

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

НОВЫЙ ПУТЬ К РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ БЛАСТНОГО КРИЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Гринева Н.И., Найденова Н.М., Шмаров Д.А., Сарычева Т.Г., Ахлынина Т.В., Боровкова Т.В., Герасимова Л.П., Газизова А.Р., Тимофеев А.М., Саркисян Г.П., Туркина А.Г., Ковалева Л.Г., Колосова Л.Ю., Колошейнова Т.И., Сафонова Т.И., Вахрушева М.В.

ГУ Гематологический научный центр РАМН, г.Москва

Задачи исследования: Развитие хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) характеризуется тремя фазами: хронической (ХФ), акселерации (ФА) и бластного криза (БК). У разных больных наблюдается либо длительная ХФ, либо быстрое развитие БК, который идентифицируется при значительной прогрессии по высокому содержанию лейкозных бластов. В поисках метода ранней дифференциальной диагностики и прогнозирования бластного криза ХМЛ в данной работе изучена кинетика культивирования Ph^{+} клеток периферической крови (ПК) и/или костного мозга (КМ) больных ХМЛ в ХФ, ФА и БК *in vitro* до начала лечения.

Материалы и методы исследования: Методами цитофлуориметрии, биокинетики и анализа морфологии клеток изучена кинетика функционирования и получены ряды параметров культивирования Ph^{+} клеток из одноразовых проб ПК/КМ от 22 больных ХМЛ: 19 - в хронической фазе (ХФ), одного - в фазе акселерации (ФА) и двух - в фазе бластного криза (БК). Изучалась кинетика: роста и гибели клеток, апоптоза, параметров клеточного цикла, дифференцировки и пролиферации Ph^{+} клеток (гранулоцитов) в процессе 14-суточного культивирования *in vitro*.

Результаты: Установлено, что кинетические параметры функционирования Ph^{+} клеток в суспензионной культуре открывают подход к определению пролиферативного и дифференцировочного потенциалов Ph^{+} клеток ХМЛ, которые определяют развитие и прогрессию ХМЛ. Показано, что в культуре Ph^{+} клетки ХМЛ дифференцируются по схеме усиленного миелопоэза, характерного для ХМЛ *in vivo*. Максимальное содержание составляют миелоциты и/или сегментоядерные нейтрофилы (для ФА, БК и ХФ ХМЛ соответственно). [Н.И.Гринева, А.Ю.Барышников и др., Российский Биотерапевтический журнал, 2007, т.6, № 2, с.21-32; Т.В.Ахлынина и др., Цитология, 2007, т.29, №10, с.889]; Активация и спад пролиферации у разных больных чередуются с разной частотой, что, вероятно, зависит от числа функционирующих клеточных клонов. Два этапа активации пролиферации в начале и в конце культивирования (по 7 суток на этап) наблюдаются четко при функционировании одного клона. В других случаях частота активации и спада

пролиферации увеличивается, а интервал времени между ними сокращается. По различиям в кинетике пролиферации и дифференцировки типы функционирования Ph^+ клеток в ХФ ХМЛ у исследованных больных разделены на 3 группы: в первой группе (23% случаев, I тип) - концентрация незрелых клеток, $[нз]$, больше концентрации зрелых, $[з]$; во второй группе (II тип- 32 %) – концентрация зрелых клеток, $[з]$, больше, чем незрелых, $[нз]$; в третьей группе (III тип- 45%) наблюдалось поочередное изменение большей концентрации клеток зрелых, чем незрелых на большую концентрацию незрелых клеток по сравнению с концентрацией зрелых. Для ФА и БК ХМЛ характерен I тип (для ФА - $[нз] > [з]$, для БК – $[нз] \gg [з]$) и низкое содержание зрелых нейтрофилов. Для ХФ ХМЛ характерны II и III тип кинетических данных и высокое содержание сегментоядерных, вероятно, участвующих в регуляции пролиферации Ph^+ клеток.

