

І.А. Крячок¹
 А.А. Амдієв²
 І.Б. Титоренко¹
 Т.В. Каднікова¹
 О.М. Алексик¹
 К.О. Ульяновченко¹
 О.І. Новосад¹
 К.С. Філоненко¹
 Є.В. Кущевий¹
 Я.В. Пастушенко¹
 Т.В. Скрипець¹

¹Національний інститут раку
 МОЗ України, Київ

²КРУ «Онкологічний клінічний
 диспансер ім. В.М. Єфетова»,
 Сімферополь, АР Крим,
 Україна

Ключові слова: лімфома
 Ходжкіна, хіміотерапія, ефек-
 тивність, токсичність, про-
 гностичні чинники, глутатіон-
 S-трансфераза, метиленте-
 трагідрофолатредуктаза.

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА ГРУПИ ПРОМІЖНОГО ПРОГНОЗУ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *GSTP1* І *MTHFR*

Мета: вивчити значення молекулярно-генетичних особливостей лімфоми Ходжкіна (ЛХ) і додаткових клініко-лабораторних чинників у прогнозуванні ефективності та токсичності різних режимів хіміотерапії (ХТ) у хворих на ЛХ групи проміжного ризику для індивідуалізації лікування. **Об'єкт і методи:** проаналізовано ефективність (безпосередня відповідь, 2-річна безрецидивна і загальна виживаність) і токсичність лікування 164 пацієнтів із ЛХ групи проміжного прогнозу (стадії ІІА і ІІВ з наявністю одного і більше факторів несприятливого перебігу захворювання) з використанням різних режимів ХТ: 6 ВЕАСОРР-esc (55 хворих), 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД (56 хворих), 6 АВВД (53 особи, група порівняння). Застосовано клініко-лабораторні, інструментально-діагностичні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні методи. **Результати:** безпосередня відповідь, 2-річна безрецидивна і загальна виживаність при застосуванні схем 6 ВЕАСОРР-esc, 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД достовірно ($p < 0,05$) перевищували ці показники в групі порівняння; зазначені програми ХТ мали зіставну ефективність. Рівень токсичності оцінюваних програм ХТ достовірно переважав над аналогічним показником при застосуванні схеми 6 АВВД; водночас відмічено нижчу токсичність програми 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД порівняно з програмою 6 ВЕАСОРР-esc. Показано залежність результату лікування від додаткових лабораторних чинників (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, лейкоцитоз; $p < 0,05$), поліморфізму гена *GSTP1* (ефективність ХТ достовірно ($p < 0,05$) вища у пацієнтів з генотипом Val/Val, ніж у хворих із генотипами Ile/Val та Ile/Ile), поліморфізму гена *MTHFR* (у хворих із генотипом С/С токсичність ХТ нижча, а ефективність вища порівняно з пацієнтами з генотипами С/Т й особливо — Т/Т ($p < 0,05$)). **Висновки:** терапія хворих на ЛХ групи проміжного ризику за схемами 6 ВЕАСОРР-esc і 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД є ефективним підходом до лікування цієї категорії пацієнтів. Доведено роль поліморфізму генів *GSTP1* і *MTHFR* у прогнозуванні ефективності та токсичності ХТ.

Друга половина ХХ ст. відзначилася низкою досягнень у галузі медицини, гідне місце серед яких займають успіхи в лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ), завдяки чому це захворювання стало висококурабельним. ЛХ становить у світі близько 1% усіх злоякісних новоутворень та майже 30% лімфом. У країнах Європи та США захворюваність на ЛХ сягає 2,8 та 2,2 на 100 000 населення відповідно [1], в Україні — 2,5 випадку на 100 000 осіб [2]. 5-Річна загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів із ЛХ у країнах Європи становить 96,0%, летальність до року — близько 9,0%; в Україні 5-річна виживаність не перевищує 71,0%, летальність до року — 11,4% (в 1,3 раза вища світових показників) [1, 2]. В Україні визначено стійку тенденцію до підвищення захворюваності на злоякісні лімфоми, показник приросту в регіонах України за період 1999—

2007 рр. становив від 4,2 до 8,1% [3]. Суттєву питому частку хворих на ЛХ складають пацієнти молодого віку. Так, у 2013 р. у статеві-віковій структурі захворюваності на злоякісні новоутворення населення України ЛХ посідала третє місце у віковій групі 0—17 років (чоловіки — 7,6%, жінки — 9,1%) та друге (чоловіки — 13,6%) і третє (жінки — 11,3%) рангові місця у віковій групі 18—29 років [2].

Для пацієнтів із ранніми стадіями захворювання групи сприятливого прогнозу стандартом лікування є проведення 4 курсів хіміотерапії (ХТ) за схемою АВВД із наступним опроміненням у стандартній дозі 30 Гр, що забезпечує більш ніж 90% 5-річної виживаності [4—6]. У дослідженні німецької групи GHSG показано, що у цієї категорії хворих є ефективним навіть менш інтенсивний підхід до лікування, а саме — скорочення обсягу

ХТ до 2 курсів АВВД і зменшення навантаження променевої терапії (ПТ) до 20 Гр [7]. Пацієнти з пізніми стадіями ЛХ (група надвисокого ризику) потребують проведення інтенсивнішого лікування [8]. Перспективним терапевтичним напрямом є інтенсифікація лікування за рахунок ескалації доз препаратів (ВЕАСОРР-esc) або інтервалу їх введення (ВЕАСОРР-14) [9, 10]. Підходи до терапії хворих на ЛХ групи проміжного ризику залишаються неоднозначними. До цієї когорти відносять пацієнтів із I–II стадією захворювання з наявністю несприятливих прогностичних факторів. На відміну від хворих сприятливої групи з локальними стадіями, ефективність схеми АВВД у пацієнтів проміжного ризику нижча. У близько 5% пацієнтів хвороба прогресує на фоні терапії, у 15% хворих розвивається ранній рецидив, причому у більшості випадків він виявляється резистентним до терапії 2-ї лінії (терапія порятунку). Ці факти обґрунтували застосування більш інтенсивних режимів ХТ (таких як ВЕАСОРР-esc), які використовують у поточних дослідженнях у комбінації з ПТ на уражені ділянки. За даними окремих авторів, інтенсифікація терапії у таких хворих дозволяє отримати високу частоту ремісії захворювання, проте може одночасно підвищувати ризик смерті від ускладнень [11].

