

С.О. Сівкович

Інститут онкології  
АМН України, Київ, Україна**Ключові слова:**лімфогранулематоз,  
неходжкінські лімфоми,  
поліхіміотерапія,  
рефрактерність.**ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ  
ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ  
У СХЕМАХ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА  
ТА НЕХОДЖКІНСЬКІ ЗЛОЯКІСНІ  
ЛІМФОМИ**

**Резюме.** Метою дослідження є формування нових схем поліхіміотерапії за рахунок хіміотерапевтичних засобів, що раніше не застосовували при лікуванні лімфопроліферативних захворювань. У відділенні системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України проліковано 374 хворих на рефрактерні злоякісні лімфоми. Доведено, що застосування схем *cis-VEACOPP* та *GEM-VEACOPP* підвищує безрецидивну 3-річну виживаність до  $77,0 \pm 7,8\%$ , а загальну виживаність у тому ж інтервалі для усіх хворих — до  $84,1 \pm 5,1\%$ .

**ВСТУП**

Злоякісні лімфоми вважають захворюванням, що в абсолютної більшості хворих добре виліковуються хіміотерапевтичними методами, але завжди існувала група пацієнтів з низькими показниками загальної або безрецидивної виживаності. Причина тому — розмаїтність клінічного перебігу захворювання. Виникла проблема поділу хворих на групи відповідно до прогностичного перебігу захворювання й ефективності лікування.

Метою дослідження є формування нових схем поліхіміотерапії за рахунок хіміотерапевтичних засобів, що раніше не застосовували при лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Пропонується принципово нова схема лікування хворих на рефрактерні форми лімфогранулематозу (ЛГМ) та неходжкінських лімфом (НХЛ), що полягає у застосуванні препаратів, раніше не використовуваних у лікувальній практиці для описуваної нозологічної форми патології.

Проблема резистентності в онкології має тривалу історію. Ще в 1965 р. запропонована система стадіювання хворих на лімфому Ходжкіна (Ray), основним принципом якої є поширеність патологічного процесу. У 1971 р. Ann — Arboг запропонували класифікацію, яку й на сьогодні застосовують клініцисти з деякими доповненнями. Carbone запропонував поширити цю класифікацію й на НХЛ:

Стадія I — ураження однієї лімфатичної зони або структури (1E)\* або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини в межах одного сегмента [1].

Стадія II — ураження двох або більше лімфатичних зон по одну сторону діафрагми (наприклад середостіння — одна зона, кореня легенів — окремі від середостіння самостійні зони) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини та їх регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) з ураженням інших лімфа-

тичних зон по той же бік діафрагми або без нього. Для II стадії необхідно вказати кількість уражених лімфатичних зон, наприклад 2 [4].

Стадія III — ураження ЛВ або структур з обох сторін діафрагми, що може сполучатися з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органу або тканини (3E) або з ураженням селезінки, або з ураженням того й іншого (3E + S). Рекомендується виділяти верхні абдомінальні ЛВ (ворота печінки, селезінка) — стадія 31 і нижні абдомінальні (парааортальні, мезентеріальні) стадія 32.

Стадія IV — дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів з ураженням ЛВ або без нього. Або ізольоване ураження екстралімфатичного органу з ураженням окремих ЛВ. Метастази в печінці або кістковому мозку — завжди IV стадія.

«S» позначають ураження селезінки; «E» — екстранодальне ураження у межах одного сегмента; «X» — масивне ураження ЛВ (МТІ > 0,33 і/або будь-які пухлинні маси діаметром більше 10 см).

Окремо виділяють симптоми інтоксикації: «В» — наявність одного й більше таких клінічних симптомів, як нічний профузний піт, температура тіла 38 °С не менше 3 днів підряд без ознак запального процесу, зменшення маси тіла на 10% за останні 6 міс хвороби; «А» — відсутність зазначених вище симптомів. Шкірний зуд виключено з симптомів інтоксикації.

З 90-х років відомо, що маса пухлини має не менше значення, ніж поширеність. Німецькою групою з вивчення лімфоми Ходжкіна (GHSG) запропоновано використання групи прогностичних факторів (факторів ризику): А-екстранодальне ураження у межах, позначених символом Е; Б-масивне ураження середостіння; В-масивне ураження селезінки (5 і більше вогнищ або дифузійне ураження); Г-ураження 3 або більше зон ЛВ; Д-прискорення ШЗЕ вище 30 мм/г у стадії В і вище 50 мм/г — у стадії А.