Выводы: Сопоставление рядов кинетических данных культивирования Ph^+ клеток из периферической крови (ПК) и/или костного мозга (КМ) больных ХМЛ в ХФ, ФА и БК *in vitro* открывает подход к ранней идентификации и прогнозированию прогрессии БК ХМЛ, в том числе до начала лечения. Обнаруженные четкие различия в кинетике, в частности, в концентрациях дифференцирующихся и пролиферирующих Ph^+ клеток разных фаз ХМЛ предлагаются в качестве критериев ранней диагностики и прогнозирования БК ХМЛ.

ОЦЕНКА СОЧЕТАНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМИ НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Данилова Н.В., Ушакова О.Н., Старикова Е.В., Спектор М.И., Ковалева Н.В.

Регистр гемобластозов НИИ Медицинской приматологии РАМН, г. Сочи

Задача исследования: Анализ частоты злокачественных опухолей, предшествовавших возникновению гемобластозов, как одного из возможных факторов повышенного риска возникновения лейкозов и лимфом.

Материал и методы: Из 6773 больных гемобластозами, наблюдаемых в Сочинском регистре, проанализированы случаи перенесенных ими онкологических заболеваний. Исчислены показатели относительного риска (ОР) возникновения лейкозов и лимфом, маркируемого предшествующими опухолями других локализаций.

Результаты: Сочетания гемобластозов и предшествовавших негематологических опухолей зарегистрированы у 279 больных (130 муж. и 149 жен.). Первичные опухоли были представлены разными локализациями рака. Чаще всего они встречались у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) – 39,8% всех перенесенных ранее опухолей, и острыми лейкозами (ОЛ) – 20,1%. Мужчины чаще болели в прошлом онкологическими заболеваниями только среди больных ХЛЛ, при ОЛ, напротив, наличие рака в анамнезе характерно для женщин ($p=0,001$). Выяснено, что риск возникновения ХЛЛ у мужчин возрастает в 6 раз при наличии первичного рака легкого, а риск развития ОЛ – почти в 7 раз у женщин, перенесших рак молочной железы, (показатели ОР - 6,254 и 6,946, $p=0,000$). Менее выражены, но статистически значимы показатели ОР возникновения хронического миелолейкоза у женщин после рака гениталий (ОР=2,522). Прослежена отчетливая связь ХЛЛ с перенесенными опухолями мочеполовой сферы у мужчин (ОР=3,373) и опухолями кожи - у представителей обоего пола (ОР=3,913). Наименее значимо, с достоверным снижением ОР, наличие солидных опухолей в анамнезе больных лимфогранулематозом и эритремией (ОР, соответственно, 0,346 и 0,142). Негематологические опухоли, в 25,8% случаев развивались синхронно (т.е. в сроки до 6 мес.) с гемобластозами, что не позволяет объяснить возникновение лейкоза следствием предпринятых по поводу первичной опухоли лечебных специфических воздействий. Основная же масса первичных опухолей выявлялась за 6-10 и более лет до гематологического заболевания (48%). При этом в большинстве случаев для лечения предшествующих опухолей использовались методы лучевого воздействия (сопряженность по критерию $\chi^2=148,2$, $p=0,000$).

Вывод: Полученные данные позволяют, в ряде случаев, рассматривать первичные негематологические опухоли в качестве маркера повышенного риска возникновения отдельных форм гемобластозов.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ СОХРАНЕНИЯ

Демина Е.А., Пылова И.В., Ткачёв С.И., Трофимова О.П., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е.

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва.

Задача исследования: Оценка менструальной функции у больных (б-х) с лимфомой Ходжкина (ЛХ), получавших химио-(ХТ) или лучевую терапию (ЛТ).