На сьогодні планування оптимальної ХТ хворих із вперше виявленою ЛХ необхідно проводити з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу патологічного процесу [14]. Доведено прогностичне значення таких клініко-лабораторних факторів, як: велика пухлинна маса, прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), більше 3 зон ураження, наявність В-симптомів, екстранодальне ураження, низькі рівні альбуміну і лімфоцитів, високий рівень лейкоцитів [13, 14]. Визначення прогнозу перебігу захворювання з урахуванням факторів ризику дозволяє більш диференційовано підходити до лікування [15]. Пошук нових прогностичних чинників ризику несприятливого перебігу ЛХ триває.

Нерозробленим залишається вибір оптимального курсу терапії для кожного хворого індивідуально з урахуванням біологічних характеристик пухлини. За даними літератури, приблизно у 95% пацієнтів відмічено індивідуальні відмінності в ефективності та токсичності цитостатичних препаратів, що може бути генетично зумовленим [16]. Глутатіон-S-трансфераза (GST) є одним із детоксикуювальних ферментів, який за рахунок відновленого глутатіону здійснює пряму регенерацію ліпоперексидів у мембранах без попереднього фосфоліпазного гідролізу, знижуючи наслідки окисного стресу та ендогенної інтоксикації [17–19]. Серед GST ізофермент P1 найбільш активний у нормальних і пухлинних тканинах, тому поліморфізм гена *GSTP1* здатен помітно змінювати сумарну активність цієї ферментної системи. Індивідуальні відмінності в ферментативній активності GST, пов'язані з поліморфними варіантами генів, можуть лежати в основі різної схильності до онкологічних захворювань, спричинених впливом навколишнього середовища. Встановлено існування зв'язку поліморфізму гена *GSTP1* та результатів лікування хворих на ЛХ

пізніх стадій: гомозиготний тип успадкування алеля дикого типу пов'язаний з гіршою відповіддю на терапію та ризиком розвитку рецидивів [20]. За даними бразильських учених, поліморфізм гена *GSTP1* не є несприятливим фактором перебігу ЛХ; генотип *GSTT1* асоційований з ризиком розвитку ранньої токсичності, а *GSTM1* — зі зниженням безрецидивної виживаності (БРВ) хворих [21].

Ген метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) кодує амінокислотну послідовність ферменту MTHFR, що відіграє ключову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. Дефіцит MTHFR призводить до зниження метилювання ДНК, наслідком чого є активація багатьох клітинних генів, у тому числі онкогенів. Відомо, що поліморфізм гена *MTHFR* впливає на ефективність протипухлинних засобів групи антиметаболітів [22, 23]. Можна припустити, що генотипування за поліморфізмом *MTHFR* дозволить виділити різні генотипи як предиктори чи прогностичні параметри лікувального ефекту у кожного хворого, що дасть можливість розвивати персоналізовану фармакотерапію. У численних дослідженнях відзначають роль поліморфізму гена *MTHFR* у підвищенні рівня гомоцистеїну, що є фактором ризику атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, схильності до порушень розвитку плода. У носіїв двох алелів T/T (мутантний, гомозиготний стан) особливо високий ризик розвитку побічних ефектів при прийомі лікарських препаратів, які застосовують у ХТ раку. Наявність у хворих T/T генотипу виявляється істотним обтяжливим чинником захворювання [24].

Вплив на результат лікування факторів ризику, вибір оптимальної схеми ХТ, необхідної кількості курсів ХТ, обсягу ПТ і дози опромінення у хворих на ЛХ групи проміжного прогнозу є предметом постійних дискусій і основою для подальших досліджень. Наразі активно дискутується питання про значущість токсичних ефектів лікування. Мета терапії при ЛХ на сьогодні — отримати максимальний лікувальний ефект при мінімумі токсичних проявів і побічних реакцій та зберегти високу якість життя пацієнтів. Таким чином, лікування хворих на ЛХ проміжної групи ризику потребує оптимізації тактики терапії з урахуванням клініко-лабораторних і молекулярно-генетичних маркерів хіміочутливості та прогнозування токсичності ХТ. Постає необхідність аналізу особливостей перебігу захворювання у носіїв окремих генотипів генів білків репарації ДНК. Подальші дослідження обов'язкові для розробки індивідуального підходу до призначення ХТ, що має на меті підвищити ефективність лікування, подовжити термін життя пацієнтів і покращити його якість.

Мета дослідження — вивчити значення молекулярно-генетичних особливостей ЛХ і додаткових клініко-лабораторних чинників у прогнозуванні ефективності й токсичності різних режимів ХТ у хворих на ЛХ групи проміжного ризику для індивідуалізації лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу дослідження покладено аналіз безпосередніх і віддалених результатів комплексного лікуван-

