвищити ефективність лікування можливо шляхом розробки консервативних методів: хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії та терапії супроводу. Численні схеми системної поліхіміотерапії широко застосовуються для лікування нерезектабельного РШ, однак тривалість життя істотно не змінюється, повні ремісії одиничні, а часткові досягаються лише у 6–40% хворих.

Одним з шляхів до подальшого прогресу є застосування цитостатиків внутрішньоартеріально (в/а), що забезпечує високу концентрацію їх у пухлині та регіонарних метастазах, одночасно зменшуючи загальнотоксичну дію, і може зумовити підвищення виживаності та якості життя пацієнтів з нерезектабельним місцево-поширеним РШ.

Об'єкт і методи. Для в/а поліхіміотерапії (ПХТ) використовували спосіб «петельної» катетеризації гілок черевної артерії, що дозволяє проводити вибіркоче зондування магістральних артерій шлунка

ка. При локалізації пухлини в тілі, проксимально-му відділі, або тотальному ураженні шлунка катетеризували ліву шлункову артерію, при розташуванні пухлини в антральному відділі та в ділянці великої кривизни — праву шлунково-чипцеву артерію, при метастазах у печінці — печінкову артерію або черевний стовбур, при проростанні пухлини в підшлункову залозу — гастродуоденальну. Катетер залишали в судині на 5 діб. Схема ПХТ FAP + L включала флуороурацил (1,5 г/м²), доксорубіцин (40 мг/м²), цисплатин (60 мг/м²). Перед кожним введенням флуороурацилу вводили 30 мг кальцій фолінату.

Протипоказаннями до в/а ПХТ є: а) тяжкий стан хворого внаслідок ускладнень основного захворювання (кровотеча з пухлини, анемія, декомпенсований стеноз шлунка, кахексія); б) важкі захворювання серця, судин, печінки, нирок, легень, цукровий діабет та інші в стадії декомпенсації; в) атеросклероз артерій або інші судинні захворювання, що викликають рентгеноваскулярну операцію.

Результати. В/а ПХТ проведено 63 хворим на місцево-поширений РШ (поширення на печінку, підшлункову залозу, поперечну ободову кишку, позачеревинний простір, брижу тонкої чи товстої кишки. З метою пригнічення ангиогенезу у 25 з них застосовували інгібітори циклооксигенази-2 (дексаметазон, династат, целебрекс).

У двох пацієнтів відзначали короточасне порушення периферичного кровообігу нижньої кінцівки після витягування катетера зі стегнової артерії по закінченню першого курсу ПХТ, що ліквідували за допомогою адекватної консервативної терапії (гепарин або дальтепарин натрій, ліотон, спазмолітики, дексаметазон, трентал, нікотинова кислота, анальгетики).

Оскільки до основних побічних дій застосованих цитостатиків відносять мієлодепресію та диспепсію, нами вивчено динаміку показників периферичної крові та оцінена інтенсивність диспепсичного синдрому (у балах за шкалою токсичності ВООЗ) під час в/а ПХТ порівняно з внутрішньовенною (в/в) ПХТ (62 пацієнта). В/а ПХТ зумовила розвиток лейкопенії у 16 (25,3%) хворих та лімфопенії у 9 (14,3%), що відповідає 1–2 балам. В/в ПХТ значно більше ($p < 0,5$) впливала на показники крові: лейкопенію та лімфопенію цього ж ступеня відзначали відповідно у 26 (42%) і 16 (25,8%), а у 2 пацієнтів вона відповідала навіть 3 балам. Мієлодепресію коригували під час лікування та у ранній термін після його закінчення (лейкоген, тимоген, нейпоген, грастім, полівітаміни). Вплив ПХТ на кількість еритроцитів та гемоглобіну несуттєвий.

Диспепсичний синдром слабкого ступеня (1–2 бали) відзначали у $\frac{1}{3}$ пацієнтів, які отримували в/а ПХТ та майже вдвічі частіше ($p < 0,5$) у хворих контрольної групи.