Материал и методы: Сравнительный анализ менструальной функции после I программы лечения был проведен у 248 б-х с ЛХ, получивших лечение в 1968-2005 гг. Возраст пациенток –14-44 года, мед.-24 года. Первую группу (I гр.) составили 26 б-х, получивших радикальную ЛТ, II гр.- 17 б-х, получавших 6 циклов ABVD без защиты яичников, III гр. - 38 пациенток, которым лечение проводилось без защиты яичников по программам с суммарной курсовой дозой циклофосфана (ЦФ) не более 8гр(4-8 CVPP); IV гр.-78 б-х, получавших лечение без защиты яичников по программам с курсовой дозой ЦФ более 8гр.(5-10CVPP) и V гр.- 58 б-х, получивших лечение с защитой яичников по программе с курсовой дозой ЦФ более 8гр(VEACOPP).

Результаты: ЛТ получили 26(10,5%) б-х, ХТ- 44(17,7%) и комбинированное химио-лучевое лечение-178(71,8%) б-х. В I гр. 5(19,2%) б-м ЛТ проводилась на все лимфатические коллекторы (ЛК), включая пахово-подвздошные области, 18(69,2%) б-м в зону ЛТ были включены ЛК выше и ниже уровня диафрагмы, но без пахово-подвздошных областей; 3(11,6%) б-м в зону ЛТ включались, только ЛК выше диафрагмы. Менструальный цикл (МЦ) сохранился у всех больных без ЛТ на пахово-подвздошные ЛК, не зависимо от числа зон ЛТ и суммарных очаговых доз (СОД). У всех 5 б-ых, получивших ЛТ на пахово-подвздошные зоны в СОД-22-32Гр, наступила аменорея (АМ). Во II гр.(6ABVD) после окончания терапии у 14(82,4%) б-х МЦ не был нарушен, у 3(17,6%) б-х констатирована дисменорея (ДМ), АМ не наступила ни у одной б-ной. В III гр. у 25(65,8%) б-х после лечения МЦ не был нарушен, у 9(23,7%) - отмечена ДМ, а у 4(10,5%) наступила АМ. В IV гр. после окончания терапии МЦ не был нарушен лишь у 38(48,7%) б-х; у 20(25,6%) - отмечена ДМ и у 20(25,6%) - АМ. Выявлена высокая степень корреляции частоты АМ и возраста больных, $p=0,0002$. В группе б-ых до 25 лет АМ наступила у 10,6%, а в группе б-х старше 25 лет – у 48,4%. В V гр. 47(81,2%) б-х с целью защиты яичников получали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и 11 (20,4%) б-х - золадекс. После окончания ХТ МЦ оказался не нарушенным у 30 (51,7%) б-х, из них 20(66,7%) б-х получали КОК и 10 (33,3%) – золадекс. ДМ констатирована у 18 (31,1%) б-х, из них 17(94,4%) б-х получали КОК и 1(5,6%)– золадекс. АМ наступила у 10(17,2%) б-х, получавших КОК и ни у одной, получавших золадекс. В группе б-х с лечением по программе VEACOPP в возрасте до 25 лет АМ наступила статистически значимо реже - у 8,8% б-х в сравнении с группой б-х старше 25 лет – у 29,2% ($p=0,04$).

Выводы: Для больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом методом выбора должна быть программа ABVD, не вызывающая стойкого повреждения ткани яичников. При лечении б-х неблагоприятной прогностической группы при использовании программ ХТ с высокими дозами ЦФ, необратимо повреждающих ткань яичников, целесообразно использование гормональных препаратов с целью защиты яичников, особенно у женщин старше 25 лет.

ДНЕВНОЕ ДРОБЛЕНИЕ ДОЗЫ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ОЧАГОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Мардынский Ю.С., Богатырева Т.И., Кравченко Т.В.

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Задачи исследования: В рамках проспективного рандомизированного исследования изучена возможность снижения суммарной очаговой дозы (СОД) при облучении устойчивых очагов лимфомы Ходжкина (ЛХ) в режиме дневного дробления укрупненной суточной дозы.