ня 164 хворих на ЛХ групи проміжного ризику (стадії ПА та ПВ з наявністю несприятливих прогностичних факторів перебігу захворювання), які в період 2008–2014 рр. перебували на лікуванні у відділенні хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, а також у Кримській республіканській установі «Онкологічний клінічний диспансер ім. В.М. Єфетова» та дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз верифікований на підставі даних морфологічного, імуногістохімічного досліджень біопсійного матеріалу лімфатичних вузлів (ЛВ) або іншого вогнища ураження згідно з Міжнародною клініко-морфологічною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008 р.). Після встановлення діагнозу проводили стадіювання захворювання за Ann-Arbor з використанням даних комп'ютерної томографії (КТ) ший, органів грудної, черевної порожнини, малого таза. Вивчали показники кісткового мозку за даними мієлограми та/або трепанобіопсії. Клініко-лабораторне обстеження кожного пацієнта включало в себе загальний аналіз крові та сечі; біохімічне дослідження крові; дослідження кісткового мозку; імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; рентгенографію органів грудної порожнини; КТ ший, органів грудної та черевної порожнини, малого таза; електрокардіографію; молекулярно-генетичні дослідження з визначення розподілу частот поліморфних варіантів генів *GSTP1* та *MTHFR*. Після встановлення діагнозу та стадії захворювання оцінювали такі прогностичні фактори ризику, як: велика пухлинна маса (розміри пухлини в середостінні > 10 см, розміри ЛВ > 5 см) або масивне ураження середостіння (медіастинально-торакальний індекс > 0,33); В-симптоми; наявність більше 3 зон ураження; екстранодальні ураження; прискорення ШОЕ (> 30 мм/год за наявності В-симптомів та > 50 мм/год за їх відсутності); вік понад 45 років; чоловіча стать; рівень гемоглобіну < 105 г/л; відносна кількість лімфоцитів < 8%; кількість лейкоцитів > $15 \cdot 10^9$ /л.

Дослідження заплановано та проведено як багаточентрове рандомізоване. Пацієнти були розподілені шляхом рандомізації на 2 групи. 1-ша досліджувана група — 55 хворих, які отримали лікування в режимі 6 курсів ХТ за схемою BEACOPP-esc з подальшою ПТ на залучені ділянки (зони початкового ураження ЛВ) у дозі 30–36 Гр. 2-га досліджувана група — 56 пацієнтів, які отримали лікування в режимі 2 курси ХТ за схемою BEACOPP-esc + 4 курси ХТ за схемою ABVD із подальшою ПТ на залучені ділянки в дозі 30–36 Гр. До групи порівняння увійшли 53 хворих із вперше встановленим діагнозом ЛХ проміжної групи ризику, які в період 2000–2008 рр. пройшли лікування за схемою ABVD із подальшою ПТ на залучені ділянки (зони початкового ураження ЛВ) у дозі 30–36 Гр.

Схема ХТ BEACOPP-esc: доксорубіцин 35 мг/м² внутрішньовенно (в/в) у 1-й день, циклофосфамід 1250 мг/м² в/в у 1-й день, етопозид 200 мг/м² в/в у 1–3-й день, блеоміцин 10 мг/м² в/в у 8-й день, вінкристин 1 мг/м² в/в у 8-й день (не більше 2 мг), про-

карбазин 100 мг/м² *per os* у 1–7-й день, преднізолон 40 мг/м² *per os* у 1–14-й день, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор 5 мкг/кг після 8-го дня (день 9–11-й). Курси повторюються через 21 день (початок наступного — на 22-й день). Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор вводили пацієнтам 1-ї групи в складі кожного курсу ХТ, пацієнтам 2-ї групи — у складі двох курсів ХТ за схемою BEACOPP-esc.

Схема ХТ ABVD: доксорубіцин 25 мг/м² в/в у 1-й і 15-й дні, блеоміцин 10 мг/м² в/в у 1-й і 15-й дні, вінбластин 6 мг/м² в/в у 1-й і 15-й дні (не більше 10 мг), дакарбазин 375 мг/м² в/в у 1-й і 15-й дні. Курси повторювали кожні 28 днів (початок наступного — на 29-й день).

Оцінку безпосередньої ефективності терапії проводили згідно з критеріями Chesson (1999, 2007). Після закінчення лікування пацієнти перебували під спостереженням, кожні 6 міс проводили оцінку відповіді на терапію з визначенням наявності ремісії чи рецидиву захворювання. У разі прогресування ЛХ виділяли ранній (< 12 міс) або пізній (\geq 12 міс після завершення лікування) рецидив. Прогресування захворювання на фоні терапії чи до 6 міс після її закінчення класифікували як прояв первинно-резистентної форми ЛХ. Токсичність терапії визначали на основі National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) [25].

Поліморфізм гена *GSTP1* вивчено у 104, поліморфізм гена *MTHFR* — у 47 пацієнтів. Для дослідження генотипу генів *GSTP1* та *MTHFR* геному ДНК із периферичної крові виділяли методом адсорбції нуклеїнових кислот на silica-мембрані за допомогою колонок «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («QIAGEN», США) згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Ампліфікацію поліморфних регіонів генів *GSTP1* та *MTHFR* проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7300/7500 Real-Time PCR Systems («Applied Biosystems», США). Перед проведенням реакції ампліфікації концентрацію отриманої ДНК доводили до 2–8 нг/мкл. Вимірювання концентрації ДНК проводили методом спектрофотометрії на спектрофотометрі «NanoDrop1000» («Thermo Scientific», США). Для дослідження однонуклеотидного поліморфізму генів нами використано TaqMan-зонди MGB-типу. Послідовності праймерів та TaqMan-зондів підібрано з використанням програми Primer Express® Software v.3.0 («Applied Biosystems», США) та синтезовано фірмою «Applied Biosystems» (США).

Проаналізовано розподіл частот поліморфних варіантів генів *GSTP1* та *MTHFR* та їх прогностичне значення у визначенні загальної ефективності та токсичності терапії, БРВ і ЗВ хворих на ЛХ проміжної групи ризику. Статистичну обробку та аналіз даних проводили із застосуванням програм «Statistica 7.0». Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Кореляційний аналіз проведено з використанням рангової кореляції Гамма. Вживаність аналізували за методом Каплана — Мейера, для порівняння застосовували логранковий тест. Про-

гностичне значення клінічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів визначали за допомогою методів непараметричної статистики. Розбіжність вважали статистично достовірною при $p < 0,05$ (95% точності). Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали за U-критерієм Манна — Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих коливався від 16 до 69 років. Більше половини пацієнтів були молодого віку — від 18 до 30 років. Старше 45 років у 1-й групі був 1 (1,82%) пацієнт, у 2-й групі — 2 (3,57%), у групі порівняння (контролю) — 5 (9,43%). Середній вік хворих та їх розподіл за статтю в порівнюваних групах не мали статистично значущої різниці (табл. 1).