Застосування схеми FAP + L у класичному вигляді хворі переносили досить важко, тому що більшість пацієнтів були похилого віку та мали супутні захворю-

вання серцево-легеневої системи. Під час введення доксорубіцину вони відзначали біль у ділянці серця, тахікардію, аритмію, а при введенні цисплатину — нудоту та блювання, що вимагало призначення серцевих препаратів, дезінтоксикаційної терапії, ентеросорбентів, ондансетрону, тропісетрону, або метоклопрамиду. В зв'язку з цим проведена корекція схеми ПХТ. Сумарні дози доксорубіцину та цисплатину, що вводили у першу добу розподілили навіпіл і зараз доксорубіцин вводять у 1-й та 2-й дні, а цисплатин — у 3-й та 4-й, а при можливості замінювали ці цитостатики на менш токсичні аналоги — епірубіцин та карбоплатин.

Висновки. 1. Мієлодепресія, що відповідає 1–2 балам, після в/а ПХТ виникає в 1,5 рази рідше, ніж після в/в ПХТ.

2. Диспепсичний синдром низького ступеня у пацієнтів, що отримували в/а ПХТ відзначають вдвічі рідше, ніж після в/в ПХТ.

3. В/а ПХТ за схемою FAP + L не дає важких ускладнень та краще, ніж в/в ПХТ переноситься хворими на місцево-поширений РШ, значно рідше потребує призначення препаратів супроводу.

ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА III–IV СТАДІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ СІРКОВМІСНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ К-2-9

В.В. Кравчук, Г.В. Кравчук

Житомирський обласний онкодиспансер, Житомир, Україна

Протипухлинні препарати зумовлює токсичні пошкодження життєвоважливих органів з порушенням їх функціонального стану. В останні роки важливе значення набуло застосування ентеросорбентів при проведенні хіміотерапевтичного лікування хворих онкологічного профілю. Застосування ентеросорбентів може приводити до підвищення дії протипухлинних препаратів, при цьому суттєво знижуючи їх токсичність.

Об'єкт і методи. Обстежили 24 хворих на рак яєчника (РЯ) III–IV стадії, які одержували ад'ювантну хіміотерапію (ХТ) без сорбенту, та 22 хворих цієї групи при повторному курсі ХТ з сірковмісним сорбентом на полімерній основі К-2-9. Контрольну групу становили 10 жінок без пухлинного процесу. Середній вік хворих на РЯ становив 53,1 року та контрольної групи — 53,04. Поліхіміотерапію (ПХТ) проводили із застосуванням препаратів платини, доксорубіцину, циклофосфаміду, метотрексату, флуороурацилу; хворі приймали сорбент перорально до введення цитостатиків з розрахунку 0,5 г на 1 кг ваги і на наступну добу після закінчення курсу ХТ. Функціональний стан монооксигенезної системи в організмі визначали за фармакінетикою антипірину, оскільки останній метаболізується у монооксигеназній системі печінки і є індикатором активності цитохрому Р450. Антипіриновий тест проводили до ХТ і на 2-гу–3-тю добу після неї. Антипірин приймали перорально із розрахунку 14 мг на 1 кг ваги хворої. Забор крові проводили о 7-й годині ранку

перед прийомом антипірину, далі о 10, 13, 16, 19, 23-й та 7-й годині ранку наступного дня.

Концентрацію антипірину визначали у сироватці крові спектрофотометрично на спектрофотометрі СП-42 («Красногвардеец», Санкт-Петербург, Росія).

Таблиця
Вплив ентеросорбенту К-2-9 на фармакокінетичні параметри антипірину у пацієнтів з РЯ після ХТ

Фармакокінетичні параметри антипірину	Контроль-на група	Хворі на РЯ		
		До ХТ	Після ХТ	
			Без сорбенту	Із сорбентом
t	4,5 ± 0,36	8,3 ± 0,7	11,7 ± 0,56	6,8 ± 0,44
AUG	1,6 ± 61,1	2,3 ± 0,2	3,5 ± 0,16	2,1 ± 0,15
Vo	60,5 ± 5,6	78,1 ± 7,2	74,5 ± 5,8	65,7 ± 7,9
Ka	0,36 ± 0,08	0,4 ± 0,09	0,5 ± 0,05	0,37 ± 0,035

t – період напіввиведення антипірину; AUG – площа під фармакокінетичною кривою; Vo – об'єм розподілу препарату в крові на момент його введення; Ka – константа всмоктування у травному каналі.