Материалы и методы: С сентября 1999 по март 2003 гг. в рамках проспективного рандомизированного исследования было проведено лечение 117 пациентам с первично-резистентной формой и рецидивами ЛХ в возрасте 13-67 (медиана 29) лет, у которых после 3-6 циклов альтернативной полихимиотерапии (ПХТ) был зарегистрирован неполный ответ. Больных подразделили на 3 группы: 1 гр. - первично-резистентная форма ЛХ (n=50); 2 гр. – химиорезистентный рецидив (n=54); 3 гр. - химиочувствительный рецидив (n=13). Перед лучевой терапией проводили рандомизацию независимо внутри каждой из групп. В основной ветви устойчивые очаги поражения облучали в режиме ускоренного гиперфракционирования с дроблением укрупненной суточной дозы 2,6 – 3,0 Гр (1,3 - 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5 часов); суммарная очаговая доза составляла 20-24 Гр. В контрольной ветви лучевую терапию проводили в традиционном режиме фракционирования (РОД 1,8 - 2 Гр ежедневно, пять дней в неделю) до СОД 38 – 40 Гр.

Результаты: 5-летняя общая выживаемость больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп составила, соответственно, $88,4 \pm 5,5\%$, $51,1 \pm 7,5\%$ и $83,3 \pm 10,8\%$. 5-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, была наименьшей у пациентов 2-й группы- $23,2 \pm 6,3\%$, а в 1-й и 3-ей группах она составила, соответственно, $75,5 \pm 6,8\%$ и $50,0 \pm 14,4\%$. Медиана наблюдения за живущими пациентами 1, 2 и 3 гр. достигла 45, 38 и 65 месяцев (3 – 92). Кумулятивная частота местных неудач лечения у больных 1-й группы составила в основной ветви 2,9%, в контрольной – 10,6%, во 2-ой группе - в основной ветви 13,9%, в контрольной – 28,6%.

Выводы: При химиолучевом лечении лимфомы Ходжкина снижение суммарной очаговой дозы до 20-24 Гр за счет подведения к устойчивым очагам укрупненной суточной дозы (2,6–3,0 Гр) является эффективной альтернативой СОД 40 Гр.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Овсебян В.А., Бессолицына Е.А.

ФГУ НИИ гематологии и переливания крови Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г.Киров

Задача исследования: Исследовать возможную ассоциацию заболеваемости множественной миеломой (ММ) с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*.

Материал и методы: Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови 70 больных ММ и 205 практически здоровых лиц, соответствующих им по возрасту и полу. Генотипирование полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом ПЦР, а генов *CYP1A1* и *GSTP1* - методом ПЦР-ПДРФ.

Результаты: Обнаружены достоверные различия между группой больных ММ и контрольной группой в распределении полиморфных вариантов гена *GSTP1*, связанных с заменой *Ile* на *Val* в 105-ом кодоне. Частоты встречаемости генотипа *GSTP1 105Ile/Val* у больных и здоровых лиц составили соответственно 74,28% и 43,42% ($\chi^2 = 17,54$, $p < 0,05$; OR=3,44, 95% CI=1,90÷6,24). Кроме того, выявлена более низкая частота гомозиготного носительства «дикого» аллеля *105Ile* в группе больных по сравнению с группой здоровых лиц (12,28% против 44,39%, $\chi^2 = 22,92$, $p < 0,05$; OR=0,18, 95% CI=0,09÷0,39). В то же время не было обнаружено статистически значимых различий между указанными группами по частоте встречаемости полиморфизмов *Ala114Val* и *Ile462Val* соответственно в генах *GSTP1* и *CYP1A1*, а также гомозигот по делециям генов *GSTM1* и *GSTT1*.

Выводы: Впервые выявлена ассоциация заболеваемости ММ с полиморфизмом *Ile105Val* в гене *CYP1A1* и протективный эффект в отношении такой заболеваемости гомозиготного носительства дикого аллеля *105Ile*. Эти данные позволяют сделать предположение о возможном участии указанного полиморфизма в этиопатогенезе ММ.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ОРБИТЫ

Панова И.Е., Павленко Е.С., Зотова А.С., Важенина Д.А.