За морфологічною характеристикою у всіх групах хворих статистично суттєво переважав ($p < 0,05$ для всіх пар порівняння) варіант нодулярного склерозу: загальна кількість — 92 (56,1%) випадки. Змішано-клітинний варіант діагностовано сумарно у 51 (31,1%) пацієнта, лімфоїдне виснаження — у 13 (7,9%), лімфоїдне переважання — у 8 (4,9%) (табл. 2). При аналізі частоти факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання виявлено, що в обох досліджуваних групах достовірно частіше ($p < 0,05$ при зіставленні з групою контролю) визначали велику пухлинну масу та ураження пухлиною більше 3 зон. В-симптоми найчастіше спостерігали у 1-й досліджуваній групі: 90,9% пацієнтів проти 66,1% у 2-й досліджуваній групі ($p < 0,05$) та проти 77,4% у групі контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

| Характеристика | 1-ша досліджувана група, n (%) | 2-га досліджувана група, n (%) | Група порівняння (контроль), n (%) | p |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Чоловіки | 19 (34,55) | 20 (35,71) | 20 (37,74) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Жінки | 36 (65,45) | 36 (64,29) | 33 (62,26) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Середній вік, років | 29,8 ± 0,8 | 31,2 ± 0,8 | 30,4 ± 0,8 | |

p_1 – зіставлення 1-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_2 – зіставлення 2-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_3 – зіставлення 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за морфологічним варіантом ЛХ

| Морфологічний варіант ЛХ | 1-ша досліджувана група, n (%) | 2-га досліджувана група, n (%) | Група порівняння (контроль), n (%) | Усього, n (%) | p |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------|--|
| Нодулярний склероз | 31 (56,4) | 34 (60,7) | 27 (50,9) | 92 (56,1) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Змішано-клітинний | 18 (32,7) | 14 (25,0) | 19 (35,8) | 51 (31,1) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Лімфоїдне переважання | 2 (3,6) | 3 (5,4) | 3 (5,7) | 8 (4,9) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Лімфоїдне виснаження | 4 (7,3) | 5 (8,9) | 4 (7,6) | 13 (7,9) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |

p_1 – зіставлення 1-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_2 – зіставлення 2-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_3 – зіставлення 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Таблиця 3

Частота факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання (GHSG)

| Фактори | 1-ша досліджувана група, n (%) | 2-га досліджувана група, n (%) | Група порівняння (контроль), n (%) | p |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Велика пухлинна маса | 34 (61,8) | 36 (64,3) | 13 (24,5) | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Прискорена ШОЕ | 22 (40,0) | 17 (30,4) | 18 (34,0) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Більше 3 зон ураження | 26 (47,3) | 20 (35,7) | 7 (13,2) | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| В-симптоми | 50 (90,9) | 37 (66,1) | 41 (77,4) | $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ |
| Екстранодальне ураження | 13 (23,6) | 8 (14,3) | 5 (9,4) | $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ |

p_1 – зіставлення 1-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_2 – зіставлення 2-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_3 – зіставлення 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Екстранодальне ураження також було більш частим у 1-ї досліджуваної групи ($p < 0,05$ при зіставленні з групою контролю) (табл. 3).

Загальна безпосередня відповідь на ХТ у 1-ї досліджуваної групи (6 курсів за схемою ВЕАСОРР-esc) становила 96,36%, у 2-ї досліджуваної групи (2 курси ВЕАСОРР-esc + 4 курси АВВД) — 94,64%. Повної ремісії досягли у 88,68 та у 86,79% пацієнтів відповідно. Часткову ремісію зафіксовано в 11,32 і 9,43% хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно. Випадків стабілізації захворювання в 1-ї досліджуваної групі не виявлено, в 2-ї — 3,77% (рисунок).

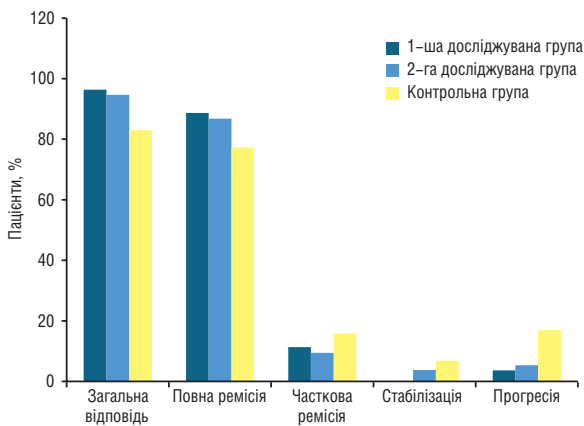


Рисунок. Безпосередня ефективність терапії хворих на ЛХ

У групі терапії за програмою 6 курсів ВЕАСОРР-esc зафіксовано 2 випадки невдачі лікування, серед яких: прогресування захворювання — в 1 (1,82%) пацієнта через 6 міс після закінчення лікування; смерть від ускладнень — в 1 (1,82%) хворого (на фоні тривалої фебрильної нейтропенії розвинулася тяжка грибова пневмонія, рефрактерна до антибактеріальної та протигрибової терапії). Прогресування на фоні терапії за схемою 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД відзначено у 2 (3,57%) пацієнтів.

Показник загальної безпосередньої ефективності лікування в контрольній групі був значно нижчим (83,02%; $p < 0,05$) порівняно з обома досліджуваними групами. Частота повних ремісій — 77,27%, часткових ремісій — 15,91%; стабілізація захворю-

вання відзначена у 3 (5,66%) пацієнтів. Прогресування захворювання зафіксовано в 9 (16,98%) випадках (див. рисунок).