Усі показники визначали методами лінійної регресії за ПЕВМ SBM 286. Статистичну обробку проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати. Дані проведених досліджень показали, що основні фармакокінетичні параметри антипірину (t, AUG, Vo достовірно ($p < 0,05$) відрізняється у здорових людей та хворих на РЯ, де відбувається збільшення t у середньому на 84%, AUG — 42%, Vo — 29%. При цьому константа всмоктування антипірину є практично сталою у здорових і хворих, що зумовлено особливостями фармакокінетики антипірину і є важливим моментом при аналізі результатів дослідження.

Введення цитостатиків суттєво впливає на функціонування монооксигенозної системи печінки, що проявляється у зміні фармакокінетики антипірину. Після ХТ у хворих на РЯ встановлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення t більш як на 40%, AUG — 52,2%.

Включення до схеми лікування ентеросорбенту К-2-9 змінює фармакокінетичні параметри антипірину після поліхіміотерапії. Так, t у хворих на РЯ не тільки не збільшується, а має тенденцію до зменшення, не змінюються інші фармакокінетичні параметри, при цьому зменшення t більш як на 27%, та AUG — 40% має достовірний характер ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином застосування сірковмісного ентеросорбенту К-2-9 на полімерній основі при ПХТ хворих на РЯ зумовлює захист цитохром Р450-залежної системи монооксигенази і покращує антитоксичну функцію печінки, що дає можливість знизити токсичність ХТ.

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНА СЕЛЕКТИВНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ В ЛЕЧЕННІ БОЛЬНИХ ПЕРВИЧНИМИ І МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

А.А. Литвиненко, О.М. Калюта, А.А. Литвиненко
Институт онкологии АМН Украины, Киев, Украина

Лечение новообразований печени является актуальной проблемой клинической онкологии. По данным ВОЗ гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает по частоте заболевания в мире 5–7-е мес-

то среди всех злокачественных опухолей. Без лечения прогноз заболевания крайне неблагоприятный: медиана выживаемости находится в пределах 3–5 мес. Метастатическое поражение печени выявляют у большинства пациентов онкологического профиля. Неудовлетворительная функция печени (> 75% пациентов имеют хроническое заболевание печени), билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование позволяют провести радикальное лечение лишь в 10–25% случаев. С развитием современных методов интервенционной радиологии, а также успехами анестезиологии и хирургии открываются новые перспективы в лечении больных злокачественными опухолями печени.

Объект и методы. В данном исследовании в отделе общей онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы проанализировано 30 пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями печени, получавшие лечение методом селективной внутриартериальной (в/в) полихимиотерапии (ПХТ). Диагноз верифицирован у всех пациентов гистоморфологически. Возраст больных составил 25–66 лет, мужчин — 13; женщин — 17 человек. Первичный рак печени диагностирован у 8 больных. Среди пациентов с метастатическими новообразованиями печени установлен рак мочевого пузыря — у 2, рак молочной железы — 3, колоректальный рак — 7, рак поджелудочной железы — 4, рак желудка — 4, рак почки — 1, злокачественный карциноид баугиниевой заслонки — 1. Всем больным под местной анестезией проводили катетеризацию собственной печеночной артерии или долевых артерий печени для проведения селективной в/в ПХТ. В комбинации использовали препараты: цисплатин, доксорубин, флуороурацил, митомицин, винбластин. Дозы химиопрепаратов применяли как при системной полихимиотерапии. Интервал между курсами составил 3 нед.

Результаты. Положительный результат отмечен в 85–90% в виде стабилизации или регрессии опухолевых очагов в печени, что подтвердили данные инструментальных методов обследования (УЗИ, КТ). У пациентов также уменьшилась выраженность болевого синдрома, слабость, анорексия, регрессия паранеопластического синдрома, что улучшает качество их жизни. В среднем проводили 5–6 курсов в/в ПХТ.

Выводы. Селективная регионарная в/в ПХТ способствует значительному улучшению результатов лечения больных первичными и метастатическими новообразованиями печени. Методы интервенционной радиологии играют важную роль в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени. Химиоинфузия в печеночную артерию позволяет создать высокую концентрацию препарата в ограниченной анатомической области. Так называемый эффект «первого прохожде-

ния» забезпечує високу екстракцію цитостатика в опухолевих сосудах. Улучшення якості життя пацієнтів, в тому числі за рахунок регресії паранеопластического синдрому, як правило, являється очікуваним наслідком локорегіональної поліхіміотерапії.