Відповідно до наявності або відсутності цих факторів хворих розподіляють на 3 прогностичні групи: зі сприятливим, несприятливим і проміжним прогнозом. Пацієнти з захворюванням I—IIA стадії без факторів ризику віднесені до групи зі сприятливим прогнозом. Хворі у I—IIA стадії з будь-якими факторами ризику, у IIВ стадії з факторами ризику 4 і 5 та у IIIA стадії без факторів ризику об'єднані у групу із проміжним прогнозом. Хворі у стадії IIВ з факторами ризику 1—3, пацієнти у IIIA стадії з будь-якими факторами ризику й хворі у IIIB і IV стадії віднесені у групу з несприятливим прогнозом.

Також використовують системи клінічних прогностичних факторів EORT і NCIC/ECOG, у яких серед факторів ризику виділяють гістологічний варіант захворювання й вік хворих, але дані клінічних досліджень підтверджують більше практичне значення системи GHSP порівняно з останніми двома.

Вибір програми лікування залежить від прогностичної групи, до якої належить пацієнт. Хворим на ЛГМ зі сприятливим прогнозом проводять 4 курси ABVD у комбінації із променевою терапією на зони вихідного ураження (СОД 30—35 Гр), з групи із проміжним прогнозом — 6 курсів ABVD з променевою терапією на зони первинного ураження (СОД 30—35 Гр), з несприятливим прогнозом проводять 8 курсів за схемою BEACOPP і опромінення залишкових пухлинних мас і початково збільшених масивів (СОД 30—35 Гр). За даними провідних клінік при такому лікуванні частота повних ремісій, як і 5-річна загальна виживаність, у будь-якій прогностичній групі перевищує 90%. Слід зазначити, що позитивні результати при використанні цих програм залежать від якості діагностики, суворого дотримання доз і режиму програми.

В останні роки активно використовують у практиці метод позитронно-емісійної томографії з використанням короткоживучого ізотопу 2-флуорин-18-флуоро-2-діоксид-глюкози. Найбільш актуально застосовувати цей метод для підтвердження повноти ремісії, особливо при наявності залишкових пухлинних мас. Існують дані, що у хворих з позитивними результатами ПЕТ безрецидивна виживаність становить 4—45%, а з негативними результатами — близько 85—95%. Якщо ці результати підтвердяться подальшими дослідженнями, можна істотно зменшити обсяг лікування у великій групі хворих зі сприятливим прогнозом, а також інтенсифікувати лікування для пацієнтів зукрай несприятливим прогнозом.

Значимість досягнень терапії лімфоми Ходжкіна поза сумнівами, але залишається 10—20% хворих у кожній прогностичній групі, для яких лікування не є досить ефективним. Також актуальне питання про високу токсичність агресивних схем лікування. Тому триває пошук нових прогностичних факторів, які б допомогли виявити пацієнтів з найбільш несприятливим прогнозом, для яких виправданий ризик інтенсивного лікування. З'являються дані про молекулярно-генетичні, імунологічні фактори ризику. Тривають перспективні дослідження у цій галузі.

НХЛ — це гетерогенна група злоякісних лімфопроліферативних пухлин, що розрізняються за біологічними властивостями, морфологічною будовою, клінічними проявами, відповіддю на терапію та прогнозом.

5-річна виживаність при НХЛ широко варіює залежно від морфологічного варіанта пухлини: при В-клітинних лімфомах маргінальної зони, MALT, фолікулярних вона перевищує 70%, що трактується як дуже позитивний прогноз, тоді як при Т-лімфобластних, периферичних Т-клітинних НХЛ цей показник нижче 30%.

Захворювання діагностують на підставі морфологічного дослідження пухлинного утворення. Цитологічне дослідження високоінформативне. Варто широко виконувати його в амбулаторних умовах. Остаточним треба вважати гістологічне дослідження біоптату пухлинної тканини з імунофенотипуванням. Цитологічну верифікацію виконують тільки у тих випадках, коли взяття матеріалу для гістологічного дослідження зумовлює високий ризик для життя. Найчастіше проводять біопсію периферичних ЛВ. Необхідно надавати перевагу біопсії довгостроково існуючого ЛВ, розташованого у легкодоступних анатомічних ділянках (краще шийно-надключичній ділянці). Менш бажана біопсія пахових і апікальних аксиллярних ЛВ.

Метою імунофенотипування є визначення В- і Т-клітинного походження пухлини й рівня порушення диференціювання.

