

<sup>1</sup>Кримська республіканська установа «Онкологічний клінічний диспансер імені В.М. Єфетова», Сімферополь

<sup>2</sup>Національний інститут раку, Київ

# РЕЗУЛЬТАТИ БАГАТОЦЕНТРОВОГО РАНДОМІЗОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТОКСИЧНОСТІ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА ГРУПИ ПРОМІЖНОГО РИЗИКУ



А.А. Амдієв<sup>1</sup>, І.А. Крячок<sup>2</sup>,  
І.Б. Титоренко<sup>2</sup>, Т.В. Каднікова<sup>2</sup>,  
О.М. Алексик<sup>2</sup>, К.О. Ульяновко<sup>2</sup>,  
О.І. Новосад<sup>2</sup>, К.С. Філоненко<sup>2</sup>,  
Є.В. Кушевий<sup>2</sup>, Я.В. Пастушенко<sup>2</sup>,  
Т.В. Скрипець<sup>2</sup>

Адреса:

Титоренко Ірина Борисівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: ira-tit@yandex.ru

**Ключові слова:** лімфома  
Ходжкіна, хіміотерапія, ефективність терапії, токсичність терапії.

У статті представлено аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування 111 пацієнтів із лімфомою Ходжкіна групи проміжного прогнозу (стадії ІІА і ІІВ з наявністю одного і більше факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання), яке було проведено на базі Національного інституту раку (Київ) та Кримської республіканської установи «Онкологічний клінічний диспансер ім. В.М. Єфетова» (Сімферополь) з 2009 до 2014 р. (досліджувана когорта). Лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи проміжного ризику з використанням 2 циклів ВЕАСОРР-esc + 4 циклів АВВД за ефективністю зіставне з режимом ВЕАСОРР-esc, однак має значно кращий профіль токсичності.

## ВСТУП

Друга половина ХХ ст. відзначилася цілим рядом досліджень у галузі медицини. Значних успіхів досягнуто в лікуванні пацієнтів із лімфомою Ходжкіна (ЛХ), завдяки яким хвороба стала висококурабельною. ЛХ становить близько 1% всіх злоякісних новоутворень та майже 30% лімфом у світі.

У країнах Європи та США захворюваність становить 2,8 та 2,2 випадку на 100 тис. населення відповідно [1]. Захворюваність на ЛХ в Росії сягає 2,3 випадку на 100 тис. населення в рік, в Україні — 2,5 випадку на 100 тис. населення [2, 4].

Загальна 5-річна виживаність хворих на ЛХ в країнах Європи становить 96,0%, а летальність до року — до 9,0% [3], проте в Україні 5-річна виживаність не перевищує 71,0%, а летальність до року більш ніж в 1,5 рази вища за світові показники (16,3%).

В Україні зберігається стійка тенденція до зростання захворюваності на злоякісні лімфоми, показник приросту в регіонах України за період 1999–2007 рр. становить 4,2–8,1%.

При цьому значна частка хворих на ЛХ — особи молодого віку. Так, серед захворілих на ЛХ 15% становлять пацієнти вікової групи 18–29 років [4].

На сьогодні планування оптимальної схеми хіміотерапії (ХТ) хворих із вперше

виявленою ЛХ необхідно проводити з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу захворювання [5]. Доведено прогностичне значення таких клініко-лабораторних факторів: велика пухлинна маса, прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), більше 3 зон ураження, наявність В-симптомів, екстранодальне ураження, низькі рівні альбуміну та лімфоцитів, високий рівень лейкоцитів [6, 7]. Визначення прогнозу перебігу захворювання з урахуванням факторів ризику дозволяє більш диференційовано підходити до лікування хворих на ЛХ [7]. Пошук нових прогностичних факторів ризику несприятливого перебігу цього захворювання триває.

Для пацієнтів із ранніми стадіями захворювання групи сприятливого прогнозу стандартом лікування є проведення 4 курсів АВВД з наступним опроміненням у стандартній дозі 30 Гр, що забезпечує більш ніж 90% 5-річної виживаності пацієнтів [8, 9]. У дослідженні німецької групи GHSG (Engert A. et al., HD10 Trial, 2010) показано, що у даній категорії хворих є ефективним навіть менш інтенсивний підхід до лікування, а саме, зменшення обсягу поліхіміотерапії (ПХТ) до 2 курсів АВВД і променевої терапії — до 20 Гр.