ВИКОРИСТАННЯ ПІДТРИМКИ ГЕМОПОЕЗУ АУТОЛОГІЧНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ВИСОКОДОЗОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З СОЛІДНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ

С.В. Павлик, Г.І. Климчук, О.В. Балицька, О.В. Шайда

Інститут онкології АМН України, Київ, Україна

На сучасному етапі розвитку онкології хіміотерапія залишається провідним методом у комплексному лікуванні при злоякісних солідних новоутвореннях у дітей. Смертність внаслідок інфекційних ускладнень на фоні значної мієлосупресії займає перше місце у структурі смертності при застосуванні високо- та мегадозової терапії при злоякісних новоутвореннях як у дітей, так і дорослих. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень та тромбоцитопеній досить високовартісна, оскільки вимагає ізоляційних заходів, призначення тривалого курсу антибіотиків, протигрибкових та противірусних препаратів, КСФ, препаратів крові. Одним із методів вирішення проблеми підвищення ефективності хіміотерапії та зменшення кількості ускладнень є застосування підтримки гемопоезу аутологічними стовбуровими клітинами периферичної крові (СКПК). Введення стовбурових клітин (СК) використовують для відновлення гемопоезу після мієлоаблятивної поліхіміотерапії (ПХТ) чи його підтримки при проведенні традиційної хіміо- чи променевої терапії.

Об'єкт і методи. З 2002 по 2007 р. проведено 31 елемент ПХТ з підтримкою СКПК у 22 хворих. 6 із 22 — хворі з нейробластомою, 4 — саркомою м'яких тканин, 6 — саркомою Юінга, 3 — нефробластомою, 1 — тератобластомою, 1 — остеогенною саркомою та 1 — хондросаркомою. Усі пацієнти належать до груп високого ризику згідно з визначенням протоколів, IV стадією захворювання, рефрактерними формами та рецидивами захворювання. Підтримку гемопоезу СКПК застосовували для дотримання рекомендованих термінів проведення хіміотерапії та для відновлення гемопоезу після високоінтенсивної ПХТ у пацієнтів вказаної групи. Проведення інтенсивного хіміотерапевтичного лікування без підтримки СКПК у цих пацієнтів небезпечно через високу ймовірність виникнення важких ускладнень.

Результати. Після проведення хіміотерапії в усіх вказаних випадках відзначали лейкопенію IV ст.,

фебрильну нейтропенію — у 7 випадках, тромбоцитопенію IV ст. — 16.

Після застосування підтримки гемопоезу СКПК, відновлення рівня гранулоцитів вище 1000 клітин тривало 13 днів (8–20 днів), а тромбоцитів вище $20 \times 10^9/\text{л}$ — 14,9 дня (0–45 днів). Тривалість лейкопенії IV ст. становила 8,1 дня (2–20 днів), тромбоцитопенії IV ст. — 7,8 дня (0–28 днів). Оральний мукозит IV ст. відзначали у 4 хворих.

При медіані спостереження 24 міс (1–48 міс) з 22 хворих живі 12. Повну ремісію відзначають у 6 пацієнтів, 6 — живуть з рецидивом. 8 дітей померло внаслідок прогресування захворювання, двоє — ускладнень, пов'язаних з лікуванням (поширений інфаркт легень на фоні тромбоцитопенії, двобічна пневмонія). Із 6 пацієнтів, які знаходяться у повній ремісії 4 (3 — з нейробластомою та 1 — з пухлиною Вільмса) — це діти, у яких відзначали прогресування захворювання при терапії першої лінії; 1 — пацієнт з раннім рецидивом рабдоміосаркоми; 1 — хондросаркомою стегна.

Швидке відновлення гемопоезу внаслідок введення аутологічних СКПК дає змогу дотриматись рекомендованих інтервалів між елементами хіміотерапії, тобто зберегти інтенсивність лікувальної програми, особливо у пацієнтів, які попередньо отримали терапію. Проведення деяких лікувальних протоколів без застосування підтримки гемопоезу СКПК взагалі неможливе, оскільки вони зумовлюють тривале та глибоке пригнічення кровотворення.

Висновки. Застосування підтримки гемопоезу СКПК під час проведення хіміотерапії при лікуванні солідних пухлин у дітей є доцільним та ефективним, оскільки дає можливість забезпечити високу інтенсивність лікування при його відносній безпеці. Загальна виживаність у описаної групи хворих становить 54,5%, безрецидивна — 27,3%.