Імунофенотипові особливості різних морфологічних варіантів НХЛ, що залежать від рівня порушення диференціювання лімфоїдної клітини, мають провідне значення, тому що є високоінформативним компонентом комплексної діагностики НХЛ.

Найбільш часто (більш ніж у 90% випадків) НХЛ має В-клітинне походження, експресуючи пан-В-клітинні антигени: CD19, CD20, CD22, звичайно у сполученні з HLA/DR і молекулами поверхневих імуноглобулінів. Наявність інших В-клітинних антигенів (CD5, CD10, CD38, CD23 та ін.) дозволяє з найбільшою вірогідністю встановити В-клітинний варіант НХЛ, що лежить в основі вибору адекватної лікувальної тактики.

Для Т-клітинних пухлин характерна наявність CD4, CD7, CD8. Оскільки можливе розташування пухлин у будь-яких органах і тканинах, план обстеження повинен включати: повний фізикальний огляд з дослідженням усіх груп периферичних ЛВ, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (для визначення стану медіастинальних ЛВ і легеневої тканини), ультразвукове дослідження печінки, селезінки, внутрішньочеревних і заочеревинних ЛВ, фібрларингоскопію для з'ясування стану лімфатичного апарату кільця Пирогова — Вальдейєра, рентгенологічне дослідження шлунка або переважно гастроскопію з біопсією суспіціозних ділянок слизової оболонки, стерильну пункцію й трепанобіопсію здухвинної кістки для виключення лейкоемічної трансформації й гематогенної осередкової поразки кісткового мозку. Крім того, потрібно досліджувати органи, з боку яких хворий відчуває дискомфорт.

При особливих клінічних варіантах НХЛ застосовують специфічні додаткові методи обстеження: при

ураженні оболонок головного й спинного мозку (після огляду невропатологом) — люмбальну пункцію з визначенням клітинності цереброспинальної рідини, її біохімічного й цитологічного дослідження, при пухлинному ураженні ЦНС — комп'ютерну томографію головного мозку й (або) рівень ураження спинного мозку, встановленого при неврологічному огляді, при первинному ураженні одного з відділів шлунково-кишкового тракту — додаткове дослідження всіх відділів шлунково-кишкового тракту.

Наводимо останні версії класифікації лімфоїдних пухлин.

**ВООЗ-класифікація лімфоїдних пухлин. В-клітинні пухлини:** пухлини з попередників В-клітин; В-лімфобластна лімфома з В-клітин-попередників; зрілі (периферичні) В-клітинні пухлини; В-клітинна лімфоцитарна лімфома з малих лімфоцитів; В-клітинна пролімфоцитарна лімфома; лімфоплазмочитарна лімфома; В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки (+/– ворсинчасті лімфоцити); плазмоклітинна міелома/плазмоцитома; екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу; В-клітинна лімфома маргінальної зони (+/– моноцитодні В-клітини); фолікулярна лімфома; мантійноклітинна лімфома; дифузійна В-клітинна великоклітинна лімфома; медіастинальна В-великоклітинна лімфома; первинна лімфома серозних оболонок (primary effusion lymphoma); лімфома Беркітта.

**Пухлини з Т-клітин і ПК-клітин:** пухлина з Т-клітин-попередників; Т-лімфобластна лімфома із клітин-попередників; зрілі (периферичні) Т-клітинні пухлини; Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз; Т-клітинний лейкоз із лімфоцитів із гранулами; агресивний лейкоз із ПК-клітин; Т-клітинна лімфома/лейкоз (HTLV1+) дорослих; екстранодальна ПК/Т-клітинна лімфома (носових пазух); Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу; гамма-дельта-Т-клітинна лімфома з ураженням печінки й селезінки; підшкірна паникулітоподібна Т-клітинна лімфома; грипоподібний мікоз/синдром Сезарі; анапластична великоклітинна лімфома з Т/нуль-клітин, первинно шкірного типу; периферична Т-клітинна лімфома без додаткових характеристик, невизначеного типу (not otherwise characterized); ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома; анапластична великоклітинна лімфома, Т/нуль-клітинна, первинно-генералізований тип.

**Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз):** варіант лімфоми Ходжкіна з перевагою лімфоцитів, модулярний; класичні варіанти лімфоми Ходжкіна; варіант лімфоми Ходжкіна з нодулярним характером склерозу (типи I і II); класичний варіант лімфоми Ходжкіна, багатий лімфоцитами; змішаноклітинний варіант лімфоми Ходжкіна; варіант лімфоми Ходжкіна з лімфоцитарним виснаженням; варіанти посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ): ранні ураження, реактивна плазмочитарна гіперплазія, варіант, подібний до інфекційного мононуклеозу ПТЛЗ, поліморфні, поліклональні (рідкі), моноклональні; ПТЛЗ

мономорфні (класифікуються відповідно до класифікації лімфом)

**В-клітинні лімфоми:** дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (імунобластна, центробластна, анапластична); лімфома Беркітта/Беркіттоподібна лімфома; плазмоклітинна міелома

**Т-клітинні лімфоми:** периферична Т-клітинна лімфома без категорій (неспецифічна); інші типи (гепатоспленомегалічна, гамма-дельта, Т/ЕК); інші типи (рідкі); захворювання, подібні до хвороби Ходжкіна (асоціюються з терапією метатрексатом); плазмоцитомоподібні зміни.

Лікування хворих при злоякісних НХЛ проводиться за різними схемами поліхіміотерапії, променевої терапії використовують після встановленої кількості курсів поліхіміотерапії залежно від остаточного діагнозу. Метод проведення променевої терапії — разовою середньою дозою 2,0 Гр до сумарної середньої дози 30,0–35,0 Гр на ділянку біопсії або післяопераційного рубця. У хворих III–IV стадії патологічного процесу бажано додаткове опромінення не резорбованих ЛВ, пухлин органів або тканин.

Першою лінією терапії В-клітинних CD20-позитивних лімфом є застосування схеми поліхіміотерапії СНОР. Можливе використання ритуксимабу у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21-й день у кількості 6 введень.

**Лікування хворих несприятливої прогностичної групи.** Тривалий час основним методом лікування цієї групи хворих була поліхіміотерапія. Безпосередня ефективність терапії досягала 60–80% повної ремісії, але 5-річна загальна виживаність рідко перевищувала 60%, а виживаність, вільна від невдач лікування, досягала лише 40%.

На підставі теоретичних розробок на початку 90-х років група дослідників зі Стенфорда й Німеччини (GHSG) незалежно одна від одної запропонували нову концепцію й програми лікування для хворих на рефрактерну форму ЛІГМ. Стенфордська група запропонувала програму Stanford V, а GHSG — BEACOPP-базову і BEACOPP-ескальовану. Обидві програми включали променевої терапії у дозі 30–36 Гр на зони початково збільшених масивів і/або залишкових пухлинних мас. Появі цих програм сприяло впровадження в лікувальну практику гранулоцитарних колонієстимулювальних факторів (Г-КСФ), що дозволяло проводити всю програму терапії без істотного подовження інтервалів і зниження доз. У цей час найбільше поширення у світі одержала програма BEACOPP.

Проаналізувавши попередні програми лікування в групі з 706 хворих на лімфому Ходжкіна III–IV стадії, дослідники з GHSG запропонували використовувати всі три принципи інтенсифікації терапії в одній програмі. Ескалювати у першу чергу можна міелотоксичні препарати, тому що застосування Г-КСФ лікувало проблему подовження інтервалів у більшості пацієнтів. У цикл додавали етопозид як препарат, що добре зарекомендував себе при лікуванні рецидивів лімфоми Ходжкіна й основною токсичною дією якого при ескаляції дози є міелосупресія. Базовою є схема COPP,



у якій залишили прокарбазин, тому дакарбазин вилучено як дублюючий препарат. Таким чином у перші три дні циклу вводять найбільш мієлотоксичні препарати (доксорубіцин, циклофосфамід і етопозид), а вінкристин і блеоміцин вводять в 8-й день, коли закінчується прийом прокарбазину, і в 9–10-й день можна починати планове введення Г-КСФ. Поетапне підвищення доз докспрубіцину, циклофосфаміду й етопозиду, починаючи від базового рівня, дозволило встановити дози ескальованого циклу BEACOPP. Цикл відновлюють в 22-й день, чим досягають інтенсифікації доз хіміопрепаратів.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України проліковано 374 хворих на рефрактерні злоякісні лімфоми: 164 — на ЛГМ, 67 — на дрібноклітинні НХЛ, 65 — великоклітинні НХЛ, 78 — на змішаноклітинні НХЛ. Пацієнтам проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження біопсованих ЛВ із застосуванням моноклональних антитіл (МкАТ) до:  $\kappa$ - і  $\lambda$ -легких ланцюгів Ig, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD38, CD79a, цикліну D1. У прогностичну панель увійшли МкАТ, за допомогою яких визначали експресію Pgr, p53, Bcl-2, CD54, CD95, Ki-67. Розподіл за стадіями відображено у таблиці