Хворі з пізніми стадіями ЛХ (група надвисокого ризику) потребують проведення

більш інтенсивного лікування [10, 11]. Перспективним терапевтичним напрямом є інтенсифікація лікування за рахунок ескалації доз препаратів (BEACOPP-ескальований — BEACOPP-esc) або інтервалу їх введення (BEACOPP-14) [12–14].

Підходи до терапії пацієнтів із ЛХ групи проміжного ризику залишаються неоднозначними. До цієї групи належать пацієнти з I–II стадією захворювання з наявністю несприятливих прогностичних факторів. На відміну від хворих сприятливої групи з локальними стадіями, ефективність схеми ABVD у пацієнтів проміжного ризику є нижчою. У близько 5% пацієнтів хвороба прогресує на фоні терапії та у 15% пацієнтів розвивається ранній рецидив, причому у більшості з них є резистентним до терапії другої лінії (терапії порятунку). Ці факти стали основою для застосування більш інтенсивних режимів, таких як BEACOPP-esc, які використовуються в поточних дослідженнях в комбінації з променевою терапією на уражені ділянки. За даними окремих авторів, інтенсифікація терапії у таких хворих дозволяє отримати високу частоту ремісії захворювання, проте може одночасно підвищувати ризик смертності від ускладнень [15].

Таким чином, вплив на результат лікування факторів ризику, вибір оптимальної схеми ХТ, необхідної кількості курсів ХТ, обсягу променевої терапії і дози опромінення у хворих на ЛХ групи проміжного прогнозу є предметом постійних дискусій та підґрунтям для подальших досліджень [16–18]. Наразі активно дискутується питання про значущість токсичних ефектів лікування. Мета терапії при ЛХ на сьогодні — отримання максимального ефекту лікування при мінімумі токсичних проявів і побічних реакцій та збереженні високої якості життя пацієнтів.

**ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В основу даного дослідження покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів комбінованого лікування 111 хворих на ЛХ групи проміжного прогнозу (стадії ПА і ПВ з наявністю одного і більше факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання) на базі Національного інституту раку (Київ) та Кримської республіканської установи «Онкологічний клінічний диспансер ім. В.М. Єфетова» (Сімферополь) з 2009 до 2014 р. (досліджувана група).

Діагноз верифікований на підставі даних морфологічного, імуногістохімічного досліджень біопсійного матеріалу лімфатичних вузлів або іншого вогнища ураження згідно з Міжнародною клініко-морфологічною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров’я (2008 р.). Після встановлення діагнозу проводили стадіювання захворювання за системою Ann-Arbor з використанням даних комп’ютерної томографії ший,

органів грудної, черевної порожнин, малого таза. Визначали фактори прогнозу перебігу захворювання. Вивчали показники кісткового мозку, за даними мієлограми та/або трепанобіоптату.

Розподіл хворих досліджуваної групи за протоколом лікування проводили шляхом рандомізації. Пацієнти були розділені на 2 досліджувані групи:

- 1-ша досліджувана група — 55 хворих, які отримали лікування в режимі: 6 курсів ПХТ за схемою BEACOPP-esc з наступною променевою терапією на залучені ділянки в дозі 30–36 Гр;
- 2-га досліджувана група — 56 хворих, які отримали лікування в режимі: 2 курсів ПХТ за схемою BEACOPP-esc + 4 курси ПХТ за схемою ABVD з наступною променевою терапією на залучені ділянки в дозі 30–36 Гр.

До групи контролю увійшли 53 хворих із вперше встановленим діагнозом ЛХ проміжної групи ризику, які одержали лікування в період з 2000 до 2008 р. (специфічна терапія за схемою ABVD з наступною променевою терапією на залучені ділянки в дозі 30–36 Гр).

Оцінку безпосередньої ефективності терапії в досліджуваній групі проводили згідно з критеріями Chesson (1999, 2007). Після закінчення терапії пацієнти перебували під спостереженням, кожні 6 міс проводилася оцінка відповіді на лікування з визначенням наявності ремісії або реци-

диву захворювання. У разі прогресування захворювання виділяли ранній (виникнення прогресування до 12 міс) або пізній (прогресування захворювання через 12 міс і більше після завершення лікування) рецидив. Прогресування захворювання на фоні проведеної терапії або в період до 6 міс після її закінчення вважали первинно-резистентною формою хвороби.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

У 1-й групі спостереження (n=55) було 19 чоловіків (34,50%) та 36 жінок (65,50%). У 2-й групі (n=56) чоловіків — 20 (35,71%), жінок — 36 (64,28%). У контрольній групі (n=53) у розподілі за статевою ознакою відзначалася схожа картина: чоловіків — 20 (37,7%), жінок — 33 (62,3%) (табл. 1). Вік хворих коливався від 18 до 64 років. Середній вік всіх пацієнтів становив близько 30 років, причому більше половини з них були особами молодого віку від 21 до 30 років.