ГЛПУ Областной онкологический диспансер - клиническая база ФГУ РНЦ рентгенорадиологии; Южно-Уральский научный центр РАМН; Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

Задачи исследования: Уточнение основных ультразвуковых признаков лимфопролиферативных поражений орбит (ЛПО).

Материалы и методы: За период с 2001-2007 гг. под наблюдением находилось 29 пациентов с первичными злокачественными опухолями орбиты. Диагноз ЛПО был выставлен 13 пациентам (45%), из них мужчин – 6, женщин – 7. Средний возраст больных составил 76 ± 3 [ДИ 73; 79] лет. Диагноз верифицирован гистологически. Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) орбит проведено 12 пациентам. Информативность УЗИ оценивалась на основе определения чувствительности, специфичности и точности, рассчитанным по стандартным формулам.

Результаты: При серошкальном ультразвукографическом исследовании лимфопролиферативные поражения орбиты характеризовались локализацией в наружном хирургическом пространстве, с пристеночным распространением, окутыванием орбитальных структур (глазного яблока, зрительного нерва, глазодвигательных мышц), неправильной формой, пониженной эхогенностью, неоднородной эхоструктурой, преимущественно за счёт диффузной неоднородности, чёткими, но неровными контурами, отсутствием капсулы. При исследовании кровотока в режимах цветное доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическая доплерография (ЭД) лимфопролиферативные поражения орбиты отличались умеренной или выраженной васкуляризацией, преимущественно периферическим (58,3%), реже смешанным, в единичном случае центральным типами локализации «цветовых локусов» в опухоли, артериальным типом кровотока, отсутствием питающих сосудов. При исследовании кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме лоцировался преимущественно высокоскоростной (58,3%), реже средне- или низко-, средне- и высокоскоростной, в единичном случае – низко- и среднескоростной, преимущественно низкорезистентный (66,7%), реже – среднерезистентный, в единичном случае – высокорезистентный поток. Полученные данные показали, что чувствительность, специфичность и точность УЗИ в выявлении ЛПО составили 96, 72 и 86 % соответственно.

Выводы: Выявленные ультразвукографические признаки, позволяющие судить о лимфопролиферативном характере поражения, необходимо учитывать в диагностике и дифференциальной диагностике новообразований орбиты.

Факторы прогноза в терапии подростков и больных молодого возраста с лимфомой Ходжкина по протоколу DAL-HD-90m
Семочкин С.В., Лория С.С., Румянцев А.Г.

ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава

Задача исследования: Изучить прогностическую значимость отдельных инициальных клинических и биологических характеристик подростков и больных молодого возраста с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в отношении результатов лечения по протоколу DAL-HD-90m.

Материалы и методы: В анализ включены 89 (мужчины – 33, женщины – 56) пациентов в возрасте от 15 до 33 лет (медиана 18 лет) с впервые диагностированной ЛХ. Все больные получили комбинированное химиолучевое лечение в рамках риск адаптированного протокола DAL-HD-90m в соответствии с одной из трех терапевтических групп (ТГ). Сроки наблюдения за больными составили от 0,5 до 11,6 года, медиана – 5,8 года. Анализ прогностических факторов включал в себя 12 инициальных клинических и биологических показателей.