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна стверджувати, що терапія хворих на ЛХ групи проміжного ризику за схемами 6 ВЕАСОРР-esc та 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД є ефективним підходом до лікування за показником безпосередньої ефективності. Об'єктивна відповідь на лікування пацієнтів із ЛХ групи проміжного ризику за схемою АВВД є значно нижчою.

Проведено аналіз зв'язку безпосередньої відповіді ЛХ на терапію з такими характеристиками, як вік хворих, стать, великий об'єм пухлинної маси, стадія захворювання, наявність більше 3 зон ураження, В-симптомів, екстранодальних уражень, морфологічний варіант пухлини, прискорена ШОЕ, підвищення вмісту лейкоцитів, зниження рівня гемоглобіну та відносної кількості лімфоцитів. Виявлено кореляційну залежність відповіді на лікування з великим об'ємом пухлинної маси, ступенем підвищення рівня ШОЕ, наявністю більше 3 зон ураження, зниженням рівнів гемоглобіну, лімфоцитів і лейкоцитозом (коефіцієнти кореляції від 0,22 до 0,51; $p < 0,05$). За наявності перелічених ознак безпосередня відповідь на терапію погіршується. Такі критерії, як вік і стать пацієнта, кількість факторів несприятливого прогнозу, наявність В-симптомів, екстранодальних уражень, морфологічний варіант ЛХ на безпосередні результати терапії достовірно не впливали ($p > 0,05$). Ймовірно, це пов'язано з достатньо високим рівнем агресивності терапії для цієї когорти пацієнтів, який нівелює вплив багатьох факторів прогнозу на перебіг захворювання та безпосередні результати лікування.

2-Річна БРВ в 1-ї і 2-ї досліджуваних групах становила 94,54 та 92,86% відповідно ($p > 0,05$). БРВ у контрольній групі виявилася достовірно нижчою — 75,47% ($p < 0,05$ порівняно з обома досліджуваними групами). 2-Річна ЗВ була аналогічною, але різнилася меншою мірою: у 1-ї і 2-ї досліджуваних та контрольній групах — 94,54; 92,85 та 88,68% відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 4

Частота гематологічної токсичності терапії

| Прояви гематологічної токсичності | 1-ша досліджувана група (330 курсів ХТ) | 2-га досліджувана група (336 курсів ХТ) | Група порівняння (318 курсів ХТ) | P |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|
| Анемія III–IV ступеня, % | 23,94 | 3,57 | 1,26 | $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| Нейтропенія III–IV ступеня, % | 58,18 | 24,10 | 3,77 | $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| Тромбоцитопенія III–IV ступеня, % | 13,34 | 0,00 | 0,00 | $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| Фебрильна нейтропенія, % | 3,64 | 1,78 | 0,00 | $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ |

p_1 — зіставлення 1-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_2 — зіставлення 2-ї досліджуваної групи і групи порівняння; p_3 — зіставлення 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Оцінено токсичність терапії залежно від вибраного курсу ХТ. Прояви токсичності відзначали при проведенні 529 курсів ХТ (53,76% від загальної кількості курсів у 3 групах). У 1-й групі токсичність терапії зафіксовано при проведенні 83,30% курсів ХТ, у 2-й — 63,09%, у групі порівняння — 15,09% ($p < 0,05$) курсів. В обох досліджуваних групах переважала (статистично достовірно порівняно з групою контролю) гематологічна токсичність III–IV ступеня. При порівнянні досліджуваних груп частота більшості проявів гематологічної токсичності ХТ (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія) була достовірно вищою в 1-й досліджуваній групі (табл. 4).

Негематологічна токсичність була найбільш вираженою також у 1-й досліджуваній групі — у 67,88% пацієнтів; у 2-й групі — у 51,48%, у групі порівняння — у 12,50% ($p < 0,01$). Найбільш частими проявами негематологічної токсичності були нудота I–III, блювання I–III та алопеція I–II ступеня. При лікуванні за програмою 6 ВЕАСОРР-esc нудоту та блювання зафіксовано у 43,63% хворих, 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД — у 35,12%; у групі контролю — у 11,63% ($p < 0,01$) пацієнтів. Периферична сенсорна нейропатія в 1-й досліджуваній групі зафіксована у 7 (12,73%), у 2-й — у 5 (8,93%), у групі порівняння — у 3 (5,66%) пацієнтів.

Інфекційні ускладнення виявлено у 23,64% хворих 1-ї групи (при проведенні 78 курсів ХТ), у 14,28% пацієнтів 2-ї групи (45 курсів ХТ) та 9,43% осіб групи контролю (8 курсів ХТ). Стоматит у 1-й досліджуваній групі розвинувся у 32,73% пацієнтів, 2-й — у 12,5%, групі контролю — у 3,77% ($p < 0,01$) пацієнтів.

Після проведення ХТ за програмою 6 курсів ВЕАСОРР-esc у 2 (3,64%) пацієнтів діагностовано токсичний гепатит, 1 (1,82%) — парез кишечника, ще в 1 (1,82%) — асептичний некроз головки стгенової кістки.

Отже, з'ясовано, що терапія при ЛХ проміжної групи прогнозу за програмою 6 ВЕАСОРР-esc має вищу токсичність порівняно з ХТ за схемами 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД або 6 АВВД. Програма, що включає 2 курси ВЕАСОРР-esc + 4 курси АВВД, порівняно з терапією за програмою 6 курсів АВВД має вищий рівень токсичності; водночас за більшістю проявів її гематологічна токсичність значно нижча за таку при терапії 6 ВЕАСОРР-esc.

Таким чином, ефективність лікування хворих на ЛХ групи проміжного ризику з використанням програми 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД за показниками БРВ і ЗВ зіставна з режимом 6 ВЕАСОРР-esc, але має більш сприятливий профіль токсичності.