ДОСВІД ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНИХ АНЕМІЯХ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

О.В. Палійчук, І.В. Шляга

Черкаський обласний онкологічний диспансер, Черкаси, Україна

За даними літератури при злоякісних пухлинах жіночих статевих органів найчастішим ускладненням комбінованого та комплексного лікування є хронічні залізодефіцитні анемії, що діагностують у 75–80% хворих. Особливу увагу необхідно звертати на адекватну корекцію анемії у передопераційний період та відповідну підготовку до хірургічних втручань при онкогінекологічній патології, враховуючи те, що анемічні ускладнення, які виникають при розширених екстирпаціях матки з додатками за методом Вертгейма та при комбінованих операціях циторедуктивного характеру з видаленням вторин-

них пухлин зі стінок кишечника та сечового міхура, можуть призводити до небажаного відкладання строків початку проведення хімотерапевтичного лікування та променевої терапії (ПТ).

Об'єкт і методи. За даними онкометодвідділу Черкаського обласного онкологічного диспансеру за останні 3 роки (2004–2006 рр.) виявлено 620 первинних хворих на злоякісні пухлини жіночих статевих органів, з них прооперовано 470 жінок, що становило 75,8%, причому в різні роки картина мала незначні коливання та відзначали тенденцію до підвищення відсотка пацієнток, що отримали хірургічне лікування: 2004 р. — виявлена 171 первинна хвора онкогінекологічного профілю, прооперовано 118 жінок (69,0%), у 2005 р. — 230 хворих, 169 прооперовано (73,5%), у 2006 р. — 219 хворих, 183 прооперовано (83,6%). Найчастішим ускладненням у післяопераційний період були вторинні анемії легкого та середнього ступеня важкості, що відзначали в середньому у 75,7% випадків, такі хворі отримували стандартну гемостимулювальну терапію препаратами заліза (*per os* або в/в), вітаміни групи В.

Результати. Досліджувану групу становили 23 пацієнтки віком 27–54 роки з діагнозом «рак шийки матки» (РШМ) ІА2–ІВ2 стадії, яких на першому етапі комбінованого лікування прооперували в об'ємі розширеної екстирпації матки з додатками за методом Вертгейма. Усі хворі отримували рекомбінантний еритропоетин людини — препарат Епобіокрін (ЗАТ «Біофарма») у дозі 100–300 МО/кг через день за 10 днів до хірургічного втручання і протягом 4–6 днів після. Гематологічні показники на фоні такої профілактичної антианемічної терапії коливались у межах норми у більшості хворих — 20 жінок (87%) і лише у 3 з них (13%) відзначені прояви вторинної анемії легкого ступеня.

Висновки. Таким чином, наведені дані свідчать про користь застосування препаратів рекомбінантного еритропоетину людини для адекватної корекції анемії за рахунок стимуляції еритропоеза, що виключає необхідність проведення гемотрансфузій у післяопераційний період у хворих онкогінекологічного профілю, суттєво знижує ризик передачі трансмісивних інфекцій та значно покращує якість життя таких пацієнтів, дозволяє вчасно провести їм променево-терапію та хімотерапевтичне лікування.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ГОРМОНОТЕРАПІЇ ПРИ НЕОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ РЕЦЕПТОРНОГО ПРОФІЛЮ ТА РІВНІВ ЕКСПРЕСІЇ p16, Ki-67

О.В. Палійчук, Ф.М. Галкін
Черкаський обласний онкологічний диспансер,
Черкаси, Україна

Гіперпластичні процеси ендометрія є основою для можливого розвитку раку ендометрія (РЕ), що в структурі злоякісних пухлин жіночого населен-

ня займає 3-тє місце та темпи росту якого постійно зростають, особливо у жінок молодого віку. Існуючі методи діагностики (УЗД, цитологічні, роздільне діагностичне вишкрібання з наступним морфологічним дослідженням) не завжди дають повну оцінку функціональному стану ендометрія. Результати ряду досліджень свідчать про роль рецептурного стану ендометрія при проведенні гормонотерапії та оцінці прогнозу лікування гіперпластичних та неопластичних процесів ендометрія. На сьогодні набуває актуальності вивчення ролі білка p16 та маркера проліферативної активності Ki-67 у механізмах канцерогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія, чому присвячено деякі роботи останніх років.