Результаты: По результатам лечения полная ремиссия (CR/CRu) констатирована у 91% больных, в том числе в ТГ 1 (ранние стадии ЛХ) – 91%; ТГ 2 (промежуточные стадии) – 93% и ТГ 3 (генерализованные стадии) – 90% пациентов ($p > 0,05$). 6-летняя общая выживаемость всей группы составила $0,93 \pm 0,03$; ТГ 1 – $0,91 \pm 0,10$; ТГ 2 – $0,93 \pm 0,06$ и ТГ 3 – $0,94 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). 6-летняя бессобытийная выживаемость (event free survival – EFS) всей группы составила $0,84 \pm 0,06$, пациентов ТГ 1 – $0,91 \pm 0,10$; ТГ 2 – $0,87 \pm 0,10$, ТГ 3 – $0,77 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). По результатам однофакторного анализа (метод регрессии по Коксу), 5 из 12-и изученных показателей оказывали статистически значимое влияние на EFS: симптомы интоксикации (EFS 0,77 против 0,97; $p=0,011$); большие инициальные опухолевые массы более 50 см^3 (EFS 0,75 против 0,88; $p=0,029$); отсутствие CR/CRu после 2-х курсов индукционной терапии (EFS 0,68 против 0,94%; $p < 0,001$); отсроченное достижение статуса CR/CRu после проведения лучевой терапии (EFS 0,57 против 0,91; $p=0,013$) и величина международного прогностического индекса (МПИ) ≥ 4 для больных ТГ 2 и 3 (EFS 0,50 против 0,83; $p=0,017$). Многофакторный анализ подтвердил прогностическую значимость только двух признаков: отсутствие CR/CRu (ранний ответ на терапию) после 2-х индукционных курсов (коэф. Уолда 21,2; $p < 0,001$) и величина МПИ ≥ 4 для больных ТГ 2 и 3 (коэф. Уолда 7,3; $p=0,024$). Такие факторы как возраст, пол, гистологический вариант ЛХ, медиастинально-торакальный индекс, число пораженных лимфатических регионов, локализованное поражение нелимфоидного органа (Е-стадия), повышение СОЭ более 30 мм/ч в случае В-стадий и более 50 мм/ч при А-стадии и ТГ не влияли на прогноз.

Заключение: Ранний ответ на терапию (после 2-х курсов ПХТ) и МПИ ≥ 4 для больных с распространенными стадиями ЛХ являются важными факторами прогноза у подростков и лиц молодого возраста при лечении по протоколу DAL-HD-90m.

РЕЦИДИВЫ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сотников В.М., Паньшин Г.А., Даценко П.В.

ФГУ РНЦ рентгенорадиологии Росмедтехнологии, г. Москва

Задача исследования: Изучить структуру рецидивов неходжкинских лимфом (НХЛ) у больных с полной ремиссией (ПР) после химиолучевого лечения.

Материал и методы исследования: За 1980-2006 г. в РНЦРР наблюдался 541 больной с морфологически подтвержденной НХЛ, у которых в результате химиолучевого лечения была достигнута ПР. Мужчин было 266, женщин - 275. Возраст больных составлял 16 - 84 года, в среднем – 44,6 лет. Представлены все локализации НХЛ. Агрессивные НХЛ диагностированы в 380, индолентные – в 161 наблюдении. I стадия - 133, II - 199, III – 74, IV стадия – 135 наблюдений. Сроки наблюдения составили от 6 мес. до 22 лет, в среднем – 62,8 мес. Рецидивы расценивались как местные, генерализованные и смешанные.

Результаты: Рецидивы выявлены у 157 больных ($29,0 \pm 2,0\%$), в том числе местные – у 25 ($4,6 \pm 0,9\%$), смешанные – у 23 ($4,3 \pm 0,9\%$), генерализованные – у 106 ($19,6 \pm 1,7\%$). Из 380 больных агрессивными НХЛ рецидивы наблюдались у 104 ($27,4 \pm 2,3\%$): местные – у 14 ($3,7 \pm 1,0\%$), смешанные – у 17 ($4,5 \pm 1,0\%$), генерализованные – у 73 ($19,2 \pm 2,0\%$). В подгруппе больных агрессивными НХЛ с полной ремиссией после химиотерапии (143 больных) общее количество рецидивов – $15,3\% \pm 4,9\%$ ($2,8 \pm 1,4\%$, $4,2 \pm 1,7\%$, $8,4 \pm 2,3\%$ соответственно). В подгруппе больных агрессивными НХЛ с частичной ремиссией после химиотерапии (222 больных) общее количество рецидивов – $33,3\% \pm 3,2\%$ ($4,1 \pm 1,3\%$, $4,5 \pm 1,4\%$, $24,3 \pm 2,9\%$ соответственно). В группе индолентных НХЛ рецидивы выявлены у 53 больных ($32,9 \pm 3,7\%$), в том числе местные – у 11 ($6,8 \pm 2,0\%$), смешанные – у 7 ($4,4 \pm 1,6\%$), генерализованные – у 35 ($21,7 \pm 3,2\%$). В подгруппе индолентных НХЛ с полной ремиссией после химиотерапии (67 больных) общее количество рецидивов – $25,4\% \pm 5,3\%$ ($3,0 \pm 2,1\%$, $1,5 \pm 1,5\%$, $20,9 \pm 5,0\%$ соответственно). %. В подгруппе индолентных НХЛ с частичной ремиссией после химиотерапии (86 больных) общее количество рецидивов – $37,2\% \pm 5,2\%$ ($10,5 \pm 3,3\%$, $5,8 \pm 2,5\%$, $20,9 \pm 4,3\%$ соответственно).