Проаналізовано розподіл частот поліморфних варіантів гена *GSTP1* та його зв'язок із результатами лікування пацієнтів. Серед хворих на ЛХ проміжної групи ризику, яким проведено дослідження поліморфізму *GSTP1* ($n = 104$), виявлено, що 49 (47,11%) із них є гомозиготними носіями дикого типу алеля гена (Ile/Ile), 10 (9,62%) — гомозиготними носіями

мутантного типу алеля гена (Val/Val), 45 (43,27%) — носіями обох алелів гена (Ile/Val). При порівнянні хворих за віком і статтю достовірних відмінностей та кореляційного зв'язку демографічних характеристик із типом поліморфізму *GSTP1* не виявлено.

При аналізі кореляційного зв'язку варіантів поліморфізму гена *GSTP1* зі стадією захворювання та такими факторами прогнозу перебігу патологічного процесу, як стать, В-симптоми, велика пухлинна маса, підвищення ШОЕ, екстранодальне ураження, вік старше 45 років, достовірного кореляційного взаємозв'язку не виявлено ($p > 0,05$). Водночас відмічено кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) поліморфізмів генів *GSTP1* з кількістю наявних у пацієнта факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання, зон ураження більше 3, зі зниженням рівня гемоглобіну, лімфоцитів і лейкоцитозом.

Оцінено показники відповіді на терапію хворих на ЛХ проміжної групи ризику з різними типами поліморфізму гена *GSTP1* та виявлено відмінності безпосереднього ефекту лікування незалежно від стадії захворювання та застосованої схеми ХТ. Серед хворих із гомозиготним типом успадкування Val/Val у 100,00% випадків досягнуто позитивного результату після завершення терапії 1-ї лінії, тоді як серед хворих із генотипами Ile/Ile та Ile/Val — у 87,72 та 93,33% відповідно ($p < 0,05$). Виявлено виражену кореляцію між типом поліморфізму гена *GSTP1* та відповіддю на ХТ (Гамма = 0,30, $p = 0,04$).

Повна відповідь в осіб з поліморфізмом *GSTP1* за типом Ile/Val та Val/Val становила 90,48 та 90,00% відповідно, тоді як у групі з генотипом Ile/Ile — 83,72% ($p > 0,05$). Слід зазначити, що у пацієнтів з генотипом Val/Val випадків прогресування захворювання не зафіксовано, тоді як серед хворих із генотипами Ile/Ile та Ile/Val прогресування ЛХ спостерігали у 12,24 та 6,67% відповідно ($p < 0,05$). Часткову відповідь на лікування частіше реєстрували у хворих із генотипами Ile/Ile (13,95%) та Ile/Val (7,14%) порівняно з пацієнтами з генотипом Val/Val (0,00%; $p < 0,05$). Зафіксовано по 1 випадку стабілізації хвороби в кожній групі пацієнтів із генотипами Ile/Ile, Ile/Val та Val/Val (2,33; 2,38 та 10,00% відповідно); достовірно частіше ($p < 0,05$) таку відповідь одержано у пацієнтів із генотипом Val/Val.

2-Річна БРВ у групі пацієнтів із генотипом Val/Val становила 100,00%, тоді як у хворих із генотипом Ile/Val та Ile/Ile — 86,67 та 79,59% відповідно ($p < 0,05$). 2-Річна ЗВ у хворих із генотипом Val/Val сягала 100,00%, тоді як у пацієнтів із генотипом Ile/Val — 95,60%, а з генотипом Ile/Ile — лише 87,50% ($p < 0,05$).

Таким чином, з'ясовано значну роль поліморфізму гена *GSTP1* в прогнозуванні ефективності терапії хворих на ЛХ проміжної групи ризику за показниками безпосередньої ефективності, БРВ і ЗВ.

Оцінено поліморфізм генів *MTHFR* та його зв'язок із токсичністю терапії у 47 пацієнтів. 21 із них — гомозиготні носії дикого типу алеля гена

(С/С), 3 — гомозиготні носії мутантного типу алеля гена (Т/Т), 23 — носії обох типів алелів гена (С/Т). За статтю групи хворих із різним типом поліморфізму генів *MTHFR* були рівнозначними ($p > 0,05$). Незалежно від стадії захворювання та виду лікування (схеми ХТ), у пацієнтів із різними типами поліморфізму гена *MTHFR* виявлено відмінності у безпосередній відповіді на лікування. Серед хворих із гомозиготним успадкуванням алеля мутантного типу (генотип Т/Т) загальна відповідь після завершення терапії 1-ї лінії становила 66,67%, у хворих із генотипами С/С та С/Т — 100,00 та 95,70% відповідно ($p < 0,05$). Повну відповідь зафіксовано у 95,20; 90,48 та 33,33% ($p < 0,05$) випадків у групах із типами поліморфізму *MTHFR* — С/С, С/Т і Т/Т відповідно. У групі пацієнтів із генотипом Т/Т часткова відповідь становила також 33,33% ($p < 0,05$ порівняно з аналогічними показниками в групах С/С і С/Т). У пацієнтів із генотипом С/С випадків прогресування захворювання не виявлено, тоді як у хворих із генотипом С/С і Т/Т — 4,30 і 33,33% ($p < 0,05$) відповідно. Виявлено значний кореляційний зв'язок між типом поліморфізму *MTHFR* та виживаністю без прогресування ЛХ (Гамма = $-0,79$; $p = 0,000162$). 2-Річна БРВ достовірно нижча у хворих із генотипом Т/Т (66,67%), ніж у пацієнтів із генотипами С/С і С/Т (95,24 і 91,3% відповідно; $p < 0,05$).

Залежність токсичності ХТ від поліморфізму гена *MTHFR* досліджено при проведенні 282 курсів. Прояви токсичності виявлено при 161 (57,09%) курсі. У хворих із варіантом поліморфізму С/С загальна токсичність становила 42,06%, тоді як у пацієнтів із генотипами С/Т і Т/Т цей показник був вищим — 65,94 і 94,44% відповідно ($p < 0,05$).