Мета дослідження. Оцінити експресію p16, Ki-67 у клітинах ендометрія та його рецептурний статус (ER, PR) для прогнозування та оцінки ефективності гормонотерапії рецидивуючих гіперплазій та раку тіла матки (РТМ).

Об'єкт і методи. Досліджено 30 пацієнток віком 32–71 рік, з яких 11 (36,7%) репродуктивного віку з різними формами гіперпластичних та неопластичних процесів ендометрія. У 10 (33,3%) пацієнток діагностовано атипову форму гіперплазії ендометрія, у 12 (40,0) — РЕ на стадіях *ca in situ* — 2 хворих (6,7), стадія ІА — 2 хворих (6,7) та стадія ІВ — 8 хворих (26,7), у 5 (15%) — рецидивуючий поліпоз ендометрія, що незважаючи на декілька курсів неефективної гормонотерапії зумовило радикальне хірургічне лікування, у інших 3 (10,0%) — залозисті або залозисто-кістозні форми гіперплазії ендометрія. Методи дослідження: загальноклінічні, цитологічні, гістологічні (матеріал вишкрібів та післяопераційний), імуногістохімічні на визначення експресії p16, Ki-67, ER, PR (досліджували за допомогою набору реагентів компанії «DakoCytomation»).

Результати. В усіх випадках неповного ефекту гормонотерапії або рецидивів гіперплазії ендометрія у морфологічному матеріалі вишкрібів з порожнини матки встановлювали відсутність ER, PR (одного або обох рецепторів). Експресія p16 висока (більше 10,0%) при атипових формах гіперплазії та при РЕ, що не відзначали при гіперпластичних процесах ендометрія. Для маркера проліферації Ki-67 при раку ендометрія індекс мітки (ІМ) становив більше 30,0%, при атиповій гіперплазії — 20,0%, при рецидивуючому поліпозі ендометрія — ІМ більше 10,0%, а при інших гіперпластичних станах ендометрія на фоні ефективної гормонотерапії ІМ не перебільшував 5,0%.

Висновки. Високі рівні експресії p16 та Ki-67 при відсутності або невеликій кількості ER, PR можна розцінювати як прогностичні маркери ризику прогресії гіперпластичних процесів ендометрія в неопластичні, а при РТМ — як маркери оцінки доцільності та ефективності гормонотерапії у складі комплексного та комбінованого лікування.

**ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ З НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИМИ
МІСЦЕВИМИ РЕЦИДИВАМИ РАКУ ПРЯМОЇ
КИШКИ**

*Б.В. Сорокін, В.О. Чорний, О.Г. Югринов,
С.В. Гренюк, Л.В. Бабак, В.В. Кикоть
Інститут онкології АМН України, Київ, Україна*

Місцеві рецидиви є небажаним наслідком хірургічного та комбінованого лікування хворих на рак прямої кишки (РПК). Їх реєструють у 5–35% випадків і у 40–55% вони нерезектабельні та потребують проведення хіміопроменевої терапії (ХПТ). У клініці абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України розроблений спосіб ХПТ хворих з місцевими рецидивами раку прямої кишки (МР РПК), що включає послідовне застосування 2–4 курсів внутрішньоартеріальної (в/а) хіміотерапії (ХТ) та дистанційної променевої терапії (ДПТ). Одним з важливих показників ефективності лікування є його безпека та ускладнення, що виникають під час його проведення (хіміотерапевтична та радіологічна токсичність). Для мінімізації кількості ускладнень нами запропонований комплекс терапії супроводу.