Середній вік хворих 1-ї групи становив 29,8±0,76 року, 2-ї групи — 30,5±0,82 року, контрольної групи — 30,4±0,83 року. Групи пацієнтів за віком і статтю були відносно рівнозначними.

У всіх пацієнтів виявлено стандартні фактори несприятливого прогнозу перебігу захворювання (за критеріями GHSG) (табл. 2).

При аналізі клінічних особливостей ЛХ хворих 1-ї досліджуваної групи велику

**Таблиця 1.** Поділ пацієнтів за віком і статевою ознакою

Показник	1-ша досліджувана група, n (%) (N=55)	2-га досліджувана група, n (%) (N=56)	Контрольна група, n (%) (N=53)	p <sup>1</sup> p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Чоловіки	19 (34,50)	20 (35,71)	20 (37,7), p <sup>1-3</sup>	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Жінки	36 (65,50)	36 (64,28)	33 (62,3)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Середній вік, років	29,8±0,76	31,2±0,81	30,4±0,83	

p<sup>1</sup> — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;  
p<sup>2</sup> — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;  
p<sup>3</sup> — порівняння 1-ї і 2-ї досліджуваних груп.

**Таблиця 2.** Фактори несприятливого прогнозу перебігу захворювання (GHSG)

Фактори прогнозу	1-ша досліджувана група, n (%)	2-га досліджувана група, n (%)	Контрольна група, n (%)	p <sup>1</sup> p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Велика пухлинна маса	34 (61,8)	36 (64,28)	13 (22,6)	p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Прискорена ШОЕ	22 (40,0)	17 (30,36)	18 (33,9)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Більше 3 зон ураження	26 (47,3)	20 (35,71)	7 (13,2)	p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,05 p <sup>3</sup> >0,05
В-симптоми	50 (90,9)	37 (66,07)	41 (77,4)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> <0,05
Екстранодальне ураження	13 (23,6)	8 (14,28)	5 (9,4)	p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05

p<sup>1</sup> — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;  
p<sup>2</sup> — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;  
p<sup>3</sup> — порівняння 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

пухлинну масу виявлено у 34 (61,8%) пацієнтів, прискорену ШОЕ — у 20 (40,0%), більше 3 зон ураження — у 26 (47,3%), В-симптоми — у 50 (90,9%), екстранодальне ураження — у 13 (23,6%).

У 2-й досліджуваній групі велику пухлинну масу відзначено у 36 (64,28%) пацієнтів, прискорену ШОЕ — у 17 (30,36%), більше 3 зон ураження — у 20 (35,71%), В-симптоми — у 37 (66,07%), екстранодальне ураження — у 8 (14,28%).

У контрольній групі серед факторів несприятливого прогнозу зафіксовано: велику пухлинну масу у 13 (22,6%) хворих, прискорену ШОЕ — у 18 (33,9%), більше 3 зон ураження — у 7 (13,2%), В-симптоми — у 41 (77,44%), екстранодальне ураження — у 5 (9,4%).

Таким чином, у 1-ї та 2-ї досліджуваних групах серед факторів несприятливого прогнозу достовірно частіше зареєстровано велику пухлинну масу і ураження пухлиною більше 3 зон.

Слід зазначити, що великою пухлинною масою вважали масивне ураження середостіння з медіастинально-торакальним індексом (МТІ) >0,33 (n=45), а також наявність конгломератів лімфатичних вузлів за межами середостіння загальним розміром >10,0 см (n=37).

У 1-ї досліджуваній групі серед пацієнтів із наявністю великої пухлинної маси масивне ураження середостіння відзначали у 21 (61,76%) пацієнта, наявність конгломератів лімфатичних вузлів за межами середостіння — у 15 (44,12%), при цьому у 2 (5,88%) хворих спостерігалось одночасне масивне ураження середостіння і периферичних лімфовузлів.