Выводы: В структуре рецидивов НХЛ после химиолучевого лечения преобладает генерализация – около 2/3 всех рецидивов. Агрессивные и индолентные НХЛ не различаются существенно по частоте и структуре рецидивов. Частичная ремиссия после химиотерапии незначительно увеличивает число местных рецидивов при химиолучевом лечении, но является достоверным фактором риска генерализованного рецидива агрессивных НХЛ ($p < 0,05$).

ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Возможность значительного увеличения продолжительности жизни больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) появилась с применением радикальной лучевой, полихимио- и полихимио-лучевой терапии. Однако, со временем возрастает риск смерти больных от отдаленных последствий лечения, к которым относят и вторые злокачественные новообразования.

Задача исследования: Оценить частоту возникновения и характер вторых злокачественных новообразований у первичных больных ЛХ с локальными стадиями заболевания.

Материал и методы: С 1968 года 1780 первичным больным ЛХ I, II, I_E, II_E ст. в возрасте 14-56 лет (медиана – 28 лет) проведено лучевое (353 чел.) и полихимио-лучевое (1427 чел.) лечение. Облучению при наддиафрагмальной локализации поражения (1714 чел.) подвергали лимфатические области выше диафрагмы и селезенку (если не проводилась спленэктомия), при поддиафрагмальной (66 чел.) – лимфатические области ниже диафрагмы и селезенку. Суммарная очаговая доза составляла 36 – 40 Гр. Полихимиотерапию проводили по схемам COPP, CVPP. Период наблюдения – от 6 мес. до 36 лет (медиана – 18 лет).

Результаты: Двдцатипятилетняя выживаемость больных ЛХ, получивших радикальную лучевую терапию, составила: общая – 59,1%, зависящая от заболевания – 73,2%. Двдцатилетняя выживаемость больных, получивших полихимио-лучевое лечение, - общая – 80,7%, зависящая от заболевания – 85,1%. Вторые злокачественные опухоли за период с 1968 по 2006 гг. зарегистрированы у 78 (4,4%) из 1780 больных. Из них у 26 (7,4%) из 353- после лучевой, у 52 (3,6%) из 1427 больных – полихимио-лучевой терапии. У 74 пациентов возникла одна, у трех – последовательно две, у одного – четыре вторые злокачественные опухоли. Таким образом, общее количество вторых опухолей составило 84. Основными (81 случай) были солидные опухоли различных локализаций: молочная железа – 21, женская половая сфера – 13, желудочно-кишечный тракт – 15, щитовидная железа – 11, ЛОР-органы – 4, кожа – 4, почка – 2, мочевого пузыря – 2, кость – 2, слюнные железы – 2, мягкие ткани – 2, предстательная железа – 1, печень – 1, плевра – 1 сл. Опухоли кроветворной ткани возникали редко: острый лейкоз – 2 сл., неходжкинская лимфома – 1 сл. Латентный период (время от окончания лечения ЛХ до выявления второй опухоли) составил от 1 до 30 лет (медиана – 18 лет). От второй злокачественной опухоли умерло 29 пациентов.

Выводы: Больные ЛХ после лечения требуют динамического наблюдения с целью выявления не только рецидива ЛХ, но и вторых злокачественных опухолей.