Об'єкт і методи. Ми вивчили ефективність різних методів лікування у 118 хворих з нерезектабельними формами МР РПК: 50 хворих (1-ша група) отримали традиційні методи лікування — ДПТ сумарною вогнищевою дозою (СВД) 60 Гр у; 37 хворих (2-га група) — розроблені методи лікування: 2 курси в/а ХТ за схемою FLAP протягом 4–5 діб та ДПТ СВД 30 Гр; 31 хворий (3-тя) група — таке ж лікування у поєднанні з оптимізованою терапією супроводу. У хворих 1-ї групи з метою зменшення кількості післяпроменеви ректитів та циститів використовували масляні клізми, профілактики лейопенії — метилурацил — перорально по 0,5 г 4 раз на добу та лейкоген 0,5 г 2 рази на добу № 12. 37 хворим, яким проводили ХПТ — 2 курси в/а ХТ та ДПТ (2-га група), застосовували прегідратацію в обсязі 2–2,5 л перед введенням препаратів платини; для профілактики нудоти та блювання — метоклопрамид, ондансетрон, тропісетрон — щоденно протягом в/а ХТ перед введенням хіміопрепаратів за 1 год; та для профілактики діареї — лоперамід 1 капсула 2 рази на добу протягом в/а ХТ. У 31 хворого, яким проводилась ХПТ за такою ж схемою, як і в 2-й групі, з метою зменшення проявів токсичності додатково застосовували індометацин (Метиндол) у вигляді ін'єкцій по 2 мл 1 раз на добу № 10 та церулоплазмін, який застосовували в добовій дозі 0,2 г на 400 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 30 крапель за хвилину один раз на добу протягом проведення в/а ХТ.

Результати. Провели порівняння груп хворих за кількості випадків токсичності по відношенню до кількості курсів лікування за шкалою Національного Інституту раку (США).

Таблиця

Токсичність після застосування різних схем лікування

Показник токсичності	Ступінь	Кількість випадків проявів токсичності					
		Група ПТ (98 курсів)		Група ХПТ (73 курси)		Група ХПТ + супровід (109 курсів)	
		п	%	п	%	п	%
Нейтропенія	1	2	2,0	1	1,3	2	1,8
	2	1	1,0	2	2,7	1	0,9
Анемія	2	1	1,0	2	2,7	1	0,9
	Діарея	1	5	5,0	2	2,7	2
Блювота	2	5	5,0	3	4,1	2	1,8
	1	2	2,0	2	2,7	2	1,8
Інтестинальна фістула + абсцес	2	2	2,0	1	1,3	2	1,8
	4		0,0	1	1,3	–	0,0
Дизурія	2	2	2,0	2	2,7	1	0,9
Флебіт	2	–	0,0	1	1,3	1	0,9
Усього		20	20,2	18	24,6	14	12,8

Як видно з таблиці, кількість випадків токсичності після застосування ДПТ та ХПТ суттєво не відрізнялася і була більшою при застосуванні ХПТ на 4,4% ($p > 0,05$). При застосуванні ХПТ з оптимізованою терапією супроводу, кількість випадків токсичності на 7,4% менше, ніж після ДПТ ($p > 0,05$) та на 11,8% менше порівняно з ХПТ ($0,1 > p > 0,05$). Медіана виживаності становить у 1-й групі 1–11,5 міс, у 2-й групі — 20 міс і в 3-й — 3–24 міс.

Зменшення кількості випадків токсичності при застосуванні ХПТ у 3-й групі хворих пояснюється тим, що у цій групі оптимізована терапія супроводу. Зокрема всім хворим проводили антиеметичну терапію, профілактику діареї, прегідратацію перед застосуванням препаратів платини. В усіх випадках застосовувався індометацин, що має виражені протизапальні та знеболюючі властивості. З метою профілактики анемії застосовували церулоплазмін. І хоча вірогідних відмінностей у кількісних проявах токсичності між досліджуваними групами хворих не зареєстровано, однак оптимізована терапія супроводу показує чітку тенденцію до їх зменшення і при більшій кількості спостережень ці відмінності могли б бути вірогідними. Немає сумнівів у необхідності проведення терапії супроводу у хворих, що отримують агресивні курси ХПТ. Адже якість життя таких пацієнтів є невід'ємною складовою ефективності лікування.

Висновки. Оптимізація терапії супроводу є необхідною умовою проведення ХПТ у пацієнтів з МР РПК, що дозволяє покращити якість життя хворих та уникнути ускладнень, які потребують корекції.

**МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ:
ДИАГНОСТИКА И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

*О.В. Юрченко¹, Е.М. Алексик², С.А. Сивкович²,
В.Ф. Чехун¹*

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України

²Інститут онкології АМН України, Київ, Україна

Неходжкінские злокачественные лимфомы (НЗЛ) состоят из отдельных нозологических форм, которые существенно отличаются морфологически, иммуногис-

тохимически, генетически и по клиническим признакам. В-лимфоциты отличаются от других клеток организма тем, что в процессе созревания их геном подвергается большому количеству соматических перестроек ДНК, что создает основу для онкогенных нарушений. Генетические нарушения при лимфомах весьма специфичны, их можно разделить на две категории: активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста, что является результатом многочисленных хромосомных транслокаций. Именно генетические нарушения в значительной мере предопределяют протекание патологического процесса у больных с НЗЛ. Исследование иммуногистохимических маркеров на современном этапе является необходимым не только для классификации опухолей лимфоидной ткани, но и для прогнозирования течения заболевания, предопределения ответа опухоли на проводимую терапию с целью выбора оптимальных схем лечения.

Объект и методы. Были проведены морфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов лимфатических узлов и операционного материала 20 пациентов с мелкоклеточными НЗЛ, которые находились на лечении в отделении системных опухолевых заболеваний Института онкологии АМН Украины в период с 2001 по 2004 г. Кроме того, проводили ретроспективное исследование больных лимфомами из мелких клеток, которые проходили курс лечения на протяжении 1990–2002 гг. Отобраны 2 группы больных, в 1-ю вошли пациенты с благоприятным протеканием заболевания (17 больных), а во 2-ю (17 пациентов) — с неблагоприятным течением заболевания, пациенты последней группы были слабо чувствительны к проводимой терапии, отмечали прогрессирование опухолевого процесса, выживаемость больных составляла 2–4 года.

Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование с применением моноклональных антител (МкАТ). Диагностическая панель включала следующие МкАТ: к κ - и λ -легким цепям Ig, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD38, CD79a, циклину D1. В прогностическую панель входили МкАТ, с помощью которых определяли экспрессию Pgp, p53, Vcl-2, CD54, CD95, Ki-67.

Результаты. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании с применением панели диагностических МкАТ у пациентов с мелкоклеточными НЗЛ установлены такие варианты заболевания: лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмцитомы (ЛП), лимфома из клеток зоны мантии (ЛЗМ), фолли-

кулярная лимфома (ФЛ), Т-клеточная лимфома более никак не охарактеризованная.

В результате проведенного исследования установлены маркеры неблагоприятного протекания заболевания, которые характерны для всех нозологических форм мелкоклеточных НЗЛ, а также маркеры, которые являются специфичными для отдельных их вариантов. Экспрессия белка Pgp у пациентов со всеми вариантами НЗЛ является маркерами, определяющими резистентность опухолевых клеток к проводимой противоопухолевой терапии, что свидетельствует о неблагоприятном протекании заболевания. Экспрессия мутантного p53 и отсутствие экспрессии CD95 также характерно для больных с НЗЛ с неблагоприятным течением заболевания и низкой выживаемостью. Отсутствие экспрессии молекулы адгезии ICAM1 (CD54) часто связано с вовлечением в патологический процесс костного мозга.

У пациентов с ЛМЛ прогрессирование опухолевого процесса связано с присутствием значительного количества CD3-положительных Т-лимфоцитов (более 40%), а также с высоким пролиферативным потенциалом опухоли, когда Ki-67 — положительные клетки составляют более 50% злокачественного клона. Для больных с ЛП отсутствие экспрессии CD54 свидетельствует о поражении костного мозга и вовлечении в опухолевый процесс экстракраниальных областей. Нами выявлено, что цитологические подгруппы при ФЛ различаются также экспрессией Ki-67, гиперэкспрессированных при фолликулярных лимфомах степени. У больных с ФЛ, клетки которых экспрессировали p53, в дальнейшем происходит трансформация в более агрессивную, диффузную крупноклеточную лимфому. Для Т-клеточных лимфом и ЛЗМ установлено, что экспрессия белка p53 и Vcl-2 свидетельствует о неспособности клеток репарировать поврежденную ДНК или элиминировать ее путем апоптоза, что значительно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных.

Выводы. 1. Выделены основные маркеры, позволяющие прогнозировать течение заболевания при различных вариантах мелкоклеточных НЗЛ.

2. Установлено, что исследование экспрессии белка p53, молекулы адгезии ICAM1 (CD54) и Pgp (продукта гена множественной лекарственной резистентности) является актуальным при всех нозологических формах мелкоклеточных НЗЛ.

3. Исследование иммунофенотипа злокачественных клеток у пациентов с различными вариантами НЗЛ является актуальным при выборе схем противоопухолевой терапии.