Таблиця

Розподіл хворих за стадіями захворювання

Стадія	ЛГМ	Дрібноклітинні	Великоклітинні	Змішаноклітинні	Усього
IA	0	1	0	0	1
IIA	26	8	4	6	44
IIВ	39	3	4	5	51
IIIA	20	9	5	5	39
IIIV	35	2	9	8	54
IVA	11	28	19	34	92
IVB	33	16	24	20	93
Усього	164	67	65	78	374

Як видно із таблиці, рефрактерні форми захворювання на злоякісні лімфоми частіше виникають у хворих при наявності ознак загальної інтоксикації. При аналізі пацієнтів з ЛГМ IIВ–IIIV стадії, кількість хворих більше, ніж при захворюванні IV стадії. Для дрібно- та великоклітинних НХЛ наявність рефрактерності більше пов'язана з IV стадією захворювання. Дані таблиці демонструють, що понад 50% хворих на рефрактерні форми лімфом мали IV стадію.

У зв'язку з високим відсотком хворих на рефрактерні форми у відділенні системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМНУ пацієнтам з ЛГМ застосована схема поліхіміотерапії Cis-BEACOPP, при наявності ураження легені, печінки — схема GEM-BEACOPP. Хворим на дрібноклітинні НХЛ призначали лікування за схемами Cis-CHOP, з великоклітинними НХЛ — схеми паклітаксел + CHOP. У хворих на змішаноклітинні НХЛ рефрактерної форми застосовували схему вінорелбін + паклітаксел. Кількість курсів 3–6.

Найбільш традиційною схемою лікування у відділенні є на сьогодні схема BEACOPP I: етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно (в/в) 1–3-й день; доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 650 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–8-го дня; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; вінбластин 10 мг/в/в.

У хворих при наявності факторів несприятливого прогнозу застосовують схему BEACOPP II: етопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3-й день; доксорубіцин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня на фоні G-CSF; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день.

У хворих на рефрактерні форми ЛГМ застосовувались схеми BEACOPP I та BEACOPP II із залученням при лікуванні препаратів платини (цисплатин 60–80 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 120 мг/м<sup>2</sup>, оксаліплатин 80 мг/м<sup>2</sup>)

**Схеми запропонованої поліхіміотерапії. Схема cis-BEACOPP I:** оксаліплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3-й день; доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 650 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня.

**Схема cis-BEACOPP II:** оксаліплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; етопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3-й день; доксорубіцин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня на фоні G-CSF.

**Схема GEM-BEACOPP I:** гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3-й день; доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 650 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня.

**Схема GEM-BEACOPP II:** гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; блеоміцин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; етопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3-й день; доксорубіцин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в 8-й день; дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня на фоні G-CSF.

**Традиційні схеми для лікування дрібноклітинних неходжкінських лімфом. Схема CHOP:** циклофосфамід по 800 мг/м<sup>2</sup> в/м або в/в; доксорубіцин по 25 мг/м<sup>2</sup> або ідарубіцин по 10 мг/м<sup>2</sup>; вінкристин по 2 мг/м<sup>2</sup> в/в; преднізолон по 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня.

**Схеми запропонованої поліхіміотерапії. Схема cis-CHOP:** оксаліплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід по 800 мг/м<sup>2</sup> в/м або в/в 1-й день; доксорубіцин по 25 мг/м<sup>2</sup> або ідарубіцин по 10 мг/м<sup>2</sup> 1-й день; вінкристин по 2 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон по 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня.

**Схема GEM-CHOP:** гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; циклофосфамід по 800 мг/м<sup>2</sup> в/м або в/в 1-й день; доксорубіцин по 25 мг/м<sup>2</sup> або ідарубіцин по 10 мг/м<sup>2</sup> 1-й день; вінкристин по 2 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день; преднізолон по 40 мг/м<sup>2</sup> *per os* протягом 1–14-го дня.

Схема вінорелбін + паклітаксел: вінорелбін 25 мг/м<sup>2</sup> 1-й день; паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> 1-й день.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку лікування 164 хворих на рефрактерні форми ЛГМ завдяки застосуванню схеми cis-VEACOPP та GEM-VEACOPP здійснювали на основі безрецидивної та загальної виживаності за методом Каплана — Майера. Безрецидивна 3-річна виживаність становила  $77,0 \pm 7,8\%$ , загальна виживаність у тому ж інтервалі —  $84,1 \pm 5,1\%$ . Слід зазначити, що найбільш складну щодо лікування групу становлять пацієнти із захворюванням IV стадії, коли загальна виживаність становила  $59,3 \pm 19,3\%$ .