У пацієнтів із генотипом С/С проведено 126 курсів (66 курсів ВЕАСОРР-esc та 60 — АВВД). Після проведення терапії за програмою ВЕАСОРР-esc у 69,70% випадків відзначена токсичність, після курсів АВВД — в 11,67% ($p < 0,001$). Пацієнтам із типом поліморфізму С/Т проведено 138 курсів ХТ (76 курсів ВЕАСОРР-esc, 62 — АВВД). Загальна токсичність при застосуванні терапії за схемою ВЕАСОРР-esc становила 60,79%, при проведенні АВВД — 35,48% ($p < 0,001$). Хворим із генотипом Т/Т проведено 18 курсів ХТ (12 курсів ВЕАСОРР-esc, 6 — АВВД). Рівень загальної токсичності сягав 91,67% при терапії ВЕАСОРР-esc, при застосуванні АВВД — 100,00% ($p > 0,05$). Оцінено рівень загальної токсичності кожного з досліджених режимів ХТ (ВЕАСОРР-esc і АВВД) залежно від типу поліморфізму гена *MTHFR*. При порівнянні токсичності терапії ВЕАСОРР-esc у пацієнтів із гомозиготним генотипом С/С та у хворих із наявністю мутантного алеля Т (С/Т і Т/Т) виявлено достовірну різницю ($p < 0,001$). Токсичність терапії АВВД також достовірно нижча у хворих із генотипом С/С порівняно з хворими із генотипами С/Т і Т/Т ($p < 0,001$).

Отже, за результатами проведених досліджень з'ясовано роль *MTHFR* у прогнозуванні токсич-

ності ХТ у хворих на ЛХ проміжної групи ризику. Гомозиготний варіант генотипу С/С є більш сприятливим в аспекті ймовірної токсичності ХТ. Токсичність при лікуванні хворих із гомозиготним генотипом С/С значно нижча — як при застосуванні схеми ВЕАСОРР-esc, так і АВВД при зіставленні з пацієнтами з наявністю мутантного алеля Т (С/Т та Т/Т) ($p < 0,001$).

Таким чином, на підставі отриманих даних встановлено, що хворим на ЛХ проміжної групи ризику притаманні такі демографічні та клінічні особливості: переважання жінок (64,02%), більша кількість пацієнтів віком від 21 до 30 років (51,5%, середній вік — близько 30 років); за морфологічним варіантом ЛХ — превалює нодулярний склероз (56,1%); за факторами несприятливого прогнозу — більшість хворих мали велику пухлинну масу, В-симптоми. Терапія хворих на ЛХ групи проміжного ризику за схемами 6 ВЕАСОРР-esc і 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД є ефективним підходом до лікування таких пацієнтів. Безпосередня загальна ефективність застосування цих схем і 2-річна виживаність (безрецидивна, загальна) пацієнтів достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні показники в групі порівняння (ХТ за схемою 6 АВВД). Досліджені програми ХТ мали зіставну ефективність: об'єктивна відповідь при лікуванні пацієнтів із ЛХ групи проміжного ризику за програмою 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД становила 94,64%, а при лікуванні за програмою 6 ВЕАСОРР-esc — 96,36% ($p > 0,05$); 2-річна БРВ — 92,86 і 94,54 відповідно ($p > 0,05$). Рівень токсичності досліджених програм ХТ (особливо гематологічної токсичності) достовірно перевищував цей показник при застосуванні схеми 6 АВВД; водночас відмічено нижчу токсичність програми 2 ВЕАСОРР-esc + 4 АВВД порівняно з програмою 6 ВЕАСОРР-esc.

ВИСНОВКИ

Дослідження залежності ефективності та небажаних (токсичних) наслідків лікування за вказаними схемами ХТ від клініко-лабораторних факторів прогнозу та молекулярно-генетичних особливостей хворих на ЛХ групи проміжного ризику дозволило зробити такі висновки:

1. Показано залежність безпосередньої відповіді на лікування від великого об'єму пухлинної маси, підвищення рівня ШОЕ, кількості зон ураження більше 3, рівня гемоглобіну, лейкоцитів і лімфоцитів ($p < 0,05$, коефіцієнти кореляції 0,22–0,51). Тобто встановлено прогностичне значення (на доповнення до стандартних клініко-лабораторних факторів) додаткових чинників, таких як зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів і лейкоцитоз ($p < 0,05$).

2. Встановлено значення поліморфізму гена *GSTP1* у прогнозуванні загальної ефективності терапії, БРВ і ЗВ. Серед хворих із гомозиготним типом успадкування Val/Val у 100,00% випадків досягнуто позитивного результату лікування після завершення терапії 1-ї лінії, тоді як серед пацієнтів із генотипа-

ми Ile/Val та Ile/Ile — у 93,33% та 87,72% відповідно ($p < 0,05$). 2-Річна БРВ і ЗВ у групі пацієнтів із генотипом Val/Val становила 100,00%, у хворих із генотипом Ile/Val та Ile/Ile — 86,67 та 79,59% ($p < 0,05$) і 95,60 та 87,50% відповідно ($p < 0,05$). Виявлено виражену кореляцію (0,30; $p = 0,04$) між типом поліморфізму гена *GSTP1* та відповіддю на терапію.