У 2-ї досліджуваній групі масивне ураження середостіння виявлено у 21 (58,33%) пацієнта, наявність конгломератів лімфатичних вузлів за межами середостіння — у 16 (47,22%), одночасне масивне ураження середостіння і периферичних лімфовузлів при цьому відзначено у 2 (5,56%) хворих.

У контрольній групі масивне ураження середостіння виявлено у 6 (46,15%) пацієнтів, наявність конгломератів лімфатичних вузлів за межами середостіння — у 7 (53,85%).

### ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Безпосередня загальна ефективність лікування за програмою VEACOPP-esc (1-ша досліджувана група) становила 96,36% (табл. 3). Повної ремісії досягнуто у 88,68% пацієнтів, часткової ремісії — в 11,32% хворих; випадків стабілізації захворювання не відзначено. Зафіксовано 2 випадки невдачі лікування, серед яких: прогресування захворювання — у 1 (1,82%) пацієнта (через 6 міс після закінчення терапії), смерть від ускладнень — в 1 пацієнта (на фоні тривалої фебрильної нейтропенії, що не купірувалася введенням

колонієстимулюючих факторів — КСФ, у хворого розвинулася тяжка грибок

пневмонія, рефрактерна до антибактеріальної та протигрибкової терапії).

Таблиця 3. Безпосередня ефективність терапії

Відповідь на терапію	1-ша досліджувана група, n (%) (N=55)	2-га досліджувана група, n (%) (N=56)	Контрольна група, n (%) (N=53)	p <sup>1</sup> p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Загальна відповідь	53 (96,36)	53 (94,64)	44 (83,02)	p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Повна ремісія	47 (88,68)	46 (86,79)	34 (77,27)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Часткова ремісія	6 (11,32)	5 (9,43)	7 (15,91)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Стабілізація	0	2 (3,77)	3 (6,82)	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Прогресія	2 (3,64)	3 (5,36)	9 (16,98)	p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,05 p <sup>3</sup> >0,05

p<sup>1</sup> — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>2</sup> — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>3</sup> — порівняння 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Таблиця 4. Гематологічна токсичність терапії

Прояви гематологічної токсичності	1-ша досліджувана група, % (330 курсів)	2-га досліджувана група, % (336 курсів)	Контрольна група, % (318 курсів)	p <sup>1</sup> p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Анемія III–IV	23,94	3,57	1,26	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,001
Нейтропенія III–IV	58,18	24,10	3,77	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,001
Тромбоцитопенія III–IV	13,34	0	0	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,001
Фебрильна нейтропенія	3,64	1,78	0	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> >0,05

p<sup>1</sup> — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>2</sup> — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>3</sup> — порівняння 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Таблиця 5. Негематологічна токсичність терапії

Прояви негематологічної токсичності	1-ша досліджувана група, n (%) (330 курсів)	2-га досліджувана група, n (%) (336 курсів)	Контрольна група, n (%) (318 курсів)	p <sup>1</sup> p <sup>2</sup> p <sup>3</sup>
Загальна	224 (67,88)	173 (51,39)	37 (11,63)	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,001
Гастроінтестинальна	187 (56,67)	161 (47,92)	28 (8,81)	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,05
Інфекції	78 (23,64)	45 (13,39)	8 (2,52)	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,01
Алопеція	152 (46,06)	87 (25,89)	24 (7,55)	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> <0,001
Периферична сенсорна нейропатія	15 (4,54)	11 (3,27)	0	p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001 p <sup>3</sup> >0,05
Асептичний некроз голівки стегнової кістки	1 (0,3)	0	0	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05
Токсичний гепатит	2 (0,60)	0	0	p <sup>1</sup> >0,05 p <sup>2</sup> >0,05 p <sup>3</sup> >0,05

p<sup>1</sup> — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>2</sup> — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

p<sup>3</sup> — порівняння 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

Безпосередня загальна ефективність лікування хворих 2-ї досліджуваної групи становила 94,64%. Повної ремісії досягнуто у 86,79% хворих, часткової — у 9,43%, стабілізацію захворювання відзначено в 3,77% випадків. Прогресування на фоні терапії виявлено у 2 (5,36%) пацієнтів.

Показник загальної безпосередньої ефективності у пацієнтів контрольної групи був значно нижчим (83,02%) порівняно з досліджуваними групами ( $p < 0,05$ ). Частота повних ремісій — 77,27%, часткових ремісій — 15,91%, стабілізацію захворювання відзначено у 3 (6,82%) пацієнтів. Прогресування ЛХ зафіксовано в 9 (16,98%) випадках.

## ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЛХ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ГРУПИ

Лікування пацієнтів супроводжувалося токсичністю різного ступеня у всіх досліджуваних групах. У середньому загальна токсичність спостерігалася при проведенні 529 курсів ХТ (53,76%).

Пацієнти 1-ї досліджуваної групи сумарно отримали 330 курсів ХТ за програмою ВЕАСОРР-esc.

Загальну токсичність терапії в 1-й групі відзначено при проведенні 83,3% курсів ХТ.

Хворим 1-ї досліджуваної групи з 9-го дня курсу ПХТ (9; 10; 11-й день — з метою профілактики та корекції нейтропенії) вводили КСФ. Фебрильну нейтропенію зафіксовано у 7 (13,7%) пацієнтів.

Загальну токсичність терапії в 1-й групі виявлено при проведенні 83,03% курсів ПХТ.

Серед зареєстрованих видів токсичності переважала гематологічна різного ступеня, яка розвинулася при проведенні 222 (67,27%) курсів ХТ. У 8 (15,67%) пацієнтів з огляду на виражену токсичність курс ХТ був змінений, і проводили лікування за програмою АВВД або ВЕАСОРР-базовий.

Анемія III–IV ступеня виникла в 23,94% випадків, нейтропенія III–IV — в 58,31%, тромбоцитопенія III–IV — в 13,36%, фебрильна нейтропенія — в 3,64% випадків (табл. 4). Середнє значення ступеня тяжкості анемії становить  $2,19 \pm 0,11$ , нейтропенії —  $3,56 \pm 0,08$ , тромбоцитопенії —  $1,85 \pm 0,09$ .

Пацієнти 2-ї досліджуваної групи сумарно отримали 336 курсів ХТ за програмою ВЕАСОРР-esc і АВВД.

Хворим 2-ї досліджуваної групи після проведення 1-го та 2-го курсів ПХТ (за програмою ВЕАСОРР-esc) з 9-го дня курсу протягом 3 днів вводили КСФ. Фебрильну нейтропенію відзначено у 4 (8,3%) пацієнтів.

Загальна токсичність терапії в 2-й групі спостерігалася при проведенні 63,09% курсів ПХТ.

Серед зареєстрованих видів токсичності у 2-й групі, так само як і в 1-й групі,

переважала гематологічна. При проведенні 169 (50,29%) курсів ХТ розвинулася гематологічна токсичність того чи іншого ступеня.

Анемія III–IV ступеня розвинулася в 3,57% випадків, нейтропенія III–IV — в 24,10%, тромбоцитопенія III–IV ступеня не зафіксована, фебрильна нейтропенія виникла в 6 (1,78%) пацієнтів. Середнє значення ступеня тяжкості анемії становить  $1,18 \pm 0,1$ , нейтропенії —  $2,68 \pm 0,07$ , тромбоцитопенії —  $1,0 \pm 0,09$ .

Пацієнти контрольної групи, яким проводили лікування за програмою АВВД, отримали 318 курсів ПХТ. Небажаних явищ відзначено значно менше, ніж в досліджуваних групах. Загальна

токсичність терапії в контрольній групі становить 15,09%.

Гематологічну токсичність спостерігали при проведенні 12,89% курсів ХТ. Анемію III–IV ступеня виявлено в 1,26% випадків, нейтропенію III–IV — в 3,77%, проявів тромбоцитопенії III–IV і фебрильної нейтропенії не зафіксовано.

Негематологічна токсичність найбільш вираженою була в 1-й досліджуваній групі — в 67,88% випадків, у 2-й групі — у 51,48% пацієнтів і в контрольній групі — в 11,63% хворих ( $p < 0,01$ ) (табл. 5).