У 67 хворих на неходжкінські В-дрібноклітинні лімфоми безрецидивна виживаність становить  $26,1 \pm 19,7\%$ , що підкреслює недостатній рівень їх лікування взагалі (досить велика похибка), 3-річна загальна виживаність у цих хворих дорівнює  $78,2 \pm 5,7\%$ . Таким хворим застосовували схеми cis-CHOP, GEM-CHOP. Причому схема GEM-CHOP застосовувалась у хворих II E, IV стадій при ураженні легень.

У хворих на неходжкінські В-великоклітинні лімфоми безрецидивна виживаність становить  $33,4 \pm 19,5\%$ , але завдяки великій похибці можна відзначити тільки тенденцію хворих до частого рецидивування, 3-річна загальна виживаність становила  $71,4 \pm 9,1\%$ . Такий задовільний показник загальної виживаності у такої складної категорії хворих свідчить, що не враховуючи постійне лікування, кількість пацієнтів, які вийшли із стану рефрактерності досить великий.

Стосовно змішаноклітинних варіантів рефрактерної НХЛ безрецидивна виживаність становить  $27,4 \pm 14,6\%$ , загальна 3-річна виживаність  $67,3 \pm 8,7\%$ . Такий високий показник терапії досягнуто завдяки застосуванню схеми вінорелбін + паклітаксел.

Порівнюючи 3-річну виживаність при лікуванні хворих традиційними методами та запропонованими, слід відзначити реалізацію терапевтичного ефекту: так, 3-річна виживаність хворих на дрібноклітинні В-клітинні рефрактерні лімфоми дорівнює  $29,97 \pm 8,65\%$ , на великоклітинні В-клітинні рефрактерні лімфоми  $29,0 \pm 6,22\%$  та на змішаноклітинні —  $16,24 \pm 8,46\%$ .

## ВИСНОВКИ

При рефрактерній формі ЛГМ з ураженням легень доцільно застосовувати схему cis-VEACOPP.

У хворих на рефрактерну форму ЛГМ з ураженням печінки доцільно застосовувати схему GEM-VEACOPP.

У пацієнтів з рефрактерною формою неходжкінської злоякісної В-дрібноклітинної лімфоми доцільно застосовувати схему cis-CHOP.

У пацієнтів з рефрактерною формою неходжкінської злоякісної В-великоклітинної лімфоми доцільно застосовувати схему GEM-CHOP.

У хворих на рефрактерну форму неходжкінської злоякісної В-змішаноклітинної лімфоми доцільно застосовувати схему вінорелбін та паклітаксел.

Запропонований метод лікування пацієнтів з рефрактерними формами злоякісних лімфом дозволяє вдвічі підвищити загальну 3-річну виживаність.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Клиническая онкогематология / Под ред МА Волковой / М: Медицина, 2001: 314–76.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред НИ Переводчиковой / М: Практическая медицина, 2005: 446–96.
3. Сивкович СА. Показатели системы крови при злокачественных лимфомах. К: 2006. 278 с.
4. Справочник по онкологии / Под ред СА Шалимова, ЮА Гриневич, ОВ Мясоедова / К: Здоровье, 2000. 457 с.
5. Демина ЕА. Лимфома Ходжкина: прогностические признаки сегодня // Современная онкология. 2004; 8 (4): 136–7.
6. Тумян ГС. Иммуноморфологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина. Современная онкология 2006; 8 (1): 56–78.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2001. 345 p.

## USE OF NEW CYTOSTATICS IN SCHEDULES OF THERAPY OF PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AND NON-HODGKIN'S MALIGNANT LYMPHOMAS

S.O. Syvkovich

**Summary.** *The objective of a study is a formation of new schedules of polychemotherapy using preparations never used before for the treatment of lymphoproliferative diseases. 374 patients with refractory malignant lymphomas received treatment in the Department of Systemic Tumor Diseases of Institute of Oncology AMS of Ukraine. It is proved that use of schedules cis-VEACOPP GEM-VEACOPP increases 3-year survival up to  $77.0 \pm 7.8\%$  and total survival of the patients up to  $84.1 \pm 5.1\%$ .*

**Key Words:** lymphogranulomatosis, non-Hodgkin's lymphoma, polychemotherapy, resistance.