

940. ХРОНІЧНА ЛІМФОЦИТАРНА ЛЕЙКЕМІЯ: ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ, СТУПІНЬ РИЗИКУ, ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

**Філоненко І.А., Крячок І.А., Скрипник І.М., Кудрявцев Є.Д, Гусаченко Ю.О.
м. Полтава, Україна, Полтавська обласна клінічна лікарня, Українська
медична стоматологічна академія
м. Київ, Україна, Науковий центр радіаційної медицини**

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) - найрозповсюдженіший вид гемобластозу в країнах Європи віком старше 50 років. Причина ХЛЛ до сьогодні залишається невідомою. Сьогодні найточніше пояснюють природу ХЛЛ біологічні концепції. Згідно цих концепцій існує два варіанти ХЛЛ залежно від мутаційного статусу генів варіабельних ділянок тяжких ланцюгів імуноглобулінів (Ig Vh).

Відомі прогностичні фактори ХЛЛ: мутаційний статус Ig Vh, експресія кластеру диференціювання 38 (CD38), експресія Z-асоційованого протеїну (ZAP-70), цитогенетичні порушення рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та токсичності комбінованих режимів з флударабіном (препарат Флудара виробництва компанії "Schering", Германія) залежно від прогностичних факторів. Вивчали прогностичне значення ЛДГ в сироватці крові (<норма>), рівень експресії CD38 (<30%>).

В дослідження були включені пацієнти з діагнозом В-клітинний ХЛЛ, встановлений згідно стандартним критеріям. Лікування за схемами з включенням Флудари отримували первинні пацієнти, пацієнти з рецидивом захворювання та з рефрактерністю до проводимої терапії. Ефективність, небезпечність та токсичність терапії оцінювали згідно критеріїв токсичності Національного інституту раку США.

Групу спостереження склали 20 пацієнтів з ХЛЛ - 16 чоловіків та 4 жінки, середній вік 57 років (від 47 до 66 років). Довготривалість захворювання від моменту постановки діагнозу до початку терапії склала від 1 до 87 місяців. 10 пацієнтів раніше не отримували терапію із-за ХЛЛ (первинні пацієнти), у N пацієнтів відзначалася рефрактерність до раніше

проведеного лікування або розвинувся рецидив. 1 пацієнта з даної групи далі, після розвитку рецидиву, отримали лікування з використанням Флудара повторно.

18 пацієнтів отримали лікування за схемою FC: флудара $25\text{мг}/\text{м}^2$ на добу в 1-3 день та циклофосфамід $300\text{мг}/\text{м}^2$ на добу в 1-3 день. Два пацієнти отримали режим FMC: флудара $25\text{мг}/\text{м}^2$ на добу в 1-3 день, мітоксантрон $6\text{мг}/\text{м}^2$ в 1-й день, циклофосфамід $200\text{мг}/\text{м}^2$ в 1-3 день. Два хворих при розвитку рецидиву після лікування Флударою отримали режим FMC, 1 пацієнт - режим FC. Курси терапії ; повторювали кожні 28 днів. Лікування проводили до досягнення повної ремісії (ПР) або часткової ремісії I (ЧР), але не більше 6 курсів індукції. При досягненні ПР проводили 2 курса консолідації за тією ж схемою. Середня кількість курсів склала 4,6 на одного пацієнта.

Всім пацієнтам проводилася профілактика пневмоцистної пневмонії (ко-тримоксазол). При наявності аутоімунної анемії призначався преднізолон з послідуєчим контролем гемолітичних проб. Профілактичне призначення противірусних препаратів застосовували у пацієнтів, які мали в анамнезі герпетичну інфекцію (ацикловір). Проводилася профілактика синдрому пухлинного лізису (алопурінол).

До моменту закінчення дослідження пацієнти отримали 91 курс лікування з включенням Флудари (в середньому 4,6 курса). Після проведеної терапії у 8 пацієнтів досягнута ПР, у 10 - ЧР, у 2 пацієнтів відзначалась прогресія захворювання (ПЗ) на тлі терапії. Позитивна відповідь на терапію спостерігається у 9 з 10 хворих ХЛЛ, які раніше не отримували специфічного лікування із-за основного захворювання (ПР - 6, ЧР - 3) та у 9 з 10 раніше пролікованих хворих (ПР - 2, ЧР - 7), у трьох пацієнтів з рецидивом захворювання після терапії з включенням Флудари також спостерігається позитивний ефект (ЧР). Результативність терапії була високою як у пацієнтів на ранніх так і на пізніх стадіях захворювання. ПР частіше досягалася у пацієнтів без наявності прогностично несприятливих факторів (6 з 7

пацієнтів) у зрівнянні з тими, у кого відзначався підвищений рівень ЛДГ та гіперекспресія CD38 незалежно від стадії захворювання (2 з 7).

При довготривалості спостереження 49 місяців живі 15 пацієнтів. 2 пацієнта загинули в результаті ПЗ на тлі лікування, 3 пацієнта загинули від причин, не зв'язаних з ХЛЛ (низькодиференційована аденокарцинома передміхурової залози, пневмонія, гостре порушення мозкового кровообігу).

Основними проявами токсичності терапії з включенням Флудари були мієлосупресія, а також інфекційні ускладнення. У всіх пацієнтів відзначали гематологічну токсичність. Так у 5 пацієнтів відзначалася мієлосупресія тільки легкого ступеня, у інших 15 - легкого та середнього ступеня тяжкості. Інфекційні ускладнення розвинулись у 8 пацієнтів, причому у 3 пацієнтів тяжкого ступеня. У 5 пацієнтів відзначалась лихоманка легкого ступеня, у 2 - середнього ступеня, у 5 пацієнтів незначне підвищення рівня білірубіну та креатиніну. У 2 пацієнтів на тлі терапії зафіксовано розвиток аутоімунної гемолітичної анемії, яка була успішно купована застосуванням глюкокортикостероїдів. Інші прояви токсичності були незначними. В результаті проведеного лікування у більшості пацієнтів покращився загальний стан, що сприяло покращенню якості життя.

Попередні результати дослідження терапії хворих з ХЛЛ комбінованими режимами з включенням Флудари свідчать, що препарат є ефективним засобом для лікування пацієнтів з ХЛЛ. Спостерігається єна висока ефективність терапії з включенням Флудари як терапії першої лінії так і терапії другої лінії. Повторне використання Флудари є також ефективним. Досягнення ПР відзначалося частіше у пацієнтів без наявності прогностично несприятливих факторів. Токсичність терапії пацієнтів з ХЛЛ з використанням Флудари є допустимою, проявляється частіше всього мієлосупресією, на тлі якої розвиваються інфекційні ускладнення. Інфекційні ускладнення в більшості випадків носять легкий або помірний характер, можливо, завдяки активній супровідній терапії. Розвиток аутоімунної гемолітичної анемії на тлі терапії з включенням Флудари спостерігається не

частіше, чим при терапії іншими хіміотерапевтичними препаратами. Терапія з включенням Флудари сприяє покращенню якості життя у більшості пацієнтів з ХЛЛ.