3. Доведено роль поліморфізму гена *MTHFR* у прогнозуванні токсичності терапії, безпосередньої ефективності лікування та БРВ. У хворих із варіантом поліморфізму гена *MTHFR* C/C загальна токсичність становила 42,06%, тоді як у пацієнтів із генотипами C/T і T/T — 65,94 і 94,44% відповідно ($p < 0,05$). Серед хворих із генотипом C/C у 100,00% випадків одержана позитивна відповідь на лікування, у пацієнтів із генотипами C/T і T/T — у 95,70 та 66,67% відповідно ($p < 0,05$). 2-Річна БРВ становила 95,24; 91,30 та 66,67% відповідно ($p < 0,05$; коефіцієнт кореляції 0,47; $p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Diehl V. 25 Years German Hodgkin Study Group. Eds: V. Diehl, A. Josting. Munich: Medizin und Wissen, 2004.
2. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України 2015; (16): 8, 60.
3. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України 2011; (12): 73–4.
4. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; **36** (1): 252–9.
5. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol 2004; **22** (14): 2835–41.
6. Jones SE, Haut A, Weick JK, et al. Comparison of adriamycin containing chemotherapy (MOP-BAP) with MOPP-bleomycin in the management of advanced Hodgkin's disease: a Southwest Oncology Group study. Cancer 1983; **51**: 1339–47.
7. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 Trial. J Clin Oncol 2007; **10**: 3495–502.
8. Horning SJ. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 197–203.
9. Diehl V, Haverkamp H, Mueller RP, et al. Eight cycles of BEACOPP escalated compared with 4 cycles of BEACOPP escalated followed by 4 cycles of BEACOPP baseline with or without radiotherapy in patients in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HL): final analysis of the randomised HD12 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2008; **112** (11): Abstr. 1558.
10. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003; **21** (9): 1734–9.
11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; **25** (5): 579–86.
12. Engert A, Diehl V, Franklin J. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma:

ma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study. J Clin Oncol 2009; **27** (27): 4548–54.

13. Lister TA, Crowther D. Staging for Hodgkin's disease. Semin Oncol 1990; **17** (6): 696–703.
14. Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international database on Hodgkin's disease. Semin Oncol 1990; **17** (6): 758–68.
15. Демина ЕА, Тумян ГС, Трофимова ОП и др. Лимфома Ходжкіна: лечение больных неблагоприятной прогностической группы. Практ онкол 2007; **8** (2): 82–9.
16. Abdel-Reheim FA, Edwards E, Arber DA. Utility of a rapid polymerase chain reaction panel for the detection of molecular changes in B-cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med 1996; **120**: 357–63.
17. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; **45**: 51–88.
18. Holley SL, Frye AA, Haycock JW, et al. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis. Carcinogenesis 2007; **28**: 2268–73.
19. Gustavo J, Iramaia A, Sforzi CS, et al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase Mu 1, glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase Pi 1 genes in Hodgkin's lymphoma susceptibility and progression. Leuk Lymphoma 2010; **50** (6): 1005–9.
20. Свергун НМ, Храновська НМ, Крячок ІА та ін. Значимість поліморфізму гена *GSTP1* для прогнозування перебігу лімфоми Ходжкіна. XII З'їзд онкологів України: матеріали з'їзду, 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. Клин онкол 2011; (Спец. вып. 2): 166.
21. Oliveira C, Lourenço GJ, Sagarra RA, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1), Theta 1 (GSTT1), and Pi 1 (GSTP1) genes and epithelial ovarian cancer risk. Dis Markers 2012; **33** (3): 155–9.
22. Toffoli G, Russo A, Innocenti F. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. Int J Cancer 2003; **103** (3): 194–9.
23. Fernandez-Peralta AM, Daimiel L, Nejda N, et al. Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. Int J Colorectal Dis 2010; **25** (2): 141–51.
24. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. Eur J Cancer 2000; **36** (18): 2313–6.
25. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 4.03, 2010 (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).

DEPENDENCE OF EFFICACY AND TOXICITY OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA OF INTERMEDIATE PROGNOSIS GROUPS ON *GSTP1* AND *MTHFR* GENE POLYMORPHISM

I.A. Kriachok, A.A. Amdiev, I.B. Titorenko, T.V. Kadnikova, O.M. Alexik, K.O. Ulyanchenko, O.I. Novosad, K.S. Filonenko, E.V. Kushchevy, Y.V. Pastushenko, T.V. Skripets

Summary. Objective: to study the significance of molecular-genetic characteristics of Hodgkin's lymphoma (HL) and additional clinical and laboratory factors in predicting efficacy and toxicity of various chemotherapy (CT) regimens in patients of intermediate risk of HL for individualization of treatment. **Object and methods:** analysis

of performance (direct response, 2-year survival without recurrence and overall survival) and toxicity of the treatment of 164 patients with HL group of the interim forecast (stage IIA and IIB to the presence of one or more factors of unfavorable disease) using different CT regimen: 6 BEACOPP-esc (55 patients), 2 BEACOPP-esc + 4 ABVD (56 patients), 6 ABVD (53 person, control group). Clinical laboratory, instrumental and diagnostic morphological and immunohistochemical, molecular-genetical, statistical methods were used. **Results:** indicators of direct response, 2-year disease-free and overall survival when using the BEACOPP-esc 6, 2 BEACOPP-esc + 4 ABVD significantly ($p < 0.05$) higher those in the comparison group; these programs had comparable effectiveness. The level of toxicity of these CT programs significantly higher than this when using the 6 ABVD; however, toxicity of program 2 BEACOPP-esc + 4 ABVD compared with 6 BEACOPP-esc program was less. The dependence of treatment outcome on additional laboratory factors response (hemoglobin, leukocytes, leukocytosis; $p < 0.05$), GSTP1 gene polymorphism (effectiveness of CT significantly ($p < 0.05$) higher in patients with geno-

type Val/Val, than in patients with genotype Ile/Val and Ile/Ile), gene polymorphisms of MTHFR (in patients with genotype C/C toxicity of CT is less and efficiency is higher than in patients with genotype C/T and, especially, T/T ($p < 0,05$)). **Conclusions:** the treatment of patients with intermediate risk group HL schemes 6 BEACOPP-esc and 2 BEACOPP-esc + 4 ABVD is an effective approach in treating this group of patients. Proved the role of polymorphisms of genes MTHFR and GSTP1 in predicting the efficacy and toxicity of CT.

Ключові слова: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, efficacy, toxicity, prognostic factors, glutathione-S-transferase, methylenetetrahydrofolate reductase.

Адреса для листування:

Ульянченко К.О.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Національний інститут раку

E-mail: kate.ulianchenko@gmail.com

Одержано: 06.06.2016