Найбільш частими проявами негематологічної токсичності були нудота

Таблиця 6. Негематологічна токсичність терапії

Прояви негематологічної токсичності	1-ша досліджувана група, n (%) (N=55)	2-га досліджувана група, n (%) (N=56)	Контрольна група, n (%) (N=53)	$p^1$ $p^2$ $p^3$
Стоматит	18 (32,73)	7 (12,5)	2 (3,77)	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,05$
Езофагіт	4 (7,27)	2 (3,57)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Назофарингіт, трахеїт, бронхіт	9 (16,36)	5 (8,93)	3 (5,66)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Інфекції придаткових пазух носа	1 (1,82)	1 (1,78)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Пневмонія	2 (3,64)	2 (3,57)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Інфекції сечовидільної системи	2 (3,64)	1 (1,78)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Інфекції шкіри та м'яких тканин (парапроктит, абсцес аксиллярної ділянки)	2 (3,64)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Флебіт	4 (7,27)	1 (1,78)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Герпес	4 (7,27)	3 (5,35)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Нудота/блювання	24 (43,63)	20 (35,71)	6 (12,5)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
Ентеропатія	4 (7,27)	2 (3,57)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Парез кишечника	1 (1,82)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Алопеція	38 (69,10)	33 (58,93)	18 (33,96)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
Периферична сенсорна нейропатія	7 (12,73)	5 (8,93)	3 (5,66)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
Асептичний некроз головки стегнової кістки	1 (1,82)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Токсичний гепатит	2 (3,64)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$

$p^1$  — порівняння 1-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

$p^2$  — порівняння 2-ї досліджуваної групи і контрольної групи;

$p^3$  — порівняння 1-ї та 2-ї досліджуваних груп.

і бльовання різного ступеня вираженості (табл. 6). При лікуванні за схемою BEACOPP-esc нудоту і бльовання зафіксовано у 43,63% хворих, при терапії за програмою 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD — у 35,12% пацієнтів. У контрольній групі зазначені небажані явища спостерігали у 12,5% пацієнтів ( $p < 0,01$ ).

Інфекційні ускладнення відзначали у 23,64% хворих 1-ї групи, у 14,28% — 2-ї групи та у 2,52% — контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

Стоматит розвинувся після проведення курсу BEACOPP-esc у 32,73% пацієнтів, після застосування терапії за програмою 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD — у 12,5% пацієнтів, в контрольній групі — у 3,77% випадків ( $p < 0,01$ ).

Периферичну сенсорну нейропатію в 1-й досліджуваній групі зафіксовано у 7 (12,73%) пацієнтів, у 2-й групі — у 5 (8,93%). У контрольній групі периферична сенсорна нейропатія розвинулася у 3 (5,66%) хворих.

Після проведення курсу BEACOPP-esc у 2 (3,64%) пацієнтів діагностовано токсичний гепатит, у 1 (1,82%) — парез кишечника, ще в 1 (1,82%) — асептичний некроз головки стегнової кістки.

## ВИСНОВКИ

1. Терапія хворих на ЛХ групи проміжного ризику за схемами 6 циклів BEACOPP-esc і 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD є ефективним підходом у лікуванні пацієнтів цієї категорії. Безпосередня загальна ефективність лікування пацієнтів із ЛХ групи проміжного ризику за програмою 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD становила 94,64%, а при лікуванні

за програмою 6 циклів BEACOPP-esc — 96,36%.

2. Ефективність лікування хворих на ЛХ групи проміжного ризику за програмою ABVD сягала 83,02%, що значно нижче, ніж в 1-й і 2-й досліджуваних групах (96,36 і 94,64% відповідно;  $p < 0,05$ ).

3. Рівень токсичності терапії у пацієнтів із ЛХ групи проміжного ризику за програмою 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD був нижчим, ніж при лікуванні за програмою 6 циклів BEACOPP-esc. Загальна токсичність терапії в групі BEACOPP-esc відзначена при проведенні 83,03% курсів, у групі BEACOPP-esc + ABVD — при застосуванні 63,09% курсів ПХТ і в контрольній групі — у 15,09% випадків ( $p < 0,001$ ).

4. Лікування хворих на ЛХ групи проміжного ризику з використанням програми 2 цикли BEACOPP-esc + 4 цикли ABVD за ефективністю зрівняне з режимом 6 циклів BEACOPP-esc, але має нижчий профіль токсичності.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Diehl V., Josting A. (2004) Years German Hodgkin Study Group. *Munich: Medizin & Wissen*, 2004.
- Демина Е.А. (2008) Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клин. онкогематол.*, 1(2): 114–118.
- Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's. *N. Engl. J. Med.*, 348: 2386–2395.
- Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2011) Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. За ред. І.Б. Щепотина. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 12: 73–74.
- Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. (2009) Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study. *J. Clin. Oncol.*, 27: 4548–4554.
- Lister T.A., Crowther D. (1990) Staging for Hodgkin's disease. *Semin. Oncol.*, 17(6): 696–703.

7. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. (2003) Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 348(24): 2396–2406.

8. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. (1975) Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*, 36(1): 252–259.

9. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. et al. (2004) ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J. Clin. Oncol.*, 22(14): 2835–2841.

10. Horning S.J. (2007) Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*: 197–203.

11. Horning S.J., Hoppe R.T., Advani R. et al. (2004) Efficacy and late effects of Stanford V chemotherapy and radiotherapy in untreated Hodgkin's disease: mature data in early and advanced stage patients. *Blood*, 104: 92a (Abstr. 308).

12. Diehl V., Haverkamp H., Mueller R.P. et al. (2008) 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 lymphoma (HL): final analysis of the randomised HD12 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*, 112(11): 1558.

13. Steber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. (2003) 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.*, 21(9): 1734–1739.

14. Engert A., Haverkamp H. et al. (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 379: 1791–1799.

15. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 25(5): 579–586.

16. Engert A., Franklin J., Eich H.T. et al. (2007) Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favorable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD7 Trial. *J. Clin. Oncol.*, 10: 3495–3502.

17. Engert A., Diehl V., Pluetschow A. et al. (2009) Two cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy with 20 Gray (Gy) the new standard of care in the treatment of patients with early-stage Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10. *Blood*, 114: 22.

18. Diehl V., Franklin J., Pfistner B., Engert A. (2007) German Hodgkin Study Group. Ten-year results of a German Hodgkin Study Group randomized trial of standard and increased dose BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma (HD9). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstr.)*, 25(18): LBA8015.

## Результаты многоцентрового рандомизированного исследования по изучению эффективности и токсичности терапии у больных лимфомой Ходжкина группы промежуточного риска

А.А. Амдиев<sup>1</sup>, И.А. Крячок<sup>2</sup>, И.Б. Тютюренко<sup>2</sup>, Т.В. Кадникова<sup>2</sup>, Е.М. Алексик<sup>2</sup>, Е.О. Ульященко<sup>2</sup>, О.И. Новосад<sup>2</sup>, Е.С. Филоненко<sup>2</sup>, Е.В. Кушевой<sup>2</sup>, Я.В. Пастушенко<sup>2</sup>, Т.В. Скрипец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Крымское республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова», Симферополь

<sup>2</sup>Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** В данной статье представлен анализ непосредственных результатов комплексного лечения 111 пациентов с лимфомой Ходжкина группы промежуточного прогноза (стадии IIA и IIB с наличием одного и более факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания), которое было проведено на базе Национального института рака (Киев) и Крымского республиканского учреждения «Онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова» (Симферополь) с 2009 по 2014 г. (исследуемая когорта). Лечение больных лимфомой Ходжкина группы промежуточного риска с использованием 2 циклов BEACOPP-esc + 4 циклов ABVD по эффективности сравнимо с режимом BEACOPP-esc, однако имеет значительно лучший профиль токсичности.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, химиотерапия, эффективность терапии, токсичность терапии.

## Results of a multicenter randomized study on the efficacy and toxicity of therapy in patients with Hodgkin's lymphoma of intermediate-risk group

А.А. Амдиев<sup>1</sup>, И.А. Крячок<sup>2</sup>, И.Б. Тютюренко<sup>2</sup>, Т.В. Кадникова<sup>2</sup>, О.М. Алексик<sup>2</sup>, К.О. Ульященко<sup>2</sup>, О.И. Новосад<sup>2</sup>, К.С. Филоненко<sup>2</sup>, Е.В. Кущевыч<sup>2</sup>, И.В. Пастушенко<sup>2</sup>, Т.В. Скрипец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Crimean Republican Institution «Clinical Oncological Dispensary named after V.M. Efetov», Simferopol

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** This article presents the analysis of the immediate results of complex treatment of 111 Hodgkin's lymphoma patients from intermediate prognostic group (stage IIA and IIB with the presence of one or more unfavorable factors), who were treated at the National Cancer Institute (Kyiv) and the Crimean Republican Institution «Clinical Oncological Dispensary named after V.M. Efetov» (Simferopol) from 2009 to 2014 (study group). Efficiency of treatment of the patients with intermediate-risk Hodgkin's lymphoma with 2 cycles of BEACOPP-esc + 4 cycles of ABVD is similar with 6 cycles of BEACOPP-esc, but has a much lower toxicity profile.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, efficiency of the therapy, toxicity of the therapy.